Письма в ВАВИЛОВСКИЙ ЖУРНАЛ ГЕНЕТИКИ И СЕЛЕКЦИИ
Letters to Vavilov Journal of Genetics and Breeding
2026 • 12 • 3 • 105-112

pismavavilov.ru
doi 10.18699/letvjgb-2026-12-14

Оригинальное исследование

Спектр патогенных вариантов в генах *CHEK2*, *PALB2* и *ATM* у российских пациенток с раком молочной железы

П.С. Орлов [1, 2] ✉, Д.А. Бредихин [1, 3, 4], А.А. Лебедева [5, 6], А.А.Тараскина [5, 6, 7], Т.В. Григорьева [5, 6], А.И. Субботовская [1], М.И. Воевода [1, 2]

Аннотация. Рак молочной железы (РМЖ) является одним из наиболее распространенных онкологических заболеваний среди женщин в Российской Федерации. По мере развития технологий секвенирования появилась возможность проводить поиск причинных мутаций в различных генах, вносящих вклад в канцерогенез. Цель исследования – охарактеризовать спектр причинных наследственных мутаций генов *BRCA1/BRCA2*, *CHEK2*, *PALB2*, *ATM* и частоту драйверных соматических мутаций гена *PIK3CA* в когорте женщин с ранним началом РМЖ (до 40 лет). В исследование были включены образцы биологического материала от 351 женщины со средним возрастом 37,4 ± 4,9 лет, имеющим диагноз рак молочной железы. Геномную ДНК выделяли из образцов цельной крови от всех пациенток и из 15 синхронных образцов тканей опухоли. Полученные препараты ДНК использовали для приготовления генетических библиотек с помощью мультигенной панели «Соло-тест ABC плюс (ОнкоАтлас, Россия)». Высокопроизводительное секвенирование (NGS) готовых библиотек проводили на платформах MiSeq (Illumina, США) и FASTASeq 300 (GeneMind, КНР). Исследование было построено по ретроспективному дизайну. В исследуемой группе было выявлено 50 патогенных вариантов в генах *BRCA1/BRCA2* (14.2 %), 12 в *CHEK2* (3.4 %), 6 в *ATM* (1.7 %) и 2 в *PALB2* (0.6 %). Помимо патогенных у 6 пациенток обнаружены варианты, повышающие риск развития РМЖ, в гене *CHEK2*. В выборке, включавшей 351 пациентку, патогенные варианты трех генов (*CHEK2*, *PALB2*, *ATM*) выявлены в 5.7 % случаев, что совместно с мутациями в генах *BRCA1* и *BRCA2* позволяет объяснить 20 % случаев возникновения рака молочной железы. Массовый анализ генов *CHEK2*, *PALB2*, *ATM*, позволяет существенно дополнить диагностику выявления наследственных форм РМЖ.

Ключевые слова: рак молочной железы; NGS; *CHEK2*; *PALB2*; *ATM*; *BRCA1*; *BRCA2*

Для цитирования: Орлов П.С., Бредихин Д.А., Лебедева А.А., Тараскина А.А., Григорьева Т.В., Субботовская А.И., Воевода М.И. Спектр патогенных вариантов в генах *CHEK2*, *PALB2* и *ATM* у российских пациенток с раком молочной железы. *Письма в Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2026;12(3):105-112. doi 10.18699/letvjgb-2026-12-14

Финансирование. Работа частично выполнена в рамках государственного задания FWNR-2026-0027 ИЦиГ СО РАН, работа проведена на базе ЦКП «Протеомный анализ».

Original article

Spectrum of pathogenic variants in the *CHEK2*, *PALB2*, and *ATM* genes in Russian patients with breast cancer

P.S. Orlov [1, 2] ✉, D.A. Bredikhin [1, 3, 4], A.A. Lebedeva [5, 6], A.A. Taraskina [5, 6, 7], T.V. Grigorieva [5, 6], A.I. Subbotovskaya [1], M.I. Voevoda [1, 2]

Abstract. Breast cancer (BC) is one of the most common oncological diseases among women in the Russian Federation. With the development of sequencing technologies, it has become possible to search for causal mutations in various genes that contribute to

[1] Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины, Новосибирск, Россия
Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk, Russia
[2] Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия
Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia
[3] Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, Новосибирск, Россия
Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia
[4] Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Москва, Россия
Central Research Institute of Epidemiology of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Moscow, Russi
[5] ООО «ОнкоАтлас», Москва, Россия
OncoAtlas LLC, Moscow, Russia
[6] Сеченовский университет, Институт персонализированной онкологии, Лаборатория прикладных геномных технологий, Москва, Россия
Sechenov University, Institute of Personalized Oncology, Laboratory of Applied Genomic Technologies, Moscow, Russia
[7] Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова Российской академии наук (Институт полиомиелита), Москва, Россия
Federal Scientific Center for Research and Development of Immunobiological Products named after M.P. Chumakov Institute of Poliomyelitis of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

✉ orlovpavel86@gmail.com

© Орлов П.С., Бредихин Д.А., Лебедева А.А., Тараскина А.А., Григорьева Т.В., Субботовская А.И., Воевода М.И., 2026

Контент доступен под лицензией Creative Commons Attribution 4.0

carcinogenesis. The aim of this study was to characterize the spectrum of causal hereditary mutations in the *BRCA1/BRCA2*, *CHEK2*, *PALB2*, and *ATM* genes and the frequency of driver somatic mutations in the *PIK3CA* gene in a cohort of women with early-onset BC (under 40 years of age). The study included biological samples from 351 women with a mean age of 37.4 ± 4.9 years diagnosed with breast cancer (BC). Genomic DNA was isolated from whole blood samples from all patients and from 15 synchronous tumor tissue samples. The obtained DNA preparations were used to prepare genetic libraries using the Solo-test ABC Plus multigene panel (OncoAtlas, Russia). High-throughput sequencing (NGS) of the prepared libraries was performed on the MiSeq (Illumina, USA) and FASTASeq 300 (GeneMind, China) platforms. The study was constructed using a retrospective design. In the study group, 50 pathogenic variants were identified in the *BRCA1/BRCA2* genes (14.2 %), 12 in *CHEK2* (3.4 %), 6 in *ATM* (1.7 %), and 2 in *PALB2* (0.6 %). In addition to pathogenic variants, variants in the CHEK2 gene that increase the risk of developing breast cancer were detected in 6 patients. In a sample of 351 patients, pathogenic variants of 3 genes (*CHEK2*, *PALB2*, *ATM*) were detected in 5.7 % of cases, which, together with mutations in the *BRCA1* and *BRCA2* genes, explains 20 % of breast cancer cases. Mass analysis of the *CHEK2*, *PALB2*, and *ATM* genes allows for significant improvements in the diagnostics of hereditary forms of breast cancer.

Key words: breast cancer; NGS; *CHEK2*; *PALB2*; *ATM*; *BRCA1*; *BRCA2*

For citation: Orlov P.S., Bredikhin D.A., Lebedeva A.A., Taraskina A.A., Grigorieva T.V., Subbotovskaya A.I., Voevoda M.I. Spectrum of pathogenic variants in the *CHEK2*, *PALB2*, and *ATM* genes in Russian patients with breast cancer. *Pisma v Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selektsii = Lett Vavilov J Genet Breed.* 2026. 2026;12(3):105112. doi 10.18699/letvjgb-2026-12-14

Funding. The study was partially carried out within the budget project FWNR-2026-0027 of the ICG SB RAS, it was carried out in the Centre for Collective Usage "Proteomic Analysis".

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) является одним из наиболее распространенных онкологических заболеваний среди женщин в Российской Федерации. Известно, что до 10 % случаев заболевания имеют наследственную природу в общей выборке всех возрастов (Mavaddat et al., 2010), большая их часть обусловлена носительством патогенных вариантов в генах опухолевых супрессоров *BRCA1* и *BRCA2* (Fischer et al., 2013). По этой причине эти два гена наиболее часто анализируют на наличие патогенных генетических вариантов у пациенток. Однако по мере развития технологий секвенирования появилась возможность проводить поиск причинных мутаций в других генах, вносящих вклад в канцерогенез, таких как наследственные и соматические варианты в генах *CHEK2*, *PALB2*, *ATM* и соматические варианты в гене *PIK3CA* (Turnbull et al., 2018).

Ген *CHEK2* кодирует белок, называемый киназой второй контрольной точки клеточного цикла (Chk2), который играет ключевую роль в регуляции клеточного деления и репарации, а также участвует в запуске апоптоза (Cai et al., 2009). *CHEK2* расположен на длинном плече 22-й хромосомы (22q12.1), длина гена составляет 18Kb. Мутации в гене *CHEK2* приводят к возникновению РМЖ и занимают третье место среди генетических причин заболевания, уступая лишь генам *BRCA1* и *BRCA2* (Черемохин и др., 2025). Мутации *CHEK2* широко описаны у европеоидов, где наиболее часто регистрируются патогенный вариант c.1100delC (p.T367Mfs) (Голотюк и др., 2023) и вариант, не относящиеся к патогенным, но незначительно повышающие риск заболевания (OR < 2): c.470T>C (p.I157T) или в классификации по другому транскрипту c.599T>C (p.I200T) (Hanson et al., 2023). Риск развития РМЖ для носителей патогенных вариантов в гене *CHEK2* по различным данным составляет 20–40 % (Голотюк и др., 2023). Патогенный вариант 1100delC ассоциирован с развитием двустороннего РМЖ (Akdeniz et al., 2019) и его наличие предрасполагает к негативному прогнозу течения заболевания (Ansari et al., 2019).

Ген *PALB2* (partner and localizer of BRCA2, также известный как *FANCN*), расположенный на длинном плече 16 хромосомы (16q12) (длина гена 38Kb) (Simhadri et al., 2019) кодирует белок, который взаимодействует с белком BRCA2, обеспечивая его устойчивость, внутриядерную локализацию, а также накопление на сайтах поврежденной ДНК для осуществления гомологичной рекомбинации. Было показано, что двуаллельные герминальные мутации в гене *PALB2* приводят к анемии Фанкони типа N (что объясняет второе название гена), а моноаллельные мутации повышают риск развития РМЖ и рака других локализаций (Yang et al., 2020). При этом спектр часто встречающихся мутаций в разных популяциях существенно различается, что связывают с большой ролью эффекта основателя при их формировании (Голотюк и др., 2023). Для Российской Федерации характерны три патогенных варианта, среди которых наиболее часто встречаются c.509-510delGA предположительно славянского происхождения, c.172-175delTTGT предположительно финского происхождения и p.R414X (Preobrazhenskaya et al., 2021).

Ген *ATM* (Ataxia-Telangiectasia Mutated) кодирует одноименный белок, который при повреждениях ДНК (особенно двунитевых разрывах) активируется и фосфорилирует целый ряд белков (p53, Chk2, BRCA1 и NBS1), инициирующих остановку клеточного цикла и запуск репарации ДНК или апоптоза при фатальных повреждениях. Ген размером 15 kb лежит на длинном плече 11 хромосомы (11q22) (Austen et al., 2005). Своим названием ген обязан редкому заболеванию, возникающему при наличии мутаций в обоих аллелях гена – атаксии-телеангиоэктазии (синдром Луи-Бар). Моноаллельные мутации *ATM* существенно повышают риск развития РМЖ. Спектр этих мутаций достаточно вариабелен, при этом описаны и этноспецифичные варианты (Suspitsin et al., 2020). Так у российских пациентов наиболее часто встречается вариант c.5932G>T, он составляет около 40 % от всех патогенных вариантов гена *ATM* (Suspitsin et al., 2020).

Известно, что риск развития рака молочной железы в течение жизни наиболее высокий у носителей патогенных вариантов *BRCA1/2* (55–70 %) (Chen, Parmigiani, 2007; Kuchenbaecker et al., 2017) и *PALB2* (30–50 %), в то время как у носителей патогенных вариантов *ATM* и *CHEK2* он ниже (20–25 % для обоих генов) (Breast Cancer Association Consortium et al., 2021). Наибольшую терапевтическую значимость с точки зрения потенциальной эффективности терапии

PARP-ингибиторами у пациенток с уже диагностированным РМЖ имеют гены *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*, так как именно при наличии повреждающих вариантов в этих генах наблюдается наибольшая эффективность терапии (Tung et al., 2020). Наконец, с точки зрения функциональных последствий, преимущественно повреждающие варианты *BRCA1, BRCA2, PALB2* ассоциированы с HRD-фенотипом, в то время как варианты *ATM, CHEK2* – в меньшей степени (Li et al., 2025).

Удешевление секвенирования нового поколения делает возможным и экономически оправданным анализ парафиновых блоков (FFPE), что позволяет исследовать в том числе соматические мутации, в частности в *PIK3CA*, что особенно актуально для планирования терапии наряду с анализом генов *BRCA/PALB2/ATM/CHEK2*

Ген *PIK3CA* кодирует белок p110α, являющийся составной частью фермента фосфатидилинозитол-3-киназы PI3K, которая участвует в важном с точки зрения онкогенеза сигнальном пути PI3K/AKT/mTOR, регулирующем рост, пролиферацию, выживаемость клеток и ангиогенез (Zardavas et al., 2014; Fusco et al., 2021). Соматические мутации в гене *PIK3CA* сопровождают злокачественные опухоли различных локализаций, включая РМЖ, где такие мутации в особенности распространены при ER+/HER2-варианте заболевания. Частота онкогенных вариантов при РМЖ отличается в разных популяциях, при этом до 90 % из них локализуется в нескольких «горячих точках»: C420 в экзоне 7 (C2-домен); E542, E545 и Q546 в экзоне 9 (спиральный домен) и H1047 в экзоне 20 (киназный домен) (Соколова и др., 2021).

С учетом увеличения терапевтических опций таргетной терапии для лечения РМЖ, помимо оценки частоты встречаемости патогенных вариантов в генах *BRCA*, *CHEK2*, *PALB2*, *ATM* также актуален анализ встречаемости онкогенных соматических мутаций *PIK3CA*. Цель исследования – охарактеризовать спектр причинных мутаций генов *BRCA1*/*BRCA2*, *CHEK2*, *PALB2*, *ATM* и *PIK3CA* (для соматических вариантов) в когорте женщин с ранним началом РМЖ (до 40 лет).

Материалы и методы

Пациенты. Исследуемый материал был получен от 351 женщины с диагнозом РМЖ, выставленным до 40 лет включительно (средний возраст по всей группе 37.4 ± 4.9 лет). В качестве исследуемого материала были использованы образцы крови от всех пациенток, включая 146 образцов из ГБУЗ «ККОД имени М.С. Раппопорта» (Кемерово), 103 образца из ГБУЗ НСО «НОКОД» и ФГБНУ «ФИЦ ФТМ» (Новосибирск), 37 образцов из КГБУЗ «АКОД» (Барнаул), 37 из образцов КГБУЗ «КККОД им А.И. Крыжановского» (Красноярск), 22 образца из ГБУЗ «БРКОД» (Улан-Удэ) и 6 образцов из ГБУЗ РХ «РКОД» (Абакан). Кроме того, вместе с образцами крови также были доступны образцы опухолевых тканей в FFPE блоках от 15 пациенток.

Исследование было одобрено этическим комитетом ФГБНУ «Федерального исследовательского центра фундаментальной и трансляционной медицины (ФИЦ ФТМ)» (№ 14 от 1 апреля 2026 года), у всех пациенток было получено добровольное информирование согласие на участие в исследовании.

Пробоподготовка и секвенирование. Выделение ДНК производили с применением наборов реагентов «Blood DNA - Extraction Kit» (Биолинк, РФ) из образцов цельной крови и «ExtractDNA FFPE» (Евроген, РФ) из образцов опухолевых тканей. Затем из полученных препаратов ДНК готовили генетические библиотеки, используя набор реагентов для комплексного молекулярно-генетического анализа «Солотест ABC плюс» (ОнкоАтлас, Россия). Секвенирование готовых ДНК-библиотек проводили на NGS платформах MiSeq (Illumina, США) и FASTASeq 300 (GeneMind, КНР).

Анализ и интерпретация NGS данных. Биоинформатическая обработка полученных данных секвенирования (файлов формата .fastq), проводилась компанией ОнкоАтлас, аналогично описанному ранее в статье Potential of Poly (ADP-Ribose) Polymerase Inhibitors: Lessons Learned From the Real-World Clinical Homologous Recombination Repair Mutation Testing (Lebedeva et al., 2024). Анализ проводился с использованием программного обеспечения Solo AVES. Интерпретация обнаруженных генетических вариантов проводилась в соответствии с международными рекомендациями (Richards et al., 2015, Horak et al., 2022). При анализе образцов крови все выявленные варианты считались наследственными, а при анализе FFPE материала дискриминация между соматическими и наследственными вариантами проводилась с использованием ранее описанного алгоритма (Lebedeva et al., 2022).

Результаты

Среди пациенток, для которых был проведен анализ крови, было выявлено 50 носителей патогенных вариантов в генах *BRCA1* и *BRCA2*, что составляет 14.2 % от всех случаев (табл. 1). Наиболее часто встречались варианты гена *BRCA1*, такие как p.Gln1777ProfsTer74, p.Cys61Gly и p.Glu1346LysfsTer20 – фаундер варианты, входящие в перечень наиболее распространенных на территории РФ (Строганова 2022), известные как 5382insC, T300G и 4153delA соответственно. Также чаще одного раза встречались интронный вариант гена *BRCA1* rs80358094 и варианты p.Val220IlefsTer4 и p.Ser599Ter *BRCA2*. Данные варианты не входят в число наиболее распространенных на территории РФ (Строганова и др. 2022). Остальные варианты встречались однократно.

Наследственные варианты гена *CHEK2* были выявлены у 17 пациентов (4.8 %), у 12 из них (3.4 %) найденные варианты классифицируются как патогенные (rs121908698, rs17879961, rs137853007, rs555607708), и у 6 – как фактор риска (I200T). Одна пациентка была носителем сразу двух вариантов (патогенного и фактора риска одновременно) (табл. 2).

Вариант rs121908698 (c.573+1G>A) находится в третьем интроне гена и приводит к формированию преждевременного стоп-кодона с результирующим удалением всего киназного домена и части FHA-домена кодируемого белка (Dong et al., 2003). И хотя на больших выборках данный вариант показывает статистически значимое увеличение риска развития онкологических заболеваний у его носителей, в российской популяции ассоциация с заболеванием не достигла статистической значимости (Shumilova et al., 2024).

Таблица 1. Наследственные патогенные варианты в генах *BRCA1* и *BRCA2,* выявленные по результатам анализа образцов крови

Table 1. Hereditary pathogenic variants in the *BRCA1* and *BRCA2* genes identified from blood sample analysis

Экзон/ интрон	Генетическая позиция согласно HGVS genomic (Hg19)	Позиция в гене согласно HGVS coding	Позиция в белке согласно HGVS protein	dbSNP	Частота по GnomAD 3.1.2	Количество носителей
			Ген BRCA1			
Ex 20	Chr17:41209082G>GC	c.5329dup	p.Gln1777ProfsTer74	rs80357906	5.26E-05	10
Ex5	Chr17:41258504A>C	c.181T>G	p.Cys61Gly	rs28897672	2.85E-05	5
Ex 11	chr17:41243512 CT>C	c.4035del	p.Glu1346LysfsTer20	rs80357711	3.94E-05	3
In 18	Chr17:41215890C>A	c.5620del	–	rs80358094	0	2
Ex2	Chr17:41276112A>G	c.2T>C	p.Met1?	rs80357111	0	1
Ex2	chr17:41276047C>CT	c.66dup	p.Glu23ArgfsTer18	rs80357783	0	1
Ex2	Chr17:41276044ACT>A	c.68_69del	p.Glu23ValfsTer17	rs80357914	0.000145	1
Ex9	Chr17:41245861G>A	c.1687C>T	p.Gln563Ter	rs80356898	6.58E-06	1
Ex9	Chr17:41245586CT>C	c.1961del	p.Lys654SerfsTer47	rs80357522	6.58E-06	1
Ex10	chr17:41245261ATC>A	c.2285_2286del	p.Arg762IlefsTer5	–	0	1
Ex10	Chr17:41244218CTTTT>C	c.3326_3329del	p.Lys1109SerfsTer7	rs80357575	1.97E-05	1
ex10	chr17:41243910TC>T	c.3637del	p.Glu1213LysfsTer22	rs1555587365	0	1
Ex10	chr17:41243800C>A	c.3748G>T	p.Glu1250Ter	rs28897686	0.000158	1
Ex16	chr17:41219625C>G	c.5137G>C	p.Asp1713His	rs80187739	0	1
Ex17	Chr17:41215926C>T	c.5180G>A	p.Gly1727Glu	rs80356860	6.57E-06	1
Ex17	Chr17:41215898G>C	c.5208C>G	p.Ser1736Arg	rs80357094	0	1
ex22	chr17:41199683C>T	c.5507G>A	p.Trp1836Ter	rs80356962	6.57E-06	1
Ex23	chr17:41197784G>A	c.5566C>T	p.Arg1856Ter	rs41293465	0	1
			Ген BRCA2			
Ex8	chr13:32903604CTG>C	c.658_659del	p.Val220IlefsTer4	rs80359604	4.6E-05	2
Ex10	Chr13:32907408CATCTT>C	c.1796_1800del	p.Ser599Ter	rs276174813	0	2
Ex4	chr13:32899321G>A	c.425G>A	p.Ser142Asn	rs397507713	6.58E-06	1
Ex10	chr13:32907420GA>G	c.1813del	p.Ile605TyrfsTer9	rs80359307	0	1
Ex10	chr13:32907430AC>A	c.1817del	p.Pro606ArgfsTer8	–	0	1
Ex10	chr13:32911142TCAGA>T	c.2653 2656del	p.Asp885MetfsTer9	rs80359340	0	1
Ex10	chr13:32911297TAAAC>T	c.2808_2811del	p.Ala938ProfsTer21	rs80359351	1.31E-05	1
Ex11	chr13:32912466C>CTGCT	c.3975_3978dup	p.Ala1327CysfsTer4	rs764689249	0	1
Ex11	chr13:32914082G>A	c.5590G>A	p.Asp1864Asn	rs587781536	0	1
Ex11	Chr13:32914109GTAAT>G	c.5621_5624del	p.Ile1874ArgfsTer34	rs80359526	0	1
Ex11	Chr13:32915082CTG>C	c.6591_6592del	p.Glu2198AsnfsTer4	rs80359605	0	1
Int15	chr13:32930747G>T	c.7617+1G>T	–	rs397507922	0	1
Int18	chr13:32937671G>A	c.8331+1G>A	–	rs81002837	0	1
Ex23	Chr13:32954272GA>G	c.9253del	p.Thr3085GlnfsTer19	rs397508041	0	1

Вариант rs137853007 (c.562C>T, p.Arg188Trp) приводит к неконсервативной аминокислотной замене белковой последовательности, локализованной в домене, ассоциированном с forkhead (FHA), что приводит к нестабильности белка, дефициту связывания/фосфорилирования субстрата и общей реакции на повреждение ДНК (Falck et al., 2001).

Вариант rs555607708 (c.1229del, p.Thr367MetfsTer15) – делеция, приводящая к образованию стоп-кодона с формированием укороченного продукта со сниженной функциональностью. Данная альтерация имеет европейское происхождение и была выявлена в Западной и Восточной Европе (Батенева и др. 2014).

Вариант rs587782401 (c.319+2T>A) – расположен в каноническом сайте сплайсинга и, как предполагается, влияет на сплайсинг мРНК. В исследовании с использованием минигена-репортера сплайсинга, включающего данную за-

Таблица 2. Патогенные варианты в гене *CHEK2*
Table 2. Pathogenic variants in the *CHEK2* gene

Эксон/ интрон	Генетическая позиция согласно HGVS genomic (Hg19)	Позиция в гене согласно HGVS coding	Позиция в белке согласно HGVS protein	dbSNP	Частота по GnomAD 3.1.2	Количество носителей
Int1	chr22:29121230C>T	c.573+1G>A	–	rs121908698	0.00008544	6
Ex4	chr22:29121242G>A	c.562C>T	p.Arg188Trp	rs137853007	0.00004602	3
Int1	chr22:29130389A>T	c.319+2T>A	–	rs587782401	0.00008540	2
Ex8	chr22:29091856AG>A	c.1229del	p.Thr410MetfsTer15	rs555607708	0.001721	1

Таблица 3. Патогенные варианты в гене *PALB2*
Table 3. Pathogenic variants in the *PALB2* gene

Экзон/ интрон	Генетическая позиция согласно HGVS genomic (Hg19)	Позиция в гене согласно HGVS coding	Позиция в белке согласно HGVS protein	dbSNP	Частота по GnomAD 3.1.2	Количество носителей
Ex5	chr16:23646627G>A	c.1240C>T	p.Arg414Ter	rs180177100	0.000004880	1
Ex5	chr16:23646274CA>C	c.1592del	p.Leu531CysfsTer30	rs180177102	0.0001249	1

мену, не продуцировались полноразмерные транскрипты (Sanoguera-Miralles et al., 2024).

Повреждающие варианты гена *PALB2* выявлены у двух (0.6 %) пациенток, в числе которых: rs180177100, rs180177102. rs180177102 (табл. 3). Эти варианты согласно литературным данным часто встречаются на территории РФ (Тороповский и др., 2023).

Однонуклеотидная делеция rs180177102 (c.1592delT, Leu531fs) расположена в 4 экзоне гена *PALB2* и приводит к сдвигу рамки считывания с образованием стоп-кодона. Для нее было показано влияние на функции белка *in vitro* и связанное с этим увеличение ошибок репарации (Obermeier et al., 2016). Согласно данным литературы мутация имеет финское происхождение и увеличивает риск развития РМЖ в 6 раз (Erkko et al., 2008).

Замена rs180177100 (c.1240C>T, p.Arg414Ter) расположена в 4 экзоне гена *PALB2* и приводит к образованию стоп-кодона. Вариант встречался у лиц с РМЖ и иными онкологическими заболеваниями (Bogdanova et al., 2011; Preobrazhenskaya et al., 2020). Патогенные варианты в гене *ATM* были выявлены в 6 случаях (1.7 %) и встречались однократно (табл. 4).

Вариант rs876660245 (c.5497-1G>A), приводящий к изменению ацепторного сайта сплайсинга в 36 интроне гена с последующим формированием нефункционального белка (Casadei et al., 2019).

Вариант rs771936821 (c.446_449del, p.I149fs) в 4 экзоне гена, возникает в результате делеции 4 нуклеотидов, вызывая сдвиг рамки считывания с предсказанным альтернативным стоп-кодоном (p.Ser151*). В основном этот вариант фиксировался связи с развитием атаксии-телеангиоэктазии (Suspitsin et al., 2020).

Дупликация rs1057516541 (c.3880dupA, p.I1294fs*8), находится в 25 экзоне гена *ATM* и приводит к сдвигу рамки считывания с предсказанным альтернативным стоп-кодоном. Данный вариант ранее был описан в сочетании с другой мутацией, приводящей к укорочению белка, у пациента с атаксией-телеангиэктазией. В клеточных линиях пациента было показано отсутствие экспрессии белка Atm (Keimling et al., 2011).

Замена rs730881391 (c.4394T>C, p.Leu1465Pro) находится в 29 экзоне гена *ATM*. Функциональный анализ показал низкий уровень экспрессии *ATM*, содержащего этот вариант (1 %), что позволяет предположить изменение вторичной структуры белка, поскольку замена лейцина на пролин расположена в середине предполагаемой α-спирали между аминокислотами 1460 и 1476 (Keimling et al., 2011).

Также выявлены варианты в гене *ATM*, о которых нет сведений в базе данных dbSNP: chr11:108198435 GA>G (c.7042del, p.Thr2348Argfs*3) и chr11:108175524 TC>T (ATM:c.5620del, p.Leu1874Phefs*43). Для обоих новых вариантов критерии патогенности были одинаковы, PVS1 и PM2.

В гене *PIK3CA* в образцах опухолевой ткани пациенток были обнаружены два соматических онкогенных варианта, что составило 13.3 % от всех проанализированных образцов. (табл. 5). Оба обнаруженных варианта являются функционально описанными активирующими вариантами, затрагивающими наиболее частые позиции рекуррентного мутагенеза у пациентов с РМЖ (Gymnopoulos et al., 2007; Dogruluk et al., 2015).

Таким образом, патогенные наследственные варианты в генах *CHEK2*, *PALB2*, *ATM* присутствовали у 20 пациенток, что составляет 5.7 % от всех случаев. Соматические онкогенные варианты *PIK3CA* встречались в 13.3 % случаев.

Обсуждение

Частота мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* в нашем исследовании составила 14.2 % и оказалась несколько выше, чем по результатам многолетнего скрининга (11.1 %) (Строганова и др. 2022). Это может быть обусловлено различиями в воз-

Таблица 4. Патогенные варианты в гене *ATM*
Table 4. Pathogenic variants in the *ATM* gene

Экзон/интрон	Генетическая позиция согласно HGVS genomic (Hg19)	Позиция в гене согласно HGVS coding	Позиция в белке согласно HGVS protein	dbSNP	Частота по GnomAD 3.1.2	Количество носителей
Ex5	chr11:108106510ATTCT>A	c.450_453del	p.Ser151Ter	rs771936821	0.00001314	1
Ex26	chr11:108155086T>TA	c.3880dup	p.Ile1294AsnfsTer8	rs1057516541	0	1
Ex29	chr11:108160486T>C	c.4394T>C	p.Leu1465Pro	rs730881391	0	1
Int36	chr11:108175401G>A	c.5497-1G>A	–	rs876660245	0	1
Ex37	chr11:108175524TC>T	c.5620del	p.Leu1874PhefsTer43	–	0	1
Ex48	chr11:108198435GA>G	c.7042del	p.Thr2348ArgfsTer3	–	0	1

Таблица 5. Активирующие мутации в гене *PIK3CA*, выявленные в FFPE образцах (соматические)
Table 5. Activating mutations in the *PIK3CA* gene identified in FFPE samples (somatic)

Эксон/Интрон	Генетическая позиция согласно HGVS genomic (Hg19))	Позиция в гене согласно HGVS coding	HGVS protein	dbSNP	Количество носителей
Ex11	chr3:178936091G>A	c.1633G>A	p.Glu545Lys	rs104886003	1
Ex15	chr3:178938934G>A	c.2176G>A	p.Glu726Lys	rs867262025	1

растных характеристиках выборок, ввиду того что в молодом возрасте доля наследственных мутаций должна быть выше, чем в общей выборке. В нашем исследовании доля патогенных вариантов в генах *BRCA1* и *BRCA2* представленных в стандартизированных ПЦР тест-системах составляла 38 %, такая низкая частота относительно ранее опубликованных данных (Строганова и др. 2022) может быть обусловлена либо предварительным тестированием на 8 наиболее частых мутаций в клинических учреждениях перед отправкой образцов на анализ методом NGS, либо отличием этнического состава выборки от выборки больных из более ранних исследований, а также сочетанием вышеприведенных причин.

Наша работа имеет ряд ограничений. Во-первых, размер выборки является ограниченным для статистически значимых выводов. Стоит также отметить, что использованный метод не позволял анализировать протяженные делеции, которые описаны у пациенток с наследственной формой РМЖ. Наконец, количество описанных генов, в том числе высокопенетрантных, объясняющих наследственную предрасположенность к раку молочной железы, значительно больше проанализированных в этой работе (*TP53, NF1,* гены *MMR* и другие), однако патогенные варианты в описанных в этой работе генах являются наиболее частыми.

Несмотря на то что онкогенные варианты в гене *PIK3CA* наблюдаются преимущественно старших возрастных группах (Соколова, 2021), нами была показана высокая частота соматических мутаций в популяции пациенток с ранним РМЖ – 13 % от всех рассматриваемых образцов опухолей. Полученные данные все же нуждаются в дополнительном исследовании вследствие малого объема выборки (15 образцов ткани опухоли). Это соотносится с ранее опубликованными данными о высокой частоте соматических мутаций в данном гене при РМЖ (Соколова и др. 2021).

Спектр наиболее встречаемых вариантов для некоторых проанализированных нами генов отличался от описанного ранее в литературе. Так, в нашем исследовании патогенные варианты *CHEK2* встречаются с частотой 3.4 % и являются наиболее частыми (не считая вариантов в генах *BRCA1/2*), в то время как более ранние работы приводят частоты встречаемости 3–5 % (Пушкарёв и др., 2020; Голотюк и др., 2023; Lebedeva et al., 2024) При этом спектр встречаемости отдельных вариантов гена также согласуется с ранее опубликованными данными (Пушкарёв и др., 2020).

Причинные варианты гена *ATM* в нашей выборке ответственны за 1.7 % случаев, что соответствует частотам встречаемости в других исследованиях, в которых альтернативные варианты гена обнаружены в диапазоне 1.4–3 % (Хамгоков и др., 2024; Lebedeva et al., 2024; Shumilova et al., 2024). В тоже время в нашем случае не было выявлено, каких-либо часто встречающихся мутаций в отличии от ранее опубликованных данных, где вариант c.5932G>T, p.Gln286Ter (rs587779852) составлял около 40 % от всех выявленных патологических вариантов (Shumilova et al., 2024). Объяснением отличий, полученных нами данных от ранее наблюдаемых, может быть иной подход в формировании исследуемых групп (в том числе средний возраст и различия в этно-территориальном составе). Следует также отметить, что нередко в работах рассматривают не только патогенные мутации, но и мутации с неизвестной клинической значимостью (Lebedeva et al., 2024).

Патогенные варианты в гене *PALB2* в нашей выборке были самыми редкими из всех найденных и встречались

у 0.6 % от всех обследованных, что не отличается от ранее показанных 0.6–3.9 % для пациентов с РМЖ (Тороповский и др., 2023).

Таким образом, в нашей выборке патогенные варианты трех генов (*CHEK2*, *PALB2*, *ATM*) суммарно найдены у 20 пациенток, что составляет около 6 % от всех случаев. При совместном анализе всех вышеописанных генов и генов *BRCA1 и BRCA2* частоты обнаружения патогенных вариантов могут достигать 20 % среди всех лиц, взятых в исследование.

Выводы

В выборке, включавшей 351 пациентку с РМЖ, патогенные варианты трех генов: *CHEK2*, *PALB2*, *ATM* – выявлены в 5.7 % случаев, что совместно с мутациями в генах *BRCA1* и *BRCA2* позволяют объяснить 20 % всех случаев возникновения заболевания. Массовый анализ генов *CHEK2*, *PALB2*, *ATM* позволяет существенно дополнить диагностику для выявления наследственных форм рака молочной железы.

Список литературы / References

Батенева Е.И., Филиппова М.Г., Тюляндина А.С., Мещеряков А.А., Жорданиа К.И., Грицай А.Н., Кадочникова В.В., Абрамов Д.Д., Рагимов А.А., Трофимов Д.Ю., Любченко Л.Н. Высокая частота мутаций в генах *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2*, *NBN*, *BLM* у больных раком яичников в российской популяции. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2014;(4):51-56
[Bateneva Ye.I., Filippova M.G., Tyulyandina A.S., Meshcheryakov A.A., Zhordania K.I., Gritsai A.N., Kadochnikova V.V., Abramov D.D., Ragimov A.A., Trofimov D.Yu., Lyubchenko L.N. High rate of mutations in the *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2*, *NBN*, and *BLM* genes in Russian ovarian cancer patients. *Tumors Female Reprod Syst*. 2014;(4):51-56 (in Russian)]

Голотюк М.А., Бережной А.А., Казанцева Н.В., Дорофеев А.В., Борзунова Т.И. Герминальные мутации в генах *PALB2* и *CHEK2* и наследственный рак. *Уральский медицинский журнал*. 2023;22(3):126-136. doi 10.52420/2071-5943-2023-22-3-126-136
[Golotyuk M.A., Berezhnoy A.A., Kazantseva N.V., Dorofeev A.V., Borzunova T.I. Germline mutations in *PALB2* and *CHEK2* genes and hereditary cancer. *Ural Med J*. 2023;22(3):126-136. doi 10.52420/2071-5943-2023-22-3-126-136 (in Russian)]

Пушкарёв А.В., Султанбаева Н.И., Пушкарёв В.А., Насретдинов А.Ф., Меньшиков К.В., Мусин Ш.И., Минниахметов И.Р., Гилязова И.Р., Измайлов А.А., Султанбаев А.В. Спектр и частота мутаций в генах *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2*, *PALB2* и *RAD50* у пациенток с раком молочной железы в Республике Башкортостан. *Казанский медицинский журнал*. 2020;101(5):691-697. doi 10.17816/KMJ2020-691
[Pushkarev A.V., Sultanbaeva N.I., Pushkarev V.A., Nasretdinov A.F., Menshikov K.V., Musin Sh.I., Minniakhmetov I.R., Gilyazova I.R., Izmaylov A.A., Sultanbaev A.V. Spectrum and frequency of mutationsin *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2*, *PALB2* and *RAD50* genes in breast cancer patients in the Republic of Bashkortostan. *Kazan Med J*. 2020;101(5):691-697. doi 10.17816/KMJ2020-691]

Соколова Т.Н., Алексахина С.Н., Янус Г.А., Султанбаев А.В., Меньшиков К.В., Лысенко А.Н., Зуков Р.А., … Кибишева М.В., Хамгоков З.М., Васильев А.Е., Иевлева А.Г., Имянитов Е.Н. Частота и спектр мутаций *PIK3CA* при гормонозависимом HER2-отрицательном распространенном раке молочной железы у российских пациенток. *Современная онкология*. 2021;23(1):61-67. doi 10.26442/18151434.2021.1.200744
[Sokolova T.N., Aleksakhina S.N., Yanus G.A., Sultanbaev A.V., Menshikov K.V., Lysenko A.N., Zukov R.A., … Kibisheva M.V., Khamgokov Z.M., VasilyevA.E., Iyevleva A.G., Imyanitov E.N. Frequency and spectrum of *PIK3CA* mutations in hormone receptor-positive HER2-negative advanced breast cancer in Russian patients. *J Mod Oncol*. 2021;23(1):61-67. doi 10.26442/18151434.2021.1.200744 (in Russian)]

Строганова А.М., Поспехова Н.И., Головина Д.А., Черепанова И.С., Дранко С.Л., Филиппова М.Г. Анализ результатов многолетнего массового скрининга мутаций в генах *BRCA1/2* у больных с различными типами злокачественных новообразований. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2022;6(6):297-308. doi 10.32364/2587-6821-2022-6-6-297-308
[Stroganova A.M., Pospekhova N.I., Golovina D.A., Cherepanova I.S., Dranko S.L., Filippova M.G. Review of the results of mass screening for the *BRCA1/2* gene mutations in patients with different types of malignant neoplasms. *Russ Med Inquiry*. 2022;6(6):297-308. doi 10.32364/2587-6821-2022-6-6-297-308 (in Russian)]

Тороповский А.Н., Никитин А.Г., Соловьев А.В., Хузина Р.М., Павлова О.Н. Роль выявления мутаций в генах *BRCA1,2*, *CHEK2*, *PALB2* при диагностике онкологических заболеваний и определении стратегии терапии. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье*. 2023;13(1):85-91. doi 10.20340/vmi-rvz.2023.1.CLIN.6
[Toropovskii A.N., Nikitin A.G., Solovyev A.V., Khuzina R.M., Pavlova O.N. Role of detection of mutation in the *BRCA1,2*, *CHEK2*, *PALB2* genes in diagnosis of oncological diseases and determination of the therapy strategy. *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ". Rehabilitation, Doctor and Health*. 2023;13(1):85-91. doi 10.20340/vmi-rvz.2023.1.CLIN.6 (in Russian)]

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
[Khamgokov Z.M., Zagrebin F.A., Yanus G.A., Venina A.R., Romanko A.A., Pirmagomedov A.Sh., Kadyrova A.O., Belogubova E.V., Dzheus E.I., Sokolenko A.P., Imyanitov E.N. Spectrum of *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*, *ATM* and *TP53* mutations in breast and ovarian cancer patients from Kabardino-Balkaria. *Probl Oncol*. 2024;70(6):1150-1156. doi 10.37469/0507-3758-2024-70-6-1150-1156 (in Russian)]

Черемохин Д.А., Дерябина С.С., Бикбулатова Э.Р., Кныш О.Е., Кудрявцева Е.В. Мутации гена *CHEK2* и их роль в канцерогенезе молочной железы. *Женское здоровье и репродукция*. 2025;1:66-91. doi 10.31550/2712-8598-2025-1-5-ZhZiR
[Cheremokhin D.A., Deryabina S.S., Bikbulatova E.R., Knysh O.E., Kudryavtseva E.V. *CHEK2* gene mutations and their role in breast carcinogenesis. *Women's Health Reprod*. 2025;1:66-91. doi 10.31550/2712-8598-2025-1-5-ZhZiR (in Russian)]

Akdeniz D., Schmidt M.K., Seynaeve C.M., McCool D., Giardiello D., van den Broek A.J., Hauptmann M., Steyerberg E.W., Hooning M.J. Risk factors for metachronous contralateral breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Breast*. 2019;44:1-14. doi 10.1016/j.breast.2018.11.005

Ansari N., Shahrabi S., Khosravi A., Shirzad R., Rezaeean H. Prognostic significance of *CHEK2* mutation in progression of breast cancer. *Lab Med*. 2019;50(3):e36-e41. doi 10.1093/labmed/lmz009

Austen B., Powell J.E., Alvi A., Edwards I., Hooper L., Starczynski J., Taylor A.M., Fegan C., Moss P., Stankovic T. Mutations in the *ATM* gene lead to impaired overall and treatment-free survival that is independent of *IGVH* mutation status in patients with B-CLL. *Blood*. 2005;106(9):3175-3182. doi 10.1182/blood-2004-11-4516

Bogdanova N., Sokolenko A.P., Iyevleva A.G., Abysheva S.N., Blaut M., Bremer M., Christiansen H., Rave-Fränk M., Dörk T., Imyanitov E.N. *PALB2* mutations in German and Russian patients with bilateral breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2011;126(2):545-550. doi 10.1007/s10549-010-1290-4

Breast Cancer Association Consortium; Dorling L., Carvalho S., Allen J., González-Neira A., Luccarini C., Wahlström C., … Dunning A.M., Kvist A., Teo S.H., Devilee P., Easton D.F. Breast Cancer Risk Genes – Association Analysis in More than 113,000 *Women. N Engl J Med*. 2021;384(5):428-439. doi 10.1056/NEJMoa1913948

Cai Z., Chehab N.H., Pavletich N.P. Structure and activation mechanism of the CHK2 DNA damage checkpoint kinase. *Mol Cell*. 2009;35(6):818-829. doi 10.1016/j.molcel.2009.09.007

Casadei S., Gulsuner S., Shirts B.H., Mandell J.B., Kortbawi H.M., Norquist B.S., Swisher E.M., Lee M.K., Goldberg Y., O'Connor R., Tan Z., Pritchard C.C., King M.C., Walsh T. Characterization of splice-altering mutations in inherited predisposition to cancer. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2019;116(52):26798-26807. doi 10.1073/pnas.1915608116

Chen S., Parmigiani G. Meta-analysis of *BRCA1* and *BRCA2* penetrance. *J Clin Oncol*. 2007;25(11):1329-1333. doi 10.1200/JCO.2006.09.1066

Dogruluk T., Tsang Y.H., Espitia M., Chen F., Chen T., Chong Z., Appadurai V., Dogruluk A., Eterovic A.K., Bonnen P.E., Creighton C.J., Chen K., Mills G.B., Scott K.L. Identification of variant-specific functions of *PIK3CA* by rapid phenotyping of rare mutations. *Cancer Res*. 2015;75(24):5341-5354. doi 10.1158/0008-5472.CAN-15-1654

Dong X., Wang L., Taniguchi K., Wang X., Cunningham J.M., McDonnell S.K., Qian C., … Jacobsen S.J., Schaid D.J., Tindall D.J., Thibodeau S.N., Liu W. Mutations in *CHEK2* associated with prostate cancer risk. *Am J Hum Genet*. 2003;72(2):270-280. doi 10.1086/346094

Erkko H., Dowty J.G., Nikkilä J., Syrjäkoski K., Mannermaa A., Pylkäs K., Southey M.C., … Kosma V.M., Xia B., Livingston D.M., Winqvist R., Hopper J.L. Penetrance analysis of the *PALB2* c.1592delT founder mutation. *Clin Cancer Res*. 2008;14(14):4667-4671. doi 10.1158/1078-0432.CCR-08-0210

Falck J., Mailand N., Syljuåsen R.G., Bartek J., Lukas J. The ATM-Chk2-Cdc25A checkpoint pathway guards against radioresistant DNA synthesis. *Nature*. 2001;410(6830):842-847. doi 10.1038/35071124

Fischer C., Kuchenbäcker K., Engel C., Zachariae S., Rhiem K., Meindl A., Rahner N., … Mavaddat N., Schlegelberger B., Antoniou A.C., Schmutzler R.; German Consortium for Hereditary Breast and Ovarian Cancer. Evaluating the performance of the breast cancer genetic risk models BOADICEA, IBIS, BRCAPRO and Claus for predicting *BRCA1/2* mutation carrier probabilities: a study based on 7352 families from the German Hereditary Breast and Ovarian Cancer Consortium. *J Med Genet*. 2013;50(6):360-367. doi 10.1136/jmedgenet-2012-101415

Fusco N., Malapelle U., Fassan M., Marchiò C., Buglioni S., Zupo S., Criscitiello C., Vigneri P., Dei Tos A.P., Maiorano E., Viale G. *PIK3CA* mutations as a molecular target for hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer. *Front Oncol*. 2021;11:644737. doi 10.3389/fonc.2021.644737

Gymnopoulos M., Elsliger M.A., Vogt P.K. Rare cancer-specific mutations in *PIK3CA* show gain of function. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007;104(13):5569-5574. doi 10.1073/pnas.0701005104

Hanson H., Astiazaran-Symonds E., Amendola L.M., Balmaña J., Foulkes W.D., James P., Klugman S., Ngeow J., Schmutzler R., Voian N., Wick M.J., Pal T., Tischkowitz M., Stewart D.R. Management of individuals with germline pathogenic/likely pathogenic variants in *CHEK2*: A clinical practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med*. 2023;25(10):100870. doi 10.1016/j.gim.2023.100870

Horak P., Griffith M., Danos A.M., Pitel B.A., Madhavan S., Liu X., Chow C., … Plon S.E., Kulkarni S., Griffith O.L., Chakravarty D., Sonkin D. Standards for the classification of pathogenicity of somatic variants in cancer (oncogenicity): Joint recommendations of ClinGen, CGC, and VICC. *Genet Med*. 2022;24(5):986-998. doi 10.1016/j.gim.2022.01.001

Keimling M., Volcic M., Csernok A., Wieland B., Dörk T., Wiesmüller L. Functional characterization connects individual patient mutations in ataxia telangiectasia mutated (ATM) with dysfunction of specific DNA double-strand break-repair signaling pathways. *FASEB J*. 2011;25(11):3849-3860. doi 10.1096/fj.11-185546

Kuchenbaecker K.B., Hopper J.L., Barnes D.R., Phillips K.A., Mooij T.M., Roos-Blom M.J., Jervis S., … Singer C.F., Olah E., Gerdes A.M., Arver B., Olsson H. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for *BRCA1* and *BRCA2* Mutation Carriers. *JAMA*. 2017;317(23):2402-2416. doi 10.1001/jama.2017.7112

Lebedeva A., Shaykhutdinova Y., Seriak D., Ignatova E., Rozhavskaya E., Vardhan D., Manicka S., Sharova M., Grigoreva T., Baranova A., Mileyko V., Ivanov M. Incidental germline findings during molecular profiling of tumor tissues for precision oncology: molecular survey and methodological obstacles. *J Transl Med*. 2022;20(1):29. doi 10.1186/s12967-022-03230-z

Lebedeva A., Veselovsky E., Kavun A., Belova E., Grigoreva T., Orlov P., Subbotovskaya A., … Diuzhev Z., Migiaev O., Vytnova N., Mileyko V., Ivanov M. Untapped potential of poly(ADP-ribose) polymerase inhibitors: lessons learned from the real-world clinical homologous recombination repair mutation testing. *World J Oncol*. 2024;15(4):562-578. doi 10.14740/wjon1820

Li Y., Yang X., Cai H., Wang F. Homologous recombination deficiency among patients with germline or somatic non-*BRCA1/2* homologous recombination repair gene variations. *NPJ Precis Oncol*. 2025;9(1):192. doi 10.1038/s41698-025-00999-2

Mavaddat N., Antoniou A.C., Easton D.F., Garcia-Closas M. Genetic susceptibility to breast cancer. *Mol Oncol*. 2010;4(3):174-191. doi 10.1016/j.molonc.2010.04.011

Obermeier K., Sachsenweger J., Friedl T.W., Pospiech H., Winqvist R., Wiesmüller L. Heterozygous *PALB2* c.1592delT mutation channels DNA double-strand break repair into error-prone pathways in breast cancer patients. *Oncogene*. 2016;35(29):3796-3806. doi 10.1038/onc.2015.448

Preobrazhenskaya E.V., Shleykina A.U., Gorustovich O.A., Martianov A.S., Bizin I.V., Anisimova E.I., Sokolova T.N., Chuinyshena S.A., Kuligina E.S., Togo A.V., Belyaev A.M., Ivantsov A.O., Sokolenko A.P., Imyanitov E.N. Frequency and molecular characteristics of *PALB2*-associated cancers in Russian patients. *Int J Cancer*. 2021;148(1):203-210. doi 10.1002/ijc.33317

Richards S., Aziz N., Bale S., Bick D., Das S., Gastier-Foster J., Grody W.W., Hegde M., Lyon E., Spector E., Voelkerding K., Rehm H.L. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015;17(5):405-424. doi 10.1038/gim.2015.30

Sanoguera-Miralles L., Valenzuela-Palomo A., Bueno-Martínez E., Esteban-Sánchez A., Lorca V., Llinares-Burguet I., García-Álvarez A., Pérez-Segura P., Infante M., Easton D.F., Devilee P., Vreeswijk M.P.G., de la Hoya M., Velasco-Sampedro E.A. Systematic minigene-based splicing analysis and tentative clinical classification of 52 *CHEK2* splice-site variants. *Clin Chem*. 2024;70(1):319-338. doi 10.1093/clinchem/hvad125

Shumilova S., Danishevich A., Nikolaev S., Krasnov G., Ikonnikova A., Isaeva D., Surzhikov S., Zasedatelev A., Bodunova N., Nasedkina T. High- and moderate-risk variants among breast cancer patients and healthy donors enrolled in multigene panel testing in a population of Central Russia. *Int J Mol Sci*. 2024;25(23):12640. doi 10.3390/ijms252312640

Simhadri S., Vincelli G., Huo Y., Misenko S., Foo T.K., Ahlskog J., Sørensen C.S., Oakley G.G., Ganesan S., Bunting S.F., Xia B. PALB2 connects BRCA1 and BRCA2 in the G2/M checkpoint response. *Oncogene*. 2019;38(10):1585-1596. doi 10.1038/s41388-018-0535-2

Suspitsin E., Sokolenko A., Bizin I., Tumakova A., Guseva M., Sokolova N., Vakhlyarskaya S., Kondratenko I., Imyanitov E. ATM mutation spectrum in Russian children with ataxia-telangiectasia. *Eur J Med Genet*. 2020;63(1):103630. doi 10.1016/j.ejmg.2019.02.003

Tung N.M., Robson M.E., Ventz S., Santa-Maria C.A., Nanda R., Marcom P.K., Shah P.D., … Wulf G.M., Krop I.E., Wolff A.C., Winer E.P., Garber J.E. TBCRC 048: Phase II study of olaparib for metastatic breast cancer and mutations in homologous recombination-related genes. *J Clin Oncol*. 2020;38(36):4274-4282. doi 10.1200/JCO.20.02151

Turnbull C., Sud A., Houlston R.S. Cancer genetics, precision prevention and a call to action. *Nat Genet*. 2018;50(9):1212-1218. doi 10.1038/s41588-018-0202-0

Yang X., Leslie G., Doroszuk A., Schneider S., Allen J., Decker B., Dunning A.M., … Winqvist R., Easton D.F., Foulkes W.D., Antoniou A.C., Tischkowitz M. Cancer risks associated with germline *PALB2* pathogenic variants: an international study of 524 families. *J Clin Oncol*. 2020;38(7):674-685. doi 10.1200/JCO.19.01907

Zardavas D., Phillips W.A., Loi S. *PIK3CA* mutations in breast cancer: reconciling findings from preclinical and clinical data. *Breast Cancer Res*. 2014;16(1):201. doi 10.1186/bcr3605

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию 01.04.2026. После доработки 26.06.2026. Принята к публикации 01.07.2026. Опубликована Online first 19.08.2026.