



© З.М. Хамгоков¹, Ф.А. Загребин², Г.А. Янус^{2,3}, А.Р. Венина²,
А.А. Романько², А.Ш. Пирмагомедов⁴, А.О. Кадырова¹, Е.В. Белогубова²,
Е.И. Дژهус², А.П. Соколенко^{2,3}, Е.Н. Имянитов^{2,3}

Спектр мутаций *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*, *ATM* и *TP53* у пациенток с раком молочной железы и раком яичников из Кабардино-Балкарии

¹Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Онкологический диспансер» Министерства здравоохранения Кабардино-Балкарской Республики, г. Нальчик, Российская Федерация

²Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

³Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁴Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница № 1», г. Нальчик, Российская Федерация

© Zaur M. Khamgokov¹, Fyodor A. Zagrebina², Grigory A. Yanus^{2,3}, Aigul R. Venina²,
Alexandr A. Romanko², Albert Sh. Pirmagomedov⁴, Azinat O. Kadyrova¹, Evgeniya V. Belogubova²,
Elizaveta I. Dzheus², Anna P. Sokolenko^{2,3}, Evgeny N. Imyanitov^{2,3}

Spectrum of *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*, *ATM* and *TP53* Mutations in Breast and Ovarian Cancer Patients from Kabardino-Balkaria

¹Republican Cancer Center, the Kabardino-Balkarian Republic, Nalchik, the Russian Federation

²N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology, St. Petersburg, the Russian Federation

³St. Petersburg Pediatric Medical University, St. Petersburg, the Russian Federation

⁴City Hospital No.1, the Kabardino-Balkarian Republic, Nalchik, the Russian Federation

Введение. У больных раком молочной железы (РМЖ) и раком яичников (РЯ) — представительниц народностей с относительно компактным проживанием и выраженным «эффектом основателя» анализ этноспецифических мутаций *BRCA1* и *BRCA2* может быть приемлемой альтернативой секвенированию полной кодирующей последовательности этих генов.

Цель. Характеристика спектра РМЖ- и РЯ-ассоциированных патогенных вариантов у пациенток кабардинской и балкарской национальностей, проживающих в Кабардино-Балкарской Республике (КБР), и выявление повторяющихся аллелей.

Материалы и методы. В исследование включено 273 больных РМЖ (n = 200) и РЯ (n = 73): 221 кабардинка, 44 балкарки и 8 пациенток со смешанным кабардино-балкарским происхождением. Информация об этнической принадлежности предоставлялась пациентками. Кодирующие последовательности генов *BRCA1* и *BRCA2*, а также *PALB2*, *ATM* и *TP53* были проанализированы методом таргетного высокопроизводительного секвенирования.

Результаты. В исследованной группе выявлено 39 патогенных вариантов *BRCA1/BRCA2*. В группе РМЖ было обнаружено 26 носителей мутаций (13 %); в спектре мутаций преобладали аллели *BRCA1* (*BRCA1*: 6/200 (3 %) vs. *BRCA2*: 20/200 (10 %), p = 0,007). Среди РЯ было обнаружено 8/73 (11 %) мутаций *BRCA1* и 5/73 (6,8 %) мутаций *BRCA2*. В спектре патогенных аллелей 84 % вариантов были повторяющимися. Самым частым аллелем, обнаруженным как у пациенток кабардинского (n = 6), так и балкарского происхождения (n = 3), являлся миссенс-ва-

Introduction. In patients with breast cancer (BC) and ovarian cancer (OC) who belong to ethnic groups with relatively dense populations and a strong founder effect, analysis of ethnic-specific mutations in *BRCA1* and *BRCA2* may be a cost-effective alternative to sequencing the full coding sequences of these genes.

Aim. To characterize the spectrum of BC- and OC-associated pathogenic variants in patients of Kabardian and Balkar nationalities living in the Kabardino-Balkarian Republic (KBR) and to identify recurrent alleles.

Materials and methods. The study included 273 BC (n = 200) and OC (n = 73) patients: 221 Kabardian, 44 Balkar and 8 patients of mixed Kabardino-Balkarian origin. Information on ethnicity was provided by the patients. The coding sequences of the *BRCA1* and *BRCA2* genes, as well as *PALB2*, *ATM* and *TP53* were analyzed using targeted next generation sequencing.

Results. In total, 39 *BRCA1/BRCA2* pathogenic variants were identified in the study group. The frequency of mutations in the BC group was 13 % (n = 26). There was a higher prevalence of *BRCA2* alleles compared to *BRCA1* (*BRCA1*: 6/200 (3 %) vs. *BRCA2*: 20/200 (10 %), p = 0.007). In OCs, 8/73 (11 %) *BRCA1* mutations and 5/73 (6.8 %) *BRCA2* mutations were found. In the spectrum of pathogenic alleles, 84 % of the variants were recurrent. The most common allele, detected in both Kabardian (n = 6) and Balkar (n = 3) patients, was the missense variant *BRCA2* c.7868A>G [p.His2623Arg].

риант *BRCA2* c.7868A>G [p.His2623Arg]. К другим повторяющимся в этом регионе патогенным вариантам относились *BRCA1* c.5266dupC (n = 5), c.1961delA (n = 4), *BRCA2* c.993_994delAA (n = 4), c.8437G>T [p.Gly2813Ter] (n = 4), c.6486_6489delACAA (n = 4), c.8009C>A [p.Ser2670Ter] (n = 2). У балкарцев единственным повторяющимся аллелем был *BRCA2* c.7868A>G. Патогенные аллели *ATM* были обнаружены у 8 пациентов (3,0 %), при этом только один патогенный вариант встретился более одного раза (*ATM* c.8874_8877del [rs770704493]). Патогенные и вероятно патогенные варианты *TP53* и *PALB2* обнаружены не были.

Выводы. Таким образом, спектр РМЖ/РЯ-ассоциированных мутаций в исследуемом регионе характеризуется выраженным «эффектом основателя» (founder-effect) в отношении гена *BRCA2*. Можно утверждать, что мутация *BRCA2* c.7868A>G [p.His2623Arg] — это мажорный founder-вариант у кабардинцев, и, вероятно, у балкарцев.

Ключевые слова: *BRCA1*; *BRCA2*; *ATM*; эффект основателя; рак молочной железы; рак яичников; Кабардино-Балкария

Для цитирования: Хамгоков З.М., Загребин Ф.А., Янус Г.А., Венина А.Р., Романько А.А., Пирмагомедов А.Ш., Кадырова А.О., Белогубова Е.В., Джеус Е.И., Соколенко А.П., Имянитов Е.Н. 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: 10.37469/0507-3758-2024-70-6-1150-1156

✉ Контакты: Загребин Фёдор Альбертович, zagrebinf@gmail.com

Введение

Молекулярная эпидемиология наследственных заболеваний часто демонстрирует разительные межпопуляционные отличия. Один из типичных примеров — это наследственный рак молочной железы (РМЖ) и яичников (РЯ). Известно, что в некоторых этнических группах выявлен «эффект основателя» (founder-effect) в отношении отдельных патогенных аллелей *BRCA1* и *BRCA2*, а также более «редких» генов наследственного РМЖ и/или РЯ, например, *TP53* [1, 2]. Помимо *BRCA1* и *BRCA2*, еще одним РМЖ-ассоциированным геном с высокой пенетрантностью мутаций является *PALB2* [3, 4]. Кроме того, существует спектр генов, вызывающих умеренное увеличение риска возникновения РМЖ, к таким относится, например, *ATM* [5]. Если у этнических славян генетика РМЖ и яичников сравнительно хорошо изучена [6–11], то для неславянских народностей, в т. ч. проживающих на территории Кабардино-Балкарской Республики (КБР), систематических исследований не проводилось.

Историческое развитие данного субъекта Российской Федерации носит сложный, комплексный характер. До 1921 г. балкарцы — тюркоязычный народ со сложным этногенезом, родственные карачаевцам; а также кабардинцы — народ адыгского происхождения, родственные черкесам, не были объединены в рамках одного административного образования. Более того, балкарская

Other recurrent pathogenic variants in this region included *BRCA1* c.5266dupC (n = 5), c.1961delA (n = 4), *BRCA2* c.993_994delAA (n = 4), c.8437G>T [p.Gly2813Ter] (n = 4), c.6486_6489delACAA (n = 4), c.8009C>A [p.Ser2670Ter] (n = 2). In Balkars, the only recurrent allele was *BRCA2* c.7868A>G. Pathogenic *ATM* alleles were detected in 8 patients (3.0 %), with only one pathogenic variant occurring more than once (*ATM* c.8874_8877del [rs770704493]). Pathogenic and likely pathogenic variants of *TP53* and *PALB2* were not observed.

Conclusion. Thus, the spectrum of BC/OC-associated mutations in the studied region is characterized by a pronounced founder effect in relation to the *BRCA2* gene. It can be argued that the *BRCA2* mutation c.7868A>G [p.His2623Arg] is a major founder variant in Kabardians, and probably in Balkars.

Keywords: *BRCA1*; *BRCA2*; *ATM*; founder effect; breast cancer; ovarian cancer; Kabardino-Balkaria

For Citation: Zaur M. Khamgokov, Fyodor A. Zagrebina, Grigory A. Yanus, Aigul R. Venina, Alexandr A. Romanko, Albert Sh. Pirmagomedov, Azinat O. Kadyrova, Evgeniya V. Belogubova, Elizaveta I. Dzheus, Anna P. Sokolenko, Evgeny N. Imyanitov. 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. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-6-1150-1156

часть КБР исторически подразделялась на пять различных регионов (пять горских обществ) [12]. В соответствии с происхождением из того или иного общества, балкарский народ можно подразделить на различные субэтнические группы. Популяционно-генетические исследования этого региона дают достаточно противоречивые результаты. Тем не менее они отражают исторические и лингвистические границы, пролегающие между различными этническими компонентами населения КБР [13, 14].

На данный момент численность населения КБР составляет около 900 тыс. человек [15]. По результатам Всероссийской переписи населения 2020 г., 58 % жителей КБР представлено кабардинцами и около 13 % — балкарцами [15]. Следует отметить, что доля славянского населения составляет около 19 %. Это один из самых высоких показателей среди других республик Северного Кавказа: например, доля славянского населения в Республике Ингушетия составляет всего 0,64 %, Чеченской Республике — 1,9 %, в Республике Дагестан — 3,3 % [15]. Заболеваемость РМЖ и РЯ в КБР сопоставима с общероссийскими показателями и составляет 26,5 и 9,5 случаев на 100 тыс. населения [16].

В последние годы для наследственного РМЖ и РЯ удалось установить выраженный «эффект основателя» в тех или иных народностях Северного Кавказа [17]: так, были обнаружены «карачаевская» (c.2907_2910delTAAA) и «чеченская» (c.3629_3630delAG) мутации в гене

BRCA1 и «ингушская» (с.5351dupA) и «осетинская» (с.6341delC) мутации в гене *BRCA2* [17]. В республике Кабардино-Балкария изучение наследственной предрасположенности к РМЖ и РЯ ранее сводилось лишь к поиску нескольких мутаций в генах *BRCA1* (5382insC, 185delAG, Cys61Gly), *BRCA2* (6174delT), а также *CHEK2* (1100delC, Ile157Thr), распространенных в большинстве российских регионов [18–20]. Эти мутации имеют славянское, балтийское, скандинавское или иное происхождение, но некавказское [1].

Настоящее исследование призвано охарактеризовать эпидемиологию наследственного РМЖ и РЯ среди основных народностей КБР при помощи современных методов молекулярной генетики.

Материал и методы

В исследование включено 273 пациентки, которые наблюдались в ГБУЗ «Онкологический диспансер» Минздрава КБР (г. Нальчик) в период с 2021 по 2023 гг. с диагнозом РМЖ (n = 200) или РЯ (n = 73). Исследуемая группа включала 221 пациентку — кабардинку, 44 больных с балкарскими этническими корнями и 8 пациенток со смешанным кабардино-балкарским происхождением. Клиническая характеристика случаев представлена в табл. 1.

Молекулярно-генетическое исследование проводили на базе лаборатории молекулярной онкологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург). Исследование одобрено

локальным этическим комитетом. В качестве источника ДНК использованы лейкоциты периферической крови или архивные образцы нормальных тканей. Нуклеиновые кислоты из лейкоцитов выделяли с помощью стандартной фенол-хлороформной очистки. Для выделения ДНК из парафиновых срезов использовали коммерческие наборы cobas® DNA Sample Preparation Kit (Roche). Во всех образцах были проанализированы кодирующие последовательности генов *BRCA1*, *BRCA2*, *TP53*. Экзоны и экзон-интронные границы *PALB2* и *ATM* проанализированы в 261 и 226 случаях соответственно. Анализ выполнялся методом таргетного высокопроизводительного секвенирования. Подготовку и обогащение библиотек ДНК осуществляли в соответствии с KAPA HyperCap Workflow v3.0. с использованием наборов KAPA HyperPlus Kit (Roche). Протокол пробоподготовки включал стандартные этапы: ферментативную фрагментацию ДНК, репарацию концов и полиаденилирование, лигирование адаптеров, амплификацию библиотеки и два раунда гибридизации с зондами с последующим захватом гибридных комплексов с помощью стрептавидиновых магнитных частиц. Библиотеки секвенировали на платформах NextSeq 550 в режиме парных прочтений по 150 циклов в каждую сторону со средней глубиной прочтения 500X. Биоинформатическая обработка проводилась в соответствии с GATK Best Practice для детекции герминальных вариантов [https://gatk.broadinstitute.org/hc/en-us/articles/360035535932-Germlineshort-variant-discovery-SNPs-Indels-]. Аннотацию

Таблица 1. Характеристика исследуемых групп РМЖ и РЯ
Table 1. Characteristics of the BC and OC groups

	РМЖ (n = 200)	РЯ (n = 73)
Средний возраст (диапазон)	50.0 (20–82)	59.7 (19–86)
<= 50 лет	105 (52,5 %)	18 (24,6 %)
50 лет	95 (47,5 %)	55 (75,3 %)
Злокачественные новообразования ¹ у родственников первой линии		
да	53 (26,5 %)	7 (9,6 %)
нет	112 (56,0 %)	19 (26 %)
нет данных	35 (17,5 %)	47 (64,4 %)
Подтип		
Люминальный	117 (58,5 %)	-
Трижды-негативный или ER-негативный	30 (15,0 %)	-
Нет данных	53 (26,5 %)	-
Этническая группа		
Кабардинцы	162 (81,0 %)	59 (80,8 %)
Балкарцы	32 (16,0 %)	12 (16,4 %)
Смешанное происхождение	6 (3,0 %)	2 (2,7 %)

¹относящиеся к спектру опухолей, ассоциированных с мутациями *BRCA1/2* (РМЖ, РЯ, рак поджелудочной железы, рак предстательной железы, рак желудка).

вариантов осуществляли с использованием ресурса Annovar [https://annovar.openbioinformatics.org/en/latest/]; для интерпретации патогенности редких миссенс-вариантов использовали также ресурс InterVar [http://wintervar.wglab.org/] – инструмент для клинической интерпретации сиквенсных вариантов на основе рекомендаций ACMG/AMP 2015.

Результаты

В исследованной группе выявлено 39 патогенных вариантов *BRCA1* и *BRCA2*. У больных РМЖ было обнаружено 26 мутаций (13 %); в спектре мутаций преобладали аллели *BRCA2* (*BRCA1*: 6/200 (3 %) vs. *BRCA2*: 20/200 (10 %), $p = 0,007$). Различий в частоте мутаций в подгруппах эстроген-позитивного и эстроген-негативного РМЖ выявлено не было. Среди РЯ было обнаружено 8/73 (11 %) мутаций *BRCA1* и 5/73 (6,8 %) мутаций *BRCA2*. Носительство патогенных вариантов *BRCA1* и *BRCA2* было ассоциировано с отягощенным семейным анамнезом (16/60 (26,7 %) vs. 14/131 (10,7 %), у пациенток с анамнезом и без соответственно, $p = 0,006$). У пациенток до 50 лет мутации обнаруживались несколько чаще (21/123 (17 %)), по сравнению с больными старше 50 лет (18/150 (12 %)), однако это различие не было достоверным.

В спектре патогенных аллелей 84 % вариантов были повторяющимися, т. е. обнаружены два и более раз (табл. 2). Самым частым аллелем являлся миссенс-вариант *BRCA2* с.7868A>G [p.His2623Arg]. Эта замена локализована в ДНК-связывающем домене *BRCA2* [21] и относится к числу патогенных, по данным ClinVar [VCV000038123.32]. Мутация *BRCA2* с.7868A>G обнаружена как у пациенток кабардинского ($n = 6$), так и балкарского происхождения ($n = 3$). Вариант был выявлен и у пациенток с РМЖ ($n = 5$), и у больных РЯ ($n = 4$). К другим повторяющимся в этом регионе патогенным вариантам относились *BRCA1* с.5266dupC ($n = 5$), с.1961delA ($n = 4$), *BRCA2* с.993_994delAA ($n = 4$), с.8437G>T [p.Gly2813Ter] ($n = 4$), с.6486_6489delACAA ($n = 4$), с.8009C>A [p.Ser2670Ter] ($n = 2$). У балкарцев единственным повторяющимся аллелем был уже упомянутый *BRCA2* с.7868A>G.

Патогенные аллели *ATM* были обнаружены у 8 пациенток (3,0 %), при этом только один патогенный вариант встретился более одного раза (*ATM* с.8874_8877del [rs770704493]). Частота носительства патогенных вариантов *ATM* у больных РМЖ составила 5/160 (3,1 %), у пациенток с РЯ — 3/66 (4,5 %). Мутации *ATM* были достоверно ассоциированы с отягощенным семейным анамнезом (4/60 (6,7 %) vs. 1/131 (0,8 %),

Таблица 2. Перечень патогенных вариантов, обнаруженных у пациенток с РМЖ и РЯ из Кабардино-Балкарии

Table 2. List of pathogenic variants detected in patients with BC and OC from Kabardino-Balkaria

Ген	Вариант	dbSNP ID	Число случаев
<i>BRCA1</i>	c.5266dupC [5382insC]	rs80357906	5 (РМЖ: 3; РЯ: 2)
<i>BRCA1</i>	c.1961delA [2080delA]	rs80357522	4 (РЯ: 3; РМЖ: 1)
<i>BRCA1</i>	c.4205delA	rs886040214	2 ¹ (РЯ: 1; РМЖ: 1)
<i>BRCA1</i>	c.1510delC	rs80357908	1 (РЯ)
<i>BRCA1</i>	c.1924delG	-	1 (РЯ)
<i>BRCA1</i>	c.4980dupA	-	1 (РМЖ)
<i>BRCA2</i>	c.7868A>G [p.His2623Arg]	rs80359012	9 (РМЖ: 5; РЯ: 4)
<i>BRCA2</i>	c.993_994delAA	rs80359777	4 (РМЖ)
<i>BRCA2</i>	c.8437G>T [p.Gly2813Ter]	rs2137597605	4 (РМЖ)
<i>BRCA2</i>	c.6486_6489delACAA	rs80359598	4 (РМЖ: 3; РЯ: 1)
<i>BRCA2</i>	c.8009C>A [p.Ser2670Ter]	rs80359035	2 (РМЖ)
<i>BRCA2</i>	c.51_52delAC	rs80359483	1 (РМЖ)
<i>BRCA2</i>	c.429delT	rs587781945	1 (РМЖ)
<i>ATM</i>	c.4603C>T [p.Gln1535Ter]	rs771549673	1 (РМЖ)
<i>ATM</i>	c.7886_7890delTATTA	rs1450394308	1 (РМЖ)
<i>ATM</i>	c.8876_8879delACTG	rs786204726	3 ¹ (РМЖ: 2; РЯ: 1)
<i>ATM</i>	c.8431_8432delAA	rs587782558	1 (РЯ)
<i>ATM</i>	g.77404_77407delTGA [IVS34+1_4del]	-	1 (РЯ)
<i>ATM</i>	c.8153delinsAA	-	1 (РМЖ)

¹среди них 2 пациентки — родственницы (одна с РМЖ, другая — с РЯ) с сочетанием патогенных вариантов *BRCA1/ATM*.

у пациенток с анамнезом и без соответственно, $p = 0,03$). Патогенные и вероятно патогенные варианты *TP53* и *PALB2* обнаружены не были.

Обсуждение

В данной работе представлены результаты исследования пациенток с РМЖ и РЯ двух национальностей, проживающих в КБР. Наше исследование — первый относительно крупный анализ спектра патогенных аллелей *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*, *ATM* и *TP53* в Кабардино-Балкарской Республике.

Результаты данной работы свидетельствуют о том, что в исследуемом регионе найден выраженный «эффект основателя» (founder-effect) в отношении гена *BRCA2*. Можно утверждать, что мутация *BRCA2* с.7868A>G [p.His2623Arg] — это мажорный founder-вариант у кабардинцев, и, вероятно, у балкарцев. Кроме того, в спектр самых частых «кабардинских» мутаций входят варианты *BRCA2* с.993_994delAA, с.6486_6489delACAA и с.8437G>T [p.Gly2813Ter]. Повторяющийся вариант *BRCA2* с.8437G>T [p.Gly2813Ter] был ранее описан нами у армян из Краснодарского края [22]. Вариант *BRCA2* с.6486_6489delACAA встречался в исследованиях, где были изучены спектры мутаций *BRCA1* и *BRCA2* у пациенток из Иордании, Мексики и Норвегии [23–25]. Примечательно, что около 1,6 % населения Иордании составляют потомки кабардинских племен, переселившихся в страну в 18–19 вв. [26, 27].

В спектре мутаций *BRCA1* повторяющимися были только славянские варианты. Отметим, что по сравнению с другими регионами Северного Кавказа, частота славянских патогенных аллелей *BRCA1* у пациенток из КБР является относительно высокой [17]. Так, мутация *BRCA1* с.1961delA [2080delA] была обнаружена у 4 пациенток кабардинской национальности. Патогенный вариант *BRCA1* с.5266dupC [5382insC] обнаружился у 5 пациенток из КБР, тогда как в Ингушетии и Северной Осетии было найдено только по одному случаю [17]. Высокая частота славянских патогенных аллелей *BRCA1* у кабардинок, скорее всего, связана с тем, что около 19 % жителей Кабардино-Балкарии являются этническими славянами [15].

Следует также отметить относительно высокую суммарную частоту носительства вариантов *ATM* — 3 % и 4,5 % — в РМЖ и РЯ соответственно. Однако из-за разнообразия выявленных аллелей эта находка не может быть объяснена «эффектом основателя», что само по себе заслуживает дальнейшего изучения. Интересно, что у представителей других республик Северного Кавказа увеличения частоты патогенных вариантов *ATM* не наблюдалось [17].

Наше исследование имеет некоторые ограничения. Так, таргетное секвенирование не позволяет обнаруживать крупные геномные перестройки, такие как делеции и инсерции, включающие один или несколько экзонов или ген целиком. Более того, *BRCA1* и *BRCA2* имеют приблизительно одинаковую пенетрантность для РМЖ; в отношении РЯ, риск заболеть в течение жизни несколько ниже для носителей мутаций *BRCA2*, по сравнению с *BRCA1* [28, 29]. Среди обнаруженных founder-аллелей *BRCA2* три мутации (p.His2623Arg, p.Gly2813Ter и с.993_994delAA) были локализованы в частях последовательности гена, соответствующих т. н. «кластеру РМЖ» (BCCR, breast cancer cluster region) [30].

Очевидно практическое значение установления «эффекта основателя» в той или иной популяции. В самом деле, больным РМЖ с признаками наследственного рака, а также всем пациенткам, страдающим РЯ, принадлежащим к данной популяции, следует начинать генотипирование с простого, быстрого и дешевого теста, направленного на поиск этноспецифических мутаций. Подобные тесты, основанные на ПЦР или секвенированию по Сенгеру, не требуют высокотехнологичного оборудования, доступного лишь крупным ЛПУ и научным центрам. Генотипирование этноспецифических аллелей вполне осуществимо на региональном уровне, даже в условиях скромного оснащения лабораторий. Это помогает снизить логистическую и экономическую нагрузку при работе с соответствующей категорией больных и облегчает своевременное назначение надлежащего лечения.

Таким образом, создание современных генетических тест-систем должно быть основано на этноспецифических различиях в спектре и частоте мутаций.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Соблюдение правил биоэтики

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России. Протокол № 1 от 23.01.2020. Все больные подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance rules of bioethics

The study protocol No. 1 dated 23.01.2020 was approved by the local ethical committee of the N.N. Petrov NMRC of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation.

Финансирование

Работа поддержана грантом РФФ 21-75-30015.

Financing

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

Участие авторов

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

Authors' contributions

All authors made a substantial contribution to the preparation of the study, including conception of the work, acquisition and analysis of data for the work, drafting and revising the manuscript, revision and final approval of the version to be published.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Rebbeck T.R., Friebel T.M., Friedman E., et al. Mutational spectrum in a worldwide study of 29,700 families with BRCA1 or BRCA2 mutations. *Hum Mutat.* 2018; 39(5): 593-620.-DOI: <https://doi.org/10.1002/humu.23406>.
2. Pinto E.M., Zambetti G.P. What 20 years of research has taught us about the TP53 p.R337H mutation. *Cancer.* 2020; 126(21): 4678-4686.-DOI: <https://doi.org/10.1002/cncr.33143>.
3. Antoniou A.C., Casadei S., Heikkinen T., et al. Breast-cancer risk in families with mutations in PALB2. *N Engl J Med.* 2014; 371(6): 497-506.-DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1400382>.
4. Abe A., Imoto I., Ueki A., et al. Moderate risk genes for hereditary ovarian cancers involved in the homologous recombination repair pathway. *Int J Mol Sci.* 2022; 23(19): 11790.-DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms231911790>.
5. Imyaninov E.N., Kuligina E.S., Sokolenko A.P., et al. Hereditary cancer syndromes. *World J Clin Oncol.* 2023; 14(2): 40-68.-DOI: <https://doi.org/10.5306/wjco.v14.i2.40>.
6. Nguyen-Dumont T., Karpinski P., Sasiadek M.M., et al. Genetic testing in Poland and Ukraine: should comprehensive germline testing of BRCA1 and BRCA2 be recommended for women with breast and ovarian cancer? *Genet Res (Camb).* 2020; 102: e6.-DOI: <https://doi.org/10.1017/S0016672320000075>.
7. Sokolenko A.P., Sokolova T.N., Ni V.I., et al. Frequency and spectrum of founder and non-founder BRCA1 and BRCA2 mutations in a large series of Russian breast cancer and ovarian cancer patients. *Breast Cancer Res Treat.* 2020; 184(1): 229-235.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s10549-020-05827-8>.
8. 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>.
9. Kowalik A., Siółek M., Koczyński J., et al. BRCA1 founder mutations and beyond in the Polish population: a single-institution BRCA1/2 next-generation sequencing study. *PLoS One.* 2028; 13(7): e0201086.-DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0201086>.
10. Savanevich A., Ashuryk O., Cybulski C., et al. BRCA1 and BRCA2 mutations in ovarian cancer patients from Belarus: update. *Hered Cancer Clin Pract.* 2021; 19(1): 13.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s13053-021-00169-y>.
11. 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>.
12. Мизиев И.М. Народы Кабарды и Балкарии в XIII-XVIII вв. Под ред. Голиковой Л.П. Нальчик: Эльбрус. 1995; 113.-URL: <http://www.elbrusoid.org/library/sosedi/493392/>
13. [Miziev I.M. Peoples of Kabarda and Balkaria in the XIII-XVIII centuries Ed. by Golikova L.P. Nalchik: Elbrus. 1995; 113.-URL: <http://www.elbrusoid.org/library/sosedi/493392/> (In Rus)].
14. Джабермезов М.А., Екомасова Н.В., Рейдла М., et al. Генетическая характеристика балкарцев и карачаевцев по данным об изменчивости митохондриальной ДНК. *Генетика.* 2019; 55(1): 110-120.-DOI: <https://doi.org/10.1134/S0016675819010053>. [Dzhaubermezov M.A., Ekomasova N.V., Reidla M., et al. Genetic characterization of balkars and karachays using mtDNA data. *Russian Journal of Genetics.* 2019; 55(1): 110-120.-DOI: <https://doi.org/10.1134/S0016675819010053>. (In Rus)].
15. Боров А.Х. Проблема «этнического» и «пространственного» в региональном историческом нарративе: «случай» Кабардино-Балкарии в свете данных этногеномики. *Кавказология.* 2022; 3: 15-40.-DOI: <https://doi.org/10.31143/2542-212X-2022-3-15-40>. [Borov A.Kh. Problem of «ethnic» and «spatial» in the regional historical narrative: the case of Kabardino-Balkaria in the light of ethnogenomics data. *Caucasology.* 2022; 3: 15-40.-DOI: <https://doi.org/10.31143/2542-212X-2022-3-15-40>. (In Rus)].
16. Федеральная служба государственной статистики. Итоги Всероссийской переписи населения 2020 года. Том 5. Национальный состав и владение языками. Таблица 1. Национальный состав населения Кабардино-Балкарской Республики, городских округов и муниципальных районов. 2022.-URL: https://rosstat.gov.ru/vpn/2020/Tom5_Nacionalnyj_sostav_i_vladenie_yazykami (20.02.2024). [Federal State Statistics Service. Results of the 2020 All-Russian Population Census. Volume 5. National composition and language proficiency. Table 1. National composition of the population of the Kabardino-Balkarian Republic, urban districts and municipal areas. 2022.-URL: https://rosstat.gov.ru/vpn/2020/Tom5_Nacionalnyj_sostav_i_vladenie_yazykami (20.02.2024) (In Rus)].
17. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2022:252. [Malignant neoplasms in Russia in 2021 (morbidity and mortality). Ed. by Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova. M. Moscow: P. Hertsen MORI - branch of the FSBI NMRRRC of the Ministry of Health of Russia. 2022: 252 (In Rus)].
18. 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>.
19. Жантуева Л.А., Пардилова С.А., Канчалиев А.Л., et al. Исследования частоты наследственных мутаций у больных с заболеваниями женской репродуктивной сферы в КБР. *Современные проблемы науки и образования.* 2016; 3: 168.-URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=24788>. [Zhantueva L.A., Pardilova S.A., Kantsaliyev A.L., et al. Studies on the frequency of hereditary mutations in patients with diseases of the female reproductive sphere in KBR. *Modern problems of Science and Education.* 2016; 3: 168.-URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=24788>. (In Rus)].
20. Пардилова С.А., Жантуева Л.А., Канчалиев А.Л., et al. Анализ наследственных форм рака молочной железы по четырем мутациям гена BRCA1 в Кабардино-Балкарской Республике. *Современные проблемы науки и образования.* 2016; 3: 169.-URL: <https://science-education.ru/ru/article/>

- view?id=24789. [Pardilova S.A., Zhantueva L.A., Kantsaliev A.L., et al. Analysis of hereditary breast cancers, four mutations of the gene BRCA1 in the Kabardino-Balkar Republic. *Modern Problems of Science and Education*. 2016; 3: 169.-URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=24789> (In Rus)].
20. Биттуева М.М., Боготова З.И., Дзамихова А.З., et al. Полиморфизм CHEK2-гена у больных раком молочной железы в Кабардино-Балкарии. *Современные проблемы науки и образования*. 2022; 6(1): 122.-DOI: <https://doi.org/10.17513/spno.32226>. [Bittueva M.M., Bogotova Z.I., Dзамikhova A.Z., et al. Chek2-gene polymorphism in breast cancer patients in Kabardino-Balkaria. *Modern Problems of Science and Education*. 2022; 6(1): 122.-DOI: <https://doi.org/10.17513/spno.32226>. (In Rus)].
 21. Lee M., Shorthouse D., Mahen R., et al. Cancer-causing BRCA2 missense mutations disrupt an intracellular protein assembly mechanism to disable genome maintenance. *Nucleic Acids Res*. 2021; 49(10): 5588-5604.-DOI: <https://doi.org/10.1093/nar/gkab308>.
 22. Бельшева Я.В., Бакаева Э.Х., Венина А.Р., et al. Спектр мутаций BRCA1/2 у пациенток армянского происхождения с раком молочной железы и яичника. *Сибирский онкологический журнал*. 2023; 22(6): 83-91.-DOI: <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2023-22-6-83-91>. [Belysheva Y.V., Bakayeva E.K., Venina A.R., et al. BRCA1/2 mutation spectrum in Armenian patients with breast and ovarian cancers. *Siberian Journal of Oncology*. 2023; 22(6): 83-91.-DOI: <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2023-22-6-83-91>. (In Rus)].
 23. Abdel-Razeq H., Abujamous L., Abunasser M., et al. Prevalence and predictors of germline BRCA1 and BRCA2 mutations among young patients with breast cancer in Jordan. *Sci Rep*. 2021; 11(1): 14906.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-94403-1>.
 24. Millan C.O., Campos-Parra A.D., Vázquez-Romo R., et al. A Multi-center study of BRCA1 and BRCA2 germline mutations in mexican-mestizo breast cancer families reveals mutations unreported in latin american population. *Cancers* (Basel). 2019; 11(9): 1246.-DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers11091246>.
 25. Heramb C., Wangensteen T., Grindedal E.M., et al. BRCA1 and BRCA2 mutation spectrum - an update on mutation distribution in a large cancer genetics clinic in Norway. *Hered Cancer ClinPract*. 2018; 16: 3.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s13053-017-0085-6>.
 26. Бадерхан Ф. Северокавказская диаспора в Турции, Сирии, Иордании (вторая половина XIX - первая половина XX века). Под ред. Алмазовой А.З. М.: Ин-т востоковед. РАН. 2001; 118 с. URL: http://apsnyteka.org/332-baderhan_severo-kavkazskaiya_diaspora_v_turzii....html. [Baderkhan F. North Caucasian diaspora in Turkey, Syria and Jordan (second half of the 19th - first half of the 20th century Ed. by Almazova A.Z. Moscow: Institute of Oriental Studies of the Russian Academy of Sciences. 2001; 118.-URL: http://apsnyteka.org/332-baderhan_severo-kavkazskaiya_diaspora_v_turzii....html (In Rus)].
 27. Joshua Project: Country: Jordan. 2024. URL: <https://www.joshuaproject.net/countries/JO> (20.02.2024).
 28. Antoniou A., Pharoah P.D., Narod S., et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet*. 2003; 72(5): 1117-1130.-DOI: <https://doi.org/10.1086/375033>.
 29. Chen S., Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. *J Clin Oncol*. 2007; 25(11): 1329-1333.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.09.1066>.
 30. Rebbeck T.R., Mitra N., Wan F., et al. Association of type and location of BRCA1 and BRCA2 mutations with risk of breast and ovarian cancer. *JAMA*. 2015; 313(13): 1347-61.-DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2014.5985>.

Поступила в редакцию / Received / 06.08.2024

Прошла рецензирование / Reviewed / 24.08.2024

Принята к печати / Accepted for publication / 29.08.2024

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

- Заур Магомедович Хамгоков / Zaur M. Khamgokov / Scopus ID: 57224224381.
 Фёдор Альбертович Загребин / Fyodor A. Zagrebina / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8890-6311>.
 Григорий Аркадьевич Янус / Grigory A. Yanus / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9844-4536>.
 Айгуль Рифовна Венина / Aigul R. Venina / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6504-8636>.
 Александр Андреевич Романько / Alexandr A. Romanko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6549-8378>.
 Альберт Шихмагомедович Пирмагомедов / Albert Sh. Pirmagomedov / Scopus ID: 58589258900.
 Азинат Османовна Кадырова / Azinat O. Kadyrova /
 Евгения Витальевна Белогубова / Evgenia V. Belogubova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2658-3860>.
 Елизавета Игоревна Джеус / Elizaveta I. Dzheus / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-7783-1555>.
 Анна Петровна Соколенко / Anna P. Sokolenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6304-1609>, SPIN: 1256-9758.
 Евгений Наумович Имянитов / Evgeny N. Imyaninov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4529-7891>, SPIN: 1909-7323.

