



© А.П. Соколенко<sup>1,2</sup>, Г.А. Янус<sup>2</sup>, А.К. Цуцаев<sup>3</sup>, А.А. Епхиев<sup>3</sup>,  
 М.С. Хестанова<sup>3</sup>, В.А. Саламова<sup>3</sup>, М.Б. Болиева<sup>3</sup>, Т.Ю. Велюхова<sup>1</sup>, А.А. Романько<sup>1</sup>,  
 Я.В. Бельшева<sup>1</sup>, Е.Н. Имянитов<sup>1,2</sup>

## Высокая частота патогенного варианта *RAD51C* p.Arg193Ter у пациенток с наследственным раком молочной железы и яичников в Северной Осетии — Алании

<sup>1</sup>Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>2</sup>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>3</sup>Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Республиканский онкологический диспансер» Министерства здравоохранения Республики Северная Осетия — Алания, г. Владикавказ, Российская Федерация

© Anna P. Sokolenko<sup>1,2</sup>, Grigoriy A. Yanus<sup>2</sup>, Aslan K. Tsutsaev<sup>3</sup>, Alexander A. Ephiev<sup>3</sup>,  
 Marina S. Khestanova<sup>3</sup>, Viktoria A. Salamova<sup>3</sup>, Marina B. Bolieva<sup>3</sup>, Tatiana Yu. Velyukhova<sup>1</sup>,  
 Alexandr A. Romanko<sup>1</sup>, Yana V. Belysheva<sup>1</sup>, Evgeny N. Imyanitov<sup>1,2</sup>

## High Frequency of the Pathogenic *RAD51C* p.Arg193Ter Variant in Patients with Hereditary Breast and Ovarian Cancer in North Ossetia — Alania

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

<sup>2</sup>St. Petersburg Pediatric Medical University, St. Petersburg, the Russian Federation

<sup>3</sup>Republican Oncology Dispensary, Ministry of Health of the Republic of North Ossetia — Alania, the Russian Federation

**Введение.** Ранее мы показали, что наследственный рак молочной железы (РМЖ) и яичников (РЯ) у пациенток неславянских национальностей из республик Северного Кавказа характеризуется выраженным «эффектом основателя» в отношении мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2*.

**Цель.** Охарактеризовать частоту и спектр патогенных герминальных вариантов *BRCA1*, *BRCA2*, а также *ATM*, *PALB2*, *CHEK2*, *RAD51B/C/D*, *TP53* у пациенток с диагнозом РМЖ и РЯ из Северной Осетии — Алании.

**Материалы и методы.** В исследование включено 384 образца ДНК из лимфоцитов периферической крови пациенток (301 случай РМЖ, медианный возраст — 46 лет; 83 случая РЯ, медианный возраст — 58 лет), которые прошли молекулярно-генетическое тестирование в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (2017–2026). Проведен анализ экзонов и экзон-интронных границ генов *BRCA1*, *BRCA2*, *TP53*, *ATM*, *PALB2*, *CHEK2*, *RAD51B/C/D* методом таргетного высокопроизводительного секвенирования.

**Результаты.** Патогенные варианты *BRCA1/2* выявлены у 27 пациенток (5,3 % — в группе РМЖ, 13,3 % — в группе РЯ) с преобладанием мутаций *BRCA2* (4,7 и 8,4 % — в РМЖ и РЯ соответственно). Обнаружены повторяющиеся варианты *BRCA2*: c.6341del, c.9413dup, c.793 + 1G > T, c.7805 + 2T > C, p.Gln3299Ter. Патогенные варианты *ATM* (1,8 %) и *PALB2* (1,0 %) выявлены только в группе РМЖ, при этом в *PALB2* встречался рекуррентный аллель c.1592del. Частота мутаций *CHEK2* составила 1,8 % в РМЖ и 2,4 % в РЯ. Мутации в генах *RAD51B/C/D* были представлены исключительно нонсенс-вариантом *RAD51C* c.577C > T (p.Arg193Ter), с высокой частотой в группе РЯ (9,4 против 1,1 % при

**Introduction.** We have previously demonstrated that hereditary breast cancer (BC) and ovarian cancer (OC) in patients of non-Slavic ethnicities from the North Caucasus republics exhibit a pronounced founder effect for mutations in the *BRCA1* and *BRCA2* genes.

**Aim.** The aim of this study was to characterize the frequency and spectrum of pathogenic germline variants in *BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *PALB2*, *CHEK2*, *RAD51B/C/D*, and *TP53* in BC and OC patients from the Republic of North Ossetia — Alania.

**Materials and Methods.** The study included 384 DNA samples from peripheral blood lymphocytes of patients (301 BC cases, median age 46 years; 83 OC cases, median age 58 years) who underwent genetic testing at the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (2017–2026). Exons and exon-intron boundaries of the *BRCA1*, *BRCA2*, *TP53*, *ATM*, *PALB2*, *CHEK2*, and *RAD51B/C/D* genes were analyzed by targeted next-generation sequencing.

**Results.** Pathogenic *BRCA1/2* variants were identified in 27 patients (5.3 % in the BC group; 13.3 % in the OC group), with a predominance of *BRCA2* mutations (4.7 in BC vs. 8.4 % in OC). Recurrent *BRCA2* variants included c.6341del, c.9413dup, c.793 + 1G > T, c.7805 + 2T > C, and p.Gln3299Ter. Pathogenic *ATM* (1.8 %) and *PALB2* (1.0 %) variants were found exclusively in the BC group, with the recurrent *PALB2* c.1592del allele. The frequency of *CHEK2* mutations was 1.8 % in BC and 2.4 % in OC. Mutations in the *RAD51B/C/D* genes were represented exclusively by the *RAD51C* nonsense variant c.577C > T (p.Arg193Ter), with a significantly higher frequency in the OC group (9.4 %) compared to the BC group (1.1 %) (p = 0.004). No pathogenic germline *TP53* variants were detected.

РМЖ,  $p = 0,004$ ). Патогенные герминальные варианты *TP53* обнаружены не были.

**Выводы.** Значительная доля наследственного рака яичников в Северной Осетии — Алании обусловлена мутациями в гене *RAD51C*. Выявлен мажорный «осетинский» вариант *RAD51C* p.Arg193Ter. Это первое наблюдение в России, демонстрирующее преобладание мутаций в «не-BRCA» гене в структуре наследственной предрасположенности к РМЖ и РЯ.

**Ключевые слова:** *RAD51C*; эффект основателя; рак молочной железы; рак яичников; Северная Осетия — Алания

**Для цитирования:** Соколенко А.П., Янус Г.А., Цуцаев А.К., Епхивев А.А., Хестанова М.С., Саламова В.А., Болиева М.Б., Велюхова Т.Ю., Романько А.А., Бельшева Я.В., Имянитов Е.Н. Высокая частота патогенного варианта *RAD51C* p.Arg193Ter у пациенток с наследственным раком молочной железы и яичников в Северной Осетии — Алании. *Вопросы онкологии*. 2026; 72(3): 516-523.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2026-72-3-OF-2664>

**Conclusion.** A significant proportion of hereditary ovarian cancer in North Ossetia — Alania is attributable to mutations in the *RAD51C* gene. We identified a major “Ossetian” founder variant, *RAD51C* p.Arg193Ter. This represents the first observation in Russia demonstrating the predominance of a mutation in a non-BRCA gene within the hereditary predisposition structure for breast and ovarian cancer.

**Keywords:** *RAD51C*; founder effect; breast cancer; ovarian cancer; North Ossetia — Alania

**For Citation:** Anna P. Sokolenko, Grigoriy A. Yanus, Aslan K. Tsutsaev, Alexander A. Ephiev, Marina S. Khestanova, Viktoria A. Salamova, Marina B. Bolieva, Tatiana Yu. Velyukhova, Alexandr A. Romanko, Yana V. Belysheva, Evgeny N. Imyanitov. High frequency of the pathogenic *RAD51C* p.Arg193Ter variant in patients with hereditary breast and ovarian cancer in North Ossetia — Alania. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2026; 72(3): 516-523.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2026-72-3-OF-2664>

✉ Контакты: Соколенко Анна Петровна, [annasokolenko@mail.ru](mailto:annasokolenko@mail.ru)

## Введение

Около 4–8 % случаев рака молочной железы (РМЖ) и от четверти до трети рака яичников (РЯ) обусловлены аутосомно-доминантным синдромом семейного РМЖ/РЯ. Выявление наследственных форм имеет очевидную клинико-практическую ценность, позволяя оптимизировать лечение больных и профилактику онкологических заболеваний у носителей патогенных аллелей. В силу «эффекта основателя» во многих популяциях в структуре молекулярных повреждений, ассоциированных с семейным РМЖ/РЯ, преобладают одна или несколько патогенных мутаций, обычно в генах *BRCA1* или *BRCA2*. В редких случаях встречаются *founder*-мутации в иных генах, связанных с высоким риском РМЖ/РЯ, например ньюфаундлендская мутация с.571 +4A > G в гене *RAD51C* [1]. Знание подобных «этноспецифических» повторяющихся молекулярных дефектов может упростить генетическую диагностику семейного РМЖ/РЯ в регионах компактного проживания соответствующих этнических групп. Этот феномен хорошо изучен в отношении «славянского» населения России [2, 3]. Однако изучение молекулярной эпидемиологии семейного РМЖ/РЯ среди многочисленных народностей Российской Федерации неславянского этнического происхождения — актуальная тема. Данное исследование продолжает серию работ, касающихся выявления рекуррентных генетических детерминант этого заболевания в различных республиках Северного Кавказа [4–6].

Республика Северная Осетия — Алания (РСОА) демонстрирует преобладание осетинского населения: около 440 тыс. человек, 64 % от населения республики по данным Всероссийской переписи населения 2020 г. (среди ука-

завших национальную принадлежность). Вторая по численности этническая группа — русские: 122 тыс., 19 %; около 8 % в совокупности приходится на ингушей, кумыков и армян. Осетинское население РСОА можно подразделить на несколько субэтнических групп, часто восходящих к горным обществам XV–XVIII вв. Наиболее многочисленными из этих субэтносов являются иронцы, дигорцы, туалыцы и кударцы. Этногенез осетинского народа носит комплексный характер. Он складывался во второй половине I — первой половине II тысячелетия н.э. в результате смешения алан — ираноязычного народа, происходящего от скифо-сарматских племен Причерноморья и Предкавказья, и аутохтонных жителей Центрального Кавказа [7]. Лингвистически осетинский язык относится к иранской группе индоевропейских языков и носит аланское происхождение. Однако величина вклада древних алан в генетическую композицию современных осетин до сих пор остается предметом научных дискуссий. Наиболее вероятным представляется сценарий ассимиляции более малочисленных мигрантов местным населением, перенявшим язык и культурные особенности алан: при этом современные осетины отличаются определенным генетическим своеобразием, но скорее родственны относительно географически близким народностям (в наибольшей степени абхазам) [8]. На рубеже XVIII–XIX вв. осетинская популяция сильнее всего пострадала от неоднократных эпидемических вспышек чумы: по некоторым оценкам, к 1820-м гг. осетинское население региона сократилось приблизительно в 10 раз по сравнению с 1750-ми гг. [7]. Если эти оценки верны, подобная серия событий подпадает под определение популяционно-генетического понятия «бутылочное горлышко»: эпизоды резкого временного сокращения популяции

служат предпосылками возникновения сильного «эффекта основателя» у восстановивших численность потомков.

В последние годы был опубликован целый ряд сообщений о выраженном «эффекте основателя» у осетин в отношении определенных наследственных заболеваний. Так, в гене *PAN* среди осетинских больных фенилкетонурией часто встречается аллель p.Pro281Leu, распространенный также в Грузии, и гипоморфная мутация p.Pro211Thr, частая лишь у осетин [9, 10]. У осетинских пациентов, страдающих наследственной аутосомно-рецессивной нейросенсорной тугоухостью, большинство патогенных аллелей представлено мутацией c.358\_360del в гене *GJB2*, относительно распространенной у различных народов Северного Кавказа, а также Турции и Ирана [11]. Обнаружена крайне высокая частота мутации c.690G>A [p.Trp230Ter] в гене *HSD3B2*, связанной с редкой разновидностью врожденной гиперплазии коры надпочечников [12]. Наконец, у дигорского субэтноса обнаружена относительно высокая встречаемость аллеля c.1659\_1660del в гене *COL6A2*, ассоциированного с аутосомно-рецессивной разновидностью мышечной дистрофии [13]. Пилотное исследование семейного РМЖ/РЯ в различных республиках Северного Кавказа, проведенное нами ранее, выявило у осетинских больных две «повторяющиеся» мутации в гене *BRCA2*, более частая из которых представлялась характерной лишь для осетин (c.6341del [p.Pro2114fs]), а другая встречалась у различных северокавказских народностей (c.9895C>T [p.Gln3299Ter]) [5]. Настоящее исследование ставит целью более углубленное изучение молекулярной эпидемиологии семейного РМЖ/РЯ в РСОА.

### Материалы и методы

В исследование включено 384 образца ДНК из лимфоцитов периферической крови от пациентов из Республики Северная Осетия — Алания, которые проходили молекулярно-генетическое тестирование в лаборатории молекулярно-генетической диагностики НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова с 2017 по 2026 г. Исследуемая группа включала 301 случай РМЖ (медианный возраст — 46 лет, диапазон — 23–81 год) и 83 случая РЯ (медианный возраст — 58 лет, диапазон — 21–84 года). Исследование одобрено локальным этическим комитетом (протокол № 20/25 от 23 января 2020 г.). Все пациентки подписали информированное согласие на проведение молекулярного анализа.

Во всех образцах были проанализированы экзоны и экзон-интронные границы генов *BRCA1*, *BRCA2*, *TP53*. Часть образцов протестирована

с использованием расширенных таргетных панелей, включающих полные кодирующие последовательности других известных РМЖ- и/или РЯ-ассоциированных генов: *ATM* (n = 360), *PALB2* (n = 366), *CHEK2* (n = 155), *RAD51B/C/D* (n = 253). Таргетное высокопроизводительное секвенирование выполняли, как описано ранее [4, 6]. Для проверки патогенности выявленных вариантов использовали ресурс Franklin by Genoos [https://franklin.genoos.com] с классификатором ACMG [14].

### Результаты

Частоты патогенных вариантов исследованных генов представлены в табл. 1. Патогенные аллели генов *BRCA1/2* идентифицированы у 27 пациенток: у 16 (5,3 %) больных РМЖ и у 11 (13,3 %) РЯ. Как в группе РМЖ, так и в группе РЯ доминировали мутации гена *BRCA2* (4,7 и 8,4 % соответственно). Значимой зависимости частоты мутаций от возраста на момент постановки диагноза не было выявлено, хотя численно отмечено преобладание вариантов *BRCA2* у пациенток с РЯ моложе 50 лет (13,0 и 6,7 % до 50 лет и старше 50 лет соответственно). Все патогенные варианты *BRCA1*, обнаруженные у осетинских пациенток, были уникальными (встречались однократно). Среди носительниц патогенных вариантов *BRCA2* наблюдалось несколько рекуррентных мутаций: c.6341del (n = 4), c.9413dup (n = 3), c.793+1G>T (n = 2), c.7805+2T>C (n = 2), p.Gln3299Ter (n = 2) (табл. 2).

Мутации генов *ATM* и *PALB2* были обнаружены только в группе РМЖ: у пяти (1,8 %) и трех (1,0 %) из числа проанализированных пациенток соответственно. Все выявленные варианты *ATM* оказались уникальными, тогда как в гене *PALB2* в двух случаях из трех встретился рекуррентный аллель c.1592del. Частота патогенных вариантов гена *CHEK2* составила 1,8 % в группе РМЖ и 2,4 % в группе РЯ. У двух пациенток идентифицирован сплайсинговый вариант c.592+3A>T, который, согласно базе данных ClinVar [VCV000142956.103], классифицируется как патогенный.

Частота мутаций в генах *RAD51B/C/D* составила 2/189 (1,1 %) в группе РМЖ и 6/64 (9,4 %) в группе больных с РЯ (p = 0,004, точный тест Фишера). При этом все выявленные случаи носительства были представлены одним аллелем — нонсенс-вариантом *RAD51C* c.577C>T (p.Arg193Ter). Достоверных различий в частоте мутаций *RAD51C* между пациентками до 50 и старше 50 лет выявлено не было.

Патогенные герминальные варианты *TP53* в исследованной когорте обнаружены не были.

**Таблица 1. Частота патогенных вариантов в известных РМЖ/РЯ-ассоциированных генах у пациенток с РМЖ и РЯ из Северной Осетии — Алании**

	<i>BRCA1</i>	<i>BRCA2</i>	<i>ATM</i>	<i>PALB2</i>	<i>RAD51B/C/D</i>	<i>CHEK2</i>
РМЖ	2/301 (0,7 %)	14/301 (4,7 %)	5/283 (1,8 %)	3/288 (1,0 %)	2/189 (1,1 %)	2/114 (1,8 %)
≤ 50 лет	0/207 (0)	10/207 (4,8 %)	3/193 (1,6 %)	2/197 (1,0 %)	1/125 (0,8 %)	0/74 (0)
>50 лет	2/94 (2,1 %)	4/94 (4,3 %)	2/90 (2,2 %)	1/91 (1,1 %)	1/64 (1,6 %)	2/40 (5,0 %)
РЯ	4/83 (4,8 %)	7/83 (8,4 %)	0/77 (0)	0/78 (0)	6/64 (9,4 %)	1/41 (2,4 %)
≤ 50 лет	1/23 (4,3 %)	3/23 (13,0 %)	0/21 (0)	0/21 (0)	1/16 (6,3 %)	0/10 (0)
> 50 лет	3/60 (5,0 %)	4/60 (6,7 %)	0/56 (0)	0/57 (0)	5/48 (10,4 %)	1/31 (3,2 %)

**Table 1. Frequency of pathogenic variants in known breast (BC) and ovarian cancer (OC) susceptibility genes among breast and ovarian cancer patients from North Ossetia — Alania**

	<i>BRCA1</i>	<i>BRCA2</i>	<i>ATM</i>	<i>PALB2</i>	<i>RAD51B/C/D</i>	<i>CHEK2</i>
BC	2/301 (0.7 %)	14/301 (4.7 %)	5/283 (1.8 %)	3/288 (1.0 %)	2/189 (1.1 %)	2/114 (1.8 %)
≤ 50 years	0/207 (0)	10/207 (4.8 %)	3/193 (1.6 %)	2/197 (1.0 %)	1/125 (0.8 %)	0/74 (0)
> 50 years	2/94 (2.1 %)	4/94 (4.3 %)	2/90 (2.2 %)	1/91 (1.1 %)	1/64 (1.6 %)	2/40 (5.0 %)
OC	4/83 (4.8 %)	7/83 (8.4 %)	0/77 (0)	0/78 (0)	6/64 (9.4 %)	1/41 (2.4 %)
≤ 50 years	1/23 (4.3 %)	3/23 (13.0 %)	0/21 (0)	0/21 (0)	1/16 (6.3 %)	0/10 (0)
>50 years	3/60 (5.0 %)	4/60 (6.7 %)	0/56 (0)	0/57 (0)	5/48 (10.4 %)	1/31 (3.2 %)

**Таблица 2. Спектр выявленных патогенных вариантов у пациенток с РМЖ и РЯ из Северной Осетии — Алании**

Патогенный вариант	dbSNP ID	Число носителей (диагноз, возраст)
<i>ATM</i> c.1673del	–	1 (РМЖ, 51)
<i>ATM</i> c.5653del	–	1 (РМЖ, 35)
<i>ATM</i> c.5692C>T (p.Arg1898Ter)	rs775036118	1 (РМЖ, 36)
<i>ATM</i> c.8269-2A>T	–	1 (РМЖ, 49)
<i>ATM</i> c.8987+2T>A	rs775112137	1 (РМЖ, 66)
<i>BRCA1</i> c.65T>G (p.Leu22Ter)	–	1 (РЯ, 51)
<i>BRCA1</i> c.3327_3330del	–	1 (РМЖ, 63)
<i>BRCA1</i> c.4389C>G (p.Tyr1463Ter)	rs80356997	1 (РЯ, 45)
<i>BRCA1</i> c.4709del	–	1 (РМЖ, 51)
<i>BRCA1</i> c.5095C>T (p.Arg1699Trp)	rs55770810	1 (РЯ, 54)
<i>BRCA1</i> c.5096G>A (p.Arg1699Gln)	rs41293459	1 (РЯ, 53)
<i>BRCA2</i> c.658_659del	rs80359604	1 (РМЖ, 41)
<i>BRCA2</i> c.793+1G>T	rs81002846	2 (РМЖ, 37; РМЖ, 37)
<i>BRCA2</i> c.1397_1400del	–	1 (РЯ, 49)
<i>BRCA2</i> c.1825C>T (p.Gln609Ter)	rs80358472	1 (РМЖ, 43)
<i>BRCA2</i> c.2808_2811del	rs80359351	1 (РМЖ, 45)
<i>BRCA2</i> c.3718del	–	1 (РМЖ, 30)
<i>BRCA2</i> c.6341del	–	4 (РМЖ, 45; РМЖ, 76; РЯ, 58; РЯ, 62)
<i>BRCA2</i> c.6445_6446del	rs80359592	1 (РМЖ, 61)
<i>BRCA2</i> c.7069_7070del	rs80359636	1 (РЯ, 36)
<i>BRCA2</i> c.7805+2T>C	rs886040941	2 (РМЖ, 43; РЯ, 57)
<i>BRCA2</i> c.8470del	–	1 (РЯ, 49)
<i>BRCA2</i> c.9413dup	rs876659435	3 (РМЖ, 37; РМЖ, 49; РЯ, 62)
<i>BRCA2</i> c.9895C>T (p.Gln3299Ter)	rs1555289997	2 (РМЖ, 51; РМЖ, 62)
<i>CHEK2</i> del5395	–	1 (РМЖ, 65)
<i>CHEK2</i> c.592+3A>T	rs587782849	2 (РМЖ, 68; РЯ, 66)
<i>PALB2</i> c.18G>T (p.Gly6Gly)	rs587782462	1 (РМЖ, 47)
<i>PALB2</i> c.1592del	rs180177102	2 (РМЖ, 46; РМЖ, 60)
<i>RAD51C</i> c.577C>T (p.Arg193Ter)	rs200293302	8 (РМЖ, 50; РМЖ, 58; РЯ, 39; РЯ, 55; РЯ, 62; РЯ, 63; РЯ, 64; РЯ, 72)

**Table 2. Spectrum of pathogenic variants identified in breast (BC) and ovarian cancer (OC) patients from North Ossetia — Alania**

Pathogenic variant	dbSNP ID	Number of carriers (diagnosis, age)
<i>ATM</i> c.1673del	–	1 (BC, 51)
<i>ATM</i> c.5653del	–	1 (BC, 35)
<i>ATM</i> c.5692C>T (p.Arg1898Ter)	rs775036118	1 (BC, 36)
<i>ATM</i> c.8269-2A>T	–	1 (BC, 49)
<i>ATM</i> c.8987+2T>A	rs775112137	1 (BC, 66)
<i>BRCA1</i> c.65T>G (p.Leu22Ter)	–	1 (OC, 51)
<i>BRCA1</i> c.3327_3330del	–	1 (BC, 63)
<i>BRCA1</i> c.4389C>G (p.Tyr1463Ter)	rs80356997	1 (OC, 45)
<i>BRCA1</i> c.4709del	–	1 (BC, 51)
<i>BRCA1</i> c.5095C>T (p.Arg1699Trp)	rs55770810	1 (OC, 54)
<i>BRCA1</i> c.5096G>A (p.Arg1699Gln)	rs41293459	1 (OC, 53)
<i>BRCA2</i> c.658_659del	rs80359604	1 (BC, 41)
<i>BRCA2</i> c.793+1G>T	rs81002846	2 (BC, 37; BC, 37)
<i>BRCA2</i> c.1397_1400del	–	1 (OC, 49)
<i>BRCA2</i> c.1825C>T (p.Gln609Ter)	rs80358472	1 (BC, 43)
<i>BRCA2</i> c.2808_2811del	rs80359351	1 (BC, 45)
<i>BRCA2</i> c.3718del	–	1 (BC, 30)
<i>BRCA2</i> c.6341del	–	4 (BC, 45; BC, 76; OC, 58; OC, 62)
<i>BRCA2</i> c.6445_6446del	rs80359592	1 (BC, 61)
<i>BRCA2</i> c.7069_7070del	rs80359636	1 (OC, 36)
<i>BRCA2</i> c.7805+2T>C	rs886040941	2 (BC, 43; OC, 57)
<i>BRCA2</i> c.8470del	–	1 (OC, 49)
<i>BRCA2</i> c.9413dup	rs876659435	3 (BC, 37; BC, 49; OC, 62)
<i>BRCA2</i> c.9895C>T (p.Gln3299Ter)	rs1555289997	2 (BC, 51; BC, 62)
<i>CHEK2</i> del5395	–	1 (BC, 65)
<i>CHEK2</i> c.592+3A>T	rs587782849	2 (BC, 68; OC, 66)
<i>PALB2</i> c.18G>T (p.Gly6Gly)	rs587782462	1 (BC, 47)
<i>PALB2</i> c.1592del	rs180177102	2 (BC, 46; BC, 60)
<i>RAD51C</i> c.577C>T (p.Arg193Ter)	rs200293302	8 (BC, 50; BC, 58; OC, 39; OC, 55; OC, 62; OC, 63; OC, 64; OC, 72)

### Обсуждение

Настоящая работа представляет собой первое систематическое исследование генов *BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *PALB2*, *CHEK2* и *RAD51B/C/D* у пациенток с РМЖ и РЯ из Северной Осетии — Алании. Мы обнаружили выраженный «эффект основателя» (*founder-эффект*) в отношении гена *RAD51C* у пациенток осетинской национальности и продемонстрировали, что в некоторых неславянских *founder-популяциях* России генетическая структура наследственного РМЖ/РЯ может значительно отличаться от таковой у основной (славянской) части населения.

Результаты исследования свидетельствуют, что существенная доля наследственных форм РЯ у пациенток осетинской национальности обусловлена мутациями в гене *RAD51C*. Частота патогенных вариантов *RAD51C* в обследованной

когорте больных РЯ оказалась неожиданно высокой (6/64; 9 %) как по сравнению с данными других популяций, так и относительно иных общепризнанных генов предрасположенности к РМЖ/РЯ [15]. Для сравнения, у пациенток с РЯ славянского происхождения, проходивших тестирование в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, частота мутаций *RAD51C* не превышает 1 %, а при РМЖ составляет лишь 0,2 % (данные не приведены). В зарубежных публикациях сообщается о еще более низкой встречаемости данных вариантов [16, 17]. Примечательно, что все выявленные случаи мутаций *RAD51C* у пациенток из Северной Осетии были представлены одним аллелем — *c.577C>T* (p.Arg193Ter). Частота этого варианта в РЯ превосходила наиболее распространенный у осетинок патогенный вариант *BRCA2* c.6341del (2/83; 2,4 %;  $p = 0,08$ , точный тест Фишера) [5]. Среди диа-

гностических случаев, которые когда-либо проходили обследование в лаборатории молекулярно-генетической диагностики НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, вариант *RAD51C* с.577C>T был обнаружен только у двух (2/5445; 0,04 %;  $p < 0,0001$ , критерий  $\chi^2$ ) пациенток неосетинок с РЯ (данные не приведены). По данным других исследований, этот вариант с заметной частотой встречается у представителей испаноязычных национальностей, а также описан у пациенток из Китая, Италии, Польши [18–21].

Данные наблюдения являются наглядной иллюстрацией региональных особенностей генетических синдромов: действительно, каждая национальность имеет свой собственный пул прародителей, которые являлись носителями определенного набора патогенных аллелей — именно эти мутации и определяют репертуар наследственных болезней в той или иной этнической группе.

Одним из ограничений настоящего исследования является отсутствие прямого анализа гаплотипов, который позволил бы подтвердить, что выявленный аллель *RAD51C* является истинным *founder*-вариантом у осетин. Тем не менее, сам факт его значительной распространенности в рамках отдельной этнической группы и крайне низкой частоты у представителей других национальностей России служит весомым косвенным доказательством его происхождения от общего предка в генетически относительно гомогенной популяции.

Вклад патогенных вариантов *RAD51C* в формирование предрасположенности к развитию РЯ и, в меньшей степени, РМЖ в настоящее время твердо установлен. Согласно современным оценкам, кумулятивный риск тубоовариальной карциномы к 80 годам у носительниц мутаций *RAD51C* достигает 11 %, что в 7,5 раза превышает общепопуляционный. Риск развития РМЖ в течение жизни оценивается приблизительно в 20 % (при популяционном уровне 10–12 %) [22]. Особого внимания заслуживает выраженная зависимость пенетрантности мутаций *RAD51C* от семейного анамнеза: при наличии двух родственников первой линии родства с диагнозом РЯ риск возрастает до 32–36 %, а при наличии двух родственников с РМЖ — до 44–46 % [22].

Ген *RAD51C* кодирует белок-участник гомологичной рекомбинации — высокоточного механизма репарации ДНК, который часто повреждается в серьезных карциномах яичника и трижды негативных карциномах молочной железы [23]. В ряде исследований продемонстрировано, что нарушение функции *RAD51C* может сопровождаться дефицитом гомологичной рекомбинации (HRD) [24]. Это означает, что в отношении *RAD51C*-дефицитных новообразований могут

применяться те же терапевтические подходы, что и к BRCA-ассоциированным опухолям [25].

## Заключение

Результаты исследования подчеркивают важность учета этнической принадлежности при оценке риска развития наследственных форм РМЖ и РЯ, а также при выборе стратегии генетического тестирования и персонализированной терапии.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

### Финансирование

Работа поддержана грантом РФФ 21-75-30015.

### Funding

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

### 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. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова. Протокол № 1 от 23.01.2020. 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 Declaration of Helsinki Protocol (2013). The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation (Protocol No. 1, dated January 23, 2020). The study was conducted in accordance with the ethical standards of the Declaration of Helsinki. Written informed consent was obtained from all patients for the collection and scientific use of their data.

### 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' contribution

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.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Dawson L.M., Smith K.N., Werdyani S., et al. A dominant *RAD51C* pathogenic splicing variant predisposes to breast and ovarian cancer in the Newfoundland population due to founder effect. *Mol Genet Genomic Med.* 2020; 8(2): e1070.-DOI: <https://doi.org/10.1002/mgg3.1070>.
2. Kechin A., Boyarskikh U., Barinov A., et al. A spectrum of BRCA1 and BRCA2 germline deleterious variants in ovarian cancer in Russia. *Breast Cancer Res Treat.* 2023; 197(2): 387-395.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s10549-022-06782-2>.

3. Yanus G.A., Savonevich E.L., Sokolenko A.P., et al. Founder vs. non-founder BRCA1/2 pathogenic alleles: the analysis of Belarusian breast and ovarian cancer patients and review of other studies on ethnically homogenous populations. *Fam Cancer*. 2023; 22(1): 19-30.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s10689-022-00296-y>.
4. Хамгоков З.М., Загребин Ф.А., Янус Г.А., et al. Спектр мутаций BRCA1, BRCA2, PALB2, ATM и TP53 у пациенток с раком молочной железы и раком яичников из Кабардино-Балкарии. *Вопросы онкологии*. 2024; 70(6): 1150-1156.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2026-72-1-OF-2404>. [Khamgokov Z.M., Zagrebin F.A., Yanus G.A., et al. Spectrum of BRCA1, BRCA2, PALB2, ATM and TP53 mutations in breast and ovarian cancer patients from Kabardino-Balkaria. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(6): 1150-1156.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2026-72-1-OF-2404> (In Rus)].
5. 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: <https://doi.org/10.1007/s10549-023-07135-3>.
6. Ибрагимбекова М.М., Мурачуев М.А., Янус Г.А., et al. Спектр генетических вариантов, ассоциированных с наследственным раком молочной железы и яичника, у пациенток из Республики Дагестан. *Сибирский онкологический журнал*. 2025; 24(6): 59-69.-DOI: <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2025-24-6-59-69>. [Ibragimbekova M.M., Murachuev M.A., Yanus G.A., et al. Spectrum of pathogenic variants associated with hereditary breast and ovarian cancer in the Republic of Dagestan. *Siberian journal of oncology*. 2025; 24(6): 59-69.-DOI: <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2025-24-6-59-69> (In Rus)].
7. Канукова З.В. История Осетии с древнейших времен до конца XVIII. Владикавказ: СОИГСИ ВНИЦ РАН, 2019: 498. [Kanukova Z.V. History of Ossetia from ancient times to the end of the 18th century. Vladikavkaz: SOIGSI VSC RAS. 2019: 498 (In Rus)].
8. Balanovsky O., Dibirova K., Dybo A., et al. Parallel evolution of genes and languages in the Caucasus region. *Mol Biol Evol*. 2011; 28(10): 2905-2920.-DOI: <https://doi.org/10.1093/molbev/msr126>.
9. Gundorova P., Kuznetsova I.A., Agladze D., et al. Molecular-genetic study of phenylketonuria in patients from Georgia. *Russ J Genet*. 2019; 55: 1025-1032.-DOI: <https://doi.org/10.1134/S1022795419080064>.
10. Tebieva I.S., Mishakova P.V., Gabisova Y.V., et al. Genetic landscape and clinical features of hyperphenylalaninemia in North Ossetia-Alania: High frequency of P281L and P211T genetic variants in the PAH gene. *Int J Mol Sci*. 2024; 25(9): 4598.-DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms25094598>.
11. Petrova N., Tebieva I., Kadyshv V., et al. Hereditary etiology of non-syndromic sensorineural hearing loss in the Republic of North Ossetia-Alania. *Peer J*. 2023; 11: e14514.-DOI: <https://doi.org/10.7717/peerj.14514>.
12. Makretskaya N., Kalinchenko N., Tebieva I., et al. High carrier frequency of a nonsense p.Trp230\* variant in HSD3B2 gene in Ossetians. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023; 14: 1146768.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1146768>.
13. Ionova S.A., Murtazina A.F., Tebieva I.S., et al. The presentation of two unrelated clinical cases from the republic of North Ossetia-Alania with the same previously undescribed variant in the COL6A2 gene. *Int J Mol Sci*. 2022; 23(20): 12127.-DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms232012127>.
14. Richards S., Aziz N., Bale S., et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015; 17(5): 405-424.-DOI: <https://doi.org/10.1038/gim.2015.30>.
15. Sopik V., Akbari M.R., Narod S.A. Genetic testing for RAD51C mutations: in the clinic and community. *Clin Genet*. 2015; 88(4): 303-312.-DOI: <https://doi.org/10.1111/cge.12548>.
16. Song H., Dicks E., Ramus S.J., et al. Contribution of germline mutations in the RAD51B, RAD51C, and RAD51D genes to ovarian cancer in the population. *J Clin Oncol*. 2015; 33(26): 2901-2907.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.61.2408>.
17. Suszynska M., Ratajska M., Kozlowski P. BRIP1, RAD51C, and RAD51D mutations are associated with high susceptibility to ovarian cancer: mutation prevalence and precise risk estimates based on a pooled analysis of ~30,000 cases. *J Ovarian Res*. 2020; 13(1): 50.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s13048-020-00654-3>.
18. 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(10): 1429-1433.-DOI: <https://doi.org/10.1093/jnci/djaa167>.
19. Jian W., Shao K., Qin Q., et al. Clinical and genetic characterization of hereditary breast cancer in a Chinese population. *Hered Cancer Clin Pract*. 2017; 15: 19.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s13053-017-0079-4>.
20. Rocca V., Lo Feudo E., Dinatolo F., et al. Germline variant spectrum in southern Italian high-risk hereditary breast cancer patients: insights from multi-gene panel testing. *Curr Issues Mol Biol*. 2024; 46(11): 13003-13020.-DOI: <https://doi.org/10.3390/cimb46110775>.
21. Łukomska A., Menkiszak J., Gronwald J., et al. Recurrent mutations in BRCA1, BRCA2, RAD51C, PALB2 and CHEK2 in Polish patients with ovarian cancer. *Cancers (Basel)*. 2021; 13(4): 849.-DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers13040849>.
22. 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: <https://doi.org/10.1093/jnci/djaa030>.
23. Nguyen L., W M Martens J., Van Hoeck A., Cuppen E. Pan-cancer landscape of homologous recombination deficiency. *Nat Commun*. 2020; 11(1): 5584.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-19406-4>.
24. Torres-Esquius S., Llop-Guevara A., Gutiérrez-Enríquez S., et al. Prevalence of homologous recombination deficiency among patients with germline RAD51C/D breast or ovarian cancer. *JAMA Netw Open*. 2024; 7(4): e247811.-DOI: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.7811>.
25. Min A., Im S.A., Yoon Y.K., et al. RAD51C-deficient cancer cells are highly sensitive to the PARP inhibitor olaparib. *Mol Cancer Ther*. 2013; 12(6): 865-877.-DOI: <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-12-0950>.

Поступила в редакцию / Received / 16.04.2026

Прошла рецензирование / Reviewed / 21.04.2026

Принята к печати / Accepted for publication / 18.06.2026

## Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Анна Петровна Соколенко / Anna P. Sokolenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6304-1609>.  
Григорий Аркадьевич Янус / Grigoriy A. Yanus / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9844-4536>.  
Аслан Казбекович Цуцаев / Aslan K. Tsutsaev / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-8645-4365>.  
Александр Алибекович Епхийев / Alexander A. Ephiev / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9126-2019>.  
Марина Станиславовна Хестанова / Marina S. Khestanova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3382-5813>.  
Виктория Анатольевна Саламова / Viktoria A. Salamova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6359-2697>.  
Марина Борисовна Болиева / Marina B. Bolieva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3450-017X>.  
Татьяна Юрьевна Велюхова / Tatiana Yu. Velyukhova / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0006-8243-9800>.  
Александр Андреевич Романько / Alexandr A. Romanko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6549-8378>.  
Яна Вадимовна Бельшева / Yana V. Belysheva / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0000-1513-1204>.  
Евгений Наумович Имянитов / Evgeny N. Imyanitov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4529-7891>.

