

УДК 618.11-006.6:575.113

**СКРИНИНГ МУТАЦИЙ В ГЕНАХ *BRCA1/BRCA2* У БОЛЬНЫХ  
НАСЛЕДСТВЕННЫМ РАКОМ ЯИЧНИКОВ ИЗ  
РЕСПУБЛИКИ БАШКОРТОСТАН**

Валова Я.В.<sup>1,2</sup>, Богданова Н.В.<sup>2</sup>, Мингажева Э.Т.<sup>2</sup>, Прокофьева Д.С.<sup>2</sup>, Хуснутдинова Э.К.<sup>2</sup>,  
Каримов Д.О.<sup>1</sup>, Кутлина Т.Г.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», Уфа, Россия

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Башкирский государственный университет», Уфа, Россия

*Цель работы заключалась в поиске и оценке спектра и частоты патогенных мутаций в генах *BRCA1/BRCA2* у больных раком яичников с отягощенной наследственностью из Республики Башкортостан. Поиск мутаций проводили методом полимеразной цепной реакции синтеза ДНК в режиме реального времени. В результате скрининга мутация *5382insC* в гене *BRCA1* была обнаружена у 18,2% пациенток с наследственным раком яичников. Делеция *4153delA* в гене *BRCA1* была выявлена лишь у одной пациентки с данной формой онкопатологии. Мутации *185delAG* в гене *BRCA1* и *6174delT* в гене *BRCA2* в исследуемой выборке не встречались. Полученные результаты свидетельствуют о высокой частоте встречаемости мутации *5382insC* в гене *BRCA1* и низкой частоте встречаемости мутаций *4153delA*, *185delAG* в гене *BRCA1* и *6174delT* в гене *BRCA2* среди больных НРЯ из Республики Башкортостан.*

**Ключевые слова:** наследственный рак яичников, мутации, *BRCA1*, *BRCA2*

**Для цитирования:** Валова Я.В., Богданова Н.В., Мингажева Э.Т., Прокофьева Д.С.,

Хуснутдинова Э.К., Каримов Д.О., Кутлина Т.Г. Скрининг мутаций в генах *BRCA1/BRCA2* у больных наследственным раком яичников из Республики Башкортостан. Медицина труда и экологии человека. 2019; 3: 68-71.

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.24411/2411-3794-2019-10040>

**SCREENING OF PATIENTS WITH HEREDITARY OVARIAN CANCER FROM THE  
REPUBLIC OF BASHKORTOSTAN ON MUTATIONS IN *BRCA1 / BRCA2* GENES.**

Valova Y.V.<sup>1,2</sup>, Bogdanova N. V.<sup>2</sup>, Mingazheva E. T.<sup>2</sup>, Prokofieva D. S.<sup>2</sup>, Khusnutdinova E. K.<sup>2</sup>,  
Karimov D. O.<sup>1</sup>, Kutlina T. G.<sup>1</sup>

1- Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology, Ufa, Russia

2- Bashkir State University, Ufa, Russia

*The aim of the work was to search and evaluate the spectrum and frequency of pathogenic mutations of the *BRCA1 / BRCA2* genes in patients with heredity ovarian cancer from the Republic of Bashkortostan. The search for mutations was carried out by the method of polymerase chain reaction of DNA synthesis in real time. As a result of screening, the *5382insC* mutation of the *BRCA1* gene was detected in 18.2% of patients with hereditary ovarian cancer. *BRCA1* gene deletion *4153delA* was detected in only one patient with this form of cancer. Mutations *185delAG* in the *BRCA1* gene and *6174delT* in the *BRCA2* gene were not found in the studied samples. The results indicate a high frequency of occurrence of the *5382insC* mutation of the *BRCA1* gene and a low frequency of mutations of *4153delA*, *185delAG* in the *BRCA1* gene and *6174delT* in the *BRCA2* gene among patients with hereditary ovarian cancer from the Republic of Bashkortostan.*

**Key words:** hereditary ovarian cancer, gene mutations, *BRCA1*, *BRCA2*

**For quotation:** Valova Y.V., Bogdanova N. V., Mingazheva E. T., Prokofieva D. S.,

Khusnutdinova E. K., Karimov D. O., Kutlina T. G. Screening of patients with hereditary ovarian

*cancer from the Republic of Bashkortostan on mutations in brca1 / brca2 genes. Occupational health and human ecology. 2019; 3: 68-71*

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.24411/2411-3794-2019-10040>

За последнее десятилетие в мире наблюдается рост распространенности онкопатологии. Особенно высокие показатели роста отмечаются в экономически развитых странах Азии и Европы. Стандартизованный показатель заболеваемости злокачественными новообразованиями на 100 000 населения России составил 229,55 - для женщин и 286,74 - для мужчин (для расчета всех показателей использовались данные Росстата о среднегодовой численности населения административных территорий России за 2017 г.), что на 1,2% выше уровня 2017 г. и на 23,1% выше уровня 2008 г. [5]. Ведущие локализации в общей структуре заболеваемости населения России злокачественными новообразованиями представлены раком кожи (12,6%, с меланомой - 14,4%), раком молочной железы (11,5%), раком трахеи, бронхов и легкого (10,1%) и раком ободочной кишки (6,8%). Наибольший удельный вес в структуре онкологической заболеваемости женщин имеют злокачественные новообразования органов репродуктивной системы. Среди новообразований женских половых органов рак яичников (РЯ) в силу тяжелого клинического течения и высокой смертности является наиболее сложной формой онкопатологии. Проблема диагностики и лечения РЯ является одной из самых трудных и актуальных в онкогинекологии, поскольку у большинства больных заболевание выявляется на поздних стадиях, когда общая пятилетняя выживаемость больных раком яичников не превышает 35-40% [4].

Развитие РЯ, как и других злокачественных опухолей, является сложным многоступенчатым процессом накопления эффектов структурных и/или функциональных изменений онкогенов и/или генов-супрессоров опухолевого роста. Генетическая предрасположенность является одним из главных факторов риска развития данного заболевания, на долю которого приходится от 10 до 19% всех случаев злокачественных эпителиальных новообразований яичников [3]. Наследственный (семейный) рак яичников – злокачественная эпителиальная опухоль яичников, ассоциированная с генеративными (герминальными) генными мутациями. В 65-85% случаев наследственный рак яичников обусловлен герминальными мутациями в генах *BRCA1/BRCA2*, которые вызывают дефекты репарации ДНК [2]. При отягощенном семейном анамнезе риски развития РЯ возрастают для носителей мутаций в гене *BRCA1* до 44% и для носителей мутаций в гене *BRCA2* — до 27% [1]. Дефекты генов *BRCA1/2* характеризуются высокой пенетрантностью и широкой географической представленностью. Как в гене *BRCA1*, так и в гене *BRCA2* обнаружено несколько сотен различных мутаций, затрагивающих различные участки данных генов.

**Целью** данного исследования был поиск и анализ частоты встречаемости патогенных мутаций 4153delA, 5382insC, 185delAG в гене *BRCA1* и 6174delT в гене *BRCA2* у пациенток с семейным РЯ, проживающих в Республике Башкортостан.

#### **Материалы и методы.**

Материалом для исследования послужили образцы ДНК 44 пациенток с диагнозом «семейный РЯ». Все пациентки проходили лечение в Республиканском клиническом онкологическом диспансере, г. Уфа. Геномную ДНК выделяли из лейкоцитов периферической венозной крови стандартным методом фенольно-хлороформной экстракции. Детекцию патогенных мутаций проводили методом ПЦР в режиме реального времени с использованием технологии TaqMan зондов на приборе Bio-Rad CFX96 в соответствии с протоколом производителя.

#### **Результаты и обсуждение.**

В результате скрининга мутаций 4153delA, 5382insC, 185delAG в гене *BRCA1* и 6174delT в гене *BRCA2* среди пациенток с наследственными формами РЯ из Республики Башкортостан

инсерция С в позиции 5382 была выявлена в гетерозиготном состоянии у 8 пациенток с НРЯ (18,2%) русской и татарской этнической принадлежности. У 3 пациенток манифестация заболевания произошла в постменопаузе.

Второе место по частоте распространения (2,3%) занимает делеция 4153delA в гене *BRCA1*, выявленная у одной пациентки. Манифестация заболевания произошла в постменопаузе. Согласно клиническим данным, пациентка имеет один из самых агрессивных типов РЯ – серозный рак яичников высокой степени злокачественности с метастазами в большой сальник.

Носителей мутаций 185delAG в гене *BRCA1* и 6174delT в гене *BRCA2* не выявлено.

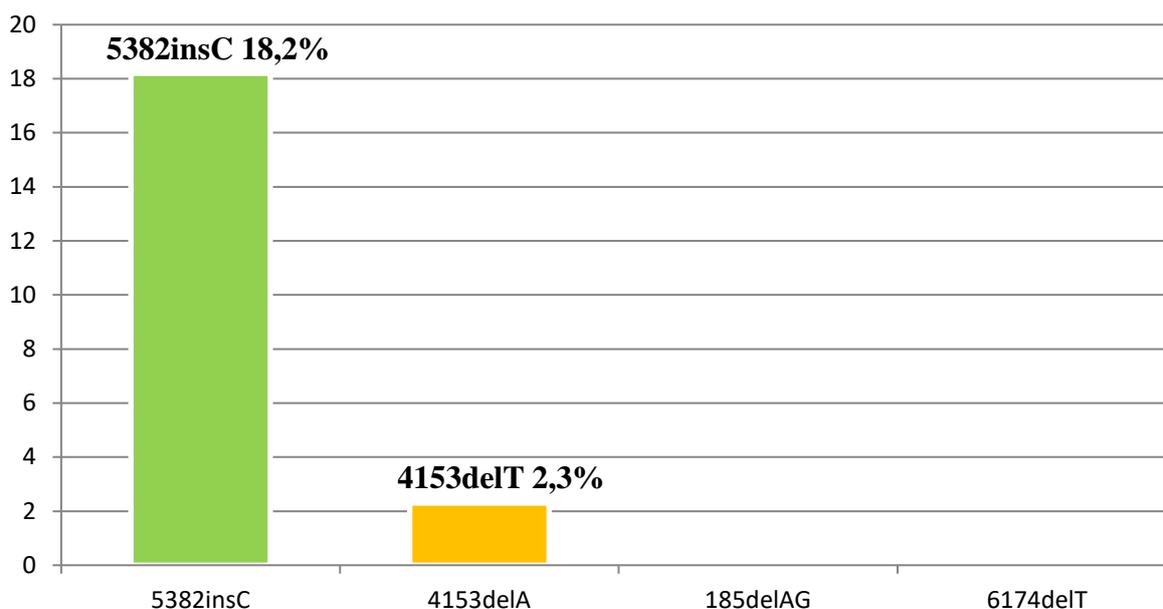


Рис.1. Спектр и частота мутаций в генах *BRCA1/BRCA2* у больных НРЯ из РБ

Полученные нами результаты согласуются с данными, полученными Батеновой Е.И. с коллегами при исследовании спектра частых мутаций в генах *BRCA1/BRCA2* в российской популяции. Чаще всего в выборке больных раком яичников обнаруживалась мутация 5382insC (55,6%) в гене *BRCA1*, в то время как мутации 4153delA, 185delAG в гене *BRCA1* и 6174delT в гене *BRCA2* встречались значительно реже (11,1%; 3,2%; 4,8% соответственно) [6].

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о высокой частоте встречаемости (18,2%) мутации 5382insC и низкой частоте встречаемости (2,3%) мутации 4153delA в гене *BRCA1* среди больных НРЯ из Республики Башкортостан.

*Исследование поддержано программой развития биоресурсных коллекций ФАНО. Исследование выполнено при поддержке гранта Республики Башкортостан молодым ученым от 05.02.2019 г. № УГ-28 «О присуждении в 2019 году грантов Республики Башкортостан молодым ученым».*

#### Список литературы:

1. Chen S., Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance //Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2007; 4(11): 1329.
2. Любченко Л.Н. и др. Наследственный рак молочной железы и яичников. Злокачественные опухоли. 2013. №. 2 (6).
3. Long K. C., Kauff N. D. Hereditary ovarian cancer: recent molecular insights and their impact on screening strategies. Curr Opin Oncol. 2011 Sep;23 (5):526-30.

4. Макаров О.В., Нариманова М.Р. Рак яичников: новое в вопросах этиопатогенеза и диагностики (обзор литературы) //Вестник Российского государственного медицинского университета. – 2014. – № 4.
5. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. – илл. – 236 с.
6. Батенева Е.И. и др. Обоснование состава диагностической панели для генетического тестирования больных раком молочной железы и/или раком яичников: спектр частых мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 в российской популяции. Медицинская генетика. 2013;Т.12(№.7):26-31.

#### References:

1. Chen S., Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance //Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology. – 2007. – V. 25. – №. 11. – P. 1329.
2. Lyubchenko L. N., et al. Hereditary breast and ovarian cancer // Malignant tumors. - 2013. - №. 2 (6).
3. Long K. C., Kauff N. D. Hereditary ovarian cancer: recent molecular insights and their impact on screening strategies. CurrOpinOncol. 2011 Sep; 23 (5): 526-30.
4. Makarov O. V., Narimanova M. R. Ovarian cancer: recent insights in etiopathogenesis and diagnosis (literature review) // Bulletin of the Russian State Medical University. - 2014. - №. 4.
5. Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. The status of cancer care for the Russian population in 2018. - М .: the Herzen MORI - the branch of the Scientific Research Center for Radiology of the Russian Health Ministry, 2019. -ill. - 236 p.
6. Bateneva E. I., et al. Justification of the diagnostic panel composition for genetic testing of patients with breast and / or ovarian cancer: a spectrum of frequent mutations in the BRCA1 and BRCA2 genes in the Russian population // Medical Genetics. - 2013. - V. 12. - №. 7. - P. 26-31.

Поступила/Received: 19.09.2019

Принята в печать/Accepted: 19.09.2019