

В.Д. Боковой – студент  
В.Н. Слаутин\* – аспирант кафедры  
А.С. Бугаков – ассистент кафедры  
К.А. Гаврилова – ассистент кафедры

#### **Information about the authors**

V.D. Bokovoy – student  
V.N. Slautin\* – Postgraduate student  
A.S. Bugakov – Department assistant  
K.A. Gavrilova – Department assistant

**\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):**

vas-slautin@yandex.ru

**УДК 616-006**

### **ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ РОДСТВЕННИКОВ ЖЕНЩИН BRCA-ПОЗИТИВНЫМ СТАТУСОМ ИЛИ С РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В СЕМЕЙНОМ АНАМНЕЗЕ (ПЕРВЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ)**

Татьяна Игоревна Борзунова<sup>1</sup>, Марина Анатольевна Голотюк<sup>2</sup>, Юлия Евгеньевна Катырева<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Кафедра медицинской биологии и генетики

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения РФ

<sup>2</sup>ГАУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер»

Екатеринбург, Россия

#### **Аннотация**

**Введение.** Мутации в генах BRCA1,2 являются одной из главных причин наследственного рака молочной железы. **Цель исследования** - оценить количество мутаций у родственников женщин с BRCA- позитивным статусом или при наличии в семье у родственников I, II линии рака молочной железы для превентивной помощи в ранней диагностике злокачественных новообразований. **Материал и методы.** С февраля 2022 в ГАУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер» выполняется определение мутации генов BRCA 1,2 у жителей (женщины в возрасте 18-49 лет; русской, татарской и еврейской национальности) Свердловской области без онкологического заболевания. Определение статуса по генам BRCA1, BRCA2, CHEK2, PALB2 (в среднем около 15 мутаций) выполнялось в молекулярно-генетической лаборатории в несколько этапов: забор крови - в вакуумные пробирки с антикоагулянтом, ПЦР с праймерами, подготовка одноцепочечной ДНК, секвенирование. **Результаты.** Были получены образцы крови у 513 родственников женщин с BRCA- позитивным статусом или при наличии в семье у родственников I, II линии рака молочной железы. У 27 (5,3%) обследуемых выявлена мутация BRCA-1 и у 31 мутация CHEK-2 (6,0%). **Выводы.** В связи с этим, для пациентов с BRCA- позитивным статусом, целесообразно разработать персонализированную программу диспансерного

наблюдения и информационную базу данных для превентивной и диагностической помощи в целях профилактики рака молочной железы.

**Ключевые слова:** наследственные мутации, синдром наследственного рака молочной железы, гены BRCA1, BRCA2.

## **GENETIC TESTING OF RELATIVES OF WOMEN WITH BRCA-POSITIVE STATUS OR WITH A FAMILY HISTORY OF BREAST CANCER (FIRST RESULTS)**

Tatyana I. Borzunova<sup>1</sup>, Marina A. Golotyuk<sup>2</sup>, Yuliya E. Katyreva<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Medical Biology and Genetics

Ural state medical university

<sup>2</sup>Sverdlovsk Regional Oncological Dispensary

Yekaterinburg, Russia

### **Abstract**

**Introduction.** Mutations in the BRCA1,2 genes are one of the main causes of hereditary breast cancer. **The purpose of the study** was to estimate the number of mutations in relatives of women with BRCA-positive status or in the presence of I, II line of breast cancer in the family of relatives for preventive assistance in the early diagnosis of malignant neoplasms. **Material and methods.** Since February 2022, the Sverdlovsk Regional Oncological Dispensary has been determining the mutation of BRCA 1,2 genes in residents (women aged 18-49 years); of Russian, Tatar and Jewish nationality) of the Sverdlovsk region without cancer. Determination of the status of the genes BRCA1, BRCA2, CHEK2, PALB2 (on average about 15 mutations) was performed in the molecular genetic laboratory in several stages: blood sampling - in vacuum tubes with anticoagulant, PCR with primers, preparation of single-stranded DNA, sequencing. **Results.** Blood samples were obtained from 513 relatives of women with BRCA-positive status or if relatives of the I, II line of breast cancer were present in the family. BRCA-1 mutation was detected in 27 (5.3%) subjects and CHEK-2 mutation in 31 (6.0%). **Conclusions.** In this regard, for patients with BRCA-positive status, it is advisable to develop a personalized follow-up program and an information database for preventive and diagnostic care for the prevention of breast cancer.

**Keywords:** hereditary mutations, hereditary breast cancer syndrome, genes BRSA 1 BRSA 2.

### **ВВЕДЕНИЕ**

Мутации в генах BRCA1,2 являются одной из главных причин наследственного рака молочной железы. Частота встречаемости и спектр мутаций может отличаться в разных популяциях, особенно в многонациональных странах. В российской популяции самыми распространенными являются три мутации гена BRCA1: 5382insC, 4153delA, 185delAG [1]. В гене BRCA2 самой распространенной является мутация 6174delTBRCA. Клиническими особенностями пациенток с мутациями является ранний возраст манифестации заболевания, первично множественный процесс, а также отягощенный семейный анамнез. BRCA-

ассоциированный рак молочной железы встречается в 8,6% у пациенток Свердловской области со злокачественными новообразованиями молочной железы [2]. Носители патогенных мутаций в генах BRCA1 или BRCA2 имеют повышенный риск развития рака груди, яичников, поджелудочной железы. В связи с этим генетическое тестирование на герминальные мутации BRCA1,2 является ценным инструментом в программах скрининга и ранней диагностики злокачественного новообразования. Для пациентов с BRCA-ассоциированным раком молочной железы характерно: ранний возраст, отягощенный семейный онкологический анамнез, первично-множественный онкологический процесс, метакронный и билатеральный характер заболевания [3]. Таким образом, знание статуса BRCA имеет прогностическое значение, которое может повлиять на тактику лечения и повысить выживаемость пациентов с злокачественным новообразованием молочной железы.

**Цель исследования** – оценить количество мутаций у родственников женщин с BRCA- позитивным статусом или при наличии в семье у родственников I, II линии рака молочной железы для превентивной помощи в ранней диагностике злокачественных новообразований.

#### **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ**

С февраля 2022 в ГАУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер» выполняется определение мутации генов BRCA 1,2 у жителей (женщины в возрасте 18-49 лет; русской, татарской и еврейской национальности) Свердловской области без онкологического заболевания.

Критерии включения в исследование: родственники I и II линии родства у женщин с BRCA – положительным статусом или при наличии в семье у близкого родственника рака молочной железы, когда BRCA не определялся. К родственникам I и II линии родства относятся: сестра, дочь, мать.

Критерии невключения: отсутствие злокачественных новообразований и мутации генов BRCA 1,2 в семейном анамнезе.

Критерии исключения: развитие острых состояний, связанных с угрозой жизни пациента, развитие побочных реакций на базовые медицинские препараты, а также отсутствие добровольного информированного согласия.

Для привлечения к обследованию женского населения Свердловской области на гинекологических и маммологических приемах были размещены памятки для пациенток с BRCA – позитивным статусом о возможности обследования родственников. Для определения BRCA- статуса необходимо подписать добровольное согласие на виды вмешательств, добровольное согласие на обработку персональных данных, заполнить анкету.

Дизайн исследования по генетическому тестированию родственников женщин с BRCA- позитивным статусом или при наличии в семье у родственников I, II линии рака молочной железы, а также где статус BRCA не определялся одобрен локальным этическим комитетом ГАУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер» протокол № 3 от 02.03.2022 г.

Определение статуса по генам BRCA1, BRCA2, CHEK2, PALB2 (в среднем около 15 мутаций) выполнялось в молекулярно-генетической

лаборатории ГАУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер» (таблица1). ДНК получали из цельной периферической крови. Забор крови производили в вакуумные пробирки с антикоагулянтом этилендиаминтетрауксусной кислотой. Первым этапом проводилась ПЦР с праймерами с целью амплификации материала. Далее ПЦР продукт иммобилизовали с помощью стрептавидиновой сефарозы, подготавливали одноцепочечную ДНК с помощью вакуумной рабочей станции PyroMark Q24 (Qiagen, Германия), отжигали с соответствующими праймерами для секвенирования.

Дальнейшая реакция пиросеквенирования происходила в приборе PyroMark Q24.

Таблица 1

Список определяемых мутаций в генах BRCA 1,2

Мутация, локус	Последовательность для анализа	Reference SNP
185delAG, BRCA1	T[CT]AAGATTTTCTG	rs80357713
300T>G (C61G), BRCA1	T/GGTCCTTTATGTA	rs28897672
2080delA, BRCA1	[T]CTTTATCTCT	rs80357522
4153delA, BRCA1	GA[A]GAAAGAGGA	rs80357711
5382insC, BRCA1	[G]ATTCTCTTG	rs80357906
6174delT, BRCA2	[A]CTTGCTGTG	rs80359550

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В семейном онкологическом анамнезе у носителей мутации BRCA-1 средний возраст пациентов с раком молочной железы составил  $39 \pm 2,5$  лет, а у носителей мутации СНЕК-2 –  $56 \pm 3,6$  лет.

В 2022 году генетическое тестирование выполнено 513 родственникам женщин с BRCA- позитивным статусом или при наличии в семье у родственников I, II линии рака молочной железы. При этом выявлена мутация генов у 58 (11,3%) пациентов: у 27 (5,3%) - выявлена мутация BRCA-1 и у 31 - мутация СНЕК-2 (6,0%). Следует отметить, что жалоб и клинических проявлений заболевания у них не было. На основании полученных результатов все пациенты с выявленной мутацией генов занесены в базу данных для диспансерного наблюдения в центрах амбулаторной онкологической помощи по месту жительства. Протокол ведения этой категории пациентов находится в стадии разработки.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Около 3% всех случаев злокачественных новообразований имеют доказанную связь с наследственными изменениями в генах предрасположенности к онкологическим заболеваниям [4]. Кроме генов BRCA1,2, в скрининг определяются и другие гены, участвующие наравне с BRCA1,2 в системе репарации ДНК и поддержании целостности генома, такие как PALB2, СНЕК2. С клинической точки зрения, наиболее значимым из генов после BRCA, является СНЕК2, связь которого с раком молочной железы была

доказана в 2002г. В научной литературе представлены работы о двух разных мутациях СНЕК2 (миссенс-мутацию I157T и усекающую мутацию), одновременное носительство которых повышает риск развития рака молочной железы до 25% [5]. Анализ литературных источников показал, что наследственный рак молочной железы, ассоциированный с мутациями в генах BRCA1,2 характеризуется более агрессивным течением [6]. При отрицательном результате на распространенные мутации при отягощенном семейном онкологическом анамнезе, большинство авторов считают, что необходимо повторить исследование генов BRCA1,2 методом высокопроизводительного секвенирования NGS Следует отметить, что при выявлении вновь появившихся уплотнений в молочных железах у носителей BRCA мутаций целесообразно проводить биопсию для морфологической верификации, даже при кажущемся доброкачественном характере изменений.

Таким образом, первые результаты, полученные в результате тестирования на присутствие мутаций у родственников женщин с BRCA-позитивным статусом или при наличии в семье у родственников I, II линии рака молочной железы, коррелируют с данными научной литературы и требуют дальнейшего изучения в целях ранней диагностики злокачественных новообразований молочной железы.

### **ВЫВОДЫ**

1. Анализ генетического тестирования 513 родственников женщин с BRCA- позитивным статусом или при наличии в семье у родственников I, II линии рака молочной железы выявил мутацию генов у 58 (11,3%) пациентов: у 27 (5,3%) – выявлена мутация BRCA-1 и у 31 – мутация СНЕК-2 (6,0%).

2. На основании полученных результатов, для пациентов с BRCA-позитивным статусом, целесообразно разработать персонализированную программу диспансерного наблюдения (УЗИ, маммография, МРТ по показаниям), а также создать отдельную группу в Региональной онкологической информационной системе «ОНКОР» для превентивной и диагностической помощи в целях профилактики рака молочной железы.

### **СПИСОК ИСТОЧНИКОВ**

1. Каприн, А. Д. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность) / А. Д. Каприн, В. В. Старинский, А. О. Шахзадов // МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Министерства здравоохранения РФ – 2020. – С. 252.

2. Программа «Борьба с онкологическими заболеваниями в Свердловской области» на 2019 - 2024 годы. / А. А. Привалова, Т. Н. Березовская, Ю. Ю. Панкина, О. Г. Мурзина. – Текст: электронный // Россия: тенденции и перспективы развития. – 2019. – № 16-2. – С. 710-712. – URL:<https://static-rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/046/385/> (дата обращения: 10.03.2023).

3. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. / К. В. Kuchenbaecker, J. L. Hopper, D. R. Barnes [et al.] // JAMA. – 2017. – Vol. 317, № 23. – P. 2402-2416.

4. Time-resolved single-cell analysis of Brca1 associated mammary tumorigenesis reveals aberrant differentiation of luminal progenitors. / K. Bach, S. Pensa, M. Zarocsinceva M [et al.] // Nature Communications. – 2021. – Vol. 12, № 1. – P. 1502.
5. Yoshida, R. Hereditary breast and ovarian cancer (HBOC): review of its molecular characteristics, screening, treatment, and prognosis / R. Yoshida // Breast Cancer. – 2021. – Vol. 28, № 6. – С. 1167-1180.
6. Sekine, M. Differences in Ovarian and Other Cancers Risks by Population and BRCA Mutation Location / M. Sekine, K. Nishino, T. Enomoto // Genes. – 2021. – Vol. 12, № 7. – С. 1050.

#### **Сведения об авторах**

Т.И. Борзунова\* – студентка

М.А. Голотюк – биолог

Ю.Е. Катырева – ассистент кафедры

#### **Information about the authors**

T.I. Borzunova \*– student

M.A. Golotyuk – biologist

Yu.E. Katyreva – Department assistant

**\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):**

tan.borzunova@gmail.com

**УДК 612.121**

### **ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ВОДЫ РАЗНОЙ ЖЕСТКОСТИ НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ КРОВИ**

Ульяна Дмитриевна Борисова, Денис Алексеевич Сайпеев, Евгения Владимировна Треногина, Екатерина Сергеевна Кочегарова, Валерий Иванович Баньков

Кафедра нормальной физиологии.

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения РФ

Екатеринбург, Россия

#### **Аннотация**

**Введение.** Вода, как и кровь, является неотъемлемой частью организма человека, поэтому очень важно заботиться о качестве воды, в особенности о жёсткости и рН. Изменение количества воды в вашем кровотоке даже на 1% может оказать серьезное влияние на ваш организм, функционирование которого в значительной степени зависит от тонкого баланса между питательными веществами и жидкостями. **Цель исследования** – изучить влияние питьевой воды разной степени жесткости на функциональное состояние крови человека. **Материал и методы.** Материалами исследования являются марки бутилированной питьевой воды – Виста, Обуховская-1, Эссендуки, Боржоми, Пилигрим, АШ-ТАУ, Байкал, а также водопроводная вода район Верх-Исетский. Используются теоретические методы - сравнение, анализ и синтез информации на основе зарубежных и отечественных научных статей, а