

Для цитирования: Ибрагимбекова М.М., Мурачев М.А., Янус Г.А., Буттаева Б.Н., Романько А.А., Ломакова А.Е., Белогубова Е.В., Преображенская Е.В., Семина М.В., Суспицын Е.Н., Соколенко А.П., Имянилов Е.Н. 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: 10.21294/1814-4861-2025-24-6-59-69

For citation: Ibragimbekova M.M., Murachuev M.A., Yanus G.A., Buttaeva B.N., Romanko A.A., Lomakova A.E., Belogubova E.V., Preobrazhenskaya E.V., Syomina M.V., Suspitsin E.N., Sokolenko A.P., Imyanitov E.N. 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: 10.21294/1814-4861-2025-24-6-59-69

## СПЕКТР ГЕНЕТИЧЕСКИХ ВАРИАНТОВ, АССОЦИИРОВАННЫХ С НАСЛЕДСТВЕННЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ЯИЧНИКА, У ПАЦИЕНТОК ИЗ РЕСПУБЛИКИ ДАГЕСТАН

М.М. Ибрагимбекова<sup>1,2</sup>, М.А. Мурачев<sup>3</sup>, Г.А. Янус<sup>4,5</sup>, Б.Н. Буттаева<sup>6</sup>,  
А.А. Романько<sup>5</sup>, А.Е. Ломакова<sup>5</sup>, Е.В. Белогубова<sup>5</sup>, Е.В. Преображенская<sup>5</sup>,  
М.В. Семина<sup>5</sup>, Е.Н. Суспицын<sup>4,5</sup>, А.П. Соколенко<sup>4,5</sup>, Е.Н. Имянилов<sup>4,5</sup>

<sup>1</sup>Дагестанский государственный медицинский университет  
Россия, 367015, г. Махачкала, ул. Абубакарова, 1В

<sup>2</sup>ООО «Клиника Медицина»

Россия, 367000, г. Махачкала, ул. Ацы Абдуллаева, 71

<sup>3</sup>Республиканский онкологический центр

Россия, 367000, г. Махачкала, ул. Гайдара Гаджиева, 24

<sup>4</sup>ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»  
Минздрава России

Россия, 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

<sup>5</sup>ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России

Россия, 197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный-2, ул. Ленинградская, 68

<sup>6</sup>ГБУ РД «Республиканское патологоанатомическое бюро»

Россия, 367027, г. Махачкала, ул. Ахмеда Магомедова, 2А

### Аннотация

**Введение.** Существенная доля пациенток с раком молочной железы (РМЖ) и раком яичников (РЯ) являются носителями мутаций в генах наследственных опухолевых синдромов. Наиболее часто наследственные формы РМЖ и РЯ связаны с дефектами генов *BRCA1* и *BRCA2*. При этом спектр мутаций различается у представителей различных народов, отражая особенности генетического груза. Население Дагестана обладает уникальными генетическими характеристиками вследствие исторических и демографических факторов. Республика является одним из наиболее многонациональных регионов РФ, где живут представители многочисленных этнолингвистических групп (аварская, лезгинская, даргинская, лакская и др.), что позволяет предположить существование повторяющихся патогенных генетических вариантов, т.е. наличие «эффекта основателя», у представителей дагестанских народов. **Цель исследования – изучение молекулярной эпидемиологии семейного РМЖ/РЯ в Республике Дагестан. Материал и методы.** В исследование включено 610 пациенток – представительниц различных народностей Республики Дагестан. Кодирующие последовательности генов *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*, *ATM*, *TP53*, *CHEK2*, *NBN*, *BRIP1*, *BARD1*, *RAD51*, *RAD51B*, *RAD51C*, *RAD51D*, *RAD54L* были проанализированы методом таргетного высокопроизводительного секвенирования. **Результаты.** В исследованной группе наиболее частыми патогенными вариантами были *BRCA1* c.66dup, c.115T>C [p.Cys39Arg], c.4709del, *BRCA2* p.Gln3299Ter и c.5621\_5624del. Среди других генов повторяющихся был только один патогенный аллель – *CHEK2* c.817\_818del [rs1474786480]. Идентифицировано несколько этноспецифических вариантов генов *BRCA1* и *BRCA2*, доминирующих в тех или иных этнических группах Республики Дагестан: у пациенток лезгинского происхождения преобладал аллель *BRCA1* c.66dup (7/12 (58 %) всех вариантов *BRCA1/2* в данной этнической группе), у даргинок – *BRCA1* c.4709del (4/12 (33 %)). У пациенток аварской группы выявлено несколько частых вариантов, все из которых относились к гену *BRCA2*: p.Gln3299Ter

(8/21 (38 %) всех вариантов *BRCA1/2* у аварцев), c.5621\_5624del (5/21 (24 %)), p.Arg2659Lys (3/21 (14 %)). У лакцев также наблюдался founder-эффект в отношении гена *BRCA2*: все случаи мутаций *BRCA1/2* представлены одним аллелем *BRCA2* c.429del. Вариант *BRCA1* p.Cys39Arg встречался у представительниц нескольких народностей: кумыков, аварцев, даргинцев. У пациенток табасаранского происхождения патогенные варианты не выявлены. **Заключение.** Разнообразие выявленных мутаций отражает длительные миграционные процессы и этническую уникальность дагестанских популяций.

**Ключевые слова:** *BRCA1*, *BRCA2*, Дагестан, наследственный рак молочной железы и яичника, эффект основателя, этноспецифические генетические варианты.

## SPECTRUM OF PATHOGENIC VARIANTS ASSOCIATED WITH HEREDITARY BREAST AND OVARIAN CANCER IN THE REPUBLIC OF DAGESTAN

M.M. Ibragimbekova<sup>1,2</sup>, M.A. Murachuev<sup>3</sup>, G.A. Yanus<sup>4,5</sup>, B.N. Buttaeva<sup>6</sup>,  
A.A. Romanko<sup>5</sup>, A.E. Lomakova<sup>5</sup>, E.V. Belogubova<sup>5</sup>, E.V. Preobrazhenskaya<sup>5</sup>,  
M.V. Syomina<sup>5</sup>, E.N. Suspitsin<sup>4,5</sup>, A.P. Sokolenko<sup>4,5</sup>, E.N. Imyanitov<sup>4,5</sup>

<sup>1</sup>Dagestan State Medical University

1B, Abubakarova St., Makhachkala, 367015, Russia

<sup>2</sup>LLC Clinic Medicine

71, Atsy Abdullaeva St., Makhachkala, 367000, Russia

<sup>3</sup>Republican Cancer Center

24, Gaidara Gadzhieva St., Makhachkala, 367000, Russia

<sup>4</sup>Saint Petersburg Pediatric Medical University

2, Litovskaya St., Saint Petersburg, 194100, Russia

<sup>5</sup>N.N. Petrov National Medical Oncology Research Center, Ministry of Health of Russia

68, Leningradskaya St., Saint Petersburg, 197758, Russia

<sup>6</sup>Republican Bureau of Pathology

2a, A. Magomedova St., Makhachkala, 367027, Russia

### Abstract

**Background.** A significant proportion of patients with breast cancer (BC) and ovarian cancer (OC) are carriers of pathogenic variants in the genes of hereditary cancer syndromes. Most often, hereditary forms of BC and OC are associated with alterations in the *BRCA1* and *BRCA2* genes. At the same time, the spectrum of mutations varies among representatives of different ethnic groups, reflecting the features of the genetic load. The population of Dagestan has unique genetic landscape due to historical and demographic factors. The republic is one of the most multinational regions of the Russian Federation, where representatives of numerous ethnolinguistic groups live (Avars, Lezgins, Dargins, Laks, etc.), which suggests the existence of recurring pathogenic genetic variants, i.e., the presence of a “founder effect” among representatives of the Dagestan peoples. The aim of this work was an in-depth study of hereditary breast and ovarian cancer in the Republic of Dagestan. **Material and Methods.** The study included 610 patients representing various nationalities of the Republic of Dagestan. The coding sequences of *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*, *ATM*, *TP53*, *CHEK2*, *NBN*, *BRIP1*, *BARD1*, *RAD51*, *RAD51B*, *RAD51C*, *RAD51D*, and *RAD54L* were analyzed using targeted high-throughput sequencing. **Results.** The most frequent pathogenic variants in the study group were *BRCA1* c.66dup, c.115T>C [p.Cys39Arg], c.4709del and *BRCA2* p.Gln3299Ter and c.5621\_5624del. Among other genes, only *CHEK2* c.817\_818del pathogenic allele was recurrent. Several ethnospécific variants of the *BRCA1* and *BRCA2* genes were identified, which were dominant in certain ethnic groups in the Republic of Dagestan. In patients of Lezgin origin, the *BRCA1* c.66dup allele was predominant (7/12 (58 %) of all *BRCA1/2* variants in this ethnic group), and in Dargins, *BRCA1* c.4709del (4/12 (33 %)). Several recurrent variants were identified in Avars, all of which in the *BRCA2* gene: p.Gln3299Ter (8/21 (38 %) of all *BRCA1/2* variants in Avars), c.5621\_5624del (5/21 (24 %)), p.Arg2659Lys (3/21 (14 %)). A founder effect was also observed in the Laks: all cases of *BRCA1/2* mutations were represented by a single *BRCA2* allele (c. 429del). The *BRCA1* p.Cys39Arg variant was found in several ethnic groups: Kumyks, Avars, and Dargins. In patients of Tabasaran origin, pathogenic variants were not identified. **Conclusion.** The diversity of the identified mutations reflects the long-term migration processes and ethnic uniqueness of the Dagestan population.

**Key words:** *BRCA1*, *BRCA2*, Dagestan, hereditary breast and ovarian cancer, founder effect, ethnicity-specific variants.

## Введение

На долю семейного рака молочной железы (РМЖ) и рака яичников (РЯ) приходится порядка 4–8 % случаев РМЖ и 25–30 % случаев РЯ. Выявление моногенных разновидностей РМЖ и РЯ позволяет персонализировать терапию и спланировать проведение профилактических мероприятий у клинически здоровых родственников – носителей патогенных аллелей [1]. Семейный РМЖ/РЯ представлен рядом сходных аутосомно-доминантных состояний, для которых характерен «эффект основателя» (founder effect). В большинстве регионов мира в структуре мутаций, обусловливающих развитие семейного РМЖ/РЯ, преобладают повреждения генов *BRCA1/2*, хотя известны примеры founder-повреждений в иных генах, распространенных среди отдельных этнических групп (например, гипоморфные мутации в гене *TP53*: p.Arg337His у бразильцев португальского происхождения и p.Arg181Cys у израильских арабов) [2].

В популяциях, характеризующихся выраженным «эффектом основателя», включая и славянское население России, большинство случаев семейного РМЖ/РЯ ассоциировано всего лишь с несколькими мутациями в генах *BRCA1/2* [3–5]. Это делает возможным осуществление «ступенчатого» алгоритма диагностики: проведение дешевых и доступных ПЦР-тестов на частые мутации с последующим NGS-анализом негативных случаев. Вместе с тем, многочисленные народности неславянского этнического происхождения, населяющие Российскую Федерацию, часто практически не охарактеризованы в отношении спектра и структуры мутаций в генах *BRCA1/2* и иных генах наследственного рака.

В ранее проведенном исследовании больных РМЖ/РЯ, принадлежащих к ряду народностей Северного Кавказа, выявлено несколько относительно этноспецифических генетических дефектов. Так, обнаружены патогенные аллели *BRCA1*, характерные для карачаевцев (c.2907\_2910del) и чеченцев (c.3629\_3630del). Также выявлены этноспецифические варианты *BRCA2*, в частности, «кабардино-балкарский» (c.7868A>G), три «кабардинских» (c.993\_994del, c.6486\_6489del, c.8437G>T), «ингушский» (c.5351dup) и «осетинский» (c.6341del) [6].

В ряду прочих регионов Северного Кавказа Дагестан отличается особенно комплексным этническим составом: выделяют по меньшей мере 26 коренных народностей, населяющих этот субъект Федерации. Наиболее многочисленны (~1 млн человек) говорящие на языках аваро-андийско-цезской ветви нахско-дагестанской языковой семьи аварцы и родственные им малоизвестные народности андийской (андийцы, ахвахцы, багулалы, ботлихцы, годоберинцы, каратинцы, тиндалы и чамалалы) и цезской (дидойцы, гинухцы, гунзбцы, бежтинцы и хваршины) языковой группы. На языках нахско-дагестанской группы говорят

даргинцы и малоизвестные народности кайтагов и кубачинцев (~0,5 млн); лезгиноязычные народы (~0,75 млн): лезгины, лакцы, табасараны, агулы, рутульцы и цахуры; чеченцы Дагестана (~0,1 млн). К коренным жителям Дагестана относятся также тюркоязычные кумыки (~0,5 млн) и карапогайцы (~0,036 млн), а также азербайджанцы Дагестана (~0,13 млн) [7].

Столь сложный этногенез связан с географическими особенностями республики, ее сложным историческим развитием, особенностями региональной культуры и политico-экономического устройства [8]. Кроме того, на популяционно-генетическое разнообразие региона оказала влияние нехарактерная для других народностей Северного Кавказа культурная черта большинства этнических групп Дагестана – эндогамия: браки обычно заключались внутри родовых объединений, тухумов [9].

Клинико-генетические работы по изучению наследственных заболеваний в Республике Дагестан скучны и часто ограничиваются описанием отдельных семейных случаев рецессивных заболеваний [10–15], имеются и случаи «эффекта основателя», затрагивающего определенные районы республики. Например, в ряде аварских сел Ботлихского района Дагестана исключительно высока частота мутаций, ассоциированной с редким рецессивным нервно-мышечным заболеванием (дисферлинопатией) [13]. В некоторых случаях распространность founder-аллеля выходит за пределы одной этнической группы: так, частый среди аварцев вариант в гене *ARSB*, ассоциированный с мукополисахаридозом VI типа, был выявлен и у одного лакского пациента [14]; распространенный в Центральной Азии вариант IVS1+1G>A (c.-23+1G>A) в гене *GJB2* выявлялся как у аварских, так и у даргинских больных рецессивной нейросенсорной тугоухостью [15]. Таким образом, можно предполагать комплексную молекулярную эпидемиологию и в отношении аутосомно-доминантного семейного РМЖ/РЯ среди дагестанских больных, с отдельными региональными «очагами» распространенности founder-вариантов.

**Целью исследования** явилось углубленное изучение молекулярной эпидемиологии семейного РМЖ/РЯ в Республике Дагестан.

## Материал и методы

В настоящее исследование включено 610 пациенток (табл. 1) с диагнозами РМЖ или РЯ, которые наблюдались в ГБУ РД «Республиканский онкологический центр» (г. Махачкала) в период с 2021 по 2025 г. Данные об этнической принадлежности и семейном онкологическом анамнезе получены из анкет пациенток. Экспрессионный подтип карцином молочной железы (рецептор-позитивный или рецептор-негативный) определялся в ходе стандартного иммуногистохимического анализа. В группу РЯ включали пациенток с верифициро-

Таблица 1/Table 1

**Характеристика исследуемых групп РМЖ и РЯ**  
**Characteristics of the BC and OC groups**

Параметр/Parameter	РМЖ (n=428)/BC (n=428)	РЯ (n=182)/OC (n=182)
Медианный возраст (диапазон)/Median age (range)	47 (22–83)	56 (18–83)
ЗНО <sup>1</sup> у родственников первой линии/Cancer <sup>1</sup> in first-degree relatives		
Да/Yes	69	8
Нет/No	261	41
Нет данных/No data	98	133
Подтип/Subtype		
Люминальный/Luminal	71	—
Трижды негативный или ER-негативный/ Triple-negative or ER-negative	138	—
Нет данных/No data	219	—
Этническая группа/Ethnic group		
Аварцы/Avars	130	16
Даргинцы/Dargins	77	10
Лезгины/Lezgins	50	16
Кумыки/Kumyks	75	6
Лакцы/Laks	28	1
Табасараны/Tabasaranians	13	7
Другие или неуточненные/Other or non-specified	55	126

Примечания: <sup>1</sup> – относящиеся к спектру опухолей, ассоциированных с мутациями *BRCA1/2* (РМЖ, РЯ, рак поджелудочной железы, рак предстательной железы, рак желудка); таблица составлена авторами.

Notes: <sup>1</sup> – related to the spectrum of tumors associated with *BRCA1* and *BRCA2* mutations (breast, ovarian, pancreatic, prostate, or gastric cancers); created by the authors.

ванным диагнозом серозной карциномы высокой степени злокачественности.

Молекулярно-генетическое исследование проводили в лаборатории молекулярной онкологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (г. Санкт-Петербург). В качестве источника ДНК использованы лейкоциты периферической крови (n=530) или гистологические образцы из архива ГБУ РД «Республикансое патологоанатомическое бюро» (г. Махачкала) (n=80). Пациентки, прошедшие очное обследование, дали информированное согласие на проведение генетического анализа. Нуклеиновые кислоты из лейкоцитов выделяли с помощью стандартной фенол-хлороформной очистки. Для экстракции ДНК из срезов парафиновых блоков использовали коммерческие наборы ExtractDNA FFPE (кат.: #BC103, Евроген). Молекулярно-генетический анализ выполнялся методом таргетного высокопроизводительного секвенирования (NGS, next-generation sequencing). Во всех образцах были проанализированы кодирующие последовательности генов *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*, *ATM*, *TP53*. В 153 случаях дополнительно были проанализированы экзоны и экзон-инtronные границы генов *CHEK2*, *NBN*, *BRIPI*, *BARD1*, *RAD51*, *RAD51B*, *RAD51C*, *RAD51D*, *RAD54L*.

Подготовку и обогащение библиотек ДНК осуществляли с использованием наборов КАРА HyperPlus Kit (Roche) по протоколу производителя. Для обогащения библиотек применяли пользовательские биотинилированные зонды (НПК

«Синтол»). 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 (Illumina) и GenoLab M (GeneMind) в режиме парных прочтений по 150 циклов в каждую сторону. Биоинформационная обработка проводилась в соответствии с GATK Best Practice для детекции герминалных вариантов [<https://gatk.broadinstitute.org/hc/en-us/articles/360035535932-Germline-short-variant-discovery-SNPs-Indels->]. Для поиска крупных делеций/инсерций экзонов (LGR, large gene rearrangements) использовали пользовательский алгоритм на основе GATK GermlineCNVCaller [<https://gatk.broadinstitute.org/hc/en-us/articles/30332042623131-GermlineCNVCaller>]. LGR, выявленные путем биоинформационной обработки NGS-прочтений, верифицировали методом цифровой капельной ПЦР.

Аннотацию 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.

Таблица 2/Table 2

**Частота патогенных вариантов *BRCA1* и *BRCA2* в зависимости от клинических характеристик**  
**Frequency of *BRCA1* and *BRCA2* pathogenic variants depending on clinical features**

Параметр/Parameter	<i>BRCA1</i>	<i>BRCA2</i>	Всего/Total
РМЖ/BC (n=428)	18 (4,2 %)	29 (6,8 %)	47 (11,0 %)
</=40 лет/</=40 years (n=107)	9 (8,4 %)	9 (8,4 %)	18 (16,8 %)
>40 лет/> 40 years (n=321)	9 (2,8 %)	20 (6,2 %)	29 (9,0 %)
</=50 лет/ </=50 years (n=244)	10 (4,1 %)	25 (10,2 %)	35 (14,3 %)
>50 лет/>50 years (n=184)	8 (4,3 %)	4 (2,1 %)	12 (6,5 %)
Отягощенный семейный онкологический анамнез/ Family history of cancer (n=69)	2 (2,9 %)	9 (13,0 %)	11 (16,0 %)
Семейный онкологический анамнез не отягощен/ No cancer family history (n=261)	11 (4,2 %)	14 (5,4 %)	25 (9,6 %)
ER-положительный/ER-positive (n=71)	-	4 (5,6 %)	4 (5,6 %)
ER-отрицательный/ER-negative (n=138)	6 (4,3 %)	7 (5,1 %)	13 (9,4 %)
РЯ/OC (n=182)	20 (11,0 %)	18 (9,9 %)	38 (20,9 %)
</=40 лет/</=40 years (n=14)	3 (21,4 %)	-	3 (21,4 %)
>40 лет/>40 years (n=168)	17 (10,1 %)	18 (10,7 %)	35 (20,8 %)
</=50 лет/ </=50 years (n=58)	12 (20,7 %)	3 (5,2 %)	15 (25,9 %)
>50 лет/>50 years (n=124)	8 (6,5 %)	15 (12,1 %)	23 (18,5 %)
Отягощенный семейный онкологический анамнез/ Family history of cancer (n=8)	2 (25,0 %)	1 (12,5 %)	3 (37,5 %)
Семейный онкологический анамнез не отягощен/ No cancer family history (n=41)	5 (12,2 %)	3 (7,3 %)	8 (19,5 %)

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

Статистический анализ проводили с использованием программного обеспечения SPSS Statistics 26: для сравнения частот патогенных аллелей в различных клинических группах применялся критерий  $\chi^2$ ; для сравнения среднего возраста – t-критерий для независимых выборок.

## Результаты

### Частоты патогенных вариантов у пациенток с РМЖ и РЯ и клинические характеристики

У больных РМЖ частота мутаций *BRCA1* составила 18/428 (4,2 %), *BRCA2* – 29/428 (6,8 %) (табл. 2). У пациенток с манифестацией заболевания до 50 лет частота мутаций *BRCA2* была достоверно выше, чем у больных старше 50 лет ( $\chi^2=10,82$ ,  $p=0,001$ ). Для *BRCA1* статистически значимые различия в частоте патогенных вариантов наблюдались у пациенток моложе и старше 40 лет ( $\chi^2=6,3$ ,  $p=0,012$ ). Отягощенный семейный онкологический анамнез ассоциировался только с носительством патогенных аллелей гена *BRCA2* ( $\chi^2=4,96$ ,  $p=0,03$ ), но не *BRCA1*. Мутации гена *BRCA2* одинаково часто выявлялись у пациенток с эстроген-позитивными и эстроген-негативными карциномами. Напротив, все выявленные случаи *BRCA1*-ассоциированного РМЖ с доступными данными иммуногистохимического анализа были эстроген-негативными.

У больных РЯ частота мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* была сопоставимой: выявлено 20 патогенных аллелей *BRCA1* (11 %) и 18 (9,9 %) –

*BRCA2*. Однако их распределение у больных РЯ различных возрастных групп отличалось от РМЖ. В частности, у больных РЯ – носителей мутаций *BRCA1* продемонстрирована ассоциация с более молодым возрастом манифестации заболевания (12/58 [20,7 %] vs 8/124 [6,5 %] до 50 лет и старше 50 лет соответственно;  $\chi^2=8,19$ ,  $p=0,004$ ). У носителей *BRCA2* корреляций с более молодым возрастом не выявлено; у пациенток старше 50 лет частота мутаций была выше, однако этот результат был статистически недостоверным ( $\chi^2=2,13$ ,  $p=0,14$ ) (табл. 2). Средний возраст пациенток с РЯ – носителей патогенных вариантов *BRCA1* был достоверно ниже возраста начала заболевания у пациенток с мутациями *BRCA2* ( $49,5 \pm 9,4$  vs  $57,6 \pm 8,4$  для *BRCA1* и *BRCA2* соответственно; t-критерий для независимых выборок,  $p=0,007$ ).

Патогенные варианты *PALB2* и *ATM* обнаружены у 4 пациенток с РМЖ (0,9 %); еще один вариант *PALB2* был выявлен у больной РЯ. Повторяющиеся варианты не обнаружены. Анализ кодирующих последовательностей других известных РМЖ-ассоциированных генов у 153 пациенток с РМЖ (n=86) и РЯ (n=67) позволил выявить еще 8 носителей патогенных аллелей: *CHEK2* (n=4), *RAD51D* (n=2), *BARD1* (n=1), *NBN* (n=1).

### Спектр патогенных вариантов у больных РМЖ и РЯ

Всего выявлено 98 случаев носительства патогенных вариантов исследованных генов (табл. 3). Повторяющиеся варианты (обнаруженные два и

Таблица 3/Table 3

**Спектр патогенных вариантов, выявленных у представителей различных этносов Дагестана**  
**Pathogenic variants observed in different ethnic groups of Dagestan**

Народность Дагестана/ Ethnic group of Dagestan	Патогенный вариант/Pathogenic variant	dbSNP ID	Число носителей/ Number of carriers
Аварцы/ Avars (n=146)	<i>BRCA2</i> c.9895C>T [p.Gln3299Ter]	rs1555289997	8
	<i>BRCA2</i> c.5621_5624del	rs80359526	5
	<i>BRCA2</i> c.7976G>A [p.Arg2659Lys]	rs80359027	3
	<i>BRCA1</i> c.80G>T [p.Cys27Phe]	rs1064793052	2
	<i>BRCA1</i> c.115T>C [p.Cys39Arg]	rs80357164	1
	<i>BRCA2</i> c.3847_3848del	rs80359405	1
	<i>BRCA2</i> c.7558C>T [p.Arg2520Ter]	rs80358981	1
	<i>PALB2</i> c.2255_2258dup	—	1
	<i>RAD51D</i> c.363del	rs730881935	1
	<i>BRCA1</i> c.4709del	—	4
Даргинцы/ Dargins (n=87)	<i>BRCA1</i> c.115T>C [p.Cys39Arg]	rs80357164	1
	<i>BRCA1</i> c.4096+1G>A	rs80358178	1
	<i>BRCA2</i> c.1796_1800del	rs276174813	1
	<i>BRCA2</i> c.3545_3546del	rs80359388	1
	<i>BRCA2</i> c.7806-1G>C	rs81002860	1
	<i>BRCA2</i> c.9413dup	rs876659435	1
	<i>BRCA2</i> exon 1 dup	—	1
	<i>BRCA2</i> c.7977-1G>C	rs81002874	1
	<i>PALB2</i> c.2718G>A [p.Trp906Ter]	rs180177122	1
	<i>BRCA1</i> c.66dup	rs80357783	7
Лезгины/ Lezgins (n=66)	<i>BRCA2</i> c.7558C>T [p.Arg2520Ter]	rs80358981	2
	<i>BRCA1</i> c.1462dup	rs80357599	1
	<i>BRCA1</i> c.4165_4166del	rs80357572	1
	<i>BRCA2</i> c.8395del	rs80359709	1
	<i>PALB2</i> c.2587-1G>A	rs761214886	1
	<i>PALB2</i> c.3285dup	—	1
	<i>BRCA1</i> c.115T>C [p.Cys39Arg]	rs80357164	2
	<i>BRCA2</i> c.9895C>T [p.Gln3299Ter]	rs1555289997	2
	<i>BRCA1</i> c.191G>A [p.Cys64Tyr]	rs555851803	1
	<i>BRCA1</i> c.4709del	—	1
Кумыки/ Kumyks (n=81)	<i>BRCA1</i> c.66dup	rs80357783	1
	<i>BRCA2</i> c.7806-1G>C	rs81002860	1
	<i>ATM</i> c.5609dup	—	1
	<i>BARD1</i> c.2300_2301del	rs750413473	1
	<i>BRCA2</i> c.429del	rs587781945	3
	<i>RAD51D</i> c.898C>T [p.Arg300Ter]	rs750621215	1
	<i>BRCA1</i> c.115T>C [p.Cys39Arg]	rs80357164	3
	<i>BRCA2</i> c.9895C>T [p.Gln3299Ter]	rs1555289997	3
	<i>BRCA1</i> c.3629_3630del	rs80357589	2
	<i>BRCA2</i> c.5586del	—	2
Лакцы/Laks (n=29)	<i>BRCA2</i> c.5621_5624del	rs80359526	2
	<i>BRCA1</i> c.53T>C [p.Met18Thr]	rs80356929	1
	<i>BRCA1</i> c.80G>T [p.Cys27Phe]	rs1064793052	1
	<i>BRCA1</i> c.1016dup	rs80357569	1
	<i>BRCA1</i> c.1462dup	rs80357599	1
	<i>BRCA1</i> c.2158G>T [p.Glu720Ter]	rs80356875	1
	<i>BRCA1</i> c.3604del	rs886040150	1
	<i>BRCA1</i> c.4165_4166del	rs80357572	1
	<i>BRCA1</i> c.4327C>T [p.Arg1443Ter]	rs41293455	1
	<i>BRCA1</i> c.5073A>T	rs80356853	1
Без уточнения этнической принадлежности/ Non-specified (n=181)	<i>BRCA1</i> exon 24 del	—	1
	<i>BRCA2</i> c.1381G>T [p.Glu461Ter]	rs587782159	1
	<i>BRCA2</i> c.1813del	rs80359306	2
	<i>BRCA2</i> c.2808_2811del	rs80359351	1
	<i>BRCA2</i> c.7806-1G>C	rs81002860	1
	<i>BRCA2</i> c.8140C>T [p.Gln2714Ter]	rs80359058	1
	<i>BRCA2</i> c.8269G>T [p.Glu2757Ter]	—	1
	<i>CHEK2</i> c.817_818del	rs1474786480	2
	<i>CHEK2</i> c.444+1G>A	rs121908698	1
	<i>CHEK2</i> c.592+3A>T	rs587782849	1
	<i>NBN</i> c.2140C>T [p.Arg714Ter]	rs730881864	1

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

более раза в изучаемой выборке) составили 67/98 (68 %); при этом рекуррентные аллели преобладали как среди мутаций *BRCA1* (76 % всех вариантов), так и *BRCA2* (76 %). Наиболее распространенными патогенными вариантами *BRCA1* являлись аллели c.66dup, c.115T>C [p.Cys39Arg], c.4709del; *BRCA2* – p.Gln3299Ter, c.5621\_5624del. Среди других генов повторяющимся был только один патогенный вариант – *CHEK2* c.817\_818del [rs1474786480]. Для некоторых вариантов была продемонстрирована выраженная этническая специфичность. В частности, у пациенток лезгинского происхождения преобладал аллель *BRCA1* c.66dup (7/12 (58 %) всех вариантов *BRCA1/2* в данной этнической группе), у даргинок – *BRCA1* c.4709del (4/12 (33 %)). У пациенток аварской группы выявлено несколько частых вариантов, все они относились к гену *BRCA2*: p.Gln3299Ter (8/21 (38 %) всех вариантов *BRCA1/2* у аварцев), c.5621\_5624del (5/21 (24 %)), p.Arg2659Lys (3/21 (14 %)). У лакцев также наблюдался founder-эффект в отношении гена *BRCA2*: все случаи мутаций *BRCA1/2* были представлены одним аллелем *BRCA2* c.429del. Один из относительно частых вариантов *BRCA1*, p.Cys39Arg, встречался у представительниц нескольких народностей: кумыков, аварцев, даргинцев. У пациенток табасаранского происхождения патогенные варианты не выявлены.

### Обсуждение

Настоящее исследование представляет собой первый систематический анализ спектра патогенных аллелей генов *BRCA1* и *BRCA2* у представительниц наиболее многочисленных этнических групп Дагестана. В результате тестирования случаев РМЖ и РЯ мы выявили несколько этноспецифических founder-аллелей. Для гена *BRCA1* это «лезгинский» (c.66dup) и «даргинский» (c.4709del) аллели. Вариант *BRCA1* c.66dup встречается у пациенток из Северной Европы (Нидерланды, Бельгия), а также в Пакистане, но, учитывая, что население этих стран не имеет генетического или этнолингвистического родства с лезгинами, можно предположить независимое происхождение этой мутации в изучаемой группе [16]. «Даргинский» вариант ранее не описан в литературе и отсутствует в популяционных базах данных. В аварской выборке, напротив, отмечен выраженный founder-эффект для патогенных аллелей гена *BRCA2*: доминирующими аллелями являются c.5621\_5624del, p.Arg2659Lys и p.Gln3299Ter, в совокупности составляющие 70 % всех выявленных в этой группе патогенных вариантов. Транкирующий вариант p.Gln3299Ter ранее описан у чеченских пациенток [6]. Кроме того, в ходе работы дважды обнаружен аллель *BRCA1* c.3629\_3630del, также известный как «чеченский» founder-вариант [6]. Эти наблюдения, по-видимому, отражают определенное родство народов, говорящих на языках нахско-

дагестанской семьи. У пациенток лакской группы также выявлен повторяющийся вариант *BRCA2* c.429del, обнаруженный у трех из четырех пациенток – носительниц РМЖ/РЯ-ассоциированных вариантов. У кумыков в спектре повреждений преобладают варианты *BRCA1*, в частности гипоморфные миссенс-варианты в RING-домене – p.Cys39Arg и p.Cys64Tyr. У пациенток-табасаранок (лезгиноязычный этнос) патогенные варианты не выявлены, что, однако, может быть связано с малочисленностью исследованной группы. Стоит отметить, что в отличие от некоторых других народностей, проживающих на Северном Кавказе, для представителей дагестанских этносов не характерна циркуляция частых «славянских» аллелей *BRCA1* [17]. Вклад крупных перестроек (LGR, large gene rearrangement) в спектр мутаций также относительно низок: обнаружено всего два случая носительства этих повреждений, по одному в каждом из генов *BRCA1* и *BRCA2*.

В данной работе идентифицировано 12 случаев носительства патогенных вариантов других известных РМЖ-ассоциированных генов, среди которых повторяющимся был только один вариант *CHEK2* c.817\_818del. Еще один вариант *CHEK2*, выявленный в данном исследовании, c.592+3A>T, по нашим наблюдениям, распространен у разных народов Северного Кавказа (данные не опубликованы). Частота патогенных аллелей *PALB2* в группе РМЖ составила 0,7 %, что сравнимо с исследованием распространенности мутаций в этом гене у представительниц славянского этноса [18].

Ограничением настоящего исследования является отсутствие точных данных об этнической принадлежности значительной части пациенток с РЯ, что обусловлено особенностями формирования выборки: большинство образцов были получены из архива Республиканского патологоанатомического бюро без полных клинико-демографических данных. Кроме того, интерпретацию полученных результатов осложняет вариабельная пенетрантность мутаций в различных доменах генов *BRCA1/2* в отношении рисков развития РМЖ и РЯ [19, 20]. Это может влиять на наблюдаемый спектр мутаций в зависимости от численного состава исследуемых групп, клинических характеристик включенных пациенток и пропорционального соотношения РМЖ и РЯ в каждой этнической группе. Тем не менее самые частые аллели, персистенция которых наблюдается в Дагестане, в нашем исследовании встречались как у пациенток с РМЖ, так и с РЯ, без заметного преобладания в той или иной группе.

Этническая специфика спектра патогенных аллелей генов предрасположенности к РМЖ/РЯ может определять особенности клинических проявлений заболевания. Многочисленные исследования демонстрируют четкую связь между генетическим статусом и молекулярно-биологическими характеристиками опухолей. Так,

известно, что *BRCA1*-ассоциированные карциномы молочной железы в подавляющем большинстве являются трижды негативными, в то время как для носителей патогенных аллелей *BRCA2*, *ATM*, *PALB2*, *CHEK2* характерно преобладание рецептор-позитивных новообразований [18, 20–22]. Существенные различия отмечены и в отношении орган-специфических рисков. Например, кумулятивный риск развития РЯ к 80 годам для носителей *BRCA1* более чем вдвое превышает аналогичный показатель для *BRCA2*. Для РМЖ кумулятивные риски сопоставимы (60–70 %), однако для *BRCA1* риск заболеваемости приходится на более молодой возраст (медиана возраста на 5–8 лет меньше) [23, 24]. Результаты настоящего исследования соглашаются с этими наблюдениями и демонстрируют довольно убедительную возрастную стратификацию частоты выявления патогенных вариантов. В группе РМЖ значимые различия в частоте мутаций *BRCA1* проявлялись у пациенток до 40 лет и старше 40 лет, а *BRCA2* – до 50 и старше 50 лет. У больных РЯ наблюдалась сильная ассоциация

с молодым возрастом у носительниц вариантов *BRCA1*, но не *BRCA2*. Отметим, что в нашем исследовании значимое преобладание патогенных аллелей *BRCA1* наблюдалось у лезгинок, тогда как у аварок значительно чаще встречаются патогенные аллели *BRCA2*. Эти различия могут иметь практическое значение для разработки этноспецифических алгоритмов генетического тестирования и профилактических мероприятий.

Современные геномные технологии позволяют оценить распространность патогенных аллелей в различных популяциях. Установление founder-эффекта в той или иной этнической группе имеет важные практические последствия для организации молекулярно-генетического тестирования. Использование простых методик на основе ПЦР для определения частых этноспецифических мутаций позволяет снизить стоимость диагностики, внедрить тестирование в региональных лабораториях, снизив тем самым нагрузку на федеральные центры, и способствовать более быстрому принятию клинических решений.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Daly M.B., Pal T., Maxwell K.N., Churpek J., Kohlmann W., Al Hilzi Z., Arun B., Buys S.S., Cheng H., Domchek S.M., Friedman S., Giri V., Goggins M., Hagemann A., Hendrix A., Hutton M.L., Karlan B.Y., Kassem N., Khan S., Khouri K., Kurian A.W., Laronga C., Mak J.S., Mansour J., McDonnell K., Menendez C.S., Merajver S.D., Norquist B.S., Offit K., Rash D., Reiser G., Senter-Jamieson L., Shannon K.M., Visvanathan K., Welborn J., Wick M.J., Wood M., Yurgelun M.B., Dwyer M.A., Darlow S.D. NCCN Guidelines Insights: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic, Version 2.2024. *J Natl Compr Canc Netw.* 2023; 21(10): 1000–1010. doi: 10.6004/jnccn.2023.0051.
- Arnon J., Zick A., Maoz M., Salaymeh N., Gugenheim A., Marouani M., Mor E., Hamburger T., Saadi N., Elia A., Ganz G., Fahham D., Meirovitz A., Kadouri L., Meiner V., Yablonski-Peretz T., Shkedi-Rafid S. Clinical and genetic characteristics of carriers of the TP53 c.541C>T, p.Arg181Cys pathogenic variant causing hereditary cancer in patients of Arab-Muslim descent. *Fam Cancer.* 2024; 23(4): 531–42. doi: 10.1007/s10689-024-00391-2.
- El Biad O., Laraqui A., El Boukrissi F., Mounjid C., Lamsisi M., Bajjou I., Elannaz H., Lahlou A.I., Kouach J., Benchekroune K., Ouakabi M., Chahidi H., Ennaji M.M., Tanz R., Sbitti Y., Ichou M., Ennibi K., Badaoui B., Sekhsokh Y. Prevalence of specific and recurrent/founder pathogenic variants in BRCA genes in breast and ovarian cancer in North Africa. *BMC Cancer.* 2022; 22(1): 208. doi: 10.1186/s12885-022-09181-4.
- Kechin A., Boyarskikh U., Barinov A., Tanas A., Kazakova S., Zhevlova A., Khrapov E., Subbotin S., Mishukova O., Kekeeva T., Demidova I., Filipenko M. A spectrum of BRCA1 and BRCA2 germline deleterious variants in ovarian cancer in Russia. *Breast Cancer Res Treat.* 2023; 197(2): 387–95. doi: 10.1007/s10549-022-06782-2.
- Yanus G.A., Savonevich E.L., Sokolenko A.P., Romanko A.A., Ni V.I., Bakaeva E.K., Gorustovich O.A., Bizin I.V., Imyanitov E.N. 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: 10.1007/s10689-022-00296-y.
- Sokolenko A.P., Bakaeva E.K., Venina A.R., Kuligina E.S., Romanko A.A., Aleksakhina S.N., Belysheva Y.V., Belogubova E.V., Stepanov I.A., Zaitseva O.A., Yatsuk O.S., Togo A.V., Khamgokov Z.M., Kadyrova A.O., Pirmagomedov A.S., Bolieva M.B., Ephkhev A.A., Tsutsaev A.K., Chakhieva M.D., Khabrieva K.M., Khabriev I.M., Murachuev M.A., Buttaeva B.N., Baboshkina L.S., Bayramkulova F.I., Katchiev I.R., Alieva L.K., Raskin G.A., Orlov S.V., Khachmamuk Z.K., Levonyan K.R., Gichko D.M., Kirtbayeva D.V., Degtyariov A.M., Sultanova L.V., Musayeva H.S., Belyaev A.M., Imyanitov E.N. 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): 307–15. doi: 10.1007/s10549-023-07135-3.
- Итоги Всероссийской переписи населения 2020 года. 5 Том. Национальный состав и владение языками. 5.1. Национальный состав населения Республики Дагестан. [Results of the 2020 All-Russian Population Census. Volume 5. Ethnic Composition and Language Proficiency. 5.1. Ethnic Composition of the Population of the Republic of Dagestan (in Russian)]. [Internet]. [cited 30.05.2025]. URL: <https://05.rosstat.gov.ru/itogi>.
- Абдусаламов М.П.Б. История Дагестана. Курс лекций. Учебное пособие для студентов. Махачкала, 2016. 73 с. [Abdusalamov M.P.B. History of Dagestan. Makhachkala, 2016. 73 p. (in Russian)].
- Агларов М.А. Этногенез в свете политантропологии и этненимии в Дагестане. Махачкала, 2013. 143 с. [Aglarov M.A. Ethnogenesis in the light of political anthropology and ethnonymy in Dagestan. Makhachkala, 2013. 143 p. (in Russian)].
- Bardakov S.N., Deev R.V., Magomedova R.M., Umakhanova Z.R., Allamand V., Gartoux C., Zulfugarov K.Z., Akhmedova P.G., Tsargush V.A., Titova A.A., Maylikeev M.O., Zorin V.L., Chernets E.N., Dalgatov G.D., Konovalov F.A., Isaev A.A. Intrafamilial Phenotypic Variability of Collagen VI-Related Myopathy Due to a New Mutation in the COL6A1 Gene. *J Neuromuscul Dis.* 2021; 8(2): 273–85. doi: 10.3233/JND-200476.
- Semenova N.A., Kurkina M.V., Marakhonov A.V., Dadali E.L., Taran N.N., Strokova T.V. A novel mutation in the PEX26 gene in a family from Dagestan with members affected by Zellweger spectrum disorder. *Mol Genet Metab Rep.* 2021; 27: 100754. doi: 10.1016/j.ymgmr.2021.100754.
- Руденская Г.Е., Бостанова Ф.М., Медведева А.С., Лотник Е.Е., Чausova P.A., Щагина О.А. Редкий наследственный синдром Сиддики с новыми психоневрологическими проявлениями. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2024; 124(12): 171–76. [Rudenskaya G.E., Bostanova F.M., Medvedeva A.S., Lotnik E.E., Chausova P.A., Shchagina O.A. A case of rare hereditary Siddiqi syndrome with novel neuropsychiatric signs. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2024; 124(12): 171–76. (in Russian)]. doi: 10.17116/jnevro2024124121171. EDN: DRLNIJ.
- Bardakov S.N., Deev R.V., Isaev A.A., Khromov-Borisov N.N., Kopylov E.D., Savchuk M.R., Pushkin M.S., Presnyakov E.V., Magomedova R.M., Achmedova P.G., Umakhanova Z.R., Kaimonov V.S., Musatova E.V., Blagodatskikh K.A., Tveleneva A.A., Sofronova Y.V., Yakovlev I.A. Genetic screening of an endemic mutation in the DYSF gene in an isolated, mountainous population in the Republic of Dagestan. *Mol Genet Genomic Med.* 2023; 11(10): 2236. doi: 10.1002/mgg3.2236.
- Voskoboeva E., Semyachkina A., Miklyaev O., Gamzatova A., Mikhaylova S., Vashakmadze N., Baydakova G., Omzar O., Pichkur N., Zakharova E., Kutsev S. Epidemiology and Genetics of Mucopolysaccharidosis Type VI in Russia. *Front Mol Biosci.* 2022; 8: 780184. doi: 10.3389/fmolb.2021.780184.
- Божкова В.П., Кашиев З.Х., Уманская Т.М. Сравнение частоты и мутационного спектра GJB2-связанных нарушений слуха у детей Дагестана и европейской части России. Биофизика. 2010; 55(3): 514–25. [Bozhkova V.P., Kashaev ZKh., Umanskaia T.M. Frequency and the mutation spectrum of GJB2-related disorders of hearing in children from Dagestan as compared with the central European part of Russia. Biophysics. 2010; 55(3): 514–25. (in Russian)]. EDN: MVKFGP.

16. 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: 10.1002/humu.23406.
17. Хамгоков З.М., Загребин Ф.А., Янус Г.А., Венина А.Р., Романько А.А., Пирмагомедов А.Ш., Кадырова А.О., Белогубова Е.В., Джесус Е.И., Соколенко А.П., Имянитов Е.Н. Спектр мутаций BRCA1, BRCA2, PALB2, ATM и TP53 у пациентов с раком молочной железы и раком яичников из Кабардино-Балкарии. Вопросы онкологии, 2024; 70(6): 1150–56. [Khamgokov Z.M., Zagrebín F.A., Yanus G.A., Venina A.R., Romanko A.A., Pirmagomedov A.Sh., Kadyrova A.O., Belogubova E.V., Dzeus E.I., Sokolenko A.P., Imanyitov E.N. Spectrum of BRCA1, BRCA2, PALB2, ATM and TP53 mutations in breast and ovarian cancer patients from Kabardino-Balkaria. Problems in Oncology. 2024; 70(6): 1150–56. (in Russian)]. doi: 10.37469/0507-3758-2024-70-6-1150-1156. EDN: JVWEGD.
18. Preobrazhenskaya E.V., Shleykina A.U., Gorustovich O.A., Mariantov A.S., Bizin I.V., Anisimova E.I., Sokolova T.N., Chuinysheva S.A., Kuligina E.S., Togo A.V., Belyaev A.M., Ivantsov A.O., Sokolenko A.P., Imanyitov E.N. Frequency and molecular characteristics of PALB2-associated cancers in Russian patients. *Int J Cancer.* 2021; 148(1): 203–10. doi: 10.1002/ijc.33317.
19. Solsky I., Chen J., Rebbeck T.R. Precision prophylaxis: Identifying the optimal timing for risk-reducing salpingo-oophorectomy based on type of BRCA1 and BRCA2 cluster region mutations. *Gynecol Oncol.* 2020; 156(2): 363–76. doi: 10.1016/j.ygyno.2019.11.036.
20. Akamandisa M.P., Boddecker N.J., Yadav S., Hu C., Hart S.N., Ambrosone C.B., Anton-Culver H., Auer P.L., Bodelon C., Burnside E.S., Chen F., Eliassen A.H., Goldgar D.E., Haiman C., Hodge J.M., Huang H., John E.M., Karam R., Lacey J.V., Lindstrom S., Martinez M.E., Na J., Neuhausen S.L., O'Brien K.M., Olson J.E., Pal T., Palmer J.R., Patel A.V., Pesaran T., Polley E.C., Richardson M.E., Ruddy K.J., Sandler D.P., Teras L.R., Trentham-Dietz A., Vachon C.M., Weinberg C., Winham S.J., Yao S., Zirpoli G., Kraft P., Weitzel J.N., Domchek S.M., Couch F.J., Nathanson K.L. Association of gene variant type and location with breast cancer risk in the general population. *Ann Oncol.* 2025; 36(8): 954–63. doi: 10.1016/j.annonc.2025.04.010.
21. Schwartz C.J., Khorsandi N., Blanco A., Mukhtar R.A., Chen Y.Y., Krings G. Clinicopathologic and genetic analysis of invasive breast carcinomas in women with germline CHEK2 variants. *Breast Cancer Res Treat.* 2024; 204(1): 171–79. doi: 10.1007/s10549-023-07176-8.
22. Toss A., Tenedini E., Piombino C., Venturelli M., Marchi I., Gasparini E., Barbieri E., Razzaboni E., Domati F., Caggia F., Grandi G., Combi F., Tazzioli G., Dominici M., Tagliafico E., Cortesi L. Clinicopathologic Profile of Breast Cancer in Germline ATM and CHEK2 Mutation Carriers. *Genes (Basel).* 2021; 12(5): 616. doi: 10.3390/genes12050616.
23. Dejaegher K., Nevelsteen I., Han S., Verhoeven J., Wildiers H., Punie K. Hereditary breast cancer beyond BRCA: clinicopathological characteristics and long-term outcomes. *Fam Cancer.* 2025; 24(2): 54. doi: 10.1007/s10689-025-00478-4.
24. 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.

Поступила/Received 25.07.2025

Одобрена после рецензирования/Revised 28.10.2025

Принята к публикации/Accepted 09.12.2025

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Ибрагимбекова Марина Мурадовна**, аспирант кафедры акушерства и гинекологии педиатрического, стоматологического и медико-профилактического факультетов, Дагестанский государственный медицинский университет; гинеколог, ООО «Клиника Медицина», (г. Махачкала, Россия). ORCID: 0000-0003-4176-3373.

**Мурачев Мирза Ажубович**, маммолог, Республиканский онкологический центр (г. Махачкала, Россия). SPIN-код: 2111-0786.

**Янус Григорий Аркадьевич**, кандидат медицинских наук, научный сотрудник научной лаборатории молекулярной онкологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; научный сотрудник лаборатории молекулярной диагностики с расширенной группой по экогенетике, НИЦ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0002-9844-4536.

**Буттаева Бэлла Насрединовна**, начальник, ГБУ РД «Республиканская патологоанатомическая библиотека» (г. Махачкала, Россия).

**Романько Александр Андреевич**, младший научный сотрудник, научный отдел биологии опухолевого роста, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0002-6549-8378.

**Ломакова Александра Евгеньевна**, лаборант-исследователь, научный отдел биологии опухолевого роста, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия).

**Белогубова Евгения Витальевна**, кандидат биологических наук, научный сотрудник, научный отдел биологии опухолевого роста, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0002-2658-3860.

**Преображенская Елена Васильевна**, научный сотрудник, научный отдел биологии опухолевого роста, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0001-7800-013X.

**Семина Мария Вячеславовна**, младший научный сотрудник, научный отдел биологии опухолевого роста, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0009-0003-3206-2871.

**Суспицын Евгений Николаевич**, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник научной лаборатории молекулярной онкологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; профессор кафедры общей и молекулярной медицинской генетики, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0001-9764-2090.

**Соколенко Анна Петровна**, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научной лаборатории молекулярной онкологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; доцент кафедры общей и молекулярной медицинской генетики, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0001-6304-1609.

**Имянитов Евгений Наумович**, доктор медицинских наук, профессор, член-корр. РАН, заведующий научным отделом биологии опухолевого роста, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; заведующий кафедрой общей и молекулярной медицинской генетики, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0003-4529-7891.

ВКЛАД АВТОРОВ

**Ибрагимбекова Марина Мурадовна:** разработка концепции научной работы, получение и анализ данных.

**Мурачев Мирза Ажубович:** разработка концепции научной работы, получение данных.

**Янус Григорий Аркадьевич:** написание черновика статьи.

**Буттаева Бэлла Насрединовна:** получение данных.

**Романько Александр Андреевич:** получение данных.

**Ломакова Александра Евгеньевна:** получение данных.

**Белогубова Евгения Витальевна:** получение данных.

**Преображенская Елена Васильевна:** анализ данных.

**Семина Мария Вячеславовна:** анализ данных.

**Суспицын Евгений Николаевич:** критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

**Соколенко Анна Петровна:** интерпретация данных, написание черновика статьи.

**Имянитов Евгений Наумович:** критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

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 и добросовестностью любой части работы.

**Финансирование**

*Работа поддержанна грантом РНФ [21-75-30015].*

**Конфликт интересов**

Автор Имянитов Е.Н. (доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН) является членом редколлегии «Сибирского онкологического журнала». Авторам неизвестно о каком-либо другом потенциальном конфликте интересов, связанном с этой статьей.

**Соответствие принципам этики**

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено независимым этическим комитетом НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (Россия, 197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный-2, ул. Ленинградская, 68), протокол № 20/25 от 23.01.20.

**Информированное согласие**

Все пациенты подписали письменное информированное согласие на публикацию данных в медицинском журнале, включая его электронную версию.

ABOUT THE AUTHORS

**Marina M. Ibragimbekova**, MD, Postgraduate, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculties of Pediatrics, Dentistry and Preventive Medicine, Dagestan State Medical University; Gynecologist, LLC Clinic Medicine (Makhachkala, Russia). ORCID: 0000-0003-4176-3373.

**Mirza A. Murachuev**, MD, Mammologist, Republican Cancer Center (Makhachkala, Russia).

**Grigory A. Yanus**, MD, PhD, Researcher, Scientific Laboratory of Molecular Oncology, Saint Petersburg Pediatric Medical University; Researcher, Laboratory of Molecular Diagnostics with an extended ecogenetics group, N.N. Petrov National Medical Oncology Research Center, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0002-9844-4536.

**Bella N. Buttaeva**, Chief, Republican Bureau of Pathology (Makhachkala, Russia).

**Alexandr A. Romanko**, Junior Researcher, Department of Tumor Growth Biology, N.N. Petrov National Medical Oncology Research Center, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0002-6549-8378.

**Alexandra E. Lomakova**, Laboratory Research Assistant, Department of Tumor Growth Biology, N.N. Petrov National Medical Oncology Research Center, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia).

**Evgenia V. Belogubova**, PhD, Researcher, Department of Tumor Growth Biology, N.N. Petrov National Medical Oncology Research Center, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0002-2658-3860.

**Elena V. Preobrazhenskaya**, Researcher, Department of Tumor Growth Biology, N.N. Petrov National Medical Oncology Research Center, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0001-7800-013X.

**Maria V. Syomina**, Researcher, Department of Tumor Growth Biology, N.N. Petrov National Medical Oncology Research Center, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0009-0003-3206-2871.

**Evgeny N. Suspitsin**, MD, DSc, Senior Researcher, Research Laboratory of Molecular Oncology, N.N. Petrov National Medical Oncology Research Center, Ministry of Health of Russia; Professor, Department of General and Molecular Medical Genetics, Saint Petersburg Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0001-9764-2090.

**Anna P. Sokolenko**, MD, PhD, Senior Researcher, Research Laboratory of Molecular Oncology, N.N. Petrov National Medical Oncology Research Center, Ministry of Health of Russia; Associate Professor, Department of General and Molecular Medical Genetics, Saint Petersburg Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0001-6304-1609.

**Evgeny N. Imyanitov**, MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Scientific Department of Tumor Growth Biology, N.N. Petrov National Medical Oncology Research Center, Ministry of Health of Russia; Head of the Department of General and Molecular Medical Genetics, Saint Petersburg Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0003-4529-7891.

**AUTHOR CONTRIBUTIONS**

**Marina M. Ibragimbekova:** conceptualization, data acquisition and analysis.

**Mirza A. Murachuev:** conceptualization, data acquisition.

**Grigory A. Yanus:** writing; original draft preparation.

**Bella N. Buttaeva:** data acquisition.

**Alexandr A. Romanko:** data acquisition.

**Alexandra E. Lomakova:** data acquisition.

**Evgenia V. Belogubova:** data acquisition.

**Elena V. Preobrazhenskaya:** data analysis.

**Maria V. Syomina:** data analysis.

**Evgeny N. Suspitsin:** critical revision of the manuscript for important intellectual content.

**Anna P. Sokolenko:** data analysis, writing a draft manuscript.

**Evgeny N. Imyanitov:** critical revision of the manuscript for important intellectual content.

All authors approved the final version of the manuscript prior to publication and agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work were appropriately investigated and resolved.

**Funding**

*This work was supported by the Russian Science Foundation [grant number 21-75-30015].*

**Conflict of interests**

*Prof. E.N. Imyanitov is a member of the editorial board of Siberian Journal of Oncology. The authors are not aware of any other potential conflicts of interest related to this manuscript.*

**Compliance with Ethical Standards**

*The study was conducted in accordance with ethical principles outlined in the Declaration of Helsinki approved by Ethics Committee of N.N. Petrov National Medical Oncology Research Center, Ministry of Health of Russia (68, Leningradskaya St., Saint Petersburg, 197758, Russia), protocol No. 20/25 dated January 23, 2020.*

**Voluntary informed consent**

*Written informed voluntary consents were obtained from the patients for the publication of data in medical journal.*