



© Т.И. Николаева^{1, 2}, Э.В. Филиппов¹, А.В. Того³, Е.Д. Цапулина³,
 В.С. Сметанина³, А.П. Соколенко^{3, 4}, Е.Н. Имянитов^{3, 4}, Л.Н. Афанасьева²

Эффективность использования ПЦР- и NGS-тестирования при раке молочной железы у женщин, проживающих в Якутии

¹Государственное бюджетное учреждение РС(Я) «Якутский Республиканский онкологический диспансер», Республика Саха (Якутия), г. Якутск, Российская Федерация

²Медицинский институт Северо-Восточного федерального университета имени М.К. Аммосова, г. Якутск, Российская Федерация

³Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁴Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

© Tatyana I. Nikolaeva^{1, 2}, Eduard V. Filippov¹, Alexandr V. Togo³, Ekaterina D. Tsapulina³,
 Valentina S. Smetanina³, Anna P. Sokolenko^{3, 4}, Evgeny N. Imyanitov^{3, 4}, Lena N. Afanasyeva²

Efficiency of PCR and NGS Testing of Women Breast Cancer in Yakutia

¹State budgetary institution of the Republic of Sakha (Yakutia) Yakut Republican Oncology Center, Republic of Sakha (Yakutia), Yakutsk, the Russian Federation

²Medical Institute of North-Eastern Federal University named after M.K. Ammosov, Yakutsk, the Russian Federation

³N.N. Petrov National Medical Research Centre of Oncology, St. Petersburg, the Russian Federation

⁴St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, the Russian Federation

Введение. Данные о частоте распространенных наследственных мутаций у пациентов с раком молочной железы (РМЖ) в Республике Саха (Якутия), где преобладающая часть населения — коренные жители, имеющие тюркско-монгольское (азиатское) происхождение — отсутствуют. Вместе с тем эти данные имеют значение в прогнозе и планировании лечения.

Цель. Выявление распространенных и редких наследственных мутаций у пациентов Якутского республиканского онкологического диспансера с установленным диагнозом рака молочной железы.

Материалы и методы. В исследование включены женщины с подтвержденным диагнозом злокачественного новообразования молочной железы, состоящие на учете в Якутском республиканском онкологическом диспансере (ЯРОД). Выборка пациенток с РМЖ (n=254) была сформирована без учета семейной истории заболевания. Всем пациенткам проведен скрининг методом ПЦР на наличие частых «славянских» мутаций, ассоциированных с раком молочной железы. Исследования методом NGS (next-generation sequencing) выполнены 138 пациенткам, негативным по результату ПЦР скрининга и давшим согласие на исследование.

Результаты. Методом ПЦР мутации были выявлены у 7,0 % пациенток русской национальности. У пациенток якутской и других национальностей мутации не выявлены. При проведении анализа методом NGS мутации выявлены у 8 % русских пациенток, 10,3 % пациенток-якуток и у одной эвенкийки.

Выводы. Выявление распространенных «славянских» мутаций методом ПЦР эффективно в группе славянских национальностей (русские), но неэффективно для коренных

Introduction. There is an absence of data regarding the frequency of common germline mutations in patients diagnosed with breast cancer (BC) in the Republic of Sakha (Yakutia), where the majority of the population are indigenous people of Turkic-Mongolian (Asian) origin. Yet, these data are of critical importance for the purposes of prognosis and treatment planning.

Aim. To identify common and rare germline mutations in patients from the Yakut Republican Oncology Dispensary with an established BC diagnosis.

Materials and methods. The study included 254 women with a confirmed BC diagnosis registered at the Yakut Republic Oncology Dispensary. Patients were selected at random, with no consideration given to family history of the disease. All patients were screened by PCR for frequent “Slavic” BC-associated mutations. Next-generation sequencing (NGS) testing was performed in 138 patients who had negative PCR screening results and consented to the study.

Results. PCR analysis revealed mutations in 7.0 % of patients of Russian nationality. No mutations were identified in patients from Yakut and other ethnic groups. NGS analysis revealed mutations in 8 % of Russian patients, 10.3 % of Yakut patients and one Evenki woman.

Conclusions. The detection of common ‘Slavic’ mutations by PCR is effective for the Slavic nationalities (like Russians), but not for the indigenous people of Yakutia (Yakuts). The

жителей Якутии (якуты). Результаты данной работы свидетельствуют о необходимости применения NGS для поиска РМЖ-ассоциированных мутаций у женщин якутской и малых коренных национальностей Якутии.

Ключевые слова: рак молочной железы, наследственные мутации, эффект основателя, этносы, якуты

Для цитирования: Николаева Т.И., Филиппов Э.В., Того А.В., Цапулина Е.Д., Сметанина В.С., Соколенко А.П., Имянитов Е.Н., Афанасьева Л.Н. Эффективность использования ПЦР- и NGS-тестирования при раке молочной железы у женщин, проживающих в Якутии. *Вопросы онкологии*. 2025; 71 (1): 91-99.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-1-OF-2161

✉ Контакты: Филиппов Эдуард Васильевич, Edy73@mail.ru

Введение

В последние годы многие авторы отмечают неуклонный глобальный рост заболеваемости раком молочной железы (РМЖ) среди женщин молодого возраста. По данным ряда исследований, возникновение РМЖ в молодом возрасте в значительной степени обусловлено носительством патогенных мутаций [1, 2]. Ассоциированные с РМЖ и раком яичников гены *BRCA1/2* относятся к группе генов-супрессоров, вовлеченных в процесс гомологичной репарации повреждений ДНК. Патогенные варианты *BRCA1/2* вызывают потерю функции белков, кодируемых этими генами, в результате чего нарушается основной механизм репарации двунитевых разрывов ДНК. Альтернативные пути репарации (BER, NHEJ) не способны полностью исключить накопление большого числа ошибок в первичной структуре ДНК (геномная нестабильность), следствием чего является повышенный риск возникновения некоторых злокачественных новообразований (рака молочной железы, рака яичников, рака простаты, рака поджелудочной железы). Наследственный *BRCA1/2*-ассоциированный РМЖ имеет ряд существенных особенностей по сравнению со спорадическим, которые необходимо учитывать при разработке программ скрининга и лечения. Вероятность возникновения злокачественных новообразований у носителей мутаций в течение жизни может достигать 85–95 %, а средний возраст заболевших носителей мутаций составляет 35–39 лет. Известно, что у женщин славянских национальностей, больных РМЖ, частота мутаций *BRCA1* и *BRCA2* составляет 6–7 %, у женщин азиатского происхождения частота меньше и составляет около 4 % [3, 4].

Тестирование мутаций *BRCA1/2* методом ПЦР включено в клинические рекомендации и является стандартным диагностическим исследованием в лечении наследственного РМЖ [5]. Вместе с тем разработанные тест-системы ПЦР ориентированы на наиболее распространенные герминальные мутации, встречающиеся у европеоидных популяций, к которым относятся

analysis showed that NGS is needed to detect mutations linked to BC in women from the Yakut and other indigenous communities in Yakutia.

Keywords: breast cancer, germline mutations, founder effect, ethnic groups, Yakuts

For Citation: Tatyana I. Nikolaeva, Eduard V. Filippov, Alexandr V. Togo, Ekaterina D. Tsapulina, Valentina S. Smetanina, Anna P. Sokolenko, Evgeny N. Imyaninov, Lena N. Afanasyeva. Efficiency of PCR and NGS testing of women breast cancer in Yakutia. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2025; 71(1): 91-99. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-1-OF-2161

в том числе и славянские. Однако на данный момент отсутствуют сведения о мутациях, которые увеличивают риск развития наследственных форм РМЖ, для монголоидных популяций (бурятов, эвенков, якутов, алтайцев, тувинцев, хакасов и др.) коренного населения Российской Федерации [6, 7].

Проводимые с 1996 г. многочисленные исследования мутаций *BRCA1/2* у российских пациентов позволили определить наиболее часто встречающиеся мутации с эффектом основателя. Была создана диагностическая панель для первичного генетического скрининга пациентов, включающая 8 мутаций: *BRCA1* с.5266dup (5382inC), с.181T>G (300T>G), с.68_69del (185delAG), с.4035delA (4153delA), с.1961del (2080delA), с.3700_3704del (3819del5), с.3755_3758del (3875del4), *BRCA2* с.5946del (6174delT) [8, 9, 10].

Известно также, что у российских пациенток с раком молочной железы распространены патогенные варианты *NBS1* 657del5 (0,7 %) и *CHEK2* 1100delC (2 %) [11, 12].

Данные о встречаемости распространенных наследственных мутаций у больных с РМЖ в Республике Саха (Якутия), где преобладающая часть населения (47,1 %) — коренные жители — «саха (якуты)» [13], имеющие тюркско-монгольское (азиатское) происхождение с высокой генетической гомогенностью [14], отсутствуют. Вместе с тем эти данные имеют значение для определения показаний к таргетной терапии, прогноза и планирования лечения, а также для накопления новых сведений о спектре и частоте этноспецифических мутаций. Целью исследования являлось выявление распространенных и редких наследственных мутаций у пациентов Якутского республиканского онкологического диспансера (ЯРОД) с установленным диагнозом рака молочной железы.

Материалы и методы

В исследование включены 254 женщины с диагнозом злокачественное новообразование (ЗНО) молочной железы, проходившие лечение в

Якутском республиканском онкологическом диспансере в период с 2020 по 2023 гг. Критериями включения являлись подтвержденный диагноз злокачественного новообразования молочной железы и наличие информации об этническом происхождении пациентки (европеоидное (русские, украинцы, белорусы) или монголоидное (якуты, эвенки, буряты, эвены, киргизы, китайцы, татары) происхождение). Выборка пациенток была сформирована без учета семейной истории заболевания. Возраст манифестации заболевания варьировал от 22 до 85 лет. Средний возраст больных составлял $51,0 \pm 11,1$ года. В этнической структуре исследованных женщин основные группы составили русские (50,7 %) и якуты (42,1 %) (рис. 1). Пациенты других национальностей встречались единично ($n=18$ (7,1 %)). Тестирование мутаций, ассоциированных с РМЖ, осуществлялось методом ПЦР ($n=254$) и методом таргетного высокопроизводительного секвенирования (NGS, next-generation sequencing) ($n=138$).

ПЦР-исследования проводили в молекулярно-биологической лаборатории Якутского республиканского онкологического диспансера. ДНК выделяли из цельной периферической крови с ЭДТА с использованием наборов реагентов QIAmp DNA Blood Mini Kit (Qiagen, Германия) в соответствии с протоколом. Амплификацию ДНК проводили на приборах CFX96 (BioRad, США) методом ПЦР в реальном времени и детекцией кривых плавления с использованием тест-систем АО «Вектор-Бест» для распространенных при наследственном раке молочной железы и яичников мутаций: *BRCA1* (185delAG, 4153delA, 5382insC, 3819delGTAAG, 3875delGTCT, 300T>G, 2080delA), *BRCA2* (6174delT), *NBS1* (657del5), *CHEK2* (1100delC).

Исследование методом NGS проводилось на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Выполнен анализ полной кодирующей последовательности генов *ATM*, *BARD1*, *BRCA1*, *BRCA2*, *CDK12*, *PALB2*, *PTEN*, *RAD51A*, *RAD51B*, *RAD51C*, *RAD51D*, *RAD54L*, *TP53*, а также отдельных патогенных вариантов генов *CHEK2* (IVS2+1G>A, del5395) и *BLM* (c.1642C>T).

Выявленные варианты генов были обозначены согласно номенклатуре, представленной в рекомендациях Human Genome Variation Society (HGVS) [15]. Для интерпретации обнаруженных вариантов использовали базы данных dbSNP (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>), ClinVar (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>), а также рекомендации ACMG (American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG).

Статистический анализ проводился с использованием среды R-Studio и статистического пакета Jamovi. Сравнение частот в разных группах выполняли при помощи двустороннего критерия Фишера и критерия χ^2 . Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Проведение данной работы одобрено этическим комитетом ГБУ РС(Я) «Якутский республиканский онкологический диспансер», протокол № 2 от 17.02.2020.

Результаты

Исследование распространенных мутаций методом ПЦР

Всего за период с 2020 по 2023 гг. анализ частых «славянских» мутаций методом ПЦР

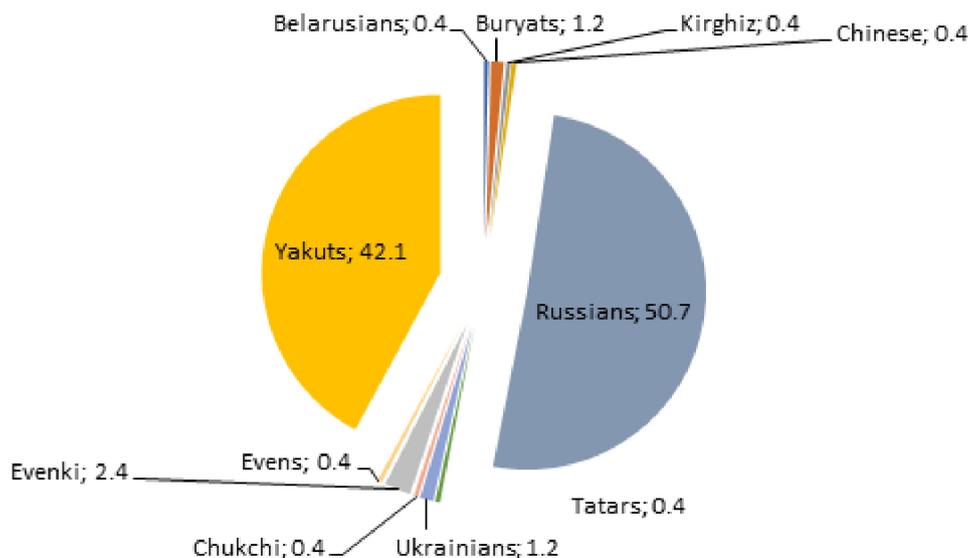


Рис. 1. Этнический состав пациенток, обследованных методом ПЦР, (%)
Fig. 1. Ethnicity of patients tested by PCR (%)

выполнен 254 пациенткам с диагнозом ЗНО молочной железы. По результатам тестирования мутации были выявлены в 9 случаях (табл. 1). Таким образом, общая частота распространенных наследственных мутаций у пациентов ГБУ РС(Я) ЯРОД с диагнозом ЗНО молочной железы составила 3,5 %, что в 2 раза ниже средней частоты в российской популяции (7 %) и варьирующей в зависимости от региона исследований в диапазоне от 5 до 10 % [16, 17].

Необходимо отметить, что все женщины с выявленными мутациями относились к этнической группе «русские»; в группе «якуты» и у

пациентов других национальностей мутации не выявлены. Дальнейший групповой анализ в зависимости от этнической принадлежности показал, что частота мутаций в группе «русские» составила 7,0 %; выборка статистически значима (русские/якуты: $\chi^2=7,76$; $p < 0,01$). Большая часть (7/9) выявленных мутаций обнаружена в гене *BRCA1*. Их частота в группе «русские» составила 5,5 %. В 2 случаях (1,6 %) выявлена мутация 185delAG, в 1 случае (0,8 %) — 4153delA, в 4 случаях (3,1 %) — 5382insC. Таким образом, мутация *BRCA1* 5382insC (с.5266dupC) является наиболее распространенной в изучаемой группе;

Таблица 1. Частота мутаций, выявленных методом ПЦР, в группах по этнической принадлежности

Группа	Количество мутаций, n (%)										
	Всего мутаций	<i>BRCA1</i>							<i>BRCA2</i>	<i>CHEK2</i>	<i>NBS1</i>
		185delAG	4153delA	5382insC	3819del5	3875del4	300T>G	2080delA	6174delT	1100delC	657del5
Всего (n=254)	9 (3,5)	2 (0,8)	1 (0,4)	4 (1,6)	-	-	-	-	-	1 (0,4)	1 (0,4)
Русские (n=129)	9 (7,0)	2 (1,6)	1 (0,8)	4 (3,1)	-	-	-	-	-	1 (0,8)	1 (0,8)
Якуты (n=107)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Другие (n=18)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Table 1. Frequency of common mutations detected by PCR in groups by ethnicity

Group	Number of mutations, n (%)										
	Total mutations	<i>BRCA1</i>							<i>BRCA2</i>	<i>CHEK2</i>	<i>NBS1</i>
		185delAG	4153delA	5382insC	3819del5	3875del4	300T>G	2080delA	6174delT	1100delC	657del5
Total (n=254)	9 (3.5)	2 (0.8)	1 (0.4)	4 (1.6)	-	-	-	-	-	1 (0.4)	1 (0.4)
Russians (n=129)	9 (7.0)	2 (1.6)	1 (0.8)	4 (3.1)	-	-	-	-	-	1 (0.8)	1 (0.8)
Yakuts (n=107)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Other (n=18)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

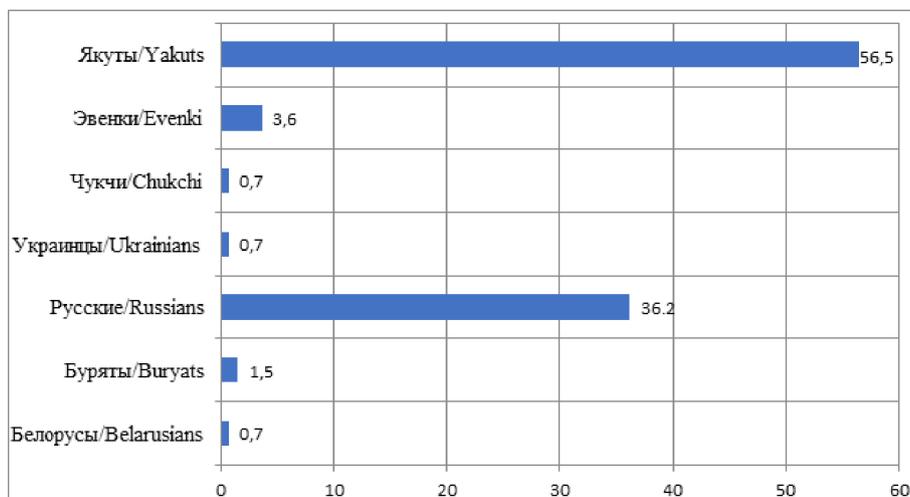


Рис. 2. Этническая структура группы, обследованной методом NGS на наличие редких мутаций (%)
Fig. 2. Ethnic structure of the group screened for rare mutations by NGS (%)

Таблица 2. Частота редких мутаций, выявленных методом NGS, в группах по национальности

Этническая группа	Количество обследованных (n)	Частота мутаций (%)
Якуты	78	8 (10,3)
Русские	50	4 (8)
Эвенки	5	1 (20)
Буряты	2	0 (0)
Белорусы	1	0 (0)
Украинцы	1	0 (0)
Чукчи	1	0 (0)
Всего	138	13 (9,4)

Table 2. Frequency of rare mutations identified by NGS in different ethnic groups

Ethnic group	Number of patients. (n)	Mutation frequency (%)
Yakuts	78	8 (10.3)
Russians	50	4 (8)
Evenki	5	1 (20)
Buryats	2	0 (0)
Belarusians	1	0 (0)
Ukrainians	1	0 (0)
Chukchi	1	0 (0)
Total	138	13 (9.4)

ее доля составляет 44,4 %. Этот патогенный вариант является наиболее распространенной мутацией с «эффектом основателя» у российских пациентов. Считается, что она возникла 1500–1800 лет назад, вероятно, на северо-западной территории России [18].

Также у пациенток русской национальности выявлено по одной мутации (0,8 %) в генах *NBS1* (657del5) и *CHEK2* (1100delC). Мутации *BRCA2* не обнаружены.

Все выявленные мутации характерны для славянских популяций, и в работах многих авторов отмечается, что особенностью российской популяции является значительное преобладание мутаций гена *BRCA1* в целом [16, 19]. Таким образом, полученные частоты распространенных мутаций исследованных генов у русских пациентов сопоставимы с результатами скрининговых исследований по тестированию «фаундерных» мутаций у российских пациентов с РМЖ.

Исследование редких мутаций методом таргетного секвенирования (NGS)

Образцы крови части пациенток, у которых не удалось выявить распространенные мутации методом ПЦР, были направлены на исследование редких мутаций методом NGS.

За период с 2020 по 2023 гг. анализ редких мутаций методом NGS был выполнен 138 пациенткам с диагнозом ЗНО молочной железы, которые дали согласие на участие в дальнейшем исследовании. Средний возраст больных

составил 51,1±10,8 года. На рис. 2 приведена этническая структура группы, обследованной методом NGS. Основную часть выборки составили якутки (56,5 %) и русские (36,2 %). Эвенки составили 3,6 %, бурятки — 1,5 % и по одной пациентке (0,7 %) — чукчанка, украинка и белоруска.

Обнаружено 12 различных патогенных вариантов в 6 генах у 13 пациенток с общей частотой 9,4 % (13/138), (табл. 2, 3). Это более чем в 2 раза выше, чем было определено методом ПЦР (3,5 %, 9/254). Учитывая, что образцы с выявленными методом ПЦР распространенными мутациями были отсеяны ранее, ожидаемая частота мутаций, которые могут быть выявлены с использованием NGS, выше предположительно в 3 раза.

Таким образом, расширенное тестирование методом NGS позволило выявить у пациенток с РМЖ мутации, не диагностируемые методом ПЦР. У пациенток русской национальности мутации были выявлены в 4 (8,0 %) случаях, в группе якутских пациенток — в 8 случаях (10,3 %), различия статистически не значимы (русские/якуты: $p=0,840$). Также в одном случае (0,7 %) мутация была выявлена у эвенкийки (*BRCA2* с.8414T>G). У пациенток других национальностей мутации не обнаружены.

Выявленные методом NGS мутации приведены в табл. 3. В 5 из 13 случаев (38,5 %) мутации были локализованы в гене *BRCA1* и являлись патогенными по данным ClinVar.

Таблица 3. Мутации, выявленные методом NGS

Ген	Белок (HGVS)	Положение в кДНК	Ссылка Отчет по SNP (rs)	Число пациентов	Патогенность по критериям ACMG	Этническая группа
<i>BRCA1</i>	p.Gln895Ter	c.2683C>T	rs397508997	2	патоген.	Якуты
<i>BRCA1</i>	p.Arg1726LysfsTer3	c.5177_5180delGAAA	rs80357867	1	патоген.	Русские
<i>BRCA1</i>	p.Gly1077AlafsTer8	c.3228_3229delAG	rs80357635	1	патоген.	Якуты
<i>BRCA1</i>	p.Cys39Ser	c.115T>A	rs80357164	1	патоген.	Якуты
<i>BRCA2</i>	p.Gln2157Ter	c.6469C>T	rs397507859	1	патоген.	Русские
<i>BRCA2</i>	p.Leu2805Ter	c.8414T>G	-	1	патоген.	Эвенки
<i>BRCA2</i>	p.Arg2336His	c.7007G>A	rs28897743	1	патоген.	Якуты
<i>RAD51C</i>	p.Phe32fs	c.93delG	rs730881942	1	патоген.	Якуты
<i>ATM</i>	p.Glu632AspfsTer17	c.1896delA	-	1	вероятно, патоген.	Якуты
<i>ATM</i>	p.Phe2799fs	c.8395_8404delTTTCAGTGCC	rs786202800	1	вероятно, патоген.	Русские
<i>TP53</i>	p.Gln167Ter	c.499C>T	rs1555526097	1	вероятно, патоген.	Русские
<i>PALB2</i>	p.330_331del	c.988_993del	-	1	вариант неясной клинической значимости	Якуты

Table 3. Mutations detected by NGS

Gene	Protein (HGVS)	cDNA position	Reference SNP Report (rs)	Number of patients	ACMG pathogenicity	Ethnic group
<i>BRCA1</i>	p.Gln895Ter	c.2683C>T	rs397508997	2	pathogenic	Yakuts
<i>BRCA1</i>	p.Arg1726LysfsTer3	c.5177_5180delGAAA	rs80357867	1	pathogenic	Russians
<i>BRCA1</i>	p.Gly1077AlafsTer8	c.3228_3229delAG	rs80357635	1	pathogenic	Yakuts
<i>BRCA1</i>	p.Cys39Ser	c.115T>A	rs80357164	1	pathogenic	Yakuts
<i>BRCA2</i>	p.Gln2157Ter	c.6469C>T	rs397507859	1	pathogenic	Russians
<i>BRCA2</i>	p.Leu2805Ter	c.8414T>G	-	1	pathogenic	Evenki
<i>BRCA2</i>	p.Arg2336His	c.7007G>A	rs28897743	1	pathogenic	Yakuts
<i>RAD51C</i>	p.Phe32fs	c.93delG	rs730881942	1	pathogenic	Yakuts
<i>ATM</i>	p.Glu632AspfsTer17	c.1896delA	-	1	probably pathogenic	Yakuts
<i>ATM</i>	p.Phe2799fs	c.8395_8404delTTTCAGTGCC	rs786202800	1	probably pathogenic	Russians
<i>TP53</i>	p.Gln167Ter	c.499C>T	rs1555526097	1	probably pathogenic	Russians
<i>PALB2</i>	p.330_331del	c.988_993del	-	1	VUS	Yakuts

У двух пациенток якутской национальности выявлен повторяющийся патогенный вариант *BRCA1* c.2683C>T (p.Q895*, ClinVar ID: 54644). Эта мутация расположена в экзоне 9 и приводит к образованию преждевременного стоп-кодона. Ранее она была описана у испанских пациенток с личным и семейным анамнезом рака молочной железы и яичников [20]. В нашем исследовании пациентки с этой мутацией оказались родственницами (тетя и племянница).

В гене *BRCA2* обнаружено 3 (23,1 %) уникальные мутации. 2 мутации (c.6469C>T у русской пациентки, c.7007G>A у якутки) являются известными патогенными вариантами. Мутация *BRCA2* c.8414T>G, обнаруженная у эвенки, приводит к образованию преждевременного стоп-кодона и ранее не описана.

В гене *ATM* были выявлены 2 мутации: делеция c.1895_1895delA — новый вариант с неопределенным клиническим значением, отсутствующий в базах данных, у пациентки якутской национальности и, вероятно, патогенная делеция со сдвигом рамки считывания c.8395_8404delTTTCAGTGCC у русской пациентки. Обнаружено 2 случая носительства патогенных/вероятно патогенных вариантов *RAD51C* (c.93delG) и *TP53* (p.Gln167Ter), а также 1 случай с вариантом неясной клинической значимости *PALB2* (c.988_993del) (табл. 3).

Обсуждение

В данной работе представлены результаты двухэтапного анализа наследственных РМЖ-

ассоциированных мутаций у пациенток с РМЖ русской и якутской национальностей, которые проходили лечение в ГБУ РС(Я) ЯРОД. Методом ПЦР были проанализированы 8 наиболее распространенных в Российской Федерации мутаций. У пациенток якутской национальности эти мутации обнаружены не были. Отсутствие распространенных мутаций в группе «якуты» создает вопрос о достаточности сформированной выборки пациентов. Тем не менее, выборка пациентов ($n=107$) в группе «якуты» статистически значима, уровень межгрупповой сопряженности русские/якуты: $p=0,005$. Это позволяет предположить наличие иных «этнических» мутаций, не включенных в используемые наборы ПЦР и являющихся редкими у российских пациентов в целом. К аналогичному предположению пришли в своей работе авторы [12], проведя скрининг у больных РМЖ ($n=60$) и контрольной группы ($n=120$) из Республики Саха (Якутия) на наличие мутаций *BRCA1* 5382insC, 4153delA, C61G, мутаций *CHEK2* IVS2+1G>A, *CHEK2* del ex9-10, 1100delC и *NBS1* 657del5. Данные мутации также не были обнаружены в изученной выборке.

Второй этап исследования заключался в анализе полной кодирующей последовательности генов *ATM*, *BARD1*, *BRCA1*, *BRCA2*, *CDK12*, *PALB2*, *PTEN*, *RAD51A*, *RAD51B*, *RAD51C*, *RAD51D*, *RAD54L*, *TP53*. Примечательно, что в группе, проанализированной методом NGS, не было обнаружено повторяющихся мутаций, позволяющих предполагать эффект основателя у якутов. Основываясь на анализе публикаций и собственных данных, нам представляется целесообразным следующий возможный алгоритм ДНК-диагностики наследственных мутаций у пациенток с установленным диагнозом РМЖ в Якутском республиканском онкологическом диспансере. Данный алгоритм предполагает разделение образцов на 2 параллельных потока (этапа) исследований. Первый поток (этап) — ПЦР-диагностика пациенток славянских групп национальностей. Второй поток (этап) — NGS-диагностика пациенток азиатской группы национальностей: якуты, эвены, эвенки и малые коренные народности монголоидной расы (юкагиры, долганы и др.), а также пациенток славянских групп национальностей, у которых не были выявлены мутации методом ПЦР. При затруднении выбора группы (например, смешанные этносы) образцы также целесообразно направлять на исследование методом NGS, позволяющее выявлять как редкие, так и распространенные мутации. Такой подход позволит исключить значительную часть неинформативных ПЦР-исследований и ускорит диагностику наследственных РМЖ.

Заключение

Результаты проведенного исследования показали, что используемые тест-системы для диагностики распространенных мутаций на основе ПЦР эффективны в группе русских пациенток с РМЖ. Частота мутаций в этой группе составила 7 %, что сопоставимо с частотой у славянских пациентов в других исследованиях. Наиболее часто встречающаяся из выявляемых мутаций (44,4 %) — *BRCA1* c.5266dupC (5382inC).

В группе «якуты» у пациенток ГБУ РС(Я) ЯРОД с РМЖ тест-системы для диагностики «славянских» повторяющихся мутаций неэффективны и мутаций не выявляют.

Расширенная диагностика с использованием NGS-тестирования позволила обнаружить уникальные мутации, не выявленные методом ПЦР, у 8 % русских женщин, 10,3 % якуток и у одной эвенки. Преобладающее количество — 61,5 % (8/13) из выявленных методом NGS мутаций патогенны и имеют клиническое значение для назначения терапии.

Необходимо продолжение исследований с использованием метода NGS при РМЖ для поиска повторяющихся мутаций и новых молекулярных маркеров во всех этнических группах в Якутии, в том числе «мутаций основателя» у якутов и малых коренных народностей Севера.

Благодарности

Авторы выражают искреннюю признательность сотрудникам лаборатории молекулярной онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, сотрудникам и пациентам ГБУ РС(Я) Якутского республиканского онкологического диспансера, принявшим активное деятельное участие и оказав неоценимую помощь, благодаря которой и было выполнено исследование.

Acknowledgements

The authors would like to express their sincere gratitude to the staff of the Laboratory of Molecular Oncology, N.N. Petrov National Medical Research Centre, and the staff and patients of the Yakut Republican Oncology Centre, who participated actively in the study and provided invaluable assistance, thus enabling its completion.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Все процедуры с вовлечением больных были проведены в соответствии с Хельсинкской декларацией по правам человека в редакции 2013 г. Проведение данной работы одобрено этическим комитетом ГБУ РС(Я) «Якутский республиканский онкологический диспансер», протокол № 2 от 17.02.2020. Все больные подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of

the Declaration of Helsinki Protocol (2013). The study was approved by the ethics committee of the Yakut Republican Oncology Centre, Republic of Sakha (Yakutia). Protocol No 2 dated 17.02.2020. All patients provided written informed consent to participate in the study.

Финансирование

Данная работа поддержана грантом РФФ 21–75-30015.

Financing

This work was supported by the Russian Science Foundation (grant No 21–75-30015).

Участие авторов

Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. 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. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Authors' contributions

The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. 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. All authors have approved the final version of the article before publication, agreed to assume responsibility for all aspects of the work, implying proper review and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Автомонов Д.Е., Пароконная А.А., Любченко Л.Н., et al. Анамнестические особенности BRCA1-ассоциированного рака молочной железы у женщин молодого возраста. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2012; (3-4): 54-57.-DOI: 10.17650/1994-4098-2012-0-3-4-54-57. [Avtomonov D.E., Parokonnaya A.A., Lyubchenko L.N., et al. Anamnesis peculiarities of BRCA1-associated breast cancer in young women. *Tumors of Female Reproductive System*. 2012; (3-4): 54-57.-DOI: 10.17650/1994-4098-2012-0-3-4-54-57 (In Rus)].
2. 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(5): 428-439.-DOI: 10.1056/NEJMoa1913948.
3. Kang P.C., Phuah S.Y., Sivanandan K., et al. Recurrent mutation testing of BRCA1 and BRCA2 in Asian breast cancer patients identify carriers in those with presumed low risk by family history. *Breast Cancer Res Treat*. 2014; 144(3): 635-42.-DOI: 10.1007/s10549-014-2894-x.
4. Kwong A., Shin V.Y., Ho J.C., et al. Comprehensive spectrum of BRCA1 and BRCA2 deleterious mutations in breast cancer in Asian countries. *J Med Genet*. 2016; 53(1): 15-23.-DOI: 10.1136/jmedgenet-2015-103132.
5. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации «Злокачественные новообразования бронхов и легкого». 2022.-URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/30_4 (20.05.2024). [Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical Guidelines: Malignant Neoplasms of the Bronchi and Lungs. 2022.-URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/30_4. (20.05.2024) (In Rus)].
6. Гервас П.А., Молоков А.Ю., Панферова Е.В., et al. Этнические аспекты наследственного рака молочной железы. *Сибирский онкологический журнал*. 2019; 18(2): 102-108.-DOI: 10.21294/1814-4861-2019-18-2-102-108. [Gervas P.A., Molokov A.Yu., Panpherova E.V., et al. Ethnic aspects of hereditary breast cancer. *Siberian Journal of Oncology*. 2019; 18(2): 102-108.-DOI: 10.21294/1814-4861-2019-18-2-102-108 (In Rus)].
7. Имянитов Е.Н. Наследственный рак молочной железы: *Практическая онкология*. 2010; 11(4): 258-266. [Imyanitov E.N. Hereditary breast cancer. *Prakticheskaya Onkologiya = Practical Oncology*. 2010; 11(4): 258-266. (In Rus)].
8. Карпухин А.В., Логинова А.Н., Хомич Е.А., Поспехова Н.И. Наследственная предрасположенность к раку молочной железы. *Медицинская генетика*. 2002; 1(6): 254-261. [Karpuhin A.V., Loginova A.N., Homich E.V., Pospehova N.I. Hereditary predisposition to breast cancer. *Medical Genetics*. 2002; 1(6): 254-261 (In Rus)].
9. Чердынцева Н.В., Писарева Л.Ф., Панферова Е.В., et al. Этнические аспекты наследственного рака молочной железы в регионе Сибири. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2014; 69(11-12): 72-79. [Cherdyntseva N.V., Pisareva L.F., Ivanova A.A., et al. Ethnic aspects of hereditary breast cancer in the region of Siberia. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2014; 69 (11-12): 72-79 (In Rus)].
10. 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): 2402-16.-DOI: 10.1001/jama.2017.7112.
11. Susptsin E.N., Sherina N.Y., Ponomariova D.N., et al. High frequency of BRCA1, but not CHEK2 or NBS1 (NBN), founder mutations in Russian ovarian cancer patients. *Hered Cancer Clin Pract*. 2009; 7(1): 5.-DOI: 10.1186/1897-4287-7-5.
12. Фарахудинова А.Р., Федорова С.А., Николаева Т.И., et al. Анализ мутаций в генах BRCA1, CHEK2, NBS1 у больных раком молочной железы из РС (Я). *Якутский медицинский журнал*. 2009; 2(29): 91-93. [Farahutdinova A.R., Fedorova S.A., Nikolaeva T.I., et al. Analysis of mutations in the BRCA1, CHEK2, NBS1 genes in patients with breast cancer from Republic of Sakha (Yakutia). *Yakut Medical Journal*. 2009; 2(29): 91-93. (In Rus)].
13. Итоги Всероссийской переписи населения-2020. Том 5 Национальный состав и владение языками.-URL: https://rosstat.gov.ru/vpn/2020/Tom5_Nacionalnyj_sostav_i_vladenie_yazykami. [Federal State Statistics Service of Russia. Results of the All-Russian Population Census 2020. Volume 5: National Composition and Language Proficiency. 2020.-URL: https://rosstat.gov.ru/vpn/2020/Tom5_Nacionalnyj_sostav_i_vladenie_yazykami (In Rus)].
14. Khar'kov V.N., Stepanov V.A., Medvedev O.F., et al. [The origin of Yakuts: analysis of Y-chromosome haplotypes]. *Mol Biol (Mosk)*. 2008; 42(2): 226-37 (In Rus).
15. Den Dunnen J., Dalgleish R., Maglott D., et al. HGVS recommendations for the description of sequence variants: 2016 update. *Hum Mutat*. 2016; 37(6): 564-569.-DOI: 10.1002/humu.22981.
16. Sokolenko A., Sokolova T., Ni V., 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.
17. Струганова А.М., Поспехова Н.И., Головина Д.А., et al. Анализ результатов многолетнего массового скрининга мутаций в генах BRCA1/2 у больных с различными типами злокачественных новообразований. *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2022; 6(6): 297-308.-DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-6-297-308. [Stroganova A.M., Pospekhova N.I., Golovina D.A., et al. Review of the results of mass screening for the BRCA1/2 gene mutations in patients with different types of malignant neoplasms. *Russian Medical Inquiry.* 2022; 6(6): 297-308.-DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-6-297-308 (In Rus)].
18. Hamel N., Feng B., Foretova L., et al. On the origin and diffusion of BRCA1 c.5266dupC (5382insC) in European populations. *Eur J Hum Genet.* 2011; 19(3): 300-306.-DOI: 10.1038/ejhg.2010.203.
19. Снигирева Г.П., Румянцева В.А., Новикова Е.И., et al. Алгоритм молекулярно-генетического обследования для выявления наследственного BRCA-ассоциированного рака молочной железы. *Альманах клинической медицины.* 2019; 47(1): 54-65.-DOI: 10.18786/2072-0505-2019-47-002. [Snigireva G.P., Rumyantseva V.A., Novikova E.I., et al. Algorithm of molecular genetic investigation to identify hereditary BRCA-associated breast cancer. *Almanac of Clinical Medicine.* 2019; 47(1): 54-65.-DOI: 10.18786/2072-0505-2019-47-002 (In Rus)].
20. Llorc G., Muñoz C.Y., Tuser M.P., et al. Low frequency of recurrent BRCA1 and BRCA2 mutations in Spain. *Hum Mutat.* 2002; 19(3): 307.- DOI: 10.1002/humu.9014.

Поступила в редакцию / Received / 30.08.2024

Прошла рецензирование / Reviewed / 14.10.2024

Принята к печати / Accepted for publication / 07.11.2024

Сведения об авторах / Author's information / ORCID

Татьяна Ивановна Николаева / Tatyana I. Nikolaeva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1099-573X>.

Эдуард Васильевич Филиппов / Eduard V. Filippov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0269-8943>.

Александр Викторович Того / Alexandr V. Togo / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3830-8364>.

Екатерина Дмитриевна Цапулина / Ekaterina D. Tsapulina / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-8729-6672>.

Валентина Сергеевна Сметанина / Valentina S. Smetanina / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-8757-9979>.

Анна Петровна Соколенко / Anna P. Sokolenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6304-1609>.

Евгений Наумович Имянитов / Evgeny N. Imyanitov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4529-7891>.

Лена Николаевна Афанасьева / Lena N. Afanasyeva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2592-5125>.

