

УДК 577.2:616-006

Синдром наследственного рака молочной железы и яичников в Российской Федерации

А. П. Соколенко^{1,2}, А. Г. Иевлева^{1,2}, Н. В. Митюшкина¹, Е. Н. Суспицын^{1,2},
Е. В. Преображенская¹, Е. Ш. Кулигина¹, Д. А. Воскресенский², О. С. Лобейко¹,
Н. Ю. Крылова¹, Т. В. Городнова¹, К. Г. Буслов², Е. М. Бит-Сава¹, Г. Д. Долматов⁴,
Н. В. Порханова⁵, И. С. Поляков⁵, С. Н. Абышева¹, А. С. Катанугина¹, Д. В. Баходдин¹,
Г. А. Янус^{1,2}, А. В. Того¹, В. М. Моисеенко^{1,3}, С. Я. Максимов¹, В. Ф. Семиглазов¹,
Е. Н. Имянитов^{1,2,3*}

¹НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, 197758, С.-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68

²Государственная педиатрическая медицинская академия, 194100, С.-Петербург, ул. Литовская, 2

³Медицинская академия последипломного образования, 191015, С.-Петербург, ул. Кирочная, 41

⁴Городской онкологический диспансер, 197022, С.-Петербург, 2-я Березовая аллея, 3/5

⁵Кубанский государственный медицинский университет, 350063, Краснодар, ул. Седина, 4

*E-mail: evgeny@imyanyitov.spb.ru

Поступила в редакцию 20.09.2010 г.

РЕФЕРАТ Синдром наследственного рака молочной железы (РМЖ) и рака яичников (РЯ) вносит существенный вклад в онкологическую заболеваемость: на его долю приходится 5–7% всех случаев РМЖ и более 10–15% РЯ. Мутации в классических генах семейного РМЖ/РЯ – *BRCA1* и *BRCA2* – встречаются примерно в 20–30% родословных. Помимо *BRCA1* и *BRCA2*, определенная роль в формировании к предрасположенности к РМЖ/РЯ принадлежит мутациям в генах *CHEK2*, *NBS1*, *PALB2* и т.д. Эпидемиология генов наследственного рака в Российской Федерации весьма своеобразна. В частности, у жителей России исключительно выражен «эффект основателя»: подавляющее большинство мутаций в генах *BRCA1* представлено единственным вариантом, *BRCA1* 5382insC. К другим повторяющимся мутациям следует отнести *BRCA1* 4153delA и *BRCA1* 185delAG. Помимо *BRCA1*, определенный вклад в заболеваемость РМЖ в России вносят гены *CHEK2* и *NBS1*. В отличие от *BRCA1* и *BRCA2*, гетерозиготный статус *CHEK2* и *NBS1* не сопровождается заметным увеличением риска РЯ. Интересным направлением российских исследований является монотерапия опухолей цисплатином у носительниц мутаций в гене *BRCA1*. Первые результаты, полученные в нескольких клиниках страны, подтверждают уникальную эффективность цисплатина при этой разновидности новообразований.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА рак молочной железы, рак яичника, наследственные опухолевые синдромы, *BRCA1*, *CHEK2*, *NBS*.

ВВЕДЕНИЕ

Рак молочной железы (РМЖ) и рак яичника (РЯ) вносят значительный вклад в онкологическую заболеваемость и смертность. РМЖ самая частая злокачественная патология у женщин: его индивидуальный риск на протяжении жизни составляет примерно 10%. В ряде случаев РМЖ достаточно легко обнаруживается на ранних стадиях и полностью излечивается. К сожалению, даже повсеместное внедрение скрининга лишь незначительно сократило смертность от РМЖ: это связано с недостаточной чувствительностью диагностических подходов, а также с высоким метаста-

тическим потенциалом некоторых форм РМЖ [1]. РЯ встречается значительно реже РМЖ – не более чем у 1.5% жительниц планеты, однако практически всегда это заболевание обнаруживают на поздних неизлечимых стадиях. Опухоли яичника длительное время развиваются бессимптомно, а методы их обнаружения – ультразвуковое исследование и анализ уровня маркера СА-125 – отличаются невысоким уровнем надежности [2]. РМЖ и РЯ представляют собой заболевания одной и той же системы организма – репродуктивной, поэтому они характеризуются определенным сходством гормональных, метаболических и

поведенческих факторов риска. Интересно, что эти два заболевания являются главными компонентами самого частого наследственного синдрома у человека – так называемого синдрома наследственного РМЖ/РЯ (breast-ovarian hereditary cancer syndrome) [3].

Этот синдром стал предметом интенсивного изучения в начале 1990-х гг. В 1994 г. был открыт первый ген, ассоциированный с данным заболеванием, – *BRCA1* (BReast CAncer 1) [4], а годом позже – второй, *BRCA2* [5]. *BRCA1* и *BRCA2* кодируют непохожие друг на друга белки, однако продукты обоих генов играют ключевую роль в поддержании целостности генома, в частности участвуют в процессах репарации ДНК [6]. Примечательно, что мутации в *BRCA1* или *BRCA2* встречаются не более чем в 20–30% случаев семейного РМЖ/РЯ. Огромные усилия ученых направлены на идентификацию других генов наследственного РМЖ и/или РЯ. В ходе этих исследований обнаружены новые значимые мутации, приводящие к инактивации генов *CHEK2*, *NBS1*, *PALB2* и т.д. [7].

Первые данные о причастности генов *BRCA1* и *BRCA2* к возникновению РМЖ и РЯ получены на жительницах Европы и Северной Америки. Оказалось, что спектр мутаций в этих генах очень широк [8]. Это обстоятельство значительно затрудняет диагностику нарушений нуклеотидной последовательности. Действительно, полноценный анализ *BRCA1* и *BRCA2* включает не только полное секвенирование всех кодирующих участков этих достаточно протяженных генов, но и выявление перестроек посредством метода MPLA (multiple ligation-dependent probe amplification). Еще в середине 1990-х гг. обнаружили, что у некоторых небольших изолированных народностей выражен «эффект основателя» («founder effect») – преобладание так называемых повторяющихся мутаций в *BRCA1* и *BRCA2*. Например, у евреев европейского происхождения (евреев ашкенази) практически все повреждения генов *BRCA1* и *BRCA2* сводятся к мутациям *BRCA1* 185delAG, *BRCA1* 5382insC и *BRCA2* 6174delT, у жителей Исландии – к *BRCA2* 999del5 [9, 10]. Особенности спектра мутаций в том или ином географическом регионе в значительной мере отражаются на организации изучения генов наследственного рака. В странах без выраженного «эффекта основателя» анализируют преимущественно те случаи онкологического заболевания, при которых вероятность обнаружения мутаций достаточно высока, а именно женщины с выраженным семейным онкологическим анамнезом и/или больные с первично-множественными опухолями и/или молодые женщины с РМЖ или РЯ. Присутствие «эффекта основателя» значительно упрощает процедуру тестирования ДНК, предоставляя возможность проведения широкомасштабных исследований, в частно-

сти изучения вклада мутаций в генах наследственного рака в общую заболеваемость РМЖ и РЯ, а также анализа распространенности соответствующих генных дефектов у здоровых женщин [11].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ МУТАЦИЙ *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2* И *NBS1* В РОССИИ

Российские исследования синдрома наследственного РМЖ/РЯ начались с некоторым отставанием от США и Европы и привели к совершенно неожиданным результатам. Первая работа в данной области была опубликована в 1997 г., в ней обследовали больных с семейными формами РЯ, проживающих в Москве или некоторых других регионах постсоветского пространства [12]. Главный итог этой работы – вывод об исключительно частой встречаемости мутации *BRCA1* 5382insC. Как упоминалось выше, эту мутацию впервые описали у женщин еврейского происхождения, поэтому она долгое время упоминалась преимущественно в контексте именно этой этнической группы [13]. По-видимому, представления о еврейском происхождении мутации *BRCA1* 5382insC не совсем верны. Эта мутация обнаруживается не только у жителей различных регионов России, но и у коренного населения Польши, Литвы, Латвии, Белоруссии [14–17]. Вероятно, более уместно говорить о славянском происхождении *BRCA1* 5382insC, а относительно частое обнаружение данного варианта у евреев ашкенази, наблюдаемое преимущественно в Восточной Европе, по-видимому, обусловлено длительным сосуществованием славян и евреев на территории Прибалтики и некоторых сопряженных территорий.

Эпидемиология мутации *BRCA1* 5382insC вызывает по меньшей мере удивление, так как она противоречит устоявшимся представлениям о многовековом «смешении кровей» на территории Российской империи и Советского Союза. *BRCA1* 5382insC составляет до 90% всех мутаций гена *BRCA1* у женщин, проживающих в достаточно отдаленных друг от друга регионах России – Москве, С.-Петербурге, Краснодаре, Томске и т.д. [12, 18–20, 22–24, 26]. Более того, эта мутация доминирует в перечисленных выше пограничных государствах с преимущественно славянским населением – в Польше, Белоруссии, Латвии и Литве [14–17]. Примечательно, что данные об относительной генетической гомогенности славян в целом согласуются с результатами популяционных исследований, посвященных общим вопросам генного разнообразия у жителей нашей страны [31]. Встречаемость аллеля *BRCA1* 5382insC у здоровых женщин составляет примерно 0.1%. Этот вариант отвечает примерно за 2–5% всех случаев РМЖ. Среди входящих в группу «высокого риска» больных, а именно при наличии в анамнезе семейной онкопатологии, при билатераль-

Гены наследственного рака молочной железы (РМЖ) и рака яичника (РЯ) в России

Ген	Основные мутации	Встречаемость, %				Ссылка
		у здоровых женщин	у больных РМЖ с клиническими признаками наследственного рака	у «случайных» больных РМЖ	у больных РЯ	
<i>BRCA1</i>	5382insC, 4153delA, 185delAG	~0.1	~10	2-4	> 10	[18–26]
<i>CHEK2</i>	1100delC, IVS2+1G>A	< 1	~5	~2	< 1	[26–29]
<i>NBS1</i>	657del5	0.5	~1	0.7	< 1	[29, 30]

ном поражении молочных желез или раннем начале заболевания, эта мутация обнаруживается в каждом десятом случае. Еще примечательнее вклад аллеля *BRCA1* 5382insC в заболеваемость РЯ: эту мутацию находят более чем у 10–15% больных данной категории (таблица). Существенно, что в отличие от РМЖ, распределение варианта *BRCA1* 5382insC у женщин с РЯ не зависит ни от возраста, ни от семейного анамнеза, ни от количества первичных опухолевых очагов [26]. Поэтому, если в случае РМЖ можно обсуждать целесообразность приоритетного ДНК-тестирования тех больных, у которых имеются клинические проявления наследственного РМЖ, то само по себе обнаружение злокачественного поражения яичников служит основанием для лабораторного генетического обследования.

В упоминавшейся выше пионерской работе [12] также описана относительно частая встречаемость мутации *BRCA1* 4153delA (4154delA). Эта мутация выявляется не только у больных из различных регионов России, но и в перечисленных выше пограничных славянских государствах [14–17]. Тем не менее частота *BRCA1* 4153delA у российских больных на порядок ниже частоты *BRCA1* 5382insC, поэтому отдельное изучение эпидемиологии этой мутации представляется по меньшей мере затруднительным. Польские ученые опубликовали данные о предпочтительной ассоциации *BRCA1* 4153delA с РЯ [14, 32], однако это наблюдение не было воспроизведено в дальнейшем [21].

Многие российские исследования показывают относительно частую встречаемость «еврейского» аллеля *BRCA1* 185delAG у российских больных [20, 23, 24, 26]. Однако эта мутация, в отличие от *BRCA1* 5382insC, не является доминирующей, поэтому ее присутствие скорее можно объяснить межэтническими браками.

Мутационный статус гена *BRCA1* у больных с семейным РМЖ/РЯ неоднократно анализировали посредством секвенирования всех кодирующих участков. Сходные результаты получены в исследованиях, проведенных в Москве, С.-Петербурге и Томске. По-

казано, что мутации, не относящиеся к категории повторяющихся, встречаются в России значительно реже, чем в странах Европы и в Северной Америке [12, 18–20, 23, 33]. Тем не менее стремительное упрощение и удешевление технологий ДНК-анализа позволяют предположить, что в недалеком будущем полное секвенирование гена *BRCA1* станет настолько доступным, что будет применяться даже при относительно низкой вероятности обнаружения генного дефекта. Крупные перестройки гена *BRCA1* анализировали всего в одной работе. Полученные данные указывают на невысокую частоту подобных мутаций у российских больных с наследственным РМЖ/РЯ [33].

В то время как ген *BRCA1* подвергался относительно систематическому анализу, сведения об эпидемиологии мутаций *BRCA2* в России носят отрывочный характер. Несколько случаев инактивации *BRCA2* обнаружено у больных семейным РМЖ/РЯ из Сибири [18], в то время как московские специалисты указывают на непричастность данного гена к онкологической заболеваемости в Европейской части России [23]. Следует заметить, что польскими учеными опубликованы результаты исчерпывающих работ в данной области, которые также указывают на незначительный вклад мутаций *BRCA2* в этиологию РМЖ и РЯ у славян [34].

Интересная особенность российских больных – частая встречаемость мутаций в гене *CHEK2*. Этот ген, так же как *BRCA1* и *BRCA2*, принимает участие в поддержании стабильности генома. Гетерозиготное носительство мутаций *CHEK2* достаточно часто наблюдается в Финляндии, Нидерландах, Польше и некоторых других странах [14, 35]. В Российской Федерации мутации *CHEK2* находят не менее чем у 2% «случайных» больных РМЖ, а при отборе по клиническим признакам семейного рака этот показатель возрастает как минимум до 5% [27]. В отличие от *BRCA1* и *BRCA2*, гетерозиготная инактивация *CHEK2* не сопровождается повышением риска РЯ [21, 26].

Еще один значимый для России ген – *NBS1* (*NBN*). Гомозиготные дефекты этого гена обнаружили при изучении тяжелейшего иммунодефицита – так на-

зываемого Nijmegen breakage syndrome [36]. Гетерозиготное носительство мутаций *NBS1* наблюдается преимущественно у славян. Оно ассоциировано с повышенным риском РМЖ [30, 37, 38]. У больных РЯ не наблюдается повышения частоты нарушений данного гена [26]. Тем не менее в единственном описанном случае сочетанной наследственной гетерозиготности генов *BRCA1* и *NBS1* в опухоли яичника отмечалась соматическая инактивация именно гена *NBS1*, в то время как статус гена *BRCA1* оставался интактным [39]. Подобное наблюдение может служить определенным аргументом в пользу причастности гена *NBS1* к формированию риска РЯ.

МЕДИЦИНСКИЕ АСПЕКТЫ НАСЛЕДСТВЕННОГО РМЖ/РЯ: РОССИЙСКАЯ СПЕЦИФИКА

Главной целью диагностики наследственных раковых синдромов является поиск здоровых женщин, носительниц соответствующих мутаций. Предполагается, что своевременное выявление генного дефекта позволит предотвратить летальный исход от онкологического заболевания. Женщин с гетерозиготностью по генам *BRCA1* и *BRCA2* регулярно обследуют с целью ранней диагностики РМЖ и РЯ. Помимо этого, носительницам мутаций в генах *BRCA* рекомендуется проведение профилактических операций, направленных на удаление тканей-мишеней [40].

Здоровые носительницы генов наследственного рака обычно обнаруживаются в процессе обследования родственниц больных с РМЖ или РЯ, у которых при генетическом консультировании обнаружен генный дефект. По существующим правилам инициатива приглашения членов семьи на ДНК-анализ должна принадлежать самой больной. Как показывает наша практика, возможностью ДНК-тестирования пользуются далеко не все родственницы носительниц мутаций в генах *BRCA*. Можно предположить, что либо сами больные неохотно предоставляют своим близким информацию об обнаружении у них наследственного заболевания, либо здоровые женщины попросту избегают медицинских мероприятий, направленных на уточнение индивидуального онкологического риска. Еще более неожиданно, что большинство находящихся у нас на мониторинге здоровых женщин с

BRCA1-мутациями проявляют удивительную недисциплинированность в отношении профилактических обследований. В наивысшей степени болезненным представляется вопрос о профилактических операциях. В то время как превентивная хирургия считается компонентом повседневной клинической практики в США, Канаде, Западной и Восточной Европе, Израиле, Австралии, ЮАР, Японии, Южной Корее и т.д., в России обсуждение данной проблемы замалчивается или извращается не только обывателями, но и медицинским сообществом.

Помимо негативных, следует отметить и позитивные аспекты, связанные с синдромом наследственного РМЖ/РЯ у нас в стране. В 2009 г. польские ученые опубликовали результаты клинического исследования, показавшие уникальную чувствительность опухолей, ассоциированных с *BRCA1*, к цисплатину [41]. Подобный эффект связан с наличием уникального терапевтического окна. В опухолях у носительниц мутаций в гене *BRCA1* наблюдается полная инактивация упомянутого гена, что приводит к дефекту гомологичной рекомбинации. *BRCA1*-дефицитные клетки исключительно уязвимы для цисплатина – препарата, вызывающего одно- и двунигетивные разрывы ДНК. Существенно, что нормальные ткани, в отличие от опухолевых, сохраняют гетерозиготный статус *BRCA1*, причем наличия единственной функциональной копии данного гена достаточно для выполнения его функций. Специалистам из нашей страны принадлежит первая публикация, независимо подтвердившая результаты Byrski и сотр. [42]. Более того, российские врачи одни из первых в мире превратили *BRCA1*-тест в рутинный компонент выбора тактики химиотерапии РМЖ и РЯ. Уже сейчас цисплатин стал приоритетным средством химиотерапии *BRCA1*-ассоциированных опухолей в целом ряде медицинских учреждений страны. ●

Работа выполнена при поддержке Министерства образования и науки (контракт 02.740.11.0780), Российского фонда фундаментальных исследований (гранты № 08-04-00369, 09-04-90402, 10-04-92110, 10-04-92601) и Правительства Москвы (проект 15/10-Ген-М).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Benson J.R., Jatoi I., Keisch M., Esteva F.J., Makris A., Jordan V.C. // *Lancet*. 2009. V. 373. P. 1463–1479.
2. Kristensen G.B., Tropé C. // *Lancet*. 1997. V. 349. P. 113–117.
3. Narod S.A., Foulkes W.D. // *Nat. Rev. Cancer*. 2004. V. 4. P. 665–676.
4. Miki Y., Swensen J., Shattuck-Eidens D., Futreal P.A., Harshman K., Tavtigian S., Liu Q., Cochran C., Bennett L.M., Ding W., Bell R., Rosenthal J., Hussey C., Tran T., McClure M., Frye C.,

- Hattier T., Phelps R., Haugen-Strano A., Katcher H., Yakumo K., Gholami Z., Shaffer D., Stone S., Bayer S., Wray C., Bogden R., Dayananth P., Ward J., Tonin P., Narod S., Bristow P.K., Norris F.H., Helvering L., Morrison P., Rosteck P., Lai M., Barrett J.C., Lewis C., Neuhausen S., Cannon-Albright L., Goldgar D., Wiseman R., Kamb A., Skolnick M.H. // *Science*. 1994. V. 266. P. 66–71.
5. Wooster R., Bignell G., Lancaster J., Swift S., Seal S., Mangion J., Collins N., Gregory S., Gumbs C., Micklem G. // *Nature*. 1995. V. 378. P. 789–792.

6. Gudmundsdottir K., Ashworth A. // *Oncogene*. 2006. V. 25. P. 5864–5874.
7. Oldenburg R.A., Meijers-Heijboer H., Cornelisse C.J., Devilee P. // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2007. V. 63. P. 125–149.
8. Fackenthal J.D., Olopade O.I. // *Nat. Rev. Cancer*. 2007. V. 7. P. 937–948.
9. Neuhausen S.L. // *Breast Cancer Res.* 2000. V. 2. P. 77–81.
10. Ferla R., Calò V., Cascio S., Rinaldi G., Badalamenti G., Carreca I., Surmacz E., Colucci G., Bazan V., Russo A. // *Ann. Oncol.* 2007. V. 18. Suppl. 6. P. vi93–vi98.
11. Abbott A. // *Nature*. 2000. V. 406. P. 340–342.
12. Gayther S.A., Harrington P., Russell P., Kharkevich G., Garkavtseva R.F., Ponder B.A. // *Am. J. Hum. Genet.* 1997. V. 60. P. 1239–1242.
13. Roa B.B., Boyd A.A., Volcik K., Richards C.S. // *Nat. Genet.* 1996. V. 14. P. 185–187.
14. Górski B., Cybulski C., Huzarski T., Byrski T., Gronwald J., Jakubowska A., Stawicka M., Gozdecka-Grodecka S., Szwiec M., Urbański K., Mituś J., Marczyk E., Dziuba J., Wandzel P., Surdyka D., Haus O., Janiszewska H., Debiak T., Tołoczko-Grabarek A., Medrek K., Masojć B., Mierzejewski M., Kowalska E., Narod S.A., Lubiński J. // *Breast Cancer Res. Treat.* 2005. V. 92. P. 19–24.
15. Tikhomirova L., Sinicka O., Smite D., Eglitis J., Hodgson S.V., Stengrevics A. // *Fam. Cancer*. 2005. V. 4. P. 77–84.
16. Elsakov P., Kurtinaitis J., Petratis S., Ostapenko V., Razumas M., Razumas T., Meskauskas R., Petrulis K., Luksite A., Lubiński J., Górski B., Narod S.A., Gronwald J. // *Clin. Genet.* 2010. V. 78. P. 373–376.
17. Uglanitsa N., Oszurek O., Uglanitsa K., Savonievich E., Lubiński J., Cybulski C., Debiak T., Narod S.A., Gronwald J. // *Clin. Genet.* 2010 (in press).
18. Tereschenko I.V., Basham V.M., Ponder B.A., Pharoah P.D. // *Hum. Mutat.* 2002. V. 19. P. 184.
19. Grudinina N.A., Golubkov V.I., Tikhomirova O.S., Brezhneva T.V., Hanson K.P., Vasilyev V.B., Mandelshtam M.Y. // *Russ. J. Genet.* 2005. V. 41. P. 318–322.
20. Loginova A.N., Pospekhova N.I., Lyubchenko L.N., Budilov A.V., Zakhar'ev V.M., Gar'kavtseva R.F., Ginter E.K., Karpukhin A.V. // *Bull. Exp. Biol. Med.* 2003. V. 136. P. 276–278.
21. Krylova N.Y., Lobeiko O.S., Sokolenko A.P., Iyevleva A.G., Rozanov M.E., Mitiushkina N.V., Gergova M.M., Porhanova T.V., Urmancheyeva A.F., Maximov S.Y., Togo A.V., Imyanotov E.N. // *Hered. Cancer. Clin. Pract.* 2006. V. 4. P. 193–196.
22. Sokolenko A.P., Mitiushkina N.V., Buslov K.G., Bit-Sava E.M., Iyevleva A.G., Chekmariova E.V., Kuligina E.Sh., Ulibina Y.M., Rozanov M.E., Suspitsin E.N., Matsko D.E., Chagunava O.L., Trofimov D.Y., Devilee P., Cornelisse C., Togo A.V., Semiglazov V.F., Imyanotov E.N. // *Eur. J. Cancer.* 2006. V. 42. P. 1380–1384.
23. Smirnova T.Y., Pospekhova N.I., Lyubchenko L.N., Tjulandin S.A., Gar'kavtseva R.F., Ginter E.K., Karpukhin A.V. // *Bull. Exp. Biol. Med.* 2007. V. 144. P. 83–85.
24. Sokolenko A.P., Rozanov M.E., Mitiushkina N.V., Sherina N.Y., Iyevleva A.G., Chekmariova E.V., Buslov K.G., Shilov E.S., Togo A.V., Bit-Sava E.M., Voskresenskiy D.A., Chagunava O.L., Devilee P., Cornelisse C., Semiglazov V.F., Imyanotov E.N. // *Fam. Cancer*. 2007. V. 6. P. 281–286.
25. Mitrofanov D.V., Chasovnikova O.B., Kovalenko S.P., Liakhovich V.V. // *Mol. Biol. (Mosk)*. 2009. V. 43. P. 930–936.
26. Suspitsin E.N., Sherina N.Y., Ponomariova D.N., Sokolenko A.P., Iyevleva A.G., Gorodnova T.V., Zaitseva O.A., Yatsuk O.S., Togo A.V., Tkachenko N.N., Shiyonov G.A., Lobeiko O.S., Krylova N.Y., Matsko D.E., Maximov S.Y., Urmancheyeva A.F., Porhanova N.V., Imyanotov E.N. // *Hered. Cancer Clin. Pract.* 2009. V. 7. P. 5.
27. Chekmariova E.V., Sokolenko A.P., Buslov K.G., Iyevleva A.G., Ulibina Y.M., Rozanov M.E., Mitiushkina N.V., Togo A.V., Matsko D.E., Voskresenskiy D.A., Chagunava O.L., Devilee P., Cornelisse C., Semiglazov V.F., Imyanotov E.N. // *Breast Cancer Res. Treat.* 2006. V. 100. P. 99–102.
28. Fedorova O.E., Liubchenko L.N., Paiadini Iu.G., Kazubskaja T.P., Amosenko F.A., Gar'kavtseva R.F., Zasedatelev A.S., Nasedkina T.V. // *Mol. Biol. (Mosk)*. 2007. V. 41. P. 32–36.
29. Krylova N.Y., Ponomariova D.N., Sherina N.Y., Ogorodnikova N.Y., Logvinov D.A., Porhanova N.V., Lobeiko O.S., Urmancheyeva A.F., Maximov S.Y., Togo A.V., Suspitsin E.N., Imyanotov E.N. // *Hered. Cancer. Clin. Pract.* 2007. V. 5. P. 153–156.
30. Buslov K.G., Iyevleva A.G., Chekmariova E.V., Suspitsin E.N., Togo A.V., Kuligina E.Sh., Sokolenko A.P., Matsko D.E., Turkevich E.A., Lazareva Y.R., Chagunava O.L., Bit-Sava E.M., Semiglazov V.F., Devilee P., Cornelisse C., Hanson K.P., Imyanotov E.N. // *Int. J. Cancer*. 2005. V. 114. P. 585–589.
31. Balanovsky O., Rootsi S., Pshenichnov A., Kivisild T., Churnosov M., Evseeva I., Pocheshkhova E., Boldyreva M., Yankovsky N., Balanovska E., Vilems R. // *Am. J. Hum. Genet.* 2008. V. 82. P. 236–250.
32. Menkiszak J., Gronwald J., Górski B., Jakubowska A., Huzarski T., Byrski T., Foszczyńska-Kłoda M., Haus O., Janiszewska H., Perkowska M., Brozek I., Grzybowska E., Zientek H., Góźdź S., Kozak-Klonowska B., Urbański K., Mitorski R., Kowalczyk J., Pluzańska A., Niepsuj S., Koc J., Szwiec M., Drosik K., Mackiewicz A., Lamperska K., Strózyk E., Godlewski D., Stawicka M., Waśko B., Bebenek M., Rozmiarek A., Rzepka-Górska I., Narod S.A., Lubiński J. // *Int. J. Cancer*. 2003. V. 106. P. 942–945.
33. Iyevleva A.G., Suspitsin E.N., Kroeze K., Gorodnova T.V., Sokolenko A.P., Buslov K.G., Voskresenskiy D.A., Togo A.V., Kovalenko S.P., van der Stoep N., Devilee P., Imyanotov E.N. // *Cancer Lett.* 2010. V. 298. P. 258–263.
34. Górski B., Byrski T., Huzarski T., Jakubowska A., Menkiszak J., Gronwald J., Pluzańska A., Bebenek M., Fischer-Maliszewska L., Grzybowska E., Narod S.A., Lubiński J. // *Am. J. Hum. Genet.* 2000. V. 66. P. 1963–1968.
35. *CHEK2* Breast Cancer Case-Control Consortium. // *Am. J. Hum. Genet.* 2004. V. 74. P. 1175–1182.
36. Varon R., Seemanova E., Chrzanowska K., Hnateyko O., Piekutowska-Abramczuk D., Krajewska-Walasek M., Sykut-Cegielska J., Sperling K., Reis A. // *Eur. J. Hum. Genet.* 2000. V. 8. P. 900–902.
37. Steffen J., Nowakowska D., Niwińska A., Czupczak D., Kluska A., Piatkowska M., Wiśniewska A., Paszko Z. // *Int. J. Cancer*. 2006. V. 119. P. 472–475.
38. Bogdanova N., Feshchenko S., Schürmann P., Waltes R., Wieland B., Hillemanns P., Rogov Y.I., Dammann O., Bremer M., Karstens J.H., Sohn C., Varon R., Dörk T. // *Int. J. Cancer*. 2008. V. 122. P. 802–806.
39. Porhanova N.V., Sokolenko A.P., Sherina N.Y., Ponomariova D.N., Tkachenko N.N., Matsko D.E., Imyanotov E.N. // *Cancer Genet. Cytogenet.* 2008. V. 186. P. 122–124.
40. Dent R., Warner E. // *Semin. Oncol.* 2007. V. 34. P. 392–400.
41. Byrski T., Huzarski T., Dent R., Gronwald J., Zuziak D., Cybulski C., Kladny J., Gorski B., Lubinski J., Narod S.A. // *Breast Cancer Res. Treat.* 2009. V. 115. P. 359–363.
42. Moiseyenko V.M., Protsenko S.A., Brezhnev N.V., Maximov S.Y., Gershveld E.D., Hudyakova M.A., Lobeiko O.S., Gergova M.M., Krzhivitskiy P.I., Semionov I.I., Matsko D.E., Iyevleva A.G., Sokolenko A.P., Sherina N.Y., Kuligina E.Sh., Suspitsin E.N., Togo A.V., Imyanotov E.N. // *Cancer Genet. Cytogenet.* 2010. V. 197. P. 91–94.