



© *Е.Ш. Кулигина¹, Ю.А. Горгуль¹, Г.А. Янус^{1,2}, С.В. Баскина¹,
Е.В. Белогубова¹, А.Р. Венина¹, А.М. Беляев¹, А.В. Того¹, Е.Н. Имянитов^{1,2}, А.П. Соколенко^{1,2}*

Наследственный рак молочной железы и яичника: молекулярный патогенез и терапевтические мишени

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

© *Ekaterina Sh. Kuligina¹, Yuly A. Gorgul¹, Grigory A. Yanus^{1,2}, Sofia V. Baskina¹,
Evgenia V. Belogubova¹, Aigul R. Venina¹, Alexey M. Belyaev¹, Alexandr V. Togo¹,
Evgeny N. Imyanitov^{1,2}, Anna P. Sokolenko^{1,2}*

Hereditary Breast and Ovarian Cancer: Molecular Mechanisms and Therapeutic Targets

¹N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology, St. Petersburg, the Russian Federation

²St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, the Russian Federation

Наследственные опухоли молочной железы и яичника относятся к наиболее распространенным разновидностям семейного рака. Полагают, что не менее 10 % случаев рака молочной железы (РМЖ) и около 20–30 % случаев рака яичника (РЯ) вызваны наследственными дефектами генома. Наиболее изученными высокопенетрантными генами, связанными с РМЖ и РЯ, являются *BRCA1* и *BRCA2* — ключевые компоненты системы репарации двуниевых разрывов ДНК. У некоторых пациенток возникновение РМЖ или РЯ можно объяснить мутациями в других генах, отвечающих за стабильность генома: *PALB2*, *CHEK2*, *BLM*, *FANCM*, *RECQL*, *MRE11*, *RAD51C*, *RAD51D*, *ATM*, *NBN*, *CDH1*, *TP53* и др. Примечательно, что около половины случаев РМЖ и РЯ с признаками наследственной этиологии до сих пор не имеют генетического объяснения. Развитие неоплазм у гетерозиготных носителей патогенных мутаций, как правило, происходит по двухударному механизму (*two-hit*), то есть сопровождается соматической инактивацией «нормальной» копии гена. Альтернативным вариантом патогенеза является конститутивное подавление функции пораженного гена (гаплонедостаточность), на фоне которой злокачественная трансформация становится более вероятной. Изначально исследования семейных случаев РМЖ и РЯ были нацелены преимущественно на раннюю диагностику и профилактику возникновения неоплазм. К настоящему времени накоплено множество данных о том, что наследственные раки зачастую имеют молекулярные мишени для таргетного терапевтического воздействия. Так, присутствие наследственных дефектов *BRCA1/2* ассоциировано с чувствительностью опухолей к ингибиторам PARP и ДНК-повреждающим платиносодержащим препаратам. В данном обзоре представлены современные сведения о генетических механизмах предрасположенности к РМЖ и РЯ, а также изложены основные подходы к диагностике и лечению данной категории заболеваний.

Ключевые слова: наследственные опухолевые синдромы; рак молочной железы; рак яичника; наследственные мутации; противоопухолевая терапия; молекулярный патогенез

Hereditary breast and ovarian cancers are the most common familial cancers. At least 10 % of breast cancers (BC) and approximately 20–30 % of ovarian cancers (OC) are caused by inherited genomic defects. The most studied highly penetrant genes associated with breast and ovarian cancer are *BRCA1* and *BRCA2*, key components of the DNA double-strand break repair system. In some patients, the occurrence of breast or ovarian cancer can be explained by mutations in other genes responsible for genome stability: *PALB2*, *CHEK2*, *BLM*, *FANCM*, *RECQL*, *MRE11*, *RAD51C*, *RAD51D*, *ATM*, *NBN*, *CDH1*, *TP53* and others. It is worth noting that about half of breast and ovarian cancer cases with signs of familial predisposition still have no genetic explanation. Tumour development in heterozygous carriers of pathogenic mutations is usually due to a two-hit mechanism, i.e. somatic inactivation of the ‘normal’ copy of the gene. An alternative variant of pathogenesis is constitutive suppression of the function of the affected gene (haploinsufficiency), which increases the likelihood of malignant transformation. Initially, studies of familial breast and ovarian cancer were mainly aimed at early diagnosis and prevention. To date, there is growing evidence that hereditary cancers often have molecular targets for targeted therapies. For example, the presence of inherited *BRCA1/2* defects is associated with sensitivity to PARP inhibitors and platinum-based drugs. This review presents current information on the genetic mechanisms of predisposition to BC and OC and outlines the main approaches to diagnosis and treatment of this group of diseases.

Keywords: hereditary cancer syndromes; breast cancer; ovarian cancer; germline mutations; antitumor therapy; molecular pathogenesis

Для цитирования: Кулигина Е.Ш., Горгуль Ю.А., Янус Г.А., Баскина С.В., Белогубова Е.В., Венина А.Р., Беляев А.М., Того А.В., Имянитов Е.Н., Соколенко А.П. Наследственный рак молочной железы и яичника: молекулярный патогенез и терапевтические мишени. *Вопросы онкологии*. 2025; 71 (2): 280-288.-DOI 10.37469/0507-3758-2025-71-2-OF-2162

For citation: Ekaterina Sh. Kuligina, Yuly A. Gorgul, Grigory A. Yanus, Sofia V. Baskina, Evgenia V. Belogubova, Aigul R. Venina, Alexey M. Belyaev, Alexandr V. Togo, Evgeny N. Imyanitov, Anna P. Sokolenko. Hereditary breast and ovarian cancer: molecular mechanisms and therapeutic targets. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2025; 71(2): 280-288. (In Rus).-DOI 10.37469/0507-3758-2025-71-2-OF-2162

✉ Контакты: Соколенко Анна Петровна, annasokolenko@mail.ru

Введение

Предрасположенность к раку молочной железы (РМЖ) и раку яичника (РЯ) может формироваться вследствие множества различных причин. Существует ряд редких наследственных патологий, характеризующихся широким спектром тяжелых мультиорганных поражений — в таких случаях онкологические заболевания составляют лишь часть клинического проявления синдрома; в качестве примера можно привести синдром Блума, анемию Фанкони, синдром Неймегена, атаксию-телеангиэктазию и т.д. [1]. Большинство этих синдромов связано с биаллельной инактивацией локусов, вовлеченных в процессы репарации ДНК (*BLM*, *NBS1*, *ATM*; гены из группы комплементации анемии Фанкони — *FANCA*, *FANCB*, *FANCL* и др.); они часто сопровождаются выраженным иммунодефицитом и другими нарушениями [2, 3]. Напротив, пациенты с РМЖ и РЯ, страдающие непосредственно наследственными опухолевыми синдромами, обычно не имеют явных фенотипических дефектов и отличаются от здоровых людей только повышенным риском развития неоплазм [1].

Наследственный рак молочной железы и яичника является наиболее частым типом вертикально передающихся заболеваний. Действительно, частота возникновения большинства хорошо известных медико-генетических патологий, таких как муковисцидоз или фенилкетонурия, обычно составляет менее 1:10000 [4]. В то же время популяционная частота, например, *BRCA1/2*-ассоциированного опухолевого синдрома примерно в 25–30 раз выше и составляет ориентировочно 1:300–1:400 [5, 6]. Полагают, что, по крайней мере, 2 % фенотипически здоровых людей являются носителями патогенных вариантов, ассоциированных с наследственными раками. Эти показатели могут быть значительно выше в генетически однородных популяциях с выраженным эффектом основателя (*founder effect*), к которым относится, в частности, славянское население России [7]. Вероятность развития опухоли у носителей патогенных аллелей варьирует в пределах 40–80 % [5].

Практически все наследственные опухолевые синдромы являются в той или иной степени органоспецифичными заболеваниями. Тем не менее, накопление больших объемов данных

о носителях «раковых» мутаций привело к пониманию, что многие из них детерминируют более широкий спектр патологий, чем предполагалось вначале. Так, например, до недавнего времени считалось, что гены *BRCA1* и *BRCA2* связаны исключительно с раком молочной железы и яичника; недавние исследования продемонстрировали, что у носителей этих патогенных вариантов наблюдается увеличение риска развития почти всех основных видов рака, в первую очередь — поджелудочной железы, простаты, желудка, меланомы [8].

Как правило, для развития полноценной опухоли требуется биаллельная инактивация гена-супрессора. У гетерозиготного носителя патогенной мутации вторая «нормальная» копия гена сохраняет свою функцию, что позволяет продуцировать белок в достаточном количестве. В таких ситуациях процесс злокачественной трансформации запускается «вторым ударом», то есть соматической инактивацией аллеля «дикого типа» в клетках органа-мишени [9]. Этот путь патогенеза характерен для многих известных генов-онкосупрессоров, вовлеченных в патогенез РМЖ и РЯ — *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*, *CHEK2* и др. [10–12]. Существуют также примеры развития наследственных форм рака без обязательной инактивации «нормального» аллеля. Предполагается, что основной причиной малигнизации в этих случаях является конститутивное уменьшение количества белкового продукта, так называемая гаплонедостаточность [13]. Интересно, что для *PALB2*- и *CHEK2*-ассоциированных опухолей могут быть задействованы оба механизма, при этом между карциномами, возникшими по разным сценариям, наблюдаются явные биологические различия. В частности, показано, что биаллельная инактивация *PALB2* сопровождается дефицитом гомологичной рекомбинации (HRD), и такие опухоли являются потенциально чувствительными к HRD-специфичной терапии. Для *CHEK2*-ассоциированных опухолей также наблюдается достоверная корреляция между моно- или биаллельной инактивацией гена и выраженностью хромосомной нестабильности [11, 12].

В редких случаях причиной наследственного опухолевого синдрома является активирующая мутация в онкогене. Например, множественные эндокринные неоплазии (MEN) второго типа

(2A и 2B) связаны с наследованием мутаций рецепторной тирозинкиназы RET [14]. У пациенток с трижды негативным РМЖ в 4 % случаев обнаруживаются герминальные мутации, увеличивающие экспрессию проонкогенной пептидазы USP39 [15].

Как правило, опухолевые синдромы имеют менделевский моногенный тип наследования и передаются по аутосомно-доминантному типу [1]. Подавляющее большинство синдромов, ассоциированных с развитием РМЖ или РЯ, характеризуются именно доминантным механизмом вертикальной передачи. К настоящему времени выявлено лишь несколько примеров рецессивных мутаций, вовлеченных в формирование онкологической предрасположенности: *MUTYH*, *NTHL1*, *WRN*, *MSH3*, *MBD4* [16, 17].

Карциномы, возникшие по причине генетических дефектов, как правило, имеют характерные клинико-морфологические особенности [18]. Пациентки с наследственными РМЖ/РЯ-предрасполагающими мутациями часто описывают неоднократные случаи онкологического заболевания у своих кровных родственников. Опухолевые синдромы могут проявляться множественными первичными злокачественными новообразованиями — билатеральным поражением молочных желез, сочетанием РМЖ и РЯ, и др. [19]. Кроме того, в случаях изначального присутствия во всех клетках «ключевого» генетического дефекта для трансформации требуется меньше дополнительных соматических «драйверных» событий, поэтому манифестация опухоли происходит в более молодом возрасте. Так, BRCA-зависимые РМЖ и РЯ в основном диагностируют у пациенток в возрасте 30–60 лет [5]. Наследственные карциномы, как правило, отличаются характерным молекулярным портретом и наличием особых гистологических характеристик опухоли. Так, *BRCA1*-ассоциированные карциномы молочной железы обычно являются трижды негативными по рецепторному статусу, имеют признаки хромосомной нестабильности и содержат инактивирующую мутацию в гене-супрессоре *TP53* [20]. Все эти признаки (семейный онкологический анамнез, наличие множественных первичных опухолей, раннее проявление заболевания и особые фенотипические и молекулярные характеристики) представляют собой хорошо распознаваемые клинические черты наследственных опухолевых синдромов [18, 20].

1. Молекулярная эпидемиология наследственных опухолей молочной железы и яичников

Наследственный рак молочной железы и яичников трудно рассматривать как два отдельных

заболевания, поскольку наиболее известные и частые генетические причины данных патологий представлены патогенными аллелями одних и тех же генов — *BRCA1 (FANCS)* и *BRCA2 (FANCD1)*. Тем не менее, между семейными РМЖ и РЯ существуют различия, которые могут оказывать существенное влияние на организацию молекулярно-генетических исследований этих заболеваний.

В развитых странах риск развития РМЖ в течение жизни составляет примерно 1:8, поэтому иногда его множественные случаи в семье, например, в парах «мать-дочь» или «сестра-сестра», вызваны случайным совпадением [21]. РЯ встречается значительно реже (1:60–1:70), поэтому вероятность его «случайного» возникновения у двух родственниц первой степени очень низка и находится в пределах 1:3500–1:5000 [22]. Две трети РЯ относятся к одному гистологическому типу — к серозным карциномам высокой степени злокачественности (*high-grade serous ovarian cancer*; HGSOC). Напротив, опухоли молочной железы отличаются более широким биологическим разнообразием, которое проявляется в различиях рецепторного статуса и других клинически важных характеристик опухоли [23].

Этиология синдрома наследственного рака молочной железы и яичников (*Hereditary Breast–Ovarian Cancer*, HBOC) изучена достаточно подробно. Существует два основных локуса, ассоциированных с предрасположенностью к этому синдрому — *BRCA1* и *BRCA2* (табл.). Оба этих гена участвуют в репарации двухцепочечной ДНК путем гомологичной рекомбинации. *BRCA2*-ассоциированные раки, как правило, развиваются в более позднем возрасте. Суммарно носительство патогенных мутаций *BRCA1/2* ассоциировано с 60–80 % вероятности развития опухолей. Индивидуальный риск развития РМЖ для генов *BRCA1* и *BRCA2* примерно одинаков и составляет около 70 %; в отношении РЯ эти вероятности существенно различаются (44 и 17 % соответственно) [24]. Важно отметить, что некоторые патогенные варианты этих генов предрасполагают преимущественно к РМЖ, в то время как другие связаны с РЯ [25]. Наследственные дефекты *BRCA1/2* обнаруживаются примерно у 2–6 % больных РМЖ и у 25–35 % женщин с серозным РЯ высокой степени злокачественности [6, 7]. Существует множество внешних, физиологических и генетических факторов, которые модифицируют пенетрантность патогенных мутаций *BRCA1/2* [26]. Некоторые гены, сходные по функциям с *BRCA1/2* — например, *RAD51/FANCR*, *RAD51C/FANCO*, *RAD51D*, *RAD54L*, *BRIPI/FANCI*, *FANCM*, *FANCD2*, *SLX4/FANCP*, *XRCC2/FANCU*, *ERCC4/FANCO* — также могут играть определенную роль в формировании

предрасположенности к развитию РМЖ и/или РЯ, однако встречаемость патогенных мутаций в этих генах и их вклад в онкологическую заболеваемость на порядок ниже по сравнению с *BRCA1/2* [27–29].

Третьим по значимости геном наследственного РМЖ является *PALB2 (FANCN)* [30]. Патогенные мутации *PALB2* встречаются с частотой ~ 1 % среди российских пациенток с РМЖ [11]. *PALB2*- и *BRCA2*-ассоциированные РМЖ демонстрируют заметное сходство в отношении своих биологических и клинических характеристик. Патогенные варианты в генах *ATM* и *CHEK2*

ассоциированы с двух- или трехкратным повышением риска РМЖ, но при этом существенный вклад в формирование предрасположенности к РЯ они не вносят [28]. Ассоциация с РМЖ была также продемонстрирована для генов *NBS1*, *BLM*, *RECQL*, *MRE11*, *RAD50*, *BARD1*, *ATRIP* и др., однако эти наблюдения отличаются меньшей воспроизводимостью [6, 31–34].

Зачастую неоплазмы молочной железы могут возникать в контексте полиорганных онкологических синдромов. Наиболее демонстративным примером является синдром Ли–Фраумени, связанный с наследованием мутаций гена *TP53*.

Таблица. Наиболее значимые гены, ассоциированные с повышенным риском рака молочной железы и яичника

Ген	Частота патогенных аллелей в популяции	Вклад в онкологическую заболеваемость
<i>BRCA1</i>	~ 0,1 %; > 1 % в некоторых популяциях с эффектом основателя	РМЖ: 1–3 %
		Серозная карцинома яичников высокой степени злокачественности: 15–30 %
<i>BRCA2</i>	~ 0,3 %; > 1 % в некоторых популяциях с эффектом основателя	РМЖ: 1–3 %
		Серозная карцинома яичников высокой степени злокачественности : 7–12 %
		Рак предстательной железы: 2–4 %
		Рак поджелудочной железы: 2–3 %
<i>PALB2</i>	~ 0,1 %	РМЖ: ~ 0,5–1 %; РЯ: 0,2–0,4 %
<i>CHEK2</i>	0,5–0,7 %	РМЖ: 0,5–2 %
		Умеренно повышенная частота среди пациентов с некоторыми другими неоплазмами (раком прямой кишки, щитовидной железы, предстательной железы, почки)
<i>ATM</i>	0,3–0,5 %	РМЖ: 0,5–0,8 %
		Умеренно повышенная частота среди пациентов с некоторыми другими неоплазмами (раком поджелудочной железы, легкого, предстательной железы)
<i>BRIP1</i>	~ 0,2 %	РЯ: ~1 %
<i>RAD51C</i>	~ 0,1 %	РЯ: 0,5 %
<i>RAD51D</i>	~ 0,1 %	РЯ: 0,5 %

Table. Top genes associated with breast and ovarian cancer risk

Gene	Frequency of pathogenic alleles in the population	Contribution to cancer incidence
<i>BRCA1</i>	~ 0.1 %; > 1% in some populations with founder effect	BC: 1-3 %
		High grade serous ovarian cancer: 15-30%.
<i>BRCA2</i>	~ 0.3 %; > 1 % in some populations with founder effect	BC: 1–3 %
		High grade serous ovarian cancer: 7-12%.
		Prostate cancer: 2-4
		Pancreatic cancer: 2-3
<i>PALB2</i>	~ 0.1 %	BC: ~ 0.5–1 %; OC: 0.2–0.4 %
<i>CHEK2</i>	0.5–0.7 %	BC: 0.5–2 %
		Moderately increased incidence in patients with certain other neoplasms (rectal, thyroid, prostate, kidney)
<i>ATM</i>	0.3–0.5 %	BC: 0.5–0.8 %
		Moderately increased incidence in patients with certain other neoplasms (rectal, thyroid, prostate, kidney)
<i>BRIP1</i>	~ 0.2 %	OC: ~1 %
<i>RAD51C</i>	~ 0.1 %	OC: 0.5 %
<i>RAD51D</i>	~ 0.1 %	OC: 0.5 %

TP53-ассоциированные РМЖ обычно диагностируют у очень молодых пациенток: медиана возраста манифестации РМЖ при синдроме Ли–Фраумени составляет 34 года [35]. Наследственные дефекты *TP53* могут обнаруживаться у пациенток со спорадическим РМЖ, не имеющих в личном или семейном анамнезе опухолей других органов [36, 37]. Другой редкий подтип наследственного РМЖ связан с наличием инактивирующих мутаций в гене Е-кадгерина (*CDH1*), предрасполагающих также к диффузному раку желудка; *CDH1*-ассоциированные РМЖ обычно имеют дольковый (лобулярный) гистологический подтип [28, 38]. У пациенток с синдромом Линча — наследственной предрасположенностью к колоректальному и эндометриальному раку, обусловленной дефектами генов репарации неспаренных оснований (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*, *EPCAM*) — РЯ развивается заметно чаще, чем в общей популяции [39]. В отличие от *BRCA1/2*-зависимых опухолей, РЯ, ассоциированные с этим синдромом, часто относятся к несерозным гистологическим типам. При синдроме Линча также несколько увеличен риск РМЖ [27, 39]. Повышенный риск РМЖ и РЯ характерен для синдрома Пейтца–Йегерса (мутации *STK11*), болезни Коудена (мутации *PTEN*), синдрома Горлина–Гольца (мутации *PTCH1*), а также *DICER1*-синдрома [27]. Экзомное секвенирование ДНК пациенток из семей со множественными случаями РЯ выявило несколько новых генов предрасположенности к данному заболеванию, в частности *ANKRD11*, *POLE*, *ERCC3* [40, 41]. В значительной доле случаев РМЖ и РЯ (по некоторым подсчетам — до 20 %) заболевание является результатом наследования неблагоприятной комбинации нескольких неаллельных генетических вариантов [42]. Так или иначе, около половины случаев РМЖ/РЯ с выраженными клиническими признаками наследственного ракового синдрома до сих пор не имеют генетического объяснения.

К числу наиболее успешных на сегодня стратегий поиска новых генов наследственного РМЖ и РЯ относят «кандидатный» подход и полногеномный анализ ДНК. В первом случае выполняют исследование потенциально патогенных мутаций в кодирующих последовательностях генов-кандидатов, отобранных по принципу функционального подобия *BRCA1/2* и их роли в контроле репарации ДНК. Во втором — анализируют геном целиком с помощью полноэкзомного (*whole exome sequencing*, WES) или полногеномного (*whole genome sequencing*, WGS) секвенирования; в качестве объекта при этом используют больных с клиническими признаками наследственного РМЖ и/или РЯ, у которых не выявлено патогенных вариантов

в известных генах онкологической предрасположенности. В таких экспериментах основной сложностью является интерпретация полученных результатов; приоритет отдается локусам с понятными онкологически значимыми функциями, такими как участие в распознавании и репарации повреждений ДНК, пролиферации и дифференцировке, апоптозе, регуляции метаболизма, ответе на гипоксию и т.д. [15, 33, 34, 43]. Однако, вопреки ожиданиям последних лет, поиски новых генов, сопоставимых с *BRCA1/2* по клинической значимости, до сих пор не увенчались успехом.

2. Диагностические и профилактические мероприятия для носительниц патогенных аллелей, ассоциированных с наследственными карциномами молочной железы и яичника

Диагностика наследственных форм РМЖ и РЯ является обязательным компонентом современной медицины. В отношении РМЖ допустимо использовать отбор по клиническим критериям, то есть выполнять ДНК-тестирование преимущественно в отношении тех пациенток, у которых имеются клинические признаки предрасположенности к заболеванию (молодой возраст (до 50 лет включительно) и/или присутствие множественных опухолей, и/или наличие онкологических заболеваний в семье, и/или трижды негативный статус рецепторов). В отношении РЯ диагностика должна предоставляться всем пациенткам, у которых опухоль характеризуется высокой степенью злокачественности [44]. В нашей стране достаточно выражен «эффект основателя», проявляющийся в относительно высокой частоте повторяющихся мутаций [7, 45]. Тем не менее, использование ПЦР-тестов позволяет выявлять лишь менее половины случаев носительства патогенных аллелей, поэтому современные стандарты ДНК-тестирования подразумевают использование секвенирования нового поколения [7]. Помимо *BRCA1* и *BRCA2*, в панели для ДНК-анализа целесообразно включать гены *PALB2* и *TP53* [11, 35–37].

Обнаружение мутации у пациентки с РМЖ или РЯ подразумевает обязательное генетическое обследование ее взрослых родственников (рис. 1). Согласно существующим алгоритмам, здоровым носительницам патогенных аллелей *BRCA1/2* рекомендуется с 18 лет регулярно проходить клиническое обследование молочных желез. У женщин в возрасте от 30 до 75 лет эта процедура должна дополняться регулярными МРТ-исследованиями и маммографией. Скрининг рака яичников включает ежегодное трансвагинальное ультразвуковое обследование и из-

мерение в крови сывороточного маркера СА-125 начиная с возраста 30–35 лет [46].

Женщинам с высоким риском РМЖ/РЯ рекомендована профилактическая операция [47]. Это связано с тем, что для носительниц патогенных вариантов в генах *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*, *TP53* и др. даже строгое соблюдение графика диагностических обследований не дает гарантии выявления рака на ранней стадии и хорошего результата лечения [48]. Гетерозиготным по мутациям *BRCA1/2* женщинам рекомендуется выполнять профилактическую сальпингоофорэктомию в возрасте 35–45 лет [49]. Данное вмешательство обосновано низкой клинической эффективностью скрининга РЯ, а также отсутствием жизненной необходимости в сохранении яичников у женщин, вступающих во вторую половину жизни. Польза от операций по снижению риска подтверждена статистическими данными, однако этот опыт в основном ограничен здоровыми родственниками онкологических больных, гетерозиготных по «раковым» мутациям [50, 51].

3. Цитостатическая и таргетная терапия

Вплоть до второго десятилетия XXI века молекулярная генетика и диагностика рака оставалась «экзотической» дисциплиной для многих практикующих онкологов. Это было связано с относительной редкостью отчетливо распознаваемых наследственных синдромов и невозможностью применить результаты генетических тестов на практике. Открытие особых фенотипических и молекулярных свойств наследственных карцином, ассоциированных с лекарственной чувствительностью новообразований, заметно усилило практическую значимость данной области науки [52].

Как уже упоминалось, РМЖ и РЯ, обусловленные мутациями *BRCA1/2*, обычно возникают в результате соматической инактивации второго «нормального» аллеля поврежденного гена. Как следствие, такие клетки неспособны к репарации двунитевых разрывов ДНК и поэтому уязвимы для повреждающих ДНК препаратов — соединений платины, митомицина С, бифункциональных алкилирующих агентов и ингибиторов PARP (PARPi) [53]. Эти рассуждения получили подтверждение в ряде масштабных клинических испытаний: было показано, что платиносодержащие схемы высокоэффективны в отношении *BRCA1/2*-ассоциированных РМЖ/РЯ [53]. Комбинированное применение цисплатина или карбоплатина и митомицина С приводит к заметному улучшению результатов лечения у пациенток — носительниц патогенных вариантов *BRCA1* [54]. PARPi были одобрены для терапии наследственных злокачественных опухолей молочной железы, яичников,

поджелудочной железы и предстательной железы [55]. В целом опухоли, которые развиваются у носителей любых патогенных вариантов *BRCA1* или *BRCA2*, демонстрируют более высокую чувствительность к ДНК-повреждающим препаратам по сравнению со спорадическими фенокопиями. Однако в литературе появляются сообщения о том, что локализация мутации в гене может определять различия в чувствительности к общепринятым схемам терапии [56]. Например, считается, что повреждения, локализованные ближе к 5'-концу (N-концевой участок белка) последовательности гена, существенно нарушают убиквитин-лигазную функцию *BRCA1* и его транспорт внутрь ядра — это приводит к экстремальной восприимчивости к повреждающему действию платины [56].

Закономерности, описанные на примере *BRCA1/2*, не всегда могут быть применимы к другим генам гомологичной рекомбинации, поскольку не все из них ассоциированы с двухударным механизмом развития опухолей. Более того, даже подтвержденные случаи биаллельной инактивации некоторых генов репарации ДНК (например, *ATM* или *CHEK2*) не всегда связаны с повышенной чувствительностью к производным платины или PARPi [57].

Молекулярные особенности наследственных раков часто имеют клиническое значение и в отношении их спорадических фенокопий. Например, чувствительность к цисплатину и PARPi была первоначально описана в *BRCA1/2*-ассоциированных карциномах. Впоследствии оказалось, что существуют *BRCA1/2*-негативные опухоли с похожими свойствами — особым профилем хромосомной нестабильности (*genomic scar*), дефицитом гомологичной рекомбинации и чувствительностью к ДНК-повреждающим препаратам; этот фенотип получил название BRCAness (BRCA-подобность) [58]. В этом случае нарушение функции *BRCA1/2* связано с какими-либо внутриопухолевыми событиями: эпигенетической модификацией, соматическими микромутациями или мутациями генов, взаимодействующих с *BRCA1/2* [58].

Выводы и перспективы

Вовлечение в программы геномного скрининга большого числа здоровых женщин приводит к тому, что обнаруживается множество бессимптомных носительниц патогенных мутаций; такие люди предрасположены к развитию серьезного заболевания, но при этом могут оставаться здоровыми до преклонного возраста. Практически все обновленные оценки пенетрантности РМЖ-ассоциированных мутаций оказались значительно ниже, чем предполагалось ранее, и, наоборот,

популяционная частота некоторых патогенных аллелей многократно превышает наблюдаемую частоту соответствующих генетических заболеваний [5–7]. Эти сведения ставят под сомнение целесообразность профилактических хирургических вмешательств для здоровых носительниц мутаций, выявленных в ходе популяционного скрининга, у которых нет семейного онкологического анамнеза. Разработка методов нехирургической профилактики развития опухолей у здоровых носителей патогенных аллелей является еще одним приоритетом исследований в данной области.

Почти все известные на сегодня синдромы предрасположенности к раку являются аутосомно-доминантными [1]. Эта особенность, по-видимому, отчасти объясняется трудностями в семейных исследованиях частых видов опухолей. Практически все «классические» генетические патологии являются крайне редкими (орфанными) заболеваниями, поэтому появление даже двух пациентов с уникальным фенотипом в одной семье/родословной или в одном районе сразу же распознается практикующими врачами или клиническими исследователями [46]. В случае рецессивного наследования предрасположенности к частому онкологическому заболеванию, например, РМЖ оба родителя являются бессимптомными гетерозиготными носителями рецессивного предрасполагающего аллеля. «Гомозиготные» заболевшие потомки в этом случае будут отрицать наличие в семье онкологического анамнеза, следовательно, шансов отличить этих людей от спорадических фенокопий практически нет [59]. Систематическое секвенирование образцов ДНК онкологических больных безотносительно их семейной истории поможет выявить примеры рецессивной предрасположенности к распространенным видам рака, таким как РМЖ и РЯ. Привлечение в скрининг представителей популяций с выраженным эффектом основателя и высокой частотой повторяющихся мутаций может облегчить работу в этом направлении.

Большая часть онкологических исследований направлена на идентификацию aberrаций в кодирующих областях генов, сопровождающихся несомненной инактивацией соответствующего белка — нонсенс-мутаций, сдвигов рамки считывания, нарушений сплайсинга. Оценка потенциальной патогенности других вариантов — миссенс-мутаций, aberrаций в регуляторных областях, синонимичных замен — значительно затруднена. Существует потребность в эффективных биоинформатических и экспериментальных подходах, позволяющих разграничить функционально значимые патогенные мутации и нейтральные генные варианты.

И, наконец, большинство генов наследственного РМЖ и РЯ были идентифицированы в ходе

изучения пациенток, проживающих в Северной Америке или Западной Европе. Для генетических заболеваний в наибольшей степени характерны этнические вариации — это связано с тем, каждая нация обладает уникальным набором патогенных аллелей. Анализ ранее не изученных популяций может привести к открытию новых клинически значимых локусов, ассоциированных с РМЖ и РЯ [45, 60].

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Работа поддержана грантом РФФ 22-15-00266.

Funding

This work was supported by the Russian Science Foundation (grant 22-15-00266).

Участие авторов

Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи.

Authors' contributions

All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Imyanitov E.N., Kuligina E.S., Sokolenko A.P., et al. Hereditary cancer syndromes. *World J Clin Oncol.* 2023; 14(2): 40-68.-DOI: 10.5306/wjco.v14.i2.40.
2. Suspitsin E.N., Imyanitov E.N. Hereditary conditions associated with elevated cancer risk in childhood. *Biochemistry (Mosc).* 2023; 88(7): 880-891.-DOI: 10.1134/S0006297923070039.
3. Sharma R., Lewis S., Wlodarski M.W. DNA Repair syndromes and cancer: insights into genetics and phenotype patterns. *Front Pediatr.* 2020; 8: 570084.-DOI: 10.3389/fped.2020.570084.
4. Adam M.P., Feldman J., Mirzaa G.M., et al., editors. GeneReviews®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle. 1993-2024.-URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1116/>.
5. Breast Cancer Association Consortium; Dorling L., Carvalho S., et al. Breast cancer risk genes - association analysis in more than 113,000 women. *N Engl J Med.* 2021; 384: 428-439.-DOI: 10.1056/NEJMoa1913948.
6. Hu C., Hart S.N., Gnanaolivu R., et al. A population-based study of genes previously implicated in breast cancer. *N Engl J Med.* 2021;384(5):440-451.-DOI: 10.1056/NEJMoa2005936.
7. Sokolenko A.P., Sokolova T.N., Ni V.I., et al. Frequency and spectrum of founder and non-founder BRCA1 and BRCA2 mutations in a large series of Russian breast cancer and ovarian cancer patients. *Breast Cancer Res Treat.* 2020; 184(1): 229-235.-DOI: 10.1007/s10549-020-05827-8.
8. Mersch J., Jackson M.A., Park M., et al. Cancers associated with BRCA1 and BRCA2 mutations other than breast

- and ovarian. *Cancer*. 2015; 121(2): 269-75.-DOI: 10.1002/cncr.29041.
9. Knudson A.G. Jr. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1971; 68(4): 820-3.-DOI: 10.1073/pnas.68.4.820.
 10. Maxwell K.N., Wubbenhorst B., Wenz B.M., et al. BRCA locus-specific loss of heterozygosity in germline BRCA1 and BRCA2 carriers. *Nat Commun*. 2017; 8(1): 319.-DOI: 10.1038/s41467-017-00388-9.
 11. Preobrazhenskaya E.V., Shleykina A.U., Gorustovich O.A., et al. Frequency and molecular characteristics of PALB2-associated cancers in Russian patients. *Int J Cancer*. 2021; 148(1): 203-210.-DOI: 10.1002/ijc.33317.
 12. Iyevleva A.G., Aleksakhina S.N., Sokolenko A.P., et al. Somatic loss of the remaining allele occurs approximately in half of CHEK2-driven breast cancers and is accompanied by a border-line increase of chromosomal instability. *Breast Cancer Res Treat*. 2022; 192(2): 283-291.-DOI: 10.1007/s10549-022-06517-3.
 13. Peri S., Caretti E., Tricarico R., et al. Haploinsufficiency in tumor predisposition syndromes: altered genomic transcription in morphologically normal cells heterozygous for VHL or TSC mutation. *Oncotarget*. 2017; 8(11): 17628-17642.-DOI: 10.18632/oncotarget.12192.
 14. McDonnell J.E., Gild M.L., Clifton-Bligh R.J., et al. Multiple endocrine neoplasia: an update. *Intern Med J*. 2019; 49: 954-961.-DOI: 10.1111/imj.14394.
 15. Kuligina E.S., Sokolenko A.P., Bizin I.V., et al. Exome sequencing study of Russian breast cancer patients suggests a predisposing role for USP39. *Breast Cancer Res Treat*. 2020; 179(3): 731-742.-DOI: 10.1007/s10549-019-05492-6.
 16. Poulsen L.M., Bisgaard M.L. MUTYH Associated Polyposis (MAP). *Current Genomics*. 2008; 9: 420-435.-DOI: 10.2174/138920208785699562.
 17. Magrin L., Fanale D., Brando C., et al. POLE, POLD1, and NTHL1: the last but not the least hereditary cancer-predisposing genes. *Oncogene*. 2021; 40(40): 5893-5901.-DOI: 10.1038/s41388-021-01984-2.
 18. Brown G.R., Simon M., Wentling C., et al. A review of inherited cancer susceptibility syndromes. *JAAPA*. 2020; 33(12): 10-16.-DOI: 10.1097/01.JAA.0000721648.46099.2c.
 19. Whitworth J., Smith P.S., Martin J.E., et al. Comprehensive cancer-predisposition gene testing in an adult multiple primary tumor series shows a broad range of deleterious variants and atypical tumor phenotypes. *Am J Hum Genet*. 2018; 103(1): 3-18.-DOI: 10.1016/j.ajhg.2018.04.013.
 20. Breast Cancer Association Consortium; Mavaddat N., Dorling L., et al. Pathology of tumors associated with pathogenic germline variants in 9 breast cancer susceptibility genes. *JAMA Oncol*. 2022; 8(3): e216744.-DOI: 10.1001/jamaoncol.2021.6744.
 21. Fierheller C.T., Alenezi W.M., Tonin P.N. The genetic analyses of french Canadians of quebec facilitate the characterization of new cancer predisposing genes implicated in hereditary breast and/or ovarian cancer syndrome families. *Cancers (Basel)*. 2021; 13: 3406.-DOI: 10.3390/cancers13143406.
 22. Lheureux S., Go-URLey C., Vergote I., Oza A.M. Epithelial ovarian cancer. *Lancet*. 2019; 393: 1240-1253.-DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32552-2.
 23. Loibl S., Poortmans P., Morrow M., et al. Breast cancer. *Lancet*. 2021; 397(10286): 1750-1769.-DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32381-3.
 24. Kuchenbaecker K.B., Hopper J.L., Barnes D.R., et al. Risks of breast, ovarian, and contralateral breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *JAMA*. 2017; 317(23): 2402-2416.-DOI: 10.1001/jama.2017.7112.
 25. Rebbeck T.R., Mitra N., Wan F., et al. Association of type and location of BRCA1 and BRCA2 mutations with risk of breast and ovarian cancer. *JAMA*. 2015; 313(13): 1347-61.-DOI: 10.1001/jama.2014.5985.
 26. Milne R.L., Antoniou A.C. Modifiers of breast and ovarian cancer risks for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Endocr Relat Cancer*. 2016; 23: 69-84.-DOI: 10.1530/ERC-16-0277.
 27. Pietragalla A., Arcieri M., Marchetti C., et al. Ovarian cancer predisposition beyond BRCA1 and BRCA2 genes. *Int J Gynecol Cancer*. 2020; 30(11): 1803-1810.-DOI: 10.1136/ijgc-2020-001556.
 28. Colas C., Golmard L., de Pauw A., et al. "Decoding hereditary breast cancer" benefits and questions from multi-gene panel testing. *Breast*. 2019; 45: 29-35.-DOI: 10.1016/j.breast.2019.01.002.
 29. Yang X., Song H., Leslie G., et al. Ovarian and breast cancer risks associated with pathogenic variants in RAD51C and RAD51D. *J Natl Cancer Inst*. 2020; 112(12): 1242-1250.-DOI: 10.1093/jnci/djaa030.
 30. Antoniou A.C., Foulkes W.D., Tischkowitz M. Breast-cancer risk in families with mutations in PALB2. *N Engl J Med*. 2014; 371(17): 1651-2.-DOI: 10.1056/NEJMc1410673.
 31. Dong L., Zhang H., Zhang H., et al. The mutation landscape of multiple cancer predisposition genes in Chinese familial/hereditary breast cancer families. *Cancer Biol Med*. 2021; 19(6): 850-70.-DOI: 10.20892/j.issn.2095-3941.2021.0011.
 32. Neidhardt G., Hauke J., Ramser J., et al. Association between loss-of-function mutations within the FANCM gene and early-onset familial breast cancer. *JAMA Oncol*. 2017; 3(9): 1245-1248.-DOI: 10.1001/jamaoncol.2016.5592.
 33. Felicio P.S., Grasel R.S., Campacci N., et al. Whole-exome sequencing of non-BRCA1/BRCA2 mutation carrier cases at high-risk for hereditary breast/ovarian cancer. *Hum Mutat*. 2021; 42(3): 290-299.-DOI: 10.1002/humu.24158.
 34. Koivuluoma S., Tervasmäki A., Kauppila S., et al. Exome sequencing identifies a recurrent variant in SERPINA3 associating with hereditary susceptibility to breast cancer. *Eur J Cancer*. 2021; 143: 46-51.-DOI: 10.1016/j.ejca.2020.10.033.
 35. Shin S.J., Dodd-Eaton E.B., Peng G., et al. Penetrance of different cancer types in families with li-fraumeni syndrome: a validation study using multicenter cohorts. *Cancer Res*. 2020; 80: 354-360.-DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-19-0728.
 36. Rana H.Q., Gelman R., LaDuca H., et al. Differences in TP53 mutation carrier phenotypes emerge from panel-based testing. *J Natl Cancer Inst*. 2018; 110: 863-870.-DOI: 10.1093/jnci/djy001.
 37. Kratz C.P., Freycon C., Maxwell K.N., et al. Analysis of the li-fraumeni spectrum based on an international germline TP53 variant data set: an international agency for research on cancer TP53 database analysis. *JAMA Oncol*. 2021; 7: 1800-1805.-DOI: 10.1001/jamaoncol.2021.4398.
 38. Corso G., Montagna G., Figueiredo J., et al. Hereditary gastric and breast cancer syndromes related to CDH1 germline mutation: a multidisciplinary clinical review. *Cancers (Basel)*. 2020; 12: 1598.-DOI: 10.3390/cancers12061598.
 39. Bucksch K., Zachariae S., Aretz S., et al. Cancer risks in Lynch syndrome, Lynch-like syndrome, and familial colorectal cancer type X: a prospective cohort study. *BMC Cancer*. 2020; 20(1): 460.-DOI: 10.1186/s12885-020-06926-x.
 40. Zhu Q., Zhang J., Chen Y., et al. Whole-exome sequencing of ovarian cancer families uncovers putative predisposition genes. *Int J Cancer*. 2020; 146: 2147-2155.-DOI: 10.1002/ijc.32545.
 41. Stradella A., Del Valle J., Rofes P., et al. ERCC3, a new ovarian cancer susceptibility gene? *Eur J Cancer*. 2020; 141: 1-8.-DOI: 10.1016/j.ejca.2020.09.023.

42. Roberts E., Howell S., Evans D.G. Polygenic risk scores and breast cancer risk prediction. *Breast*. 2023; 67: 71-77.-DOI: 10.1016/j.breast.2023.01.003.
43. Соколенко А.П., Бройде Р.В., Ни В.И., et al. Поиск новых генов наследственного рака яичника посредством полноэкзомного анализа пациенток, продемонстрировавших выраженный ответ на платиносодержащую терапию. *Вопросы онкологии*. 2023; 69(4): 676-683.-DOI: 10.37469/0507-3758-2023-69-4-676-683. [Sokolenko A.P., Broyde R.V., Ni V.I., et al. Search for novel hereditary ovarian cancer susceptibility genes through whole-exome sequencing of responders to platinum-based therapy. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2023; 69(4): 676-683.-DOI: 10.37469/0507-3758-2023-69-4-676-683 (In Rus)].
44. Имянитов Е.Н., Филипенко М.Л., Кекеева Т.В., Демидова И.А. Практические аспекты тестирования наследственных мутаций в генах BRCA1/2: позиция Межрегиональной организации молекулярных генетиков в онкологии и онкогематологии. *Вопросы онкологии*. 2022; 68: 260-266.-DOI: 10.37469/0507-3758-2022-68-3-260-266. [Imyanitov E.N., Filipenko M.L., Kekeyeva T.V., Demidova I.A. Practical aspects of BRCA1/2 testing: position of the Russian society of molecular geneticists in oncology and oncohematology. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2022; 68: 260-266.-DOI: 10.37469/0507-3758-2022-68-3-260-266 (In Rus)].
45. Sokolenko A.P., Bakaeva E.K., Venina A.R., et al. Ethnicity-specific BRCA1, BRCA2, PALB2, and ATM pathogenic alleles in breast and ovarian cancer patients from the North Caucasus. *Breast Cancer Res Treat*. 2024; 203(2): 307-315.-DOI: 10.1007/s10549-023-07135-3.
46. Samadder N.J., Baffy N., Giridhar K.V., et al. Hereditary cancer syndromes-a primer on diagnosis and management, part 2: gastrointestinal cancer syndromes. *Mayo Clin Proc*. 2019; 94: 1099-1116. 10.1016/j.mayocp.2019.01.042.
47. Poupstis A., Swafe L., Patwardhan M., Stavrika C. Surgical and Systemic Treatment of Hereditary Breast Cancer: A Mini-Review With a Focus on BRCA1 and BRCA2 Mutations. *Front Oncol*. 2020;10:553080.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.553080>.
48. Møller P., Stormorken A., Jonsrud C., et al. Survival of patients with BRCA1-associated breast cancer diagnosed in an MRI-based surveillance program. *Breast Cancer Res Treat*. 2013; 139: 155-161.-DOI: 10.1007/s10549-013-2540-z.
49. Jacobson M., Coakley N., Bernardini M., et al. Risk reduction strategies for BRCA1/2 hereditary ovarian cancer syndromes: a clinical practice guideline. *Hered Cancer Clin Pract*. 2021; 19: 39.-DOI: 10.1186/s13053-021-00196-9.
50. Eleje G.U., Eke A.C., Ezebialu I.U., et al. Risk-reducing bilateral salpingo-oophorectomy in women with BRCA1 or BRCA2 mutations. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018; 8: CD012464.-DOI: 10.1002/14651858.CD012464.pub2.
51. Heemskerk-Gerritsen B.A.M., Jager A., Koppert L.B., et al. Survival after bilateral risk-reducing mastectomy in healthy BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Breast Cancer Res Treat*. 2019; 177: 723-733.-DOI: 10.1007/s10549-019-05345-2.
52. Iyevleva A.G., Imyanitov E.N. Cytotoxic and targeted therapy for hereditary cancers. *Hered Cancer Clin Pract*. 2016; 14: 17.-DOI: 10.1186/s13053-016-0057-2.
53. Imyanitov E.N. Cytotoxic and targeted therapy for BRCA1/2-driven cancers. *Hered Cancer Clin Pract*. 2021; 19: 36.-DOI: 10.1186/s13053-021-00193-y.
54. Gorodnova T.V., Sokolenko A.P., Kondratiev S.V., et al. Mitomycin C plus cisplatin for systemic treatment of recurrent BRCA1-associated ovarian cancer. *Invest New Drugs*. 2020; 38: 1872-1878.-DOI: 10.1007/s10637-020-00965-8.
55. Chan C.Y., Tan K.V., Cornelissen B. PARP Inhibitors in Cancer Diagnosis and Therapy. *Clin Cancer Res*. 2021; 27: 1585-1594.-DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-2766.
56. Le Page C., Amuzu S., Rahimi K., et al. Lessons learned from understanding chemotherapy resistance in epithelial tubo-ovarian carcinoma from BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Semin Cancer Biol*. 2021; 77: 110-126.-DOI: 10.1016/j.semcancer.2020.08.005.
57. Stopsack K.H. Efficacy of PARP Inhibition in metastatic castration-resistant prostate cancer is very different with non-BRCA DNA repair alterations: reconstructing prespecified endpoints for cohort b from the phase 3 PROfound trial of olaparib. *Eur Urol*. 2021; 79: 442-445.-DOI: 10.1016/j.eururo.2020.09.024.
58. Byrum A.K., Vindigni A., Mosammaparast N. Defining and Modulating 'BRCAness'. *Trends Cell Biol*. 2019; 29(9): 740-751.-DOI: 10.1016/j.tcb.2019.06.005.
59. Kuligina E.Sh., Sokolenko A.P., Mitiushkina N.V., et al. Value of bilateral breast cancer for identification of rare recessive at-risk alleles: evidence for the role of homozygous GEN1 c.2515_2519delAAGTT mutation. *Fam Cancer*. 2013; 12: 129-132.-DOI: 10.1007/s10689-012-9575-x.
60. Yadav S., LaDuca H., Polley E.C., et al. Racial and ethnic differences in multigene hereditary cancer panel test results for women with breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2021; 113: 1429-1433.-DOI: <https://doi.org/10.1093/jnci/djaa167>.

Поступила в редакцию / Received / 26.08.2024
 Прошла рецензирование / Reviewed / 23.09.2024
 Принята к печати / Accepted for publication / 19.12.2024

Сведения об авторах / Author's information / ORCID

Екатерина Шотовна Кулигина / Ekaterina Sh. Kuligina / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2396-6540>.
 Юлий Андреевич Горгуль / Yuliy A. Gorgul / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5686-2871>.
 Григорий Аркадьевич Янус / Grigory A. Yanus / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9844-4536>.
 Софья Владимировна Баскина / Sofia V. Baskina / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0009-9884-3607>.
 Евгения Витальевна Белогубова / Evgenia V. Belogubova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2658-3860>.
 Айгуль Рифовна Венина / Aigul R. Venina / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6504-8636>.
 Алексей Михайлович Беляев / Alexey M. Belyaev / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5580-4821>.
 Александр Викторович Того / Alexandr V. Togo / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3830-8364>.
 Евгений Наумович Имянитов / Evgeny N. Imyanitov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4529-7891>.
 Анна Петровна Соколенко / Anna P. Sokolenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6304-1609>.

