

3. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению хронической инсомнии у взрослых / М. Г. Полуэктов, Р. В. Бузунов, В. М. Авербух [и др.] // Неврология и ревматология : приложение к журналу Consilium Medicum. – 2016. – № 2. – С. 41-51.

4. Савицкий, И. С. Клинико-эпидемиологическая оценка нарушений сна у студентов-медиков / И. С. Савицкий, П. С. Ладинская, В. В. Самсоненко // Актуальные проблемы медицины : сб. материалов итоговой науч.-практ. конф., Гродно, 25-26 января 2024 г. / И. Г. Жук (отв. ред.) [и др.]. – Гродно, 2024. – С. 470-471.

ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ГЕТЕРОГЕННОСТЬ BRCA-АССОЦИИРОВАННОГО ПЕРВИЧНО-МНОЖЕСТВЕННОГО РАКА У ЖЕНЩИН

Савоневич Е. Л.¹, Лазаревич М. И.², Зайцева Т. П.¹

¹Гродненский государственный медицинский университет,

²Гродненская университетская клиника

Актуальность. С развитием первичной медицинской профилактики опухолей женской репродуктивной системы проблема первично-множественного рака в современной медицине приобретает особую актуальность. Рак молочной железы (РМЖ) и рак яичников (РЯ) часто ассоциированы с наследственными формами онкопатологии, обусловленными герминальными мутациями в генах BRCA1 и BRCA2. Эти гены относятся к супрессорам опухолевого роста и играют ключевую роль в поддержании стабильности генома. Герминальные изменения нуклеотидной последовательности обнаруживаются во всех клетках организма человека, наследуются от одного из родителей или возникают de novo на самых ранних этапах эмбриогенеза. Вероятность передачи потомству составляет 50%. По данным литературы носительство патогенного варианта нуклеотидной последовательности (герминальной мутации) в BRCA1 и BRCA2 генах связано с риском развития у женщины РЯ в 30-40% и РМЖ в 60-85% к возрасту 70 лет [1]. Гены BRCA1 и BRCA2 относятся к группе генов-супрессоров опухолевого роста и выполняют важные функции по поддержанию стабильности генома, а наличие в них герминальной мутации ассоциировано с высоким риском развития злокачественного новообразования яичников, маточных труб, молочной железы, поджелудочной железы, желудка и полинеоплазии [2, 3].

Изучение спектра мутаций BRCA у пациенток с раком яичников и первично-множественным раком особенно актуально для понимания механизмов канцерогенеза и разработки стратегий профилактики.

Цель – исследовать молекулярно-генетические особенности и охарактеризовать спектр герминальных мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 у женщин с РЯ и первично-множественным раком, а также выявить закономерности развития множественных опухолей.

Методы исследования. В исследование включены 82 пациентки славянского происхождения из Гродненской области с РЯ и первично-множественным раком. Использовались данные медицинской документации, анкетирование, классические критерии первичной множественности опухолей. Для молекулярно-генетического анализа использовали венозную кровь. Выделение ДНК проводили стандартными методами. Мутации с.5266dupC и с.4035delA в гене BRCA1 определяли с помощью аллель-специфической ПЦР. Негативные образцы дополнительно анализировали с помощью NGS-секвенирования на платформе Illumina NextSeq 500. Биоинформатическая обработка данных выполнялась в соответствии с рекомендациями GATK Best Practice.

Результаты и их обсуждение. У 45 из 82 пациенток (55%) выявлены патогенные мутации в генах BRCA1 и BRCA2. Преобладали мутации в гене BRCA1 (87% случаев). Наиболее частыми были мутации основателя: с.5266dupC (выявлена у 20 женщин) и с.4035delA (у 12 женщин). Средний возраст диагностики овариальной карциномы у носительниц с.5266dupC составил 47,8 лет, у носительниц с.4035delA – 57,1 год. Наиболее часто овариальная карцинома сочеталась с РМЖ (54%), реже – с раком эндометрия (26%) и колоректальным раком (КРР) (12%). У 71% носителей мутаций выявлен выраженный «эффект основателя». Семейный онкоанамнез был отягощён у 74% носителей мутаций BRCA1.

Патогенным вариантом с.5266dupC BRCA1 были обусловлены 16 случаев РМЖ, в том числе 3 билатеральных, 2 рака эндометрия, 2 рака почки, рак легких, 1 случай КРР. Средний возраст выявления РЯ у 12 носителей второй по частоте встречаемости мутации с.4035delA BRCA1 гена составил 57,1 год. Чаше других у женщин с патогенным вариантом с.4035delA BRCA1 РМЖ предшествовал РЯ (58%). Только в 1 случае такой поломки опухоли развивались синхронно в яичнике и молочной железе, еще в одном РМЖ выявлен после РЯ. У двух женщин был диагностирован рак почки (за 3 года до РЯ и спустя 18 лет после РЯ), а также 1 случай КРР через 10 лет после РЯ. Очевидно, что такая высокая частота двух патогенных вариантов в популяции и их роль в развитии первично-множественного рака, обуславливает необходимость широко использовать молекулярно-генетическое тестирование простым, дешевым тестом, основанным на ПЦР. Такое исследование не требует сложного и дорогостоящего оборудования, доступного лишь крупным исследовательским центрам. При условии создания тест-системы для определения полиморфизмов с.5266dupC и с.4035delA в гене BRCA1, генетическое тестирование может быть проведено на региональном уровне, даже в условиях скромного оснащения лаборатории, и существенно снизит экономическую и логистическую нагрузку при работе с онкологическими пациентами и их кровными родственниками. Использование секвенирования следующего поколения на втором этапе нашего

исследования позволило обнаружить генетическую предрасположенность к раку еще у 13 женщин. Только один патогенный вариант BRCA1 с.3756_3759delGTCT был выявлен у 2 пациенток, остальные были идентифицированы в единичных случаях.

У пациенток без мутаций в генах BRCA также отмечались случаи семейного рака, что указывает на необходимость мультигенного тестирования. Результаты исследования подчеркивают важность внедрения простых и доступных ПЦР-тестов для выявления частых мутаций на региональном уровне, а также использования NGS для более сложных случаев.

Выводы. Проведенное исследование демонстрирует высокую частоту мутаций основателя в генах BRCA1 у женщин с овариальной карциномой и полинеоплазией в белорусской популяции. Полученные данные обосновывают необходимость разработки персонализированных программ мониторинга и профилактики для пациенток с наследственной предрасположенностью к раку.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Frequency of BRCA1/BRCA2 mutations in a population-based sample of young breast carcinoma case / K. E. Malone, J. R. Daling, C. Neal [et al.] // Cancer. – 2000.– Vol. 88, iss. 6. – P. 1393-402.
2. Наследственные болезни : национальное руководство / под ред. Е. К. Гинтера, В. П. Пузырева. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 464 с.
3. Risks and cancer associations of metachronous and synchronous multiple primary cancers: A 25-year retrospective study / P. Tanjak, B. Suktitipat, N. Vorasan [et al.] // BMC Cancer. – 2021. – Vol. 21, iss. 1. – Art. 1045. – doi: 10.1186/s12885-021-08766-9.

ОСОБЕННОСТИ ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННЫХ С ОПУХОЛЯМИ ЯИЧНИКОВ

**Савоневич Е. Л.¹, Бритько Д. А.¹, Гавина Н. Л.², Квач И. М.²,
Семеняко И. А.²**

¹Гродненский государственный медицинский университет,

²Гродненская университетская клиника

Актуальность. Опухоли и опухолевидные образования яичников выявляют у 2-3% беременных. Проблема оказания им своевременной помощи обусловлена трудностью диагностики – малосимптомное клиническое течение, отсутствие высокоинформативных дифференциально-диагностических тестов, широкая гетерогенность морфологических вариантов новообразований в