

УДК: 616.19-006:575.224:616-097  
СУТ БЕЗИ САРАТОНИДА BRCA1/BRCA2 МУТАЦИЯЛАРИНИНГ КЛИНИК-АҲАМИЯТИ  
(Адабиётлар шархи)

*Асрарова Гузал Дилмурадовна.<sup>1</sup>,  
Усманов Бекзод Байматович<sup>1, 2</sup>, т.ф.д.  
Махмудова Нигора Эркиновна<sup>1</sup>, т.ф.д.  
Убайдуллаева Марьям Жулдасбаевна<sup>1</sup>,  
Авезов Нодир Шакирович<sup>3</sup> т.ф.н.*

*Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт  
маркази<sup>1</sup>; ТДТУ онкология, онкогематология ва радиология кафедраси<sup>2</sup>, Тошкент  
фармацевтика институти<sup>3</sup>.*

### **Аннотация**

**Тадқиқот мақсади** – BRCA1 ва BRCA2 генларидаги мутацияларнинг кўкрак беzi саратони ривожланишидаги аҳамиятига бағишланган илмий ва тиббий адабиётларни таҳлил қилишдан иборат.

**Материал ва усуллар** – мазкур мавзуга оид замонавий илмий манбалар ва клиник тадқиқотлар таҳлил қилинди, хусусан BRCA1/2 генларидаги мутациялар билан боғлиқ юқори хавф омиллари ўрганилди.

**Натижалар ва муҳокама** – кўкрак беzi саратони аёллар орасида энг кўп учрайдиган хавфли ўсмалардан бири ҳисобланади. Маълумотларга кўра, унинг 5–10% ҳолатлари ирсий омиллар билан боғлиқ. Ҳозирги кунда ушбу касаллик ривожланишига олиб келувчи 1000 дан ортиқ генетик мутациялар маълум. BRCA1 ва BRCA2 генларидаги ўзгаришлар кўкрак беzi саратони хавфини кескин оширади ва тахминан 30% ҳолатларда кузатилади. Ушбу генларнинг физиологик функцияси бузилганда ДНК репарацияси жараёни издан чиқади, бу эса хужайраларда мутациялар тўпланишига, назоратсиз пролиферацияга ва апоптоз жараёнининг бузилишига олиб келади.

**Хулоса** – онкологик касалликларда тиббий-генетик маслаҳатга ўз вақтида мурожаат қилиш муҳим аҳамиятга эга. Ирсий саратони аниқлаш даволаш тактикасини ўзгартириш, индивидуал ёндашувни қўллаш ва зарурат ҳолларда профилактик жарроҳлик амалиётларини режалаштириш имконини беради. Адабиётларга кўра, ирсий кўкрак беzi саратонини аниқ генетик идентификация қилиш ва шахсийлаштирилган терапияни қўллаш орқали беморлар ўлими кўрсаткичини сезиларли даражада, ҳатто 90% гача камайтириш мумкин. Шу боис генетик тестлаш онкологик беморларни самарали даволашда муҳим инструмент сифатида қаралади.

**Калит сўзлар:** BRCA1, BRCA2, ген мутациялари, ирсий саратони, кўкрак беzi саратони, PIK3CA, ctDNA, ESR1.

### **Аннотация**

**Цель исследования** – анализ научной и медицинской литературы, посвящённой значению мутаций генов BRCA1 и BRCA2 в развитии рака молочной железы.

**Материалы и методы** – проведён анализ современных научных источников и клинических исследований по данной тематике, в частности изучены факторы высокого риска, связанные с мутациями генов BRCA1/2.

**Результаты и обсуждение** – рак молочной железы является одним из наиболее распространённых злокачественных новообразований среди женщин. По имеющимся данным, около 5–10% случаев заболевания связаны с наследственными факторами. В настоящее время известно более 1000 генетических мутаций, способствующих развитию

данного заболевания. Изменения в генах BRCA1 и BRCA2 значительно повышают риск развития рака молочной железы и наблюдаются приблизительно в 30% случаев. При нарушении физиологической функции этих генов происходит сбой процесса репарации ДНК, что приводит к накоплению мутаций в клетках, неконтролируемой пролиферации и нарушению процессов апоптоза.

**Заключение** – Своевременное направление пациентов на медико-генетическое консультирование играет существенную роль в системе оказания онкологической помощи. Определение наследственной природы опухолевого процесса позволяет оптимизировать лечебную стратегию, реализовать персонализированный подход к терапии и, при наличии показаний, рассмотреть возможность проведения профилактических хирургических вмешательств. По данным современных исследований, точная молекулярно-генетическая верификация наследственного рака молочной железы и применение индивидуализированной терапии способны существенно уменьшить уровень смертности среди пациентов, достигая снижения показателей до 90%. В этой связи генетическое тестирование рассматривается как один из ключевых инструментов повышения эффективности лечения онкологических больных.

**Ключевые слова:** BRCA1, BRCA2, генные мутации, наследственный рак, рак молочной железы, PIK3CA, ESR1, ctDNA.

#### **Abstract**

**Objective** – to analyze scientific and medical literature devoted to the significance of BRCA1 and BRCA2 gene mutations in the development of breast cancer.

**Materials and methods** – modern scientific sources and clinical studies related to this topic were analyzed, particularly high-risk factors associated with BRCA1/2 gene mutations were investigated.

**Results and discussion** – breast cancer is one of the most common malignant tumors among women. According to available data, approximately 5–10% of cases are associated with hereditary factors. Currently, more than 1,000 genetic mutations contributing to the development of this disease have been identified. Alterations in the BRCA1 and BRCA2 genes significantly increase the risk of breast cancer and are observed in approximately 30% of cases. When the physiological function of these genes is impaired, the DNA repair process is disrupted, leading to the accumulation of mutations in cells, uncontrolled proliferation, and impaired apoptosis.

**Conclusion** – early consultation with medical genetics specialists plays a crucial role in the management of oncological diseases. Determining the hereditary nature of cancer enables clinicians to adjust therapeutic strategies, apply personalized treatment approaches, and consider preventive surgical procedures when indicated. Evidence from the literature suggests that precise genetic identification of hereditary breast cancer, combined with individualized therapy, can substantially decrease mortality rates, in some cases by as much as 90%. Consequently, genetic testing is regarded as an essential component of effective cancer care.

**Keywords:** BRCA1, BRCA2, gene mutations, hereditary cancer, breast cancer, PIK3CA, ctDNA, ESR1.

**Кириш:** Кўкрак беши саратони (КБС) ҳозирги кунда аёллар саломатлигига жиддий таҳдид солувчи онкологик касалликлардан бири ҳисобланади. У нафақат тиббий, балки ижтимоий аҳамиятга эга бўлган муаммо сифатида қаралади, чунки унинг тарқалиш даражаси ва ўлим кўрсаткичлари кўплаб мамлакатларда юқори бўлиб қолмоқда. GLOBOCAN ташкилотининг 2022-йилги маълумотларига кўра дунё бўйича 2296840 та (жами ўсmalarнинг 11.5% и) сут беши саратони касаллиги аниқланган бўлиб, барча ўсма

касалликлари ичида ўпка саратонидан кейин иккинчи ўринда туради. Ушбу касалликнинг тахминан 5–10% ҳолатлари ирсий шаклга эга [1]. Айниқса, BRCA1 ва BRCA2 генларидаги мутациялар билан боғлиқ ирсий кўкрак беши саратони ҳолатлари умумий ирсий ҳолатларнинг салмоқли қисмини ташкил қилиб, 30% гача етади [2]. Маълумотларга кўра, кўкрак беши саратонининг муайян қисми ирсий омиллар билан боғлиқ бўлиб, бу ҳолатлар одатда генетик ўзгаришлар билан изоҳланади. Айниқса, BRCA1 ва BRCA2 генларидаги мутациялар ушбу касаллик ривожланиш хавфини сезиларли даражада ошириши билан аҳамиятли ҳисобланади. Ушбу генлардаги нуқсонлар ҳужайраларда генетик барқарорликнинг бузилишига олиб келиши ва натижада хавфли ўсмалар шаклланишига замин яратиши мумкин.

**Материал ва методлар:** Ушбу иш доирасида BRCA1 ва BRCA2 генларидаги мутацияларнинг клиник аҳамиятини баҳолаш мақсадида сўнгги йилларда чоп этилган илмий манбалар таҳлил қилинди. Таҳлил жараёнида халқаро журналлардаги мақолалар, клиник тавсиялар ва эпидемиологик маълумотлар ўрганилди. Адабиётлар танлашда долзарблик, ишончлилиқ ва методологик сифат асосий мезон сифатида қабул қилинди. Олинган маълумотлар таққослаш ва умумлаштириш усуллари ёрдамида таҳлил қилинди.

**Натижалар ва муҳокама:** Адабиётлар таҳлили натижалари кўрсатишича, кўкрак беши саратони аёллар ўртасида энг кўп учрайдиган хавфли ўсмалардан бири ҳисобланади. Бу касалликнинг муайян қисми ирсий омиллар билан боғлиқ бўлиб, бундай ҳолатларда генетик мутациялар асосий роль ўйнайди. Маълумотларга кўра, кўкрак беши саратони ҳолатларининг тахминан 5–10% қисми ирсий характерга эга. Бундай ҳолатларда кўпинча BRCA1 ёки BRCA2 генларидаги ўзгаришлар аниқланади. Ушбу мутациялар аутосом-доминант типда мерос қилинади, яъни бир оилада бир неча авлод вакилларида кузатилиши мумкин.

BRCA1 ва BRCA2 генлари нормал ҳолатда ҳужайраларда ДНКнинг шикастланган қисмларини тиклаш жараёнларини назорат қилади. Бу функция ҳужайраларда генетик барқарорликни сақлаш учун муҳим ҳисобланади. Агар ушбу генларда мутация юзага келса, ДНК репарацияси жараёни самарасиз бўлиб қолиши мумкин [2,4-6]. Ушбу шакл одатда аутосом-доминант типда мерос қилинади, шу сабабли мутация ташувчилари сифатида ҳам аёллар, ҳам эркеклар иштирок этиши мумкин. BRCA1 ва BRCA2 генларида мутация мавжуд бўлган шахсларда нафақат кўкрак беши саратони ривожланиш хавфи юқори бўлади, балки бошқа орган ва тизимларга тааллуқли хавфли ўсмалар пайдо бўлиш эҳтимоли ҳам сезиларли даражада ошади. Жумладан, бундай беморларда тухумдон саратони, ошқозон, ошқозон ости беши, йўғон ичак ўсмалари ҳамда меланома каби онкологик касалликлар ривожланиш хавфи кузатилиши мумкин [2, 7–9].

**BRCA1 гени** 17-хромосоманинг узун елкасида, яъни 17q21 локусида жойлашган бўлиб, унинг таркиби 22 та кодловчи ҳамда 2 та кодламайдиган экзондан иборат. Мазкур ген ўсма-супрессор генлар қаторига киради ва унинг асосий вазифаси ҳужайраларда малигнизация жараёни ривожланишини чеклашдан иборат. Бу функция ген экспрессияси натижасида ҳосил бўладиган оқсил орқали таъминланади. BRCA1 оқсили тахминан 1863 та аминокислота қолдиғидан ташкил топган [10]. BRCA1 оқсили эстроген рецепторлари гени экспрессиясини тормозлаш орқали кўкрак беши ҳужайраларининг ортиқча кўпайишини чеклашда муҳим аҳамиятга эга. Шу билан бирга, мазкур ген бир қатор асосий биологик жараёнларда фаол иштирок этади, жумладан ҳужайра циклининг назорати ва регуляцияси, митотик веретено шаклланиши, центросомаларнинг кўпайиши, ДНКнинг икки занжирли шикастланишларини тиклаш ҳамда апоптоз механизмларини фаоллаштириш жараёнларида иштирок этади. Ушбу функциялар BRCA1 генининг геном барқарорлигини таъминлашда муҳим рол ўйнашини кўрсатади [3].

**BRCA2 гени** 13-хромосоманинг узун елкасида, яъни 13q12.3 локусида жойлашган бўлиб, у ҳам ўсма-супрессор генлар гуруҳига мансуб ҳисобланади. Мазкур ген 26 та кодловчи ва 1 та кодламайдиган экзондан ташкил топган. BRCA2 гени экспрессияси натижасида ҳосил бўладиган оқсил 3418 та аминокислота қолдиғидан иборат бўлиб, унинг асосий вазифаларидан бири RAD51 оқсилнинг ҳужайра ядросидаги жойлашувини тартибга солишдан иборат [3, 11]. Бу механизм гомологик рекомбинация орқали ДНКни тиклаш жараёнининг самарали амалга ошишида муҳим аҳамият касб этади. “BRCA” атамаси инглиз тилидаги “Breast Cancer” иборасидан келиб чиққан бўлиб, ушбу генларнинг кўкрак беши саратони билан чамбарчас боғлиқлигини ифодалайди.

BRCA1 ва BRCA2 генларининг нормал функцияси бузилганда ДНК шикастланишларини тиклаш жараёни издан чиқади. Бу эса ҳужайраларда мутациялар тўпланишига олиб келади ва ҳужайра циклини назорат қилувчи механизмларнинг фаоллашишига сабаб бўлади. Натижада мутацияланган ҳужайраларнинг ўсиши чекланиши керак бўлса-да, ушбу жараёнлар мувозанати бузилиб, апоптоз (дастурлаштирилган ҳужайра ўлими) механизми ҳам самарали ишламай қолади. ДНКдаги икки занжирли узилишларнинг тўғри тикланмаслиги натижасида ҳужайра цикли регуляцияси, дифференциация ва апоптоз жараёнлари издан чиқади. Бу эса геном барқарорлигининг бузилишига олиб келади ва канцерогенез жараёнининг асосий босқичларидан бири ҳисобланади.

Ҳозирги кунда кўкрак беши саратони билан боғлиқ бўлган BRCA1 ва BRCA2 генларида 1000 дан ортиқ турли хил мутациялар аниқланган. Ушбу генлардаги ўзгаришлар касаллик ривожланиш хавфини сезиларли даражада оширади ва янги ҳолатлар пайдо бўлишида муҳим аҳамият касб этади. BRCA1 ва BRCA2 генларидан ташқари, кўкрак беши саратони билан боғлиқ бўлган бошқа бир қатор генлар ҳам мавжуд [2, 13, 14]. Шунингдек, CHEK2, PTEN, TP53, ATM, RAD51, NBS1, MSH ва MLH каби генларда кузатиладиган мутациялар ҳам касаллик ривожланишида муайян аҳамиятга эга. Бироқ, мазкур генетик ўзгаришлар одатда юқори эмас, балки ўртача ёки нисбатан паст хавф даражаси билан характерланади.

Кузатув ва эпидемиологик маълумотлар шуни кўрсатадики, BRCA1 ва BRCA2 генларидаги мутациялар ирсий кўкрак беши саратонининг ривожланишида етакчи хавф омиллари қаторига киради. Масалан, 70 ёшгача бўлган муддатда BRCA1 мутациясига эга шахсларда касаллик пайдо бўлиш хавфи ўртача 57–65% ни ташкил қилади, BRCA2 мутацияси ташувчиларида эса бу эҳтимол 45–49% даражасида баҳоланади [15].

BRCA1 ва BRCA2 генларидаги мутациялар юқори пенетрантлик хусусияти билан тавсифланиб, касаллик ривожланиш хавфини сезиларли даражада оширади. Мазкур пенетрантлик даражасига турли омиллар таъсир кўрсатиши мумкин. Хусусан, эндоген омиллар, яъни мутациянинг локализацияси, унинг тури ҳамда бир нуклеотидли полиморфизмлар билан комбинацияси муҳим аҳамият касб этади. Шу билан бирга, ташқи муҳит ва популяцион хусусиятлар ҳам касалликнинг клиник намоён бўлишига таъсир кўрсатади. Беморнинг ҳаёт тарзи ва гормонал ҳолати эса ирсий мойилликнинг амалга ошиш вақтига таъсир этувчи омиллар сифатида қаралади [3].

BRCA генлари билан боғлиқ кўкрак беши саратони кўп ҳолларда нисбатан ёш даврда намоён бўлиши ва бошқа морфологик шаклларга қараганда агрессив клиник кечиши билан характерланади. Иммуногистохимик таҳлиллар маълумотларига кўра, BRCA1 билан боғлиқ кўкрак беши ўсмаларининг тахминан 80% ҳолатларида уч карра манфий имунфенотип (ER-, PR-, HER2/neu-) қайд этилади. Бундай неоплазмалар одатда базал типга мансуб бўлиб, юқори даражадаги агрессивлик хусусиятлари билан ажралиб туради. Шунингдек, мазкур ўсмаларда юқори даражадаги малигнизация (кўпинча G3) ва аниқ ифодаланган лимфоид инфильтрация ҳолатлари тез-тез кузатилади [2].

BRCA1 va BRCA2 генларидаги мутацияларни аниқлаш ва ташхисни морфологик жиҳатдан тасдиқлаш мақсадида бир қатор замонавий молекуляр-генетик усуллардан фойдаланилади. Хусусан, real-time ПЦР технологияси ген нусхаларининг миқдорий кўрсаткичларини баҳолаш имконини яратади. ПЦР усулини электрофорез билан биргаликда қўллаш ген структурасидаги ўзгаришларни скрининг қилишга ёрдам беради. Шунингдек, мультиплекс ПЦР ҳамда олигонуклеотидли биочиплар асосидаги гибридизация усуллари кенг тарқалган мутацияларни аниқлашда самарали ҳисобланади. Генларнинг кодловчи соҳаларини чуқур таҳлил қилиш учун автоматик секвенирлаш технологияси қўлланилади. Йирик геномик қайта қурилишларни аниқлашда эса Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification (MLPA) усули муҳим диагностик аҳамиятга эга. Бундан ташқари, клиник амалиётда бошқа замонавий молекуляр-генетик технологиялар ҳам кенг қўлланилмоқда [5].

BRCA1 va BRCA2 генларида мутация аниқланган беморларда кенг қамровли диагностик текширувларни амалга ошириш тавсия этилади. Бундай текширувлар касалликни барвақт босқичларда аниқлаш ва оптимал даволаш тактикасини белгилашда муҳим аҳамият касб этади. Шу муносабат билан минимал диагностик чора-тадбирлар қўйидаги текширувлар мажмуасини ўз ичига олади:

1. Беморни клиник кўриқдан ўтказиш ва тўлиқ оилавий анамнезни йиғиш. Шунингдек, онкологик касалликларга генетик мойилликни баҳолаш учун махсус анкета тўлдирилади.
2. Кўкрак безларининг ультратовуш текшируви (УЗИ).
3. Кичик чаноқ аъзоларининг ультратовуш текшируви.
4. Маммография (икки проекцияда).
5. Кўкрак безларининг магнит-резонанс томографияси (МРТ).
6. Қондаги онкомаркерлар (СА-125, НЕ-4) даражасини аниқлаш, айниқса тухумдон, найлар ёки қорин бўшлиғида патологик ўзгаришлар мавжуд бўлганда.
7. Гинеколог ва гинеколог-эндокринолог кўригидан ўтиш.
8. Тиббий генетик маслаҳат (генетик кўриги).
9. Агар ультратовуш текшируви ёки маммография натижаларида шубҳали патологик ўчоқлар аниқланса, кўкрак безидан трепан-биопсия олиниб, кейинчалик морфологик ва иммуногистохимик таҳлил амалга оширилади. Бунда ER, PR, андроген рецепторлари, S100, Ki-67, p53, p63 ва циклин D1 каби биомаркерлар баҳоланади [16].

Афсуски, мазкур патологияга эга бўлган беморларнинг барчаси ҳам ўз вақтида тиббий ёрдамга мурожаат қилмайди. Кўп ҳолларда касаллик кеч босқичларда аниқланади, яъни клиник белгилари яққол намоён бўлган, ҳаёт сифати сезиларли даражада пасайган ва даволаш имкониятлари чекланган ҳолатларда ташхис қўйилади. Шу муносабат билан маммологлар томонидан юқори хавф гуруҳига кирувчи аёлларга (яъни ирсий анамнези оғирлашган ёки BRCA ген мутациялари ташувчиларига) мунтазам равишда ўз-ўзини назорат қилиш тавсия этилади.

Бундай профилактик чоралар қўйидагиларни ўз ичига олади: ҳар ойда кўкрак безларини пальпация қилиш ва патологик ажралишлар (қонли ёки сероз) мавжудлигини баҳолаш, ички кийим юзасида ноодатий ажралиш изларини кузатиш, сўрғич шаклидаги ўзгаришларга, жумладан унинг ичкарга тортилишига эътибор қаратиш, илгари кузатилмаган шишлар ёки теридаги ўзгаришларни аниқлаш, қон томирлар расмининг ўзгариши ва асимметрия пайдо бўлишини баҳолаш, бир томонлама кўкрак беги катталашини назорат қилиш, ички тугунлар ёки қаттиқлашишларни аниқлаш мақсадида синчковлик билан пальпация ўтказиш, қўлтиқ ости соҳасини текшириш, чунки лимфа тугунларининг катталашини хавфли белгилардан бири ҳисобланади. Юқорида қайд этилган белгилардан бири аниқланган тақдирда, зудлик билан

мутахассисга мурожаат қилиш зарур. Ўз-ўзини текшириш билан бир қаторда, профилактик тиббий кўриклар ва диспансеризация тадбирлари ҳам касалликни эрта аниқлашда муҳим аҳамиятга эга. Кўп ҳолларда айнан шу текширувлар давомида касаллик биринчи марта аниқланади. Айниқса, менопауза давридаги аёллар ҳамда оиласида (асосан аёллар томонидан) кўкрак беи саратони кузатилган ёки генетик мутация ташувчилари бўлган шахслар ўз саломатлигига янада жиддий ёндашишлари лозим.

Шу сабабдан биз HR мусбат/HER2 манфий сут беи саратонининг молекуляр-генетик ва клиник хусусиятларини ўрганиб, шу бўйича даволаш алгоритмини ишлаб чиқтик:

HR+/HER2– СУТ БЕИ САРАТОНИ ДАВОЛАШ АЛГОРИТМИ		
Сут беи саратони		
Гистология + Иммуногистохимия ER+, PR±, HER2–, Ki-67		
HR+/HER2– субтип тасдиқ		
Молекуляр-генетик текширув BRCA1/2   PIK3CA   ESR1   ctDNA		
ГЕН НАТИЖАЛАРИ		
BRCA1/2 (+) Гормонтерапия ± Химио ± PARP ингибитор	PIK3CA (+) Гормонтерапия + PI3K/АКТ/mTOR ингибитор	ESR1 (+) SERD ёки Гормонтерапиян и алмаштириш
Барча мутациялар (–) Стандарт гормонтерапия ± CDK4/6 ингибитор		
Динамик мониторинг Клиника + визуализация + ctDNA		
Резистентлик аниқланса Даволаш тактикасини ўзгартириш		

GUVONNOMA O'ZBEKISTON RESPUBLIKASI ADLIYA VAZIRLIGI № DGU 59394.

HR+/HER2– кўкрак беи саратони гормон рецепторларининг экспрессияси билан характерланади. Эстроген рецептор (ER) ва прогестерон рецептор (PR) экспрессияси ушбу ўсмаларнинг гормонга боғлиқлигини кўрсатади ва эндокрин терапияга юқори сезгирлик билан боғлиқ. HER2 рецепторининг манфийлиги эса HER2-таргет терапия самарасиз бўлишини англатади. Ki-67 пролиферация индекси HR+/HER2– субтипда ўсманинг биологик агрессивлигини баҳолашда муҳим маркер ҳисобланади. Ki-67 юқори бўлган ҳолатларда касалликнинг тез прогрессияси ва рецидив хавфи юқори бўлади. Бир қатор тадқиқотларда HR+/HER2– субтипда сигнал трансдукцияси билан боғлиқ генлар мутацияси кенг тарқалгани кўрсатилган. Ушбу генлар қаторига, айниқса: BRCA1, BRCA2, PIK3CA, ESR1 киради. Ушбу мутациялар ўсма ҳужайраларининг пролиферацияси, апоптоз ва ДНК репарацияси жараёнларини ўзгартиради ва даволашга резистентлик ривожланишига сабаб бўлиши мумкин. BRCA1 ва BRCA2 генлари ДНКнинг икки занжирли узилишларини гомологик рекомбинация орқали репарация қилишда иштирок этади. Ушбу генларда мутация мавжуд бўлганда ДНК репарация механизми бузилади ва геном барқарорлиги пасаяди. Клиник тадқиқотлар натижаларига кўра:

- BRCA1/2 мутацияси мавжуд беморларда кўкрак беи саратони эрта ёшда ривожланади
- ўсманинг агрессивлиги юқори бўлиши мумкин
- метастаз ривожланиш хавфи ошади

Сўнгги йилларда PARP ингибиторлари (poly ADP-ribose polymerase inhibitors) BRCA1/2 мутацияси мавжуд бўлган беморларда юқори самарадорлик кўрсатган[17]. Бу

препаратлар ДНК репарациясини блоклаш орқали ўсма хужайраларининг апоптозига олиб келади. Кўп марказли клиник тадқиқотларда PARP ингибиторлари қўлланилганда:

- прогрессиясиз яшаш муддати узайган
- умумий яшаш кўрсаткичи яхшиланган.

PIK3CA гени PI3K/AKT/mTOR сигнал йўлининг муҳим компоненти ҳисобланади[18]. Ушбу ген мутацияси HR+/HER2– кўкрак беги саратонида энг кўп учрайдиган молекуляр ўзгаришлардан бири ҳисобланади ва тахминан: **30–40% ҳолатларда** учрайди. PI3K/AKT/mTOR сигнал йўли:

- хужайра ўсиши
- пролиферация
- метаболизм
- апоптоз жараёнларини назорат қилади.

PIK3CA мутацияси мавжуд бўлган беморларда эндокрин терапияга резистентлик ривожланиши эҳтимоли юқори бўлади. Шу сабабли PI3K ингибиторлари ушбу ҳолатларда таргет терапия сифатида қўлланилади. Клиник тадқиқотлар (масалан, SOLAR-1 тадқиқоти) натижаларига кўра:

PI3K ингибиторлари қўлланилганда:

- прогрессиясиз яшаш муддати статистик аҳамиятли даражада узайган
- ўсма прогрессияси секинлашган

ESR1 гени эстроген рецепторини кодлайди. Ушбу генда мутация пайдо бўлганда эстроген рецепторининг конститутив фаоллиги юзага келади, яъни гормонсиз ҳолатда ҳам сигнализация давом этади[19]. ESR1 мутацияси кўпинча:

- узоқ муддатли эндокрин терапиядан кейин
- метастатик босқичда аниқланади. Бу ҳолатда: ароматаза ингибиторлари самараси пасаяди, касаллик прогрессияси тезлашиши мумкин. Замонавий тадқиқотларда SERD (Selective Estrogen Receptor Degradер) препаратлари ESR1 мутацияси мавжуд бўлган беморларда юқори самарадорлик кўрсатган.

Сўнгги йилларда суюқлик биопсияси (ctDNA) онкологияда муҳим диагностик ва мониторинг усули сифатида кенг қўлланилмоқда[20]. ctDNA — бу қонда айланиб юривчи ўсма ДНКси бўлиб, у касаллик динамикасини инвазив бўлмаган усул билан баҳолаш имконини беради. ctDNA таҳлили қуйидаги ҳолатларда қўлланилади:

- мутацияларни эрта аниқлаш
- минимал резидуал касалликни баҳолаш
- терапияга жавобни назорат қилиш
- резистентликни аниқлаш

Кўплаб тадқиқотларда ctDNA орқали мутацияларни аниқлаш касаллик прогрессиясини клиник симптомлардан олдин аниқлаш имконини бериши кўрсатилган.

Замонавий онкологияда персоналлаштирилган медицина концепцияси кенг қўлланилмоқда. Бу ёндашувда даволаш стратегияси беморнинг молекуляр профилига асосланади.

Қуйидаги терапевтик йўналишлар энг кўп қўлланилади:

**BRCA1/2 мутацияси мавжуд бўлганда:**

- эндокрин терапия
- химиотерапия
- PARP ингибиторлари қўлланилади.

**PIK3CA мутацияси мавжуд бўлганда:**

- эндокрин терапия
- PI3K ингибиторлари
- mTOR ингибиторлари қўлланилади.

**ESR1 мутацияси мавжуд бўлганда:**

- SERD препаратлари
- эндокрин терапияни алмаштириш

**Барча мутациялар аниқланмаган ҳолатда:**

- стандарт эндокрин терапия
- CDK4/6 ингибиторлари қўлланилади.

Бу комбинация клиник тадқиқотларда:

- прогрессиясиз яшаш муддатини узайтириши
- касаллик назоратини яхшилаши кузатилган.

**Хулоса:** Ҳозирги даврда тиббий-генетик маслаҳат онкологик ёрдам тизимининг муҳим таркибий қисми сифатида қаралмоқда. Ирсий хусусиятга эга бўлган кўкрак беи саратонини барвақт аниқлаш катта клиник аҳамиятга эга бўлиб, бу даволаш тактикасини қайта кўриб чиқиш ва беморга индивидуал ёндашувни таъминлаш имконини беради. Жумладан, генетик маълумотлар асосида таргет терапияни шахсийлаштирилган тарзда танлаш, жарроҳлик аралашувининг ҳажми ва радикалигини белгилаш ҳамда зарур ҳолларда профилактик контралатерал мастэктомияни режалаштириш мумкин. Илмий тадқиқотлар натижаларига кўра, ирсий кўкрак беи саратонини аниқ генетик диагностика қилиш ва персонификация қилинган даволаш усулларини қўллаш беморлар ўлими кўрсаткичини сезиларли даражада, айрим ҳолларда 90% гача камайтириш имконини яратади. BRCA билан боғлиқ кўкрак беи саратонининг аутосом-доминант типда мерос қилиниш хусусияти оила аъзоларида касаллик хавфини баҳолаш, янги ҳолатларни олдиндан прогноз қилиш ва уларни эрта босқичда аниқлашга хизмат қилади. Шунингдек, генетик тестлаш онкологик касалликларни ташхислаш ва даволаш самарадорлигини оширишда муҳим диагностик инструмент сифатида эътироф этилади [2].

**ФЙДАЛАНИЛГАН АДАБИЁТЛАР:**

1. © IARC 1965-2025|All Rights Reserved| <https://gco.iarc.who.int> | <https://gco.iarc.who.int/today>.
2. Алгоритм молекулярно-генетического обследования для выявления наследственного BRCA-ассоциированного рака молочной железы / Г.П. Снигирева, В.А. Румянцева, Е.И. Новикова [и др.] // Альманах клинической медицины. – 2019. – № 47 (1). – С.54–65.
3. Любченко, Л.Н. Медико-генетическое консультирование и ДНК-диагностика при наследственной предрасположенности к раку молочной железы и раку яичников / Л.Н. Любченко, Е.И. Батенева. – М.: ИГ РОНЦ, 2014. – 76 с.
4. Parkes, A. Systemic treatment strategies for patients with hereditary breast cancer syndromes / A. Parkes, B.K.Arun, J.K. Litton // Oncologist. – 2017. – Vol. 22 (6). – P.655–666.
5. Paul, A. The breast cancer susceptibility genes (BRCA) in breast and ovarian cancers / A. Paul, S. Paul // Front Biosci (Landmark Ed). – 2014. – Vol. 19. – P.605–618.
6. Prevalence of the most frequent BRCA1 mutations in Polish population / I. Brozek, C. Cybulska, M. Ratajska [et al.] // J. Appl. Genet. – 2011. – Vol. 52 (3). – P.325–330.
7. Наследственный рак молочной железы и яичников / Л.Н. Любченко, Е.И. Батенева, И.С. Абрамов [и др.] // Злокачественные опухоли. – 2013. – № 2. – С.53–61.
8. Triple-negative breast cancer risk genes identified by multigene hereditary cancer panel testing / H. Shimelis, H. LaDuca, C. Hu [et al.] // J. Natl. Cancer Inst. – 2018. – Vol. 110 (8). – P.855–862.
9. Van der Groep, P. Pathology of hereditary breast cancer / P. Van der Groep, E. Van der Wall, P.J. Van Diest // Cell Oncol, (Dordr). – 2011. – Vol. 34 (2). – P.71–88.

10. Мутации генов BRCA1, BRCA2 – будущее предиктивной онкологии: обзор литературы / В.Н. Дмитриев, И.В. Сухотерин, И.И. Зыбенко, Т.В. Дмитриева // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2012. – № 1. – С.13–16.
11. Бит-Сава, Е.М. Наследственный рак молочной железы / Е.М. Бит-Сава, М.Б. Белогурова // Сибирский онкологический журнал. – 2013. – № 1. – С.75–81.
12. Наследственный рак молочной железы: генетическая и клиническая гетерогенность, молекулярная диагностика, хирургическая профилактика в группах риска / Л.Н. Любченко, Е.И. Батенева, И.К. Воротников [и др.] // Успехи молекулярной онкологии. – 2014. – № 2. – С.16–25.
13. BRCA1 and BRCA2 sequence variations detected with next-generation sequencing in patients with premature ovarian insufficiency / N.K. Yilmaz, P.H. Karagin, Y.K. Terzi [et al.] // J. Turk. Ger. Gynecol. Assoc. – 2016. – Vol. 17 (2). – P.77–82.
14. Targeted sequencing of BRCA1 and BRCA2 across a large unselected breast cancer cohort suggests that one-third of mutations are somatic / C. Winter, M.P. Nilsson, E. Olsson [et al.] // Ann. Oncol. – 2016. – Vol. 27 (8). – P.1532–1538.
15. Chen, S. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance / S. Chen, G. Parmigiani // J. Clin. Oncol. – 2007. – Vol. 25. – P.1329–1333.
16. Профилактика рака молочной железы и рака яичников у носителей мутаций генов BRCA1/BRCA2: клинические рекомендации. – 2020 [updated:2020April27]. –URL: [https://promisan.ru/storage/uploads/file/s/i/g/7frzhgbv/Protokol\\_BRCA.pdf](https://promisan.ru/storage/uploads/file/s/i/g/7frzhgbv/Protokol_BRCA.pdf)
17. Juvekar A, Burga LN, Hu H, et al. Combining a PI3K inhibitor with a PARP inhibitor provides an effective therapy for BRCA1-related breast cancer. *Cancer Discov.* 2012;2:1048–1063. doi: 10.1158/2159-8290.CD-11-0336.
18. Mayer IA, Arteaga CL. The PI3K/AKT Pathway as a Target for Cancer Treatment. *Annu Rev Med.* 2016;67:11–28. doi: 10.1146/annurev-med-062913-051343.
19. Toy W, Shen Y, Won H, et al. *ESR1* ligand-binding domain mutations in hormone-resistant breast cancer. *Nat Genet.* 2013;45: 1439–1445.
20. Diaz LA, Jr, Bardelli A. Liquid biopsies: genotyping circulating tumor DNA. *J Clin Oncol.* 2014;32:579–86. doi: 10.1200/JCO.2012.45.2011.