
УДК 612
ББК 28.903
А 69

Анохина Е.Н.

Аспирант кафедры ботаники факультета естествознания Адыгейского государственного университета, тел. 89615276794, e-mail: lab_genetic@mail.ru

Этногеографические особенности распределения мутаций генов BRCAS при злокачественных новообразованиях женских репродуктивных органов (Рецензирована)

Аннотация

В Америке, Африке, Восточной, Центральной Европе, в том числе и в России (Центральный и Сибирский регионы) у больных со злокачественными новообразованиями женских репродуктивных органов чаще выявляются 185delAG и 5382insC мутации гена BRCA1. Для Австралии, Японии, Китая и Северной Европы характерны высокие частоты мутаций BRCA1, не встречающиеся в других регионах мира. Распространенные аллельные варианты BRCA не могут быть использованы в качестве универсальных маркеров злокачественных новообразований различных локализаций.

Ключевые слова: мутации и полиморфизмы генов BRCA1/2, ассоциированность со злокачественными новообразованиями женских репродуктивных органов, этногеографические особенности распределения, мировые популяции.

Anokhina E.N.

Post-graduate student of Botany Department of Natural Science Faculty, Adyge State University, ph. 89615276794, e-mail: lab_genetic@mail.ru

Ethnogeographical features of distribution of gene BRCAS mutations in patients with malignant new growths of female reproductive organs

Abstract

In America, Africa, Eastern and Central Europe, including Russia (the Central and Siberian regions), 185delAG and 5382insC mutations of gene BRCA1 are revealed in patients with cancer of female reproductive organs more often. High frequencies of BRCA1 mutations which are not found in other regions of the world are characteristic of Australia, Japan, China and Northern Europe. The widespread allele BRCA variants cannot be used as universal markers of cancer of various localizations.

Keywords: mutations and polymorphisms of BRCA1/2 genes, association with malignant new growths of female reproductive organs, ethnogeographical features of distribution, world populations.

В структуре общей заболеваемости и смертности населения стран мира одно из ведущих мест занимают злокачественные новообразования (ЗНО). К нозологиям с многолетней тенденцией к росту относят неоплазии женских репродуктивных органов: молочной железы, матки, шейки матки и яичников. В России по данным Ассоциации онкологов России 30,8% приходится на ЗНО женских репродуктивных органов. В Республике Адыгея за последние 10 лет уровень заболеваемости ЗНО этих локализаций возрос в 2,5 раза и составил 116,9 человек на 100 тыс. населения [1, 2].

С развитием геномной онкологии выявлены гены, вовлеченные в канцерогенез и ассоциированные с солидными новообразованиями молочной железы (рак молочной железы – РМЖ) и/или яичников (рак яичников – РЯ) и др. [3, 4].

В современных геномных базах (Breast Cancer Information Core (BIC) database, International Cancer Research Partnership (ICRP) database, Cancer Genomics Hub (CGHub) database, Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) собраны сведения о генах и их аллельных вариантах, вовлеченных в патогенез онкологических заболеваний. К генам-маркерам, ассоциированным со ЗНО женских репродуктивных органов, относят гены

BRCA (Breast cancer antigen) – BRCA1 и BRCA2, локализованные соответственно в 17 и 13 соматических хромосомах [5-8].

BRCA1/2 являются генами-супрессорами, нормальная функция которых связана с подавлением опухолевого роста, поддержанием стабильности генетического аппарата клеток. Продукты, кодируемые генами BRCA1, BRCA2, образуют большой комплекс белков, названных BASC (BRCA1-associated genome surveillance complex), участвующих в гомологичной рекомбинации и репарации ДНК, которые по данным Wang [et al.] (2000) обеспечивают целостность генома и оказывают супрессивный эффект на опухолевые клетки [9].

BRCA1, ответственный за наследственную предрасположенность к РМЖ и РЯ, состоящий из 22 кодирующих и 2 некодирующих экзонов, разделенных интронами, картирован Miki [et al.] (1994) на длинном плече 17 хромосомы (17q21) [3] (рис. 1).

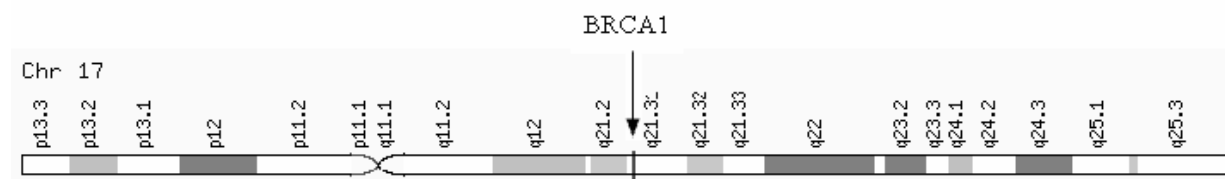


Рис. 1. Цитогенетическая структура 17 хромосомы и расположение гена BRCA1 (стрелкой указано месторасположение гена)

Wooster [et al.] (1995) клонировали второй ген BRCA2, локализованный в 13 хромосоме (13q12) и обуславливающий наследование повышенного риска РМЖ [4]. Tavtigian [et al.] (1996) при секвенировании гена BRCA2 выявили 26 кодирующих и 1 некодирующий экзоны, разделенные интронами (рис. 2) [10].

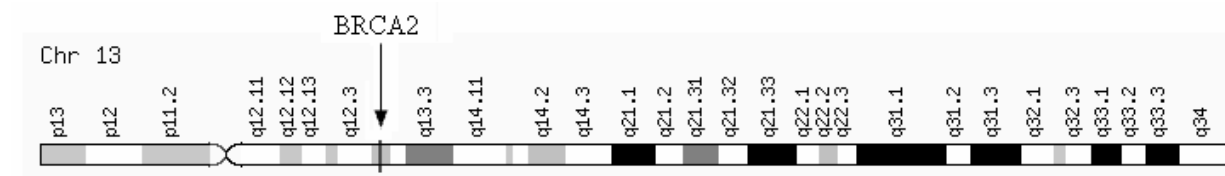


Рис. 2. Цитогенетическая структура 13 хромосомы и расположение гена BRCA2 (стрелкой указано месторасположение гена)

Мутации и полиморфизмы генов BRCA1/2. В международной базе данных Breast Cancer Information Core (BIC) зарегистрировано 1809 мутаций и полиморфизмов в гене BRCA1 и 2019 – в гене BRCA2. Для генов BRCA1/2 характерны известные варианты генных мутаций: *инсерции* (ins) – вставки нуклеотидов, *делеции* (del) – утрата или выпадение нуклеотидов в пределах отдельных генов, *трансерсии* – замена пуриновых оснований на пиримидиновые в структуре кодонов, *транзиции* – замена пуринового основания на другие пуриновые или пиримидинового на другое пиримидиновое основание и *полиморфизмы* – точковые мутации, связанные с замещением одного нуклеотида и др. (табл. 1) [5].

Из 1089 известных мутаций в гене BRCA1 исследованы частотные распределения: 185delAG; 5382insC; 300T>G (C61G); 4154delA; 4730insG; 2080delA; 2080insA; IVS13+1G>A; 2430T>C; 1806C>T; 3888del GA; 916delTT; 3415del C; S955X; G5331A; exon13ins6kb; 2594delC; 3604delA; 3347delAG; 1135insA; 1675delA; IVS5+3A>G;

2478insG; IVS8-57delT; 4184del4; Y856H; 1081delG; 2372delTG. Наиболее распространенные мутации гена BRCA1 185delAG, 5382insC, 300T>G (C61G), 4154delA, 2080delA распределены в мировых популяциях неравномерно.

Таблица 1

Варианты мутаций BRCA1/2

Ген	Экзон	Тип мутации	Обозначение	Эффект
BRCA1	20	инсерция	5382insC	сдвиг рамки считывания
BRCA1	2	делеция	185delAG	сдвиг рамки считывания
BRCA1	11	делеция	4154delA	сдвиг рамки считывания
BRCA1	11	делеция	2080delA	сдвиг рамки считывания
BRCA1	5	трансверсия	C61G	миссенс-мутация
BRCA2	11	делеция	6174delT	сдвиг рамки считывания

Для гена BRCA2 из 2019 зарегистрированных мутаций и полиморфизмов наиболее изучены 6174delT, 6261insGT, IVS16-2A>G, 3492insT, 8765delAG, 6503delTT, 4512insT, 2219X, 5579insA, IVS6+1G>A, 9132delC,C315S, Q1037X, 2041delA, S1882X.

Мутации генов BRCA1 и BRCA2 в канцерогенезе. Делеции, инсерции и др. мутации в генах BRCA1/2 могут вызвать потерю функциональных возможностей белков и привести к ошибкам репликации, повышенной чувствительности к генотоксическим воздействиям, запускать системные патологические процессы, приводящие к злокачественной трансформации клеток и развитию неоплазий женских репродуктивных органов. Так как первоначально мутации генов BRCA1 и BRCA2 были обнаружены в ассоциации с солидными новообразованиями молочной железы (breast cancer), то соответственно получили название Breast Cancer antigen (BRCA). Однако, по результатам исследований, представленным в международных базах данных, мутации и полиморфизмы в генах BRCA1/2 могут быть ассоциированы со злокачественными новообразованиями не только женских репродуктивных органов (молочной железы, тела и шейки матки, яичников), но и неоплазий других локализаций: желудка, толстой кишки, поджелудочной железы, мочевого пузыря, желчевыводящих путей и др. [11].

Многочисленные этногенетические исследования подтверждают вовлеченность разных полиморфизмов генов BRCA1 (более 30) и BRCA2 (более 15) в канцерогенез, поэтому их часто относят к генам-маркерам спорадических и семейных форм ЗНО, однако их выявляемость даже при герминальных неоплазиях низкая (до 30%) [12].

К высокопенетрантным герминальным мутациям относят 185delAG, 5382insC, 300T>G (C61G), 4154delA в гене BRCA1 и 6174delT в BRCA2. Внутри- и межэтнические распределения этих генов-маркеров опухолевой прогрессии при ЗНО одних и тех же локализаций весьма различаются. У некоторых народов они встречаются чаще чем у других, поэтому используется понятие эффект основателя (found-effect или предшественник, родоначальник мутаций). Founder effect передается из поколения в поколение, специфичен для некоторых этнических групп и используется для определения генетического родства народов.

Для выявления общих маркеров, ассоциированных со ЗНО женских репродуктивных органов, нами проведен мета-анализ по спектру наиболее часто встречающихся аллельных вариантов BRCA1: 185delAG, 5382insC, 300T>G (C61G), 4154delA и BRCA2 – 6174delT в популяциях стран Азии, Америки, Африки, Европы, включая Россию (табл. 2).

Таблица 2

Этногеографическое распределение 4 мутаций гена BRCA1
при злокачественных новообразованиях женских репродуктивных органов

Авторы	Год	Страна	Этническая группа	Варианты мутации			
				185delAG	5382insC	300T>G (C61G)	4154delA
J.P. Struewing [et al.]	1997	США	евреи-ашкенази	0,8%	0,4%		
E. Levy-Lahad [et al.]	1997	Израиль	евреи-ашкенази	22,7%	9,1%		
O. Dhez [et al.]	1999	Испания	европейцы	1,9%	0		
A. Jasinska [et al.]	2000	Польша	европейцы	0,4%	2,4%		0,2%
J.T. Bergthorsson [et al.]	2001	Дания	европейцы		0,8%	0,8%	
L. Sarantaus [et al.]	2001	Финляндия	европейцы				0,4%
C.M. Phelan [et al.]	2002	Канада	евреи-ашкенази	18,0%	7,0%		
V.R. Yassaee [et al.]	2002	Иран	арабы	2,4%			
B.V. Kumar [et al.]	2002	Индия	юж. азиаты	7,1%			
A. Osorio [et al.]	2002	Испания	европейцы	4,0%			
A. Liede [et al.]	2002	Пакистан	юж. азиаты	0,2%			
I.Georgiou [et al.]	2003	США	евреи-ашкенази	4,2%	2,5%		
U. Hamann [et al.]	2003	Германия	европейцы		1,1%	1,1%	
J.J. Lourenzo [et al.]	2004	Бразилия	европейцы		8,5%		
E. Sermijn [et al.]	2004	Бельгия	европейцы		1,9%		
I. Belogianni [et al.]	2004	Греция	европейцы		8,0%		
B. Gorski [et al.]	2004	Польша	европейцы	0,5%	34,0%	15,5%	6,0%
K. Claes [et al.]	2004	Бельгия	европейцы		0,2%		
M. Mandelshtam [et al.]	2005	Россия	европейцы		9,3%		
J.N.Weitzel [et al.]	2005	США	испанцы	3,6%	0,9%		
R.M. Dufloth [et al.]	2005	Бразилия	европейцы		3,2%		
P. Pohlreich [et al.]	2005	Чехия	европейцы		12,0%	2,0%	
N. Krylova [et al.]	2006	Россия	европейцы		9,6%		1,0%
P. Mehdipour [et al.]	2006	Иран	юж. азиаты	0,5%	0		
L. Jara [et al.]	2006	Чили	индо-европейцы	1,2%	0	0,6%	
C. Capalbo [et al.]	2006	Италия	европейцы		2,0%	1,0%	
J. Gronwald [et al.]	2006	Польша	европейцы		4,5%	1,5%	0,5%
S. Saxena [et al.]	2006	Индия	юж. азиаты	0,5%			
B. Vinodkumar [et al.]	2007	Индия	юж. азиаты	20,7%			
P. Ang [et al.]	2007	Сингапур	юго-вост. азия	1,1%			
M. Krajc [et al.]	2008	Словения	европейцы		3,5%	4,8%	
L.M. Zakhartseva [et al.]	2009	Украина	европейцы	1,0%	7,1%		
K.Vaidyanathan [et al.]	2009	Индия	юж. азиаты	16,4%			
O. Khodorovich [et al.]	2009	Россия	европейцы		8,8%		1,8%
A. Silin [et al.]	2009	Белоруссия	европейцы	0,6%	8,9%	0,6%	0,6%
G. Palomba [et al.]	2009	Италия, о.Сардиния	европейцы			0,3%	
V.F. Esteves [et al.]	2009	Бразилия	европейцы	0,3%	0,7%		
S. Armaou [et al.]	2009	Греция	европейцы		1,3%		
T. Donenberg [et al.]	2010	Багамы	африканцы	0,9%			
K.Tamboom [et al.]	2010	Эстония	европейцы		4,9%		6,4%
O. Lavie [et al.]	2010	Израиль	евреи-ашкенази	6,0%	1,5%		
O.M.Ginsburg [et al.]	2010	Вьетнам	юго-вост. азия	0,4%			
O.B. Chasovnikova [et al.]	2010	Россия	европейцы	0,2%	1,9%		0
L. Negura [et al.]	2010	Румыния	европейцы		11,5%		
N.Uglanitsa [et al.]	2010	Белоруссия	европейцы		5,4%	0,8%	1,4%
I. Brozek [et al.]	2011	Польша	европейцы	0	1,9%	1,2%	
G. Plakhins [et al.]	2011	Латвия	европейцы		2,7%		0,98%
El-said El-Debaky [et al.]	2011	Египет	африканцы	22,0%	56,0%	40,0%	
N.I.Pospekhova [et al.]	2011	Россия	европейцы	3,1%	28,6%	3,6%	1,3%
I. Ewald [et al.]	2011	Бразилия	европейцы	0	5,1%		
W. Mahfoudh [et al.]	2012	Тунис	африканцы		4,2%		

185delAG гена BRCA1 одна из наиболее распространенных в мире мутаций 185delAG, ранее считавшаяся специфичной для евреек-ашкенази с диагнозом РМЖ, с высокой частотой выявлена в географически удаленных популяциях: 22,7% – Израиль (Levy-Lahad [et al.], 1997); 22,0% – Египет (El-said El-Debaky [et al.], 2011); 20,7% и 16,4% – Индия (Vinodkumar [et al.], 2007; Vaidyanathan [et al.], 2009); 18,0% – Канада (Phelan [et al.], 2002). Следует отметить, что высокие значения частот 185delAG мутации BRCA1 представлены в исследованиях на малых выборках больных [13-17]. У женщин славянской языковой группы (России, Украины, Польши, Белоруссии – стран Восточной Европы) с РМЖ и РЯ частота 185delAG составляет 0–3,1%, поэтому спорным остается вопрос об использовании этой мутации как маркера, ассоциированного с риском развития ЗНО [18-21].

Распространенность **5382insC гена BRCA1** проанализирована в 38 работах (табл. 2.), которая в небольших выборках больных разных этнических групп (Египет, $n=50$; Польша, $n=200$; Россия, $n=224$, Чехия, $n=151$, Румыния, $n=26$) частоты 5382insC составляет соответственно 56,0% : 34,0% : 28,6% : 12,0% : 11,5%. В больших выборках (Польша, $n=4177$) частота 5382insC не превышает 4,5%. По другим мутациям и полиморфизмам гена BRCA1 в международных базах данных имеются немногочисленные сведения [14, 22-26].

Делеция **6174delT гена BRCA2** с частотой 1,2–16,4% выявлена у афроамериканок и евреек-ашкенази с РМЖ и РЯ, проживающих в США, Израиле, Канаде. У славянок с ЗНО женских репродуктивных органов частота этой мутации не превышает 1% [27-31].

На основании проведенного мета-анализа нами не определены общие мутации генов BRCA1/2, которые могут быть использованы как унифицированные маркеры ЗНО молочной железы, яичников при скрининговых исследованиях, поэтому на следующем этапе работы представлялось целесообразным сравнение и анализ частот наиболее известных мутаций BRCA1/2 в этнопопуляциях частей света.

Еврей-ашкенази. Распространенность мутации BRCA1/2 в общей популяции евреев по данным G.J. Mann [et al.] (2006) составляет около 0,2% [32].

От 29% до 41% случаев рака молочной железы и яичников у евреек-ашкенази связано с наследованием одной из трех мутаций-основателей в генах BRCA1/2 (185delAG, 5382insC в гене BRCA1 и 6174delT в гене BRCA2), однако, и у других народов около 10% случаев ЗНО женских репродуктивных органов обусловлено этими же мутациями. Мутация 185delAG встречается у 1% евреев и вносит значительный вклад (16%–20%) при ранних (до 50 лет) случаях РМЖ [33]. Мутации 5382insC в гене BRCA1 и 6174delT в гене BRCA2 обнаружены соответственно у 0,13% и 1,52% ашкенази [34]. Наиболее распространенная в популяции евреев-ашкенази делеция во втором экзоне гена BRCA1 – 185delAG возникла по мнению S.L. Neuhausen [et al.] (1996) примерно в 1235 г. н.э. [35].

Европа. В странах Восточной Европы распространена мутация гена BRCA1 в 20 экзоне – 5382insC, частота которой колеблется от 7,1% у жительниц Украины до 34% в Польше [19, 22, 26, 36]. Для северных регионов Европы характерно наличие других мутаций-основателей в гене BRCA1: в Норвегии – 3347delAG, 1135insA, 1675insA, в Финляндии – 3604delA, в Дании – 2594delC [37-40]. Повышенная частота мутаций (3,3% и 2,2% соответственно для генов BRCA1 и BRCA2) выявлена в Германии у больных наследственным РМЖ в возрасте до 41 года (рис. 3) [41-42].

В большинстве стран Центральной Европы спектр мутаций гена BRCA1 при ЗНО женских репродуктивных органов значительно шире [24, 43]. А. Jasinska [et al.] (2001) в популяции женщин Западной Польши выявили в 3% случаев семейного РМЖ и РЯ носительство мутаций гена BRCA1 [36]. М. Krajc [et al.] (2008) для Словении выделяют в

качестве мутации основателя миссенс-мутацию 1806C>T [44], которая с меньшей частотой обнаружена у жительниц Чехии [24].

В России наиболее распространенной мутацией гена BRCA1 является 5382insC, обнаруженная в 9% случаев раннего (до 40 лет) развития РМЖ, на долю которой приходится около 90% всех мутации гена BRCA1 в Центральном и Сибирском регионах [45-47].

Носительство 5382insC среди разных народов Европейских государств (Польши, Германии, Бельгии, Чехии, Румынии, Латвии, Белоруссии) как у евреев-ашкенази, по мнению некоторых исследователей, объясняется ее независимым происхождением. Е.Н. Имянитов отмечает вероятность славянского происхождения мутации BRCA1 5382insC, а обнаружение данного варианта у евреев-ашкенази в Восточной Европе, является следствием длительного сосуществования славян и евреев на территории Прибалтики и некоторых других сопряженных территорий [35, 48].

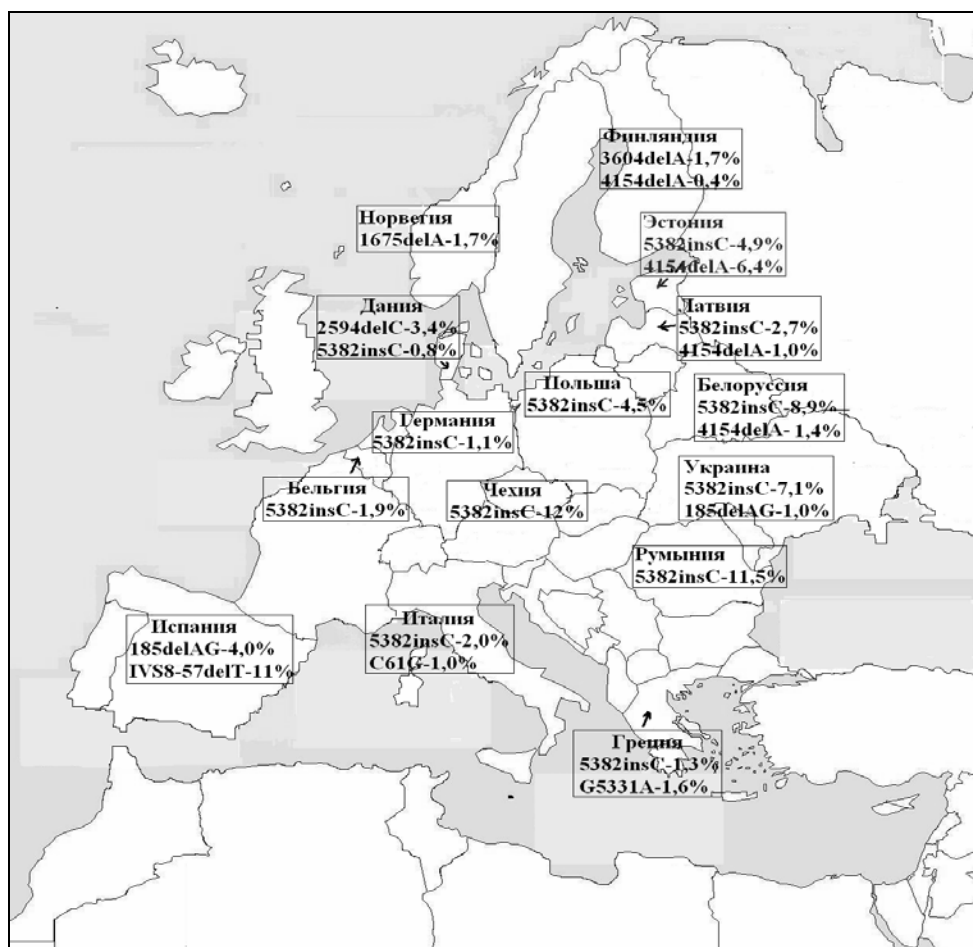
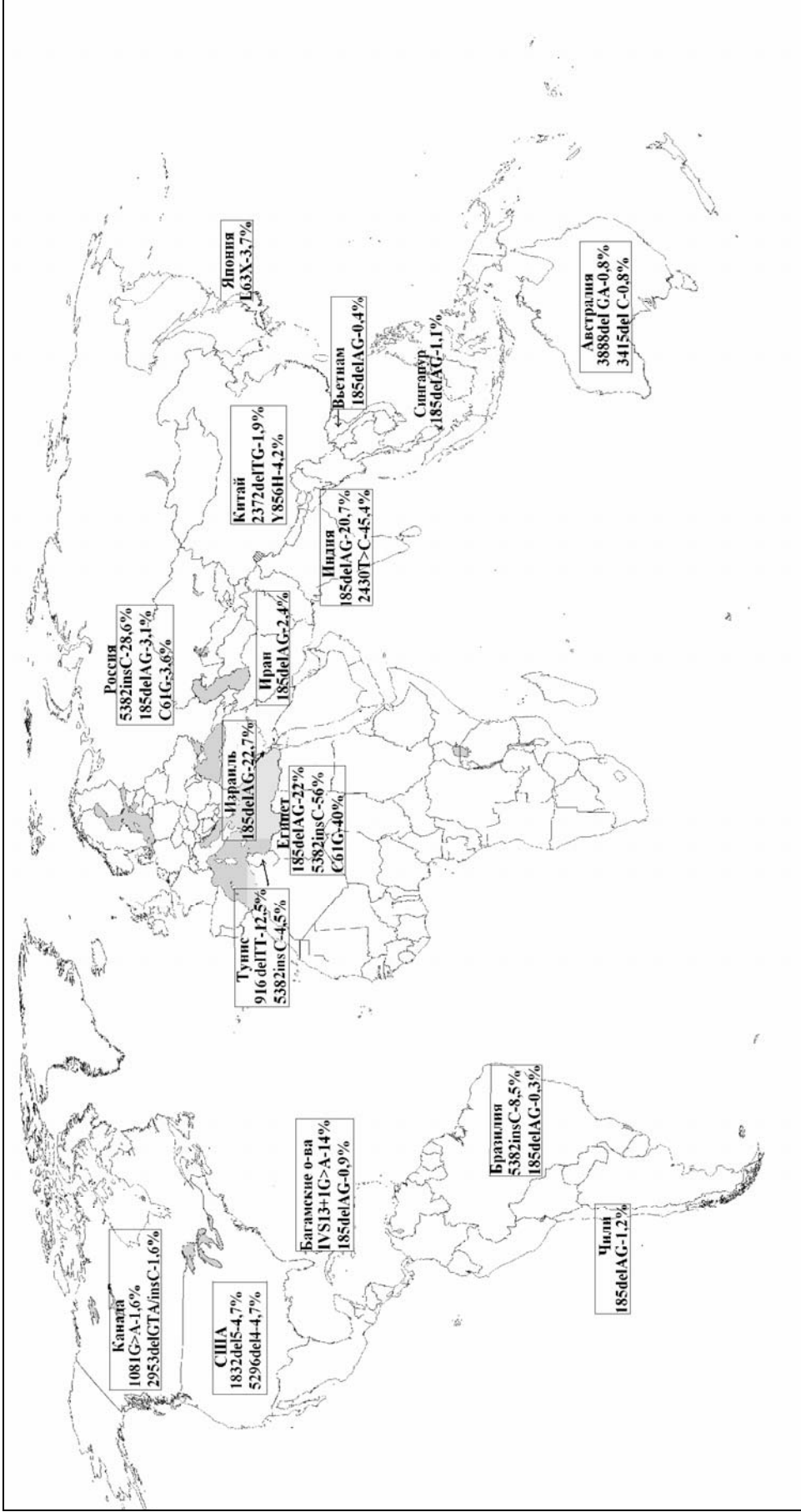


Рис. 3. Распределение мутаций BRCA1 на территории Европы

Страны Азии и Африканского континента характеризуются минорными мутациями, не встречающимися в других географических зонах (рис. 4). В китайской популяции среди пациенток с РМЖ, без учета семейной истории, распространенность герминальных мутаций гена BRCA1/2 не превышает 1,1%. По результатам исследования N.M. Suter [et al.] (2004) мажорной мутацией в данной группе больных явилась миссенс-мутация Y856H (4,2%), характерная, по данным международной базы VIC, также для населения Малайзии [5, 49].



Распределение мутаций BRCA1 в мире

W. Mahfoudh [et al.] (2012) рассматривают вариант 916delTT гена BRCA1 как мутацию-основатель для жительниц Туниса с РЯ и РМЖ (частота составляет 12,5%) [50].

В Японии согласно работам К. Sugano [et al.] (2008) семейные формы ЗНО ассоциированы с несколькими нонсенс-мутациями гена BRCA1: L63X, Y130X, E908X, Q934X и др. [51]. Полиморфизм гена BRCA1 185delAG с высокой частотой встречается в этнических группах Ирана и Вьетнама [52-54].

Северная и Южная Америка.

На территории Соединенных Штатов Америки носительство мутаций генов BRCA1/2 напрямую зависит от происхождения той или иной популяции (табл. 3).

Таблица 3

Частоты полиморфизмов гена BRCA1 в популяциях США

Происхождение	Полиморфизм	Частота	Источник
Американцы европейского происхождения	185delAG	1,3%	[55, 56]
	5382insC	1,3%	
	C61G	2,6%	
	2080delA	1,3%	
Афроамериканцы	1832del15	4,7%	[55, 57]
	5296del4	4,7%	
	C61Y	0,9%	
	R1751X	0,3%	
Испаноамериканцы	185delAG	1,3%	[56, 58]
	917delTT	1,0%	
	C61G	0,3%	
Американцы мексикано-испанского происхождения	185delAG	3,6%	[56, 59]
Мексикано-американцы	2552delC	1,8%	[56, 60]
	R1443X	2,7%	
Американцы Гватемалы	IVS5+1G>A	1,8%	[56]
Американцы азиатского происхождения	Y130X	0,2%	[57]
	Q934X	0,2%	
	R1751X	0,2%	
Американцы еврейского происхождения	185delAG	27,6%	[55, 61]
	5382insC	17,2%	
	C61G	3,5%	

Для американцев с европейскими корнями характерны мутации, специфичные и для жительниц Европы. У латиноамериканских женщин, имеющих в анамнезе ЗНО женских репродуктивных органов, преобладает мутация 5382insC (8,5%) и 185delAG (1,2%) [62-64].

Австралия. Среди англо-австралийцев распространены делеции 3888delGA и 3415delC, не характерные для жителей других стран и частей света [65].

Заключение

Наиболее распространенные мутации гена BRCA1 185delAG и 5382insC, ассоциированные с риском развития злокачественных новообразований женских репродуктив-

ных органов, обнаружены в разных этнических группах населения Америки, Африки, Восточной, Центральной Европы, в том числе и России (Центральный и Сибирский регионы), но распределены в мировых популяциях неравномерно и выявляются с низкими значениями частот даже при наследственных формах РМЖ и РЯ. Для Австралии, Японии, Китая и Северной Европы характерны высокие частоты минорных мутаций BRCA1, не встречающиеся в других регионах мира. Этногеографический анализ не выявил количественно-значимых универсальных мутаций генов BRCA1/2 – маркеров злокачественных новообразований женских репродуктивных органов, поэтому представляется целесообразным поиск иных, более информативных и прогностически значимых мутаций, возможно других генов-кандидатов ЗНО.

Примечания:

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2011 году / под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздравсоцразвития России, 2012. 240 с.
2. Отчет о работе ГУ Адыгейского республиканского клинического онкодиспансера. Майкоп, 2011. 25 с.
3. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1 / Y. Miki [et al.] // Science. 1994. No. 266(5182). P. 66-71.
4. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2 / R. Wooster [et al.] // Nature. 1995. No. 378. P. 789-792.
5. [Электронный ресурс]. URL: <http://research.nhgri.nih.gov/projects/bic/>
6. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.icrpartnership.org/>
7. [Электронный ресурс]. URL: <http://cancergenome.nih.gov/>
8. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.omim.org/>
9. BASC, a super complex of BRCA1-associated proteins involved in the recognition and repair of aberrant DNA structures / Y. Wang [et al.] // Genes Dev. 2000. No. 14(8). P. 927-939.
10. The complete BRCA2 gene and mutations in chromosome 13q-linked kindreds / S.V. Tavtigian [et al.] // Nature Genet. 1996. No. 12. P. 333-337.
11. Breast Cancer Linkage Consortium // J. Natl. Cancer Inst. 1999. No. 91. P. 1310-1316.
12. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.hugenavigator.net/HuGENavigator/>

References:

1. The condition of the oncological help to the population of Russia in 2011 / ed. by V.I. Chissov, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. M.: F SBI «MNIIOI of P.A. Hertzzen» of the Ministry of Public Health and Social Development of Russia, 2012. 240 pp.
2. Report on the work of the GU of the Adyge Republican Clinical Oncological dispensary. Maikop, 2011. 25 pp.
3. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1 / Y. Miki [et al.] // Science. 1994. No. 266(5182). P. 66-71.
4. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2 / R. Wooster [et al.] // Nature. 1995. No. 378. P. 789-792.
5. [Electronic resource]. URL: <http://research.nhgri.nih.gov/projects/bic/>
6. [Electronic resource]. URL: <http://www.icrpartnership.org/>
7. [Electronic resource]. URL: <http://cancergenome.nih.gov/>
8. [Electronic resource]. URL: <http://www.omim.org/>
9. BASC, a super complex of BRCA1-associated proteins involved in the recognition and repair of aberrant DNA structures / Y. Wang [et al.] // Genes Dev. 2000. No. 14(8). P. 927-939.
10. The complete BRCA2 gene and mutations in chromosome 13q-linked kindreds / S.V. Tavtigian [et al.] // Nature Genet. 1996. No. 12. P. 333-337.
11. Breast Cancer Linkage Consortium // J. Natl. Cancer Inst. 1999. No. 91. P. 1310-1316.
12. [Electronic resource]. URL: <http://www.hugenavigator.net/HuGENavigator/>

-
13. Founder BRCA1 and BRCA2 mutations in Ashkenazi Jews in Israel: frequency and differential penetrance in ovarian cancer and in breast-ovarian cancer families/ E. Levy-Lahad [et al.] // *Am. J. Hum. Genet.* 1997. No. 60. P. 1059-1067.
 14. Breast cancer gene 1 (BRCA1) mutation in female patients with or without family history in Qalubia governorate / F. El-said El-Debaky [et al.] // *Journal of American Science.* 2011. No. 7(2). P. 82-93.
 15. Germline BRCA1 mutation and survival analysis in familial breast cancer patients in Kerala; South India / B. Vinodkumar [et al.] // *J Exp Clin Cancer Res.* 2007. No. 26(3). P. 329-336.
 16. BRCA1 and BRCA2 germline mutation analysis among Indian women from south India: identification of four novel mutations and high-frequency occurrence of 185delAG mutation / K. Vaidyanathan [et al.] // *J. Biosci.* 2009. No. 34(3). P. 415-422.
 17. A Low frequency of non-founder BRCA1 mutations in Ashkenazi Jewish breast-ovarian cancer families / C.M. Phelan [et al.] // *Human Mutation.* 2002. No. 20. P. 352-357.
 18. Анализ встречаемости девяти мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 у больных раком молочной железы в Сибирском регионе / О.Б. Часовникова [и др.] // *Сибирский онкологический журнал.* 2010. № 5(41). С. 32-35.
 19. Breast cancer immunohistochemical features in young women with BRCA1/2 mutations / L.M. Zakhartseva [et al.] // *Experimental Oncology.* 2009. No. 31. P. 174-178.
 20. Prevalence of the most frequent BRCA1 mutations in Polish population / I. Brozek [et al.] // *Journal of Applied Genetics.* 2011. No. 52. P. 325-330.
 21. Выявление наследственной предрасположенности к раку молочной железы: выборочное тестирование или генетический скрининг? / А.Е. Силин [и др.] // *Онкологический журнал.* 2009. № 4(12). С. 48-56.
 22. A high proportion of founder BRCA1 mutations in Polish breast cancer families / B. Gorski [et al.] // *International Journal of Cancer.* 2004. No. 110. P. 683-686.
 23. Поспехова Н.И. Комплексный анализ наследственной формы рака молочной же-
 13. Founder BRCA1 and BRCA2 mutations in Ashkenazi Jews in Israel: frequency and differential penetrance in ovarian cancer and in breast-ovarian cancer families/ E. Levy-Lahad [et al.] // *Am. J. Hum. Genet.* 1997. No. 60. P. 1059-1067.
 14. Breast cancer gene 1 (BRCA1) mutation in female patients with or without family history in Qalubia governorate / F. El-said El-Debaky [et al.] // *Journal of American Science.* 2011. No. 7(2). P. 82-93.
 15. Germline BRCA1 mutation and survival analysis in familial breast cancer patients in Kerala; South India / B. Vinodkumar [et al.] // *J Exp Clin Cancer Res.* 2007. No. 26(3). P. 329-336.
 16. BRCA1 and BRCA2 germline mutation analysis among Indian women from south India: identification of four novel mutations and high-frequency occurrence of 185delAG mutation / K. Vaidyanathan [et al.] // *J. Biosci.* 2009. No. 34(3). P. 415-422.
 17. A Low frequency of non-founder BRCA1 mutations in Ashkenazi Jewish breast-ovarian cancer families / C.M. Phelan [et al.] // *Human Mutation.* 2002. No. 20. P. 352-357.
 18. The analysis of occurrence of nine mutations in BRCA1 and BRCA2 genes of patients having breast cancer in the Siberian region / O.B. Chasovnikova [etc.] // *The Siberian oncological journal.* 2010. No. 5 (41). P. 32-35.
 19. Breast cancer immunohistochemical features in young women with BRCA1/2 mutations / L.M. Zakhartseva [et al.] // *Experimental Oncology.* 2009. No. 31. P. 174-178.
 20. Prevalence of the most frequent BRCA1 mutations in Polish population / I. Brozek [et al.] // *Journal of Applied Genetics.* 2011. No. 52. P. 325-330.
 21. Detection of hereditary predisposition to breast cancer: selective testing or genetic screening? / A.E. Silin [etc.] // *Oncological journal.* 2009. No. 4(12). P. 48-56.
 22. A high proportion of founder BRCA1 mutations in Polish breast cancer families / B. Gorski [et al.] // *International Journal of Cancer.* 2004. No. 110. P. 683-686.
 23. Pospekhova N.I. Complex analysis of a hereditary form of breast and/or ovary cancer:

