

4. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. The Breast Cancer Linkage Consortium / D. Ford [et al.] // Am J Hum Genet. – 1998. – Vol. 62, iss. 3. – P. 676-689.
5. New malignancies among cancer survivors: SEER Cancer Registries, 1973-2000. [Electronic resource] / ed.: R. E. Curtis [et al.]. – National Cancer Institute, 2006. – 492 p. – Mode of access: <http://seer.cancer.gov/archive/publications/mpmono/>. – Date of access: 18.12.2020.
6. Contralateral breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers / M. K. Graeser [et al.] // J Clin Oncol. – 2009. – Vol. 27, iss. 35. – P. 5887-5892.
7. The contribution of founder mutations in BRCA1 to breast cancer in Belarus / N. Uglanitsa [et al.] // Clin Genet. – 2010. – Vol. 78, iss. 4. – 377-380. – doi: 10.1111/j.1399-0004.2010.01439.x.
8. High frequency and allele-specific differences of BRCA1 founder mutations in breast cancer and ovarian cancer patients from Belarus / N. V. Bogdanova [et al.] // Clin Genet. – 2010. – Vol. 78 (4). – P. 364-372. – doi: 10.1111/j.1399-0004.2010.01473.x.

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ BRCA - АССОЦИИРОВАННОГО РАКА ЯИЧНИКОВ В БЕЛАРУСИ

Савоневич Е. Л.¹, Степура Т. Л.¹, Семеняко И. А.², Ошурик О.³, Гронвальд Я.³

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь¹,

Гродненская университетская клиника, Гродно, Беларусь²,

Международный центр наследственных опухолей, кафедра генетики и патологии, Померанский медицинский университет, Щецин, Польша³

Актуальность. ДНК-диагностика мутаций, ассоциированных с наследственной предрасположенностью к раку яичников и/или раку молочной железы, обеспечивает подтверждение генетической предрасположенности к онкологическим заболеваниям, оценку риска развития онкопатологии у прямых родственников, позволяет определить тактику ведения, возможность профилактики и ранней диагностики. Однократное генетическое тестирование имеет пожизненную информационную ценность. Молекулярная эпидемиология наследственно-обусловленного рака яичников несет черты существенного сходства в различных странах с преимущественно славянским населением. Наиболее значительным и давно известным примером этого феномена является крайне высокая встречаемость «founder»-мутации 5382insC в гене BRCA1 - наиболее частой причины наследственного рака молочной железы и рака яичников в России, Украине, Польше, Чехии и т.д. [1,2]. К числу иных известных повреждений, демонстрирующих «эффект основателя» в славянских странах, относятся ряд мутаций в генах CHEK2, ATM, NBN, BLM, PALB2. Вместе с тем, можно отметить определенные региональные различия внутри группы «славянских» стран. Так, например, высокая встречаемость мута-

ции 300T>G (C61G) в гене BRCA1 характерна для украинских и польских пациенток с наследственными формами рака яичников и молочной железы, но не для российских женщин [3,4,5]. В ряде славянских стран, таких как Польша, Россия, Чехия, национальные особенности генетики наследственного рака молочной железы и рака яичников имеют длительную историю изучения. В то же время, в Республике Беларусь этому вопросу посвящены лишь несколько работ. Встречаемость всех этих трех мутаций в Республике Беларусь весьма велика, с выраженным преобладанием носительства мутации 5382insC [6,7]. Кроме того, в более ранних работах изучался вклад в заболеваемость раком молочной железы в Республике Беларусь низкопенетрантных «славянских» founder-мутаций в генах ATM, CHEK2, NBN [8,9]. Таким образом, ранее в Беларуси практически не проводилось систематического изучения структуры и спектра мутаций в наиболее значимых генах наследственного рака молочной железы и рака яичников. Несмотря на очевидную клиническую значимость идентификации наследственных дефектов генов BRCA1 и BRCA2, варианты этих повреждений в Беларуси до сих пор исчерпывающе не охарактеризованы.

Цель. Настоящее исследование направлено на подробную характеристику спектра аллелей этих генов.

Методы исследования. Работа основана на анализе результатов молекулярно-генетического тестирования пациенток с раком яичников, которые проходили лечение в Гродненской университетской клинике в период с 06.2016 по 07.2019г. В исследуемую группу включены 214 последовательных, впервые диагностированных случаев карциномы яичников после хирургического лечения (83% от таких пациенток, пролеченных в Гродненской университетской клинике за данный период), независимо от возраста и семейного анамнеза. Критериями включения в исследование были патоморфологически подтвержденный диагноз злокачественного эпителиального новообразования яичников, славянское происхождение и согласие на проведение молекулярно-генетического тестирования. Средний возраст женщин составил 58 лет (27 – 83 лет). В образце ДНК, изолированной из венозной крови, выполнен анализ 13 значимых мутаций в генах BRCA1 (c.5266dupC, c.4035delA, c.5251C>T, c.181T > G, c.676delT, c.68_69delAG, c.3700_3704delGTAAA, c.1687C > T, c.3756_3759delGTCT) и BRCA2 (c.658_659delGT, c.7910_7914delCCTTT, c.3847_3848delGT, c.5946delT). Определения мутаций c.4035delA and c.5266dupC в гене BRCA1 проводили методом аллель-специфичной олигонуклеотидной полимеразной цепной реакции. Другие мутации BRCA1 (c.5251C>T, c.181 T>G, c.676delT, c.68_69delAG, c.3700_3704delGTAAA, c.1687C>T, c.3756_3759delGTCT) и BRCA2 (c.658_659delGT, c.7910_7914delCCTTT, c.3847_3848delGT, c.5946delT) были генотипированы с использованием наборов TaqMan(Applied Biosystems/Life Technologies, Carlsbad, CA) на Roche LightCycler 480. Для валидации полученных результатов проводили прямое секвенирование ДНК по Сангеру. Использовали

наборы BigDye Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit (Life Technologies), согласно протокола производителя. Результаты секвенирования анализировали на генетическом анализаторе ABI Prism 3100 (Life Technologies). Статистическая обработка данных производилась при помощи интегрированной среды разработки RStudio1.3 языка программирования R (версии 4.0.2). Уровень статистической значимости был равен 5%. Включение пациенток в исследование было проведено с соблюдением принципов добровольности и конфиденциальности с оформлением информированного согласия на участие в исследовании. Проведение исследования одобрено этическим комитетом Гродненского государственного медицинского университета.

Результаты и их обсуждение. Герминальные мутации в генах BRCA1/2 были обнаружены в 54 из 214 (25%) последовательных случаев карциномы яичников. Чаще других встречается мутация c.5266dupC BRCA1 – у 28 из 54 пациенток (13 %). В 18 случаях (8,5%) была обнаружена мутация c.4035delA BRCA1. Три пациентки имели мутацию c.3756_3759delGTCT BRCA1 (6%). С одинаковой частотой были выявлены мутации c.68_69delAG BRCA1 (4%) и 886delGT BRCA2 (4%). Еще в 1 случае установлена мутация c.1687C>T BRCA1. Средний возраст пациенток с наследственным раком яичников составил 57,5 лет (38 - 78 лет), тогда как средний возраст 160 женщин без мутации BRCA1/2 – 58 лет (27 - 83 лет). Мутации в генах BRCA1/2 были выявлены у 35% пациенток, заболевших в возрасте до 52 лет, и только у каждой пятой из заболевших в более зрелом возрасте ($p=0.0464$). Среди 54 пациенток с герминальными BRCA1/2 мутациями только 28 (52%) имелиотягощенный семейный анамнез по раку яичников и/или раку молочной железы у родственников 1-2 линии. В тоже время BRCA1/2 мутации были выявлены у 17% женщин без случаев онкопатологии у кровных родственников в семейном анамнезе и только у 51% пациенток с косвенными признаками наследственного рака яичников/молочной железы ($p=0.0002$). Среди 13 женщин с первично-множественным раком яичников и молочной железы BRCA1 мутация была выявлена у 6 ($p=0.0271$).

Полученные результаты согласуются с данными более раннего нашего исследования в котором у каждой второй носительницы мутации в гене BRCA1 отсутствовал отягощенный семейный онкоанамнез по раку яичников и/или раку молочной железы, а наличие случаев онкопатологии репродуктивных органов было значимым предиктором выявления герминальной мутации [7]. Средний возраст заболевания раком яичников у носителей мутации в генах BRCA1 и BRCA2 составил 57,5 лет, что несколько выше среднего возраста развития опухоли, наблюдаемой в странах Европы. Вероятно влияние определенных особенностей образа жизни и питания в Беларуси на возраст развития заболевания, вместе с тем, средний возраст пациенток с раком яичников без мутации в Беларуси такой же, как в соседних странах. Ряд факторов ограничивал наше исследование. По ряду причин (отказ либо смерть) мы не смогли получить образцы ДНК от 17% пациенток, которые проходили хирургическое лечение в Гродненской университетской клини-

ке, что не позволило определить наличие герминальных мутаций у 100% последовательных случаев рака яичников. Еще одним фактором, лимитирующим наше исследование, было изучение распространенности только 13 значимых мутаций и только в генах BRCA1 и BRCA2. Очевидно, что в исследуемой группе часть герминальных мутаций была пропущена. Дальнейшие исследования с использованием технологии NGS, как генов BRCA1, BRCA2, так и других, ассоциированных с риском развития онкопатологии в репродуктивной системе, позволят установить истинную распространенность герминальных мутаций у женщин и определить их значимость в клинической практике. Полученные нами данные, позволяют уже сейчас рекомендовать обследовать всех пациенток с раком яичников и раком молочной железы в Беларуси на наличие семи значимых герминальных мутаций в генах BRCA1 и BRCA2. Информация о наличии мутации позволит индивидуализировать лекарственную терапию новообразований, опираясь на последние научные данные по лечению наследственных форм рака. Носители герминальных мутаций в Беларуси составляют 25% от всех случаев развития рака яичников и только 85% всех носителей мутации имеют одну из двух поломок в гене BRCA1 - с.4035delA или с.5266dupC, что существенно для выполнения обследования в короткие сроки. Идентификация семей с наличием установленной наследственной предрасположенности позволит существенно снизить заболеваемость и смертность от рака яичников Беларуси за счет использования адекватных профилактических мероприятий среди здоровых носителей мутаций в этих семьях.

Выводы. Таким образом, частота выявления герминальных BRCA1/2 мутаций в группе последовательных случаев овариальной карциномы у женщин в западном регионе Беларуси составляет 25%. Наиболее распространенными являются мутации с.5266dupC и с.4035delA в гене BRCA1.

ЛИТЕРАТУРА

1. On the origin and diffusion of BRCA1 с.5266dupC (5382insC) in European populations / N. Hamel [et al.] // *Eur. J. Hum. Genet.* – 2011. – Vol. 19, iss. 3. – P. 300-6. – doi: 10.1038/ejhg.2010.203.
2. Hereditary breast-ovarian cancer syndrome in Russia / A. P. Sokolenko [et al.] // *Acta Naturae.* – 2010. – Vol. 2, iss. 4. – P. 31-35.
3. Non-founder BRCA1 mutations in Russian breast cancer patients / A. G. Iyeyleva [et al.] // *Cancer Lett.* – 2010. – Vol. 298, iss. 2. – P. 258-263. – doi: 10.1016/j.canlet.2010.07.013.
4. Prevalence of two BRCA1 mutations, 5382insC and 300T > G, in ovarian cancer patients from Ukraine / I. Gorodetska [et al.] // *Fam. Cancer.* – 2017. – Vol. 16, iss. 4. – P. 471-476. – doi: 10.1007/s10689-017-9978-9.
5. BRCA1 founder mutations and beyond in the Polish population: A single-institution BRCA1/2 next-generation sequencing study. / A. Kowalik [et al.] // *PLoS One.* – 2018. – Vol. 13, iss. 7. – P. e0201086. – doi: 10.1371/journal.pone.0201086.

6. High frequency and allele-specific differences of BRCA1 founder mutations in breast cancer and ovarian cancer patients from Belarus / N. V. Bogdanova [et al.] // Clin Genet. – 2010. – Vol. 78, iss. 4. – P. 364-372. – doi: 10.1111/j.1399-0004.2010.01473.x.
7. BRCA1 founder mutations compared to ovarian cancer in Belarus / A. Savanevich [et al.] // Fam. Cancer. – 2014. – Vol. 13 (3). – P. 445-447. – doi: 10.1007/s10689-014-9721-8.
8. A nonsense mutation (E1978X) in the ATM gene is associated with breast cancer / N. Bogdanova [et al.] // Breast Cancer Res Treat. – 2009. – Vol. 118, iss. 1. – P. 207-211. – doi: 10.1007/s10549-008-0189-9.
9. Association of two mutations in the CHEK2 gene with breast cancer / N. Bogdanova [et al.] // Int. J. Cancer. – 2005. – Vol. 116, iss. 2. – P. 263-266.

ВНЕДРЕНИЕ ДИСТАНЦИОННОЙ ФОРМЫ ОБУЧЕНИЯ В ГРУППАХ СТУДЕНТОВ, НАЧИНАЮЩИХ ИЗУЧАТЬ АНГЛИЙСКИЙ ЯЗЫК

Савчук Е. М.

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Актуальность. Осознание большого потенциала и в тоже время недостаточно разработанные методологическая и правовая базы дистанционного обучения позволяли рассматривать его до недавнего времени лишь как вспомогательный элемент в организации очного и заочного обучения. Вызовы же современности, с которыми сегодня столкнулось общество в лице пандемии, значительно форсируют повсеместное внедрение дистанционного обучения в образовательную среду и расширение его использования.

Цель. Проанализировать эффективность использования дистанционного обучения на Кафедре иностранных языков при обучении студентов, начинающих изучать английский язык.

Методы исследования. Используемые методы включают теоретический анализ литературы, а также метод наблюдения.

Результаты и их обсуждение. Система дистанционного обучения базируется на общедидактических принципах, однако, специфика формата выводит на первый план такие основополагающие требования к организации учебного процесса, как принцип создания необходимых условий для обучения (в первую очередь техническое и методическое обеспечение); принцип сознательности, активности и самостоятельности обучающихся; принцип доступности, принцип связи теории с практикой; принцип системности и последовательности в обучении как со стороны педагога, так и со стороны учащихся; принцип сочетания различных форм организации обучения в зависимости от задач, содержания и методов (коллективная и индивидуальная формы работы) [1].