

ПРЕДИКТОРНАЯ ИНФОРМАТИВНОСТЬ ФАКТОРОВ РИСКА РАКА ЯИЧНИКОВ У ПАЦИЕНТОВ С ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬЮ К ЗАБОЛЕВАНИЮ

Графская М.Ю., Максимов А.Ю., Вереникина Е.В., Демидова А.А.

*ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России,
Ростов-на-Дону, e-mail: alald@inbox.ru*

Для организации прецизионной профилактики онкологического заболевания важным является изучение особенностей факторов риска у пациентов с носительством мутаций генов и без него. Цель: оценить предикторную значимость известных факторов риска эпителиального рака яичников с учетом носительства мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2*. В исследование включены 635 больных эпителиальным инвазивным раком яичников. Для сбора сведений о факторах риска заполняли анкету, куда вписывали данные о больных. Мутации генов *BRCA1* и *BRCA2* определяли в лимфоцитах венозной крови методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Для оценки неоднородности встречаемости фактора риска в двух изучаемых группах в зависимости от носительства мутаций генов определяли коэффициент межгруппового относительного риска. Защитное действие беременности, приема оральных контрацептивов, грудного вскармливания было снижено у носителей мутаций генов *BRCA1* и *BRCA2* по сравнению с носителями. Напротив, межгрупповой относительный риск были ниже 1,0 для известных факторов риска, таких как эндометриоз и постменопаузальная гормональная терапия, что указывает на снижение негативного влияния эндометриоза и заместительной гормональной терапии на риск рака яичников у носителей мутаций *BRCA1/2*. Показатели межгруппового относительного риска для факторов, связанных с образом жизни, в целом были близки к 1,0, что указывает на отсутствие значительной неоднородности в ассоциациях между курением, малоподвижным образом жизни, употреблением алкоголя и мутабельным статусом генов *BRCA1/2*. Носительство мутаций генов *BRCA1/2* у пациенток не требует изменения первичной профилактики рака яичников. Изучение семейного анамнеза по раку яичников и раку молочной железы, раннее онкогенетическое консультирование на предмет выявления наследуемых мутаций остаются самыми эффективными инструментами прецизионной профилактики рака яичников.

Ключевые слова: рак яичников, мутации генов, факторы риска, прецизионная профилактика, относительный риск.

PREDICTORY INFORMATIONALITY OF OVARIAN CANCER RISK FACTORS IN PATIENTS WITH GENETIC PREDISPOSITION TO THE DISEASE

Grafskaya M.Yu., Maksimov A.Yu., Verenikina E.V., Demidova A.A.

*Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Oncology" of the Ministry of Health of the
Russian Federation, Rostov-on-Don, e-mail: alald@inbox.ru*

For the organization of precision prevention of oncological diseases, it is important to study the characteristics of risk factors in patients with and without the carriage of gene mutations. Objective: To assess the predictive value of known risk factors for epithelial ovarian cancer in women, taking into account the carriage of mutations in the *BRCA1* and *BRCA2* genes. The study included 635 patients with epithelial invasive ovarian cancer. To collect information on risk factors, a questionnaire was developed, where data on patients were entered. Mutations in the *BRCA1* and *BRCA2* genes were determined in venous blood lymphocytes using the polymerase chain reaction method in real time. To assess the heterogeneity of the occurrence of a risk factor in the two study groups, depending on the carriage of gene mutations or its absence, the intergroup relative risk coefficient was determined. The protective effects of pregnancy, oral contraceptive use, and breastfeeding were reduced in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers compared with noncarriers. In contrast, the intergroup relative risks were below 1,0 for known risk factors such as endometriosis and postmenopausal hormone therapy, indicating a reduced negative impact of endometriosis and hormone replacement therapy on ovarian cancer risk in *BRCA1/2* mutation carriers. The intergroup relative risks for lifestyle factors were generally close to 1,0, indicating a lack of significant heterogeneity in the associations between smoking, sedentary lifestyle, alcohol consumption, and *BRCA1/2* mutation status. Carriage of *BRCA1/2* mutations in patients does not require changes in primary prevention. Studying the family history of ovarian and breast cancer, early oncogenetic counseling to identify inherited mutations remain the most effective tools for precision prevention of ovarian cancer.

Keywords: ovarian cancer, gene mutations, risk factors, precision prevention, relative risk.

Введение

Некоторые клинические и морфологические характеристики опухолей генетически детерминированы. Герминальные мутации влияют на многие аспекты канцерогенеза [1]. В связи с этим в центре внимания онкогенетических исследований находятся высокопенетрантные гены предрасположенности к раку [2]. Наиболее изученными из них являются гены *BRCA1* и *BRCA2*, при мутациях которых нарушается процесс репарации клеточной ДНК [3; 4]. Тестирование на мутации *BRCA1/2* в настоящее время рекомендуется всем пациенткам с эпителиальным раком яичников [5]. На современном этапе знание генетического профиля онкологического пациента используется в первую очередь для тактики таргетной терапии рака с помощью подходов «прецизионной медицины» [6]. Классическим примером являются ингибиторы PARP, блокирующие ферменты поли-АДФ-рибоза-полимеразы у онкологических больных с носительством мутаций *BRCA1* и *BRCA2* [7].

Однако выраженное влияние на выживаемость онкологических больных в популяции, связанное с выявлением высокопенетрантных генов предрасположенности к раку, скорее всего, связано не с таргетной терапией, а с «прецизионной профилактикой». «Прецизионная профилактика» - это стратегия профилактических мер, которая учитывает индивидуальные различия негенетических факторов риска, например связанных с окружающей средой, эпидемиологическими, гормональными аспектами, образом жизни, поведением в совокупности с учетом генетических и эпигенетических факторов риска [8]. В связи с этим для организации прецизионной профилактики онкологического заболевания важным является изучение особенностей факторов риска у пациентов с носительством мутаций генов и без него.

Цель исследования. Оценить предикторную значимость известных факторов риска эпителиального рака яичников у женщин с учетом носительства мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2*.

Материалы и методы исследования

В исследование включены 635 больных с эпителиальным инвазивным раком яичников по гистологическому типу. Все пациентки наблюдались и получали лечение в онкогинекологическом отделении ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России. Архивные истории болезни пациенток изучали за период с 2010 по 2025 год.

Критерии включения пациенток: инвазивный эпителиальный рак яичников; наличие результатов генетического тестирования на герминальные мутации генов *BRCA1* и *BRCA2* лимфоцитов венозной крови, гистологическое исследование операционных образцов ткани опухоли. Критерии исключения: опухолевые заболевания иной локализации.

Перед планированием работы получено одобрение комитета по этике ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России. Все пациентки при госпитализации подписывали информированное согласие на использование их результатов обследования в научной работе, в связи с чем при ретроспективной работе с архивными историями болезни дополнительное согласие у больных не брали.

Для сбора сведений о факторах риска заполняли анкету, куда вписывали данные о больных: возраст, рост и вес женщин с расчетом индекса массы тела, гистотип опухоли яичников, наличие у кровных родственников первой и второй степени родства рака яичников, а также рака молочной железы в возрасте менее 50 лет, возраст наступления первой менструации, наличие доношенной беременности, количество беременностей, наличие грудного вскармливания у рожавших, применение оральных контрацептивов либо заместительной гормональной терапии в постменопаузе с уточнением продолжительности, указание на эндометриоз в анамнезе, курение, прием алкоголя, уровень физической активности.

Мутации генов *BRCA1* и *BRCA2* определяли в лимфоцитах венозной крови методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени на анализаторе Light Cycler 480 (Roche) с использованием интеркалирующего красителя EvaGreen. Выявляли полиморфизмы генов по восьми точкам, характерным для славянской этнической группы: *BRCA1*:185 delAG; *BRCA1*: 3819 del GTAAA; *BRCA1*: 3875 del GTCT; *BRCA 1*: 4153 delA; *BRCA 1*: 5382 insC; *BRCA 1*: 300 T>G; *BRCA 1*: 2080 del A; *BRCA 2*: 6174 del T [9; 10].

При определении значимости влияния фактора риска использовали модуль GLM (General Linear Model, Общая линейная модель) программы IBM SPSS Statistics 26.0 с поправкой на коварианты (возраст, наличие постменопаузы при приеме гормональных препаратов, число беременностей при отсутствии менопаузы, грудное вскармливание с поправкой на роды и др.). Для оценки неоднородности встречаемости фактора риска в двух изучаемых группах в зависимости от носительства мутаций генов определяли коэффициент межгруппового относительного риска (Мг ОР) или interaction risk ratio, (IRR) [11].

Для этого использовали формулу:

$$\text{Мг ОР} = \frac{P(\text{РЯ}^+\text{ФР}^+ \text{BRCA}^+) * P(\text{РЯ}^+\text{ФР}^- \text{BRCA}^-)}{P(\text{РЯ}^+\text{ФР}^- \text{BRCA}^+) * P(\text{РЯ}^+\text{ФР}^+ \text{BRCA}^-)},$$

где Мг ОР – межгрупповой относительный риск, P – абсолютное число больных, РЯ – рак яичников, ФР⁺ - присутствие фактора риска, ФР⁻ - отсутствие фактора риска, BRCA⁺ - носительство мутаций генов *BRCA1* и *BRCA2*, BRCA⁻ - отсутствие мутаций генов *BRCA1* и *BRCA2*.

Межгрупповой относительный риск представлял собой отношение величины риска заболевания при наличии предиктора среди носителей мутаций генов к такой же величине

среди носителей. Мг ОР, равный 1, указывал на то, что связь между влиянием фактора и развитием рака яичников одинакова для носителей мутаций *BRCA1/2* и тех женщин, кто не являлся носителем. Если значение Мг ОР меньше 1, то данное обстоятельство свидетельствовало о том, что у носителей мутаций защитное влияние фактора риска повышено, а негативное снижено. Если значение Мг ОР более 1, то защитное влияние фактора риска снижено, а негативное повышено среди носителей мутаций *BRCA1/2* [11].

Результаты исследования и их обсуждение

Исходные характеристики пациентов, включенные в исследование, представлены в таблице 1.

Таблица 1

Исходные характеристики больных раком яичников клинической группы

| Показатель | Носительство мутаций <i>BRCA1/2</i> (n=86) | Нет мутаций <i>BRCA1/2</i> (n=549) | p |
|---|--|------------------------------------|--------|
| Возраст, лет (M±m) | 52,1±1,8 | 57,9±2,1 | 0,028 |
| Стадия рака яичников, абс. (%): | | | 0,0002 |
| IIA | 8 (9,3) | 53 (9,7) | |
| IIB | 13 (15,1) | 106 (19,3) | |
| IIIA1 | 23 (26,7) | 162 (29,4) | |
| IIIA2 | 18 (20,9) | 126 (23,0) | |
| IIIB | 16 (18,6) | 96 (17,5) | |
| IV | 8 (9,4) | 6 (1,1) | |
| Степень злокачественности, абс. (%): | | | 0,001 |
| высокая | 81 (94,2) | 438 (79,8) | |
| низкая | 5 (5,8) | 111 (20,2) | |
| Гистологический тип опухоли, абс. (%): | | | <0,001 |
| серозная карцинома | 74 (86,0) | 284 (51,7) | |
| эндометриоидный | 6 (7,0) | 137 (25,0) | |
| светлоклеточный | 2 (2,3) | 70 (12,8) | |
| муцинозный | 1 (1,2) | 46 (8,3) | |
| смешанный эпителиальный | 3 (3,5) | 12 (2,2) | |
| Рак яичников у кровных родственников, абс. (%) | 39 (45,3) | 11 (2,0) | <0,001 |
| Рак молочной железы у кровных родственников, абс. (%) | 28 (32,6) | 6 (1,1) | <0,001 |

Примечание: составлено авторами на основе полученных данных в ходе исследования.

Пациентки с носительством мутаций *BRCA1/2* по сравнению с больными раком яичников без носительства на момент постановки диагноза имели меньший возраст (52,1±1,8 года против 57,9±2,1 года, p=0,028), поздние стадии злокачественного заболевания встречались чаще (75,6% против 71%, p=0,0002), высокая степень злокачественности раковых клеток преобладала в большей мере (94,2% против 79,8%, p=0,001), чаще встречался отягощенный семейный анамнез по раку яичников и раку молочной железы.

У больных раком яичников независимо от носительства мутаций генов *BRCA1* и *BRCA2* преобладала серозная карцинома яичников. Редкие гистотипы опухоли (эндометриоидный, светлоклеточный) среди носителей мутаций изучаемых генов встречались реже, чем у неносителей. Все опухоли были инвазивными эпителиальными.

При проведении исследований в общей популяции доказано, что гормональные и репродуктивные факторы связаны с риском развития рака яичников [12]. К установленным защитным факторам относятся количество беременностей, использование оральных контрацептивов, грудное вскармливание и перевязка маточных труб, в то время как эндометриоз и использование менопаузальной гормональной терапии связаны с повышенным риском злокачественного опухолевого поражения яичников [13]. Гормональные и репродуктивные факторы риска рака яичников у пациентов с учетом носительства мутаций генов *BRCA1* и *BRCA2* отражены в таблице 2.

Таблица 2

Гормональные и репродуктивные факторы риска рака яичников у пациентов с учетом носительства мутаций генов *BRCA1* и *BRCA2*

| Фактор риска | Носительство мутаций <i>BRCA1/2</i> (n=86) | Нет мутаций <i>BRCA1/2</i> (n=549) | Мг ОР (ДИ 95%) | p |
|--|--|------------------------------------|------------------|--------|
| Возраст первой менструации, года (M±m) | 12,1±1,3 | 12,7±1,6 | | 0,827 |
| Наличие доношенной беременности, абс. (%) | 75 (87,2) | 427 (77,8) | 1,95 (1,2-2,5) | 0,046 |
| Число беременностей, абс. (%): | | | | 0,013 |
| 0 | 11 (12,8) | 122 (22,2) | 0,51 (0,2-0,8) | |
| 1 | 18 (20,9) | 127 (23,1) | 0,88 (0,4-1,1) | |
| 2 | 27 (31,4) | 189 (34,4) | 0,87 (0,4-0,9) | |
| 3+ | 30 (34,9) | 111 (20,2) | 2,1 (1,4-2,5) | |
| Грудное вскармливание, абс. (%) | 63 (73,3) | 332 (60,5) | 1,8 (1,1-2,6) | 0,023 |
| Прием оральных контрацептивов, абс. (%) | 65 (75,6) | 345 (62,8) | 1,8 (1,3-2,4) | 0,022 |
| Продолжительность приема оральных контрацептивов, абс. (%) | | | | 0,096 |
| 0 | 21 (24,4) | 204 (37,2) | 0,55 (0,2-0,8) | |
| Менее 5 лет | 26 (30,2) | 157 (28,6) | 1,08 (0,8-1,2) | |
| 5-10 лет | 22 (25,6) | 114 (20,8) | 1,31 (1,0-1,5) | |
| Более 10 лет | 17 (19,8) | 74 (13,5) | 1,58 (1,2-1,8) | |
| Постменопаузальная заместительная гормональная терапия, абс. (%) | 22 (25,6) | 261 (47,5) | 0,38 (0,21-0,67) | 0,0001 |
| Эндометриоз, абс. (%) | 5 (5,8) | 79 (14,4) | 0,37 | 0,029 |

| | | | | |
|--|--|--|-------------|--|
| | | | (0,20-0,74) | |
|--|--|--|-------------|--|

Примечание: составлено авторами на основе полученных данных в ходе исследования.
 Мг ОР – межгрупповой относительный риск, ДИ – доверительный интервал.

У носителей мутаций генов *BRCA1* и *BRCA2* межгрупповой относительный риск был выше для известных протективных факторов при раке яичников, включая беременность (Мг ОР = 1,95, доверительный интервал 1,2–2,5), использование оральных контрацептивов (Мг ОР = 1,8, доверительный интервал 1,3–2,4), грудное вскармливание (Мг ОР = 1,8, доверительный интервал 1,1–2,6). Данное обстоятельство свидетельствовало, что защитное действие беременности, приема оральных контрацептивов, грудного вскармливания снижено у носителей мутаций изучаемых генов по сравнению с носителями. Напротив, межгрупповой относительный риск были ниже 1,0 для известных факторов риска, таких как эндометриоз (Мг ОР=0,37, доверительный интервал 0,2-0,74) и постменопаузальная заместительная гормональная терапия (Мг ОР=0,38, доверительный интервал 0,21-0,67), что указывает на снижение негативного влияния эндометриоза и заместительной гормональной терапии на риск рака яичников у носителей мутаций *BRCA1/2*.

Таким образом, влияние гормональных и репродуктивных факторов риска, сопряженных с раком яичников, слабее выражено у носителей мутаций *BRCA1/2*, чем у тех, кто не является носителем.

Факторы риска, связанные с образом жизни, не так сильно влияют на риск развития рака яичников, как репродуктивные и гормональные факторы [14]. Факторы риска рака яичников, связанные с образом жизни, у пациентов с учетом носительства мутаций генов *BRCA1* и *BRCA2* отражены в таблице 3.

Таблица 3

Факторы риска рака яичников, связанные с образом жизни, у пациентов с учетом носительства мутаций генов *BRCA1* и *BRCA2*

| Фактор риска | Носительство мутаций <i>BRCA1/2</i> (n=86) | Нет мутаций <i>BRCA1/2</i> (n=549) | Мг ОР (ДИ 95%) | p |
|--|--|------------------------------------|------------------|------|
| Индекс массы тела, кг/м ² (M±m) | 27,1±2,3 | 28,9±2,5 | | 0,32 |
| Морбидное ожирение, абс. (%) | 7 (8,1) | 89 (16,2) | 0,46 (0,22-0,59) | 0,05 |
| Курение, абс. (%) | 26 (30,2) | 164 (29,9) | 1,02 (0,94-1,11) | 0,95 |
| Употребление алкоголя, абс. (%) | 17 (19,8) | 98 (17,9) | 1,13 (0,95-1,08) | 0,67 |
| Гиподинамия, абс. (%) | 25 (29,1) | 143 (26,0) | 1,16 (0,97-1,20) | 0,55 |

Примечание: составлено авторами на основе полученных данных в ходе исследования.

Мг ОР – межгрупповой относительный риск, ДИ – доверительный интервал.

Показатели межгруппового относительного риска для факторов, связанных с образом жизни, в целом были близки к 1,0, что указывало на отсутствие значительной неоднородности в ассоциациях между курением, малоподвижным образом жизни, употреблением алкоголя и мутабельным статусом генов *BRCA1/2*. Индекс массы тела в двух изучаемых подгруппах статистически значимо не различался. Однако частота морбидного ожирения с превышением индекса массы тела выше 40 кг/м² была ниже у пациенток с носительством мутацией генов *BRCA1/2* по сравнению с неносителями.

Таким образом, поддержание нормального веса тела, физическая активность, отказ от курения и применения алкоголя одновременно выступали защитными факторами как для носителей мутаций *BRCA1/2*, как и населения в целом. Как известно, прецизионная профилактика включает в себя первичную профилактику (предотвращение заболевания) и вторичную профилактику (скрининг и раннее выявление злокачественных заболеваний) [15]. Проведенное исследование показывает, что известные факторы риска рака яичников слабее выражены у людей с патогенным вариантом генов *BRCA1/2*, чем у тех, у кого его нет. То есть защитные факторы могут быть относительно менее полезными, а факторы риска - менее вредными. Таким образом, прецизионная профилактика рака яичников при носительстве мутаций генов *BRCA1/2* не даст дополнительной эффективности и должна проводиться в том же объеме, что и у неносителей. Основные усилия необходимо направить на раннее выявление мутаций онкогенов у пациенток после изучения семейного анамнеза по онкогинекологическим заболеваниям.

Заключение

Связь между гормональными и репродуктивными факторами риска развития рака яичников у носителей мутаций генов *BRCA1/2* слабее, чем у населения в целом, в то время как связь между факторами образа жизни аналогична. Рекомендации по поддержанию здорового образа жизни полезны независимо от носительства мутаций генов *BRCA1/2*. Носительство мутаций генов *BRCA1/2* у пациенток не требует изменения первичной профилактики рака яичников. Изучение семейного анамнеза по раку яичников и раку молочной железы, раннее онкогенетическое консультирование на предмет выявления наследуемых мутаций остаются самыми эффективными инструментами вторичной профилактики рака яичников.

Список литературы

1. Гимаева Р.Р., Исмагилова Р.К., Габелко Д.И. Мутации в генах как пусковой механизм канцерогенеза // Вестник современной клинической медицины. 2020. Т. 13 (5). С. 57–61. DOI: 10.20969/VSKM.2020.13(5).57-61.
2. Evans O., Gaba F., Manchanda R. Population-based genetic testing for Women's cancer prevention // Best Practice and Research Clinical Obstetrics & Gynaecology. 2020 May. Vol. 65. P. 139-153. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2020.02.007.
3. Строганова А.М., Поспехова Н.И., Головина Д.А., Черепанова И.С., Дранко С.Л., Филиппова М.Г. Анализ результатов многолетнего массового скрининга мутаций в генах BRCA1/2 у больных с различными типами злокачественных новообразований // РМЖ. Медицинское обозрение. 2022. Т. 6 (6). С. 297–308. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-6-297-308.
4. Konstantinopoulos P.A., Lacchetti C., Annunziata C.M. Germline and Somatic Tumor Testing in Epithelial Ovarian Cancer: ASCO Guideline Summary // JCO Oncol. Pract. 2020. Vol. 16. Is. 8. P. 835–838. DOI: 10.1200/JOP.19.00773.
5. Кагирова Э.М., Хусаинова Р.И., Миннихметов И.Р. Диагностика и лечение рака яичников в свете современных молекулярно-генетических достижений // Сибирский онкологический журнал. 2023. Т. 22 (5). С. 118–133. URL: <https://www.siboncoj.ru/jour/article/view/2766> (дата обращения 03.06.2025). DOI: 10.21294/1814-4861-2023-22-5-118-133.
6. Белоусов Д.Ю. Будущее развитие прецизионной и персонализированной медицины // Пациентоориентированная медицина и фармация. 2023. Т. 1. № 4. С. 8-13. DOI: 10.37489/2949-1924-0027.
7. Zheng F., Zhang Y., Chen S., Weng X., Rao Y., Fang H. Mechanism and current progress of Poly ADP-ribose polymerase (PARP) inhibitors in the treatment of ovarian cancer // Biomed. Pharmacother. 2020. Vol. 123. DOI: 10.1016/j.biopha.2019.109661.
8. Yuan B. What Personalized Medicine Humans Need and Way to It also on the Practical Significance and Scientific Limitations of Precision Medicine // Pharmgenomics Pers. Med. 2022. Vol. 15. P. 927-942. DOI: 10.2147/PGPM.S380767.
9. Machackova E., Claes K., Mikova M., Házová J., St'ahlová E.H., Vasickova P. Twenty Years of BRCA1 and BRCA2 Molecular Analysis at MMCI - Current Developments for the Classification of Variants // Klin. Onkol. Summer. 2019. Vol. 32. Is. 2. P. 51–71. DOI:10.14735/amko2019S51.
10. Снигирева Г.П., Румянцева В.А., Новикова Е.И., Новицкая Н.Н., Тельшева Е.Н., Хазинс Е.Д., Шайхаев Е.Г. Алгоритм молекулярно-генетического обследования для

выявления наследственного BRCA-ассоциированного рака молочной железы // Альманах клинической медицины. 2019. Т. 47 (1). С. 54–65. DOI: 10.18786/2072-0505-2019-47002.

11. Piegorsch W.W., Weinberg C.R., Taylor J.A. Non-hierarchical logistic models and case-only designs for assessing susceptibility in population-based case-control studies. // *Stat Med.* 1994. Vol. 13. P. 153–62. DOI: 10.1002/sim.4780130206.

12. Webb P.M., Jordan S.J. Global epidemiology of epithelial ovarian cancer // *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2024. Vol. 21. Is. 5. P. 389–400. DOI: 10.1038/s41571-024-00881-3.

13. Nash Z., Menon U. Ovarian cancer screening: current status and future directions // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2020. Is. 65. P. 32–45. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2020.02.010.

14. Долгополов И.С., Рыков М.Ю. Медицина будущего: персонифицированная, стратифицированная или прецизионная? (обзор литературы) // *Здравоохранение Российской Федерации.* 2023. Т. 67 (3). С. 259-266. DOI: 10.47470/0044-197X-2023-67-3-259-266. EDN: WMLKDG.

15. Larsson S.C. Smoking, alcohol consumption, and cancer: a mendelian randomisation study in UK Biobank and international genetic consortia participants // *PLoS Med.* 2020. Vol. 17. P. e1003178. DOI: 10.1371/journal.pmed.1003178.