







DOI: 10.18413/2658-6533-2021-7-4-0-2

УДК 618.11-006.6:575.113

Рак яичников в составе наследственных онкологических синдромов (обзор)

Я.В. Валова^{1,2} , Э.Т. Мингажева¹ , Д.С. Прокофьева¹ , Р.Р. Валиев¹ ,
А.Х. Нургалиева¹ , Э.К. Хуснутдинова^{1,3} 

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный университет», ул. Заки Валиди, д. 32, г. Уфа, 450076, Российская Федерация

² Федеральное бюджетное учреждение науки «Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека», ул. Степана Кувькина, д. 94, г. Уфа, 450106, Российская Федерация

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт биохимии и генетики Уфимского научного центра Российской академии наук, пр-т. Октября, д. 71, г. Уфа, 450054, Российская Федерация
Автор для переписки: Я.В. Валова (Q.juk@yandex.ru)

Резюме

Актуальность: Наследственные формы рака яичников (РЯ) составляют более одной пятой случаев злокачественных новообразований данной локализации. Открытие новых молекулярно-генетических предикторов развития РЯ привело к совершенствованию системы ранней диагностики и терапевтических подходов к лечению, что позволило значительно сократить смертность от данной онкопатологии. Однако существующие системы скрининга охватывают лишь небольшой спектр патогенных вариантов, из-за чего их прогностическая значимость сильно снижается. **Цель исследования:** На основании изучения данных современной литературы рассмотреть представленность рака яичников в составе наследственных синдромов и оценить вклад генетических факторов в развитие наследственных форм рака яичников. **Материалы и методы:** Анализ литературных данных проводился по ключевым словам: наследственный рак яичников, синдром рака груди и яичников, синдром Коудена, синдром Линча, синдром Неймегена, атаксия-телеангиэктазия, анемия Фанкони, синдром Пейтца-Егерса за период 1981-2021 гг. в базах данных PubMed, PMC, eLibrary. **Результаты:** Синдром рака молочной железы и яичников является наиболее распространенной формой семейного РЯ, который в 65–85% случаев обусловлен герминальными мутациями в генах *BRCA1/BRCA2*. Однако на сегодняшний день известно еще по крайней мере шесть опухолевых синдромов, связанных с наследственным РЯ и обусловленных мутациями в других генах-супрессорах и онкогенах, включая гены *MSH6, MLH1, MSH2* (синдром Линча), *NBN* (синдром Неймегена), *ATM* (атаксия-телеангиэктазия), *STK11* (синдром Пейтца-Егерса), *RAD51C, RAD51D, BRIP1, PALB* (анемия Фанкони), *PTEN* (синдром Коудена). В совокупности герминальные мутации в вышеупомянутых генах ответственны примерно за 15-20% случаев наследственных форм РЯ. Тем не менее спектр патогенных вариантов в этих генах и их вклад в развитие РЯ изучен недостаточно, что усложняет разработку молекулярных диагностических стратегий. **Заключение:** Разработка и внедрение новейших технологий секвенирования позволили существенно расширить знания о молекулярных

механизмах опухолеобразования яичников и выявить множество новых молекулярных маркеров этого процесса. Однако вклад выявленных вариантов в формирование предрасположенности к РЯ изучен недостаточно и требует проведения дальнейших исследований.

Ключевые слова: наследственный рак яичников; синдром рака молочной железы и яичников; синдром Коудена; синдром Линча; синдром Неймегена; атаксия-телеангиэктазия; анемия Фанкони; синдром Пейтца-Егерса

Благодарности: Валова Я.В. выражает благодарность фонду РФФИ (проект № 20-34-90003) за финансовую поддержку данной работы. Прокофьева Д.С. выражает благодарность Министерства науки и высшего образования РФ (гос. задание №075-03-2021-193/5) за финансовую поддержку данной работы. Мингажева Э.Т. выразит благодарность фонду РФФИ (проекта № 18-29-09129) за финансовую поддержку данной работы.

Для цитирования: Валова ЯВ, Мингажева ЭТ, Прокофьева ДС, и др. Рак яичников в составе наследственных онкологических синдромов (обзор). Научные результаты биомедицинских исследований. 2021;7(4): 330-362. DOI: 10.18413/2658-6533-2021-7-4-0-2

Ovarian cancer as part of hereditary cancer syndromes (review)

Yana V. Valova^{1,2} , Elvira T. Mingazheva¹ , Darya S. Prokofieva¹ ,
Ruslan R. Valiev¹ , Alfiya Kh. Nurgalieva¹ , Elza K. Khusnutdinova^{1,3} 

¹ Bashkir State University,

32 Zaki Validi St., Ufa, 450076, Russia

² Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology,

94 Stepan Kuvykin St., Ufa, 450106, Russia

³ Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Scientific Center, RAS,

71 Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russia

Corresponding author: Yana V. Valova (Q.juk@yandex.ru)

Abstract

Background: Hereditary forms of ovarian cancer (OC) account for more than one fifth of cases of malignant neoplasms of this localization. The discovery of new molecular genetic predictors of OC development led to the improvement of the early diagnosis system and therapeutic approaches to treatment, which significantly reduced mortality from this oncopathology. However, existing screening systems cover only a small range of pathogenic variants, which is why their predictive value is greatly reduced. **The aim of the study:** Based on the study of modern literature data, to consider the representation of ovarian cancer in the composition of hereditary syndromes and to assess the contribution of genetic factors to the development of hereditary forms of ovarian cancer. **Materials and methods:** Analysis of the literature data was carried out using the keywords: hereditary ovarian cancer, breast and ovarian cancer syndrome, Cowden's syndrome, Lynch's syndrome, Nijmegen's syndrome, ataxia-telangiectasia, Fanconi anemia, Peitz-Jegers syndrome for the period 1981-2021 in databases: PubMed, PMC, eLibrary. **Results:** The syndrome of breast and ovarian cancer is the most common form of familial ovarian cancer, which in 65-85% of cases is caused by germline mutations in the *BRCA1* / *BRCA2* genes. However, to date, at least six more tumor syndromes are known

associated with hereditary OC and caused by mutations in other suppressor genes and oncogenes, including genes *MSH6*, *MLH1*, *MSH2* (Lynch syndrome), *NBN* (Nijmegen syndrome), *ATM* (ataxia telangiectasia), *STK11* (Peitz-Jegers syndrome), *RAD51C*, *RAD51D*, *BRIP1*, *PALB* (Fanconi's anemia), *PTEN* (Cowden's syndrome). Germline mutations in these genes are responsible for about 15-20% of cases of hereditary forms of OC. Nevertheless, the spectrum of pathogenic variants in these genes and their contribution to the development of OC has been insufficiently studied, which complicates the development of molecular diagnostic strategies. **Conclusion:** The development and implementation of the latest sequencing technologies have made it possible to expand knowledge of the molecular mechanisms of ovarian tumor formation and to identify many new molecular markers of this process. However, the contribution of the identified variants to the formation of predisposition to OC has been insufficiently studied and requires further research.

Keywords: hereditary ovarian cancer; breast and ovarian cancer syndrome; Cowden's syndrome; Lynch's syndrome; Nijmegen's syndrome; ataxia-telangiectasia; Fanconi anemia; Peitz-Jegers syndrome

Acknowledgements: Yana V. Valova thanks the Russian Foundation for Basic Research (Project No. 20-34-90003) for financial support of this work. Prokofieva D.S. thanks the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (State Assignment No. 075-03-2021-193/5) for financial support of this work. Mingazheva E.T. thanks the Russian Foundation for Basic Research (Project No. 18-29-09129) for financial support of this work.

For citation: Valova YV, Mingazheva ET, Prokofieva DS, et al. Ovarian cancer as part of hereditary cancer syndromes (review). *Research Results in Biomedicine*. 2021;7(4): 330-362. Russian. DOI: 10.18413/2658-6533-2021-7-4-0-2

Введение. Среди новообразований женской репродуктивной системы рак яичников является наиболее сложной формой онкопатологии, этиология и патогенез которой окончательно не изучены. Отсутствие патогномичных начальных симптомов, диагностика рака на поздних стадиях, агрессивное клиническое течение, высокая смертность, несмотря на оптимизацию методов лечения, диктуют необходимость дальнейшего исследования данной проблемы. Рак яичников составляет 4-6% в структуре онкологической заболеваемости женщин, является седьмым по распространенности раком и восьмой ведущей причиной смертности от рака у женщин во всем мире [1]. Российская Федерация занимает лидирующие позиции по показателям заболеваемости раком яичников (10,2 случаев на 100 тыс. женщин в год). В России злокачественные опухоли яичников

ежегодно выявляются более чем у 13 000 женщин, и около 8 000 женщин умирают от этого заболевания (рис. 1) [2].

По показателям смертности РЯ занимает первые строчки среди всех гинекологических опухолей в большинстве индустриальных стран мира, поскольку у большинства больных заболевание выявляется на поздних стадиях, когда общая пятилетняя выживаемость не превышает 30-40%. Летальность больных раком яичников на первом году после установления диагноза составляет 35% [3]. Лишь у 15% женщин заболевание обнаруживается на I стадии. Примечательным является тот факт, что показатели общей пятилетней выживаемости при РЯ практически не изменились с 1995 года, что свидетельствует об актуальности проблемы ранней диагностики данной онкопатологии [1].

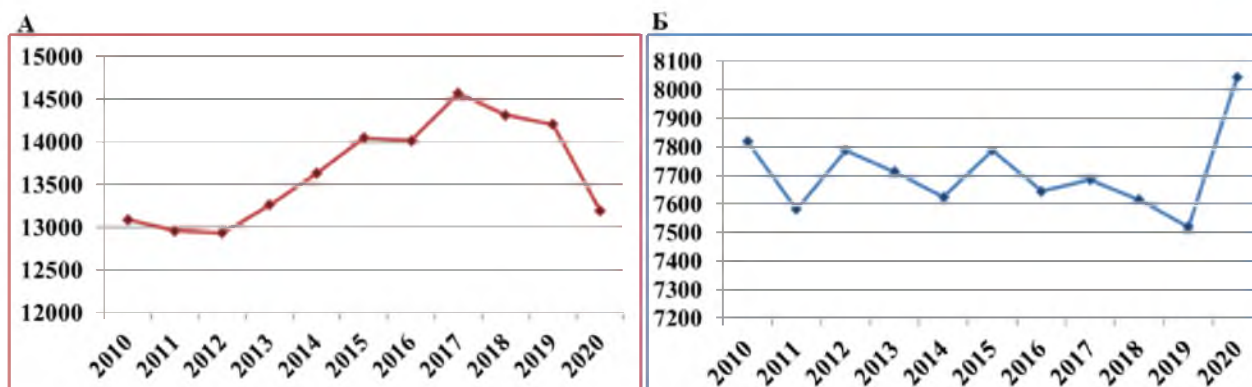


Рис. 1. Заболеваемость (А) и смертность (Б) от рака яичников в Российской Федерации за период 2010-2020 гг. [2]

Fig. 1. Morbidity (A) and mortality (Б) from ovarian cancer in the Russian Federation for the period 2010-2020 [2]

Рак яичников – гетерогенное заболевание как с точки зрения этиологии, так и со стороны клинических проявлений. В основе происхождения всех опухолей данной локализации лежат мутации генетического аппарата клеток, которые формируют их повышенную чувствительность к воздействию экзогенных и эндогенных факторов. Такими факторами являются возраст, отсутствие беременностей и родов, приводящее к "непрекращающейся овуляции", применение гормональных препаратов, стимулирующих овуляцию, неправильное питание, вредные привычки и другие [4].

На сегодняшний день роль генетического фактора в этиологии рака яичников не вызывает сомнения. Результаты проведённых исследований показали, что риск развития заболевания для женщин с семейной историей РЯ повышается в 3-4 раза по сравнению с общей популяцией [5]. Наследственные формы РЯ составляют более одной пятой (около 23%) случаев злокачественных новообразований яичников [6]. В настоящее время идентифицировано, по крайней мере, шесть наследственных синдромов, проявляющихся семейной предрасположенностью к возникновению рака органов женской репродуктивной системы [7]. Однако наиболее изученными из них являются две независимые формы наследственного рака яичников: синдром

рака молочной железы и яичников (СРМ-ЖиЯ) и синдром Линча (СЛ).

Синдром рака молочной железы и яичников

СРМЖиЯ является наиболее распространенной формой наследственного РЯ (65-85% всех случаев). В подавляющем большинстве случаев синдром обусловлен герминальными мутациями в генах *BRCA1* или *BRCA2* [6]. Герминальные мутации *BRCA1* и *BRCA2* встречаются примерно у 20-30% пациенток с наследственным раком яичников [8, 9]. Вероятность развития заболевания у женщин с патогенными изменениями в гене *BRCA1* возрастает до 20-50%, а с мутациями в гене *BRCA2* до 5-23%, по сравнению с показателями в общей популяции (риск развития РЯ в течение жизни – 1,6%) [10].

Многочисленные исследования показывают, что мутации в *BRCA1/2* приводят не только к высокому риску развития РЯ в течение жизни, но и накладывают особенности на его клиническое течение. Для наследственного *BRCA*-ассоциированного РЯ характерен более молодой в сравнении со спорадическим РЯ возраст манифестации заболевания. В основном *BRCA*-позитивный РЯ характеризуется серозным гистологическим типом с высокой степенью злокачественности, а также высокой частотой ответа на первую и последующие линии платиносодержащей химиотерапии,

длительными безрецидивными периодами и лучшей общей выживаемостью [11].

Ген *BRCA1* (был выделен в 1994 году и картирован на хромосоме 17q21 [12]. Спустя год в области хромосомы 13q12–13 был обнаружен ген *BRCA2* [13]. К настоящему времени получена существенная информация о структуре и функции этих генов. В норме они осуществляют контроль целостности генома. Утрата функции белков *BRCA1/2* влечет за собой ошибки репарации двунитевых разрывов ДНК, вследствие чего инактивируются гены контроля клеточного цикла, ингибирующие дальнейший клеточный рост и индуцирующие апоптоз. Накопление ошибок репарации, которые приводят к нарушениям регуляции клеточного цикла, апоптоза и дифференцировки клетки, ведут к генетической нестабильности, что является ключевым событием в процессе злокачественной трансформации клетки [14].

На сегодняшний день идентифицировано более 3000 различных мутаций в генах *BRCA1/2* [15]. В крупном популяционном исследовании, в котором принимали участие 29700 семей с мутациями *BRCA1/2*, было выявлено 1 650 уникальных вариантов в гене *BRCA1* и 1731 уникальных вариантов в гене *BRCA2*. Большинство из них были представлены мутациями, приводящими к сдвигу рамки считывания, а также нонсенс мутациями, которые являются причиной преждевременного прекращения трансляции и формирования нефункционального белка. Генные перестройки и миссенс мутации составляют гораздо более высокую долю изменений в гене *BRCA1* по сравнению с геном *BRCA2*, что, по мнению авторов, является причиной неравномерного распределения частот различных типов мутаций в разных популяционных группах [16]. Частота мутаций генов *BRCA1/2* в общей популяции больных семейными формами РМЖ/РЯ оценивается от 1:300 до 1:800 в различных этнических группах [17].

При изучении генетической структуры РЯ в различных популяциях ученые отметили, что не только частота, но и

спектр патогенных мутаций различается среди разных групп населения. В некоторых этнических группах представлен широкий спектр различных мутаций с низкой частотой, в то время как в других преобладают лишь несколько повторяющихся специфических мутаций. Такой феномен получил название эффекта основателя. На сегодняшний день мутации основателей в генах *BRCA1/2* описаны у евреев Ашкенази, в польской, норвежской, исландской, славянской и других популяциях [18–26]. Так, в популяции евреев Ашкенази наиболее частыми мутациями являются 185delAG (1%), 5382insC (0,1–0,15%) в гене *BRCA1* и 6174delT (1,52%) в гене *BRCA2*. На их долю приходится до 30 % всех случаев заболеваемости наследственными формами РМЖ и РЯ [18]. Многие ученые также отмечают высокую частоту мутаций 5382insC и 185delAG в странах восточной Европы, включая Россию [27–29]. Было идентифицировано и несколько других этноспецифических мутаций, включая исландскую мутацию-основателя с.771_775del (999del5) в гене *BRCA2* [19]; француско-канадские мутации с.4327C>T (C4446T)/*BRCA1* и с.8537_8538del (8765delAG)/*BRCA2* [20, 21]; мутации с.181T>G/*BRCA1* и с.4034delA/*BRCA1* в Центральной и Восточной Европе [22, 23]; с.548-4185del гена *BRCA1* в Мексике [24], мутацию с.9097dup гена *BRCA2* в Венгрии [25, 26] и другие.

Некоторые из таких мутаций имеют высокую распространенность и в других популяциях. Согласно недавнему популяционному исследованию, проводимому консорциумом CINBA и объединяющему данные из 49 стран по всему миру, наиболее распространенными мутациями оказались мутации с эффектом основателя еврейского происхождения с.5266dup (5382insC)/*BRCA1*, с.68_69del (185delAG)/*BRCA1* и с.5946del (6174delT)/*BRCA2*. Так, мутация 5382insC с высокой частотой была выявлена в ряде европейских стран, таких как Россия, Польша, Чехия и Литва, где на нее приходится соответственно 94%, 60%, 33% и

50% всех мутаций в гене *BRCA1*. Еще одним примером служит мутация с.181T>G в гене *BRCA1*, предположительно имеющая восточно-европейское происхождения. Данная мутация наблюдалась в Центральной Европе (Австрия, Чехия, Германия, Венгрия, Италия и Польша) [16, 22, 23].

Согласно ряду российских исследований, преобладающими мутациями в генах *BRCA1/2* на территории Российской Федерации являются: 5382insC, C61G, 185delAG, 4153delA, 2080delA, 185delAG, 3819delGTAAA, которые охватывают до 70–90 % всего спектра выявленных мута-

ций в этих генах [27–33] (рис. 2). Однако в связи с тем, что население Российской Федерации имеет сложный этнический состав, а также относительно изолированное существование некоторых популяций, спектр и частота мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* различается от региона к региону [27, 30, 31]. Так, в результате скрининга мажорная мутация 5382insC была обнаружена лишь у 7% женщин татарской этнической принадлежности, тогда как у женщин со славянским происхождением данная мутация встречалась в 5 раз чаще [32].

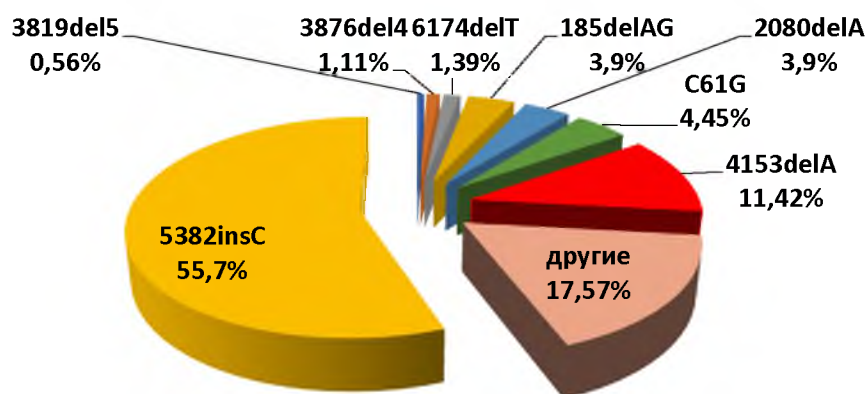


Рис. 2. Спектр выявляемых в генах *BRCA1/BRCA2* мутаций у больных РЯ в России [29]
Fig. 2. Spectrum of mutations detected in *BRCA1/BRCA2* genes in cancer patients in Russia [29]

Значимые патогенные варианты в гене *BRCA2* у больных РЯ в российской популяции встречаются редко. По данным российских исследований их частота составляет примерно 1,4–2% [8, 9, 27–29]. Для данного гена характерно отсутствие «горячих точек» и высокая доля (30%) вновь выявленных мутаций, что определяет необходимость скрининга всей кодирующей части данного гена [33].

Интересным направлением исследования является поиск локусов, которые могут снижать или увеличивать риск развития РЯ у носителей мутаций в *BRCA1/2*. Так, в результате полногеномного ассоциативного исследования (GWAS) было выявлено несколько однонуклеотидных полиморфных локусов (SNP), связанных с повышенным риском развития рака яичников у женщин в общей популяции [34]. Четыре из этих SNP (rs10088218, rs2665390,

rs717852, rs9303542) были ассоциированы с повышенным риском РЯ у носителей патогенных вариантов в гене *BRCA2*, тогда как локусы rs10088218 и rs2665390 были связаны с более высоким риском развития заболевания у носителей мутаций в гене *BRCA1* [35]. Некоторые из таких генетических маркеров могут быть ассоциированы с определенным гистотипом опухоли. Так Kuchenbaecker с коллегами показали, что сочетанное носительство генетических вариантов 1p36 (*WNT4*), 4q26 (*SYNPO2*), 9q34.2 (*ABO*) и 17q11.2 (*ATAD5*) с мутациями в генах *BRCA1/2* увеличивают риск всех подтипов эпителиального РЯ, в то время как мутации 1q34.3 (*RSPO1*) и 6p22.1 (*GPX6*) увеличивают риск серозного рака яичников у носителей патогенных вариантов в генах *BRCA1/2* [36]. Таким образом, изучение патогенных вариантов *BRCA1/2* в комплексе с другими генетическими вариантами могут

способствовать более точному прогнозу риска развития РЯ.

Синдром Линча

В середине 1960-х годов Линч и его коллеги описали аутосомно-доминантный наследственный синдром, который предрасполагал молодых людей (средний возраст 45 лет), не пораженных аденоматозными полипами толстой кишки, к развитию колоректального рака [37]. В последующих публикациях по этому синдрому сообщалось, что члены этих семей также были склонны к избыткам экстраколонических раков, включая рак эндометрия, яичников, желудка, тонкой кишки, гепатобилиарного тракта, поджелудочной железы, почечной лоханки, мочеочника, молочной железы, простаты и головного мозга [38, 39]. Заболеваемость синдромом Линча (СЛ) оценивается от 1:370 до 1:2000 в западных популяциях [38].

Этиологической причиной развития СЛ являются герминальные мутации в генах, участвующих в многоступенчатом механизме репарации неправильно спаренных оснований ДНК, известном как мисмэтч репарация (MMR). Белки MSH2 и MSH6 формируют гетеродимер, функцией которого является выявление некомплементарных оснований, а также инсерций и делеций, которые могут возникать в процессе репликации ДНК. При обнаружении ошибки к данному комплексу присоединяются белки MLH1, PMS1 или PMS2, которые участвуют в восстановлении нити ДНК [40].

Инактивация генов системы MMR приводит к накоплению повторяющихся нуклеотидных последовательностей, вызывая состояние, называемое микросателлитной нестабильностью. Микросателлиты представляют собой короткие tandemные повторяющиеся последовательности ДНК с высокой восприимчивостью к ошибкам репликации. Такие участки содержат некоторые онкогены и гены опухолевых супрессоров, а также гены репарации двуниевых разрывов ДНК, следовательно, дефекты системы MMR могут опосредованно приводить к нарушению работы генов, поддерживающих стабильность генома,

таким образом запуская процесс канцерогенеза [41].

СЛ является второй по частоте причиной наследственного эпителиального РЯ, составляя 10-15% [42]. В общей структуре эпителиального РЯ данный синдром составляет примерно 0,5-3% [43]. РЯ в 3 раза чаще встречается у женщин с СЛ по сравнению с общей популяцией. Дефицит системы MMR встречается приблизительно в 10-12% случаев эпителиального РЯ [44]. В частности, он обнаруживается в 19,2% эндометриодных, 16,9% муцинозных, 11,5% светлоклеточных и 1-8% серозных гистологических подтипов. Распространенность MMR-дефицита или микросателлитной нестабильности (MSI) при семейном РЯ оценивается от 10% до 20% [45-47].

С клинической точки зрения, РЯ при СЛ характеризуется ранним началом заболевания (в среднем 41-49 лет) и в основном имеет несерозную гистологию с преобладанием эндометриодных, муцинозных и светлоклеточных гистологических типов. Кроме того, в 65-80% случаев РЯ, связанный с СЛ, диагностируется на ранних стадиях и по этой причине имеют более благоприятный прогноз выживаемости по сравнению со спорадическим или наследственным РЯ, вызванным мутациями в генах *BRCA1/2* [48].

По последним данным предполагается, что кумулятивный риск развития рака яичников может достигать 10% для носителей мутаций в гене *MLH1* в возрасте 75 лет, 17% для гена *MSH2* и 13% для гена *MSH6* [49]. Тогда как для гена *PMS2* он составил менее 1% [50]. В ходе исследований «случай-контроль» было установлено, что риск развития РЯ в 3 раза выше у носителей мутаций в гене *MLH1* [49], от 2 до 14 раз – у пациенток с изменениями в гене *MSH2* [51-54], и от 2 до 9 раз – у больных с мутациями в гене *MSH6* [51-55]. При этом сочетанное носительство комбинации патогенных вариантов генов системы MMR приводило к 2-кратному увеличению риска развития РЯ, а кумулятивный риск рака яичников к возрасту 80 лет составил 3,7% [56].

Распространенность патогенных герминальных вариантов в генах MMR среди пациенток с диагнозом РЯ невысока и оценивается в 0,5-3%, что объясняется их связью с редкими гистотипами при данном заболевании [51-57]. По этой причине некоторые ученые считают целесообразным при подозрении на СЛ пациенткам с РЯ предварительно проводить скрининг на наличие микросателлитной нестабильности [56].

Наиболее подробно спектр мутаций в генах MMR описан в работе Pal T. В результате генетического тестирования кодирующих областей генов *MLH1*, *MSH2* и *MSH6* у 1893 пациенток с диагнозом «рак яичников» было выявлено 161 изменение нуклеотидной последовательности. Из всех идентифицированных изменений лишь 9 вариантов были классифицированы как патогенные. Два из них (с.676C>T и с.1852_1854delAAG) локализованы в гене *MLH1*, два (с.163delC и с.2038C>T) в гене *MSH2* и пять (с.1636 G>T с.2150_2153delTCAG с.2690_2691insA с.2731C>T с.3103C>T) в гене *MSH6*. Все выявленные патогенные изменения были представлены в единичных случаях [58].

Атаксия-Телеангиэктазия

Ген *ATM* (ATM serine/threonine kinase) расположен в локусе 11q22-23 и кодирует серин / треониновую протеинкиназу, играющую центральную роль в качестве активатора каскада реакций в ответ повреждение ДНК после двухцепочечных разрывов ДНК и функционирующую как регулятор широкого спектра белков, включая белки-супрессоры опухолевого роста P53, CHEK2 и BRCA1 [59].

Герминальные мутации в гене *ATM* являются причиной Атаксии-Телеангиэктазии (АТ), редкого аутосомно-рецессивного синдрома, проявляющегося множеством фенотипических характеристик, включая нейродегенерацию, мозжечковую атаксию, иммунодефицит, дисгенезию гонад, радиочувствительность и повышенный риск развития злокачественных новообразований [60].

Согласно M.Swift, среди родственников больных АТ моложе 45 лет смертность

от онкологических заболеваний в 5 раз выше по сравнению с общей популяцией. Кроме того, в таких семьях отмечался высокий уровень заболеваемости карциномой яичников, желудка, молочной железы, желчевыводящих путей и другими неоплазиями [61].

Патогенные варианты в гене *ATM* распознаются в 0,64-2,3% случаев наследственного РЯ [62-64]. В ряду исследований «случай-контроль» было установлено, что патогенные варианты в гене *ATM* могут быть связаны с умеренным риском развития семейных случаев РЯ, примерно в 2 раза превышающим популяционный [65-68]. Важно отметить, что связь патогенных вариантов гена *ATM* с развитием РЯ не зависит от наличия в личном или семейном анамнезе пациенток случаев заболевания РМЖ [65]. В настоящее время идентифицировано более 300 изменений в нуклеотидной последовательности гена *ATM*, большую часть которых составляют нонсенс мутации и мутации сайта сплайсинга [64]. Однако спектр изменений у больных РЯ изучен недостаточно.

В результате скрининга 333 пациенток с РЯ из Польши у одной был выявлен патогенный вариант с.6095G>A *ATM*, приводящий к нарушению процесса сплайсинга и утрате 43 экзона гена *ATM*. У женщины был диагностирован серозный РЯ [65]. Эта же мутация была ранее обнаружена у пациентки, с отягощенным анамнезом РМЖ и РЯ из Австрии [66], а также в семьях с синдромом АТ из Польши [67].

Семь патогенных мутаций в гене *ATM* было выявлено в 10 семьях с наследственными формами РМЖ/РЯ из Австрии. Пять из них 687delA/*ATM*, 1802G>T/*ATM*, 2465 T>G/*ATM*, 6095 G>A/*ATM* и IVS10-6 T>G/*ATM* представляли собой мутации, приводящие к укорочению полипептидной цепи, два других изменения 8734A>G/*ATM* и 9031A>G/*ATM* - миссенс-мутации, предположительно влияющие на киназную функцию белка. Миссенс вариант 8734A>G/*ATM* наблюдался в двух разных семьях, соответствующих критериям наследственного РМЖ/РЯ. В одной из се-

мей были зарегистрированы случаи двустороннего РМЖ и РЯ. У носительницы патогенного варианта 1802G>T, приводящего к утрате 13 экзона гена *ATM*, был диагностирован РЯ в молодом возрасте. В семейном анамнезе были выявлены случаи заболевания раком мозга, печени и кожи. Наиболее частая обнаруживаемая мутация, IVS10-6T>G/*ATM*, была выявлена в трех семьях с наследственным РМЖ, а также у одной здоровой женщины без семейного анамнеза заболевания [66].

В нескольких исследованиях сообщалось о высокой частоте варианта с.7271T>G/*ATM* среди больных семейными и спорадическими формами РМЖ [68, 69]. А в недавней работе Hall M.J. было установлено, что данный патогенный вариант также связан с умеренным риском развития РЯ [70].

Синдром Неймегена

Первый клинический случай синдрома Неймегена (СН) был описан в 1981 году учеными из Университета Неймегена в Нидерландах и изначально получил название синдрома хромосомных поломок Неймеген [71]. Данное заболевание относится к группе врожденных синдромов с хромосомной нестабильностью, куда также относятся анемия Фанкони, синдром Блума, атаксия-тельангиэктазия и пигментная ксеродерма. СН имеет ряд характерных для этой группы заболеваний особенностей, включая специфические хромосомные перестройки, комбинированный первичный иммунодефицит, чувствительность к ионизирующему излучению и повышенный риск развития злокачественных новообразований [72].

Молекулярной основой развития заболевания являются дуаллельные мутации в гене *NBN*. Ген был картирован в 1998 году на длинном плече восьмой хромосомы (8q21) и первоначально имел название *NBS1* [73]. Белковый продукт этого гена является частью тримерного ядерного комплекса MRN (MRE11-RAD50-NBN), являющегося ключевым участником практически всех этапов репарации двуцепочечных разрывов от распознавания повреждений в цепи ДНК и за-

пуска ATM-сигнального каскада до восстановления структуры молекулы [74]. Нарушение работы комплекса MRN может приводить к накоплению многочисленных повреждений ДНК в клетках, и, как следствие, к их малигнизации. По этой причине у пациентов с СН и со схожими состояниями отмечается повышенная частота возникновения злокачественных новообразований различных локализаций, включая РЯ и РМЖ [75].

По данным нескольких популяционных исследований герминальные мутации в гене *NBN* встречаются примерно у 0,28-1% пациенток с РЯ [49, 63, 76, 77], однако их роль в развитии заболевания до сих пор остается предметом дискуссий. В нескольких исследованиях сообщалось об умеренном риске развития РЯ для носителей патогенных вариантов в гене *NBN* [53, 62, 75]. Тогда как ряд других исследователей не подтвердили данную связь [49, 74].

Одной из наиболее изученных и часто обнаруживаемых мутаций в гене *NBN* является делеция с.657 661del5/*NBN*. Частота носительства этого варианта может достигать 1,5% в странах Восточной Европы (Польше, России, Украине и др.), что связано с «эффектом основателя» [78, 79]. Данная мутация вызывает сдвиг рамки считывания, что приводит к возникновению преждевременного стоп-кодона и как следствие к укороченному белковому продукту. Однако функциональные исследования показали, что два новых стартовых кодона, созданные сдвигом рамки считывания, могут генерировать усеченные фрагменты белка NBN, тем самым частично сохраняя его функциональность [80].

В нескольких исследованиях сообщалось о низкой частоте встречаемости мутации с. 657del5/*NBN* среди больных РЯ, сопоставимой с таковой в контрольной группе [81, 82]. Тогда как в работах польских и сербских ученых патогенный вариант был выявлен у пациенток с РЯ с частотой от 1,2% до 1,7% [65, 83, 84].

Другое наиболее часто обнаруживаемое изменение в гене *NBN* представляет собой миссенс вариант с.511A>G, приводящий к замене изолейцина на валин в 171

положении. Данный вариант широко распространен в европейской и азиатской популяциях и по некоторым данным может способствовать развитию злокачественных опухолей различной локализации. Так в литературе он был описан у лиц, страдающих РМЖ, РЯ, раком легких, раком головного мозга, колоректальным раком, а также различными формами лейкемии [65, 84, 85]. Роль варианта *c.511A> G/NBN* в патогенезе РМЖ и РЯ до сих пор неясна. Rozpowski в своей работе продемонстрировал высокий риск развития РМЖ для носителей данного изменения [85]. Однако большинство ассоциативных исследований не выявило достоверной связи между наличием варианта *c.511A> G/NBN* и развитием наследственных и спорадических форм РМЖ и/или РЯ и на сегодняшний день он значится как вариант с неопределенной патогенностью [84, 86, 87]. Что касается генов *MRE11* и *RAD50*, по-видимому, их вклад в развитие наследственных форм РЯ невелик. Несколько авторов сообщали о наличии вероятно патогенных вариантов у пациентов с семейными и спорадическими формами РЯ и РМЖ [88, 89]. Однако крупные популяционные и исследования типа «случай-контроль» не обнаружили связь мутаций в генах *MRE11* и *RAD50* с развитием РЯ [51, 53, 62]. Таким образом, на сегодняшний день роль генов *MRE11* и *RAD50* в патогенезе РЯ окончательно не установлена, что диктует необходимость проведения дальнейших функциональных и клинических исследований.

Синдром Коудена

В 1980-х годах в ходе цитогенетических и молекулярных исследований было установлено, что при различных типах злокачественных опухолей обнаруживалась частичная или полная утрата 10-й хромосомы [90]. Дальнейшие исследования в этом направлении привели к открытию нового гена-супрессора опухоли *PTEN* в 1997 году [91]. Ген *PTEN* кодирует фосфатидилинозитол-3,4,5-трифосфат-3-фосфатазу, способную дефосфорилировать фосфопептиды и фосфолипиды. Онко-супрессорная активность *PTEN* связана с его способностью дефосфорилировать липид-

ный субстрат — фосфатидилинозитол-3,4,5-трифосфат (PIP3), что приводит к ингибированию передачи сигналов по PI3K/AKT/mTOR-сигнальному пути, являющегося основным путем роста и пролиферации клеток [92]. Таким образом, белковый продукт гена *PTEN* является одним из ключевых супрессоров опухолей в организме.

Герминальные патогенные варианты в гене *PTEN* связаны с синдромом Коудена, аутосомно-доминантным заболеванием, характеризующимся доброкачественными гамартомами, а также повышенным риском РМЖ, рака щитовидной железы, матки и других видов опухолей в течение жизни [93]. Кумулятивный риск РМЖ у носителей патогенных/условно патогенных вариантов в гене *PTEN* оценивается в 25-85%, а риск развития карциномы эндометрия матки составляет 28,2% [94], в то время как о повышенном риске карциномы яичников в случаях с патогенными вариантами в гене *PTEN* не сообщалось [95]. Однако считается, что эндометриоидная карцинома яичников развивается из ткани эндометрия при ретроградной менструации и имплантации в яичник [96].

Мутации в гене *PTEN* распознаются в 20% случаев эндометриоидных карцином яичников [97], а LOH составляет от 60 до 64%, тогда как эти значения намного ниже при других типах карцином яичников (2% частота мутаций; 28% LOH) [98, 99]. Эти данные предполагают специфическую ассоциацию изменений нуклеотидной последовательности гена *PTEN* и РЯ эндометриоидного типа. Ранее в литературе было описано несколько клинических случаев развития РЯ у носительниц герминальных патогенных вариантов в гене *PTEN*, приводящих к полной потере его экспрессии. При генетическом тестировании пациенток было выявлено три различных герминальных варианта: нонсенс мутация *p.Q219X/PTEN*, мутация сайта сплайсинга *c.1026+1G>T/PTEN* и нонсенс мутация *c.388C>T/PTEN*. Интересно отметить, что опухоли во всех трех случаях различались гистологически. У носительницы варианта *p.Q219X/PTEN* была

диагностирована дисгерминома яичников [99], у пациентки с патогенным вариантом с.1026+1G>T/*PTEN* был обнаружен двусторонний эндометриоидный рак яичников [100], а пациентка с мутацией с.388C>T/*PTEN* страдала от светлоклеточной карциномы [101].

Синдром Пейтца-Егерса

Ген *STK11* расположен на коротком плече хромосомы 19 и кодирует внутриклеточную серин-треониновую киназу, участвующую в клеточном энергетическом метаболизме, пролиферации и поляризации клеток, р53-зависимом апоптозе, а также в регуляции внутриклеточных сигнальных путей VEGF и Wnt [102]. Ген *STK11* представляет собой опухолевый супрессор, который мутирует при различных спорадических формах рака. Герминальные мутации в этом гене приводят к развитию редкого аутосомно-доминантного заболевания Синдрома Пейтца-Егерса (СПЕ), характеризующегося гиперпигментации слизистых оболочек кожи, гамартомам по всему желудочно-кишечному тракту, а также повышенным риском многочисленных злокачественных новообразований, в том числе гинекологических. Так риск рака яичников, связанный с СПЕ, по разным оценкам составляет 18-21% [103, 104]. Кроме того, женщины с этим синдромом подвержены развитию опухолей полового канатика с кольцевыми канальцами яичника, которые в 36% случаев возникают в связи с этим синдромом. Гистологически они представляют собой неэпителиальные доброкачественные опухоли, обладающие низким риском злокачественной трансформации [105].

STK11 относится к высокопенетрантным генам [7]. В работе Allison W. Kurian ген *STK11* был связан с 40-кратным увеличением риска развития РЯ (OR=41.9; 95% CI, 5.55 to 315) [49]. Частота герминальных мутаций среди пациентов с эпителиальным РЯ варьирует от 0,23 до 1,61% [49, 106, 107]. На сегодняшний день в гене *STK11* описано более 400 мутаций, приводящих к развитию фенотипа СПЕ [108]. Точечные изменения встречаются на всей протяженности гена *STK11* и часто представлены

нонсенс мутациями или мутациями сдвига рамки считывания. Большинство из них, по прогнозам, являются патогенными [109]. Однако спектр дефектов у пациенток с РЯ охарактеризован недостаточно. В работе N.Resta патогенные мутации в гене *STK11* были обнаружены у трех пациенток с СПЕ, страдающих РЯ. По функциональной роли обнаруженные варианты представляли собой нонсенс мутации (с.292G>A и с.498 C>G) и мутацию сайта сплайсинга (с. 290+2 T>A). У носительниц мутаций с.498C>G/*STK11* и с. 290+2T>A/*STK11* наряду с РЯ был диагностирован рак шейки матки и РМЖ, соответственно [103]. Патогенный вариант с.1276C>T/*STK11* был выявлен у одной из 120 женщин с наследственным РМЖ/РЯ в Южной Корее [110]. В китайской популяции нонсенс мутация 658C>T/*STK11* была обнаружена у одной пациентки в возрасте 31 год с СПЕ, страдающей РЯ [111].

Анемия Фанкони

Анемия Фанкони (АФ) является редким генетическим заболеванием, с преимущественно аутосомно-рецессивным типом наследования. Этиологическим фактором развития болезни являются герминальные мутации, возникающие в генах системы репарации ДНК, что приводит к широкому спектру клинических проявлений вариабельной пенетрантности, в основном характеризующихся симптомами прогрессирующей костномозговой недостаточности, врожденными дефектами и предрасположенностью к злокачественным новообразованиям [112].

Несмотря на то, что число людей, затронутых АФ при рождении, очень мало (1 на 160 000 человек во всем мире), частота моноаллельных носителей намного выше, так в Северной Америке она составляет 1:181 человек, а в Израиле – 1:93 [113]. Соматическая утрата второго аллеля значительно повышает риск развития онкологических заболеваний, включая РЯ [114].

На сегодняшний день описано по крайней мере 22 гена, ассоциированных с развитием АФ или клинически схожих состояний: *FANCA*, *FANCB*, *FANCC*, *FANCD1* / *BRCA2*, *FANCD2*, *FANCE*,

FANCF, FANCG / XRCC9, FANCI, FANCIJ / BRIP1, FANCL / PHF9, FANCM, FANCN / PALB2, FANCP / SLX4, FANCO / ERCC4, FANCR / RAD51, FANCS / BRCA1, FANCT / UBE2T, FANCU / XRCC2, FANCV / REV7 и FANCW / RFW3 [115]. Белки, кодируемые этими генами, участвуют в репарации поперечных межхроматидных сшивок, включая процессы восстановления ДНК и поддержания стабильности генома, за что они получили название АФ-протеины, а сам процесс путь АФ. Кроме того, они участвуют в процессах гомологичной рекомбинации и негомологичного соединения концов [116].

Ранее в данном обзоре уже были описаны моноаллельные мутации в генах *BRCA1/2*, которые существенно повышают риск развития семейных форм РЯ. Дальнейшее изучение пути АФ, привело к открытию еще ряда генов, связанных с наследственной предрасположенностью к РМЖ и/или РЯ.

Ген *PALB2*

Еще более десяти лет назад появились первые работы о связи патогенных герминальных вариантов в гене *PALB2* с повышенным риском развития РМЖ, что в дальнейшем было подтверждено многочисленными исследованиями. Обобщением всех предыдущих работ стало крупное международное исследование на основе данных из 524 семей, в котором предполагается абсолютный риск у носительниц герминальных патогенных вариантов в гене *PALB2* в возрасте 80 лет составил 53% для РМЖ и 5% для РЯ [117].

В последние годы ген *PALB2* привлекает внимание ученых в качестве гена предрасположенности к РЯ. Белок *PALB2* является основным партнером *BRCA2*, который необходим для обеспечения его устойчивости и внутриядерной локализации, а также для привлечения его в сайты повреждения ДНК [118]. Другой важной функцией *PALB2* служит образование «комплекса *BRCA*», в котором *PALB2* служит молекулярным каркасом между *BRCA1* и *BRCA2* [119]. В свою очередь комплекс *BRCA1-PALB2-BRCA2* необходим для рекрутирования белка *RAD51* в

место повреждения ДНК и инициации гомологичной рекомбинации. Таким образом, белковый продукт гена *PALB2* имеет решающее значение для инициации гомологичной рекомбинации ДНК и играет ключевую роль в поддержании стабильности генома. Двуаллельные герминальные мутации в гене *PALB2* приводят к анемии Фанкони (тип анемии Фанкони N), тогда как моноаллельные мутации связаны с повышенным риском рака молочной железы, поджелудочной железы и, возможно, яичников [117]. В работе L. Castéra было показано 8-кратное увеличение риска развития наследственного РМЖ и РЯ у носителей патогенных вариантов в гене *PALB2*. Однако значимых различий в частоте встречаемости мутаций в семьях с НРЯ и контролем обнаружено не было [52]. В то же время H. Song в своей работе продемонстрировал связь мутаций в гене *PALB2* с развитием серозного РЯ высокой степени злокачественности [55].

Согласно популяционным исследованиям частота герминальных мутаций в гене *PALB2* среди пациенток с семейными формами РЯ составляет 0,28-0,62% [57, 63, 120, 121]. Спектр мутаций в гене *PALB2* аналогичен таковому в генах *BRCA1* и *BRCA2*. Большинство изменений представлены точечными мутациями, подавляющую часть которых составляют миссенс-мутации, мутации сдвига рамки считывания и нонсенс мутации [53]. Однако, в отличие от партнеров, частота патогенных вариантов в гене *PALB2* невысока, и у пациенток с раком яичников колеблется от 0,21% до 1% [51, 54, 57, 63, 75]. Для гена *PALB2* выявлено несколько мутаций с эффектом основателя. Так мутация *c.2323C>T/PALB2* была обнаружена у 0,4-0,7% больных РМЖ и у 0,6% больных РЯ франко-канадского происхождения в четырех независимых исследованиях [122, 123]. Интересно отметить, что данная мутация была обнаружена у пациенток преимущественно с ранним возрастом развития РМЖ.

Для жителей Центральной и Восточной Европы характерны две рекуррентные мутации в гене *PALB2*, связанные с РМЖ.

Одна из них с.509_510delGA/*PALB2* – это европейская мутация-основатель, которая была обнаружена у 0,6-1,7% пациентов с РМЖ из Польши, в общей выборке больных РМЖ из Германии (0,3%), России (0,2%) и Белоруссии (0,3%) [124, 125].

Другая мутация, с.172_175delTTGT/*PALB2* была идентифицирована у 0,3% пациентов в общей выборке РМЖ и 0,7% пациентов с семейными формами РМЖ из Польши [126], 0,9% пациентов в общей выборке больных РМЖ из Чехии [127], а также у 0,1% больных с семейными формами РМЖ из Германии [128] и 0,4% больных РЯ и 0,5% РМЖ из России [129]. Мутация с.509_510delGA/*PALB2* способствовала развитию наследственных форм РМЖ/РЯ, но отсутствовала у пациентов в общей выборке РМЖ/РЯ, в то время как мутация с.172_175delTTGT/*PALB2* была идентифицирована как у пациентов в общей выборке РМЖ/РЯ, так и в группе пациенток с отягощенным семейным анамнезом [130].

В польской популяции мутация с.509_510delGA/*PALB2* достоверно чаще встречалась в группе больных РЯ (0,38%), по сравнению с контрольной группой (0,06%). Тогда как частота патогенного варианта с.172_175delTTGT оказалась примерно одинаковой в обеих группах [128].

Таким образом, можно сделать вывод, что вклад патогенных вариантов гена *PALB2* в развитие РЯ выражен в значительно меньшей степени, по сравнению с генами *BRCA1* и *BRCA2*. Тем не менее, имеющиеся литературные данные не позволяют сделать однозначный вывод об отсутствии или наличии повышенного риска развития РЯ у носителей мутаций в гене *PALB2*.

Гены *RAD51C* и *RAD51D*

Результаты нескольких недавних исследований показывают, что после *BRCA1/2* гены *RAD51C* и *RAD51D* могут быть наиболее важными генами предрасположенности к НРЯ. В совокупности герминальные мутации в этих генах составляют ~ 1% случаев РЯ [53]. Интересно отметить, что в отличие от других генов-кандидатов наследственных форм РМЖ и

РЯ, таких как *BRCA1/2*, *TP53*, *PTEN*, *NBN*, гены *RAD51C* и *RAD51D*, по-видимому, являются генами предрасположенности к наследственным формам РЯ, но не РМЖ [53, 65].

Белковые продукты генов *RAD51C* и *RAD51D* входят в семейство *RAD51*, которое также включает паралоги *RAD51*, *RAD51B*, *XRCC2* и *XRCC3*. Белки *RAD51* участвуют в процессе репарации двухцепочечных разрывов посредством гомологичной рекомбинации, функционируя как хранители генома. Избыточная экспрессия или потеря их функций приводит к геномной нестабильности [132].

Первое исследование гена *RAD51C* в качестве гена-кандидата РЯ и РМЖ было проведено А. Meindl с коллегами в 2010 году [133]. Тогда было показано, что герминальные патогенные мутации в этом гене, выявленные у 1,3% семей с наследственным синдромом РМЖ и РЯ, предрасполагают к РЯ, но не связаны с РМЖ. Спустя год в своей работе С. Loveday с коллегами показали, что герминальные мутации в гене *RAD51D* в шесть раз увеличивают риск развития РЯ в семьях с отягощенным анамнезом РМЖ и РЯ, тогда как связь с РМЖ оказалась статистически незначимой [134]. С тех пор роль паралогов *RAD51C* и *RAD51D* в качестве генов предрасположенности к НРЯ была неоднократно доказана в ряду исследований [121, 135, 136]. Вероятность развития РЯ у носителей патогенных изменений в генах *RAD51C* и *RAD51D* к 80 годам составляет 11% и 13%, соответственно [137]. Согласно данным метаанализа, проведенном М. Suszynska с коллегами на основе объединенных данных из 63 исследований, частота патогенных вариантов в генах *RAD51C* и *RAD51D* среди больных РЯ составила 0,62% и 0,41%, соответственно. При сравнении частот встречаемости патогенных вариантов среди пациенток с РЯ и контроля было установлено, что относительный риск развития заболевания был более чем в пять раз выше у носительниц мутаций в гене *RAD51C* и практически в 7 раз – у пациен-

ток с патогенными изменениями в гене *RAD51D* [138].

Ранее L.Castéra с коллегами был проведен поиск патогенных вариантов в 34 генах-кандидатах РМЖ и РЯ в выборке, включающей более 5 тысяч женщин с наследственными формами РМЖ и/или РЯ. При этом частота патогенных вариантов в генах *RAD51C* и *RAD51D* составила, соответственно, 0,53% и 0,22%, а наличие этих изменений было ассоциировано с 4-кратным и 5-кратным повышением риска развития наследственных форм РМЖ/РЯ. Интересно отметить, что исследователями не было выявлено ассоциаций патогенных вариантов в анализируемых генах с риском развития РМЖ без семейной истории РЯ, и напротив была обнаружена сильная ассоциативная связь при рассмотрении семей только с РЯ [52]. Данные результаты свидетельствуют в пользу того, что гены *RAD51C* и *RAD51D* являются генами восприимчивости к РЯ, но не к РМЖ.

Спектр мутаций в генах *RAD51C* и *RAD51D* хорошо охарактеризован в работе M.Suszynska. В совокупности в 23 802 образцах РЯ было идентифицировано 46 различных мутаций в гене *RAD51C*. Мутации в данном гене были довольно равномерно распределены по кодирующей последовательности, однако их концентрация была немного выше в центральной части гена. По функциональной роли примерно две трети составляли мутации сдвига рамки считывания и нонсенс мутации, а 27% представляли собой мутации сайта сплайсинга. Четырнадцать мутаций были обнаружены в трех или более случаях. Из них с.706-2A>G/*RAD51C*, с.577C>T/*RAD51C*, с.224dupA/*RAD51C* и с.955C>T/*RAD51C* являются наиболее частыми и зарегистрированы в 11, 9, 7 и 6 случаях, соответственно. Все перечисленные мутации по всей видимости характерны для европейской популяции. Ассоциативный анализ подтвердил, что все четыре мутации, включая наиболее частую мутацию сплайсинга с.706-2A>G/*RAD51C*, связаны с высоким риском развития РЯ [139].

В гене *RAD51C* известно несколько мутаций с эффектом основателя, ассоциированных с РЯ. Две повторяющиеся мутации с.93delG и с.837+1G>A были идентифицированы в финской популяции у пациентов, страдающих РМЖ и/или РЯ. Анализ гаплотипов подтвердил их общее происхождение. Оба варианта показали сильную связь с РЯ, а также с РМЖ в контексте семейного анамнеза РЯ [137]. Еще одна мутация сайта сплайсинга с.571+4A>G с эффектом основателя была обнаружена у пациенток с РМЖ и РЯ из Ньюфаундлена (Канада) [140]. Сообщения о патогенном варианте с.774delT/*RAD51C* с эффектом основателя также были отмечены в шведской популяции [141].

В гене *RAD51D* было идентифицировано 39 различных мутаций среди 22787 больных РЯ. Около 70% мутаций распределены в области гена, соответствующей АТФ-связывающему домену белка *RAD51D*. Большинство идентифицированных мутаций представляли собой мутации сдвига рамки считывания (42%), либо нонсенс (42%) мутации, в то время как на долю мутаций сайта сплайсинга приходилось лишь 9%. Четыре патогенных варианта были обнаружены по крайней мере у шести пациентов. Среди них две нонсенс мутации с.694C>T/*RAD51D* и с.748delC/*RAD51D*, идентифицированные соответственно в 11 и 6 случаях, а также две мутации сдвига рамки считывания с.270_271dupTA/*RAD51D* и с.556C>T/*RAD51D*, выявленные у 7 и 6 неродственных пациенток, соответственно. Три из четырех рекуррентных мутаций были связаны с повышенным риском развития РЯ у лиц европейского происхождения. Тогда как мутация с.270_271dupTA/*RAD51D* оказалась аллелем высокого риска развития РЯ, специфичной для восточноазиатской популяции [139]. Среди обнаруженных мутаций была выявлена одна мутация с эффектом основателя с.576 + 1G>A/*RAD51D*, характерная для финской популяции. Ранее эта мутация была обнаружена у 2,9% пациентов с семейным анамнезом РМЖ и РЯ из Фин-

ляндии и по результатам исследования случай-контроль охарактеризована как мутация высокого риска РЯ [138].

Таким образом, несмотря на низкую частоту встречаемости герминальных патогенных мутаций в генах *RAD51C* и *RAD51D*, эти паралоги вносят существенный вклад в развитие семейных форм РЯ. Кроме того, имеются данные, что *RAD51C*- и *RAD51D*-дефицитные опухолевые клетки могут проявлять чувствительность к ингибиторам PARP [142, 143]. В этом случае скрининг мутаций в этих генах может иметь клиническую ценность для больных раком яичников, обеспечивая более индивидуальное клиническое ведение и лечение.

Ген *BRIP1*

BRIP1, также известный как белок группы J анемии Фанкони (FANCF) или связанная с *BRCA1* С-концевая геликаза (BACH1), был впервые идентифицирован с помощью тандемной масс-спектрометрии по его физическому взаимодействию с белком *BRCA1* [144]. В комплексе с *BRCA1* *BRIP1* участвует в подавлении роста опухолей и репарации двухцепочечных разрывов ДНК (DSB) во время G2-M фазы клеточного цикла [145]. Ген *BRIP1* экспрессируется как в нормальных, так и в злокачественных клетках и контролирует целостность генома посредством регуляции процессов репликации и гомологичной рекомбинации [146].

Герминальные мутации в гене *BRIP1* являются наиболее часто обнаруживаемыми изменениями при раке яичников после мутаций в генах *BRCA1/2* и встречаются примерно в 0,6-0,9% случаев эпителиального рака яичников [147]. Предполагаемый кумулятивный риск развития рака яичников у носителей мутаций в гене *BRIP1* к 80 годам составляет примерно 5,8 % [127].

По данным недавно проведенного метаанализа, основанном на сравнении ~ 29400 пациентов с РЯ без учета семейной истории из 63 исследований и ~ 116000 контрольных пациентов из базы данных gnomAD, частота патогенных мутаций в гене *BRIP1* составила 0,89 %, а риск развития РЯ у носителей этих изменений был

повышен практически в пять раз [139]. Однако риск может быть значительно выше при наличии родственников, страдающих РМЖ и/или РЯ. Согласно N.Weber-Lassalle, мутации, приводящие к потере функции белка *BRIP1*, связаны с 20-кратным повышением риска развития РЯ у пациенток с отягощенным семейным анамнезом. Интересно отметить, что частота встречаемости патогенных мутаций в данном гене среди пациенток исключительно с семейной историей РМЖ оказалась близкой к таковой в контрольной группе. Тогда как среди женщин с РМЖ, имевших в анамнезе случаи РЯ, распространенность мутаций в гене *BRIP1* была достоверно выше, чем в контроле [148].

Мутационный спектр в гене *BRIP1* наиболее полно охарактеризован в работе M.Suszynska на основе метаанализа, объединившего данные из 44 исследований. В совокупности у 122494 пациенток с РЯ было идентифицировано 71 различных патогенный вариант в данном гене. Мутации были равномерно распределены по большей части кодирующей последовательности гена. Наибольшую долю мутаций составили мутации сдвига рамки считывания (52%), нонсенс мутации (30%) и мутации сплайсинга (15%). Было выявлено пятнадцать рекуррентных мутаций, которые были обнаружены у трех и более неродственных пациенток. Наиболее часто в группе больных РЯ встречались следующие изменения: с.2392C> T/ *BRIP1* (0,062%), с.2255_2256delAA/ *BRIP1* (0,031%), с.394dupA/ *BRIP1* (0,026%), с.2010dupT/ *BRIP1* (0,026%) и с.2108_2109insCC/ *BRIP1* (0,026%). Все перечисленные мутации были выявлены преимущественно в европеоидной популяции. Для 8 рекуррентных мутаций, идентифицированных как в группе больных РЯ, так и в контроле, были рассчитаны OR, специфичные для каждой мутации. Так мутации с.394dupA, с.1236delA, с.2010dupT, с.2255_2256delAA, с.1871C>A и с.2108_2109insCC были связаны с высоким риском развития РЯ. Тогда как наиболее частая мутация с.2392C>T/*BRIP1* оказалась аллелем среднего риска [139].

На сегодняшний день широко обсуждается перспектива использования таргетной терапии при лечении РЯ, вызванного потерей функции гена *BRIP1*. Ранее были получены данные, о том, что наличие мутаций, приводящих к нарушениям геликазной активности белка *BRIP1*, придавало опухолевым клеткам чувствительность к алкилирующим агентам, таким как цисплатин [149]. В то же время дефицит белка *BRIP1*, по-видимому, не придает клеткам чувствительности к ингибиторам *PARP* (*PARPi*) [150]. Однако до внедрения рекомендаций по лечению карциномы яичников с мутациями в гене *BRIP1* необходимо проведение дальнейших исследований по оценке эффективности различных препаратов и их комбинаций.

Роль других генов пути АФ в формировании предрасположенности к РЯ до конца не изучена и является предметом обсуждения. В недавнем исследовании 14 генов пути АФ (*FANCA*, *FANCB*, *FANCC*, *FANCD2*, *FANCE*, *FANCF*, *FANCG*/*XRCC9*, *FANCI*, *FANCL*/*PHF9*, *FANCM*, *FANCP*/*SLX4*, *FANCO*/*ERCC4*, *FANCR*/*RAD51* и *FANCU*/*XRCC2*) были изучены на предмет наличия патогенных мутаций в выборке больных с наследственными формами рака (n=1021) и в группе контроля. В результате достоверные ассоциации с риском развития наследственного РМЖ и РЯ были выявлены лишь для гена *FANCA* [151]. В более раннем исследовании, проведенном E.Dicks с соавторами, ученые установили, что патогенные варианты в гене *FANCM* способствуют развитию серозного РЯ высокой степени злокачественности (p=0,008), но по-видимому не связаны с развитием других гистотипов РЯ [152]. Подобное исследование было проведено H. Song с соавторами. Ученые провели поиск ассоциаций патогенных вариантов в 54 генах-кандидатах РЯ, в том числе 9 генов пути АФ (*PALB2*, *FANCA*, *FANCB*, *FANCC*, *FANCD2*, *FANCE*, *FANCG*, *FANCI* и *FANCL*), с развитием РЯ высокой степени злокачественности, однако статистически-достоверная связь была показана лишь для гена *PALB2* [153].

Заключение. Злокачественные новообразования яичников составляют около 25% от всех злокачественных опухолей женских половых органов, при этом являются главной причиной смертности онкогинекологических больных во многих странах мира, включая Россию. Важнейшая роль в формировании данной онкопатологии отводится генетическим факторам. Наследственные формы РЯ составляют более одной пятой (около 23%) случаев злокачественных новообразований яичников. В настоящее время идентифицировано, по крайней мере, шесть наследственных синдромов, вызванных повреждениями в различных генах и проявляющихся семейной предрасположенностью к возникновению рака органов женской репродуктивной системы. Известно, что около 65-85% наследственных опухолей яичников обусловлены герминальными мутациями в генах *BRCA1/2*, которые вызывают дефекты репарации ДНК. Однако на сегодняшний день учеными из разных стран выявлено по меньшей мере 16 генов, включая *BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *BARD1*, *BRIP1*, *CHEK2*, *MLH1*, *MRE11A*, *MSH2*, *MSH6*, *NBN*, *PALB2*, *PTEN*, *RAD51D*, *RAD51C*, *STK11*, участвующих в механизме канцерогенеза яичников. Подводя итог можно заключить, что в последние годы знания о молекулярных механизмах опухолеобразования яичников существенно расширились, однако многие детали этого процесса остаются не до конца ясными. Изучение генетических и этноспецифических особенностей семейных форм заболевания является на сегодняшний день перспективной областью исследований, результаты которых позволят повысить эффективность диагностики и лечения данной группы злокачественных новообразований и приблизить человечество к прецизионной медицине.

Информация о финансировании

Исследование поддержано программой развития биоресурсных коллекций ФАНО. Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ № 20-34-90003; государственного задания Министерства

науки и высшего образования РФ №075-03-2021-193/5; гранта РФФИ № 18-29-09129.

Financial support

The study was supported by the FANO Biore-source Collections Development Program. This work was carried out with the financial support of the RFBR grant No. 20-34-90003; state assignment of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation No. 075-03-2021-193 / 5; RFBR grant No. 18-29-09129.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The authors have no conflict of interest to declare.

Список литературы

1. Allemani C, Weir HK, Carreira H, et al. Global surveillance of cancer survival 1995–2009: analysis of individual data for 25 676 887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2). *The Lancet*. 2015;385(9972):977-1010. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)62038-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)62038-9)
2. Каприн АД, Старинского ВВ, Шахзадов АО. The state of cancer care for the population of Russia in 2019. М.: МНИОИ Р.А. Герцена; 2020.
3. Жордания КИ, Калиничева ЕВ, Моисеев АА. Рак яичников: эпидемиология, морфология и гистогенез. *Онкогинекология*. 2017;3:26-32.
4. Хансон КП, Имянитов ЕН. Молекулярная генетика рака яичников. *Практическая онкология*. 2000;1(4):3-6.
5. Liu L, Hao X, Song Z, et al. Correlation between family history and characteristics of breast cancer. *Scientific Reports*. 2021;11(1):1-12. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-85899-8>
6. Toss A, Tomasello C, Razzaboni E, et al. Hereditary ovarian cancer: not only BRCA 1 and 2 genes. *BioMed Research International*. 2015;2015:341723. DOI: <https://doi.org/10.1155/2015/341723>
7. Angeli D, Salvi S, Tedaldi G. Genetic Predisposition to Breast and Ovarian Cancers: How Many and Which Genes to Test? *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(3):1128. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21031128>
8. Лаптиев СА, Корженевская МА, Соколенко АП, и др. Медико-генетическое консультирование при наследственных формах рака молочной железы и рака яичников. *Ученые записки Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова*. 2018;25(2):7-18. DOI: <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2018-25-2-7-18>
9. Никитин АГ, Бровкина ОИ, Ходырев ДС, и др. Опыт создания публичной базы данных мутаций oncoBRCA: биоинформационные проблемы и решения. *Клиническая практика*. 2020;11(1):21-29. DOI: <https://doi.org/10.17816/clinpract25860>
10. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, et al. Risks of breast, ovarian, and contralateral breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2017;317(23):2402-2416. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2017.7112>
11. Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science*. 1994;266(5182):66-71. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.7545954>
12. Wooster R, Bignell G, Lancaster J, et al. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature*. 1995;378(6559):789-792. DOI: <https://doi.org/10.1038/378789a0>
13. Gudmundsdottir K, Ashworth A. The roles of BRCA1 and BRCA2 and associated proteins in the maintenance of genomic stability. *Oncogene*. 2006;25(43):5864-5874. DOI: <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1209874>
14. Golmard L, Delnatte C, Laugé A, et al. Breast and ovarian cancer predisposition due to de novo BRCA1 and BRCA2 mutations. *Oncogene*. 2016;35(10):1324-1327. DOI: <https://doi.org/10.1038/onc.2015.181>
15. Paluch-Shimon S, Cardoso F, Sessa C, et al. Prevention and screening in BRCA mutation carriers and other breast/ovarian hereditary cancer syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for cancer prevention and screening. *Annals of Oncology*. 2016;27:v103-v110. DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw327>
16. Rebbeck TR, Friebel TM, Friedman E, et al. Mutational spectrum in a worldwide study of 29,700 families with BRCA1 or BRCA2 mutations. *Human Mutation*. 2018;39(5):593-620. DOI: <https://doi.org/10.1002/humu.23406>
17. Heramb C, Wangensteen T, Grindedal EM, et al. BRCA1 and BRCA2 mutation spectrum—an update on mutation distribution in a large

cancer genetics clinic in Norway. *Hereditary Cancer in Clinical Practice*. 2018;16(1):1-15. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13053-017-0085-6>

18. Ferla R, Calo V, Cascio S, et al. Founder mutations in BRCA1 and BRCA2 genes. *Annals of Oncology*. 2007;18:93-98. DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdm234>

19. Thorlacius S, Olafsdottir G, Tryggvadottir L, et al. A single BRCA2 mutation in male and female breast cancer families from Iceland with varied cancer phenotypes. *Nature Genetics*. 1996;13(1):117-119. DOI: <https://doi.org/10.1038/ng0596-117>

20. Oros KK, Ghadirian P, Maugard CM, et al. Application of BRCA1 and BRCA2 mutation carrier prediction models in breast and/or ovarian cancer families of French Canadian descent. *Clinical Genetics*. 2006;70(4):320-329. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2006.00673.x>

21. Tonin PN, Mes-Masson AM, Narod SA, et al. Founder BRCA1 and BRCA2 mutations in French Canadian ovarian cancer cases unselected for family history. *Clinical Genetics*. 1999;55(5):318-324. DOI: <https://doi.org/10.1034/j.1399-0004.1999.550504.x>

22. Gorski B, Byrski T, Huzarski T, et al. Founder mutations in the BRCA1 gene in Polish families with breast-ovarian cancer. *American Journal of Human Genetics*. 2000;66(6):1963-1968. DOI: <https://doi.org/10.1086/302922>

23. Hamel N, Feng BJ, Foretova L, et al. On the origin and diffusion of BRCA1 c.5266dupC (5382insC) in European populations. *European Journal of Human Genetics*. 2011;19(3):300-6. DOI: <https://doi.org/10.1038/ejhg.2010.203>

24. Villarreal-Garza C, Alvarez-Gómez RM, Pérez-Plasencia C, et al. Significant clinical impact of recurrent BRCA1 and BRCA2 mutations in Mexico. *Cancer*. 2015;121(3):372-378. DOI: <https://doi.org/10.1002/cncr.29058>

25. Ramus SJ, Kote-Jarai Z, Friedman LS, et al. Analysis of BRCA1 and BRCA2 mutations in Hungarian families with breast or breast-ovarian cancer. *American Journal of Human Genetics*. 1997;60(5):1242.

26. Van der Looij M, Szabo C, Besznyak I, et al. Prevalence of founder BRCA1 and BRCA2 mutations among breast and ovarian cancer patients in Hungary. *International Journal of Cancer*. 2000;86(5):737-740. DOI: [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0215\(20000601\)86:5<737::AID-IJC21>3.0.CO;2-1](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0215(20000601)86:5<737::AID-IJC21>3.0.CO;2-1)

27. Бермишева МА, Богданова НВ, Гилязова ИР, и др. Этнические особенности формирования генетической предрасположенности к развитию рака молочной железы. *Генетика*. 2018;54(2):233-242. DOI: <https://doi.org/10.7868/S0016675818020042>

28. Фаисханова РР. Особенности клинического течения и молекулярно-генетическая характеристика наследственного рака яичников [диссертация]. Москва; 2021.

29. Sokolenko AP, Sokolova TN, Ni VI, et al. Frequency and spectrum of founder and non-founder BRCA1 and BRCA2 mutations in a large series of Russian breast cancer and ovarian cancer patients. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2020;184(1):229-235. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10549-020-05827-8>

30. Богомолова ОА, Шатова ЮС, Верескунова МИ, и др. Герминальные мутации в генах BRCA1 и BRCA2 у пациенток Юга России с клиническими признаками наследственного рака молочной железы. *Современные проблемы науки и образования*. 2017;5:114-114.

31. Пржедецкий ЮВ, Водолажский ДИ, Шатова ЮС, и др. BRCA-мутации у больных с клиническими признаками наследственного рака молочной железы в Южном федеральном округе. *Злокачественные опухоли*. 2015;4-2(16):121-122.

32. Бровкина ОИ, Гордиев МГ, Еникеев РФ, и др. Гены системы репарации: популяционные различия наследственных типов рака яичников и молочной железы, выявляемые методом секвенирования нового поколения. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2017;13(2):61-67. DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2017-13-2-61-67>

33. Любченко ЛН. Наследственный рак молочной железы и/или яичников: ДНК-диагностика, индивидуальный прогноз, лечение и профилактика [диссертация]. Москва; 2009.

34. Goode EL, Chenevix-Trench G, Song H, et al. A genome-wide association study identifies susceptibility loci for ovarian cancer at 2q31 and 8q24. *Nature Genetics*. 2010;42(10):874-879. DOI: <https://doi.org/10.1038/ng.668>

35. Ramus SJ, Antoniou AC, Kuchenbaecker KB, et al. Ovarian cancer susceptibility alleles and risk of ovarian cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Human Mutation*. 2012;33(4):690-702. DOI: <https://doi.org/10.1002/humu.22025>

36. Kuchenbaecker KB, Ramus SJ, Tyrer J, et al. Identification of six new susceptibility loci for invasive epithelial ovarian cancer. *Nature Genetics*. 2015;47(2):164-171. DOI: <https://doi.org/10.1038/ng.3185>
37. Lynch HT, Krush AJ. Heredity and adenocarcinoma of the colon. *Gastroenterology*. 1967;53(4):517-527. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(19\)34179-4](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(19)34179-4)
38. Lynch HT, Lynch JF, Lynch PM, et al. Hereditary colorectal cancer syndromes: molecular genetics, genetic counseling, diagnosis and management. *Familial Cancer*. 2008;7(1):27-39. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10689-007-9165-5>
39. Lynch HT, Casey MJ, Snyder CL, et al. Hereditary ovarian carcinoma: heterogeneity, molecular genetics, pathology, and management. *Molecular Oncology*. 2009;3(2):97-137. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molonc.2009.02.004>
40. Guillotin D, Martin SA. Exploiting DNA mismatch repair deficiency as a therapeutic strategy. *Experimental Cell Research*. 2014;329(1):110-115. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2014.07.004>
41. Ferreira AM, Westers H, Sousa S, et al. Mononucleotide precedes dinucleotide repeat instability during colorectal tumour development in Lynch syndrome patients. *The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland*. 2009;219(1):96-102. DOI: <https://doi.org/10.1002/path.2573>
42. Toss A, Molinaro E, Sammarini M, et al. Hereditary ovarian cancers: state of the art. *Minerva Medica*. 2019;110:301-319. DOI: <https://doi.org/10.23736/s0026-4806.19.06091-9>
43. Amin N, Chaabouni N, George A. Genetic testing for epithelial ovarian cancer. *Best Practice and Research in Clinical Obstetrics and Gynaecology*. 2020;65:125-38. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2020.01.005>
44. Pal T, Permuth-Wey J, Sellers TA. A review of the clinical relevance of mismatch-repair deficiency in ovarian cancer. *Cancer*. 2008;113(4):733-742. DOI: <https://doi.org/10.1002/cncr.23601>
45. Xiao X, Melton DW, Gourley C. Mismatch repair deficiency in ovarian cancer – molecular characteristics and clinical implications. *Gynecologic Oncology*. 2014;132(2):506-512. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2013.12.003>
46. Crosbie EJ, Ryan NA, McVey, et al. Assessment of mismatch repair deficiency in ovarian cancer. *Journal of Medical Genetics*. 2021;58(10):687-691. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/jmedgenet-2020-107270>
47. Burgess BT, Kolesar JM. Defective DNA repair in hereditary ovarian cancers: Implications for therapy. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 2018;75(21):1697-1707. DOI: <https://doi.org/10.2146/ajhp180124>
48. Blanco I, Sijmons RH, et al. Cancer risk and survival in path_MMR carriers by gene and gender up to 75 years of age: A report from the Prospective Lynch Syndrome Database. *Gut* 2018;67(7):1306-1316. DOI: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-314057corr1>
49. Kurian AW, Hughes E, Handorf EA, et al. Breast and ovarian cancer penetrance estimates derived from germline multiple-gene sequencing results in women. *JCO Precision Oncology*. 2017;1:1-12. DOI: <https://doi.org/10.1200/PO.16.00066>
50. Sanne W, van der Klift HM, Tops CM, et al. Cancer risks for PMS2-associated Lynch syndrome. *Journal of Clinical Oncology*. 2018;36(29):2961-2968. DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2018.78.4777>
51. Lilyquist J, LaDuca H, Polley E, et al. Frequency of mutations in a large series of clinically ascertained ovarian cancer cases tested on multi-gene panels compared to reference controls. *Gynecologic Oncology*. 2017;147(2):375-380. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2017.08.030>
52. Castéra L, Harter V, Muller E, et al. Landscape of pathogenic variations in a panel of 34 genes and cancer risk estimation from 5131 HBOC families. *Genetics in Medicine*. 2018;20(12):1677-1686. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41436-018-0005-9>
53. Suszynska M, Klonowska K, Jasinska AJ, et al. Large-scale meta-analysis of mutations identified in panels of breast/ovarian cancer-related genes – Providing evidence of cancer predisposition genes. *Gynecologic Oncology*. 2019;153(2):452-462. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2019.01.027>
54. Lu HM, Li S, Black MH, et al. Association of breast and ovarian cancers with predisposition genes identified by large-scale sequencing. *JAMA Oncology*. 2019;5(1):51-57. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.2956>
55. Song H, Cicek MS, Dicks E, et al. The contribution of deleterious germline mutations in BRCA1, BRCA2 and the mismatch repair genes to ovarian cancer in the population. *Human Molecular Genetics*. 2014;23(17):4703-4709. DOI: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddu172>
56. Akbari MR, Zhang S, Cragun D, et al. Correlation between germline mutations in MMR

genes and microsatellite instability in ovarian cancer specimens. *Familial Cancer*. 2017;16(3):351-355. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10689-017-9973-1>

57. Walsh T, Casadei S, Lee MK, et al. Mutations in 12 genes for inherited ovarian, fallopian tube, and peritoneal carcinoma identified by massively parallel sequencing. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2011;108(44):18032-18037. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1115052108>

58. Pal T, Akbari MR, Sun P, et al. Frequency of mutations in mismatch repair genes in a population-based study of women with ovarian cancer. *British Journal of Cancer*. 2012;107(10):1783-1790. DOI: <https://doi.org/10.1038/bjc.2012.452>

59. Ambrose M, Gatti RA. Pathogenesis of ataxia-telangiectasia: the next generation of ATM functions. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2013;121(20):4036-4045. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2012-09-456897>

60. Amirifar P, Ranjouri MR, Yazdani R, et al. Ataxia-telangiectasia: A review of clinical features and molecular pathology. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2019;30(3):277-288. DOI: <https://doi.org/10.1111/pai.13020>

61. Swift M, Reitnauer PJ, Morrell D, et al. Breast and other cancers in families with ataxia-telangiectasia. *New England Journal of Medicine*. 1987;316(21):1289-1294. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJM198705213162101>

62. Kurian AW, Ward KC, Howlader N, et al. Genetic testing and results in a population-based cohort of breast cancer patients and ovarian cancer patients. *Journal of Clinical Oncology*. 2019;37(15):1305. DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.18.01854>

63. Norquist BM, Harrell MI, Brady MF, et al. Inherited Mutations in Women with Ovarian Carcinoma. *JAMA Oncology*. 2016;2:482-490. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.5495>

64. Jerzak KJ, Mancuso T, Eisen A. Ataxia-telangiectasia gene (ATM) mutation heterozygosity in breast cancer: a narrative review. *Current Oncology*. 2018;25(2):176-180. DOI: <https://doi.org/10.3747/co.25.3707>

65. Koczkowska M, Krawczynska N, Stukan M, et al. Spectrum and prevalence of pathogenic variants in ovarian cancer susceptibility genes in a group of 333 patients. *Cancers*. 2018;10(11):442. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers10110442>

66. Thorstenson YR, Roxas A, Kroiss R, et al. Contributions of ATM mutations to familial breast and ovarian cancer. *Cancer research*. 2003;63(12):3325-3333.

67. Podralska MJ, Stembalska A, Ślęzak R, et al. Ten new ATM alterations in Polish patients with ataxia-telangiectasia. *Molecular genetics & genomic medicine*. 2014;2(6):504-511. DOI: <https://doi.org/10.1002/mgg3.98>

68. Southey MC, Goldgar DE, Winqvist R, et al. PALB2, CHEK2 and ATM rare variants and cancer risk: data from COGS. *Journal of Medical Genetics*. 2016;53(12):800-811. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/jmedgenet-2016-103839>

69. Waddell N, Jonnalagadda J, Marsh A, et al. Characterization of the breast cancer associated ATM 7271T>G (V2424G) mutation by gene expression profiling. *Genes Chromosomes and Cancer*. 2006;45:1169-81. DOI: <https://doi.org/10.1002/gcc.20381>

70. Hall MJ, Bernhisel R, Hughes E, et al. Germline pathogenic variants in the Ataxia Telangiectasia Mutated (ATM) gene are associated with high and moderate risks for multiple cancers. *Cancer Prevention Research*. 2021;14(4):433-440. DOI: <https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-20-0448>

71. Weemaes CMR, Hustinx TWJ, Scheres JMJ, et al. A new chromosomal instability disorder: the Nijmegen breakage syndrome. *Acta Paediatrica*. 1981;70(4):557-564. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.1981.tb05740.x>

72. Van Der Burgt I, Chrzanowska KH, Smeets DFCM, et al. Nijmegen breakage syndrome. *Journal of Medical Genetics*. 1996;33(2):153-156. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/jmg.33.2.153>

73. Wen J, Cerosaletti K, Schultz KJ, et al. NBN phosphorylation regulates the accumulation of MRN and ATM at sites of DNA double-strand breaks. *Oncogene*. 2013;32(37):4448-4456. DOI: <https://doi.org/10.1038/onc.2012.443>

74. Rupnik A, Lowndes NF, Grenon M. MRN and the race to the break. *Chromosoma*. 2010;119:115-135. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00412-009-0242-4>

75. Ramus SJ, Song H, Dicks E. Germline mutations in the BRIP1, BARD1, PALB2, and NBN genes in women with ovarian cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 2015;107(11):djv214. DOI: <https://doi.org/10.1093/jnci/djv214>

76. Lhotova K, Stolarova L, Zemankova P, et al. Multigene panel germline testing of 1333

- Czech patients with ovarian cancer. *Cancers*. 2020;12(4):956. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers12040956>
77. Seemanova E, Varon R, Vejvalka J, et al. The Slavic NBN founder mutation: a role for reproductive fitness? *PLoS ONE*. 2016;11(12):e0167984. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0167984>
78. Cybulski C, Kluźniak W, Huzarski T, et al. The spectrum of mutations predisposing to familial breast cancer in Poland. *International Journal of Cancer*. 2019;145(12):3311-3320. DOI: <https://doi.org/10.1002/ijc.32492>
79. Lins S, Kim R, Krüger L, et al. Clinical variability and expression of the NBN c. 657del5 allele in Nijmegen Breakage Syndrome. *Gene*. 2009;447(1):12-17. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gene.2009.07.013>
80. Suspitsin EN, Sherina NY, Ponomariova DN, et al. High frequency of BRCA1, but not CHEK2 or NBS1 (NBN), founder mutations in Russian ovarian cancer patients. *Hereditary Cancer in Clinical Practice*. 2009;7(1):1-7. DOI: <https://doi.org/10.1186/1897-4287-7-5>
81. Батенева ЕИ, Филиппова МГ, Тюляндина АС, и др. Высокая частота мутаций в генах BRCA1, BRCA2, CHEK2, NBN, BLM у больных раком яичников в российской популяции. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2014;4:51-56. DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2014-0-4-51-56>
82. Krivokuca A, Boljevic I, Jovandic S, et al. Germline mutations in cancer susceptibility genes in high grade serous ovarian cancer in Serbia. *Journal of Human Genetics*. 2019;64(4):281-290. DOI: <https://doi.org/10.1038/s10038-019-0562-z>
83. Bogdanova N, Schürmann P, Waltes R, et al. NBS1 variant I171V and breast cancer risk. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2008;112(1):75-79. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10549-007-9820-4>
84. Nowak J, Mosor M, Ziolkowska I, et al. Heterozygous carriers of the I171V mutation of the NBS1 gene have a significantly increased risk of solid malignant tumours. *European Journal of Cancer*. 2008;44(4):627-630. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2008.01.006>
85. Roźnowski K, Januszkiewicz-Lewandowska D, Mosor M, et al. I171V germline mutation in the NBS1 gene significantly increases risk of breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2008;110(2):343-348. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10549-007-9734-1>
86. Бермишева МА, Богданова НВ, Зинатуллина ГФ, и др. Анализ мутаций а657del5 и р. R215W в гене NBN у больных раком молочной железы в Республике Башкортостан и Ханты-Мансийском автономном округе. *Медицинская генетика*. 2009;8(8):36-40.
87. Stafford JL, Dyson G, Levin NK, et al. Reanalysis of BRCA1/2 negative high risk ovarian cancer patients reveals novel germline risk loci and insights into missing heritability. *PLoS ONE*. 2017;12(6):e0178450. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178450>
88. Elkholi IE, Di Iorio M, Fahiminiya S, et al. Investigating the causal role of MRE11A p. E506* in breast and ovarian cancer. *Scientific Reports*. 2021;11(1):1-9. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-81106-w>
89. Heikkinen K, Karppinen SM, Soini Y, et al. Mutation screening of Mre11 complex genes: indication of RAD50 involvement in breast and ovarian cancer susceptibility. *Journal of Medical Genetics*. 2003;40(12):e131-e131. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/jmg.40.12.e131>
90. Li J, Yen C, Liaw D, et al. PTEN, a putative protein tyrosine phosphatase gene mutated in human brain, breast, and prostate cancer. *Science*. 1997;275(5308):1943-1947. DOI: [10.1126/science.275.5308.1943](https://doi.org/10.1126/science.275.5308.1943)
91. Pezzolesi MG, Zbuk KM, Waite K, et al. Comparative genomic and functional analyses reveal a novel cis-acting PTEN regulatory element as a highly conserved functional E-box motif deleted in Cowden syndrome. *Human Molecular Genetics*. 2007;16:1058-1071. DOI: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddm053>
92. Mester J, Eng C. Cowden syndrome: Recognizing and managing a not-so-rare hereditary cancer syndrome. *Journal of Surgical Oncology*. 2015;111:125-130. DOI: <https://doi.org/10.1002/jso.23735>
93. Tan MH, Mester JL, Ngeow J, et al. Lifetime cancer risks in individuals with germline PTEN mutations. *Clinical Cancer Research*. 2012;18(2):400-407. DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-11-2283>
94. Angeli D, Salvi S, Tedaldi G. Genetic Predisposition to Breast and Ovarian Cancers: How Many and Which Genes to Test? *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(3):1128. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21031128>

95. Kurman RJ, Shih IM. The Origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer—a proposed unifying theory. *American Journal of Surgical Pathology*. 2010;34(3):433. DOI: <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e3181cf3d79>
96. Sato N, Tsunoda H, Nishida M, et al. Loss of heterozygosity on 10q23.3 and mutation of the tumor suppressor gene PTEN in benign endometrial cyst of the ovary: possible sequence progression from benign endometrial cyst to endometrioid carcinoma and clear cell carcinoma of the ovary. *Cancer research*. 2000;60(24):7052-7056.
97. Kolasa IK, Rembiszewska A, Janiec-Jankowska A, et al. PTEN mutation, expression and LOH at its locus in ovarian carcinomas. Relation to TP53, K-RAS and BRCA1 mutations. *Gynecologic Oncology*. 2006;103(2):692-697. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2006.05.007>
98. Xu B, Hamada S, Kusuki I, et al. Possible involvement of loss of heterozygosity in malignant transformation of ovarian endometriosis. *Gynecologic Oncology*. 2011;120(2):239-246. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2010.10.036>
99. Cho MY, Kim HS, Eng C, et al. First report of ovarian dysgerminoma in Cowden syndrome with germline PTEN mutation and PTEN-related 10q loss of tumor heterozygosity. *American Journal of Surgical Pathology*. 2008;32(8):1258-1264. DOI: <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e31816be8b7>
100. Matsubayashi H, Higashigawa S, Kiyozumi Y, et al. Metachronous ovarian endometrioid carcinomas in a patient with a PTEN variant: case report of incidentally detected Cowden syndrome. *BMC Cancer*. 2019;19(1):1-5. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12885-019-6272-2>
101. Yaay K, Imbert-Bouteille M, Bubien V, et al. Ovarian clear cell carcinoma in Cowden syndrome. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN*. 2019;17(1):7-11. DOI: <https://doi.org/10.6004/jnccn.2018.7065>
102. Xu X, Jin D, Durgan J, et al. LKB1 controls human bronchial epithelial morphogenesis through p114RhoGEF-dependent RhoA activation. *Molecular and Cellular Biology*. 2013;33(14):2671-2682. DOI: <https://doi.org/10.1128/MCB.00154-13>
103. Resta N, Pierannunzio D, Lenato GM, et al. Cancer risk associated with STK11/LKB1 germline mutations in Peutz–Jeghers syndrome patients: Results of an Italian multicenter study. *Digestive and Liver Disease*. 2013;45(7):606-611. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.dld.2012.12.018>
104. Van Lier MGF, Wagner A, Mathus-Vliegen EMH, et al. High cancer risk in Peutz–Jeghers syndrome: a systematic review and surveillance recommendations. *Official journal of the American Journal of Gastroenterology*. 2010;105(6):1258-1264. DOI: <https://doi.org/10.1038/ajg.2009.725>
105. Neto N, Cunha TM. Do hereditary syndrome-related gynecologic cancers have any specific features? *Insights into Imaging*. 2015;6(5):545-552. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13244-015-0425-x>
106. Li W, Shao D, Li L, et al. Germline and somatic mutations of multi-gene panel in Chinese patients with epithelial ovarian cancer: a prospective cohort study. *Journal of Ovarian Research*. 2019;12(1):1-9. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13048-019-0560-y>
107. Shao D, Cheng S, Guo F, et al. Prevalence of hereditary breast and ovarian cancer (HBOC) predisposition gene mutations among 882 HBOC high-risk Chinese individuals. *Cancer Science*. 2020;111(2):647-657. DOI: <https://doi.org/10.1111/cas.14242>
108. База данных мутаций генов человека [HGMD] [Электронный ресурс] [дата обращения 22.10.2021]. URL: <http://www.hgmd.cf.ac.uk>
109. Chakravarty D, Gao J, Phillips S, et al. OncoKB: a precision oncology knowledge base. *JCO Precision Oncology*. 2017;1:1-16. DOI: <https://doi.org/10.1200/PO.17.00011>
110. Lee G, Kim JH, Lee SN, et al. Prevalence of pathogenic mutations in Korean hereditary breast-ovarian cancer. *Annals of Oncology*. 2018;29:ix116. DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy441.012>
111. Jiang YL, Zhao ZY, Li BR, et al. STK11 gene analysis reveals a significant number of splice mutations in Chinese PJS patients. *Cancer genetics*. 2019;230:47-57. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cancergen.2018.11.008>
112. Mamrak NE, Shimamura A, Howlett NG. Recent discoveries in the molecular pathogenesis of the inherited bone marrow failure syndrome Fanconi anemia. *Blood Reviews*. 2017;31(3):93-99. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.blre.2016.10.002>
113. Rosenberg PS, Tamary H, Alter BP. How high are carrier frequencies of rare recessive syndromes? Contemporary estimates for Fanconi Anemia in the United States and Israel. *American*

- Journal of Medical Genetics, Part A. 2011;155(8):1877-1883. DOI: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.34087>
114. Alter BP. Fanconi anemia and the development of leukemia. *Best Practice and Research in Clinical Haematology*. 2014;27(3-4):214-221. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.beha.2014.10.002>
115. Asur RS, Kimble DC, Lach FP, et al. Somatic mosaicism of an intragenic FANCB duplication in both fibroblast and peripheral blood cells observed in a Fanconi anemia patient leads to milder phenotype. *Molecular genetics & genomic medicine*. 2018;6(1):77-91. DOI: <https://doi.org/10.1002/mgg3.350>
116. Kottemann MC, Smogorzewska A. Fanconi anaemia and the repair of Watson and Crick DNA crosslinks. *Nature*. 2013;493(7432):356-363. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature11863>
117. Yang X, Leslie G, Doroszuk A, et al. Cancer risks associated with germline PALB2 pathogenic variants: an international study of 524 families. *Journal of Clinical Oncology*. 2020;38(7):674. DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.19.01907>
118. Xia B, Sheng Q, Nakanishi K, et al. Control of BRCA2 cellular and clinical functions by a nuclear partner, PALB2. *Molecular cell*. 2006;22(6):719-729. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2006.05.022>
119. Zhang F, Fan Q, Ren K, et al. PALB2 functionally connects the breast cancer susceptibility proteins BRCA1 and BRCA2. *Molecular Cancer Research*. 2009;7(7):1110-1118. DOI: <https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-09-0123>
120. Pennington KP, Walsh T, Harrell MI, et al. Germline and somatic mutations in homologous recombination genes predict platinum response and survival in ovarian, fallopian tube, and peritoneal carcinomas. *Clinical Cancer Research*. 2014;20:764-775. DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-13-2287>
121. Tung N, Lin NU, Kidd J, et al. Frequency of germline mutations in 25 cancer susceptibility genes in a sequential series of patients with breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2016;34:1460-1468. DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.65.0747>
122. Tischkowitz M, Sabbaghian N, Hamel N, et al. Contribution of the PALB2 c. 2323C> T [p. Q775X] founder mutation in well-defined breast and/or ovarian cancer families and unselected ovarian cancer cases of French Canadian descent. *BMC Medical Genetics*. 2013;14(1):1-7. DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-2350-14-5>
123. Ghadirian P, Robidoux A, Zhang P, et al. The contribution of founder mutations to early-onset breast cancer in French-Canadian women. *Clinical Genetics*. 2009;76(5):421-426. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2009.01277.x>
124. Dansonka-Mieszkowska A, Kluska A, Moes J, et al. A novel germline PALB2 deletion in Polish breast and ovarian cancer patients. *BMC Medical Genetics*. 2010;11(1):1-9. DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-2350-11-20>
125. Wojcik P, Jasiówka M, Strycharz E, et al. Recurrent mutations of BRCA1, BRCA2 and PALB2 in the population of breast and ovarian cancer patients in Southern Poland. *Hereditary Cancer in Clinical Practice*. 2016;14(1):1-10. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13053-016-0046-5>
126. Noskiewicz M, Bogdanova N, Bermisheva M, et al. Prevalence of PALB2 mutation c. 509_510delGA in unselected breast cancer patients from Central and Eastern Europe. *Familial Cancer*. 2014;13(2):137-142. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10689-013-9684-1>
127. Cybulski C, Kluźniak W, Huzarski T, et al. Clinical outcomes in women with breast cancer and a PALB2 mutation: a prospective cohort analysis. *The Lancet Oncology*. 2015;16(6):638-644. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)70142-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)70142-7)
128. Janatova M, Kleibl Z, Stribrna J, et al. The PALB2 gene is a strong candidate for clinical testing in BRCA1-and BRCA2-negative hereditary breast cancer. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*. 2013;22(12):2323-2332. DOI: <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-13-0745-T>
129. Hellebrand H, Sutter C, Honisch E, et al. Germline mutations in the PALB2 gene are population specific and occur with low frequencies in familial breast cancer. *Human Mutation*. 2011;32(6):E2176-E2188. DOI: <https://doi.org/10.1002/humu.21478>
130. Prokofyev D, Bogdanova N, Bermisheva M, et al. Rare occurrence of PALB2 mutations in ovarian cancer patients from the Volga-Ural region. *Clinical Genetics*. 2012;82(1):100-101. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2011.01824.x>
131. Kluska A, Balabas A, Piatkowska M, et al. PALB2 mutations in BRCA1/2-mutation negative breast and ovarian cancer patients from Poland. *BMC Medical Genomics*. 2017;10(1):1-6. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12920-017-0251-8>

132. Rein HL, Bernstein KA, Baldock RA. RAD51 paralog function in replicative DNA damage and tolerance. *Current Opinion in Genetics and Development*. 2021;71:86-91. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gde.2021.06.010>
133. Meindl A, Hellebrand H, Wiek C, et al. Germline mutations in breast and ovarian cancer pedigrees establish RAD51C as a human cancer susceptibility gene. *Nature Genetics*. 2010;42(5):410-414. DOI: <https://doi.org/10.1038/ng.569>
134. Loveday C, Turnbull C, Ramsay E, et al. Germline mutations in RAD51D confer susceptibility to ovarian cancer. *Nature Genetics*. 2011;43(9):879-882. DOI: <https://doi.org/10.1038/ng.893>
135. Thompson ER, Rowley SM, Sawyer S, et al. Analysis of RAD51D in ovarian cancer patients and families with a history of ovarian or breast cancer. *PLoS ONE*. 2013;8(1):e54772. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0054772>
136. Coulet F, Fajac A, Colas C, et al. Germline RAD51C mutations in ovarian cancer susceptibility. *Clinical Genetics*. 2013;83(4):332-336. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2012.01917.x>
137. Pelttari LM, Kiiski J, Nurminen R, et al. A Finnish founder mutation in RAD51D: analysis in breast, ovarian, prostate, and colorectal cancer. *Journal of Medical Genetics*. 2012;49(7):429-432. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/jmedgenet-2012-100852>
138. Yang X, Song H, Leslie G, et al. Ovarian and breast cancer risks associated with pathogenic variants in RAD51C and RAD51D. *Journal of the National Cancer Institute*. 2020;112(12):1242-1250. DOI: <https://doi.org/10.1093/jnci/djaa030>
139. Suszynska M, Ratajska M, Kozłowski P. BRIP1, RAD51C, and RAD51D mutations are associated with high susceptibility to ovarian cancer: mutation prevalence and precise risk estimates based on a pooled analysis of ~ 30,000 cases. *Journal of Ovarian Research*. 2020;13(1):1-11. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13048-020-00654-3>
140. Dawson LM, Smith KN, Werdyani S, et al. A dominant RAD51C pathogenic splicing variant predisposes to breast and ovarian cancer in the Newfoundland population due to founder effect. *Molecular genetics & genomic medicine*. 2020;8(2):e1070. DOI: <https://doi.org/10.1002/mgg3.1070>
141. Vuorela M, Pylkäs K, Hartikainen JM, et al. Further evidence for the contribution of the RAD51C gene in hereditary breast and ovarian cancer susceptibility. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2011;130(3):1003-1010. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10549-011-1677-x>
142. Min A, Im SA, Yoon YK, et al. RAD51C-deficient cancer cells are highly sensitive to the PARP inhibitor olaparib. *Molecular Cancer Therapeutics*. 2013;12(6):865-877. DOI: <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-12-0950>
143. Jiang X, Li X, Li W, et al. PARP inhibitors in ovarian cancer: Sensitivity prediction and resistance mechanisms. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2019;23(4):2303-2313. DOI: <https://doi.org/10.1111/jcmm.14133>
144. Rutter JL, Smith AM, Dávila MR, et al. Mutational analysis of the BRCA1-interacting genes ZNF350/ZBRK1 and BRIP1/BACH1 among BRCA1 and BRCA2-negative probands from breast-ovarian cancer families and among early-onset breast cancer cases and reference individuals. *Human Mutation*. 2003;22(2):121-128. DOI: <https://doi.org/10.1002/humu.10238>
145. Cantor SB, Guillemette S. Hereditary breast cancer and the BRCA1-associated FANCF/BACH1/BRIP1. *Future Oncology*. 2011;7(2):253-261. DOI: <https://doi.org/10.2217/fon.10.191>
146. London TB, Barber LJ, Mosedale G, et al. FANCF is a structure-specific DNA helicase associated with the maintenance of genomic G/C tracts. *Journal of Biological Chemistry*. 2008;283(52):36132-36139. DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.M808152200>
147. Voutsadakis IA. Landscape of BRIP1 molecular lesions in gastrointestinal cancers from published genomic studies. *World Journal of Gastroenterology*. 2020;26(11):1197. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i11.1197>
148. Weber-Lassalle N, Hauke J, Ramser J, et al. BRIP1 loss-of-function mutations confer high risk for familial ovarian cancer, but not familial breast cancer. *Breast Cancer Research*. 2018;20(1):1-6. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13058-018-0935-9>
149. Bridge WL, Vandenberg CJ, Franklin RJ, et al. The BRIP1 helicase functions independently of BRCA1 in the Fanconi anemia pathway for DNA crosslink repair. *Nature Genetics*. 2005;37(9):953-957. DOI: <https://doi.org/10.1038/ng1627>
150. Castaneda A, Moyer C, Gillespie JL, et al. BRIP1 mutation does not confer sensitivity to PARP inhibition. *Gynecologic Oncology*.

2019;154:87. DOI:
<https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2019.04.205>

151. del Valle J, Rofes P, Moreno-Cabrera JM, et al. Exploring the role of mutations in Fanconi anemia genes in hereditary cancer patients. *Cancers*. 2020;12(4):829. DOI:
<https://doi.org/10.3390/cancers12040829>

152. Dicks E, Song H, Ramus SJ, et al. Germline whole exome sequencing and large-scale replication identifies FANCM as a likely high grade serous ovarian cancer susceptibility gene. *Oncotarget*. 2017;8(31):50930. DOI: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.15871>

153. Song H, Dicks EM, Tyrer J, et al. Population-based targeted sequencing of 54 candidate genes identifies PALB2 as a susceptibility gene for high-grade serous ovarian cancer. *Journal of Medical Genetics*. 2021;58(5):305-313. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/jmedgenet-2019-106739>

References

1. Allemani C, Weir HK, Carreira H, et al. Global surveillance of cancer survival 1995–2009: analysis of individual data for 25 676 887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2). *The Lancet*. 2015;385(9972):977-1010. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)62038-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)62038-9)

2. Kaprin AD, Starinskogo VV, Shahzadov AO. The state of cancer care for the population of Russia in 2019. M.: MNIOI P.A. Gerzena; 2020.

3. Zhordania KI, Kalinicheva EV, Moiseev AA Ovarian cancer: epidemiology, morphology and histogenesis. *Oncogynecology*. 2017;3:26-32. Russian.

4. Hanson KP, Imyanitov EN. Molecular genetics of ovarian cancer. *Practical oncology*. 2000;4:3-6. Russian.

5. Liu L, Hao X, Song Z, et al. Correlation between family history and characteristics of breast cancer. *Scientific Reports*. 2021;11(1):1-12. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-85899-8>

6. Toss A, Tomasello C, Razzaboni E, et al. Hereditary ovarian cancer: not only BRCA 1 and 2 genes. *BioMed Research International*. 2015;2015:341723. DOI: <https://doi.org/10.1155/2015/341723>

7. Angeli D, Salvi S, Tedaldi G. Genetic Predisposition to Breast and Ovarian Cancers: How Many and Which Genes to Test? *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(3):1128. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21031128>

8. Laptiev SA, Korzhenevskaia MA, Sokolenko AP, et al. Medical and genetic counseling of hereditary breast and ovarian cancer. *The Scientific Notes of the Pavlov University*. 2018;25(2):7-18. Russian. DOI: <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2018-25-2-7-18>

9. Nikitin AG, Brovkina OI, Khodyrev DS, et al. Experience in creating a public database of oncoBRCA mutations: bioinformation problems and solutions. *Clinical practice*. 2020;11(1):21-29. Russian. DOI: <https://doi.org/10.17816/clinpract25860>

10. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, et al. Risks of breast, ovarian, and contralateral breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2017;317(23):2402-2416. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2017.7112>

11. Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science*. 1994;266(5182):66-71. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.7545954>

12. Wooster R, Bignell G, Lancaster J, et al. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature*. 1995;378(6559):789-792. DOI: <https://doi.org/10.1038/378789a0>

13. Gudmundsdottir K, Ashworth A. The roles of BRCA1 and BRCA2 and associated proteins in the maintenance of genomic stability. *Oncogene*. 2006;25(43):5864-5874. DOI: <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1209874>

14. Golmard L, Delnatte C, Laugé A, et al. Breast and ovarian cancer predisposition due to de novo BRCA1 and BRCA2 mutations. *Oncogene*. 2016;35(10):1324-1327. DOI: <https://doi.org/10.1038/nc.2015.181>

15. Paluch-Shimon S, Cardoso F, Sessa C, et al. Prevention and screening in BRCA mutation carriers and other breast/ovarian hereditary cancer syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for cancer prevention and screening. *Annals of Oncology*. 2016;27:v103-v110. DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw327>

16. Rebbeck TR, Friebel TM, Friedman E, et al. Mutational spectrum in a worldwide study of 29,700 families with BRCA1 or BRCA2 mutations. *Human Mutation*. 2018;39(5):593-620. DOI: <https://doi.org/10.1002/humu.23406>

17. Heramb C, Wangensteen T, Grindedal EM, et al. BRCA1 and BRCA2 mutation spectrum—an update on mutation distribution in a large cancer genetics clinic in Norway. *Hereditary Can-*

cer in Clinical Practice. 2018;16(1):1-15. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13053-017-0085-6>

18. Ferla R, Calo V, Cascio S, et al. Founder mutations in BRCA1 and BRCA2 genes. *Annals of Oncology*. 2007;18:93-98. DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdm234>

19. Thorlacius S, Olafsdottir G, Tryggvadottir L, et al. A single BRCA2 mutation in male and female breast cancer families from Iceland with varied cancer phenotypes. *Nature Genetics*. 1996;13(1):117-119. DOI: <https://doi.org/10.1038/ng0596-117>

20. Oros KK, Ghadirian P, Maugard CM, et al. Application of BRCA1 and BRCA2 mutation carrier prediction models in breast and/or ovarian cancer families of French Canadian descent. *Clinical Genetics*. 2006;70(4):320-329. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2006.00673.x>

21. Tonin PN, Mes-Masson AM, Narod SA, et al. Founder BRCA1 and BRCA2 mutations in French Canadian ovarian cancer cases unselected for family history. *Clinical Genetics*. 1999;55(5):318-324. DOI: <https://doi.org/10.1034/j.1399-0004.1999.550504.x>

22. Gorski B, Byrski T, Huzarski T, et al. Founder mutations in the BRCA1 gene in Polish families with breast-ovarian cancer. *American Journal of Human Genetics*. 2000;66(6):1963-1968. DOI: <https://doi.org/10.1086/302922>

23. Hamel N, Feng BJ, Foretova L, et al. On the origin and diffusion of BRCA1 c.5266dupC (5382insC) in European populations. *European Journal of Human Genetics*. 2011;19(3):300-6. DOI: <https://doi.org/10.1038/ejhg.2010.203>

24. Villarreal-Garza C, Alvarez-Gómez RM, Pérez-Plasencia C, et al. Significant clinical impact of recurrent BRCA1 and BRCA2 mutations in Mexico. *Cancer*. 2015;121(3):372-378. DOI: <https://doi.org/10.1002/ncr.29058>

25. Ramus SJ, Kote-Jarai Z, Friedman LS, et al. Analysis of BRCA1 and BRCA2 mutations in Hungarian families with breast or breast-ovarian cancer. *American Journal of Human Genetics*. 1997;60(5):1242.

26. Van der Looij M, Szabo C, Besznyak I, et al. Prevalence of founder BRCA1 and BRCA2 mutations among breast and ovarian cancer patients in Hungary. *International Journal of Cancer*. 2000;86(5):737-740. DOI: [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0215\(20000601\)86:5<737::AID-IJC21>3.0.CO;2-1](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0215(20000601)86:5<737::AID-IJC21>3.0.CO;2-1)

27. Bermisheva MA, Bogdanova NV, Gilyazova IR, et al. Ethnic features of the formation of genetic predisposition to the development of breast cancer. *Genetics*. 2018;54(2):233-242. Russian. DOI: <https://doi.org/10.7868/S0016675818020042>

28. Faiskhanova RR. Features of the clinical course and molecular genetic characteristics of hereditary ovarian cancer [dissertation]. Moscow; 2021. Russian.

29. Sokolenko AP, Sokolova TN, Ni VI, et al. Frequency and spectrum of founder and non-founder BRCA1 and BRCA2 mutations in a large series of Russian breast cancer and ovarian cancer patients. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2020;184(1):229-235. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10549-020-05827-8>

30. Bogomolova OA, Shatova YUS, Vereskunova MI, et al. Germinal mutations in the BRCA1 and BRCA2 genes in patients in the South of Russia with clinical signs of hereditary breast cancer. *Modern problems of science and education*. 2017;5:114-114. Russian.

31. Przhedetsky YV, Vodolazhsky DI, Shatova YUS, et al. BRCA mutations in patients with clinical signs of hereditary breast cancer in the southern federal district. *Malignant tumors*. 2015;4-2(16):121-122. Russian.

32. Brovkina OI, Gordiev MG, Enikeev RF, et al. Reparation system genes: population differences in hereditary ovarian and breast cancer determined by next-generation sequencing. *Tumors of female reproductive system*. 2017;13(2):61-67. Russian. DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2017-13-2-61-67>

33. Lyubchenko LN. Hereditary breast and / or ovarian cancer: DNA diagnostics, individual prognosis, treatment and prevention [dissertation]. Moscow; 2009.

34. Goode EL, Chenevix-Trench G, Song H, et al. A genome-wide association study identifies susceptibility loci for ovarian cancer at 2q31 and 8q24. *Nature Genetics*. 2010;42(10):874-879. DOI: <https://doi.org/10.1038/ng.668>

35. Ramus SJ, Antoniou AC, Kuchenbaecker KB, et al. Ovarian cancer susceptibility alleles and risk of ovarian cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Human Mutation*. 2012;33(4):690-702. DOI: <https://doi.org/10.1002/humu.22025>

36. Kuchenbaecker KB, Ramus SJ, Tyrer J, et al. Identification of six new susceptibility loci for invasive epithelial ovarian cancer. *Nature*

- Genetics. 2015;47(2):164-171. DOI: <https://doi.org/10.1038/ng.3185>
37. Lynch HT, Krush AJ. Heredity and adenocarcinoma of the colon. *Gastroenterology*. 1967;53(4):517-527. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(19\)34179-4](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(19)34179-4)
38. Lynch HT, Lynch JF, Lynch PM, et al. Hereditary colorectal cancer syndromes: molecular genetics, genetic counseling, diagnosis and management. *Familial Cancer*. 2008;7(1):27-39. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10689-007-9165-5>
39. Lynch HT, Casey MJ, Snyder CL, et al. Hereditary ovarian carcinoma: heterogeneity, molecular genetics, pathology, and management. *Molecular Oncology*. 2009;3(2):97-137. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molonc.2009.02.004>
40. Guillotin D, Martin SA. Exploiting DNA mismatch repair deficiency as a therapeutic strategy. *Experimental Cell Research*. 2014;329(1):110-115. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2014.07.004>
41. Ferreira AM, Westers H, Sousa S, et al. Mononucleotide precedes dinucleotide repeat instability during colorectal tumour development in Lynch syndrome patients. *The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland*. 2009;219(1):96-102. DOI: <https://doi.org/10.1002/path.2573>
42. Toss A, Molinaro E, Sammarini M, et al. Hereditary ovarian cancers: state of the art. *Minerva Medica*. 2019;110:301-319. DOI: <https://doi.org/10.23736/s0026-4806.19.06091-9>
43. Amin N, Chaabouni N, George A. Genetic testing for epithelial ovarian cancer. *Best Practice and Research in Clinical Obstetrics and Gynaecology*. 2020;65:125-38. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2020.01.005>
44. Pal T, Permuth-Wey J, Sellers TA. A review of the clinical relevance of mismatch-repair deficiency in ovarian cancer. *Cancer*. 2008;113(4):733-742. DOI: <https://doi.org/10.1002/cncr.23601>
45. Xiao X, Melton DW, Gourley C. Mismatch repair deficiency in ovarian cancer – molecular characteristics and clinical implications. *Gynecologic Oncology*. 2014;132(2):506-512. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2013.12.003>
46. Crosbie EJ, Ryan NA, McVey, et al. Assessment of mismatch repair deficiency in ovarian cancer. *Journal of Medical Genetics*. 2021;58(10):687-691. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/jmedgenet-2020-107270>
47. Burgess BT, Kolesar JM. Defective DNA repair in hereditary ovarian cancers: Implications for therapy. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 2018;75(21):1697-1707. DOI: <https://doi.org/10.2146/ajhp180124>
48. Blanco I, Sijmons RH, et al. Cancer risk and survival in path_MMR carriers by gene and gender up to 75 years of age: A report from the Prospective Lynch Syndrome Database. *Gut* 2018;67(7):1306-1316. DOI: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-314057corr1>
49. Kurian AW, Hughes E, Handorf EA, et al. Breast and ovarian cancer penetrance estimates derived from germline multiple-gene sequencing results in women. *JCO Precision Oncology*. 2017;1:1-12. DOI: <https://doi.org/10.1200/PO.16.00066>
50. Sanne W, van der Klift HM, Tops CM, et al. Cancer risks for PMS2-associated Lynch syndrome. *Journal of Clinical Oncology*. 2018;36(29):2961-2968. DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2018.78.4777>
51. Lilyquist J, LaDuca H, Polley E, et al. Frequency of mutations in a large series of clinically ascertained ovarian cancer cases tested on multi-gene panels compared to reference controls. *Gynecologic Oncology*. 2017;147(2):375-380. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2017.08.030>
52. Castéra L, Harter V, Muller E, et al. Landscape of pathogenic variations in a panel of 34 genes and cancer risk estimation from 5131 HBOC families. *Genetics in Medicine*. 2018;20(12):1677-1686. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41436-018-0005-9>
53. Suszynska M, Klonowska K, Jasinska AJ, et al. Large-scale meta-analysis of mutations identified in panels of breast/ovarian cancer-related genes – Providing evidence of cancer predisposition genes. *Gynecologic Oncology*. 2019;153(2):452-462. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2019.01.027>
54. Lu HM, Li S, Black MH, et al. Association of breast and ovarian cancers with predisposition genes identified by large-scale sequencing. *JAMA Oncology*. 2019;5(1):51-57. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.2956>
55. Song H, Cicek MS, Dicks E, et al. The contribution of deleterious germline mutations in BRCA1, BRCA2 and the mismatch repair genes to ovarian cancer in the population. *Human Molecular Genetics*. 2014;23(17):4703-4709. DOI: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddu172>
56. Akbari MR, Zhang S, Cragun D, et al. Correlation between germline mutations in MMR genes and microsatellite instability in ovarian cancer specimens. *Familial Cancer*. 2017;16(3):351-

355. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10689-017-9973-1>

57. Walsh T, Casadei S, Lee MK, et al. Mutations in 12 genes for inherited ovarian, fallopian tube, and peritoneal carcinoma identified by massively parallel sequencing. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2011;108(44):18032-18037. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1115052108>

58. Pal T, Akbari MR, Sun P, et al. Frequency of mutations in mismatch repair genes in a population-based study of women with ovarian cancer. *British Journal of Cancer*. 2012;107(10):1783-1790. DOI: <https://doi.org/10.1038/bjc.2012.452>

59. Ambrose M, Gatti RA. Pathogenesis of ataxia-telangiectasia: the next generation of ATM functions. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2013;121(20):4036-4045. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2012-09-456897>

60. Amirifar P, Ranjouri MR, Yazdani R, et al. Ataxia-telangiectasia: A review of clinical features and molecular pathology. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2019;30(3):277-288. DOI: <https://doi.org/10.1111/pai.13020>

61. Swift M, Reitnauer PJ, Morrell D, et al. Breast and other cancers in families with ataxia-telangiectasia. *New England Journal of Medicine*. 1987;316(21):1289-1294. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJM198705213162101>

62. Kurian AW, Ward KC, Howlader N, et al. Genetic testing and results in a population-based cohort of breast cancer patients and ovarian cancer patients. *Journal of Clinical Oncology*. 2019;37(15):1305. DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.18.01854>

63. Norquist BM, Harrell MI, Brady MF, et al. Inherited Mutations in Women with Ovarian Carcinoma. *JAMA Oncology*. 2016;2:482-490. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.5495>

64. Jerzak KJ, Mancuso T, Eisen A. Ataxia-telangiectasia gene (ATM) mutation heterozygosity in breast cancer: a narrative review. *Current Oncology*. 2018;25(2):176-180. DOI: <https://doi.org/10.3747/co.25.3707>

65. Koczkowska M, Krawczynska N, Stukan M, et al. Spectrum and prevalence of pathogenic variants in ovarian cancer susceptibility genes in a group of 333 patients. *Cancers*. 2018;10(11):442. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers10110442>

66. Thorstenson YR, Roxas A, Kroiss R, et al. Contributions of ATM mutations to familial

breast and ovarian cancer. *Cancer research*. 2003;63(12):3325-3333.

67. Podralska MJ, Stembalska A, Ślęzak R, et al. Ten new ATM alterations in Polish patients with ataxia-telangiectasia. *Molecular genetics & genomic medicine*. 2014;2(6):504-511. DOI: <https://doi.org/10.1002/mgg3.98>

68. Southey MC, Goldgar DE, Winqvist R, et al. PALB2, CHEK2 and ATM rare variants and cancer risk: data from COGS. *Journal of Medical Genetics*. 2016;53(12):800-811. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/jmedgenet-2016-103839>

69. Waddell N, Jonnalagadda J, Marsh A, et al. Characterization of the breast cancer associated ATM 7271T>G (V2424G) mutation by gene expression profiling. *Genes Chromosomes and Cancer*. 2006;45:1169-81. DOI: <https://doi.org/10.1002/gcc.20381>

70. Hall MJ, Bernhisel R, Hughes E, et al. Germline pathogenic variants in the Ataxia Telangiectasia Mutated (ATM) gene are associated with high and moderate risks for multiple cancers. *Cancer Prevention Research*. 2021;14(4):433-440. DOI: <https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-20-0448>

71. Weemaes CMR, Hustinx TWJ, Scheres JMJ, et al. A new chromosomal instability disorder: the Nijmegen breakage syndrome. *Acta Paediatrica*. 1981;70(4):557-564. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.1981.tb05740.x>

72. Van Der Burgt I, Chrzanowska KH, Smeets DFCM, et al. Nijmegen breakage syndrome. *Journal of Medical Genetics*. 1996;33(2):153-156. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/jmg.33.2.153>

73. Wen J, Cerosaletti K, Schultz KJ, et al. NBN phosphorylation regulates the accumulation of MRN and ATM at sites of DNA double-strand breaks. *Oncogene*. 2013;32(37):4448-4456. DOI: <https://doi.org/10.1038/onc.2012.443>

74. Rupnik A, Lowndes NF, Grenon M. MRN and the race to the break. *Chromosoma*. 2010;119:115-135. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00412-009-0242-4>

75. Ramus SJ, Song H, Dicks E. Germline mutations in the BRIP1, BARD1, PALB2, and NBN genes in women with ovarian cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 2015;107(11):djv214. DOI: <https://doi.org/10.1093/jnci/djv214>

76. Lhotova K, Stolarova L, Zemankova P, et al. Multigene panel germline testing of 1333 Czech patients with ovarian cancer. *Cancers*.

- 2020;12(4):956. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers12040956>
77. Seemanova E, Varon R, Vejvalka J, et al. The Slavic NBN founder mutation: a role for reproductive fitness? *PLoS ONE*. 2016;11(12):e0167984. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0167984>
78. Cybulski C, Kluźniak W, Huzarski T, et al. The spectrum of mutations predisposing to familial breast cancer in Poland. *International Journal of Cancer*. 2019;145(12):3311-3320. DOI: <https://doi.org/10.1002/ijc.32492>
79. Lins S, Kim R, Krüger L, et al. Clinical variability and expression of the NBN c. 657del5 allele in Nijmegen Breakage Syndrome. *Gene*. 2009;447(1):12-17. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gene.2009.07.013>
80. Suspitsin EN, Sherina NY, Ponomariova DN, et al. High frequency of BRCA1, but not CHEK2 or NBS1 (NBN), founder mutations in Russian ovarian cancer patients. *Hereditary Cancer in Clinical Practice*. 2009;7(1):1-7. DOI: <https://doi.org/10.1186/1897-4287-7-5>
81. Bateneva YI, Filippova MG, Tyulyandina AS, et al. High rate of mutations in the BRCA1, BRCA2, CHEK2, NBN, and BLM genes in Russian ovarian cancer patients. Tumors of female reproductive system. 2014;(4):51-56. Russian. DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2014-0-4-51-56>
82. Krivokuca A, Boljevic I, Jovandic S, et al. Germline mutations in cancer susceptibility genes in high grade serous ovarian cancer in Serbia. *Journal of Human Genetics*. 2019;64(4):281-290. DOI: <https://doi.org/10.1038/s10038-019-0562-z>
83. Bogdanova N, Schürmann P, Waltes R, et al. NBS1 variant I171V and breast cancer risk. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2008;112(1):75-79. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10549-007-9820-4>
84. Nowak J, Mosor M, Ziolkowska I, et al. Heterozygous carriers of the I171V mutation of the NBS1 gene have a significantly increased risk of solid malignant tumours. *European Journal of Cancer*. 2008;44(4):627-630. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2008.01.006>
85. Roźnowski K, Januszkiewicz-Lewandowska D, Mosor M, et al. I171V germline mutation in the NBS1 gene significantly increases risk of breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2008;110(2):343-348. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10549-007-9734-1>
86. Bermisheva MA, Bogdanova NV, Zinatullina GF et al. Analysis of mutations a657del5 and p. R215W in the NBN gene in breast cancer patients in the Republic of Bashkortostan and Khanty-Mansi Autonomous Okrug. *Medical genetics*. 2009;8(8):36-40.
87. Stafford JL, Dyson G, Levin NK, et al. Reanalysis of BRCA1/2 negative high risk ovarian cancer patients reveals novel germline risk loci and insights into missing heritability. *PLoS ONE*. 2017;12(6):e0178450. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178450>
88. Elkholi IE, Di Iorio M, Fahiminiya S, et al. Investigating the causal role of MRE11A p. E506* in breast and ovarian cancer. *Scientific Reports*. 2021;11(1):1-9. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-81106-w>
89. Heikkinen K, Karppinen SM, Soini Y, et al. Mutation screening of Mre11 complex genes: indication of RAD50 involvement in breast and ovarian cancer susceptibility. *Journal of Medical Genetics*. 2003;40(12):e131-e131. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/jmg.40.12.e131>
90. Li J, Yen C, Liaw D, et al. PTEN, a putative protein tyrosine phosphatase gene mutated in human brain, breast, and prostate cancer. *Science*. 1997;275(5308):1943-1947. DOI: [10.1126/science.275.5308.1943](https://doi.org/10.1126/science.275.5308.1943)
91. Pezzolesi MG, Zbuk KM, Waite K, et al. Comparative genomic and functional analyses reveal a novel cis-acting PTEN regulatory element as a highly conserved functional E-box motif deleted in Cowden syndrome. *Human Molecular Genetics*. 2007;16:1058-1071. DOI: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddm053>
92. Mester J, Eng C. Cowden syndrome: Recognizing and managing a not-so-rare hereditary cancer syndrome. *Journal of Surgical Oncology*. 2015;111:125-130. DOI: <https://doi.org/10.1002/jso.23735>
93. Tan MH, Mester JL, Ngeow J, et al. Lifetime cancer risks in individuals with germline PTEN mutations. *Clinical Cancer Research*. 2012;18(2):400-407. DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-11-2283>
94. Angeli D, Salvi S, Tedaldi G. Genetic Predisposition to Breast and Ovarian Cancers: How Many and Which Genes to Test? *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(3):1128. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21031128>
95. Kurman RJ, Shih IM. The Origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer—a proposed unifying theory. *American Journal of Surgical Pathology*. 2010;34(3):433.

DOI: <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e3181cf3d79>

96. Sato N, Tsunoda H, Nishida M, et al. Loss of heterozygosity on 10q23.3 and mutation of the tumor suppressor gene PTEN in benign endometrial cyst of the ovary: possible sequence progression from benign endometrial cyst to endometrioid carcinoma and clear cell carcinoma of the ovary. *Cancer research*. 2000;60(24):7052-7056.

97. Kolasa IK, Rembiszewska A, Janiec-Jankowska A, et al. PTEN mutation, expression and LOH at its locus in ovarian carcinomas. Relation to TP53, K-RAS and BRCA1 mutations. *Gynecologic Oncology*. 2006;103(2):692-697. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2006.05.007>

98. Xu B, Hamada S, Kusuki I, et al. Possible involvement of loss of heterozygosity in malignant transformation of ovarian endometriosis. *Gynecologic Oncology*. 2011;120(2):239-246. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2010.10.036>

99. Cho MY, Kim HS, Eng C, et al. First report of ovarian dysgerminoma in Cowden syndrome with germline PTEN mutation and PTEN-related 10q loss of tumor heterozygosity. *American Journal of Surgical Pathology*. 2008;32(8):1258-1264. DOI: <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e31816be8b7>

100. Matsubayashi H, Higashigawa S, Kiyozumi Y, et al. Metachronous ovarian endometrioid carcinomas in a patient with a PTEN variant: case report of incidentally detected Cowden syndrome. *BMC Cancer*. 2019;19(1):1-5. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12885-019-6272-2>

101. Yaay K, Imbert-Bouteille M, Bubien V, et al. Ovarian clear cell carcinoma in Cowden syndrome. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN*. 2019;17(1):7-11. DOI: <https://doi.org/10.6004/jnccn.2018.7065>

102. Xu X, Jin D, Durgan J, et al. LKB1 controls human bronchial epithelial morphogenesis through p114RhoGEF-dependent RhoA activation. *Molecular and Cellular Biology*. 2013;33(14):2671-2682. DOI: <https://doi.org/10.1128/MCB.00154-13>

103. Resta N, Pierannunzio D, Lenato GM, et al. Cancer risk associated with STK11/LKB1 germline mutations in Peutz-Jeghers syndrome patients: Results of an Italian multicenter study. *Digestive and Liver Disease*. 2013;45(7):606-611. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.dld.2012.12.018>

104. Van Lier MGF, Wagner A, Mathus-Vliegen EMH, et al. High cancer risk in Peutz-Jeghers syndrome: a systematic review and sur-

veillance recommendations. *Official journal of the American Journal of Gastroenterology*. 2010;105(6):1258-1264. DOI: <https://doi.org/10.1038/ajg.2009.725>

105. Neto N, Cunha TM. Do hereditary syndrome-related gynecologic cancers have any specific features? *Insights into Imaging*. 2015;6(5):545-552. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13244-015-0425-x>

106. Li W, Shao D, Li L, et al. Germline and somatic mutations of multi-gene panel in Chinese patients with epithelial ovarian cancer: a prospective cohort study. *Journal of Ovarian Research*. 2019;12(1):1-9. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13048-019-0560-y>

107. Shao D, Cheng S, Guo F, et al. Prevalence of hereditary breast and ovarian cancer (HBOC) predisposition gene mutations among 882 HBOC high-risk Chinese individuals. *Cancer Science*. 2020;111(2):647-657. DOI: <https://doi.org/10.1111/cas.14242>

108. Human Gene Mutation Database [HGMD] [Internet] [cited 2021 Oct 22]. Russian. Available from: <http://www.hgmd.cf.ac.uk>

109. Chakravarty D, Gao J, Phillips S, et al. OncoKB: a precision oncology knowledge base. *JCO Precision Oncology*. 2017;1:1-16. DOI: <https://doi.org/10.1200/PO.17.00011>

110. Lee G, Kim JH, Lee SN, et al. Prevalence of pathogenic mutations in Korean hereditary breast-ovarian cancer. *Annals of Oncology*. 2018;29:ix116. DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy441.012>

111. Jiang YL, Zhao ZY, Li BR, et al. STK11 gene analysis reveals a significant number of splice mutations in Chinese PJS patients. *Cancer genetics*. 2019;230:47-57. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cancergen.2018.11.008>

112. Mamrak NE, Shimamura A, Howlett NG. Recent discoveries in the molecular pathogenesis of the inherited bone marrow failure syndrome Fanconi anemia. *Blood Reviews*. 2017;31(3):93-99. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.blre.2016.10.002>

113. Rosenberg PS, Tamary H, Alter BP. How high are carrier frequencies of rare recessive syndromes? Contemporary estimates for Fanconi Anemia in the United States and Israel. *American Journal of Medical Genetics, Part A*. 2011;155(8):1877-1883. DOI: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.34087>

114. Alter BP. Fanconi anemia and the development of leukemia. *Best Practice and Research in Clinical Haematology*. 2014;27(3-

- 4):214-221. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.beha.2014.10.002>
115. Asur RS, Kimble DC, Lach FP, et al. Somatic mosaicism of an intragenic FANCB duplication in both fibroblast and peripheral blood cells observed in a Fanconi anemia patient leads to milder phenotype. *Molecular genetics & genomic medicine*. 2018;6(1):77-91. DOI: <https://doi.org/10.1002/mgg3.350>
116. Kottemann MC, Smogorzewska A. Fanconi anaemia and the repair of Watson and Crick DNA crosslinks. *Nature*. 2013;493(7432):356-363. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature11863>
117. Yang X, Leslie G, Doroszuk A, et al. Cancer risks associated with germline PALB2 pathogenic variants: an international study of 524 families. *Journal of Clinical Oncology*. 2020;38(7):674. DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.19.01907>
118. Xia B, Sheng Q, Nakanishi K, et al. Control of BRCA2 cellular and clinical functions by a nuclear partner, PALB2. *Molecular cell*. 2006;22(6):719-729. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2006.05.022>
119. Zhang F, Fan Q, Ren K, et al. PALB2 functionally connects the breast cancer susceptibility proteins BRCA1 and BRCA2. *Molecular Cancer Research*. 2009;7(7):1110-1118. DOI: <https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-09-0123>
120. Pennington KP, Walsh T, Harrell MI, et al. Germline and somatic mutations in homologous recombination genes predict platinum response and survival in ovarian, fallopian tube, and peritoneal carcinomas. *Clinical Cancer Research*. 2014;20:764-775. DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-13-2287>
121. Tung N, Lin NU, Kidd J, et al. Frequency of germline mutations in 25 cancer susceptibility genes in a sequential series of patients with breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2016;34:1460-1468. DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.65.0747>
122. Tischkowitz M, Sabbaghian N, Hamel N, et al. Contribution of the PALB2 c. 2323C> T [p. Q775X] founder mutation in well-defined breast and/or ovarian cancer families and unselected ovarian cancer cases of French Canadian descent. *BMC Medical Genetics*. 2013;14(1):1-7. DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-2350-14-5>
123. Ghadirian P, Robidoux A, Zhang P, et al. The contribution of founder mutations to early-onset breast cancer in French-Canadian women. *Clinical Genetics*. 2009;76(5):421-426. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2009.01277.x>
124. Dansonka-Mieszkowska A, Kluska A, Moes J, et al. A novel germline PALB2 deletion in Polish breast and ovarian cancer patients. *BMC Medical Genetics*. 2010;11(1):1-9. DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-2350-11-20>
125. Wojcik P, Jasiowska M, Strycharz E, et al. Recurrent mutations of BRCA1, BRCA2 and PALB2 in the population of breast and ovarian cancer patients in Southern Poland. *Hereditary Cancer in Clinical Practice*. 2016;14(1):1-10. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13053-016-0046-5>
126. Noskowicz M, Bogdanova N, Bermisheva M, et al. Prevalence of PALB2 mutation c. 509 510delGA in unselected breast cancer patients from Central and Eastern Europe. *Familial Cancer*. 2014;13(2):137-142. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10689-013-9684-1>
127. Cybulski C, Kluźniak W, Huzarski T, et al. Clinical outcomes in women with breast cancer and a PALB2 mutation: a prospective cohort analysis. *The Lancet Oncology*. 2015;16(6):638-644. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)70142-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)70142-7)
128. Janatova M, Kleibl Z, Stribrna J, et al. The PALB2 gene is a strong candidate for clinical testing in BRCA1-and BRCA2-negative hereditary breast cancer. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*. 2013;22(12):2323-2332. DOI: <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-13-0745-T>
129. Hellebrand H, Sutter C, Honisch E, et al. Germline mutations in the PALB2 gene are population specific and occur with low frequencies in familial breast cancer. *Human Mutation*. 2011;32(6):E2176-E2188. DOI: <https://doi.org/10.1002/humu.21478>
130. Prokofyev D, Bogdanova N, Bermisheva M, et al. Rare occurrence of PALB2 mutations in ovarian cancer patients from the Volga-Ural region. *Clinical Genetics*. 2012;82(1):100-101. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2011.01824.x>
131. Kluska A, Balabas A, Piatkowska M, et al. PALB2 mutations in BRCA1/2-mutation negative breast and ovarian cancer patients from Poland. *BMC Medical Genomics*. 2017;10(1):1-6. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12920-017-0251-8>
132. Rein HL, Bernstein KA, Baldock RA. RAD51 paralog function in replicative DNA damage and tolerance. *Current Opinion in Genetics and Development*. 2021;71:86-91. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gde.2021.06.010>
133. Meindl A, Hellebrand H, Wiek C, et al. Germline mutations in breast and ovarian can-

cer pedigrees establish RAD51C as a human cancer susceptibility gene. *Nature Genetics*. 2010;42(5):410-414. DOI: <https://doi.org/10.1038/ng.569>

134. Loveday C, Turnbull C, Ramsay E, et al. Germline mutations in RAD51D confer susceptibility to ovarian cancer. *Nature Genetics*. 2011;43(9):879-882. DOI: <https://doi.org/10.1038/ng.893>

135. Thompson ER, Rowley SM, Sawyer S, et al. Analysis of RAD51D in ovarian cancer patients and families with a history of ovarian or breast cancer. *PLoS ONE*. 2013;8(1):e54772. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0054772>

136. Coulet F, Fajac A, Colas C, et al. Germline RAD51C mutations in ovarian cancer susceptibility. *Clinical Genetics*. 2013;83(4):332-336. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2012.01917.x>

137. Pelttari LM, Kiiski J, Nurminen R, et al. A Finnish founder mutation in RAD51D: analysis in breast, ovarian, prostate, and colorectal cancer. *Journal of Medical Genetics*. 2012;49(7):429-432. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/jmedgenet-2012-100852>

138. Yang X, Song H, Leslie G, et al. Ovarian and breast cancer risks associated with pathogenic variants in RAD51C and RAD51D. *Journal of the National Cancer Institute*. 2020;112(12):1242-1250. DOI: <https://doi.org/10.1093/jnci/djaa030>

139. Suszynska M, Ratajska M, Kozlowski P. BRIP1, RAD51C, and RAD51D mutations are associated with high susceptibility to ovarian cancer: mutation prevalence and precise risk estimates based on a pooled analysis of ~ 30,000 cases. *Journal of Ovarian Research*. 2020;13(1):1-11. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13048-020-00654-3>

140. Dawson LM, Smith KN, Werdyani S, et al. A dominant RAD51C pathogenic splicing variant predisposes to breast and ovarian cancer in the Newfoundland population due to founder effect. *Molecular genetics & genomic medicine*. 2020;8(2):e1070. DOI: <https://doi.org/10.1002/mgg3.1070>

141. Vuorela M, Pylkäs K, Hartikainen JM, et al. Further evidence for the contribution of the RAD51C gene in hereditary breast and ovarian cancer susceptibility. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2011;130(3):1003-1010. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10549-011-1677-x>

142. Min A, Im SA, Yoon YK, et al. RAD51C-deficient cancer cells are highly sensi-

tive to the PARP inhibitor olaparib. *Molecular Cancer Therapeutics*. 2013;12(6):865-877. DOI: <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-12-0950>

143. Jiang X, Li X, Li W, et al. PARP inhibitors in ovarian cancer: Sensitivity prediction and resistance mechanisms. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2019;23(4):2303-2313. DOI: <https://doi.org/10.1111/jcmm.14133>

144. Rutter JL, Smith AM, Dávila MR, et al. Mutational analysis of the BRCA1-interacting genes ZNF350/ZBRK1 and BRIP1/BACH1 among BRCA1 and BRCA2-negative probands from breast-ovarian cancer families and among early-onset breast cancer cases and reference individuals. *Human Mutation*. 2003;22(2):121-128. DOI: <https://doi.org/10.1002/humu.10238>

145. Cantor SB, Guillemette S. Hereditary breast cancer and the BRCA1-associated FANCF/BACH1/BRIP1. *Future Oncology*. 2011;7(2):253-261. DOI: <https://doi.org/10.2217/fon.10.191>

146. London TB, Barber LJ, Mosedale G, et al. FANCF is a structure-specific DNA helicase associated with the maintenance of genomic G/C tracts. *Journal of Biological Chemistry*. 2008;283(52):36132-36139. DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.M808152200>

147. Voutsadakis IA. Landscape of BRIP1 molecular lesions in gastrointestinal cancers from published genomic studies. *World Journal of Gastroenterology*. 2020;26(11):1197. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i11.1197>

148. Weber-Lassalle N, Hauke J, Ramser J, et al. BRIP1 loss-of-function mutations confer high risk for familial ovarian cancer, but not familial breast cancer. *Breast Cancer Research*. 2018;20(1):1-6. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13058-018-0935-9>

149. Bridge WL, Vandenberg CJ, Franklin RJ, et al. The BRIP1 helicase functions independently of BRCA1 in the Fanconi anemia pathway for DNA crosslink repair. *Nature Genetics*. 2005;37(9):953-957. DOI: <https://doi.org/10.1038/ng1627>

150. Castaneda A, Moyer C, Gillespie JL, et al. BRIP1 mutation does not confer sensitivity to PARP inhibition. *Gynecologic Oncology*. 2019;154:87. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2019.04.205>

151. del Valle J, Rofes P, Moreno-Cabrera JM, et al. Exploring the role of mutations in Fanconi anemia genes in hereditary cancer patients. *Cancers*. 2020;12(4):829. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers12040829>

152. Dicks E, Song H, Ramus SJ, et al. Germline whole exome sequencing and large-scale replication identifies FANCM as a likely high grade serous ovarian cancer susceptibility gene. *Oncotarget*. 2017;8(31):50930. DOI: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.15871>

153. Song H, Dicks EM, Tyrer J, et al. Population-based targeted sequencing of 54 candidate genes identifies PALB2 as a susceptibility gene for high-grade serous ovarian cancer. *Journal of Medical Genetics*. 2021;58(5):305-313. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/jmedgenet-2019-106739>

Статья поступила в редакцию 3 сентября 2021 г.
Поступила после доработки 22 октября 2021 г.
Принята к печати 27 октября 2021 г.

Received 3 September 2021

Revised 22 October 2021

Accepted 27 October 2021

Информация об авторах

Яна Валерьевна Валова, аспирант по научной специальности 03.02.07 – Генетика ФГАОУ ВО «Башкирский государственный университет», младший научный сотрудник отдела токсикологии и генетики ФБУН «Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека», г. Уфа, Российская Федерация, E-mail: Q.juk@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6605-9994>.

Эльвира Тагировна Мингажева, кандидат биологических наук, старший преподаватель кафедры генетики и фундаментальной медицины ФГАОУ ВО «Башкирский государственный университет», г. Уфа, Российская Федерация, E-mail: elvira.f91@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6691-5543>.

Дарья Симоновна Прокофьева, кандидат биологических наук, доцент, доцент кафедры генетики и фундаментальной медицины ФГАОУ ВО «Башкирский государственный университет», г. Уфа, Российская Федерация, E-mail: dager-glaid@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0229-3188>.

Руслан Радисович Валиев, кандидат биологических наук, заведующий лабораторией ПЦР-анализа ФГАОУ ВО «Башкирский государственный университет», г. Уфа, Российская Федерация, E-mail: ruslan_valiev@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7117-2315>.

Альфия Хаматьяновна Нургалиева, кандидат биологических наук, доцент, доцент кафедры генетики и фундаментальной медицины ФГАОУ ВО «Башкирский государственный университет», г. Уфа, Российская Федерация, E-mail: alfiyakh83@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6077-9237>.

Эльза Камилевна Хуснутдинова, доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедры генетики и фундаментальной медицины ФГАОУ ВО «Башкирский государственный университет», директор ФГБУН Институт биохимии и генетики Уфимского научного центра РАН, г. Уфа, Российская Федерация, E-mail: elzakh@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2987-3334>.

Information about the authors

Yana V. Valova, Post-graduate Student in scientific specialty 03.02.07 – Genetics, Bashkir State University, Junior Researcher at the Department of Toxicology and Genetics, Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology, Ufa, Russia, E-mail: Q.juk@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6605-9994>.

Elvira T. Mingazheva, Cand. Sci. (Biology), Senior Lecturer at the Department of Genetics and Fundamental Medicine, Bashkir State University, Ufa, Russia, E-mail: elvira.f91@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6691-5543>.

Darya S. Prokofieva, Cand. Sci. (Biology), Associate Professor, Associate Professor at the Department of Genetics and Fundamental Medicine, Bashkir State University, Ufa, Russia, E-mail: dager-glaid@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0229-3188>.

Ruslan R. Valiev, Cand. Sci. (Biology), Head of the PCR Analysis Laboratory, Bashkir State University, Ufa, Russia, E-mail: ruslan_valiev@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7117-2315>.

Alfiya Kh. Nurgalieva, Cand. Sci. (Biology), Associate Professor, Associate Professor at the Department of Genetics and Fundamental Medicine, Bashkir State University, Ufa, Russia, E-mail: alfiyakh83@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6077-9237>.

Elza K. Khusnutdinova, Doct. Sci. (Biology), Professor, Head of the Department of Genetics and Fundamental Medicine, Bashkir State University, Director of the Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Scientific Center RAS, Ufa, Russia, E-mail: elzakh@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2987-3334>.