

А.В. Пушкарев¹, К.В. Меньшиков^{1,2}, В.А. Пушкарев^{1,2}, А.В. Султанбаев¹, М.Г. Галеев¹
**РОЛЬ НАСЛЕДСТВЕННЫХ ФАКТОРОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ
 РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

¹ГАОУ «Республиканский клинический онкологический диспансер» МЗ РБ, г. Уфа
²ФГБОУ «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

Наследственный рак молочной железы (нРМЖ) является одной из самых распространенных генетических патологий, встречается в 15-20% от всех случаев РМЖ и в основном опосредован мутациями в генах BRCA 1/2. У небольшого количества больных данное заболевание связано с мутациями в генах CHEK2, TP53, MSH 2, ATM, PTEN, NBS1, BRIP1, PALB2, BARD1, STK11, MLH1, BLM, CDH1, RAD50, на их долю приходится от 5 до 10% всех случаев. В обзоре представлены данные о мутациях в генах различной степени пенетрантности РМЖ. Чрезвычайно важным является индивидуальный подход в плане диагностики, лечения и внедрения профилактических методов. Распространенность мутаций в представленных генах значительно варьирует в зависимости от принадлежности к этническим группам и географическому региону. Раннее выявление нРМЖ является серьезной проблемой, поэтому необходимость молекулярно-генетической диагностики в практической онкологии является очевидной.

Цель нашей работы – представить современные литературные данные, касающиеся роли наследственных факторов в патогенезе РМЖ, систематизировать понимание механизмов возникновения, биологических особенностей злокачественных опухолей молочной железы на основе достижений молекулярной биологии и генетики. В обзор включены статьи из баз данных PubMed, eLibrary, в которых отражены генетические исследования по нРМЖ. Установление генетического фактора риска развития нРМЖ позволит индивидуализировать тактику лечения, внедрить профилактические методы и предотвратить рост заболеваемости данной патологии.

Ключевые слова: наследственный рак молочной железы, генетические факторы, мутации BRCA 1/2, диагностика, лечение, профилактика.

A.V. Pushkarev, K.V. Menshikov, V.A. Pushkarev, A.V. Sultanbaev, M.G. Galeev

**THE ROLE OF HEREDITARY FACTORS
 IN THE PATHOGENESIS OF BREAST CANCER**

Hereditary breast cancer is one of the most common genetic pathologies, accounting for 15-20% of all breast cancer cases and is mainly due to mutations in BRCA 1/2 genes. In a little amount of patients this disease is connected with mutations of genes CHEK2, TP53, MSH 2, ATM, PTEN, NBS1, BRIP1, PALB2, BARD1, STK11, MLH1, BLM, CDH1, RAD50, accounting for 5-10% of all cases. This review presents data on mutations in genes of different penetration of breast cancer. An individual approach is extremely important in terms of diagnosis, treatment and the introduction of preventive methods. The prevalence of mutations in the presented genes varies significantly depending on ethnicity and geographic region. The early detection of hereditary cancer is a serious problem, so the need for molecular genetic diagnosis in practical oncology is obvious.

The aim of our study is to present current literature data on the role of hereditary factors in the pathogenesis of breast cancer, to systematize the understanding of the mechanisms of occurrence, biological features of breast cancer based on the achievements of molecular biology and genetics. The review includes articles from the PubMed, eLibrary database, which reflected genetic studies and data on breast cancer. Establishing a genetic risk factor for the development of breast cancer will allow individualizing treatment tactics, introducing preventive methods and preventing an increase in the incidence of this pathology.

Key words: hereditary breast cancer, genetic factors, BRCA 1/2 mutations, diagnosis, treatment, prevention.

В настоящее время изучение злокачественных заболеваний органов репродуктивной системы женщин высоко актуально. В условиях, когда уменьшается рождаемость и растет уровень общей смертности населения в нашей стране, вопросы профилактики, ранней диагностики и успешного лечения злокачественных опухолей приобретают особое значение.

Лидирующее место среди онкологической патологии занимает рак молочной железы (РМЖ). По материалам, опубликованным в рамках Международного агентства по изучению рака (МАИР), в мире ежегодно выявляется порядка 2100000 новых случаев РМЖ, из которых около 600000 случаев имеют летальный исход [1-3]. В Российской Федерации в 2018 году было взято на учет 64544 пациенток РМЖ, находились на учете на конец 2018 года 692297 женщин, на 100 тыс. населения показатель заболеваемости равнялся 471,5, ле-

тальность составляла 3,0%. В течение последних 10 лет стандартизированный показатель заболеваемости продемонстрировал прирост 19,9% [2,4,5]. Несмотря на совершенствование методов диагностики и лечения РМЖ, ежегодно в России от данной болезни умирает около 23000 женщин [6]. Заболеваемость РМЖ варьирует в разных странах: высокая у женщин Северной Америки и Западной Европы, приблизительно в 8 раз ниже среди женщин Японии и Китая [6,13]. Среди всех онкологических заболеваний РМЖ относят к одному из самых частых наследственных форм рака (от 5 до 10% случаев) [2].

Представленные статистические данные являются важнейшими в разработке приоритетов, направленных на улучшение ранней диагностики, лечения и профилактики этого заболевания. РМЖ является чрезвычайно опасной патологией, из-за которой умирает

большое количество пациенток. Актуальна возможность продления жизни данной категории пациенток. Достаточно востребованным в этом направлении является выявление женщин с отягощенной наследственностью. При имеющейся предрасположенности к РМЖ риск развития его существенно выше при наличии отягощенного семейного анамнеза, а максимальный риск отмечен для носителей значимых герминальных мутаций. Большое значение для профилактики, ранней диагностики и планирования соответствующего лечения РМЖ имеет понимание механизмов возникновения и биологических особенностей опухолевого роста, которое основано на достижениях в области молекулярной биологии и генетики и рассматривается как сложный процесс различных клеточных мутаций и изменений в геноме. Наследственно обусловленные формы РМЖ, отличные от спорадических по течению, нуждаются в индивидуальном подходе в плане диагностики, тактики лечения, разработки и внедрения профилактических методов [2,8].

Одним из значительных результатов молекулярно-генетических исследований нРМЖ явилось обнаружение гена BRCA1 (Breast Cancer Associated Gene) в 1994 году, а годом позже второго гена BRCA2 [9,10]. Последовательность генов BRCA1 и BRCA2 кодируют различные белки. Эти два гена демонстрируют крайне важную роль в поддержании целостности генома, а также в процессах его восстановления [12]. РМЖ, как известно, относится к гетерогенным опухолям и герминальные мутации обуславливают наследственное предрасположение к ним [13]. Исследованные мутации BRCA1 и BRCA2 дают надежду к реальному снижению заболеваемости и смертности от РМЖ.

На сегодняшний день установлено, что почти у трети больных РМЖ герминальные мутации генов BRCA1 и BRCA2 не представлены в спектре наследственных форм, так как выявлены другие гены, изменения в которых приводят к образованию опухолей [14]. У небольшого количества больных с РМЖ начало заболевания связано с мутациями в генах CHEK2, NBS1, TP53. У остальных пациенток РМЖ имеет спорадический характер [14-17]. В настоящее время установлено более нескольких тысяч различных вариантов генов, имеющих отношение к повышенному риску развития РМЖ [16,17]. Значительная часть (до 90-95%) нРМЖ связана с мутациями в генах BRCA1 и BRCA2 (аутосомно-доминантный тип нРМЖ) [11,18,19].

В настоящий момент выявлено более 1500 мутаций BRCA1 и более 1380 мутаций BRCA2. Наиболее часто встречающимися мутациями в гене BRCA1 являются 185delAG, 5382insC, 4427T>C; в гене BRCA2 – 6174delT, H372N, 10590A> C, delTT [20-22].

Распространенность мутаций генов BRCA1/2 в общей популяции различна, предположительно 1 на 800 или 1 на 1000 женщин соответственно [12]. Установлено, что чаще всего наследуется мутация одного аллеля или копии BRCA1/2, которая происходит по аутосомно-доминантному принципу с высокой пенетрантностью гена. По мнению некоторых авторов, в том числе Любченко Л.Н. и др., риск развития РМЖ в течение жизни с мутацией генов BRCA 1/2 имеют от 60 до 74% женщин [11,15,19].

Злокачественные заболевания молочных желез могут развиваться в результате мутаций в генах: BRCA1, расположенном на длинном плече 17-й хромосомы, и BRCA2, который находится на длинном плече 13-й хромосомы [15,23]. Ген BRCA1 был выделен путем позиционного клонирования. По многочисленным исследованиям установлено, что его положение в геноме представлено 22 кодирующими и 2 некодирующими экзонами. Ген BRCA 1 является кодирующим белком, состоящим в свою очередь из 1863 аминокислот. Участок хромосомы 17q21 по публикациям многих авторов часто подвергается делециям, которые могут быть как соматическими, так и зародышевыми, что может привести к развитию спорадических или наследственных форм РМЖ [7,15,24]. Расположение гена BRCA2 в 13-й хромосоме (13 q12-13) известно достаточно давно. Он состоит из 26 кодирующих и 1 некодирующего экзона и 26 интронов. Этот ген кодирует белок с 3418 аминокислотами [23]. Гены BRCA1 и BRCA2 являются генами-супрессорами, которые в свою очередь обеспечивают негативную регуляцию клеточной пролиферации. Злокачественное перерождение клетки – это процесс, связанный с инактивацией обоих аллелей генов как BRCA1, так и BRCA2. Частота обнаружения данных генов значительно выше в клетках в момент дифференцировки во время G1- и S-фазы клеточного цикла [25,26]. Репарация ДНК, транскрипция, регуляция клеточного цикла и убиквитинирование белков – это важнейшие задачи гена BRCA1. По мнению многих авторов при увеличении числа мутаций в коротких участках генов происходит в дальнейшем потеря их основных функций. Ответственность гена BRCA2 за кодирование белка,

отвечающего за репарацию, то есть восстановление ДНК, не вызывает сомнений. Изменение структуры ДНК вследствие мутации приводит к нарушению рамки считывания, образованию укороченной формы белка BRCA, который не может выполнять свою основную репаративную функцию. Риск возникновения злокачественных опухолей молочных желез почти на 60% увеличивается при наличии мутаций в описанных выше генах [27]. Механизм действия гена BRCA1 связан с туморсупрессией в эпителии молочной железы в результате взаимодействия с альфа-рецепторами эстрогенов (α -RE), что угнетает их транскрипционную активность из-за блокирования ДНК-связывающего элемента. В результате нарушения взаимодействия мутации BRCA1 с α -RE активизируется канцерогенез, возрастает пролиферация клеток РМЖ. Выявлена корреляция между экспрессией BRCA1 и различными параметрами опухоли: размер, степень злокачественности, состояние лимфатических узлов [10,24,27].

Выявление РМЖ у женщин, наследующих мутацию гена BRCA1, чаще приходится на возраст после 35-39 лет, у женщин, носительниц мутации гена BRCA2, – 2 пика: 43 года и 54 года [11,28]. К 50-летнему возрасту более 50% женщин, носителей мутаций генов BRCA, имеют реализованный РМЖ [29,30]. Публикации некоторых авторов указывают на значительный риск (более 60%) развития синхронных опухолей молочной железы у носительниц мутации гена BRCA1 в возрасте до 70 лет. Риск развития рака второй молочной железы у носительниц мутации BRCA1, больных РМЖ, в 1,5 раза больше, чем у носительниц мутации BRCA2 [18,31-33].

Рак молочной железы, связанный с мутациями генов BRCA1 и BRCA2, имеет более высокий индекс Ki67, что соответствует агрессивным опухолям. Чаще выявляются степень злокачественности, соответствующая Grade III. Принято считать, что обусловленные патологическим BRCA-генотипом злокачественные опухоли демонстрируют короткий период удвоения роста опухоли [34]. Разнообразен патогистологический фенотип BRCA- обусловленных форм РМЖ. Рак молочной железы у пациенток, носительниц герминальных мутаций в гене BRCA1, в большинстве случаев обуславливает развитие инвазивного неспецифического процесса. По мнению некоторых авторов от 5 до 15% герминальных мутаций в гене BRCA1 вызывают опухоль, представленную низкодифференцированными клетками с доминирующей лимфоидной инфильтрацией.

Этот тип опухоли имеет название медулярный рак. От 70 до 80% злокачественных опухолей молочной железы, связанных с BRCA1 мутацией, являются трижды негативными (ER, PR, HER2/neu). По данным некоторых исследований от 9 до 28% ранних трижды негативных злокачественных опухолей молочной железы в свою очередь связаны с мутацией BRCA1 [33]. BRCA2-ассоциированные опухоли не обладают стандартным патологическим фенотипом. Они чаще представлены инвазивным раком неспецифического типа (76-83%), реже – инвазивным дольковым раком (8,4%) и медулярным раком (2,2%) [34,35,36].

Полиморфизм в структуре генов, таких как CHEK2, TP53, MSH 2, ATM, PTEN, NBS1, BRIP1, PALB2, BARD1, STK11, MLH1, BLM, CDH1, RAD50, описан рядом авторов. На эти гены приходится от 5 до 10% всех случаев нРМЖ [37,38]. Ввиду незначительного риска развития у пациенток опухоли, ассоциированной с изменениями в эти генах, рекомендации по ранней диагностике, лечению и профилактике для данной категории больных нРМЖ в настоящее время не разработаны [37]. В наши дни продолжают поиски новых генов предрасположенности к РМЖ ввиду того, что не все случаи нРМЖ связаны с мутациями в генах BRCA 1/2 [8].

Интересным фактом является то, что распространенность мутаций генов BRCA1 и BRCA2 значительно варьирует в зависимости от этнической группы и географии региона. По мнению Foulkes W.D. et al. у некоторых народностей эти мутации встречаются чаще, чем у других («эффект основателя» - founder effect) [39]. Мутации в зависимости от популяции описаны у коренных жителей и среди евреев – ашкенази Швеции, Исландии, Испании, Германии, Италии. Следующие мутации: 5382 insC и 185delAG в гене BRCA1, 6174delT в гене BRCA2 определяются чаще всего у евреев - ашкенази. У жителей Исландии выявляется повреждение 999 del 5 в гене BRCA2, в Италии – мутация 7309 del A и делеция 7007G >A в экзонах 14 и 13 гена BRCA2. В Польше и некоторых странах Восточной Европы преимущественно со славянским населением чаще встречаются мутации в гене BRCA1- 5382 insC, 300T>G(C61G), 4153 del A [40,41]. В РФ чаще всего встречается восемь мутаций генов BRCA1/2, которые достигают до 90% всего спектра – это 4153delA, 5382 insC, 185delAG, 2080 delA, 3819delGTAAA, 3875delGTCT, 300T>G(Cys61Gly), 6174delT [2].

По всей видимости, женщины других этнических групп, проживающих в РФ, имеют

несколько отличный от славян спектр founder-мутаций в генах BRCA1/2. По этой причине применяемые диагностические процессы по выявлению наиболее распространенных в славянской популяции founder-мутаций обуславливают ложноотрицательные результаты. По данным Бармишевой М.А., в Республике Башкортостан мутация 5382 insC в гене BRCA1 распространена не более 4%. По мнению Федоровой С.А., среди жительниц Якутии мутации 5382 insC, 4153 del A в гене BRCA1, характерные для славянской популяции, не обнаружены. Это указывает на преимущество восточно-евразийского компонента митохондриального ДНК (мтДНК) в хромосомах генофонда у жителей восточных территорий РФ [44-47]. Разновидности полиморфизма гена BRCA1 среди славянского населения в регионах РФ характеризуются пятью значимыми изменениями, из них наиболее часто встречающиеся мутации находятся в 20-м экзоне гена 5382 insC и составляют до 80% мутаций в гене BRCA1 и до 60% от общего количества полиморфизма генов BRCA1/2 [14-16,42,43]. Несмотря на то, что для некоторых территорий РФ выявлены наиболее распространенные «этнические» мутации, такие факторы, как межрасовые браки, миграция населения, несколько усложняют тестирование, что не утрачивает актуальность проблемы [38,48,49].

Молекулярно-генетическое исследование формирует группы высокого онкологического риска, прежде всего это носители мутаций 5382insC в гене BRCA1. Эта когорта составляет 4,4% от всех больных РМЖ. К этой же группе относится более 50% родственников, носителей мутации (первой степени родства). В группе с представленными выше мутациями почти у 18% от всех выявленных носителей мутации в течение 3 лет возникли злокачественные новообразования. Отсюда следует, что постоянное наблюдение за пациентами группы высокого риска дает возможность выявить у них злокачественный процесс на начальной стадии и произвести радикальное лечение больных, тем самым увеличить продолжительность и улучшить качество жизни [32]. Профилактика онкологических заболеваний с определением группы высокого риска и своевременным оказанием медицинской помощи позволяет уменьшить смертность от онкозаболеваний, получить экономическую выгоду от внедрения методов молекулярно-генетического мониторинга [50].

Среди женщин в возрасте до 70 лет риск возникновения спорадического РМЖ состав-

ляет примерно 1:10, у женщин, имеющих родственников первой степени родства с этим онкозаболеванием, он может увеличиться в 1,5-3 раза. Риск развития РМЖ зависит от ряда факторов: числа близких родственников с данным заболеванием, степени родства, а также возраста манифестации процесса [51]. У женщин с высокопенетрантными мутациями в генах BRCA1/2 резко возрастает риск развития РМЖ [23]. У таких женщин риск развития РМЖ до 70 лет составляет 60-70% [24]. Наследование предрасположенности к развитию РМЖ, обусловленного носительством мутаций BRCA1/2, происходит по ауто-сомно-доминантному типу [51,52], т. е. вероятность наследования значимой герминальной мутации составляет 50%. Причем, передача мутации возможна и по материнской, и по отцовской линиям [8].

К клиническим признакам проявления нРМЖ относят: возраст пациенток до 50 лет, первично-множественные поражения молочной железы и яичников, двустороннее поражение молочных желез. BRCA1-ассоциированный РМЖ чаще всего представлен тройным негативным подтипом, а BRCA2-ассоциированный рак – люминальным HER2- негативным вариантом заболевания [2,37,53].

Ранняя диагностика РМЖ у женщин, носительниц мутаций генов BRCA, является серьезной проблемой. Маммография является «золотым стандартом» скрининга опухолей молочной железы у женщин постменопаузального возраста, и её эффективность для выявления BRCA-ассоциированных форм рака является низкой. Это обусловлено тем, что значительная часть генетически зависимого РМЖ возникает у женщин репродуктивного возраста. Репродуктивный возраст характеризуется высоким уровнем женских половых гормонов. В доменопаузальном периоде, а особенно до 30-35 лет ткань молочных желез отличается достаточно высокой степенью рентгенологической плотности, что затрудняет выявление опухолей при помощи стандартной маммографии. Варианты злокачественных опухолей молочной железы, обусловленные BRCA-мутацией, имеют некоторые особенности гистологического строения, которое незначительно отличается по уровню рентгенологической плотности от нормальных тканей [54,55]. Методом выбора в диагностике РМЖ у женщин с мутациями генов BRCA является магнитно-резонансная томография (МРТ). Чувствительность метода близка к 100%, специфичность не более 70%.

Ультразвуковые исследования (УЗИ) раннего рака не применяются ввиду низкой эффективности [56-60].

В настоящее время существует несколько направлений ведения пациенток с генетической предрасположенностью к развитию РМЖ. К ним относятся: регулярные профилактические осмотры и обследование, которые проводятся чаще, чем у лиц, не имеющих наследственных факторов. Возможна лекарственная профилактика, так называемая риск-редуцирующая терапия. В наиболее продвинутых случаях может рассматриваться вопрос о проведении хирургической профилактики. Самообследование молочных желез играет самую важную роль в профилактике РМЖ. Регулярные осмотры врача-маммолога, МРТ молочных желез и органов малого таза также необходимы [57]. К лекарственным методам относится поиск способов химиопрофилактики РМЖ [61-65]. Установлен факт снижения почти в 2 раза риска РМЖ у BRCA-носительниц выполнение в детородном возрасте овариэктомии, что связано с устранением источника женских половых гормонов [61]. Самым эффективным методом первичной профилактики РМЖ является профилактическая мастэктомия. Наиболее крупные исследования по оценке эффективности риск-редуцированных мастэктомий проведены в клинике Мейо (США), где подобные операции выполняются с 1960 года. Уменьшение риска развития злокачественной опухоли молочной железы при выполнении двусторонней мастэктомии продемонстрировало результаты от 89,5 до 94,0% [66,67]. Отбор пациенток к выполнению этой группы операций различается в разных странах. По данным American Cancer Society (2012), показаниями к опера-

ции являются наличие хотя бы одного из перечисленных факторов: мутация генов BRCA, односторонний РМЖ в анамнезе, отягощенный семейный анамнез (наличие РМЖ у нескольких близких родственников), обнаружение в биоптате ткани молочной железы дольковой карциномы *in situ* [68]. National Comprehensive Cancer Network (2017) рекомендует выполнять профилактические мастэктомии женщинам с носительством мутаций в генах BRCA1/2 и тем более с отягощенным семейным анамнезом [69]. На основании рекомендаций National Cancer Institute (США) показаниями к проведению риск-редуцирующей мастэктомии являются мутации генов BRCA1/2, TP53, PTEN, отягощенный семейный анамнез без мутации генов (единичные родственники первой линии родства и/или многочисленные родственники с наличием в анамнезе РМЖ или рака яичников) [70,71].

Исходя из вышеизложенного, имеются определенные успехи в изучении генетических факторов патогенеза РМЖ. Существенный шаг к выявлению новых потенциальных молекулярных мишеней уже совершен. Необходимость молекулярной диагностики в практической онкологии является очевидной. Нет опасения в том, что потребность в соответствующих тестах будет ежегодно увеличиваться по мере расширения арсенала противоопухолевых лекарств, применяемых в лечении опухолей молочной железы.

Установление генетического фактора риска развития РМЖ позволит персонализировать тактику лечения и внедрить профилактические методы, позволяющие предотвратить развитие и стабилизировать рост заболеваемости данной онкопатологии.

Сведения об авторах статьи:

Пушкарев Алексей Васильевич – врач-онколог ГАУЗ РКОД МЗ РБ. Адрес: г. Уфа, пр. Октября, 73/1. E-mail: lesnarushkaryov@mail.ru.

Меньшиков Константин Викторович – к.м.н., доцент кафедры онкологии и патологической анатомии ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: kmenshikov80@bk.ru.

Пушкарев Василий Александрович – д.м.н., профессор кафедры онкологии и патологической анатомии ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина 3. E-mail: pushkarev@gmail.com.

Султанбаев Александр Валерьевич – к.м.н., заведующий отделом химиотерапии ГАУЗ РКОД МЗ РБ. Адрес: г. Уфа, пр. Октября, 73/1. E-mail: sovaar@rambler.ru.

Галеев Марат Галиакбарович – к.м.н., заведующий V хирургическим отделением ГАУЗ РКОД МЗ РБ. Адрес: г. Уфа, пр. Октября, 73/1.

ЛИТЕРАТУРА

1. Эндокринно-чувствительные опухоли репродуктивной системы: руководство для врачей/И.В.Высоцкая [и др.]. – М.: Изд-во мед. кн. (СИМК), 2014. – 126 с.
2. Имянитов Е.Н. Наследственный рак молочной железы// Практическая онкология. – 2010. – № 11(4). – С:258-266.
3. Антоненкова, Н.Н. Эпидемиологические и генетические аспекты злокачественных новообразований органов женской репродуктивной системы//Наука и инновация. – 2006. – №11(45). – С.35-40.
4. Marchbanks P.A., McDonald I.A., Wilson H.G. Oral contraceptives and the risk of breast cancer.N.Engl.J.Med. 2002; 346:2025-32.
5. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М.; МНИОИ им. П.А. Герцена-филиал ФГБУ «МНИЦ радиологии» МЗ России. – 2019. – 236 с.
6. Висковатых, А.В. Оценка распространённости BRCA-ассоциированного рака молочной железы в Москве в рамках байесовского подхода // Альманах клинической медицины. – 2019. – № 47(8). – С. 691-701.

7. Лаптиев, С.А. Медико-генетическое консультирование при наследственных формах рака молочной железы и рака яичников/С.А. Лаптиев, М.А. Корженевская, А.П. Соколенко, А.Г. Иевлева, Е.Н. Имянитов // Учёные записки СПбГМУ им. акад. Н.П.Павлова. – 2018. – Т. XXV, №2. – С. 7-18.
8. Киселёв В.И., Муйжнек Е.Л. Наследственный рак и современные возможности лекарственной коррекции генетических дефектов. – М. – 2011. – Изд-во: ЗАО «МираксФарма» – 16 с.
9. Снигирёва, Г.П. Алгоритм молекулярно-генетического обследования для выявления наследственного BRCA-ассоциированного рака молочной железы /Г.П. Снигирёва, В.А. Румянцева, Е.И. Новикова, Н.Н. Новицкая, Е.Н. Тельшева [и др.]// Альманах клинической медицины. – 2019. – №47 (1). – С. 54-65.
10. Chesire D.M., Dunn T.A., Eving C.M.. Identification and aryl hydrocarbon receptor. *Cancer Res.* 2004; 64 (7), 2523-2533.
11. Любченко, Л.Г. Клинико-генетическая гетерогенность семейного рака молочной железы /Л.Г. Любченко, Р.Ф. Гарькавцева// Современная онкология. – 2004. – №6(2). – С. 67-9.
12. Narod S.A. BRCA1 and BRCA2: 1994 and beyond // *Nat. Rev. Cancer.* – 2004. – V.4. – P. 665- 676.
13. Easton D., Ghonssaini M., Fletcher O., Genome-wide association analysis identifies three new breast cancer susceptibility loci. *Nat. Genet.*2012; 44 (3): 312-318.
14. Susptsin E.N.,Sherina N.Y., Ponomariova D.N.,Sokolenko A.P.,Iyevleva A.G., Gorodnova T.V., Zaitseva O.A., Yatsuk O.S., Togo A.V., Tkachenco N.N., Shiynov G.A., Lobeiko O.S., Krylova N.Y., Matsko D.E., Maximov S.Y., Urmantcheyeva A.F., Porchanova N.V., Imyaninov E.N.. High frequency of BRCA1, but not CHEK 2 or NBS 1 (NBN), founder mutations in Russian ovarian cancer patients. *Hered. Cancer Clin. Pract.*2009; 7(1):5.
15. Gayther S.A., Harrington P., Russele P., Kharkevich G., Garkavtseva R.F., Ponder B.A.. Frequently occurring germ-line mutations of the BRCA1 gene in ovarian cancer families from Russia. *Amer.I.Hum.Genet.*1997;60:1239-1242.
16. Pfeifer W, Sokolenko A.P., Potapova O.N., Bessonov A.A., Ivantsov O.A., Laptiev S.A., Zaitseva O.A. Yatsuk O.S.,Matsko D.E.,Semiglazova T.Y., Togo A.V., Imyaninov E.N. Breast cancer sensitivity to neoadjuvant therapy in BRCA1 and CHEK2 mutation carriers and non- carriers. *Breast cancer Res Treat.*2014;148(3):675-83.
17. Hemel D., Domcher S.M Breast cancer predisposition syndromes. *Hematol. Oncol. Clin. North. Amer.*2010;24:799-814.
18. Graeser M.K., Engel C., Rhiem K., Gadzicki D., Bick U., Kast K., Froster U.G., Schlehe B., Bechtold A., Arnold N., Preisler-Adams S., Nestle-Kraemling C., Zaino M., Loeffler M., Kiechle M., Meindl A., Varga D., Schmutzler R.K., Risk of contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutants. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27(35): 25-30.
19. Любченко Л.Н. Наследственный рак молочной железы и/или яичников: ДНК-диагностика, индивидуальный прогноз, лечение и профилактика: дис... д-ра мед. наук /Л.Н. Любченко. – М., 2009. – 281 с.
20. Neuhansen S.L. Founder populations and their uses for breast cancer genetics. *Breast Cancer Res.* 2000; (2): 77-81.
21. Жорданиа, К.И. Рак яичников, мутации BRCA и ингибиторы PARP /К.И. Жорданиа, Ю.Г. Паяниди, Н.Н. Гокадзе, Е.В. Калининцева //Онкогинекология. – 2017. – №1(21). – С. 37-44.
22. Батенева Е.И. Новая диагностическая панель для выявления наследственной предрасположенности к развитию рака молочной железы и рака яичников: автореф. дис... канд. мед. наук. – М., 2015. – 24 с.
23. Marcus J.N., Watson P., Page D.L., Narod S.A., Lenoir G.M., Tonin P., Linder-Stephenson L., Salerno G. Gonway T.A., Lynch H.T.. Hereditary breast cancer pathobiology, prognosis, and BRCA1 and BRCA2 gene linkage. *Cancer* 1996; 77: 697-709.
24. Карпухин, А.В. Наследственная предрасположенность к раку молочной железы/А.В. Карпухин, А.Н. Логинова, Е.В. Хомич, Н.И. Поспехова // Медицинская генетика. – 2002. – №6(1). – С. 256-261.
25. Johansson O., Ranstam J., Borg A., Olsson H. Survival of BRCA1 breast and ovarian cancer patients: a population- based study from southern Sweden. *J. Clin. Oncol.* 1998; 16: 397-404.
26. King M.C., Weand S., Hale K., Lee M., Walsh T., Owens K., Tait J., Ford L., Dunn B.K., Costantino J., Wickerham L., Wolmark N., Fisher B. National Breast and Bowel Project NSABP-P breast cancer prevention trial. *JAMA* 2001;286: 2251-6.
27. Esteban J., Baker J., Gronin M. Tumor gene expression and prognosis in breast cancer: multi-gene RT-PCR assay of paraffin-embedded tissue. *Prog. Proc. Am Soc Clin. Oncol.* 2003; 22: 850.
28. Мигранова Н.В., Терёшин О.С., Семёнова А.Б., Кочеткова С.А., Зверев Я.О. Частота и варианты мутации генов BRCA1-2, CHEK 2 у женщин Челябинской области: материалы Первого Международного Форума онкологии и радиологии. – М., 2018. – 261 с.
29. Claus E.B. The genetic attributable risk of breast and ovarian cancer / E.B. Claus, J.M. Schildkraut, W.D. Thompson [et al.] // *Cancer.* – 1996. – Vol. 77, №11. – P. 2318-2324.
30. Eatson D.F. Breast and ovarian cancer incidence in BRCA1-mutation carriers. *Breast Cancer Linkage Consortium / D.F. Eatson, D. Ford, D.T. Bishop // Am. J. Hum. Genet.* – 1995. – Vol. 56, №1. – P. 265-271.
31. Автономов, Д.Е. Клинико-морфологические характеристики и прогноз BRCA-ассоциированного рака молочной железы у женщин репродуктивного возраста/ Д.Е. Автономов, А.А. Пароконная, Л.Н. Любченко [и др.] //Опухоли женской репродуктивной системы. – 2012. – №1. – С.20-23. DOI: 10.17650/1994-4098-2012-0-1-20-23.
32. Пауль Г.А. Выявление мутаций, связанных с наследственными формами рака, у родственников больных раком молочной железы / Г.А. Пауль, Н.А. Матяш, Е.Е. Писарева, М.С. Анисименко, А.Е. Козьяков [и др.] //Сибирский онкологический журнал. – 2017. – №16 (4). – С. 84-88.
33. Ходорович, О.С. BRCA-ассоциированный рак молочной железы/ О.С. Ходорович, Г.П. Снигирёва, В.Д. Чхиквадзе, Е.А. Оксанчук, Е.В. Меских [и др.]// Случай из практики. Трудный пациент. – 2016. – Т. 14, №10-11. – С.46-49.
34. Любченко Л.Н., Батенева Е.И. Медико-генетическое консультирование и ДНК-диагностика при наследственной предрасположенности к раку молочной железы и раку яичников. – М. – 2014. – 76 с.
35. Da Silva L. Pathology of hereditary breast cancer / Da Silva L., Lakhani S.R. // *Mod. Pathol.* – 2010. – Vol. 23. – P. 46-51.
36. Mavaddat N. Pathology of breast and ovarian cancers among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from the Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2 (CIMBA) / N. Mavaddat, D. Barrowdale, I.L. Andrulis // *Cancer. Epidemiol. Biomarkers Prev.* – 2012. – Vol. 21. – P. 134-147.
37. Соколенко А.П., Иевлева А.Г., Имянитов Е.Н. Что нужно знать о наследственном раке молочной железы и яичников. – СПб: Эко вектор, 2016. – 48 с.
38. Олексеев, В.В. BRCA-ассоциированный рак молочной железы/ В.В. Олексеев, К.А. Алиев//Таврический медико-биологический вестник. – 2017. – Т. 20, №4. – С.162-168.
39. Foulkes W.D., Wong N., Brunet I.S. [et al.] Germline BRCA1 mutation is an adverse prognostic factor in Ashkenasi Jewish women with breast cancer // *Clin. Cancer Res.* - 1997.-Vol.3.-P.2465-9.
40. Coppa A., Buffone A.,Capalbo C. [et al.] Nonel and recurrent BRCA2 mutations in Italian breast/ovarian cancer families widen the ovarian cancer cluster region boundaries to exons 13 and 14//*Breast cancer Res.Treat.*-2014.-Dec.-148(3).-P.629-35.
41. Ferla R., Carlo V., Casio S. [et al.] Founder mutations in BRCA1 and BRCA2 genes//*Ann Oncol.*-2007.-Vol.18 (Suppl.6). - P.93-98.
42. Rudinina N.A., Golubkov V.I., Tikhomirova O.S., Brezhneva T.V., Hanson K.P., Vasilyev V.B., Mandelshtam M.Y., Prevalence of widespread BRCA1 gene mutations in patients with familial breast cancer from St. Petersburg. *Russ. J. Genet.* 2005; 41 (3): 318-322.
43. Иванов, А.А. Частота мутации 1100del в гене CHEK 2 у членов «раковых» семей Алтайского Края/А.А. Иванов, Е.Э. Пупкова, А.М. Авдалиев, В.Я. Гервальд, В.Д. Рагулина [и др.] //Российский онкологический журнал. – 2015. – №4. – С. 23-24.
44. Фарахтдинова, А.Р. Анализ мутаций в генах BRCA1, CHEK 2, NBS 1 у больных раком молочной железы из Республики Саха (Якутия) / А.Р. Фарахтдинова, С.А. Федорова, Т.И. Николаева [и др.] //Якутский медицинский журнал. – 2009. – №2(26). – С.91-93.

45. Бармишева М.А. Частота выявления мутации 5382insC гена BRCA1/ М.А. Бармишева, Г.Ф. Зиннатуллина, Э.К. Хуснутдинова// Вопросы онкологии. – 2008. – Т.54, №1. – С.31-34.
46. Федорова С.А. Этногеомика коренных народов Республики Саха (Якутия): автореф. дис....д-ра биолог. наук /С.А. Федорова. – М., 2008. –46 с.
47. Хасанова, А.Н. BRCA-ассоциированный рак молочной железы у представительниц татарской национальности на примере клинического случая/А.Н. Хасанова, М.Г. Гордиев, Е.Ю. Ратнер, В.В. Жаворонков, Р.Ш. Хасанов [и др.] //Поволжский онкологический вестник. – 2016. – №2 (24). – С. 104-108.
48. Фарахтдинова, А.Р. Анализ мутаций в генах BRCA1, CHEK 2, NBS 1 у больных раком молочной железы из РС (Я)/А.Р. Фарахтдинова, С.А. Федорова, Т.И. Николаева, П.М. Иванов, М.А. Бермишева [и др.] // Якутский медицинский журнал. – 2009. – №2. – С. 91-93.
49. Петрова, О.В. Этнические особенности наследования предрасположенности к раку молочной железы/ О.В. Петрова, Б.Д. Сеферов, Г.С. Нор, М.В. Соркин // Крымский терапевтический журнал. – 2009. – №1. – С. 42-45.
50. Ягудина, Р.И. Фармакоэкономический анализ российского стандарта лечения рака молочной железы/Р.И. Ягудина, А.Ю. Куликов, Т. Нгуен, Н.З. Мусина //Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2000. – №2(4). – С. 25-33.
51. Tumppenny P., Ellard S. Emerys elements of human genetics.-13 th ed. - PA; Churchill Livingstone Elsevier, 2009. - 423p.
52. Имянитов, Е.Н. Скрининг для лиц с наследственной предрасположенностью к раку //Практ. онкол. – 2010. – №11. – P.102-109.
53. Имянитов Е.Н., Хансон К.П. Молекулярная онкология: клинические аспекты. – СПб.: МАПО, 2007. – 210 с.
54. Mandelson M. T. Breast density as a predictor of mammographic detection: comparison of interval- and screen-detected cancers / M. T. Mandelson, N. Oestreicher, P. L. Porter [et al.] // J. Natl. Cancer Inst. – 2000. – Vol. 92. – P. 1081-1087.
55. Berrington de Gonzalez A. Estimated risk of radiation-induced breast cancer from mammographic screening for young BRCA mutation carriers / A. Berrington de Gonzalez, C. D. Berg, K. Visvanathan [et al.] // J. Natl. Cancer Inst. – 2009. – Vol. 101, N 3. – P. 205-209.
56. Kuhl C. Prospective multicenter cohort study to refine management recommendations for women at elevated familial risk of breast cancer: the EVA trial / C. Kuhl, S. Weigel, S. Schrading [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2010. – Vol. 28, N 9. – P. 1450-1457.
57. Narod S. A. Screening of women at high risk for breast cancer / S. A. Narod // Prev. Med. – 2011. – Vol. 53, N3. – P. 127-130.
58. Sardanelli F. Multicenter surveillance of women at high genetic breast cancer risk using mammography, ultrasonography, and contrast-enhanced magnetic resonance imaging (the high breast cancer risk italian 1 study): final results / F. Sardanelli, F. Podo, F. Santoro [et al.] // Invest. Radiol. – 2011. Vol. 46, N 2. – P. 94-105.
59. Warner E. Prospective study of breast cancer incidence in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation under surveillance with and without magnetic resonance imaging / E. Warner, K. Hill, P. Causer [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2011. – Vol. 29, N 13. – P. 1664-1669.
60. Warner E. Surveillance of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with magnetic resonance imaging, ultrasound, mammography, and clinical breast examination / E. Warner, D.B. Plewes, K.A. Hill [et al.] // JAMA. – 2004. – Vol. 292, N 11. P. 1317-1325.
61. Rodriquez E. The prevention of hereditary breast cancer / E. Rodriquez, S.M. Domchek // Semin. Oncol. – 2007. – Vol.34. – P.401-405.
62. King M.C., Wieand S., Hale K., [et al.] Tamoxifen and breast cancer incidence among women with inherited mutations in BRCA1 and BRCA2: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP-P1) Breast Cancer Prevention Trial. JAMA. 2001;286(18):2251-2256.
63. Cummings S.R., Tice J.A., Bauer S., [et al.] Prevention of breast cancer in postmenopausal women: approaches to estimating and reducing risk // JNCI, 101, 2009, p. 384-398.
64. Kotsopoulos J., Zhang S., Akbari M. [et al.] BRCA1 mRNA levels following a 4-6 - week intervention with oral 3,3' - diindolylmethane//British Journal of Cancer. 2014; 111:1269-1274.
65. Городнова, Т.В. Оценка эффективности неоадьювантной платиносодержащей химиотерапии у больных распространенным раком яичников носительниц мутаций в гене BRCA 1/2: автореф. дис....канд. мед. наук. – СПб, 2014. – 24 с.
66. Hartmann L. C. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer / L. C. Hartmann, D. J. Schaid, J. E. Woods [et al.] // N. Engl. J. Med. – 1999. – Vol. 340, N 2. – P. 77-84.
67. Ходорович, О.С. Хирургическая профилактика генетически обусловленных форм рака молочной железы у женщин: автореф. дисс....канд. мед. наук. – М., 2009. – 21 с.
68. American Cancer Society. Breast cancer / American Cancer Society. – 2013. – <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/web-content/003090>.
69. National Comprehensive Cancer Network. Breast Cancer Risk Reduction. Version 2.2017 / National Comprehensive Cancer Network // NCCN GUIDELINES. Clinical Guidelines in Oncology. – 2017. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp.
70. National Cancer Institute. Fact Sheet: Surgery to Reduce the Risk of Breast Cancer. 2012, reviewed in 2013; <http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/Therapy/risk-reducingsurgery>. Accessed July 13, 2015.
71. American Society of Plastic Surgeons (ASPS). Practice Parameters. Prophylactic Mastectomy / American Society of Plastic Surgeons (ASPS). – 2008. – http://www.plasticsurgery.org/Documents/Medical_Professionals/Prophylactic_Mastectomy.

REFERENCES

1. Endokrino-chuvstvitel'nye opukholi reproduktivnoi sistemy: rukovodstvo dlya vrachei/I.V.Vysotskaya [i dr.]; - Moskva: izd-vo med.kn. (SIMK), 2014.-126s. (in Russ.).
2. Imyanitov E.N. Nasledstvennyi rak molochnoi zhelezy. Prakticheskaya onkologiya. 2010; 11(4):258-66. (in Russ.).
3. Antonenkova N.N. Epidemiologicheskie i geneticheskie aspekty zlokachestvennykh novoobrazovaniy organov zhenskoi reproduktivnoi sistemy//Nauka i innovatsiya.-2006; 11(45).-S.35-40. (in Russ.).
4. Marchbanks P.A., McDonald I.A., Wilson H.G. Oral contraceptives and the risk of breast cancer.N.Engl.J.Med. 2002; 346:2025-32.
5. Sostoyanie onkologicheskoi pomoshchi naseleniyu Rossii v 2018 godu / pod red. A.D. Kaprina, V.V. Starinskogo, G.V. Petrovoi, M.; MNIIO im. P.A. Gertsena-filial FGBU «NMITs radiologii» MZ Rossii.- 2019. -236 s. (in Russ.).
6. Viskovatykh A.V. Otsenka rasprostranennosti BRCA-assotsiirovannogo raka molochnoi zhelezy v Moskve v ramkakh baiesovskogo podkhoda// Al'manakh klinicheskoi meditsiny. – 2019; 47(8).-S. 691-701. (in Russ.).
7. Laptiev S.A., Korzhenevskaya M.A., Sokolenko A.P., Ievleva A.G., Imyanitov E.N. Mediko-geneticheskoe konsul'tirovanie pri nasledstvennykh formakh raka molochnoi zhelezy i raka yaichnikov / Uchenye zapiski SPbGMU im. akad. N.P.Pavlova - T.XXV №2 (2018).-S.7. – 18. (in Russ.).
8. Kiselev V.I., Muizhnek E.L. Nasledstvennyi rak i sovremennye vozmozhnosti lekarstvennoi korrektsii geneticheskikh defektov. M., 2011.-16s. (in Russ.).
9. Snigireva G.P., Rumyantseva V.A., Novikova E.I., Novitskaya N.N., Telysheva E.N., Khazins E.D., Shaikhaev E.G.: Algoritm molekulyarno-geneticheskogo obsledovaniya dlya vyyavleniya nasledstvennogo BRCA-assotsiirovannogo raka molochnoi zhelezy. Al'manakh klinicheskoi meditsiny. 2019; 47 (1): 54-65. (in Russ.).
10. Chesire D.M., Dunn T.A., Eving C.M.. Identification and aryl hydrocarbon receptor. Cancer Res. 2004; 64 (7), 2523-2533.
11. Lyubchenko L.G., Gar'kavtseva R.F. Kliniko-geneticheskaya geterogennost' semeinogo raka molochnoi zhelezy. Sovremennaya onkologiya. 2004; 6(2): 67-9. (in Russ.).
12. Narod S.A. BRCA1 and BRCA2: 1994 and beyond // Nat. Rev. Cancer. – 2004. - V.4. – P. 665- 676.

13. Easton D., Ghonssaini M., Fletcher O., Genome-wide association analysis identifies three new breast cancer susceptibility loci. *Nat. Genet.* 2012; 44 (3): 312-318.
14. Suspitsin E.N., Sherina N.Y., Ponomariova D.N., Sokolenko A.P., Iyevleva A.G., Gorodnova T.V., Zaitseva O.A., Yatsuk O.S., Togo A.V., Tkachenco N.N., Shiyunov G.A., Lobeiko O.S., Krylova N.Y., Matsko D.E., Maximov S.Y., Urmantcheyeva A.F., Porchanova N.V., Imyaninov E.N. High frequency of BRCA1, but not CHEK 2 or NBS 1 (NBN), founder mutations in Russian ovarian cancer patients. *Heredit. Cancer Clin. Pract.* 2009; 7(1):5.
15. Gayther S.A., Harrington P., Russele P., Kharkevich G., Garkavtseva R.F., Ponder B.A. Frequently occurring germ-line mutations of the BRCA1 gene in ovarian cancer families from Russia. *Amer. J. Hum. Genet.* 1997; 60:1239-1242.
16. Pfeifer W, Sokolenko A.P., Potapova O.N., Bessonov A.A., Ivantsov O.A., Laptiev S.A., Zaitseva O.A. Yatsuk O.S., Matsko D.E., Semiglazova T.Y., Togo A.V., Imyaninov E.N. Breast cancer sensitivity to neoadjuvant therapy in BRCA1 and CHEK 2 mutation carriers and non-carriers. *Breast cancer Res Treat.* 2014; 148(3):675-83.
17. Hemel D., Domcher S.M. Breast cancer predisposition syndromes. *Hematol. Oncol. Clin. North. Amer.* 2010; 24:799-814.
18. Graeser M.K., Engel C., Rhiem K., Gadzicki D., Bick U., Kast K., Froster U.G., Schlehe B., Bechtold A., Arnold N., Preisler-Adams S., Nestle-Kraemling C., Zaino M., Loeffler M., Kiechle M., Meindl A., Varga D., Schmutzler R.K., Risk of contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutants. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27(35): 25-30.
19. Lyubchenko L.N. Nasledstvennyi rak molochnoi zhelezy i/ili yaichnikov: DNK-diagnostics, individual'nyi prognoz, lechenie i profilaktika: dis... d-ra med. nauk /L.N. Lyubchenko. – M., 2009-281s. (in Russ.).
20. Neuhansen S.L. Founder populations and their uses for breast cancer genetics. *Breast Cancer Res.* 2000; (2): 77-81.
21. Zhordania K.I., Payanidi Yu.G., Gokadze N.N., Kalinicheva E.V. Rak yaichnikov, mutatsii BRCA i inhibitory PARP. *Onkoginekologiya.* 2017; 1(21).-S.37-44. (in Russ.).
22. Bateneva E.I. Novaya diagnosticheskaya panel' dlya vyyavleniya nasledstvennoi predispozitsionnosti k razvitiyu raka molochnoi zhelezy i raka yaichnikov: avtoref. dis... kand. med. nauk.-M., 2015.-24s. (in Russ.).
23. Marcus J.N., Watson P., Page D.L., Narod S.A., Lenoir G.M., Tonin P., Linder-Stephenson L., Salerno G. Gonway T.A., Lynch H.T. Hereditary breast cancer pathobiology, prognosis, and BRCA1 and BRCA2 gene linkage. *Cancer* 1996; 77: 697-709.
24. Karpukhin A.V., Loginova A.N., Khomich E.V., Pospekhova N.I. Nasledstvennaya predispozitsionnost' k raku molochnoi zhelezy. *Meditsinskaya genetika.* 2002; 6(1): 256-261. (in Russ.).
25. Johansson O., Ranstam J., Borg A., Olsson H. Survival of BRCA1 breast and ovarian cancer patients: a population-based study from southern Sweden. *J. Clin. Oncol.* 1998; 16: 397-404.
26. King M.C., Wieand S., Hale K., Lee M., Walsh T., Owens K., Tait J., Ford L., Dunn B.K., Costantino J., Wickerham L., Wolmark N., Fisher B. National Breast and Bowel Project NSABP-P breast cancer prevention trial. *JAMA* 2001; 286: 2251-6.
27. Esteban J., Baker J., Gronin M. Tumor gene expression and prognosis in breast cancer: multi-gene RT-PCR assay of paraffin-embedded tissue. *Prog. Proc. Am Soc Clin. Oncol.* 2003; 22: 850.
28. Migranova N.V., Tereshin O.S., Semenova A.B., Kochetkova S.A., Zverev Ya.O. Chastota i varianty mutatsii genov BRCA1-2, CHEK 2 u zhenshchin Chelyabinskoi oblasti. *Materialy Pervogo Mezhdunarodnogo Forumu onkologii i radiologii.* Moskva, 2018. – 261 s. (in Russ.).
29. Claus E.B. The genetic attributable risk of breast and ovarian cancer / E.B. Claus, J.M. Schildkraut, W.D. Thompson [et al.] // *Cancer.* – 1996. – Vol. 77, №11. – P. 2318-2324.
30. Eatson D.F. Breast and ovarian cancer incidence in BRCA1-mutation carriers. *Breast Cancer Linkage Consortium / D.F. Eatson, D. Ford, D.T. Bishop // Am. J. Hum. Genet.* – 1995. – Vol. 56, №1. – P. 265-271.
31. Avtonomov D.E., Parokonnaya A.A., Lyubchenko L.N. [i dr.] Kliniko-morfologicheskie kharakteristiki i prognoz BRCA-assotsiirovannogo raka molochnoi zhelezy u zhenshchin reproduktivnogo vozrasta. *Opukholi zhenskoi reproduktivnoi sistemy.* 2012; (1); 20-23. DOI: 10.17650/1994-4098-2012-0-1-20-23. (in Russ.).
32. Paul' G.A., Matyash N.A., Pisareva E.E., Anisimenko M.S., Kozyakov A.E., Kovalenko S.P. Vyyavlenie mutatsii, svyazannykh s nasledstvennymi formami raka, u rodstvennikov bol'nykh rakom molochnoi zhelezy. *Sibirskii onkologicheskii zhurnal.* – 2017; 16 (4): 84-88.
33. Khodorovich O.S., Snigireva G.P., Chkhikvadze V.D., Oksanchuk E.A., Meskikh E.V., Novikova E.I. BRCA-assotsiirovannyy rak molochnoi zhelezy. Sluchai iz praktiki. *Trudnyi patsient.* – 2016; tom 14, №10-11. – S.46-49. (in Russ.).
34. Lyubchenko L.N., Bateneva E.I. Mediko-geneticheskoe konsul'tirovanie i DNK-diagnostics pri nasledstvennoi predispozitsionnosti k raku molochnoi zhelezy i raku yaichnikov. – M., 2014. – 76s. (in Russ.).
35. Da Silva L. Pathology of hereditary breast cancer / Da Silva L., Lakhani S.R. // *Mod. Pathol.* – 2010. – Vol. 23. – P. 46-51.
36. Mavaddat N. Pathology of breast and ovarian cancers among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from the Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2 (CIMBA) / N. Mavaddat, D. Barrowdale, I.L. Andrulis // *Cancer. Epidemiol. Biomarkers Prev.* – 2012. – Vol. 21. – P. 134-147.
37. Sokolenko A.P., Iyevleva A.G., Imyaninov E.N. Chto nuzhno znat' o nasledstvennom raku molochnoi zhelezy i yaichnikov. - SPb: Eko vektor, 2016.-48s. (in Russ.).
38. Oleksenko V.V., Aliev K.A., BRCA-assotsiirovannyy rak molochnoi zhelezy. *Tavricheskiy mediko-biologicheskii vestnik.* – 2017, tom 20, №4, S.162-168. (in Russ.).
39. Foulkes W.D., Wong N., Brunet I.S. [et al.] Germline BRCA1 mutation is an adverse prognostic factor in Ashkenasi Jewish women with breast cancer // *Clin. Cancer Res.* - 1997.-Vol.3.-P.2465-9.
40. Coppa A., Buffone A., Capalbo C. [et al.] Nonel and recurrent BRCA2 mutations in Italian breast/ovarian cancer families widen the ovarian cancer cluster region boundaries to exons 13 and 14// *Breast cancer Res.Treat.*-2014.-Dec.-148(3).-P.629-35.
41. Ferla R., Carlo V., Casio S. [et al.] Founder mutations in BRCA1 and BRCA2 genes// *Ann Oncol.*-2007.-Vol.18 (Suppl.6). - P.93-98.
42. Rudinina N.A., Golubkov V.I., Tikhomirova O.S., Brezhneva T.V., Hanson K.P., Vasilyev V.B., Mandelshtam M.Y., Prevalence of widespread BRCA1 gene mutations in patients with familial breast cancer from St. Petersburg. *Russ. J. Genet.* 2005; 41 (3): 318-322. (in Russ.).
43. Ivanov A.A., Pupkova E.E., Avdalyan A.M., Gerval'd V.Ya., Ragulina V.D., Lazareva A.F., Chastota mutatsii 1100del v gene CHEK 2 u chlenov «rakovykh» semei Altayskogo Kraya. *Rossiiskii onkologicheskii zhurnal.* 2015;(4):23-24. (in Russ.).
44. Farakhtdinova A.R. Analiz mutatsii v genakh BRCA1, CHEK 2, NBS 1 u bol'nykh rakom molochnoi zhelezy iz Respubliki Sakha (Yakutiya) / A.R. Farakhtdinova, S.A. Fedorova, T.I. Nikolaeva i dr.// *Yakutskii meditsinskii zhurnal.* – 2009. – 2(26). – S.91-93. (in Russ.).
45. Barmisheva M.A. Chastota vyyavleniya mutatsii 5382insS gena BRCA1/ M.A. Barmisheva, G.F. Zinnatullina, E.K. Khusnutdinova// *Voprosy onkologii.* -2008. – T.54, №1. – S.31-34. (in Russ.).
46. Fedorova S.A. Etnogenomika korennykh narodov Respubliki Sakha (Yakutiya): avtoref. dis.....d-ra biolog. nauk /S.A. Fedorova. – M., 2008.-46s. (in Russ.).
47. Khasanova A.N., Gordiev M.G., Ratner E.Yu., Zhavoronkov V.V., Khasanov R.Sh., Nikitin A.G. BRCA-assotsiirovannyy rak molochnoi zhelezy u predstavitel' nits tatarskoi natsional'nosti na primere klinicheskogo sluchaya/ *Povolzhskii onkologicheskii vestnik.* – 2016. 2 (24): 104-108. (in Russ.).
48. Farakhtdinova A.R., Fedorova S.A., Nikolaeva T.I., Ivanov P.M., Barmisheva M.A., Doerk T., Khusnutdinova E.K. Analiz mutatsii v genakh BRCA1, CHEK 2, NBS 1 u bol'nykh rakom molochnoi zhelezy iz RS (Ya). *Yakutskii meditsinskii zhurnal.* 2009; (2):91-93. (in Russ.).
49. Petrova O.V., Seferov B.D., Nor G.S., Sorkin M.V. Etnicheskie osobennosti nasledovaniya predispozitsionnosti k raku molochnoi zhelezy. *KTZh.* 2009; (1):42-45. (in Russ.).
50. Yagudina R.I., Kulikov A.Yu., Nguen T., Musina N.Z. Farmakoekonomicheskii analiz rossiiskogo standarta lecheniya raka molochnoi zhelezy. *Farmakoekonomika. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya.* 2000; 2(4): 25-33. (in Russ.).

51. Turnpenny P., Ellard S. Emerys elements of human genetics.-13 th ed. - PA; Churchill Livingstone Elsevier, 2009. - 423p.
52. Imyaninov E.N. Skrining dlya lits s nasledstvennoi predispozitsionnoy k raku //Prakt.onkol. - 2010.-№11.-R.102-109. (in Russ.).
53. Imyaninov E.N., Khanson K.P. Molekulyarnaya onkologiya : klinicheskie aspekty. – SPb.: MAPO, 2007.-210 s. (in Russ.).
54. Mandelson M. T. Breast density as a predictor of mammographic detection: comparison of interval- and screen-detected cancers / M. T. Mandelson, N. Oestreich, P. L. Porter [et al.] // J. Natl. Cancer Inst. – 2000. – Vol. 92. – P. 1081–1087.
55. Berrington de Gonzalez A. Estimated risk of radiation-induced breast cancer from mammographic screening for young BRCA mutation carriers / A. Berrington de Gonzalez, C. D. Berg, K. Visvanathan [et al.] // J. Natl. Cancer Inst. – 2009. – Vol. 101, N 3. – P. 205-209.
56. Kuhl C. Prospective multicenter cohort study to refine management recommendations for women at elevated familial risk of breast cancer: the EVA trial / C. Kuhl, S. Weigel, S. Schrading [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2010. – Vol. 28, N 9. – P. 1450-1457.
57. Narod S. A. Screening of women at high risk for breast cancer / S. A. Narod // Prev. Med. – 2011. – Vol. 53, N3. – P. 127-130.
58. Sardanelli F. Multicenter surveillance of women at high genetic breast cancer risk using mammography, ultrasonography, and contrast-enhanced magnetic resonance imaging (the high breast cancer risk italian 1 study): final results / F. Sardanelli, F. Podo, F. Santoro [et al.] // Invest. Radiol. – 2011. Vol. 46, N 2. –P. 94-105.
59. Warner E. Prospective study of breast cancer incidence in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation under surveillance with and without magnetic resonance imaging / E. Warner, K. Hill, P. Causer [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2011. – Vol. 29, N 13. – P. 1664-1669.
60. Warner E. Surveillance of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with magnetic resonance imaging, ultrasound, mammography, and clinical breast examination / E. Warner, D. B. Plewes, K. A. Hill [et al.] // JAMA. – 2004. – Vol. 292, N 11. P. 1317-1325.
61. Rodriguez E. The prevention of hereditary breast cancer / E. Rodriguez, S.M. Domchek // Semin. Oncol. – 2007. – Vol.34. – P.401-405.
62. King M.C., Wieand S., Hale K., [et al.] Tamoxifen and breast cancer incidence among women with inherited mutations in BRCA1 and BRCA2: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP-P1) Breast Cancer Prevention Trial. JAMA. 2001;286(18):2251-2256.
63. Cummings S.R., Tice J.A., Bauer S., [et al.] Prevention of breast cancer in postmenopausal women: approaches to estimating and reducing risk // JNCI, 101, 2009, p. 384-398.
64. Kotsopoulos J., Zhang S., Akbari M. [et al.] BRCA1 mRNA levels following a 4–6 - week intervention with oral 3,3' - diindolylmethane//British Journal of Cancer. 2014; 111:1269–1274.
65. Gorodnova T.V. Otsenka effektivnosti neoad'yuvantnoy platinosoderzhashchei khimioterapii u bol'nykh rasprostranennym rakom yaichnikov nositel'nits mutatsii v gene BRCA 1/2: avtoref. dis...kand.med.nauk.-SPb, 2014.-24s. (in Russ.).
66. Hartmann L. C. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer / L. C. Hartmann, D. J. Schaid, J. E. Woods [et al.] // N. Engl. J. Med. – 1999. – Vol. 340, N 2. – P. 77-84.
67. Khodorovich O.S. Khirurgicheskaya profilaktika geneticheskii obuslovlennykh form raka molochnoi zhelezy u zhenshchin :avtoref. diss...kand.med.nauk.-M. 2009.-21s. (in Russ.).
68. American Cancer Society. Breast cancer / American Cancer Society. – 2013. – <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/web-content/003090>.
69. National Comprehensive Cancer Network. Breast Cancer Risk Reduction. Version 2.2017 / National Comprehensive Cancer Network // NCCN GUIDELINES. Clinical Guidelines in Oncology. – 2017.http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp.
70. National Cancer Institute. Fact Sheet: Surgery to Reduce the Risk of Breast Cancer. 2012, reviewed in 2013; <http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/Therapy/risk-reducingsurgery>. Accessed July 13, 2015.
71. Klinicheskie rekomendacii. Rak molochnoj zhelezy: [Elektronnyj resurs] / MZ RF, Associaciya onkologov Rossii. – 2020. https://oncology-association.ru/files/clinical-guidelines-2020/Rak_molochnoj_zhelezy.pdf (in Russ.).

УДК 617-089

© Ш.В. Тимербулатов, А.Р. Гафарова, 2020

Ш.В. Тимербулатов, А.Р. Гафарова
ОСТРОЕ НАРУШЕНИЕ МЕЗЕНТЕРИАЛЬНОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ
ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Уфа

В данной статье представлен обзор литературы по диагностике острого нарушения мезентериального кровообращения (ОНМК). ОНМК остается тяжелой формой сосудистой патологии, сопровождаемой высокой летальностью и практически не снижающейся за последние 15–20 лет [1,2]. Ежегодное выявление ОНМК составляет 0,09–0,2% [3]. Показатель смертности, по сведениям различных авторов, – от 70 до 90% [4,5]. Это объясняется тем, что оперированные пациенты относятся к «тяжелым» ввиду возраста и сопутствующих заболеваний, поздней диагностики и частоты осложнений [6-8]. В обзоре приведены данные эффективности клиническо-лабораторной диагностики, лучевых методов визуализации (ультразвуковое исследование, компьютерная и магнитно-резонансная томографии), отдельно рассмотрены диагностические возможности ангиографии и лапароскопии. Рассмотрены специфичность и чувствительность лучевых методов исследования. Совершенство методов диагностического поиска позволяет улучшить способы выявления заболевания, снизить летальность и предупредить развитие осложнений. Исход ОНМК зависит от времени начала процесса. На начальном этапе применяется консервативная терапия, и в случае ее неэффективности следует переходить к оперативному лечению. При своевременной диагностике и правильном лечении возможно достичь снижения летальности.

Ключевые слова: острое нарушение мезентериального кровообращения, мезентериальный тромбоз, ишемия кишечника, современные методы диагностики, лапароскопия.

Sh.V. Timerbulatov, A.R. Gafarova
ACUTE VIOLATION OF MESENTERIAL BLOOD CIRCULATION

This article provides a review of the literature on the diagnosis of acute mesenteric circulatory disorders (AMCD). AMCD is still a severe form of vascular pathology, which is accompanied by a high mortality rate, which has not decreased in the last 15-20 years [1,2]. The annual detection rate of AMCD is 0.09-0.2% [3]. The mortality rate, according to various authors, is from 70 to 90% [4,5]. This is due to the fact, that the operated patients are considered «severe» due to their age and concomitant diseases, late diagnosis, and the frequency of complications [6-8]. The review provides data on the effectiveness of clinical and laboratory diagnostics, radiation imaging methods (ultrasound, computer and magnetic resonance imaging), and separately considers the diagnostic