

Для цитирования: *Белышева Я.В., Бакаева Э.Х., Венина А.Р., Романько А.А., Раскин Г.А., Соколенко А.П., Суспицын Е.Н., Аветисян А.А., Орлов С.В., Имянитов Е.Н.* Спектр мутаций *BRCA1/2* у пациенток армянского происхождения с раком молочной железы и яичника. *Сибирский онкологический журнал.* 2023; 22(6): 83–91. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-6-83-91

For citation: *Belysheva Y.V., Bakaeva E.K., Venina A.R., Romanko A.A., Raskin G.A., Sokolenko A.P., Suspit-sin E.N., Avetisyan A.A., Orlov S.V., Imyanitov E.N.* *BRCA1/2* mutation spectrum in Armenian patients with breast and ovarian cancers. *Siberian Journal of Oncology.* 2023; 22(6): 83–91. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-6-83-91

СПЕКТР МУТАЦИЙ *BRCA1/2* У ПАЦИЕНТОК АРМЯНСКОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ С РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ЯИЧНИКА

Я.В. Белышева^{1,2}, Э.Х. Бакаева¹, А.Р. Венина¹, А.А. Романько¹, Г.А. Раскин³, А.П. Соколенко^{1,2}, Е.Н. Суспицын^{1,2}, А.А. Аветисян⁴, С.В. Орлов^{5,6}, Е.Н. Имянитов^{1,2,7}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России

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

²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

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

³ООО «Лечебно-диагностический центр Международного института биологических систем им. Сергея Березина»

Россия, 197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Карла Маркса, 43

⁴«Национальный институт здравоохранения им. академика С. Авдалбекяна»

Минздрава Республики Армения

Армения, 0051, г. Ереван, пр. Комитаса, 49/4

⁵Курчатовский комплекс медицинской приматологии НИЦ «Курчатовский институт»

Россия, 354340, г. Сочи, с. Веселое, ул. Мира, 177

⁶ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России

Россия, 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

⁷ФГБОУ «Северо-Западный государственный медицинский университет

им. И.И. Мечникова» Минздрава России

Россия, 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

Аннотация

Цель исследования – сравнить спектры патогенных вариантов *BRCA1* и *BRCA2* у пациенток с наследственными формами рака молочной железы (РМЖ) и рака яичников (РЯ) – представительниц двух групп этнических армян: из Еревана и городов юга России. **Материал и методы.** В исследование включено 106 больных РМЖ из Национального центра онкологии им. В.А. Фанарджяна (Ереван, Республика Армения) и 117 пациенток с РМЖ и РЯ армянского происхождения, которые были направлены в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург) из нескольких онкологических диспансеров России (Краснодар, Сочи, Пятигорск). Анализ кодирующих последовательностей генов *BRCA1* и *BRCA2* выполнялся методом таргетного высокопроизводительного секвенирования. **Результаты.** В группе больных РМЖ из Еревана выявлено 16/106 (15 %) носительниц патогенных вариантов *BRCA1/2* (*BRCA1*: n=9, *BRCA2*: n=7). Единственной повторяющейся мутацией оказался нонсенс-вариант *BRCA1* с.5444G>A [W1815X], составляющий 44 % всех выявленных патогенных аллелей. У пациенток армянского происхождения из России патогенные варианты *BRCA1/2* были обнаружены у 16/117 (14 %) человек (*BRCA1*: n=6, *BRCA2*: n=10). В группе пациенток с РМЖ доля образцов с мутациями составила 13 %, а у больных РЯ – 19 %. 75 % патогенных аллелей были представлены пятью повторяющимися мутациями: *BRCA1* с.2649_2650insGGCA, *BRCA2* с.2808_2811delACAA, *BRCA1* с.4065_4068delTCAA, *BRCA2* с.9027delT и *BRCA2* с.8437G>T [G2813X]. Показано независимое происхождение патогенного варианта *BRCA2* с.2808_2811delACAA у пациенток армянского и неармянского происхождения. **Заключение.** Спектр

мутаций *BRCA1/2* у пациенток армянского происхождения из Еревана и южных регионов России имеет существенные различия, что следует учитывать при разработке диагностических программ.

Ключевые слова: рак молочной железы, рак яичника, наследственный опухолевый синдром, эффект родоначальника, молекулярно-генетическое исследование, молекулярная онкология.

BRCA1/2 MUTATION SPECTRUM IN ARMENIAN PATIENTS WITH BREAST AND OVARIAN CANCERS

Y.V. Belysheva^{1,2}, E.K. Bakaeva¹, A.R. Venina¹, A.A. Romanko¹, G.A. Raskin³,
A.P. Sokolenko^{1,2}, E.N. Suspitsin^{1,2}, A.A. Avetisyan⁴, S.V. Orlov^{5,6},
E.N. Imyanitov^{1,2,7}

¹N.N. Petrov National Medical Oncology Research Center of the Ministry of Health of Russia
68, Leningradskaya St., St. Petersburg, Pesochny village, 197758, Russia

²St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of Russia
2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia

³Dr. Sergey Berezin Medical Institute of Biological Systems
43, Karla Marksa St., St. Petersburg, Pesochny, 197758, Russia

⁴S. Avdalbekyan National Institute of the Ministry of Health Republic of Armenia
49/4, Komitasi Ave., Yerevan, 0051, Armenia

⁵Research Institute of Medical Primatology National Research Center "Kurchatov Institute"
177, Mira St., Sochi, Vesyoloye, 354340, Russia

⁶I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University
6–8, Lva Tolstogo St., St. Petersburg, 197022, Russia

⁷I.I. Mechnikov North-Western State Medical University
41, Kirochnaya St., St. Petersburg, 191015, Russia

Abstract

The aim of the study was to compare the spectra of pathogenic *BRCA1* and *BRCA2* variants in patients with hereditary breast cancer (BC) and ovarian cancer (OC) from two groups of ethnic Armenians: Yerevan and cities of southern Russia. **Material and Methods.** 106 BC patients from the V.A. Fanardjian National Centre of Oncology (Yerevan, Republic of Armenia) and 117 BC and OC patients of Armenian origin who were referred to the Petrov National Medical Centre of Oncology (St. Petersburg, Russia) from several cancer centers of Russia (Krasnodar, Sochi, Pyatigorsk) were included into the study. The coding sequences of *BRCA1* and *BRCA2* genes were analyzed by the method of targeted high-throughput sequencing. **Results.** Pathogenic variants of *BCRA1* and *BCRA2* genes were detected in 16/106 (*BRCA1*: n=9, *BRCA2*: n=7; 15%) BC patients from Yerevan. The only recurrent mutation was the *BRCA1* nonsense variant c.5444G>A [W1815X], accounting for 44% of all pathogenic alleles identified. In patients of Armenian origin from Russia, pathogenic *BRCA1/2* variants were detected in 16/117 (14%) individuals (*BRCA1*: n=6, *BRCA2*: n=10). The proportion of samples with mutations was 13% in the group of BC patients and 19% in the group of OC patients. 75% of pathogenic alleles were represented by five recurrent mutations: *BRCA1* c.2649_2650insGGCA, *BRCA2* c.2808_2808_2811delACAA, *BRCA1* c.4065_4068delTCAA, *BRCA2* c.9027delT and *BRCA2* c.8437G>T [G2813X]. The independent origin of the pathogenic *BRCA2* c.2808_2808_2811delACAA variant in Armenian and non-Armenian patients was shown. **Conclusion.** A significant difference in the spectrum of *BRCA1/2* mutations between Armenian patients from Yerevan and patients from southern regions of Russia was found. This should be taken into account when developing diagnostic programs.

Key words: breast cancer, ovarian cancer, hereditary cancer syndrome, founder effect, molecular genetics, molecular oncology.

Введение

Наследственный рак молочной железы и яичников (НРМЖЯ) является одним из наиболее распространенных заболеваний генетической природы как в России, так и во всем мире. Наиболее изученными генами, ассоциированными с семейным раком молочной железы (PMЖ) и раком яичника (PЯ), являются *BRCA1* и *BRCA2*. Они

вносят существенный вклад в онкологическую заболеваемость, являясь причиной примерно 5–8 % всех случаев PMЖ и как минимум 15–20 % злокачественных новообразований яичника. Если спектр патогенных вариантов *BRCA1/2* у пациенток славянского происхождения изучен достаточно хорошо [1], то исследования, посвященные изучению представителей других

(неславянских) этнических групп РФ, крайне немногочисленны. К одной из таких групп относятся армяне. Согласно Всероссийской переписи населения 2010 г., они составляют 0,8 % населения России (1 182 388 человек) [2], что в абсолютных значениях всего в 2,5 раза меньше их численности в Армении [3].

Предки современных армян появились в результате смешения представителей генетически разнородных популяций Бронзового века (3–2 тыс. лет до н.э.), что совпадает с мифологической датой основания армянского государства (2 492 г. до н.э.) [4]. С момента разрушения основных цивилизаций той эпохи (около 1200 г. до н.э.) армяне оказались в изоляции и остаются культурно, религиозно и лингвистически довольно обособленной группой [4]. Все это является предпосылками для проявления так называемого «эффекта основателя» и распространения этноспецифических мутаций. При этом армяне мало представлены в современных проектах по секвенированию генома человека, а сведения об их генетическом грузе преимущественно касаются мутаций, приводящих к развитию семейной средиземноморской лихорадки (периодической болезни) [5].

Фактически масштабное изучение генетического происхождения армян предпринято лишь в одной работе [4]. Результаты исследования свидетельствуют, что армяне составляют отдельный генетический кластер, расположенный по соседству с европейцами, жителями Ближнего Востока и популяциями Кавказа. Население современной Армении образует две основные генетические

группы, относительно обособившиеся друг от друга около 450–575 лет назад и отличные от русских армян [4].

Рак молочной железы имеет высокие показатели смертности среди армянок: она составляет 38,6 на 100 000 человек, что делает Армению по этому показателю четвертой страной в мире и первой в своем регионе [6]. Первые исследования пациенток с НРМЖЯ, направленные на поиск патогенных мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* у армян из Армении, не выявили мутаций с выраженным «эффектом основателя» [7, 8]. Однако в более позднем исследовании М.М. Moradian et al., которое на данный момент является наиболее крупным и включает 76 пациенток с НРМЖЯ, обнаружено несколько повторяющихся мутаций. Наиболее частым вариантом является нонсенс-мутация *BRCA1* W1815X. Кроме того, к числу повторяющихся относятся варианты *BRCA1* с.3477_3480delAAAG, *BRCA2* L1669X, *BRCA2* с.2808_2811delACAA и *BRCA1* с.3436_3439delTGTT [9]. Авторы предполагают, что носительство этих патогенных вариантов у неродственных пациентов может быть связано с «эффектом основателя» [9]. Относительно высокая частота уникальных мутаций *BRCA1/2*, представленная в исследовании М.М. Moradian et al., делает обоснованным анализ полной кодирующей последовательности этих генов. В то же время сведений о частоте и спектре мутаций в генах *BRCA1/2* у армян из России на данный момент нет.

Целью исследования является сравнение спектра мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* у армян, проживающих на территории Армении и России.

Таблица 1/Table 1

Сравнение частоты и спектра патогенных аллелей *BRCA1* и *BRCA2* у пациенток из Армении и пациенток армянского происхождения из Российской Федерации

Frequency and spectrum of *BRCA1/2* mutations in Armenians from Yerevan and Russia

Частота мутаций/Mutation frequency	Российские пациентки/ Russian patients	Пациентки из Еревана/ Yerevan patients
ПМЖ/ BC	13/101 (13 %)	16/106 (15 %)
<i>BRCA1</i>	3/101 (3 %)	9/106 (8,5 %)
<i>BRCA2</i>	10/101 (10 %)	7/106 (6,6 %)
РЯ/ OC	3/16 (19 %)	–
<i>BRCA1</i>	3/16 (19 %)	–
<i>BRCA2</i>	–	–
Всего/ Total	16/117 (14 %)	16/106 (15 %)
Патогенные варианты/ Pathogenic variants	<i>BRCA1</i> с.2649_2650insGGCA (n=3)* <i>BRCA2</i> с.2808_2811delACAA (n=3)* <i>BRCA2</i> с.8437G>T [G2813X] (n=2) <i>BRCA1</i> с.4065_4068delTCAA (n=2) <i>BRCA2</i> с.9027delT (n=2) <i>BRCA1</i> с.5153–1G>C (n=1) <i>BRCA2</i> с.3847_3848delGT (n=1) <i>BRCA2</i> с.7721G>A [W2574X] (n=1) <i>BRCA2</i> с.9097dupA (n=1)	<i>BRCA1</i> с.5444G>A [W1815X] (n=7)* <i>BRCA1</i> с.1059G>A [W353X] (n=1) <i>BRCA1</i> с.3477_3480delAAAG (n=1)* <i>BRCA2</i> с.4631dupA (n=1) <i>BRCA2</i> с.4965C>A [Y1655X] (n=1) <i>BRCA2</i> с.5722_5723delICT (n=1) <i>BRCA2</i> с.5845delG (n=1) <i>BRCA2</i> с.7879A>T [I2627F] (n=1) <i>BRCA2</i> с.9027delT (n=1) <i>BRCA2</i> с.9097dupA (n=1)*

Таблица 2/ Table 2

Сравнение гаплотипов *BRCA2* у пациенток армянского и неармянского происхождения – носительниц мутации *BRCA2* с.2808_2811delACAA

***BRCA2* haplotype analysis in Armenian and non-Armenian с.2808_2811delACAA carriers**

Пациент/ Patient	Этническая группа/ Ethnicity	с.865A>C [N289H] rs766173	с.1114A>C [N372H] rs144848	с.1365A>G [S455S] rs1801439	с.2229T>C [H743H] rs1801499	с.2971A>G [N991D] rs1799944	с.3396A>G [K1132K] rs1801406	с.3807T>C [V1269V] rs543304	с.7435+53C>T rs11147489	с.7806-4T>C rs9534262
26216	Армянская/ Armenian	A/C	A/A	A/G	T/C	A/G	A/A	T/C	C/C	T/C
35804	Армянская/ Armenian	A/C	A/C	A/G	T/C	A/G	A/A	T/T	C/T	T/C
37787	Армянская/ Armenian	A/C	A/A	A/G	T/C	A/G	A/A	T/C	C/T	T/C
24465	Славянская/ Slavic	A/C	A/A	A/G	T/C	A/G	A/A	T/C	C/T	T/C
28344	Славянская/ Slavic	A/A	A/A	A/A	T/T	A/A	G/G	T/T	C/C	T/C
30513	Славянская/ Slavic	A/A	A/C	A/A	T/T	A/A	A/A	T/C	C/C	T/T
31319	Славянская/ Slavic	A/A	A/C	A/A	T/T	A/A	A/A	T/C	C/C	T/T
34483	Славянская/ Slavic	A/A	A/A	A/A	T/T	A/A	A/A	T/C	C/C	T/C
39614	Славянская/ Slavic	A/A	A/C	A/A	T/T	A/A	A/A	T/C	C/C	T/T
39931	Славянская/ Slavic	A/A	A/A	A/A	T/T	A/A	A/G	–	C/C	C/C
40941	Славянская/ Slavic	A/A	A/C	A/A	T/T	A/A	A/G	T/T	C/C	T/T
42429	Славянская/ Slavic	A/A	A/C	A/A	T/T	A/A	A/A	T/C	C/C	T/T
28243	Осетинская/ Ossetian	A/C	A/C	A/G	T/C	A/G	A/A	T/T	C/T	T/C
41714	Грузинская/ Georgian	A/C	A/A	A/G	T/C	A/G	A/A	T/T	C/T	C/C
33784	Славянская/ Slavic	A/A	A/A	A/A	T/T	A/A	A/A	T/T	C/C	T/T
42440	Славянская/ Slavic	A/A	A/A	A/A	T/T	A/A	A/A	T/T	C/C	C/C

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

Материал и методы

В исследование включены пациентки Национального центра онкологии им. В.А. Фанарджяна (Ереван, Республика Армения), а также пациентки армянского происхождения, направленные в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова из нескольких онкологических диспансеров России (Краснодар, Сочи, Пятигорск) с целью молекулярно-генетической диагностики. Данные об этническом происхождении российских пациенток получены из анкет. В исследование включались больные с гистологически подтвержденным РМЖ или РЯ, имевшие хотя бы один из следующих признаков: ранний дебют

заболевания (до 50 лет включительно), «трижды негативный» молекулярный подтип РМЖ или серозная аденокарцинома яичника высокой степени злокачественности.

Выборка случаев из Армении включала 106 пациенток с диагнозом РМЖ (средний возраст – 44,2 года; диапазон 27–68 лет). Группа армянок из России (средний возраст – 48,6 года; диапазон 27–84 года) представлена 101 пациенткой с РМЖ и 16 пациентками с РЯ. Для анализа использовали ДНК, выделенную из лимфоцитов периферической крови стандартной фенол-хлороформной экстракцией. Молекулярно-генетический анализ

генов *BRCA1* [транскрипт NM_007294.4] и *BRCA2* [NM_000059.4] проводили методом таргетного высокопроизводительного секвенирования, как описано ранее [10]. Подготовка библиотек ДНК осуществлялась по протоколу Кара HyperPlus Kit (Roche). Для мультиплексирования использовали уникальные двойные индексы. Обогащение по целевым последовательностям (экзомам, экзон-интронным границам и 5'- и 3'-нетранслируемым областям *BRCA1* и *BRCA2*) проводили методом двойной гибридизации с биотинилированными зондами. Готовые библиотеки секвенировали на приборе Illumina NextSeq 550 (Illumina, США) с использованием реагентов Mid Output Kit по 150 циклов в обе стороны. Средняя глубина покрытия составляла X1500, с 99,9 % оснований, прочитанных не менее 100 раз. Биоинформатическая обработка включала в себя формирование FASTQ файлов, оценку качества и выравнивание прочтений на геном hg19 с использованием алгоритма BWA. Картированные прочтения исследовались на наличие однонуклеотидных полиморфизмов и небольших инсерций/делеций с помощью инструмента HaplotypeCaller (GATK4). Для аннотации вариантов и оценки их патогенности использовали инструменты SnpEff, ClinVar, VarSome.

Для статистического анализа использовали программное обеспечение SPSS statistics 26. Сравнение частот аллелей проводили с использованием точного теста Фишера.

Результаты

В группе пациенток из Еревана выявлено 16/106 (15 %) носительниц патогенных вариантов *BRCA1/2*: у 9 больных обнаружены мутации *BRCA1*, у 7 – *BRCA2* (табл. 1). Мутация *BRCA1* с.5444G>A [W1815X] встретилась у 7 неродственных пациенток. Еще у двух пациенток были выявлены аллели *BRCA1* с.1059G>A [W353X] и с.3477_3480delAAAG. Среди выявленных по-

вреждений *BRCA2* повторяющиеся мутации не встречались. В сумме доля рекуррентных аллелей *BRCA1/2* составила 44 %.

У пациенток армянского происхождения из России патогенные варианты *BRCA1/2* были обнаружены у 16/117 (14 %) человек; при этом 6 мутаций затрагивали ген *BRCA1*, а 10 – *BRCA2*. Доля образцов с мутациями составила в группе с РМЖ 13 %, а в группе с РЯ – 19 %. Пять мутаций были повторяющимися; в частности, аллели *BRCA1* с.2649_2650insGGCA и *BRCA2* с.2808_2811delACAA выявлены трижды, а варианты *BRCA1* с.4065_4068delTCAA, *BRCA2* с.9027delT и *BRCA2* с.8437G>T [G2813X] – дважды. Таким образом, повторяющиеся мутации составили 75 %. Ранее было показано, что патогенный вариант *BRCA2* с.2808_2811delACAA находится в «горячей точке» мутагенеза и ассоциирован с несколькими различными гаплотипами, что свидетельствует о его возможном независимом происхождении в разных этнических группах [11]. Для сравнительного анализа гаплотипов *BRCA2* у носителей данного варианта мы привлекли дополнительные случаи из диагностической коллекции лаборатории молекулярной онкологии НМИЦ онкологии – пациенток неармянского происхождения, у которых эта мутация была выявлена в ходе рутинного молекулярно-генетического тестирования (n=13) (табл. 2). У 3/3 пациенток – носительниц варианта *BRCA2* с.2808_2811delACAA армянского происхождения также обнаруживались более редкие (минорные) аллели полиморфизмов rs766173 [N289H], rs1801439 [S455S], rs1801499 [H743H] и rs1799944 [N991D]. Для сравнения: у 10/11 ранее обследованных пациенток славянского происхождения мутация *BRCA2* с.2808_2811delACAA была сцеплена с частыми аллелями перечисленных полиморфизмов (p=0,01, точный критерий Фишера). Далее мы сравнили частоты минорных аллелей, предположительно сцепленных с вари-

Таблица 3/Table 3

Частоты аллелей полиморфных вариантов rs766173, rs1801439, rs1801499, rs1799944 у армянок из России – носительниц мутации *BRCA2* с.2808_2811delACAA (n=3) и пациенток без мутации (n=111)
Allelic frequencies of rs766173, rs1801439, rs1801499, and rs1799944 in Armenians from Russia: *BRCA2* с.2808_2811delACAA carriers (n=3) and patients without mutation (n=111)

Группа пациенток/ Group of patients	с.865A>C [rs766173]		с.1365A>G [rs1801439]		с.2229T>C [rs1801499]		с.2971A>G [rs1799944]	
	(A)	(C)	(A)	(G)	(T)	(C)	(A)	(G)
Носители <i>BRCA2</i> с.2808_2811delACAA (n=6)*/ <i>BRCA2</i> с.2808_2811delACAA carriers (n=6)*	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50
Пациентки без мутации (n=222)* / Patients without mutation (n=222)*	0,96	0,04	0,96	0,04	0,96	0,04	0,96	0,04
p	0,002		0,002		0,002		0,002	

Примечания: * – в скобках указано число аллелей *BRCA2*; таблица составлена авторами.

Notes: * – number of *BRCA2* alleles; created by the authors.

антом *BRCA2* с.2808_2811delACAA, у армянок с мутацией и без мутаций (табл. 3). Пр продемонстрировано неслучайное распределение аллелей, что свидетельствует о вероятном сцеплении минорных аллелей, проанализированных полиморфизмов и патогенного варианта *BRCA2* с.2808_2811delACAA ($p=0,002$, точный критерий Фишера).

Обсуждение

В данной работе представлены результаты исследования двух различных групп этнических армян: из Еревана и городов юга России, где находится одна из крупнейших армянских диаспор. Спектр мутаций в этих когортах пациенток имеет некоторые различия.

Так, в группе пациенток из Еревана наиболее часто обнаруживался аллель *BRCA1* с.5444G>A [W1815X]. Согласно полученным ранее сведениям [9], этот вариант является мажорным для жительниц Армении. Данный вариант также описан у больных РМЖ/РЯ в Турции, Ливане и у израильских арабов [12–14]. В то же время этот аллель не выявлен у российских пациенток армянского происхождения.

Частые для российских пациенток армянского происхождения варианты *BRCA1* с.2649_2650insGGCA и *BRCA2* с.2808_2811delACAA ранее были описаны и у пациенток из Еревана [9], а также у больных славянского происхождения [1]. Нами продемонстрировано, что у армянок и пациенток

славянского происхождения патогенный вариант *BRCA2* с.2808_2811delACAA находится в структуре отличных друг от друга гаплотипов. Данное наблюдение является еще одним свидетельством его независимого происхождения в разных регионах мира [11].

Наше исследование имеет некоторые ограничения. Так, таргетное секвенирование не позволяет находить крупные геномные перестройки (делеции и инсерции, включающие несколько экзонов или ген целиком). Некоторые отличия в спектре мутаций могут быть обусловлены и разными клиническими характеристиками анализируемых выборок. Показано, что локализация мутаций *BRCA1/2* ассоциирована с разной пенетрантностью в отношении риска развития РМЖ или РЯ [15]. В частности, вариант *BRCA1* с.5444G>A находится в кластере предрасположенности к РМЖ, *BRCA1* с.2649_2650insGGCA – в кластере предрасположенности к РЯ, а *BRCA2* с.2808_2811delACAA не имеет четкой ассоциации с конкретной локализацией новообразования [15]. В настоящем исследовании группа пациенток из Еревана включала только больных РМЖ.

Описание спектра мутаций, специфических для разных групп этнических армян, позволит упростить молекулярно-генетическую диагностику НРМЖЯ за счет использования недорогих ПЦР-тестов, направленных на детекцию частых вариантов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Sokolenko A.P., Sokolova T.N., Ni V.I., Preobrazhenskaya E.V., Iyevleva A.G., Aleksakhina S.N., Romanko A.A., Bessonov A.A., Gorodnova T.V., Anisimova E.I., Savonevich E.L., Bizin I.V., Stepanov I.A., Krivorotko P.V., Berlev I.V., Belyaev A.M., Togo A.V., Imyaninov E.N. 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): 229–35. doi: 10.1007/s10549-020-05827-8.
2. *Всероссийская перепись населения 2010 года.* [Internet]. [2010 Russian census (in Russian)]. [cited 30.11.2023]. URL: https://www.gks.ru/free_doc/new_site/perepis2010/croc/results.html.
3. *The results of 2011 population census of the Republic of Armenia (indicators of the Republic of Armenia).* [Internet]. [cited 30.11.2023]. URL: <https://armstat.am/en/?nid=532>.
4. Haber M., Mezzavilla M., Xue Y., Comas D., Gasparini P., Zalloua P., Tyler-Smith C. Genetic evidence for an origin of the Armenians from Bronze Age mixing of multiple populations. *Eur J Hum Genet.* 2016; 24(6): 931–6. doi: 10.1038/ejhg.2015.206.
5. Kriegshäuser G., Enko D., Hayrapetyan H., Atoyan S., Oberkanins C., Sarkisian T. Clinical and genetic heterogeneity in a large cohort of Armenian patients with late-onset familial Mediterranean fever. *Genet Med.* 2018; 20(12): 1583–8. doi: 10.1038/gim.2018.46.
6. Wright H.Z., Simonsen K., Cheng Y. High breast cancer-related mortality in Armenia: Examining the breast cancer knowledge gap. *Ann Global Health.* 2014; 80(3). doi: 10.1016/j.aogh.2014.08.182.
7. Atshemyan S., Chavushyan A., Berberian N., Sahakyan A., Zakharyan R., Arakelyan A. Characterization of *BRCA1/2* mutations in patients with family history of breast cancer in Armenia. *F1000Res.* 2017; 6: 29. doi: 10.12688/f1000research.10434.1.
8. Babikyan D.T., Sarkisian T.F. Preliminary genetic investigation of high-risk breast cancer patients in Armenia. *Eur J Hum Genet.* 2009; 17: 191.
9. Moradian M.M., Babikyan D.T., Markarian S., Petrosyan J.G., Avanesian N., Arutunyan T., Sarkisian T.F. Germline mutational spectrum in Armenian breast cancer patients suspected of hereditary breast and ovarian cancer. *Hum Genome Var.* 2021; 8(1): 9. doi: 10.1038/s41439-021-00140-2.
10. Sokolenko A.P., Sultanova L.V., Stepanov I.A., Romanko A.A., Venina A.R., Sokolova T.N., Musayeva H.S., Tovgereeva M.Y., Magomedova M.K., Akhmatkhanov K.U., Vagapova E.I., Suleymanov E.A., Vasilyeva E.V., Bakayeva E.K., Bizin I.V., Aleksakhina S.N., Imyaninov E.N. Strong founder effect for *BRCA1* c.3629_3630delAG pathogenic variant in Chechen patients with breast or ovarian cancer. *Cancer Med.* 2023; 12(3): 3167–71. doi: 10.1002/cam4.5159.
11. Infante M., Durán M., Acedo A., Sánchez-Tapia E.M., Díez-Gómez B., Barroso A., García-González M., Feliubadaló L., Lasa A., de la Hoya M., Esteban-Cardena E., Díez O., Martinez-Bouzas C., Godino J., Teulé A., Osorio A., Lastra E., González-Sarmiento R., Miner C., Velasco E.A. The highly prevalent *BRCA2* mutation c.2808_2811del (3036delACAA) is located in a mutational hotspot and has multiple origins. *Carcinogenesis.* 2013; 34(11): 2505–11. doi: 10.1093/carcin/bgt272.
12. Akcay I.M., Celik E., Agaoglu N.B., Alkurt G., Kizilboga Akgun T., Yildiz J., Enc F., Kir G., Canbek S., Kilic A., Zemheri E., Ezberci F., Ozcelik M., Dinler Doganay G., Doganay L. Germline pathogenic variant spectrum in 25 cancer susceptibility genes in Turkish breast and colorectal cancer patients and elderly controls. *Int J Cancer.* 2021; 148(2): 285–95. doi: 10.1002/ijc.33199.
13. Jalkh N., Nassar-Slaba J., Chouery E., Salem N., Uhrhammer N., Golmard L., Stoppa-Lyonnet D., Bignon Y.J., Mégarbané A. Prevalance of *BRCA1* and *BRCA2* mutations in familial breast cancer patients in Lebanon. *Hered Cancer Clin Pract.* 2012; 10(1): 7. doi: 10.1186/1897-4287-10-7.
14. Barnes-Kedar I., Bernstein-Molho R., Ginzach N., Hartmajer S., Shapira T., Magal N., Kalis M.L., Peretz T., Shohat M., Basel-Salmon L., Friedman E., Bazak L., Goldberg Y. The yield of full *BRCA1/2* genotyping in Israeli high-risk breast/ovarian cancer patients who do not carry the predominant mutations. *Breast Cancer Res Treat.* 2018; 172(1): 151–7. doi: 10.1007/s10549-018-4887-7.
15. 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: 10.1001/jama.2014.5985. Erratum in: *JAMA.* 2015; 314(6): 628.

Поступила/Received 03.12.2023

Одобрена после рецензирования/Revised 15.12.2023

Принята к публикации/Accepted 18.12.2023

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Бельшева Яна Вадимовна, лаборант научной лаборатории молекулярной онкологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; ординатор, кафедра онкологии, детской онкологии и лучевой терапии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: dr.yana.belysheva@gmail.com. ORCID: 0009-0000-1513-1204.

Бакаева Эльвина Хисматуловна, аспирант научной лаборатории молекулярной онкологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). Author ID (Scopus): 57216356183.

Венина Айгуль Рифовна, лаборант научной лаборатории молекулярной онкологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0001-6504-8636.

Романько Александр Андреевич, лаборант-исследователь, научный отдел биологии опухолевого роста, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0002-6549-8378.

Раскин Григорий Александрович, доктор медицинских наук, врач-патологоанатом, заместитель главного врача по лабораторной медицине, ООО «Лечебно-диагностический центр Международного института биологических систем им. Сергея Березина» (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0002-7522-6552.

Соколенко Анна Петровна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник научной лаборатории молекулярной онкологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр 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.

Суспицын Евгений Николаевич, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник научной лаборатории молекулярной онкологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр 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: 0000-0001-9764-2090.

Аветисян Артур Арменакович, кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой онкологии постдипломного образования и заместитель директора, «Национальный институт здравоохранения им. акад. С. Авдалбекяна» Минздрава Республики Армения (г. Ереван, Россия).

Орлов Сергей Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор, Курчатowski комплекс медицинской приматологии НИЦ «Курчатowski институт» (г. Сочи, Россия); ведущий научный сотрудник отдела клинической онкологии, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0001-6080-8042.

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

ВКЛАД АВТОРОВ

Бельшева Яна Вадимовна: получение и анализ данных, написание черновика статьи.

Бакаева Эльвина Хисматуловна: получение и анализ данных.

Венина Айгуль Рифовна: получение данных.

Романько Александр Андреевич: получение данных.

Раскин Григорий Александрович: получение данных.

Соколенко Анна Петровна: разработка концепции научной работы, получение данных, редактирование статьи.

Суспицын Евгений Николаевич: получение данных, редактирование статьи.

Аветисян Артур Арменакович: разработка концепции научной работы, получение данных, редактирование статьи.

Орлов Сергей Владимирович: получение данных, редактирование статьи.

Имянитов Евгений Наумович: разработка концепции научной работы, критический пересмотр рукописи статьи 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 поддержана грантом РНФ [21-75-30015].

Конфликт интересов

Автор Имянитов Е.Н. (доктор медицинских наук, профессор, 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 Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Петрова (Россия, 197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68), протокол № 20/25 от 23.01.2020.

Информированное согласие

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

ABOUT THE AUTHORS

Yana V. Belysheva, Laboratory Assistant, Laboratory of Molecular Oncology, Department of Tumor Biology, N.N. Petrov National Medical Oncology Research Center of the Ministry of Health of Russia; Medical Resident, Department of Oncology, Pediatric Oncology and Radiation Therapy, St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of Russia (St. Petersburg, Russia). E-mail: dr.yana.belysheva@gmail.com. ORCID: 0009-0000-1513-1204.

Elvina K. Bakaeva, Postgraduate, Laboratory of Molecular Oncology, Department of Tumor Biology, N.N. Petrov National Medical Oncology Research Center of the Ministry of Health of Russia (St. Petersburg, Russia). Author ID (Scopus): 57216356183.

Aigul R. Venina, Laboratory Assistant, Laboratory of Molecular Oncology, Department of Tumor Biology, N.N. Petrov National Medical Oncology Research Center of the Ministry of Health of Russia (St. Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0001-6504-8636.

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

Grigory A. Raskin, MD, DSc, Pathologist, Deputy chief physician for laboratory medicine, Dr. Sergey Berezin Medical Institute of Biological Systems (St. Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0002-7522-6552.

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

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

Artur A. Avetisyan, MD, PhD, Assistant Professor, Head of the Department of Oncology Postgraduate Education and Deputy Director, S. Avdalbekyan National Institute of the Ministry of Health Republic of Armenia (Yerevan, Armenia).

Sergey V. Orlov, MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the RAS, Director, Research Institute of Medical Primatology National Research Center "Kurchatov Institute" (Sochi, Russia); Leading Researcher of the Clinical Oncology Department, I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (St. Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0001-6080-8042.

Evgeny N. Imyanitov, MD, Professor, Corresponding Member of the RAS, Head of the Department of Tumor Biology, N.N. Petrov National Medical Oncology Research Center of the Ministry of Health of Russia; Head of the Department of Medical Genetics, St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of Russia; Professor of the Department of Oncology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University (St. Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0003-4529-7891.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Yana V. Belysheva: investigation and data analysis, original draft preparation.

Elvina K. Bakaeva: investigation and data analysis.

Aigul R. Venina: investigation.

Alexandr A. Romanko: investigation.

Grigory A. Raskin: investigation.

Anna P. Sokolenko: conceptualization, investigation, review and editing.

Evgeny N. Suspitsin: investigation, review and editing.

Artur A. Avetisyan: conceptualization, investigation, review and editing.

Sergey V. Orlov: investigation, review and editing.

Evgeny N. Imyanitov: conceptualization, critical revision of the manuscript with the introduction of valuable 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. Imyanitov E.N. is the 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 of the Ministry of Health of Russia (68, Leningradskaya St., 197758, St. Petersburg, Pesochny village, Russia), protocol No. 20/25 dated January 23, 2020.

Voluntary informed consent

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