

<https://doi.org/10.25557/2073-7998.2024.11.3-17>

## Спектр мутаций в генах *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2* и *PALB2* при раке молочной железы

Камышева А.В., Кубышкин А.В., Алиев К.А., Фомочкина И.И., Водолажский Д.И.

ФГАОУ ВО Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского  
295007, Республика Крым, г. Симферополь, проспект Академика Вернадского, д. 4

Наследственный рак молочной железы (PMЖ) составляет 5-10% всех случаев PMЖ и имеет особенности спектра патологических вариантов в некоторых популяциях и этнических группах, проявляющиеся в эффекте основателя для ряда мутаций. Цель обзора: уточнить информацию об этнических (популяционных) особенностях спектра мутаций в генах *BRCA1/2*, *CHEK2* и *PALB2* с точки зрения валидности применяемых в диагностике наследственного PMЖ маркеров. Поиск литературы проведён в электронных базах данных MEDLINE, Scopus, Web of Science, ClinVar, Cancer Tomorrow и Global cancer observatory. В России используется стандартная ПЦР-панель из восьми мутаций в генах *BRCA1/2*, наиболее часто выявляемых у больных с клиническими признаками наследственного PMЖ (у славян). В мировых популяциях эти восемь мутаций встречаются с различной частотой у пациентов с клиническими признаками наследственного PMЖ. Мутации генов *CHEK2* и *PALB2* у пациенток с PMЖ из разных популяций также встречаются с различной частотой. В представленном обзоре описывается спектр мутаций в генах наследственного PMЖ у представителей разных этносов (популяционных групп). Обзор будет полезен медицинским генетикам и молекулярным биологам для получения информации о валидности применяемых тест-систем для эффективной диагностики наследственного PMЖ в условиях популяционной неоднородности пациентов.

**Ключевые слова:** наследственный рак молочной железы, *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2*, *PALB2*, этнический (популяционный) полиморфизм, мутация.

**Для цитирования:** Камышева А.В., Кубышкин А.В., Алиев К.А., Фомочкина И.И., Водолажский Д.И. Спектр мутаций в генах *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2* и *PALB2* при раке молочной железы. *Медицинская генетика*. 2024; 23(11): 3-17.

**Автор для корреспонденции:** Камышева Анастасия Владимировна; **e-mail:** anastasiia.maiakovska@gmail.com

**Финансирование.** Работа выполнена при финансовой поддержке Минобрнауки России в рамках государственного задания № FZEG-2020-0060 «Алгоритмы молекулярно-генетической диагностики злокачественных новообразований и подходы к их таргетной терапии с применением клеточных и генетических технологий».

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Поступила:** 19.11.2024

## *Spectrum of mutations of the BRCA1, BRCA2, CHEK2 and PALB2 genes in breast cancer*

*Kamysheva A.V., Kubyshkin A.V., Aliev K. A., Fomochkina I.I., Vodolazhsky D.I.*

V.I. Vernadsky Crimean Federal University  
4, Academician Vernadsky Avenue, Simferopol, 4295007, Republic of Crimea

Hereditary breast cancer appears in 5-10% all breast cancers and manifests in founder mutations (mutations, which characterised particular region). The article goal: to detail information about population polymorphisms (ethnic polymorphisms) genes predisposition to hereditary breast cancer: *BRCA1/2*, *CHEK2* and *PALB2* for applying the markers of these genes in medical practice. These genes contain the highest quantity of pathogenic mutations correspondingly the data base oncoBRCA.com. Searching the literature was conducted in web base data: MEDLINE, Scopus, Web of Science, ClinVar, Cancer Tomorrow and Global cancer observatory. In the world population of patients with breast cancer are quantity and quality differences of polymorphisms in genes *BRCA1* and *BRCA2*. It has developed the standart the PCR-panel from eight mutations in *BRCA1/2* genes which can found in patients with clinical features of hereditary breast cancer in Russia (slavic population) (5382insC, 4153delA, 185delAG, 3819delGTA, 3875delGTCT, 300T>G, 2080delA *BRCA1*; gene 6174delT *BRCA2* gene). Also frequency and quality of the polymorphisms in the world populations can be different in *CHEK2* and *PALB2* genes. The review can be useful for medical geneticist and molecular biologists in applying the information about possibility the testing of the mutaions some genes for effective diagnostics of the hereditary breast cancer when patients can be different content (different populations).

**Keywords:** hereditary breast cancer, *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2*, *PALB2*, ethnic polymorphism, mutation.

**For citation:** Kamysheva A.V., Kubyshkin A.V., Aliev K. A., Fomochkina I.I., Vodolazhsky D.I. Spectrum of mutations of the *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2* and *PALB2* genes in breast cancer. *Medical genetics [Medicinskaya genetika]*. 2024; 23(11): 3-17. (In Russian)

**Corresponding author:** Anastasiya V. Kamysheva; **e-mail:** anastasiia.maiakovska@gmail.com

**Funding.** The study was carried out with the financial support of the Ministry of Science and Higher Education of Russia under state assignment No. FZEG-2020-0060.

**Conflict of Interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Accepted:** 19.11.2024

## Введение

Рак молочной железы (РМЖ) — смертельно опасное и социально значимое заболевание. Это связано с тем, что РМЖ влияет не только на смертность женщин, но и наносит эмоционально значимые эстетические травмы пациенткам, пережившим оперативное лечение. В 2020 г. РМЖ занимал первое место по заболеваемости и второе после рака легкого по смертности от злокачественных новообразований (ЗНО) место в мире [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения, число новых случаев РМЖ в 2020 г. в мире превысило показатель в 2,26 млн (11,7% всех случаев ЗНО среди женщин и мужчин) [2]. По данным Cancer today на 2020 г. количество случаев РМЖ относительно всех ЗНО среди женского населения в возрасте до 74 лет составляет 1,1% в Океании, 11,5% в Северной Америке, с самыми высокими показателями в Азии — 47,9 % [1]. В России абсолютное число случаев РМЖ в 2020 г. составило 65,5 тыс. (11,8% в структуре общей заболеваемости раком). Наиболее часто страдают женщины (99%) и намного реже мужчины (1%) [2].

Количество впервые выявленного РМЖ среди женщин в РФ за 2020 г. составило 64951 по сравнению с аналогичным показателем 2010 г. — 57241 случай, что свидетельствует, с одной стороны, о вероятном увеличении распространенности онкопатологии, а с другой, — об улучшении диагностики данного заболевания. При этом следует отметить, что количество умерших от данного заболевания женщин в Российской Федерации за тот же период времени уменьшается на 3,4% с 23282 (2010 г.) до 21462 (2020 г.) [3]. Это отчасти подтверждает тезис об улучшении ранней диагностики и своевременном начале лечения, и также связано с повсеместным внедрением современных подходов к ведению пациенток с РМЖ в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями [4].

Наследственные синдромы рака молочной железы/ рака яичников (РМЖ/РЯ) встречаются с частотой от 5 до 10 % от всех случаев заболевания РМЖ и в 15-20 % случаев РЯ [5]. Исследования наследственного РМЖ/РЯ (Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome — HBOC) включают в себя определение предрасположенности к развитию РМЖ/РЯ с целью детекции групп повышенного риска возникновения данного заболевания и его ранней профилактики.

В данном обзоре рассматриваются гены наследственной предрасположенности к РМЖ *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2* и *PALB2*. Носители мутаций в генах *BRCA1/2* имеют значительно более высокий риск раз-

вития рака по сравнению с носителями. Например, мутации в генах *BRCA1/2* обнаружены в 30% всех случаев РМЖ [6]. При этом средние кумулятивные риски заболевания у носителей мутаций в гене *BRCA1* очень высоки и достигают величины 87% [5].

Кроме мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2*, интерес представляют мутации в генах *CHEK2* и *PALB2*. Как и гены *BRCA1* и *BRCA2*, ген *CHEK2* задействован в поддержании стабильности генома, а именно опосредованно блокирует деление клетки при наличии двухцепочечных повреждений ДНК. На территории России варианты в гене *CHEK2* встречаются у около 2% всех больных РМЖ, в выборке же пациенток, отобранных по клиническим критериям наследственного рака, эта цифра достигает величины 5% [7]. У носительниц наследственных мутаций в гене *PALB2*, по сравнению с общей популяцией, риск развития наследственного РМЖ был в 8-9 раз выше у женщин до 40 лет, в 6-8 раз выше у женщин от 40 до 60 лет и в 5 раз выше у женщин старше 60-летнего возраста. Гомозиготная герминальная мутация в гене *PALB2* (также известном как *FANCN*), приводящая к потере функции белкового продукта гена, является причиной развития анемии Фанкони, а гетерозиготная мутация, которая также приводит к потере функции белкового продукта, ассоциируется с возрастанием риска развития РМЖ и рака поджелудочной железы.

В базе данных *opcoBRCA* приводится информация о частотах вариантов в генах системы репарации ДНК при наследственных ЗНО в различных этносах России [8]. В настоящем обзоре нами были описаны именно варианты генов *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2* и *PALB2*, т.к. данные гены согласно этой базе данных содержат наибольшее количество патогенных вариантов у пациентов с клиническими признаками наследственных онкопатологий. Большинство мутаций в генах *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2* и *PALB2* меняют функцию белковых продуктов этих генов и в дальнейшем приводят к снижению способности клетки к репарации двунитевых разрывов ДНК путём гомологической рекомбинации, вследствие чего возникает онкотрансформация молочной железы в частности [9].

Таким образом, целью настоящего обзора послужила детализация информации о спектре мутаций в генах *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2* и *PALB2* у пациенток с РМЖ в различных регионах мира для повышения эффективности применения молекулярно-генетических маркеров, в том числе на территории России. В частности, в задачи обзора входило уточнить частоту встречаемости восьми мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2*, входя-

щих в стандартную диагностическую ПЦР-панель для выявления наследственного РМЖ у российских пациенток, в мировых популяциях и на территории России, а также представить данные новых NGS-исследований с вовлечением российских пациенток для выяснения актуальности этой панели.

### Материалы и методы

Проведен компьютеризированный поиск информации в электронных базах данных MEDLINE [10], Scopus [11], Web of Science [12], ClinVar [13], Cancer Tomorrow [14] и Global cancer observatory [15], опубликованной в период с января 1994 г. по май 2022 г. с использованием ключевых слов: «Hereditary breast cancer», «BRCA, CHEK2, PALB2» и «Population Polymorphism». В зависимости от поисковой базы данных использовались различные комбинации терминов. Каждый ген был также связан со страницами NCBI Entrez Gene [16]. Для детализации в статьях был произведен поиск ссылок на дополнительные источники.

### Результаты

#### Популяционные аспекты заболеваемости

В пользу популяционных и расово-этнических особенностей заболеваемости РМЖ свидетельствуют данные мониторинга количества случаев этого заболевания у жителей различных континентов по данным портала «Global Cancer Observatory» (табл. 1) [15]. Как следует из данных табл. 1, величины максимумов

возраста пациенток с РМЖ, живущих на различных континентах, значительно различаются. Самый ранний возрастной интервал манифестации с максимальным количеством случаев заболевания в 30–39 лет наблюдается у пациенток из стран Африканского континента, в 50–59 лет – у пациенток из Латинской Америки, Карибского бассейна и Азии, в 60–69 лет – у пациенток в Европе, Северной Америке и Океании [17]. Эти данные также подтверждаются такой характеристикой распределения, как «асимметрия» (табл. 1). У пациенток африканского континента этот параметр имеет резко выраженное левостороннее распределение ( $As=1,6$ ) в отличие от представителей других популяций.

Также обращает на себя внимание характер распределения количества случаев заболевания у представителей разных популяций. Самая островершинная кривая распределения ( $Ex=+2,8$ ) характерна для пациенток с африканского континента, в то время как для других популяций этот показатель имеет значимо отличающиеся отрицательные значения, что свидетельствует о значительно более плавном распределении зависимости числа случаев заболевания от возраста на всех континентах, кроме африканского.

Большинство пациенток с африканского континента имеет на 30 лет более ранний возраст манифестации РМЖ, чем пациентки из Европы. На 10 лет ранее, по сравнению с пациентками из Европы, Северной Америки и Океании, проявляется РМЖ у пациенток из Азии, Латинской Америки и Карибского бассейна (табл. 1).

**Таблица 1.** Количество случаев заболевания РМЖ у пациенток различных возрастных групп из разных регионов. По данным портала «Global Cancer Observatory»

**Table 1.** The number of cases of breast cancer in patients of different age groups from different regions. According to the Global Cancer Observatory portal.

Континент/ популяция	Возрастной интервал (в годах)/количество случаев								Характеристики распределения	
	0–9	10–19	20–29	30–39	40–49	50–59	60–69	70–79	Ex	As
Африка	26	317	9305	<b>110797</b>	45667	45341	32477	16899	2,8	1,6
Азия	24	280	19545	30909	221603	<b>287229</b>	223483	115161	-1,8	0,5
Европа	7	15	3665	29201	71782	117692	<b>134329</b>	102608	-2,0	0,2
Латинская Америка и Карибы	2	60	3904	20244	39949	<b>51994</b>	47081	30292	-1,9	0,0
Северная Америка	1	24	2326	15289	34584	59875	<b>77158</b>	58993	-1,8	0,4
Океания	0	1	242	1769	3970	5995	<b>6547</b>	4870	-2,1	0,1

**Примечание:** Ex – показатели эксцесса распределения данных; As – показатели асимметрии распределения данных  
**Note:** Ex – data distribution kurtosis indicators; As – data distribution asymmetry indicators.

При наследственном РМЖ с учетом отсутствия резко выраженных количественных различий между возрастными группами почти на всех континентах, кроме Африки, критерий ранней манифестации с сопутствующими ему клиническими критериями теряет черты определенности, и на первое место по значимости для диагностики выходят семейный анамнез и генетическое тестирование. Вполне вероятно, что в РФ для отдельных этнических групп также существуют сходные тенденции, которые нуждаются в более глубоком изучении. Этот факт требует дополнительного осмысления и, возможно, детализации возраста проведения генетического скрининга в клинических рекомендациях для своевременного выявления лиц с повышенным риском развития заболевания.

Следует отметить, что при спорадическом РМЖ возраст манифестации в Европе составляет более 60 лет [18]. Вследствие более ранней манифестации наследственного РМЖ по сравнению со спорадическим, стандартный возрастной ценз проведения маммографического скрининга малоэффективен у молодых женщин [19]. Таким образом, расширенное генетическое тестирование на наличие герминальных мутаций играет решающую роль для скрининговых мероприятий по диагностике наследственного РМЖ в соответствующих группах риска.

Для понимания того, что пациент находится в зоне повышенного риска развития наследственного РМЖ, в частности, служат следующие клинические признаки: наличие в семье одного и более прямых кровных родственников I–II степени родства, имеющих РМЖ и/или РЯ, относительно ранний возраст манифестации заболевания, билатеральное (синхронное или метасинхронное) поражение, а также наличие первично-множественных опухолей [20].

«Этническими» называются мутации, которые имеют наибольшую частоту у представителей данного этноса. Однако существуют некоторые дестабилизирующие факторы, которые играют важную роль в актуальности изучения частот мутаций таргетных генов определённых наследственных заболеваний, в том числе онкопатологий. К таким факторам принадлежат межрасовые браки и миграция населения [21].

Помимо мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2*, генетические изменения в других генах репарации ДНК с использованием механизмов гомологичной рекомбинации, таких как *ATM*, *BRIP1*, *CHEK2*, *PALB2*, *RAD50*, *RAD51C*, также связаны с наследственной предрасположенностью к РМЖ. Известно, что мутации в генах *TP53*, *PTEN*, *STK11* и *CDH1* также связаны с наслед-

ственными раковыми синдромами, такими как синдромы Ли-Фраумени, Каудена, Пейтца-Егерса и наследственного диффузного рака желудка [22].

#### Гены *BRCA1/BRCA2*

В генах высокой пенетрантности *BRCA1* и *BRCA2* описано большое количество потенциально возможных вариантов. Согласно базе данных NCBI (dbSNP) в гене *BRCA1* насчитывается 2943 мутаций, которые приводят к патологическим изменениям молочной железы. В гене *BRCA2* присутствует 3871 патогенная мутация. Эти мутации являются клинически значимыми в разных регионах мира [23].

Спектр герминальных мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* варьирует в разных этнических группах [24]. В то время как распространенность патогенных мутаций в этих генах в общей европеоидной популяции составляет около 0,2–0,3 % (или примерно 1 случай из 400), около 2% людей еврейского происхождения (или примерно 1 случай из 50 евреев ашкенази) несут патогенный вариант в одном из этих двух генов. Также, например, у пациентов с РМЖ из Индии выявлен генетический вариант *BRCA1* 8576insC, с частотой встречаемости 0,5%, которого нет в группе пациентов с РМЖ в России (табл. 2) [25]. Соответственно, данные популяционные особенности необходимо учитывать при проведении молекулярно-генетического тестирования пациентов из группы риска наследственного РМЖ.

В табл. 2 приведены данные по спектрам и частотам мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* для выборок пациентов с РМЖ и с клиническими признаками наследственного РМЖ.

В Республике Крым были генотипированы несколько десятков образцов в течение последних нескольких лет для выявления герминальных мутаций в генах, связанных с наследственным РМЖ, характерных для славянской и крымско-татарской популяций. Для объективизации полученной информации мы провели сопоставление полученных данных с аналогичными данными для других популяций мира, полученных другими исследователями (табл. 2). Из данных, приведенных в табл. 2 видно, что частоты и спектр мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* значительно варьируют в различных популяциях. Ещё один пример. В Испании мутация, характерная для пациентов с РМЖ славянского происхождения, 5382insC в гене *BRCA1* не была обнаружена вовсе, а у пациентов с РМЖ из Израиля частота данной мутации достигала 0,9 %. Данная информация подтверждает тот факт, что частоты и спектр мутаций

**Таблица 2.** Спектр и частота мутаций генов *BRCA1* и *BRCA2* у пациенток с РМЖ и с клиническими признаками наследственного РМЖ из различных стран

**Table 2.** Spectrum and frequency of *BRCA1* and *BRCA2* gene mutations in patients with breast cancer and with clinical signs of hereditary breast cancer from different countries

Страна/этническая группа	Мутация <i>BRCA1/BRCA2</i>	Частота мутации	Источник
<b>Пациенты с РМЖ</b>			
Испания	5382insC	Мутация не обнаружена	[26]
Китай	2229delAA (редкая мутация/ rare mutation)	0,2%	[27]
	5639C>T (редкая мутация/ rare mutation)	0,2%	
	953T>G (редкая мутация/ rare mutation)	0,3%	
Индия	4184delTCAA	0,5%	[28]
	6376insAA	0,5%	
	8576insC	0,5%	
	9999 del A	0,5%	
	3596 delGAAA	0,5%	
Ирак	c.536A>G	4,8%	[29]
	c.1458 T > G	4,8%	
	c.1648A > C	4,8%	
	c.1075G > A	2,4%	
Австралия	760A>G (редкая мутация/ rare mutation)	0,6%	[30]
	2 5'exon10A>C (редкая мутация/ rare mutation)	0,6%	
	5075G>A (редкая мутация/ rare mutation)	3,8%	
	<i>Редкая мутация для данного этноса</i>		
Израиль	185delAG	3,4%	[31]
	5382insC	0,9%	
	6174delT	3%	
<b>Пациенты с клиническими признаками наследственного РМЖ</b>			
Испания	c.2080delA	0,8%	[32]
	c.295+2T>C	0,8%	
	c.9204_9217del14	0,8%	
	c.9018C>A	0,8%	
	c.9254_9258del15	1,6%	
	c.5980C>T	0,8%	
Пакистан	2080insA	1,8%	[33]
	3889delAG	0,3%	
	1476delG	0,3%	
	4184del4	0,3%	
	IVS14-1G>A	2,3%	
Бразилия	5382insC	0,7%	[34]
	c.3601T>G	0,2%	
	c.3403C>T	0,2%	
	2156delGinsCC	0,2%	
	3450del4	0,2%	
Африка	c.211dupA	7,1% (by NGS)	[35]
	c.2418dupA	0,9% (by NGS)	
Россия (Славяне) (для наследственных онкопатологий, не только наследственный РМЖ)	5382insC	4,4% (by NGS)	[36,37]
	5382insC	36% (ПЦР, наследственный РМЖ)	
	<b>c.4035delA</b>	0,4% (by NGS)	
	300T>G	0,3% (by NGS)	
	<b>2080delA</b>	0,5% (by NGS)	
<b>c.9256+4184T&gt;G</b>	1,8%		
Крым (Славяне)	5382insC	10,1%	[38]
	185delAG	0,5%	
	6174delT	0,5%	
Крым (Крымские татары)	c.1961delA	4,2%	[39]
Россия, Татарстан, (Татары)	5382insC (PCR)	7%	[37]
	c.5224C>T (sequencing)	1,4%	
	c.181T>G (sequencing)	1,4%	
	c.1034_1035insC (sequencing)	0,7%	

в генах-кандидатах при онкопатологии молочной железы различаются между географическими регионами.

Детекция герминальных мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2*, связанных с повышенным риском возникновения наследственного РМЖ, является эффективным методом формирования групп риска пациентов с предрасположенностью к развитию данного злокачественного заболевания с целью мониторинга и ранней профилактики этой онкопатологии. При этом встречае-

мость герминальных мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* может различаться в зависимости от клинических или этнических групп пациентов [40].

В соответствии с информацией базы данных oncoBRCA, ген *BRCA1* насчитывает 45 патогенных мутаций у пациентов на территории России, повышающих риск развития наследственных ЗНО. Ген *BRCA2* насчитывает 44 мутации, которые приводят к развитию наследственных онкопатологий у пациентов на терри-

**Таблица 3.** Частоты восьми герминальных мутаций в генах *BRCA1/2*, входящих в стандартную ПЦР-панель для пациентов из России с клиническими признаками наследственного РМЖ, в различных популяциях

**Table 3.** Frequencies of eight germline mutations in the *BRCA1/2* genes included in the standard PCR panel for patients from Russia with clinical signs of hereditary breast cancer in different populations

Мутация	Частота аллеля		Источник
<i>BRCA1</i> : 5382insC; (rs80357906)	Евреи Ашкенази (Ж)* <b>Европа:</b> Европа (Не Финляндия) Юг Европы Швеция	0,33%  0,03% 0,02% 0,01%	[41]
<i>BRCA1</i> : 4153delA; (rs80357711)	Евреи Ашкенази (Ж) / <b>Европа:</b> Европа (Не Финляндия) Юг Европы Швеция	–  0,01% – 0,01%	[41]
<i>BRCA1</i> : 185delAG; (rs80357914)	Европа	0,05%	[42]
<i>BRCA1</i> : 3819delGTAAA; (rs80357609)	Европа Африка Азия	– – –	[43]
<i>BRCA1</i> : 3875delGTCT; (rs80357868)	Евреи Ашкенази (Ж) <b>Европа:</b> Европа (Не Финляндия) Юг Европы Швеция	–  0,01% 0,01% –	[41]
<i>BRCA1</i> : 300 T>G (rs28897672)	Евреи Ашкенази (Ж) <b>Европа:</b> Европа (Не Финляндия) Юг Европы Швеция	–  0,01% 0,01% 0,004%	[41]
<i>BRCA1</i> : 2080delA; (rs80357522)	Евреи Ашкенази (Ж) <b>Европа:</b> Европа (Не Финляндия) Юг Европы Швеция Южная Азия (Ж)	–  – – – 0,013%	[41]
<i>BRCA2</i> : 6174delT (rs80359550)	Евреи Ашкенази (Ж) <b>Европа:</b> Европа (Не Финляндия) Юг Европы Швеция	0,7%  0,03% 0,01% –	[41]

**Примечание/Note:** \*Ж – выборка пациентов только женского пола / set of only women patients.

тории России [8]. В то же время, используемая в клинической практике в России RT-PCR тест-система позволяет определить не более 8 патогенных генетических вариантов в этих двух генах. Если эти 8 мутаций не обнаружены у пациента, его направляют на секвенирование нового поколения (NGS) для детализации наличия герминальных мутаций в ДНК пациента с повышенным риском развития наследственных онкопатологий в частности.

В табл. 3 указаны частоты встречаемости в мире восьми мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2*, входящих в стандартную диагностическую ПЦР-панель наследственной онкопатологии (РМЖ в том числе) в России в соответствии с базами данных gnomAD и dbSNP (NCBI) [23, 41]. Исходя из данных, приведенных в табл. 3, можно утверждать, что мутации 5382insC в гене *BRCA1* и 6174delT в гене *BRCA2* превалируют в общей популяции евреев ашкенази. В гене *BRCA1* описана герминальная мутация 3819delGTAAA, которая присутствует в российской выборке пациенток с клиническими признаками наследственного РМЖ, но в мировых популяционных данных она не обнаружена. Остальные мутации из российской диагностической ПЦР-панели для генов *BRCA1/2* описаны с низкой частотой в различных популяциях, за исключением евреев ашкенази. Эта информация о частоте встречаемости герминальных мутаций в генах *BRCA1/2* в общих мировых популяциях важна для диагностической оценки в условиях этнической неоднородности популяции.

Частоты аллелей из стандартной российской диагностической ПЦР-панели у пациенток с клиническими признаками наследственных онкопатологий, представителей славянского этноса, в гене *BRCA1*: 5382insC с – 4,4%, 4153delA – 0,4%, 185delAG – 0,3%, 3819delGTAAA – 0,074%, 3875delGTCT – 0,074%, 300T>G – 0,3%, 2080delA – 0,5%, в гене *BRCA2*: 6174delT – 0% [8]. Отметим, что общепопуляционная распространённость мутаций в генах *BRCA1/2* в России составляет 0,125–0,1%.

В российской базе данных oncoBRCA приведены результаты исследования методом NGS для выявления наиболее частых герминальных мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2*, приводящих к различным наследственным онкопатологиям (в том числе наследственному РМЖ) у представителей четырёх этносов России (славяне, татары, башкиры, чуваша) [8]. В табл. 4 приведены частоты наиболее распространенных мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* у пациентов с клиническими признаками различных наследственных ЗНО (а также наследственного РМЖ), которые также наблюдают-

ся с высокой частотой у российских пациенток, наряду с мутациями, включёнными в стандартную диагностическую ПЦР-панель на территории России. Данные мутации в этносах башкир и чувашей встречались редко или не встречались вовсе.

Можно заметить, например, что у пациентов-славян с клиническими критериями наследственных раков герминальная мутация с.5251C>T в гене *BRCA1* встречается с частотой 0,5% (табл. 4). Сопоставляя эти результаты с приведёнными выше данными о частотах аллелей, полученных при использовании стандартной ПЦР-панели, можно понять, что только две мутации имеют показатель равный или выше частоте мажорной мутации с.5251C>T в гене *BRCA1*. Остальные мутации, приведённые в табл. 4, также имеют высокую частоту в сравнении с мутациями, определёнными при использовании стандартной диагностической ПЦР-панели. Эта информация может быть важна для формирования диагностической панели мутаций с использованием метода ПЦР-тестирования в медицинских лабораториях России для пациентов с клиническими признаками наследственного РМЖ с включением в неё мажорных мутаций, выявленных методом NGS. Также методом NGS в том числе ранее показано, что у славян и татар (наиболее многочисленные этносы в России) с клиническими признаками наследственного РМЖ детектированы мутации помимо генов *BRCA1* и *BRCA2*, также в генах *CHEK2*, *CDH1*, *MUTYH*, *RAD51C*, *MSH2* и *FANCI* [37].

Интересно отметить, что у татар ранее найден ряд мутаций в генах наследственной предрасположенности к РМЖ, а у крымских степных татар нашими исследованиями показано впервые (табл. 2) присутствие мутаций также в генах предрасположенности к наследственному РМЖ *BRCA1* и *CHEK2*, что может быть показателем наличия фаундер-мутаций в конкретном регионе для данного этноса и в целом свидетельствовать о генетических различиях в формировании этноса «татары», что является интересной задачей для исследования [38, 39].

Данные о спектре и частотах конкретных патогенных мутаций в генах *BRCA1/2* у пациентов из различных популяций указывают на возможные клинические проблемы при использовании стандартных RT-PCR систем в диагностических целях. Эти результаты могут способствовать более эффективной интерпретации данных молекулярно-генетического тестирования при проведении клинических исследований, направленных на обнаружение герминальных мутаций в генах

*BRCA1* и *BRCA2*, т.к. они позволяют проследить наличие общих генетических вариантов, присутствующих у пациенток различных регионов мира для оценки этнического состава населения, что имеет также фундаментальное значение. Таким образом, данные, которые приведены в таблицах 1–4, помогут сформулировать оптимальную клиническую стратегию скрининга герминальных мутаций в гетерогенных популяциях России. На настоящий момент в результате NGS генов *BRCA1* и *BRCA2* пациентов с клиническими признаками наследственных раков в России показано, что необходимо дополнить стандартную ПЦР-панель для тестирования на наследственные онкопатологии, в частности, на наследственный РМЖ.

*Ген CHEK2*

В гене средней пенетрантности *CHEK2* согласно базе данных NCBI (dbSNP) насчитывается 367 патогенных вариантов. В России согласно базе данных oncoBRCA в гене *CHEK2* насчитывается 5 мутаций, приводящих к онкопатологиям человека [23].

Риск развития РМЖ у носительниц патогенной мутации с.1100delC (rs555607708) гена *CHEK2* возрастает

в 5 раз. Мутация с.1100delC в гене *CHEK2* у пациенток с РМЖ и с клиническими признаками наследственного РМЖ встречается с различной частотой в этнических популяциях мира (табл. 5). Наибольшая частота этой мутации была описана в странах северо-западной и восточной Европы. В Северной Америке частота данной мутации намного ниже, чем в Европе [44]. Частота данной мутации гена *CHEK2* у пациенток с РМЖ из Европы находится в интервале от 0 до 5,0 %. У российских пациенток с клиническими признаками РМЖ частота мутации с.1100delC в гене *CHEK2* почти в три раза выше, чем у еврейских с клиническими критериями наследственного РМЖ – 3,0%. Эти данные подтверждают различие частот герминальной патогенной мутации с.1100delC гена *CHEK2* в зависимости от этнической принадлежности пациентов, что является важным обстоятельством для клинической диагностики.

В отличие от мутации с.1100delC, мутация IVS2+1G>A (другое название: с.444+1G>A, IVS3+1G>A, rs121908698) гена *CHEK2* встречается реже, преимущественно у женщин из Ирана, Польши, Германии, Республики Беларусь, России. Относится к мутациям «патогенного» или «вероятно патогенного»

**Таблица 4** Список мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* у пациентов с клиническими признаками наследственных онкопатологий (у славян и татар), установленных как «частые» на территории России методом NGS, согласно базе данных oncoBRCA

**Table 4.** List of mutations in the *BRCA1* and *BRCA2* genes in patients with clinical signs of hereditary oncopathologies (in Slavs and Tatars), established as «frequent» in Russia by the NGS method, according to the oncoBRCA database

	Мутация	Частота аллеля в ДНК у славян	Частота мутации в ДНК у татар
1	5161C>T	0,0%	0,6%
2	5251C>T	0,5%	0,0%
3	4675G>A	0,3%	0,1%
4	3749dupA	0,0%	0,5%
5	961_962insAA	0,1%	0,5%
6	2897_2898del	0,0%	0,2%
7	4689C>G	0,2%	0,0%
8	8754+1G>A	0,2%	0,1%
9	1301_1304del	0,2%	0%
10	9117G>A	0,1%	0,2%
11	2806_2809del	0,2%	0,0%
12	4327C>T	0,2%	0,0%
13	3629_3630del	0,04% (чеченка и неизвестный этнос)	
14	3143delG	0,1%	0,1%
15	5075-1G>A	0,2%	0,0%
16	7007+1G>A	0,0%	0,2%

**Таблица 5.** Частота мутации с.1100delC гена *CHEK2* у пациенток с РМЖ и с клиническими признаками наследственного РМЖ в различных популяциях мира

**Table 5.** Frequencies of *CHEK2* с.1100delC variant in women with breast cancer and patients with clinical features of hereditary breast cancer in different populations of the world.

Страна/этническая группа	Частота мутации	Источник
<b>Пациентки с РМЖ</b>		
Финляндия	2,2%	[45]
Соединённое Королевство	1,2%	[45]
Германия	0,8%	[45]
Австралия	0,7%	[45]
Нидерланды	3,5%	[45]
Польша	5,0%	[46]
Испания	Мутация не обнаружена	[47]
Россия, Башкортостан (славяне, татары, башкиры, украинцы и др.)	0,4%	[48]
<b>Пациентки с клиническими признаками наследственного РМЖ</b>		
Бразилия	0,7%	[49]
Филиппины	Мутация не обнаружена	[49]
Пакистан	Мутация не обнаружена	[49]
Еврейская популяция	1,3%	[49]
Канадцы (французского происхождения)	0,7%	[49]
Иран	Мутация не обнаружена	[50]
Россия, Санкт-Петербург	3,0%	[51]

**Таблица 6.** Частота мутации IVS2+1G>A гена *CHEK2* пациенток с РМЖ и с клиническими признаками наследственного РМЖ в различных популяциях мира

**Table 6.** Frequencies of *CHEK2* IVS2+1G>A mutation in women patients with breast cancer and patients with clinical features of hereditary breast cancer in different populations

Страна/этническая группа	Частота мутации	Источник
<b>Пациентки с РМЖ</b>		
Иран	2%	[50]
Северная и Центральная Польша	1,2%	[52]
Германия	0,4% (study 1, validated data)	[53]
Германия	0,3% (study 2)	[54]
Беларусь	0,9%	[54]
Россия	0,5%	[55]
<b>Пациентки с клиническими признаками наследственного РМЖ</b>		
Северная и Центральная Польша	0,8%	[52]
Германия	0,6% (study2)	[54]
Беларусь	1,0%	[54]
Россия	0,7%	[56]

характера. Показано, что мутация IVS2+1G>A в гене *CHEK2* ассоциирована с онкологическими новообразованиями в разных этнических группах, но наиболее часто – с РМЖ. Нами приведены данные частот генетического варианта IVS2+1G>A в гене *CHEK2* в выборках пациенток с РМЖ и с клиническими признаками наследственного РМЖ в различных мировых популяциях (табл. 6). Наиболее часто данная мутация распространена в гене *CHEK2* у пациентов с РМЖ в Передней Азии (Иран, 2,0 %), наименее – в Германии (0,4 %). На территории Германии проведены, по меньшей мере, два исследования, в которых данные по частоте мутации IVS2+1G>A в гене *CHEK2* у пациентов с РМЖ практически идентичны. Данные из табл. 6 подтверждают информацию о различии частот встречаемости

мутации IVS2+1G>A в гене *CHEK2* в разных географических регионах (этнусах).

Опубликованы данные о наличии других мутаций в гене *CHEK2* в различных популяциях мира у пациенток с РМЖ и с клиническими признаками наследственного РМЖ (табл. 7). Например, из табл. 7 видно, что мутация с.470Т>С (p.Ile157Thr, rs17879961) в гене *CHEK2* встречается с частотой 6,0 % в выборке пациенток с РМЖ в Польше, а в Юго-Западной Азии (Иран) данная мутация в гене *CHEK2* у пациенток с РМЖ не обнаружена. Известно, что наличие мутации с.470Т>С в гене *CHEK2* в некоторых странах Европы и Америки сопряжено с повышением риска развития наследственного РМЖ. В то же время существуют зарубежные исследования в странах Северной

**Таблица 7.** Частота встречаемости мутаций в гене *CHEK2* у пациенток с РМЖ и с клиническими признаками наследственного РМЖ в различных популяциях мира

**Table 7.** Frequency of *CHEK2* gene mutations in patients with breast cancer and with clinical signs of hereditary breast cancer in different populations of the world

Страна/этническая группа	<i>CHEK2</i> gene	Частота мутации	Источник/Source
<b>Пациентки с РМЖ</b>			
Германия	c.349A>G	0,2%	[53,54]
	c.470T>C	1,9%	
	c.480A>G	0,2%	
	c.499G>A	0,2%	
	c.500G>C	0,2%	
	c.538C>T	0,6%	
	c.542G>A	0,2%	
	c.1022A>C	Не обнаружена	
	IVS9+1G>A 1214del4bp (accg) c.1427C>T	0,2% 0,2% 0,2%	
Иран	del5395bp c.470T>C	Не обнаружены	[50]
Северная и Центральная Польша	del5395bp	0,5%	[52]
	c.470T>C	6,0%	
Россия (Московская обл.) /Russia (Moscow region)	c.470T>C	3,8%	[57]
Россия (Респ. Башкортостан)	c.470T>C	5,1%	[57]
Беларусь	c.470T>C	5,6%	[54]
<b>Пациентки с клиническими признаками наследственного РМЖ</b>			
Германия	c.470T>C	0,6%	[53,54]
Северная и Центральная Польша	del5395bp	0,8%	[52]
	c.470T>C	6,6%	
Россия (Московская обл.)	c.470T>C	2,4%	[57]
Финляндия	c.470T>C	8,9%	[58]
Беларусь	c.470T>C	6,3%	[54]

Америку и Чехии, опровергающие связь между данной мутацией и повышением риска развития наследственного РМЖ. В Великобритании, Якутии (Россия), Китае и Иране генетический вариант с.470Т>С в гене *CHEK2* вовсе не был обнаружен. В России показано отсутствие взаимосвязи повышения риска развития наследственного РМЖ с наличием данной герминальной мутации, однако данный вопрос требует дальнейших исследований [57]. Т.е. вариант с.470Т>С гена *CHEK2* на данный момент классифицируется как «вероятно патогенный» у пациентов с клиническими признаками наследственного РМЖ. В табл. 7 приведены частоты варианта с.470Т>С гена *CHEK2* в различных популяциях, однако, как упоминалось выше, не во всех популяциях он ассоциирован с повышением относительного риска развития РМЖ.

Интересно, что на территории Германии (табл. 7) представлен ряд генетических вариантов гена *CHEK2*, которые вовсе не присущи Польше и Ирану. Таким образом, показано соответствие спектра мутаций гена *CHEK2* определённой популяции мира.

#### Ген *PALB2*

В гене со средней пенетрантностью *PALB2*, продукт которого осуществляет репарацию ДНК, согласно базе данных NCBI (dbSNP) насчитывается 688 мутаций, приводящих к развитию ЗНО у человека [23]. Согласно российской базе данных oncoBRCA в гене *PALB2* встречаются 6 патогенных мутаций у пациентов из России [8]. Мутации и частота их встречаемости в гене *PALB2* также проявляют выраженные черты этнических особенностей. В табл. 8 приведены наиболее часто встречающиеся мутации в гене *PALB2*, а также мутации, встречающиеся с более низкой частотой у пациентов с РМЖ и с клиническими критериями наследственного РМЖ.

Частота и спектр мутаций характерны для различных регионов. Например, в Германии частота мутации с.3300Т>G (rs45516100) в гене *PALB2* составляет 4,4 %, в то время как в России в выборке пациентов с клиническими признаками наследственного РМЖ этот показатель в 2 раза ниже – 2,2 %. Эта мутация считается

**Таблица 8.** Спектр и частота некоторых мутаций гена *PALB2* у пациенток с РМЖ и с клиническими признаками наследственного РМЖ в различных популяциях мира

**Table 8.** Spectrum and frequency of some mutations of the *PALB2* gene in patients with breast cancer and with clinical signs of hereditary breast cancer in different populations

Страна/этническая группа	<i>PALB2</i> gene	Частота мутации	Источник
<b>Пациентки с РМЖ</b>			
Южная Африка	c.2514+71delC	2,1%	[60]
	c.3114-51T>A	2,1%	
	c.1676A>G	14,6%	
Турция	c.2586+58C>T	8,5%	[61]
	c.3201+101A>G	6,3%	
	c.1701+58C>T	0,5%	
<b>Пациентки с клиническими признаками наследственного РМЖ</b>			
Австралия	c.172_175delTTGT	0,1%	[62]
	c.1010T>C	4,4%	
	c.3428T>A	0%	
Германия	c.3300T>G	4,4%	[63]
	c.2794G>A	1,3%	
	c.1676A>G	11,4%	
Россия	c.3300T>G	2,2%	[63]
	c.1240C>T	2,2%	
	c.2794G>A	6,7%	
Северная Финляндия	c.1592delT	3,6%	[64]
Франция	c.11C>T	0,1%	[65]
	c.2590C>T	2,5%	
	c.2816T>G	0,6%	

согласно базе данных ClinVar (NCBI) «доброкачественной»/ «вероятно доброкачественной» [59].

Приведенные в табл. 8 популяционные особенности спектра мутаций в гене *PALB2* должны учитываться при генетическом тестировании пациенток с клиническими критериями наследственных раков, в том числе наследственного РМЖ.

### Заключение

Настоящий обзор показывает различия в спектре мутаций в генах *BRCA1/2*, *CHEK2* и *PALB2*, участвующих в репарации двуцепочечных разрывов ДНК методом гомологической рекомбинации, и их частотах в популяциях мира. Это является важной информацией для медицинских генетиков в контексте медицинского обследования неоднородного по составу населения. В результате проведенных работ в изучении генетики наследственных раков получены данные, которые могут дополнить стандартную ПЦР-панель для диагностики, в частности, наследственного РМЖ в России. Показано, что у пациентов с клиническими признаками наследственного РМЖ, представителей коренных народов России крымских татар, башкир и чувашей, мажорные мутации представлены в малом количестве или не детектированы вовсе. Этот факт может способствовать исследованию этнических особенностей нарушений в генах наследственной предрасположенности к РМЖ при наличии клинических признаков онкопатологии.

Таким образом, показаны необходимость внедрения молекулярно-генетического тестирования с использованием обширного спектра вариантов в генах наследственной предрасположенности к РМЖ, а также использование NGS в качестве дополнительного метода диагностики при отсутствии частых герминальных мутаций в генах высокой и средней пенетрантности у пациентов после ПЦР-тестирования.

**Благодарности.** Благодарим Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского за предоставленное оборудование и материалы для исследования.

### Литература

1. Cancer today. Доступно по: [https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-pie?v=2020&mode=population&mode\\_population=continents&population=900&populations=900&key=total&sex=2&cancer=20&type=0&statistic=5&prevalence=0&population\\_group=0&ages\\_group%5B%5D=0&ages\\_group%5B%5D=17&nb\\_items=7&group\\_cancer=1&include\\_nmssc=1&include\\_nmssc\\_other=1&half\\_pie=0&donut=0](https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-pie?v=2020&mode=population&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=total&sex=2&cancer=20&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=7&group_cancer=1&include_nmssc=1&include_nmssc_other=1&half_pie=0&donut=0).
2. Вместе против рака. Информационно-аналитическое издание. Доступно по: <https://protiv-raka.ru/analytics/epidemiologia-rmzh-v-interaktivnyh-diagrammah/>.
3. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2021. 252 с.
4. Клинические рекомендации. Рак молочной железы. Доступно по: <https://oncology.ru/specialist/treatment/references/actual/379.pdf>
5. Любченко Л.Н., Батенева Е.И., Воротников И.К., и др. Наследственный рак молочной железы: генетическая и клиническая гетерогенность, молекулярная диагностика, хирургическая профилактика в группах риска. Успехи молекулярной онкологии. 2014;1(2):16-25.
6. Varol U., Kucukzeybek Y., Alacacioglu A., et al. *BRCA* genes: *BRCA1* and *BRCA2*. JBUON. 2018; 23(4): 862-866.
7. Имянитов Е.Н. Наследственный рак молочной железы. Практическая онкология. 2010;11(4): 258-266.
8. oncoBRCA. Статистика. Доступно по: <https://oncobrca.org/stats>
9. Любченко Л.Н., Портной С.М., Брюзгин В.В., Гарькавцева Р.Ф. Клинико-молекулярные аспекты наследственного рака молочной железы. Молекулярная медицина. 2007; 1: 8-15.
10. MEDLINE. Доступно по: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>
11. Scopus. Доступно по: <https://www.scopus.com/search/form.uri?display>
12. Web of Science. Доступно по: [https://apps.webofknowledge.com/WOS\\_GeneralSearch](https://apps.webofknowledge.com/WOS_GeneralSearch)
13. ClinVar. Доступно по: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>
14. Cancer Tomorrow. Доступно по: <https://gco.iarc.fr/tomorrow/en>
15. Global cancer observatory. Доступно по: <https://gco.iarc.fr>
16. NCBI Entrez Gene. Доступно по: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene>
17. Ovarian cancer, pathology and homologous recombination deficiency. Доступен по: [https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-pie?v=2020&mode=population&mode\\_population=continents&population=900&populations=900&key=total&sex=2&cancer=20&type=0&statistic=5&prevalence=0&population\\_group=0&ages\\_group%5B%5D=14&ages\\_group%5B%5D=15&nb\\_items=7&group\\_cancer=1&include\\_nmssc=1&include\\_nmssc\\_other=1&half\\_pie=1&donut=0](https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-pie?v=2020&mode=population&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=total&sex=2&cancer=20&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=14&ages_group%5B%5D=15&nb_items=7&group_cancer=1&include_nmssc=1&include_nmssc_other=1&half_pie=1&donut=0)
18. Бит-Сава Е.М., Белогурова М.Б. Наследственный рак молочной железы. Сибирский онкологический журнал. 2013;1:75-81.
19. Бухарин Д.Г., Величко С.А., Слонимская Е.М., и др. Роль маммографии в диагностике «малых» форм рака молочной железы, развившегося на фоне фиброзно-кистозной болезни. Сибирский онкологический журнал. 2011;6: 10-13
20. Любченко Л.Н., Батенева Е.И., Воротников И.К., и др. Наследственный рак молочной железы: генетическая и клиническая гетерогенность, молекулярная диагностика, хирургическая профилактика в группах риска. Успехи молекулярной онкологии. 2014;1(2):16-25.
21. Пушкарев А.В., Меньшиков К.В., Пушкарев В.А. и др. Роль наследственных факторов в патогенезе рака молочной железы. Медицинский вестник Башкортостана. 2020; 15(2):70-78.
22. Водолажский Д.И., Маяковская А.В., Кубышкин А.В., и др. Клиническая значимость полиморфизма генов наследственной предрасположенности к раку молочной железы и яичников (обзор литературы). Клиническая лабораторная диагностика. 2021;66(12):760-767. DOI:10.51620/0869-2084-2021-66-12-760-767.
23. База данных dbSNP (NCBI). Доступно по: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/?term=>
24. Casaubon J.T., Kashyap S., Regan J.P. *BRCA1* and *BRCA2* Mutations. 2023 Jul 23. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan.
25. Felix G., Zheng Y., Olopade O. Mutations in context: implications of *BRCA* testing in diverse populations. Fam Cancer. 2018;17(4):471-483. DOI: 10.1007/s10689-017-0038-2.

26. Diez O., Osorio A., Robledo M., et al. Prevalence of *BRCA1* and *BRCA2* Jewish mutations in Spanish breast cancer patients. *British Journal of Cancer*. 1999;79(7/8):1302-1303. DOI: 10.1038/sj.bjc.6690208.
27. Suter N., Ray R., Hu Y. et al. *BRCA1* and *BRCA2* Mutations in Women from Shanghai China. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2004;13(2):181-9. DOI: 10.1158/1055-9965.epi-03-0196.
28. Saxena S., Szabo C., Chopin S., et al. *BRCA1* and *BRCA2* in Indian breast cancer patients. *Hum Mutat*. 2002;20(6):473-4. DOI: 10.1002/humu.9082.
29. Farra C., Dagher C., Hamadeh L., et al. *BRCA* mutations in a cohort of Iraqi patients presenting to a tertiary referral center. *BMC Med Genet*. 2019;20(1):154. DOI: 10.1186/s12881-019-0885-9.
30. Southey M., Tesoriero A., Andersen C., et al. *BRCA1* mutations and other sequence variants in a population – based sample of Australian women with breast cancer. *British Journal of Cancer*. 1999;№ 79(1):34-39. DOI: 10.1038/sj.bjc.6690008.
31. Lavie O., Narod S., Lejbkowitz F., et al. Double heterozygosity in the *BRCA1* and *BRCA2* genes in the Jewish population. *Ann Oncol*. 2011;22(4):964-966. DOI: 10.1093/annonc/mdq460.
32. Martínez-Ferrandis J., Vega A., Chirivella I., et al. Mutational analysis of *BRCA1* and *BRCA2* in Mediterranean Spanish women with early-onset breast cancer: identification of three novel pathogenic mutations. *Hum Mutat*. 2003; Nov;22(5):417-8. DOI: 10.1002/humu.9188.
33. Liede A., Malik I. A., Aziz Z. Contribution of *BRCA1* and *BRCA2* Mutations to Breast and Ovarian Cancer in Pakistan. *Am. J. Hum. Genet*. 2002;71:595–606. DOI: 10.1086/342506.
34. Esteves V. F., Thuler L. C. S., Amêndola L. C. Prevalence of *BRCA1* and *BRCA2* gene mutations in families with medium and high risk of breast and ovarian cancer in Brazil. *Braz J Med Biol Res*. 2009; 42(5):453-7. DOI: 10.1590/s0100-879x2009000500009.
35. Martin E., Sausen M., Joseph A., et al. *BRCA1* E1644X: a deleterious mutation in an African American individual with early onset breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2009;113(2):393-5. DOI: 10.1007/s10549-008-9928-1.37.
36. oncoBRCA. Варианты. Доступно по: <https://oncobrca.org/variants>
37. Бровкина О.И., Гордиев М.Г., Еникеев Р.Ф. Гены системы репарации: популяционные различия наследственных типов рака яичников и молочной железы, выявляемые методом секвенирования нового поколения. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2017; 13: 61-67. DOI: 10.17650/1994-4098-2017-13-2-61-67
38. Олексенко В.В., Алиев К.А., Мальев К.Д. Мутации генов *BRCA* при наследственном раке молочной железы на территории Крыма. *Вопросы онкологии*. 2020; 66(5):507-513. DOI: 0.37469/0507-3758-2020-66-5-507-513.
39. Алиев К.А., Олексенко В.В., Зяблицкая Е.Ю. Ведущие тенденции заболеваемости раком молочной железы в Республике Крым. *Онкология*. 2024;13(4): 42-47. DOI: 10.17116/onkolog20241304142
40. Официальный сайт программы RUSSCO. Мутации генов *BRCA1* и *BRCA2*. Доступно по: [http://www.cancergenome.ru/mutations/BRCA1\\_2/](http://www.cancergenome.ru/mutations/BRCA1_2/).
41. VarSome The Human Genomics Community. Доступно по: <https://varsome.com/>
42. База данных dbSNP (NCBI). Доступно по: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs80357914>
43. База данных dbSNP (NCBI). Доступно по: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs80357609>
44. Iniesta M., Gorina M., Chiena L. Absence of *CHEK2*\*1100delC mutation in families with hereditary breast cancer in North America. *Cancer Genet Cytogenet*. 2010;15;202(2):136-40. DOI: 10.1016/j.cancergencyto.2010.07.124.
45. *CHEK2* Breast Cancer Case-Control Consortium. *CHEK2*\*1100delC and susceptibility to breast cancer: a collaborative analysis involving 10,860 breast cancer cases and 9,065 controls from 10 studies. *Am J Hum Genet*. 2004;74(6):1175-82. DOI: 10.1086/421251.
46. Cybulski C., Gorski B., Huzarski T., et al. *CHEK2* is a multiorgan cancer susceptibility gene. *Am J HumGenet*. 2004;75:1131–5. DOI: 10.1086/426403.
47. Osorio A., Rodriguez-Lopez R., Diez O., et al. The breast cancer low-penetrance allele 1100delC in the *CHEK2* gene is not present in Spanish familial breast cancer population. *Int J Cancer*. 2004;108:54–6. DOI:10.1002/ijc.11414.
48. Bermisheva M., Takhirova Z., Bogdanova N., Khusnutdinova E. Frequency of *CHEK2* gene mutations in breast cancer patients from Republic of Bashkortostan. *Molecular Biology*. 2014; 48(1):46–51. DOI:10.1134/s0026893314010026.
49. Zhang S., Phelan C., Zhang P., et al. Frequency of the *CHEK2* 1100delC mutation among women with breast cancer: an international study. *Cancer Res*. 2008;68(7):2154-7. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-07-5187.
50. Jalilvand M., Oloomi M., Najafipour R, et al. An association study between *CHEK2* gene mutations and susceptibility to breast cancer. *Comp Clin Path*. 2017;26(4):837-845. DOI: 10.1007/s00580-017-2455-x.
51. Соколенко А.П., Розанов М.Е., Митюшкина Н.В., и др. Наследственные мутации при ранних, семейных и билатеральных формах рака молочной железы у пациенток из России. *Сибирский онкологический журнал*. 2008;3:43-49.
52. Bał A., Janiszewska H., Junkiert-Czarnecka A. et al. A risk of breast cancer in women – carriers of constitutional *CHEK2* gene mutations, originating from the North – Central Poland. *Hered Cancer. Clin Pract*. 2014;12(1):10. DOI: 10.1186/1897-4287-12-10.
53. Dufault M., Betz B., Wappenschmidt B., et al. Limited relevance of the *CHEK2* gene in hereditary breast cancer. *Int J Cancer*. 2004;110(3):320-5. DOI: 10.1002/ijc.20073.
54. Bogdanova N., Enssen-Dubrowskaja N., Feshchenko S. et al. Association of two mutations in the *CHEK2* gene with breast cancer. *Int J Cancer*. 2005;116(2):263-6. DOI: 10.1002/ijc.21022.
55. Лабораторная служба Хеликс. Доступно по: <https://helix.ru/kb/item/18-139>
56. Sokolenko A.P., Rozanov M. E., Mitiushkina N. V., et al. Founder mutations in early-onset, familial and bilateral breast cancer patients from Russia. *Familial Cancer*. 2007;6:281–286 DOI 10.1007/s10689-007-9120-5.
57. Новикова Е.И., Боженко В.К., Кудинова Е.А., Солодкий В.А. Исследование влияния генетического варианта с.470T>C в гене *CHEK2* на повышение риска развития рака молочной железы у населения Российской Федерации. *Успехи молекулярной онкологии*. 2021;8(1):26-31. DOI: 10.17650/2313-805X-2021-8-1-26-31
58. Kilpivaara O., Alhopuro P., Vahteristo P., et al. *CHEK2* 1157T associates with familial and sporadic colorectal cancer. *J Med Genet*. 2006 Jul;43(7):e34. doi: 10.1136/jmg.2005.038331..
59. База данных ClinVar (NCBI). Доступно по: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/?term=rs45516100>.
60. Sluiter M., Mew S., Rensburg E. *PALB2* sequence variants in young South African breast cancer patients. *Fam Cancer*. 2009;8(4):347-53. DOI: 10.1007/s10689-009-9241-0.
61. Cecener G., Eskiler G., Egeli U., et al. Association of *PALB2* sequence variants with the risk of early-onset breast cancer in patients from Turkey. *Mol Biol Rep*. 2016;43(11):1273-1284. DOI: 10.1007/s11033-016-4061-4.
62. Thompson E., Goringe K., Rowley S., et al. Prevalence of *PALB2* mutations in Australian familial breast cancer cases and controls. *Breast Cancer Research*. 2015;17:111. DOI 10.1186/s13058-015-0627-7.

63. Bogdanova N., Sokolenko A., Iyevleva A. et al. *PALB2* mutations in German and Russian patients with bilateral breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2011;126:545–550. DOI: 10.1007/s10549-010-1290-4.

64. Haanpää M., Pylkäs K., Moilanen J., Winqvist R. Evaluation of the need for routine clinical testing of *PALB2* c.1592delT mutation in *BRCA* negative Northern Finnish breast cancer families. *BMC Medical Genetics.* 2013;14:82. DOI:10.1186/1471-2350-14-82.

65. Damiola F., Schultz I., Barjhoux L., et al. Mutation analysis of *PALB2* gene in French breast cancer families. *Breast Cancer Res Treat.* 2015;154(3):463-71. DOI: 10.1007/s10549-015-3625-7.

References

1. Cancer today. Available at: [https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-pie?v=2020&mode=population&mode\\_population=continents&population=900&populations=900&key=total&sex=2&cancer=20&type=0&statistic=5&prevalence=0&population\\_group=0&ages\\_group%5B%5D=0&ages\\_group%5B%5D=17&nb\\_items=7&group\\_cancer=1&include\\_nmssc=1&include\\_nmssc\\_other=1&half\\_pie=0&donut=0](https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-pie?v=2020&mode=population&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=total&sex=2&cancer=20&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=7&group_cancer=1&include_nmssc=1&include_nmssc_other=1&half_pie=0&donut=0).

2. Vmeste protiv raka. Informatsionno-analiticheskoye izdaniye [Together against cancer. Information and analytical publication]. Available at: <https://protiv-raka.ru/analytics/epidemiologiya-rmzhv-interaktivnyh-diagrammah/>. (In Russ.)

3. Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. Zlokachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii v 2020 godu (zabolevayemost' i smertnost') [Malignant neoplasms in Russia in 2020 (morbidity and mortality)]. M.: MNIOI im. P.A. Gertsena [Moscow: P.A. Herzen Institute of Medical Research], 2021. 252 p. (In Russ.)

4. Klinicheskiye rekomendatsii. Rak molochnoy zhelezy [Clinical practice guidelines. Breast cancer]. Available at: <https://oncology.ru/specialist/treatment/references/actual/379.pdf>. (In Russ.)

5. Lyubchenko L.N., Bateneva E.I., Vorotnikov I.K., et al. Nasledstvennyy rak molochnoy zhelezy: geneticheskaya i klinicheskaya geterogennost', molekulyarnaya diagnostika, khirurgicheskaya profilaktika v gruppakh riska [Hereditary breast cancer: genetic and clinical heterogeneity, molecular diagnostics, surgical prevention in risk groups]. *Uspehi molekulyarnoy onkologii* [Advances in molecular oncology]. 2014;1(2):16-25. (In Russ.)

6. Varol U., Kucukzeybek Y., Alacacioglu A., et al. *BRCA1* and *BRCA2*. *JBUON.* 2018; 23(4): 862-866.

7. Imyanitov E.N. Nasledstvennyy rak molochnoy zhelezy [Hereditary breast cancer]. *Prakticheskaya onkologiya* [Practical oncology]. 2010;11(4):258-266 (In Russ.)

8. oncoBRCA. Statistics. Available at: <https://oncobrc.org/stats>

9. Lyubchenko L.N., Portnoy S.M., Bryuzgin V.V., Garkavtseva R.F. Kliniko-molekulyarnyye aspekty nasledstvennogo raka molochnoy zhelezy [Clinical and molecular aspects of hereditary breast cancer]. *Molekulyarnaya meditsina* [Molecular Medicine]. 2007; 1: 8-15. (In Russ.)

10. MEDLINE. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>

11. Scopus. Available at: <https://www.scopus.com/search/form.uri?display>

12. Web of Science. Available at: [https://apps.webofknowledge.com/WOS\\_GeneralSearch](https://apps.webofknowledge.com/WOS_GeneralSearch)

13. ClinVar. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>

14. Cancer Tomorrow. Available at: <https://gco.iarc.fr/tomorrow/en>

15. Global cancer observatory. Available at: <https://gco.iarc.fr>

16. NCBI Entrez Gene. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene>

17. Ovarian cancer, pathology and homologous recombination deficiency. Available at: [https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-pie?v=2020&mode=population&mode\\_population=continents&population=900&populations=900&key=total&sex=2&cancer=20&type=0&statistic=5&prevalence=0&population\\_group=0&ages\\_group%5B%5D=14&ages\\_group%5B%5D=15&nb\\_items=7&group\\_cancer=1&include\\_nmssc=1&include\\_nmssc\\_other=1&half\\_pie=1&donut=0](https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-pie?v=2020&mode=population&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=total&sex=2&cancer=20&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=14&ages_group%5B%5D=15&nb_items=7&group_cancer=1&include_nmssc=1&include_nmssc_other=1&half_pie=1&donut=0)

18. Bit-Sava E.M., Belogurova M.B. Nasledstvennyy rak molochnoy zhelezy [Hereditary breast cancer]. *Sibirskiy onkologicheskii jurnal* [Siberian Journal of Oncology]. 2013;1:75–81. (In Russ.)

19. Bukharin D.G., Velichko S.A., Slonimskaya E.M., et al. Rol' mammografii v diagnostike «malykh» form raka molochnoy zhelezy, razvishegosya na fone fibrozno-kistoiznoy bolezni [The role of mammography in the diagnosis of «small» forms of breast cancer that developed against the background of fibrocystic disease]. *Sibirskiy onkologicheskii jurnal* [Siberian Journal of Oncology]. 2011;6: 10–13. (In Russ.)

20. Lyubchenko L.N., Bateneva E.I., Vorotnikov I.K., et al. Nasledstvennyy rak molochnoy zhelezy: geneticheskaya i klinicheskaya geterogennost', molekulyarnaya diagnostika, khirurgicheskaya profilaktika v gruppakh riska [Hereditary breast cancer: genetic and clinical heterogeneity, molecular diagnostics, surgical prevention in risk groups]. *Uspehi molekulyarnoy onkologii* [Advances in molecular oncology]. 2014;1(2):16-25. (In Russ.)

21. Pushkarev A.V., Menshikov K.V., Pushkarev V.A., et al. Rol' nasledstvennykh faktorov v patogeneze raka molochnoy zhelezy [The role of hereditary factors in the pathogenesis of breast cancer]. *Meditsinskiy vesnik Bashkortostana* [Medical Bulletin of Bashkortostan]. 2020; 15(2):70-78. (In Russ.)

22. Vashkolazhsky D.I., Mayakovskaya A.V., Kubyshkin A.V., Aliev K.A., Fomochkina I.I. Klinicheskaya znachimost' polimorfizma genov nasledstvennoy predispozitsii k raku molochnoy zhelezy i yaichnikov (obzor literatury) [Clinical significance of polymorphism of genes of hereditary predisposition to breast and ovarian cancer (literature review)]. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika* [Clinical laboratory diagnostics]. 2021;66(12):760-767. DOI:10.51620/0869-2084-2021-66-12-760-767. (In Russ.)

23. dbSNP database (NCBI). Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/?term=>

24. Casaubon J.T., Kashyap S., Regan J.P. *BRCA1* and *BRCA2* Mutations. 2023 Jul 23. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan.

25. Felix G., Zheng Y., Olopade O. Mutations in context: implications of *BRCA* testing in diverse populations. *Fam Cancer.* 2018;17(4):471-483. DOI: 10.1007/s10689-017-0038-2.

26. Diez O., Osorio A., Robledo M., et al. Prevalence of *BRCA1* and *BRCA2* Jewish mutations in Spanish breast cancer patients. *British Journal of Cancer.* 1999;79(7/8):1302-1303. DOI: 10.1038/sj.bjc.6690208.

27. Suter N., Ray R., Hu Y. et al. *BRCA1* and *BRCA2* Mutations in Women from Shanghai China. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2004;13(2):181-9. DOI: 10.1158/1055-9965.epi-03-0196.

28. Saxena S., Szabo C., Chopin S., et al. *BRCA1* and *BRCA2* in Indian breast cancer patients. *Hum Mutat.* 2002;20(6):473-4. DOI: 10.1002/humu.9082.

29. Farra C., Dagher C., Hamadeh L., et al. *BRCA* mutations in a cohort of Iraqi patients presenting to a tertiary referral center. *BMC Med Genet.* 2019;20(1):154. DOI: 10.1186/s12881-019-0885-9.

30. Southey M., Tesoriero A., Andersen C., et al. *BRCA1* mutations and other sequence variants in a population – based sample of Australian women with breast cancer. *British Journal of Cancer.* 1999; 79(1):34-39. DOI: 10.1038/sj.bjc.6690008.

31. Lavie O., Narod S., Lejbkowitz F., et al. Double heterozygosity in the *BRCA1* and *BRCA2* genes in the Jewish population. *Ann Oncol.* 2011;22(4):964-966. DOI: 10.1093/annonc/mdq460.

32. Martínez-Ferrandis J., Vega A., Chirivella I., et al. Mutational analysis of BRCA1 and BRCA2 in Mediterranean Spanish women with early-onset breast cancer: identification of three novel pathogenic mutations. *Hum Mutat.* 2003; Nov;22(5):417-8. DOI: 10.1002/humu.9188.
33. Liede A., Malik I. A., Aziz Z. Contribution of BRCA1 and BRCA2 Mutations to Breast and Ovarian Cancer in Pakistan. *Am. J. Hum. Genet.* 2002;71:595–606. DOI: 10.1086/342506.
34. Esteves V. F., Thuler L. C. S., Amêndola L. C. Prevalence of BRCA1 and BRCA2 gene mutations in families with medium and high risk of breast and ovarian cancer in Brazil. *Braz J Med Biol Res.* 2009; May;42(5):453-7. DOI: 10.1590/s0100-879x2009000500009.
35. Martin E., Sausen M., Joseph A., et al. BRCA1 E1644X: a deleterious mutation in an African American individual with early onset breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2009;113(2):393-5. DOI: 10.1007/s10549-008-9928-1.37.
36. oncoBRCA. Варианты. Available at: <https://oncobrcr.org/variants>
37. Brovkina O.I., Gordiev M.G., Enikeev R.F. Geny sistemy reparatsii: populyatsionnyye razlichiya nasledstvennykh tipov raka yaichnikov i molochnoy zhelezy, vyyavlyayemye metodom sekvenirovaniya novogo pokoleniya [Systems of reparation genes: population's differences of hereditary types of ovarian and breast cancers, detected by method Next Generation Sequencing]. *Opucholi jenskoj reproduktivnoi sistemu [Tumors of female reproductive system]*. 2017; 13: 61-67 (In Russ.).
38. Alekseenko V.V., Aliyev K.A., Maly K.D. Mutatsii genov BRCA pri nasledstvennom rake molochnoy zhelezy na territorii Kryma [BRCA gene mutations in hereditary breast cancer on the territory of Crimea]. *Voprosu onkologii [Oncology Issues]*. 2020; 66:5. DOI: 0.37469/0507-3758-2020-66-5-507-513. (In Russ.)
39. Aliyev K.A., Alekseenko V.V., Zyablitskaya E.Y. Veduschie tendentsii zabolevaemosti rakom molochnoi zelezi v Resp. Krum [The leading trends of illness of the breast cancer in Republic of Crimea]. *Onkologiya [Oncology]*. 2024;13(4): 42-47. DOI: 10.17116/onkolog20241304142. (In Russ.)
40. Official website of the RUSSCO program. Mutations of the BRCA1 and BRCA2 genes. Available at: [http://www.cancergenome.ru/mutations/BRCA1\\_2/](http://www.cancergenome.ru/mutations/BRCA1_2/).
41. VarSome The Human Genomics Community. Available at: <https://varsome.com/>
42. dbSNP database (NCBI). Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs80357914>
43. dbSNP database (NCBI). Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs80357609>
44. Iniesta M., Gorina M., Chiena L. Absence of CHEK2\*1100delC mutation in families with hereditary breast cancer in North America. *Cancer Genet Cytogenet.* 2010;15;202(2):136-40. DOI: 10.1016/j.cancergencyto.2010.07.124.
45. CHEK2 Breast Cancer Case-Control Consortium. CHEK2\*1100delC and susceptibility to breast cancer: a collaborative analysis involving 10,860 breast cancer cases and 9,065 controls from 10 studies. *Am J Hum Genet.* 2004;74(6):1175-82. DOI: 10.1086/421251.
46. Cybulski C., Gorski B., Huzarski T., et al. CHEK2 is a multiorgan cancer susceptibility gene. *Am J HumGenet.* 2004;75:1131–5. DOI: 10.1086/426403.
47. Osorio A., Rodriguez-Lopez R., Diez O., et al. The breast cancer low-penetrance allele 1100delC in the CHEK2 gene is not present in Spanish familial breast cancer population. *Int J Cancer.* 2004;108:54–6. DOI:10.1002/ijc.11414.
48. Bermisheva M., Takhirova Z., Bogdanova N., Khusnutdinova E. Frequency of CHEK2 gene mutations in breast cancer patients from Republic of Bashkortostan. *Molecular Biology.* 2014; 48(1):46–51. DOI:10.1134/s0026893314010026.
49. Zhang S., Phelan C., Zhang P., et al. Frequency of the CHEK2 1100delC mutation among women with breast cancer: an international study. *Cancer Res.* 2008;68(7):2154-7. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-07-5187.
50. Jalilvand M., Oloomi M., Najafipour R, et al. An association study between CHEK2 gene mutations and susceptibility to breast cancer. *Comp Clin Path.* 2017;26(4):837-845. DOI: 10.1007/s00580-017-2455-x.
51. Sokolenko A., Rozanov M., Mityushkina N., et al. Nasledstvennyye mutatsii pri rannikh, semeynykh i bilateral'nykh formakh raka molochnoy zhelezy u patsiyentok iz Rossii [Hereditary mutations in Russian patients with early, family and bilateral breast cancer]. *Sibirskiy onkologicheskii jurnal [Siberian Journal of Oncology]*. 2008;3:43–49. (In Russ.)
52. Bąk A., Janiszewska H., Junkiert-Czarnecka A. et al. A risk of breast cancer in women – carriers of constitutional CHEK2 gene mutations, originating from the North – Central Poland. *Hered Cancer. Clin Pract.* 2014;12(1):10. DOI: 10.1186/1897-4287-12-10.
53. Dufault M., Betz B., Wappenschmidt B., et al. Limited relevance of the CHEK2 gene in hereditary breast cancer. *Int J Cancer.* 2004;110(3):320-5. DOI: 10.1002/ijc.20073.
54. Bogdanova N., Enssen-Dubrowskaja N., Feshchenko S. et al. Association of two mutations in the CHEK2 gene with breast cancer. *Int J Cancer.* 2005;116(2):263-6. DOI: 10.1002/ijc.21022.
55. Helix Laboratory Service. Available at: <https://helix.ru/kb/item/18-139>
56. Sokolenko A.P., Rozanov M. E., Mitiushkina N. V., et al. Founder mutations in early-onset, familial and bilateral breast cancer patients from Russia. *Familial Cancer.* 2007;6:281–286 DOI 10.1007/s10689-007-9120-5.
57. Novikova E., Bozhenko V., Kudinova E., Solodky V.A. Issledovaniye vliyaniya geneticheskogo varianta c.470T>C v gene CHEK2 na povysheniye riska razvitiya raka molochnoy zhelezy u naseleniya Rossiyskoy Federatsii [Studying of the effect of the genetic variant c.470T>C in the CHEK2 gene on increasing the risk of breast cancer in the population of the Russian Federation]. *Uspehi moleculiarnoi onkologii [Advances in molecular oncology]*. 2021;8 (1):26-31. DOI: 10.17650/2313-805X-2021-8-1-26-31 (In Russ.)
58. Kilpivaara O., Alhopuro P., Vahteristo P., et al. CHEK2 I157T associates with familial and sporadic colorectal cancer. *J Med Genet.* 2006 Jul;43(7):e34. doi: 10.1136/jmg.2005.038331..
59. ClinVar database (NCBI). Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/?term=rs45516100>.
60. Sluiter M., Mew S., Rensburg E. PALB2 sequence variants in young South African breast cancer patients. *Fam Cancer.* 2009;8(4):347-53. DOI: 10.1007/s10689-009-9241-0.
61. Cecener G., Eskiler G., Egeli U., et al. Association of PALB2 sequence variants with the risk of early-onset breast cancer in patients from Turkey. *Mol Biol Rep.* 2016;43(11):1273-1284. DOI: 10.1007/s11033-016-4061-4.
62. Thompson E., Goringe K., Rowley S., et al. Prevalence of PALB2 mutations in Australian familial breast cancer cases and controls. *Breast Cancer Research.* 2015;17:111. DOI 10.1186/s13058-015-0627-7.
63. Bogdanova N., Sokolenko A., Iyevleva A. et al. PALB2 mutations in German and Russian patients with bilateral breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2011;126:545–550. DOI: 10.1007/s10549-010-1290-4.
64. Haanpää M., Pylkäs K., Moilanen J, Winqvist R. Evaluation of the need for routine clinical testing of PALB2 c.1592delT mutation in BRCA negative Northern Finnish breast cancer families. *BMC Medical Genetics.* 2013;14:82. DOI:10.1186/1471-2350-14-82.
65. Damiola F., Schultz I., Barjhoux L., et al. Mutation analysis of PALB2 gene in French breast cancer families. *Breast Cancer Res Treat.* 2015;154(3):463-71. DOI: 10.1007/s10549-015-3625-7.