

На правах рукописи

Салиева Гюзель Мустафаевна

**МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЭТИОПАТОГЕНЕЗА
РАКА ЯИЧНИКОВ У ПАЦИЕНТОВ РАЗЛИЧНЫХ ЭТНИЧЕСКИХ ГРУПП
РЕСПУБЛИКИ КРЫМ**

3.3.3. Патологическая физиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Симферополь – 2026

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Научный руководитель:

Фомочкина Ирина Ивановна, доктор медицинских наук, профессор.

Официальные оппоненты:

Франциянц Елена Михайловна – доктор биологических наук, профессор, заслуженный работник здравоохранения Российской Федерации, советник генерального директора по науке Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Колобовникова Юлия Владимировна – доктор медицинских наук, профессор кафедры патофизиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук.

Защита диссертации состоится «___» _____ 2026 года в ___ часов на заседании диссертационного совета 24.2.318.01 Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С. И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», по адресу: 295051, Симферополь, бульвар Ленина, 5/7.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С. И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», по адресу: 295051, Симферополь, бульвар Ленина, 5/7 и на сайте <http://cfuv.ru>

Автореферат разослан «___» _____ 2026 г.

Учёный секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, доцент

Е. Ю. Зяблицкая

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы и степень разработанности. До сегодняшнего дня рак яичников (РЯ) остается значимой проблемой здравоохранения. Показатели смертности при РЯ остаются высокими из года в год, более того – прослеживается тенденция к увеличению как количества вновь выявленных случаев РЯ, так и смертей от данного заболевания. Так, по данным Международного агентства по изучению рака (GLOBOCAN), в 2022 году по всему миру было зарегистрировано около 324 тыс. новых случаев РЯ (3,4 % от случаев злокачественных новообразований (ЗНО) у женщин) и 206 тыс. летальных случаев в исходе течения РЯ (4,8 % случаев женской онкологической смертности) (А. Д. Каприн, 2023; F. Bray, 2024).

РЯ представляет собой высоко гетерогенную и агрессивную патологию, уровень летальности при которой превышает 50 %. Гетерогенная природа рака яичников находит свое отражение в значительном разнообразии его молекулярно-генетического патогенеза и клинико-морфологических свойств. В соответствии с современной классификацией, выделяют два основных типа данных опухолей. Опухоли первого типа отличаются относительно низкой агрессивностью, характеризуются генетической стабильностью и четко прослеживаемой прогрессией от пограничных форм к злокачественным; ключевую роль в их патогенезе играют мутации в генах *PTEN*, *KRAS* и *BRAF*. Данный тип встречается сравнительно редко и к нему принято относить высокодифференцированные карциномы низкой степени злокачественности. Опухоли второго типа – это быстро прогрессирующие, генетически нестабильные низкодифференцированные серозные карциномы высокой степени злокачественности, развитие которых ассоциировано с инактивирующими мутациями в генах-супрессорах *BRCA1*, *BRCA2* и *TP53* (Е. Н. Имянитов, 2010; А. М. Строганова, 2022).

В последние годы в стратегии борьбы с онкологической заболеваемостью, в том числе РЯ, активно включаются методы молекулярно-генетической диагностики онкологических заболеваний, результаты которых играют роль не только при выборе терапевтической тактики, но и в ранней диагностике рака.

Наиболее распространенным и доступным методом в этой области продолжает оставаться полимеразная цепная реакция (ПЦР) с применением стандартизированных молекулярно-генетических панелей диагностики, специфичных для разных типов опухолей. Перечень мутаций, на носительство которых необходимо тестировать пациентов при РЯ утвержден на национальном уровне, однако встречаемость мутаций зависит, в том числе, от географической и этнической принадлежности. В частности, комплексный анализ показателей распространенности мутаций и их вклада в патогенез РЯ у крымских пациенток не проводился.

Для российских пациенток с РЯ характерен определенный спектр герминальных мутаций, играющих ключевое значение в патогенезе данной онкопатологии. Как показывают многочисленные исследования, среди них преобладают патогенные варианты гена *BRCA1*: 5382InsC (5266dupC), 4153DelA(4035delA), 185delAG(68_69delAG), 2080delA (1961delA),

3819delGTAAA(3700_3704del), 3875delGTCT (3755_3758del), 300T>G (181T>G, Cys61Gly), а также мутация 6174DelT в гене *BRCA2*. Хотя данный перечень является основным для молекулярно-генетического скрининга в славянских популяциях, растущее количество научных данных подтверждает актуальность расширения исследований с учетом региональных особенностей канцерогенеза (В. В. Олексенко, 2020; М. А. Бермишева, 2020; П. А. Гервас, 2019; О. А. Богомолова, 2017)

Также несмотря на то, что роль генов *BRCA1* и *BRCA2* в канцерогенезе РЯ доказана и неоспорима, исключить возможность вклада других молекулярно-генетических нарушений в патогенез РЯ не представляется возможным (S. M. Hunter, 2015; Р. Р. Файсахова, 2019). Отдельно можно выделить в данном контексте ген *CHEK2*. В последнее время носители мутаций в этом гене встречаются достаточно часто, однако до сегодняшнего дня единое мнение касательно роли мутаций в гене *CHEK2* в патогенез РЯ не сформировано (R. G. Moore, 2009; Е. В. Преображенская, 2021).

Таким образом, актуальность исследования определяется необходимостью формирования целостного представления о молекулярно-генетическом профиле рака яичников. Несмотря на значительный прогресс в изучении опухолевых процессов, механизмы этиопатогенеза данного заболевания остаются недостаточно раскрытыми, особенно в контексте региональных особенностей. Так, механизмы этиопатогенеза опухолей у крымских пациентов изучены недостаточно. Актуальность исследования определяется необходимостью формирования единого представления о молекулярно-генетическом профиле РЯ в Крыму. Углубленное изучение его молекулярно-генетического патогенеза у крымских пациентов является важным этапом в повышении эффективности терапии и совершенствовании превентивных мероприятий, проводимых среди населения полуострова, а интеграция полученных результатов в практическое здравоохранение позволит существенно повысить уровень персонализации онкологической помощи.

Цель исследования: установить особенности молекулярно-генетического патогенеза рака яичников в славянской и крымскотатарской популяции Крыма на основе анализа спектра мутаций в генах *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2*, *PALB2* и их связи с клинико-морфологическими характеристиками заболевания.

Задачи исследования:

1. Определить частоту и спектр мутаций в генах наследственной предрасположенности к раку яичников (*BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2*, *PALB2*) у женщин с диагнозом рака яичников и женщин контрольной группы.

2. Проанализировать вклад идентифицированных мутаций в патогенез рака яичников у пациенток различных этнических групп, принадлежащих к славянской и крымскотатарской популяции Республики Крым.

3. Выявить ассоциации между носительством мутаций и ключевыми проявлениями рака яичников (возраст манифестации, гистологический тип, степень дифференцировки, концентрация биохимических онкомаркеров).

4. Провести сравнительный анализ молекулярно-генетических профилей и клинико-морфологических характеристик рака яичников у пациенток славянской и

крымскотатарской этнических групп для установления этноспецифичных особенностей патогенеза.

5. Установить особенности молекулярно-генетических механизмов канцерогенеза рака яичников в Крыму в сравнении с другими регионами Российской Федерации.

Научная новизна исследования. Впервые проведен комплексный анализ этнических, возрастных и эпидемиологических особенностей РЯ у крымских пациенток с оценкой их возможной роли в формировании патогенетической и клинико-морфологической гетерогенности заболевания, а также сравнение полученных результатов с общероссийскими тенденциями.

В ходе исследования установлены и детально охарактеризованы частотные и качественные характеристики патогенных вариантов в генах *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2*, идентифицированных с помощью расширенной панели молекулярно-генетического тестирования у пациенток с РЯ и здоровых доноров славянской и крымскотатарской этнических групп. Проведен анализ взаимосвязи между носительством мутаций и клинико-морфологическими характеристиками РЯ в популяции Крыма, а также определено соотношение герминальных и соматических мутаций в исследуемых генах как один из факторов патофизиологической неоднородности заболевания. Впервые охарактеризованы этиопатогенетические, молекулярно-генетические, клинические и морфологические особенности РЯ у пациенток различных этнических групп Республики Крым в контексте их вклада в патогенез заболевания. Так, молекулярно-генетический профиль РЯ в Крыму обладает уникальными характеристиками: доминирующим вариантом является мутация *BRCA1*c.5266dupC, однако его частота, как и общая частота *BRCA*-ассоциированных форм, оказалась ниже, а частота более редкой мутации *BRCA1*c.4035delA – выше, чем в среднем по Российской Федерации. При этом три «классические» для России мутации *BRCA1* в исследуемой выборке не обнаружены. Важным открытием стало выявление герминальной мутации *BRCA2* c.3749dupA, не входящей в стандартную диагностическую панели, что наряду с выявленным спектром мутаций обосновывает необходимость адаптации и расширения молекулярно-генетического тестирования для данного региона. Кроме того, установлен более агрессивный фенотип РЯ у носительниц патогенных мутаций, в частности – преобладание низкодифференцированных серозных карцином. При этом клинико-морфологическая картина заболевания у представительниц основных этнических групп Крыма (крымских татар и славян) статистически не различалась, несмотря на существенные различия в генетической основе.

Теоретическая и практическая значимость исследования. Изучение и анализ спектра и частоты мутаций в генах наследственной предрасположенности к РЯ (*BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2*, *PALB2*) у пациенток с диагнозом РЯ, а также у здоровых доноров, позволили охарактеризовать фундаментальные особенности молекулярно-генетического патогенеза заболевания и выявить общие закономерности его биологической природы как в популяции крымских пациенток в целом, так и в отдельных этнических группах региона.

На основании полученных результатов сформулированы и предложены рекомендации по модификации диагностической генетической панели мутаций, используемой при проведении ПЦР-исследований. Определены критерии формирования групп пациенток, для которых применение высокочувствительных методов МГИ является наиболее целесообразным.

Кроме того, на основании анализа вклада ненаследственных факторов риска в патогенез РЯ выделены дополнительные критерии отнесения пациенток к группе повышенного риска, для которой рекомендовано проведение более активного скрининга с целью ранней диагностики РЯ.

Методология и методы исследования. Исследование проводилось с 2021 по 2025 год на базе кафедры общей и клинической патофизиологии Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского». Базой для клинической части исследования выбраны: ГБУЗ РК «Крымский республиканский клинический онкологический диспансер имени В.М. Ефетова», Центр клинической онкологии и гематологии, г. Симферополь. Исследование было одобрено на заседании комитета по этике ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского» (протокол N 6 от 7 июня 2022 г.; протокол N 7 от 16 октября 2025).

Всего в исследовании приняли участие 220 женщин, 120 из которых составили группу исследования и являлись пациентками с морфологически подтвержденным эпителиальным РЯ, а 100 были включены в контрольную группу и являлись здоровыми женщинами без онкологического семейного анамнеза, сопоставимые по возрасту и менструальной функции, а также этнической принадлежности с женщинами группы исследования.

На первоначальном этапе исследования был произведен ретроспективный анализ первичной медицинской документации участниц исследования и формирование групп.

Молекулярно-генетический анализ на следующем этапе выполнялся методом мультиплексной ПЦР в режиме реального времени. Для этого производился забор материала с последующим использованием набора реагентов «HRR-скрининг», предназначенного для идентификации 16 мутаций в генах наследственной предрасположенности к РЯ и РМЖ – *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2*, *PALB2*.

На заключительном этапе проводился анализ результатов, полученных при молекулярно-генетическом исследовании, и сопоставление данных с клинико-морфологическими характеристиками РЯ, сравнение исследуемых групп и статистическая обработка данных.

Основные научные положения, выносимые на защиту:

1. В славянской когорте крымских пациентов патогенез рака яичников ассоциирован с герминальными мутациями в генах *BRCA1* (с.5266dupC, с.4035delA, с.181T>G, с.68_69del) и *BRCA2* (с.3749dupA); в крымскотатарской подгруппе мутации в генах *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2*, *PALB2* не были выявлены.

2. Несмотря на высокую частоту встречаемости полиморфного варианта *CHEK2*с.470T>C в исследуемой выборке женщин, полученные данные не подтверждают его статистически значимой вклада в инициацию патогенеза рака яичников как в славянской, так и в крымскотатарской подгруппах.

3. В славянской популяции Крымских пациентов носительство мутаций в генах *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2* предопределяет агрессивное течение рака яичников, характеризующегося ранней возрастной манифестацией, преобладанием низкодифференцированных серозных и эндометриоидных карцином высокой и умеренной степени злокачественности, достоверно более высокими уровнями сывороточных онкомаркеров СА-125 и He4.

Степень достоверности и апробация результатов. Уровень достоверности полученных данных, обоснованность выводов и их соответствие поставленным целям исследования обеспечиваются репрезентативным объемом выборки пациенток и контрольной группы, корректным методологическим подходом, а также корректными примененными методами статистического анализа.

Материалы и результаты проведенного исследования представлены и обсуждены на следующих научно-практических конференциях и форумах: научно-практическая конференция «Медицинская наука Крыма: от истоков к современности» (г. Симферополь, 22.12.2022); 95-я Всероссийская научно-практическая конференция, посвященная десятилетию науки и технологий в России «Теоретические и практические аспекты современной медицины» (г. Симферополь, 06.04.2023); XXVI Международная медико-биологическая конференция молодых исследователей «Фундаментальная наука и клиническая медицина – человек и здоровье» (г. Санкт-Петербург, 22.04.2023); 9th International Congress of Pathophysiology and 5th Congress of physiological sciences of Serbia with international participation (г. Белград, Сербия 4-7.07.2023); Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Фундаментальные исследования в онкологии 2023», ФГБУ «НМИЦ Онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Ростов-на-Дону, 1-2.11.2023); VIII Всероссийская конференция по молекулярной онкологии ФГБУ «НМИЦ Онкологии им. Н.Н. Блохина» (г. Москва, 20-22.12.2023); 16-й Всемирный конгресс по воспалению (WCI2024) (г. Квебек, Канада, 21-24.07.2024); VII Международный форум онкологии и радиотерапии «Ради Жизни – For Life» (г. Москва, 16-20.09.2024); «Фундаментальные исследования в онкологии 2024», ФГБУ «НМИЦ Онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Ростов-на-Дону, 24-25.11.2024); XI Междисциплинарный Медицинский форум «Здравоохранение Севастополя» (г. Севастополь, 12-13.03.2025); Научно-практическая конференция с международным участием «Актуальные вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии» (г. Судак, 22-23.05.2025); IX Научно-экспертная конференция «Разумовские чтения» (г. Ялта, 18-24.10.2025); Всероссийская научно-практическая конференция «Фундаментальные исследования – базис трансляционной онкологии», ФГБУ «НМИЦ Онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Ростов-на-Дону, 23-24.10.2025). Апробация диссертационного исследования также проведена на совместном заседании сотрудников кафедр общей и клинической патофизиологии, базисной и клинической фармакологии Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С. И. Георгиевского и кафедры общей биологии и генетики Института биохимических технологий, экологии и фармации ФГАОУ ВО «КФУ

им. В. И. Вернадского» с участием членов диссертационного совета 24.2.318.01. (протокол N 20 от 19.02.2026).

Публикации. В рамках выполнения диссертационной работы подготовлено 14 научных публикаций, содержащих ключевые положения и результаты проведенного исследования. Четыре оригинальные и одна обзорная статьи опубликованы рецензируемых изданиях, соответствующих требованиям ВАК к публикации основных результатов диссертационных исследований по специальности 3.3.3. Патологическая физиология; при этом две из них также индексируются в наукометрической базе Scopus. 9 публикаций были включены в сборники научных и научно-практических конференций, форумов, два из которых – международные.

Личный вклад соискателя. Автор совместно с научным руководителем разработали дизайн исследования, выбрали методологические подходы. Автором произведен анализ первичной медицинской документации, отбор лиц для участия в исследовании, а также осуществлен забор образцов материала и сформирована база данных; проведены выделение ДНК из полученных образцов с дальнейшим генотипированием. Автором произведен анализ и интерпретация результатов молекулярно-генетического исследования, определена частота искомым мутаций в исследуемых группах. Все главы данной диссертационной работы написаны автором самостоятельно, совместно с научным руководителем выделены и описаны основные итоги работы, сформулированы выводы и практические рекомендации.

Структура и объем диссертации. Логика и структура диссертации построены в соответствии с поставленными задачами и включают введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, три главы с анализом полученных результатов, их обсуждение, заключение с выводами и практическими рекомендациями, а также список цитируемой литературы и приложения. Текст диссертации изложен на 136 страницах, включает таблицы и рисунки. В библиографический список включено 158 источников, из них 29 на русском и 129 на английском языках.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы. Группу исследования составили 120 пациенток с морфологически подтвержденным эпителиальным РЯ (средний возраст 61.3 ± 9.2 лет), 19 (15,8 %) из которых являлись крымскими татарками, а 101 (84,2 %) – славянками. Все пациентки проходили обследование в полном объеме в соответствии со стандартами оказания помощи онкологическим больным, включая компьютерную томографию и/или магнитно-резонансную томографию, позитронно-эмиссионную томографию, прижизненное гистологическое исследование опухолевого материала, в отдельных случаях – иммуногистохимическое исследование опухолевого материала и определение уровней онкомаркеров СА-125 и Нс4 до начала лечения и в динамике.

Контрольную группу составили 100 здоровых доноров по возрасту, менструальной функции и этнической принадлежности сопоставимые с женщинами из группы исследования (средний возраст $58,3 \pm 8,2$ года), из которых 25 (25 %) – крымские татарки, 75 (75 %) – славянки ($p = 0,09$).

Критериями включения в группу исследования были выбраны следующие характеристики: установление диагноза РЯ в молодом возрасте (<50 лет); семейный анамнеза по ЗНО: наличие родственников I-II степени родства с подтвержденным диагнозом – РЯ, РМЖ, рак предстательной и поджелудочной железы; поражение правого и левого яичников; наличие сочетанных опухолевых синдромов и/или первично-множественных синхронных и метакронных поражений; постоянное проживание в Крыму пациентки, а также родственников не менее, чем в двух поколениях, в Крыму; самоопределение к определенной этнической группе (славяне, крымские татары); добровольное согласие на участие в исследовании, подтвержденное письменно.

В контрольную группу включались женщины в случае добровольного согласия на участие в исследовании при отсутствии онкологических заболеваний у самой женщины, а также у ближайших родственников I-III степени родства.

На III этапе проводился анализ результатов, полученных при генотипировании полученных образцов и сопоставление полученных данных с клинико-морфологическими характеристиками РЯ, сравнение характеристик исследуемых групп и статистическая обработка данных.

Выделение ДНК. Для выделения ДНК использовался набор для экстракции «Extract DNA Blood» («Евроген», Россия), согласно инструкции, предоставленной производителем, с использованием спин-колонок – модифицированные пробирки, содержащие силикатные фильтры, необходимые для связывания нуклеиновых кислот. Процесс выделения ДНК завершился измерением концентрации и чистоты выделенных образцов. Данный процесс необходим для определения соответствия полученных образцов ДНК критериям отбора для дальнейшего проведения ПЦР.

Критерии отбора: образцы с концентрацией не менее 5 нг/мкл и чистотой не менее 1,6 по A260/280. Образцы, не соответствующие данным критериям в случае недостаточной концентрации ДНК, проходят процесс дополнительного выделения. В ситуациях, когда концентрация образцов превышала 50 нг/мкл производилось их разбавление до 20-50 нг/мкл.

Непосредственно детекцию искомым мутация осуществляли качественным методом мультиплексной ПЦР в режиме реального времени с оценкой кривых плавления. Для достижения поставленных целей и задач был использован набор реагентов «HRR-скрининг» («Тестген», Россия). Данная тест-система обладает наиболее расширенным профилем генотипирования среди доступных систем, включая праймеры для идентификации 16 патогенных вариантов в генах, ассоциированных с РЯ и РМЖ.

Статистическая обработка и интерпретация полученных данных выполнялись с использованием пакета прикладных программ Microsoft Office Excel 2010 (Microsoft, США), в котором был создан первичный массив данных с регистрацией ключевых клинико-морфологических параметров основной и контрольной групп. Дальнейший статистический анализ осуществлялся в среде IBM SPSS Statistics (версия 23.0, IBM Corp, США).

Для решения поставленных исследовательских задач были сконструированы вариационные ряды. Ключевым методом анализа стало сравнительное изучение различных когорт участниц, включая сопоставление клинико-морфологических

параметров РЯ у носительниц патогенных вариантов и пациенток без идентифицированных мутаций, сравнение основной группы с контрольной, а также анализ межэтнических различий. Дополнительно выполнялся расчет частот встречаемости изучаемых генетических вариантов в сравниваемых группах.

Количественные данные представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее арифметическое, а m – стандартная ошибка среднего значения. Также использовались интервальные выражения количественных данных в виде межквартильного интервала и медианы. Оценка нормальности распределения изучаемых количественных признаков осуществлялась с помощью критерия Шапиро-Уилка. Нормальным распределение признака считалось при показателе W -критерия $p \geq 0,1$. В случае нормального распределения данных использовали параметрические методы сравнения количественных данных (критерий Стьюдента). При негативном результате при оценке нормальности распределения в изучаемых выборках, а также при общем количестве наблюдений в сравниваемых выборках меньше 50, применялись непараметрические критерии (критерий Манна-Уитни).

При анализе различий качественных признаков в независимых выборках (пациенты с детектированными мутациями/при отсутствии мутаций, а также контрольная и основная группы) использовали метод составления таблиц сопряженности с применением критерия χ^2 Пирсона или точного критерия Фишера, когда математическое ожидание значений в любой из ячеек таблицы с заданными границами оказывалось ниже 5. значений в любой из ячеек таблицы с заданными границами оказывалось ниже 5. Для оценки связи между наличием события (фактором риска) и исходом использовали показатель отношения шансов. Все различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и обсуждение. В исследуемой выборке доля носительниц мутаций в гене *BRCA1* составила 8,2 % (18/220). Превалирующим молекулярно-генетическим вариантом является мутация *BRCA1* c.5266dupC, носительство которой выявлено у 8,3 % пациенток основной группы, а ее доля среди прочих мутаций составила 47,6 %. Данная мутация выявляется наиболее часто идентифицируемой в российской популяции, как для пациенток с РЯ, так и с РМЖ (Л. Н. Любченко, 2014; А. М. Строганова, 2022), что подтвердилось и в нашем исследовании. Кроме того, интересной находкой является выявление носительницы данной мутации среди женщин, составивших контрольную группу (1 %). Таким образом, суммарная частота выявления мутации *BRCA1* c.5266dupC среди исследованной когорты составила 5 %.

Также при тестировании образцов крови в гене *BRCA1* были выявлены три других патогенных варианта – c.4035delA (4/120, 3,3 %), c.181T>G (2/120, 1,7 %), c.68_69del (1/17, 0,8 %). Согласно открытой Международной базе данных Breast Cancer Information Core, генетический вариант c.68_69del/c.185delAG является наиболее распространенным в популяции в целом. Тем не менее, по результатам данного исследования его частота не достигла даже 1 %. В свою очередь, мутации c.4035delA и c.181T>G являются относительно распространенными в РФ и включены в стандартную российскую диагностическую панель. Носительницы других мутаций *BRCA1* c.2080delA (1961del), c.3819delGTAAA(3700_3104del),

c.3875delGTCT (3755_3758del), включенных в диагностическую панель, не были выявлены среди женщин, принявших участие в исследовании.

В свою очередь мутации в гене *BRCA2* выявлялись значительно реже, чем мутации в гене *BRCA1*. Доля носительниц мутаций в гене *BRCA2* в исследованной выборке пациентов составила 1,4 % (3/220), а в основной группе – 2,5% (3/120). Патология гена *BRCA2* в патогенезе РЯ у крымских пациентов встречалась в 3 раза реже, чем гена *BRCA1*. При тестировании образцов крови здоровых доноров искомые мутации в гене *BRCA2* не были выявлены.

Две идентифицированные мутации являлись соматическими – c.6174delT (2/3, 66,7 %); одна мутация c.3749dupA (1/3, 33,3 %) выявлена при тестировании образцов крови. Важно отметить, что выявленная герминальная мутация не включена в наиболее используемую панель «8 горячих точек».

В нашем исследовании также в шести случаях (2,7 %; 6/220) было установлено носительство полиморфизма *CHEK2*c.470T>C при тестировании крови исследованных женщин. Две носительницы мутаций детектированы в группе пациенток с диагнозом РЯ (1,6 %), при этом в одном случае носительство герминального полиморфизма *CHEK2*c.470T>C и мутации *BRCA2*c.6174delT было сочетано. Среди здоровых доноров данный полиморфизм встречался чаще (4 %; 4/100), при этом одна носительница является крымской татаркой. По результатам данного исследования для молекулярно-генетического варианта *CHEK2*c.470T>C не характерно увеличение риска развития РЯ.

Среди исследованных женщин носительницы мутаций в гене *PALB2* не были выявлены. Общая частота и спектр детектированных в группе исследования мутаций представлены на рисунке 1.

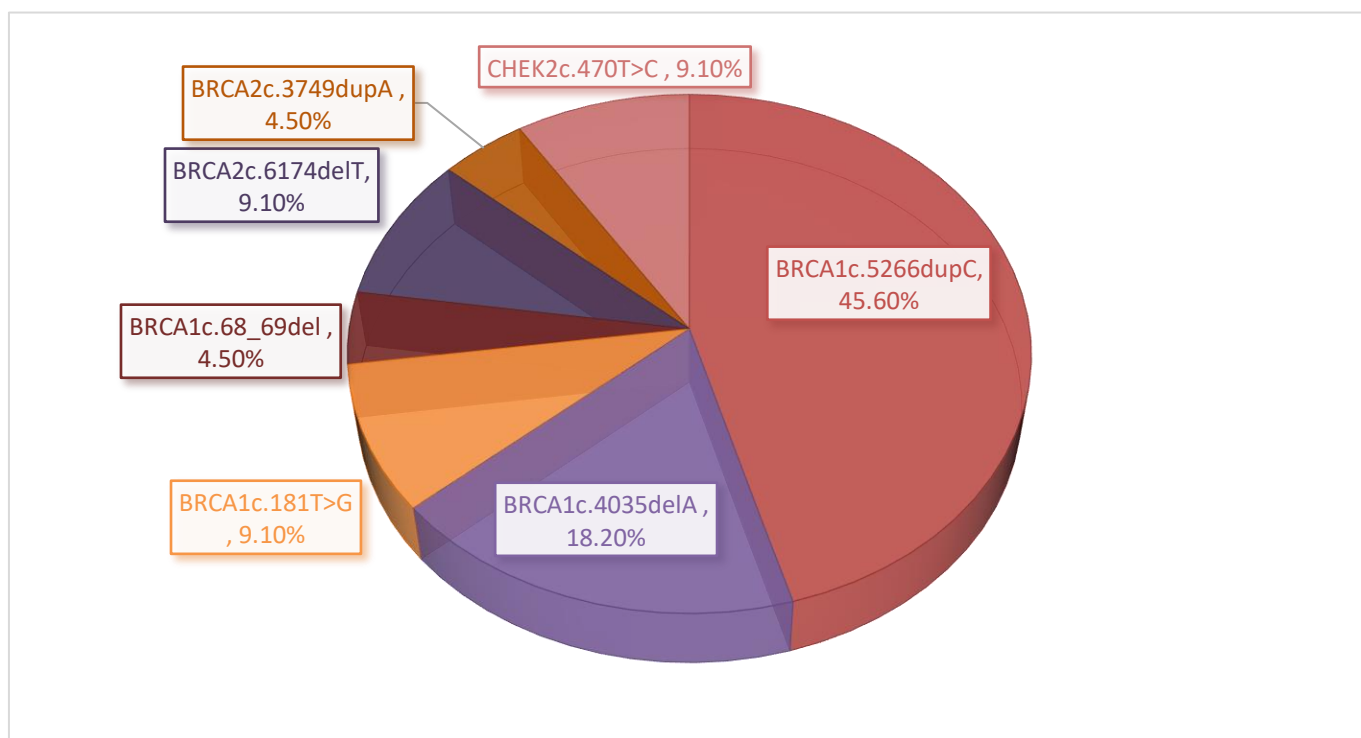


Рисунок 1. Частота и спектр детектированных в группе исследования мутаций в генах *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2*

Таким образом, инактивирующие герминальные мутации *BRCA1* являются ведущим механизмом молекулярно-генетического патогенеза РЯ для женщин, принадлежащих к славянской когорте крымских пациентов (OR = 11,91, p = 0,0017). Наиболее значимым является патогенный вариант c.5266dupC (OR = 5,51). Мутации c.4035delA и c.181T>G (OR = 7,0 и 3,8) также демонстрируют четкую связь с заболеванием и значимый вклад в патогенез заболевания, несмотря на отсутствие в контрольной группе. Наименьшее патогенетическое значение для данной выборки продемонстрировал вариант c.68_69del (OR = 2,25), что, вероятно связано с малым количеством наблюдений.

Выявленная герминальная мутация *BRCA2*c.3749dupA также обладает значимым вкладом в патогенез РЯ (OR = 2,25) для славян; важной находкой является обнаружение носительницы данного молекулярно-генетического варианта у крымской пациентки, так как данная мутация не входит в панель «горячих точек».

В свою очередь, носительство мутации *CHEK2*c.470T>C характеризовалось минимальным вкладом в увеличение риска развития РЯ для славянок (OR = 0,48, p = 0,658). Вероятно, вклад данного молекулярно-генетического варианта как пускового механизма патогенеза РЯ в славянской когорте пациенток минимален. В то же время вклад тех же мутаций в патогенез РЯ в крымскотатарской подгруппе пациенток минимален. Носительницы исследованных вариантов не были выявлены в основной группе; в контрольной группе выявлена одна носительница полиморфизма *CHEK2*c.470T>C, что также подчеркивает минимальный вклад в патогенез РЯ и для крымских татарок (OR = 0,48, p = 1,0)

В совокупности проведенный анализ демонстрирует общее соответствие выявленных среди крымских пациенток закономерностей общероссийским тенденциям, характерным для РЯ, однако различия в частоте встречаемости в отдельных случаях также обращают на себя внимание (рисунок 2).

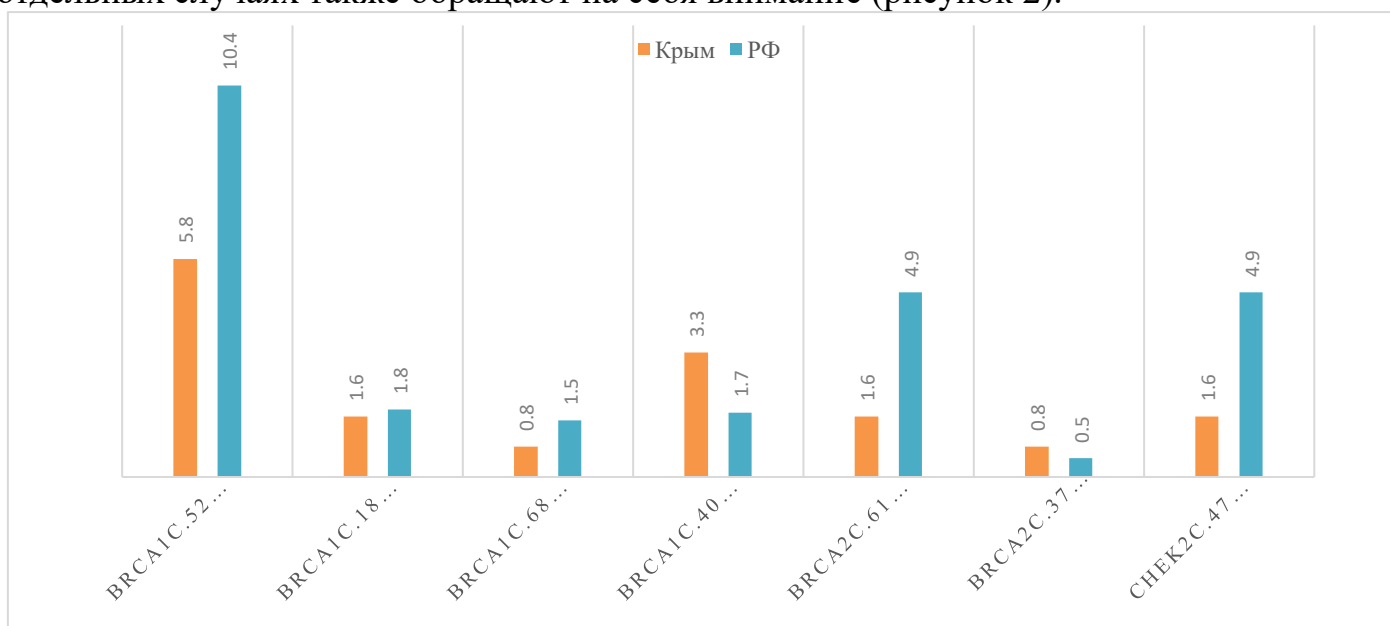


Рисунок 2. Сравнение частоты встречаемости выявленных мутаций в генах *BRCA1,2* и *CHEK2* у крымских пациенток с РЯ, принадлежащих к славянской этнической группе в сравнении с данными, полученными в других исследованиях по России (А. М. Строганова, 2022).

Частота встречаемости founder-мутации *BRCA1c.5266dupC* в целом по Российской Федерации (10,4 %) превышает аналогичный показатель, зарегистрированный в Крымском регионе (5,8 %). Несмотря на отсутствие статистически значимой разницы в Крыму и России ($p = 0,437$), отношение шансов показывает, что встретить носительницу founder-мутации в Крыму на 53 % ниже, чем по России. В противоположность этой тенденции, более редкий вариант *BRCA1c.4035delA* был обнаружен в исследуемой крымской выборке на значительно чаще ($p = 0,0046$), при этом отношение шансов показывает вероятность встретить данную мутацию в Крыму в 16 раз выше, чем в российской популяции, подтверждая региональные особенности распределения генетических вариантов и иницирующих факторов патогенеза. Также важно отметить идентификацию мутаций в генах *BRCA2* и *CHEK2*, которые не включены в панель «горячих точек».

Нерешенным остается вопрос о молекулярно-генетических особенностях патогенеза РЯ среди крымских татарок, носительницы искомым мутаций среди которых выявлены не были. Безусловно, это может быть связано с меньшей численностью крымскотатарского населения и меньшим количеством проведенных наблюдений. Однако в целом, в российской популяции характерно наличие значительных отличий молекулярно-генетического профиля у коренного населения регионов по сравнению со славянской частью населения.

Кроме того, интересной находкой является дивергенция в патогенетических механизмах РЯ и РМЖ у крымских пациенток. Так, результаты исследования Олексенко В.В., Алиева К.А. и соавторов показывают минимальный вклад мутации *BRCA1c.4035delA* в патогенез РМЖ в регионе: она не была выявлена ни одной пациентки с РМЖ, вошедшей в исследование. В то же время, вклад мутаций *BRCA1c.5266dupC* и *BRCA1c.181T>G* в патогенез как РЯ, так и РМЖ сходен (В. В. Олексенко, 2020).

Несмотря на отмечающуюся тенденцию к наличию отличий молекулярно-генетической природы заболевания у пациенток разных этнических групп, клинико-морфологические и биологические характеристики опухолей в этих группах не обладали существенными различиями. В ходе нашего исследования не было обнаружено статистически значимых различий в среднем возрасте и возрасте диагностирования заболевания между подгруппами крымских татар и славян. Необходимо отметить неравномерное распределение по заболеваемости между подгруппами в целом свидетельствует о большей заболеваемости РЯ среди славянской части населения республики. В биологических особенностях опухолей (гистологический тип опухоли, степень злокачественности, семейный онкологический анамнез) статистически значимых отличий также не было выявлено.

В свою очередь, анализ особенностей опухолей, ассоциированных с выявленными мутациями генов гомологичной рекомбинации, и опухолей с отрицательным результатом генотипирования, показал существенные отличия по большинству характеристик (таблица 1).

Таблица 1 – Клинико-морфологические характеристики группы пациенток с выявленными мутациями в генах *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2* и группы пациенток, мутации у которых не были идентифицированы.

Показатели	<i>BRCA1+</i> , <i>BRCA2+</i> , <i>CHEK2+</i> РЯ	<i>BRCA1-</i> , <i>BRCA2-</i> , <i>CHEK2-</i> РЯ	p	Всего
Число больных	n ₁ = 21	n ₂ = 99	–	120
Средний возраст	52,8 ± 9,4	62,6 ± 8,9	0,0001	61,3 ± 9,2
Возраст манифестации заболевания				
До 50 лет	13 (61,9 %)	24 (24,2 %)	0,0006	37 (30,8 %)
После 50 лет	8 (38,1 %)	75 (75,8 %)		83 (69,2 %)
Степень дифференцировки опухоли				
G1	1 (4,8 %)	18 (18,2 %)	–	19 (15,8 %)
G2	5 (23,8 %)	8 (8,1 %)	0,03	13 (10,8 %)
G3	15 (71,4 %)	73 (73,7 %)	0,82	88 (73,4 %)
Гистологический тип опухоли				
Серозная	18 (85,7 %)	94 (94,9 %)	0.13	112 (93,3 %)
Эндометриоидная	3 (14,3 %)	2 (2,0 %)	0.02	5 (4,2 %)
Муцинозная	–	2 (2,0 %)	–	2 (1,7 %)
Смешанная	–	1 (1,1 %)	–	1 (0,8 %)
Монолатеральный/билатеральный РЯ				
Монолатеральный	2 (9,5 %)	5 (5,1 %)	0.33	7 (5,8 %)
Билатеральный	19 (90,5 %)	94 (94,9 %)		113 (94,2 %)
Распределение по стадиям по FIGO				
I	7 (33,3 %)	11 (11,1 %)	0.009	18 (15 %)
II	2 (9,5 %)	7 (7,1 %)		9 (7,5 %)
III	11 (52,4 %)	72 (72,7 %)	0.016	83 (69,2 %)
IV	1 (4,8 %)	9 (9,1 %)		10 (8,3 %)
Семейный анамнез (ЗНО у родственников I-II линии родства)				
Присутствует	16 (76,2 %)	45 (45,5 %)	0.0067	61 (50,8%)
Отсутствует	5 (23,8 %)	54 (54,5 %)		59 (41,2%)
Первично-множественные синхронные и метасинхронные ЗНО				
Да	5 (23,8 %)	5 (5,1 %)	0.013	10 (8,3 %)
Нет	16 (76,2 %)	94 (94,9 %)		110 (91,7 %)

Сравнение возрастных характеристик исследуемых групп выявило, что средний возраст пациенток-носительниц мутаций оказался на десять лет ниже, чем в группе без мутаций (p = 0,0001). При этом для *BRCA1-*, *BRCA2-* и *CHEK2-* ассоциированного РЯ был также характерен более ранний возраст манифестации заболевания: в 61,9% случаев диагноз устанавливался до 50 лет, тогда как в группе

без мутаций этот показатель составил лишь 24,2 % ($p = 0,0006$). Наряду с преобладанием ранней манифестации, пик заболеваемости в группе пациенток с мутациями приходится на более молодой возраст по сравнению с группой пациенток без мутаций (40-49 лет, 47,6 % случаев и 50-69 лет, 67,6 % случаев соответственно) (таблица 2). Выявленные тенденции согласуются с известными данными о более ранней манифестации рака у носительниц герминальных мутаций.

Кроме того, диагноз РЯ в группе пациенток с выявленными мутациями чаще диагностировали на ранних стадиях (I–II по FIGO) по сравнению с группой без выявленных мутаций (42,8 % и 18,2 % соответственно; $p = 0,009$). Это интересный феномен, так как в целом для РЯ характерно диагностирование на поздних стадиях, что было продемонстрировано по результатам других исследований. Результаты нашего исследования можно объяснить биологическими особенностями опухоли (более агрессивное течение, раннее появление симптомов) и/или более активным скринингом, включая регулярные профилактические и профессиональные осмотры, в данной группе в связи с более молодым, трудоспособным населением, составившим данную группу.

Таблица 2 – Возрастной состав исследуемых групп

Возраст (в годах)	<i>BRCA1+</i> , <i>BRCA2+</i> , <i>CHEK2+</i> РЯ $n_1 = 21$		<i>BRCA1-</i> , <i>BRCA2-</i> <i>CHEK2-</i> РЯ $n_2 = 99$		p
	Абс.	%	Абс.	%	
25-34	1	4,8	3	2,0	0,438
35-44	3	14,3	4	4,0	0,089
45-54	7	33,3	21	21,2	0,263
55-64	8	38,1	46	46,5	0,492
65-79	2	9,5	26	26,3	0,156
Средний возраст	52,8 ± 9,4		62,6 ± 8,9		<0,0001

Анализ морфологии опухолей показал, что в обеих группах преобладали серозные карциномы (93,3 %, 112/120), что также является характерным для опухолей яичников в целом. Тем не менее, в группе носительниц мутаций, зарегистрировано три случая эндометриоидной карциномы (14,3 %), при этом все были ассоциированы с мутациями в гене *BRCA1*. Носительство мутаций статистически значимо ассоциировано с повышенной частотой эндометриоидного варианта ($p = 0,02$; OR = 8,1; 95% ДИ: 1,2–53,1). Наиболее редкими гистологическими типами оказались муцинозные (1,7 %) и смешанные карциномы (0,8 %), которые не встречались среди носительниц мутаций.

В нашем исследовании преобладающим гистологическим вариантом являлись опухоли низкой степени дифференцировки (степень злокачественности G3 High-Grade) – 73,4 % ($p = 0,82$) (рисунок 3).

Билатеральное поражение яичников встречалось с одинаковой частотой в обеих группах (общая выборка – 94,2 %; носительницы мутаций – 90,5 %; группа

без мутаций – 94,9%; $p = 0,33$). Эти данные не подтверждают значимой связи между двусторонним поражением и наследственной/спорадической формой РЯ, в отличие от других ЗНО (например, РМЖ), где билатеральность считается маркером наследственной природы. Кроме того, статистически подтверждено влияние мутаций на риск сочетанных опухолевых поражений ($p = 0,013$). Все случаи первично-множественных опухолей были ассоциированы с герминальными мутациями *BRCA1* и представлены синхронным/метахронным сочетанием РЯ + РМЖ или РЯ + рак тела матки.

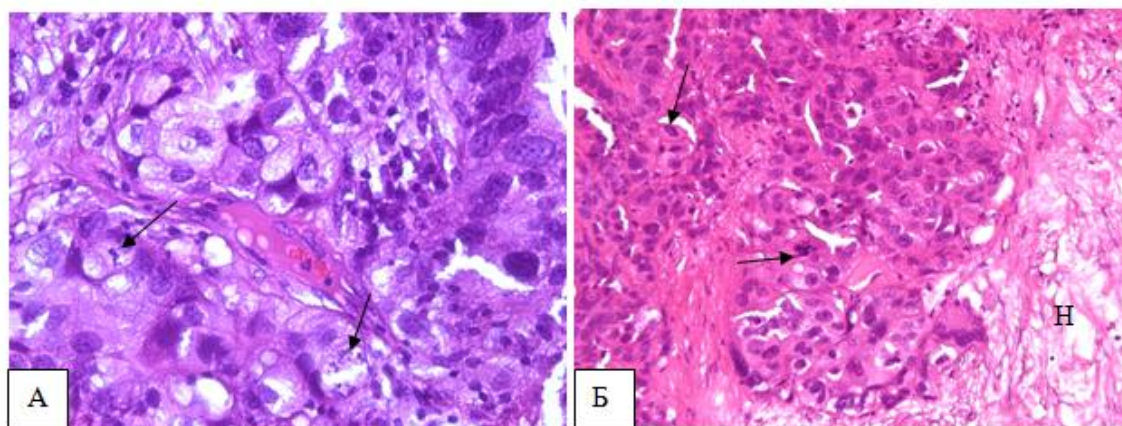


Рисунок 3. А, Б. Серозная карцинома High Grade солидно-криброзного строения, ассоциированная с мутацией *BRCA1*c.4035delA с атипическими митозами (черная стрелка) и некрозом (Н). Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 40х.

Таблица 3 – Характеристика случаев первично-множественных злокачественных заболеваний, ассоциированных с мутациями в гене *BRCA1*

Генетический вариант	Возраст, лет	Локализация поражения	Время выявления	Первично выявленная опухоль
c.5266dupC	63	РЯ РМЖ	метахронное	Молочная железа
c.5266dupC	51	РЯ Рак тела матки	синхронное	Тело матки Яичники
c.181T>G	49	РЯ РМЖ	синхронное	Молочная железа Яичники
c.4035delA	44	РЯ Рак тела матки	метахронное	Тело матки

Интересным результатом являются более высокие уровни онкомаркеров СА-125 и He4 при сравнении групп пациенток в пред- и постменопаузе с верифицированными мутациями и без них, так как данные по ассоциации наличия мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* являются спорными.

Анализ показателей онкомаркера СА-125 в подгруппе пациенток с выявленными мутациями и без них показал статистически значимые различие как

между общими выборками, так и в выборках, разделенных в соответствие с менструальной функцией. При этом различия между носительницами мутаций в пременопаузальном и постменопаузальном периоде не значимы ($p=0,363$). Такие показатели свидетельствуют о необходимости обязательного проведения молекулярно-генетических исследований в случае обнаружения выраженного повышения концентрации СА-125 в крови (более 250 Ед/мл) вне зависимости от менструальной функции (рисунок 4).

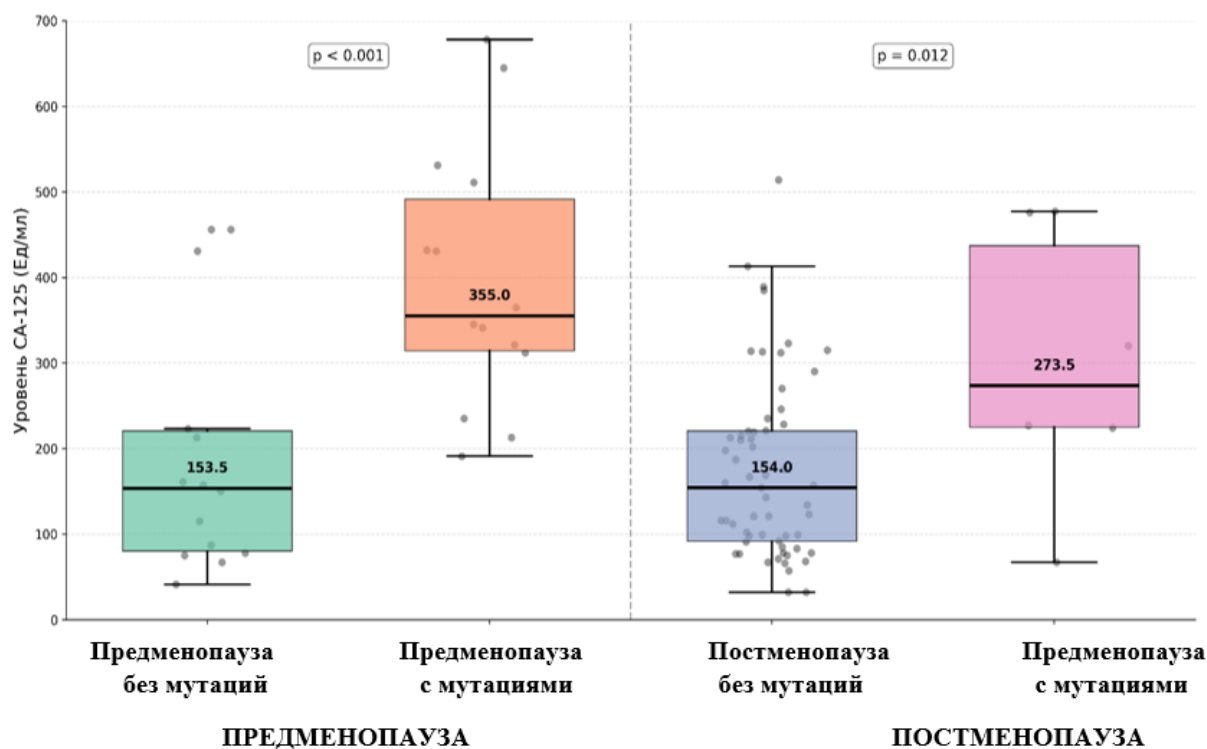


Рисунок 4. Концентрация онкомаркера СА-125 в зависимости от менструальной функции у носительниц мутаций в генах *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2* и у пациенток без выявленных мутаций

Среднее значение онкомаркера Не4 в исследованной выборке (51/120; 42,5 %) составило $115,6 \pm 58,2$ пмоль/л, медиана составила 99,0 пмоль/л, а межквартильный размах – 35,5 пмоль/л.

Показатели Не4 у пациенток в предменопаузе характеризовались высокой вариабельностью и составили $173,1 \pm 133,9$ пмоль/л и значительно превышали показатели пациенток в постменопаузе – $104,9 \pm 30,6$ пмоль/л ($p=0,048$). Анализ различий показателей онкомаркера Не4 в группах пациенток-носительниц мутаций и без выявленных мутаций представлен на рисунке 5.

Уровни онкомаркера Не4 у пациенток-носительниц до начала лечения достоверно выше вне зависимости от менструальной функции, что так же, как и в случае с СА-125, подчеркивает необходимость проведения молекулярно-генетического тестирования пациенток при значительном повышении Не4 (выше 150 пмоль/мл).

Таким образом, во многом клиничко-морфологические характеристики РЯ у носительниц мутаций и в группе пациенток, у которых мутации в рамках данного

исследования не были детектированы, сходны, однако к фенотипическим особенностям РЯ, ассоциированного с мутациями, можно отнести более ранний возраст манифестации, высокий риск развития первично-множественных опухолевых поражений, высокие уровни биохимических онкомаркеров СА-125 и He4, а также анамнестически – высокая частота встречаемости РМЖ у родственников I-II линии родства. К морфологическим признакам можно отнести преобладание серозных карцином высокой степени злокачественности, которые характеризуются низкой степенью дифференцировки (G3) и более агрессивным течением опухолевого процесса.

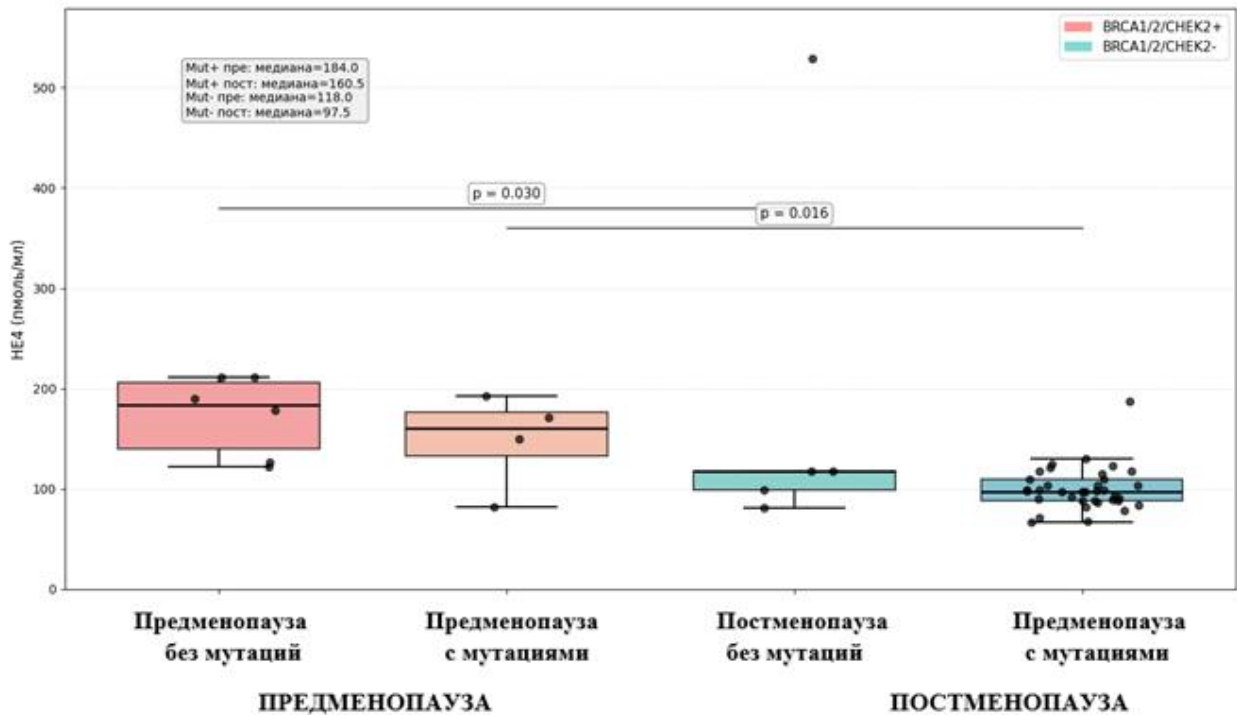


Рисунок 5. Концентрация онкомаркера He4 в зависимости от менструальной функции у носительниц мутаций в генах *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2* и у пациенток без выявленных мутаций

Изучение вклада ненаследственных факторов риска в патогенез РЯ дополнило общий контекст понимания патогенеза РЯ среди исследованных пациенток. Наиболее распространенным фактором оказалось курение. Вторым по распространенности фактором риска в нашем исследовании являлось ожирение, наличие которого характеризовалась наличием тенденции к повышенному риску.

Среди пациенток с выявленными по результатам генотипирования мутациями ведущим модифицируемым фактором риска оказалось курение, которое отмечалось у 28,6 % носительниц (6 из 21). Ожирение было выявлено у 14,3 % (3/21), а применение заместительной гормональной терапии в менопаузе – у 9,5 % (2/21) участниц исследования.

Проведенный анализ подтвердил существенный вклад экзогенных модифицируемых факторов и их сочетаний в развитие РЯ. В представленной выборке наиболее значимая связь наблюдалась с табакокурением, а также комбинацией курения и ожирения.

Таким образом, важно отметить, что совершенствование качества лечения и профилактики РЯ неизбежно должно основываться на понимании патогенетических механизмов развития данной онкологической патологии. В связи с чем, недостаточная изученность патогенеза РЯ, а также отсутствие понимания и учета этнических особенностей, является проблемой как фундаментальной, так и клинической медицины. В ходе нашего исследования были изучены молекулярно-генетические механизмы патогенеза РЯ у крымских пациенток, основанные на определении роли мутаций генов *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2*, *PALB2* (рисунок 6).

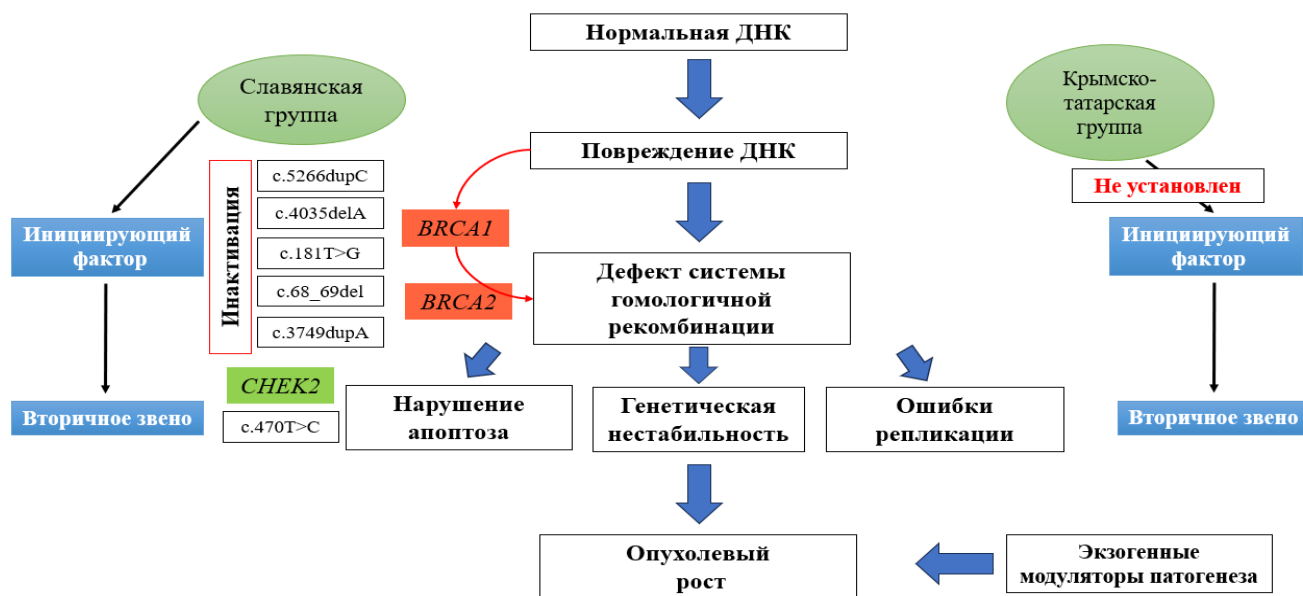


Рисунок 6. Роль молекулярно-генетических маркеров и мутаций в патогенезе рака яичников у пациенток разных этнических групп Республики Крым

Заключение. Полученные данные дополняют и расширяют существующие знания о патогенезе РЯ, подтверждая с одной стороны универсальность общих путей канцерогенеза и выявляя дивергенции в генетическом профиле заболевания с другой. Результаты исследования могут послужить основой к формированию регионарно-специфического молекулярно-генетического профиля РЯ в Крыму, подчёркивая необходимость реализации дальнейших исследований на генетически изолированных и этнически уникальных популяциях в целом. В данном контексте интеграция патогенетических знаний в клинические алгоритмы оказания помощи онкологическим больным позволит на практике реализовать стратегию персонализированного подхода к профилактике и лечению онкологических заболеваний, в частности, РЯ.

ВЫВОДЫ

1. В славянской подгруппе крымских пациенток с раком яичников установлен спектр и распространённость герминальных мутаций генов наследственной предрасположенности к раку яичников, представленный вариантами *BRCA1* с.5266dupC (5,8 %), с.4035delA (3,3 %), с.181T>G (1,7 %), с.68_69del (0,8 %), а также мутациями гена *BRCA2* с.3749dupA (0,8 %) и *CHEK2* с.470T>C (1,6 %). В контрольной группе здоровых женщин

идентифицированы носительство *BRCA1* с.5266dupC (1 %) и *CHEK2* с.470T>C (4 %). В крымскотатарской популяции искомые мутации в исследованной выборке пациенток основной группы не выявлены, одна носительница мутации *CHEK2* с.470T>C относилась к контрольной группе.

2. Инактивация генов *BRCA1* и *BRCA2* является значимым и ведущим звеном патогенеза рака яичников для славян, повышая риск развития заболевания более чем в 10 раз (OR = 11,91, p = 0,0017). Полиморфизм *CHEK2* с.470T>C, напротив, не продемонстрировал статистически значимой ассоциации с повышенным риском возникновения рака яичников в обеих исследованных этнических группах (OR = 0,41; p = 0,43).

3. Носительство мутаций в генах *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2* ассоциировано с более агрессивным течением рака яичников, характеризующегося: достоверно более ранним возрастом манифестации (52,8±9,4 года против 62,6±8,9 лет; p<0,0001); преобладанием низкодифференцированных серозных и эндометриоидных карцином высокой и умеренной степени злокачественности; более высокими концентрациями сывороточных онкомаркеров СА-125 (p=0,0001) и HE4 (p=0,002) до начала лечения.

4. Установлено отсутствие статистически значимых различий в клинико-морфологических характеристиках рака яичников (возраст манифестации, гистологический тип, степень дифференцировки) между славянской и крымскотатарской этническими группами, несмотря на выявленные различия в молекулярно-генетических профилях, что свидетельствует о единстве конечных патогенетических звеньев заболевания при возможном различии инициирующих молекулярно-генетических событий.

5. Установлены особенности молекулярно-генетического патогенеза рака яичников в крымской популяции: вклад «фаундер»-мутации *BRCA1*с.5266dupC и мутации *BRCA1*с.181T>G в патогенез РЯ для крымских пациенток славянской этнической группы снижен, тогда как более редкий вариант *BRCA1*с.4035delA встречается значительно чаще в сравнении с общероссийской популяцией (p = 0,0046). Вклад трех мутаций гена *BRCA1*, входящие в стандартную диагностическую панель (с.1961del, 3700_3104del, 3755_3758del), в патогенез рака яичников в исследованной выборке минимален.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Модификация молекулярно-генетической панели мутаций, используемой при проведении МГИ методом ПЦР у крымских пациенток с раком яичников, с включением в панель вариантов *CHEK2*с.470T>C и *BRCA2*с.3749dupA позволит повысить эффективность генотипирования в регионе и оптимизировать действующие терапевтические и профилактические алгоритмы.

2. Необходимо учитывать высокую концентрация биохимических онкомаркеров СА-125 и He4 вне зависимости от менструальной функции до начала лечения как дополнительный критерий отбора пациенток для приоритетной категории при направлении на МГИ.

3. Направление на проведение более чувствительных методов генотипирования для исключения ложноотрицательных результатов при негативном результате первичной молекулярно-генетической диагностики методом

ПЦР в случае наличия клинических признаков наследственной формы рака яичников, в частности у крымских татарок, позволит достичь максимальной персонализации в лечении и профилактике рака яичников.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Список статей в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК:

1. Салиева, Г. М. Анализ влияния мутаций в генах *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2* на концентрацию СА-125 у пациенток с раком яичников / Г. М. Салиева, А. В. Кубышкин, И. И. Фомочкина, И. О. Головкин, Е. В. Пономарева, А. А. Крамаренко // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. – 2026. – Т. 16, № 1. – С. 36-41.
2. Салиева, Г. М. BRCA-ассоциированный рак яичников у крымских пациенток / Г. М. Салиева, А. В. Кубышкин, И. О. Головкин, А. В. Камышева, Е. В. Пономарева, К. А. Алиев // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2025. – Т. 20, № 3. – С. 218–221.
3. Salieva, G. M. Clinical case of primary multiple metachronous BRCA-associated cancer / G. M. Salieva, A. V. Kubyshkin, I. I. Fomochkina, I. E. Braude, A. V. Kamysheva // Medical News of North Caucasus. – 2024. – Vol. 19, No. 2. – P. 187–190.
4. Кубышкин, А. В. Клинический случай рака яичников, ассоциированного с мутациями в генах *BRCA2* и *CHEK2* / А. В. Кубышкин, Г. М. Салиева, И. И. Фомочкина, А. В. Камышева // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2023. – № 4. – С. 95–98.
5. Кубышкин, А. В. Молекулярно-генетическое тестирование при раке яичников / А. В. Кубышкин, Г. М. Салиева, И. И. Фомочкина, Д. И. Водолажский // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2022. – Т. 90, № 4. – С. 11–18.

В иных изданиях:

1. Салиева, Г. М. BRCA-ассоциированный рак яичников у крымских пациентов / Г. М. Салиева, И. И. Фомочкина, А. В. Кубышкин, Е. В. Пономарёва, И. О. Головкин // Фундаментальные исследования – базис трансляционной онкологии : сборник материалов Всероссийской научно-практической конференции с международным участием (Ростов-на-Дону, 23–24 октября 2025 года). – М. : Изд-во «Кредо», 2025. – С. 111–166.
2. Салиева, Г. М. Герминальные мутации в генах *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2*, *PALB2* у здоровых женщин и пациенток с раком яичников, проживающих в Республике Крым / Г. М. Салиева, А. В. Кубышкин, И. И. Фомочкина, А. В. Камышева // Успехи молекулярной онкологии. – 2023. – Т. 10, № S4. – С. 75–76.
3. Salieva, G. M. Contribution of BRCA1, BRCA2, CHEK2 gene mutations to the pathogenesis of hereditary ovarian cancer in Crimean female patients / G. M. Salieva, E. P. Golubinskaya, I. I. Fomochkina, A. V. Kubyshkin // Cardiometry. – 2024. – No. 33. – P. 38–39.

4. **Salieva, G.** Analysis of the contribution of mutations in tumor suppressor genes in the pathogenesis of ovarian cancer in Crimean patients / G. Salieva, A. Kubyshkin, I. Fomochkina, A. Kamysheva // 16th World Congress on Inflammation (July 21–24, 2024). – P. 82.
5. **Salieva, G.** Hereditary ovarian cancer in Crimean patients / 9th International Congress of Pathophysiology and 5th Congress of Physiological Sciences of Serbia with international participation (2023). – P. 142.
6. **Салиева, Г. М.** Молекулярно-генетическая и клиничко-морфологическая характеристика наследственного рака яичников в Республике Крым / Г. М. Салиева, А. В. Камышева // Фундаментальная наука и клиническая медицина – человек и его здоровье : Материалы XXVI Международной медико-биологической конференции молодых исследователей (Санкт-Петербург, 22 апреля 2023 года) / под ред. А. М. Сараны [и др.]. – Т. XXVI. – СПб. : Издательский дом «Сциентиа», 2023. – С. 339–340.
7. **Салиева, Г. М.** Сравнительная характеристика молекулярно-генетических особенностей наследственного рака молочной железы и рака яичников у пациентов Республики Крым / Г. М. Салиева, А. В. Камышева, К. А. Алиев // Теоретические и практические аспекты современной медицины : Сборник материалов 95-й Всероссийской научно-практической конференции, посвященной десятилетию науки и технологий в России (Симферополь, 6 апреля 2023 года). – Симферополь, 2023. – С. 180–182.
8. **Salieva, G. M.** Molecular genetic characteristics of ovarian cancer in Crimean patients / G. M. Salieva, A. V. Kubyshkin, I. I. Fomochkina, A. V. Kamysheva // *Cardiometry*. – 2023. – No. 29. – P. 29.
9. **Салиева, Г. М.** Молекулярно-генетические особенности рака яичников у населения Республики Крым / Г. М. Салиева, А. В. Камышева // Медицинская наука Крыма: от истоков к современности: сборник материалов Научно-практической конференции (Симферополь, 22 декабря 2022 года). – Симферополь: КФУ им. В. И. Вернадского, 2022. – С. 44-47.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ЗНО – злокачественное новообразование

МГИ – молекулярно-генетическое исследование

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РМЖ – рак молочной железы

РЯ – рак яичников

BRCA1 – Breast Cancer gene 1

BRCA2 – Breast Cancer gene 2

CA-125 – Cancer Antigen 125

ЧЕК2 – Checkpoint kinase 2

FIGO – International Federation of Gynecology and Obstetrics

He4 – Human Epididymis Protein 4

PALB2 – Partner and Localizer of BRCA2