

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2026-071>

Структура герминальных патогенных вариантов, выявленных по результатам полногеномного секвенирования, у пациентов с диагностированными злокачественными новообразованиями в Ямало-Ненецком автономном округе

А.П. Чернова¹, М.В. Макарова^{2,3}, М.С. Беленикин², А.А. Криныцина², О.В. Сагайдак², Е.Н. Куликова⁴, М.Т. Капланова², О.С. Мишина², М.В. Немцова^{2,5}

¹ ГБУЗ «Салехардская окружная клиническая больница»; Россия, 629001, Ямало-Ненецкий автономный округ, Салехард, ул. Мира, 39;

² Общество с ограниченной ответственностью «Эвоген»; Россия, 115191, Москва 4-й Рощинский проезд, 20, стр. 5;

³ ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Профсоюзная, 86;

⁴ ГБУЗ ЯНАО «Ноябрьская центральная городская больница»; Россия, 629806, Ямало-Ненецкий автономный округ, Ноябрьск, ул. Муравленко, 42-б;

⁵ ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова»; Россия, 115522, Москва, ул. Москворечье, 1;

Контакты: Мария Владимировна Макарова makarova@evogenlab.ru

Резюме

Введение: Наследственные опухолевые синдромы (НОС) представляют собой группу генетически обусловленных заболеваний, при которых значительно возрастает риск развития различных видов опухолей по сравнению с общепопуляционным. Выявление герминальных патогенных вариантов, связанных с повышенным риском развития злокачественных новообразований (ЗНО), имеет важное значение для их профилактики, своевременной диагностики и лечения. Научные исследования, проведенные на российских выборках пациентов с диагностированными ЗНО, позволяют определять генетические маркеры НОС, специфичные для различных этнических групп и выборок пациентов.

Цель исследования: анализ результатов полногеномного исследования 500 пациентов с ЗНО из Ямало-Ненецкого автономного округа (ЯНАО) для выявления герминальных вариантов, связанных с развитием НОС у онкологических пациентов, с описанием структуры и частоты полученных генетических вариантов.

Методы: с 2021 г. в ЯНАО реализуются исследовательские проекты по определению генетических вариантов, ассоциированных с НОС, с применением технологии полногеномного секвенирования. В данное исследование включены 500 пациентов с ЗНО, при соответствии минимум одному из критериев: 1) ранний возраст манифестации ЗНО; 2) наличие ЗНО самостоятельных (первичных) множественных локализаций; 3) наличие определенных гистологических и иммуногистохимических особенностей ЗНО; 4) отягощенный онкологический семейный анамнез. Для пациентов проводили полногеномное секвенирование ДНК, выделенной из лимфоцитов периферической крови. Выявленные варианты валидированы методом секвенирования по Сэнгеру.

Результаты: в результате проведенного полногеномного тестирования у 83 из 500 пациентов с ЗНО выявлены патогенные варианты (ПВ) в генах, связанных с канцерогенезом, что составляет 16,6%. В статье представлена структура выявленных ПВ в группах пациентов с опухолями молочной железы и яичников, у пациентов с колоректальным раком и ЗНО эндометрия, а также в гетерогенной группе пациентов с опухолями различного типа.

Заключение: впервые представлены результаты полногеномных исследований, проведенных в ЯНАО, проанализирована структура генетических вариантов у онкологических пациентов. Исследования генетических особенностей выборки пациентов ЯНАО позволяют не только выявить пациентов с повышенным риском развития рака, представить им профилактические меры и эффективное лечение, но и получить уникальную научную информацию, необходимую для разработки и адаптации молекулярно-генетических тестов с учетом особенностей выборки и международного опыта.

Ключевые слова: наследственные опухолевые синдромы (НОС), злокачественные новообразования (ЗНО), полногеномное секвенирование, патогенные варианты (ПВ), российская популяция, Ямало-Ненецкий автономный округ (ЯНАО)

Для цитирования: Чернова А.П., Макарова М.В., Беленикин М.С. и соавт. Структура герминальных патогенных вариантов, выявленных по результатам полногеномного секвенирования, у пациентов с диагностированными злокачественными

новообразованиями в Ямало-Ненецком автономном округе. Злокачественные опухоли 2026;16(1):33–48. DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2026-071>

Structure of germline pathogenic variants associated with hereditary cancer syndromes in patients with malignant neoplasms from the Yamalo-Nenets Autonomous Okrug based on whole-genome sequencing results

A. P. Chernova¹, M. V. Makarova^{2,3}, M. S. Belenikin², A. A. Krinitsina², O. V. Sagaydak², E. N. Kulikova⁴, M. T. Kaplanova², O. S. Mishina², M. V. Nemtsova^{2,5}

¹ Salekhard District Clinical Hospital; 39, Mira St., 629001 Salekhard, Yamalo-Nenets Autonomous Okrug, Russia

² Limited Liability Company “Evogen”; 20, Bld. 5, 4th Roshchinsky Passage, 115191 Moscow, Russia;

³ Russian Research Center of Roentgenology and Radiology, Ministry of Health of Russia; 86, Profsoyuznaya St., 117997 Moscow, Russia

⁴ Noyabrsk Central City Hospital; 42B, Muravlenko St., 629806 Noyabrsk, Yamalo-Nenets Autonomous Okrug, Russia;

⁵ Research Centre for Medical Genetics, 1, Moskvorcheye St., 115522 Moscow, Russia;

Contacts: Maria Vladimirovna Makarova makarova@evogenlab.ru

Abstract

Introduction: Hereditary cancer syndromes (HCS) represent a group of genetically determined diseases where the risk of developing various types of tumors is significantly higher compared to the general population. Identifying germline pathogenic variants (PVs) associated with an increased risk of tumor formation is crucial for prevention, diagnosis, and treatment of patients. Scientific studies conducted on Russian patients with malignant neoplasms (MNs) will help to identify genetic markers of HCS that are specific to different ethnic groups and patient samples.

Aim: To analyze the results of whole-genome sequencing (WGS) of 500 patients with MNs from the Yamalo-Nenets Autonomous Okrug (YNAO) and to identify germline variants associated with the development of HCS in oncology patients, along with a description of the structure and frequency of the genetic variants obtained.

Methods: Since 2021, unique scientific projects aimed at identifying genetic variants associated with HCS have been implemented in YNAO using WGS. This study included 500 patients with MNs meeting at least one of the following criteria: 1) early age at onset of MN; 2) multiple primary MNs; 3) certain histological and immunohistochemical characteristics of MNs; 4) a significant family cancer history. Whole-genome sequencing of DNA isolated from peripheral blood lymphocytes was performed.

Results: WGS results demonstrated that 83 out of 500 patients with MNs were found to have PVs in genes associated with carcinogenesis, accounting for 16.6%. This article presents the structure of the identified PVs in groups of patients with breast and ovarian cancers, patients with colorectal cancer and endometrial cancer, as well as in a heterogeneous group of patients with various tumor types.

Conclusion: We have published the WGS results from YNAO for the first time and analyzed the structure of the obtained genetic variants in oncology patients. Research on the genetic characteristics of the patients from YNAO not only helps to identify patients at increased risk of developing cancer, providing them with preventive measures and effective treatment but also generates unique scientific information necessary for the development and adaptation of molecular genetic tests considering the sample's peculiarities and international experience.

Key words: hereditary cancer syndromes, malignant neoplasms, whole-genome sequencing, pathogenic variants, Russian population, Yamalo-Nenets Autonomous Okrug

For citation: Chernova A.P., Makarova M.V., Belenikin M.S., et al. Structure of germline pathogenic variants associated with hereditary cancer syndromes in patients with malignant neoplasms from the Yamalo-Nenets Autonomous Okrug based on whole-genome sequencing results. Zlokachestvennye opuholi = Malignant Tumors 2026;16(1):33–48 (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2026-071>

ВВЕДЕНИЕ

Наследственные опухолевые синдромы (НОС) представляют собой группу генетически обусловленных заболеваний, при которых значительно возрастает риск развития различных видов опухолей, по сравнению с общепопуляционным. Наследственные (герминальные) патогенные варианты в генах, ассоциированных с канцерогенезом, могут являться причиной НОС и существенно повышать риск развития опухолей разного типа. Выявление патогенных генетических вариантов (ПВ), ассоциированных с повышенным риском развития злокачественных новообразований (ЗНО), имеет важное значение для эффективной профилактики, ранней диагностики и лечения. Выявление пациентов с повышенным риском развития опухолей дает возможность осуществления профилактических мероприятий, от наблюдения до превентивной хирургии, а также может влиять на подбор индивидуальной схемы лечения.

В последние годы в мире реализуются крупные научные инициативы по проведению полногеномных исследований, финансируемых государством, которые направлены на развитие современной персонализированной медицины. Австралия, Франция, Индия, Сингапур, Южная Корея и Великобритания объявили о своих научных проектах в области геномики, которые позволяют секвенировать от десятков тысяч до миллионов геномов здоровых людей и пациентов, имеющих различные заболевания [1]. Результаты, полученные в ходе реализации этих проектов, будут способствовать пониманию генетических особенностей различных этнических групп, развитию специфических диагностических тестов, созданию и применению таргетных лекарственных препаратов в рамках персонализированной медицины.

Российские исследования, посвященные молекулярно-генетической диагностике злокачественных новообразований (ЗНО), представляют особый интерес для определения генетических вариантов, связанных с развитием НОС у российских пациентов. Полученные результаты имеют значение как для отечественной науки — создание адаптированных и эффективных молекулярно-генетических тестов для пациентов многонациональной РФ, так и для исследователей в мире — возможность сравнения частот причинных вариантов в разных популяциях. Научные исследования, проведенные на российских выборках пациентов с ЗНО, позволяют выявлять герминальные генетические маркеры НОС, специфичные для различных этнических групп и выборок пациентов, а также определить пациентов и здоровых носителей с повышенным риском развития опухолей и совершенствовать подходы к их диагностике, наблюдению и лечению.

В настоящее время опыт изучения генетических особенностей российских пациентов с ЗНО ограничен. Одно из крупных исследований, включающее анализ данных генетического тестирования 3826 российских пациен-

тов с раком молочной железы (РМЖ), выявило высокий (30%) вклад генетического фактора в развитие данного заболевания, а также продемонстрировало особенности российского спектра мутаций. Существенным ограничением можно считать проведение молекулярно-генетического исследования только двух генов — *BRCA1* и *BRCA2*, у пациентов с РМЖ [2]. Другое большое исследование посвящено определению структуры герминальных патогенных вариантов генов *BRCA1/2*, выявленных при тестировании 1399 пациентов с раком яичников из 72 регионов России, с использованием количественной ПЦР и таргетного секвенирования нового поколения [3]. Одним из ограничений этого исследования авторы считают отсутствие информации об этнической принадлежности тестируемых пациентов и невозможности определить ПВ, специфические для различных этнических групп и выборок пациентов РФ.

В результате быстрого развития современных технологий в настоящее время секвенирование генома становится важным подходом, используемым для анализа генетических вариантов, ассоциированных с НОС, на больших выборках пациентов. Накопление массива генетических данных требует развития специализированных баз данных, учитывающих не только медицинские, но и популяционные особенности исследуемых пациентов [4]. Использование полногеномного секвенирования для онкологических пациентов значительно расширит возможности исследований и позволит получить более достоверные результаты.

С 2021 г. в Ямало-Ненецком автономном округе (ЯНАО) реализуются исследовательские проекты по определению генетических вариантов, ассоциированных с НОС, с использованием полногеномных технологий. По результатам проектов описаны нетипичные клинические случаи НОС у пациентов с ЗНО, а также представлены выявленные ранее не описанные герминальные генетические варианты различной клинической значимости [5,6]. Исследования генетических особенностей выборки онкологических пациентов ЯНАО позволяют не только выявлять пациентов с повышенным риском развития рака, предоставлять им профилактические меры и эффективное лечение, но и накапливать уникальную научную информацию по распределению генетических вариантов в этом территориальном округе, разрабатывать адаптированные с учетом особенностей выборки и международного опыта молекулярно-генетические тесты.

Целью представленной работы является анализ результатов полногеномного исследования 500 пациентов с ЗНО из ЯНАО для выявления герминальных вариантов, связанных с развитием НОС у онкологических пациентов, с описанием структуры и частоты полученных генетических вариантов.

Таблица 1. Половозрастные характеристики обследованных пациентов

Table 1. Age and gender characteristics of the examined patients

№ п/п	Возраст	Пол		Всего
		Мужской	Женский	
1	18–24	5	3	8
2	25–29	0	5	5
3	30–34	1	17	18
4	35–39	5	36	41
5	40–44	10	69	79
6	45–49	14	99	113
7	50–54	17	55	72
8	55–59	11	36	47
9	60–64	18	41	59
10	65–69	6	22	28
11	70–74	4	13	17
12	75–79	1	6	7
13	80–85	0	6	6
	Всего	93	407	500

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Характеристика пациентов

Проведена оценка структуры патогенных онкоассоциированных вариантов в выборке пациентов с ЗНО в ЯНАО, обследованных в 2021–2023 гг. В исследование включены 500 пациентов в возрасте 18 лет и старше с диагностированными ЗНО при соответствии минимум одному из нижеперечисленных критериев: 1) возраст пациента на момент диагностики ЗНО меньше 50 лет; 2) ЗНО самостоятельных (первичных) множественных локализаций; 3) наличие гистологических и иммуногистохимических особенностей ЗНО (в частности, тройной негативный фенотип РМЖ, колоректальный рак (КРР) с микросателлитной нестабильностью, медуллярный рак щитовидной железы); 4) отягощенный онкологический семейный анамнез: диагностированные ЗНО у родственников I и (или) II степени родства.

Общее число обследованных пациентов — 500, из них 407 женщин (81,4%) и 93 мужчин (18,6%). Возраст обследованных пациентов от 18 до 84 лет, средний возраст $50,5 \pm 9,2$ лет (табл. 1).

Важно отметить, что хотя обследованные пациенты являются жителями ЯНАО, выборка является недостаточной для целесообразности выделения из нее единичных пациентов, относящихся к коренным малочисленным народам севера (ненцы, ханты, коми, селькупы и др.), поэтому выборку пациентов, описанную в нашем исследовании, можно характеризовать как смешанную.

Таблица 2. Локализация первичных ЗНО у участников исследования

Table 2. Localization of primary malignant neoplasms in study participants

№ п/п	Локализация первичного ЗНО (в т. ч. составе ПМЗНО)	Всего пациентов	Процент (%) от общего числа пациентов
1	Молочная железа	190	37,5
2	Колоректальный рак	75	15
3	Шейка матки	35	7
4	Тело матки (эндометрий)	32	6,5
5	ЗНО дыхательной системы, включая гортань, легкие и бронхи	27	5,5
6	Кожа	27	5,5
7	Щитовидная железа	15	3
8	Почка	14	3
9	Яичники	10	2
10	Желудок	10	2
11	Пищевод	8	1,5
12	Мочевой пузырь	5	1
13	Поджелудочная железа	5	1
14	Другие локализации (лимфопрлиферативные заболевания, ЗНО без первичной выявленной локализации, ЗНО головного мозга, ЗНО гепатобилиарной системы)	47	9,5
	Всего	500	100

ЗНО — злокачественное новообразование; ПМЗНО — первично-множественные злокачественные новообразования

Данные о локализации первичных опухолей у исследуемых пациентов представлены в таблице 2.

Самая многочисленная группа включала 190 пациентов, имеющих первичное ЗНО молочной железы; 75 пациентов составили группу с локализацией опухоли в колоректальной области, группа пациентов с первично-множественными злокачественными новообразованиями (ПМЗНО) составила 39 пациентов. Остальные 164 пациента имели различные локализации первичных опухолей, распределение пациентов по локализациям ЗНО показано в таблице 2. Все пациенты, включенные в проект, прошли предварительное консультирование у врача-онколога и (или) генетика с целью сбора семейного онкологического анамнеза.

Полногеномное секвенирование

Выделение ДНК проводилось из 200 мкл лейкоцитарного кольца периферической крови с использованием

набора QIAamp DNA blood Mini Kit (QIAGEN, Germany) по стандартному протоколу производителя. Качественная и количественная оценка проводилась спектрофотометрически и флуориметрически соответственно.

Полногеномное секвенирование проводилось с использованием реагентов и оборудования производства MGI (Китай). Для приготовления библиотек фрагментов использовалось MGIEasy FS PCR-Free DNA Library Prep (MGI, Китай). Все этапы работы, включая парноконцевое (2x150 п. о.) секвенирование, проводились в соответствии со стандартными протоколами производителя. Средняя глубина прочтения — 30x. Поиск вариантов нуклеотидной последовательности проводился с использованием аппаратного комплекса EVA Pro (Эвоген, Россия). EVA Pro представляет собой вычислительный узел для проведения биоинформатического анализа первичных данных полногеномного секвенирования с формированием файлов в формате vcf (variant call format), содержащих выявленные варианты нуклеотидной последовательности. Среднее число выявленных вариантов нуклеотидной последовательности — около 4,5 млн на образец. Дальнейшее клиническое аннотирование — поиск целевых вариантов нуклеотидной последовательности, проводился в первую очередь среди онкоассоциированных генов. Для оценки популяционных частот выявленных вариантов использовалась база данных gnomAD (<https://gnomad.broadinstitute.org/>). Оценка клинической значимости выявленных генетических вариантов проводилась с использованием автоматизированного биоинформатического алгоритма ООО «Эвоген», специализированных баз данных (OMIM — Online Mendelian Inheritance in Man <https://omim.org/>, NCBI — National Center for Biotechnology Information <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>, VarSome — The Human Genomics Community <https://varsome.com/>, ACMG — American College of Medical Genetics and Genomics <https://www.acmg.net/>) и данных научной литературы. В процессе исследования анализировались патогенные, вероятно патогенные варианты и варианты с неопределенной клинической значимостью (VUS) в онкоассоциированных генах; варианты, классифицированные по различным критериям как нейтральные (доброкачественные, вероятно доброкачественные), в анализ не включались.

Все выявленные генетические варианты, репортируемые в заключение, валидированы референсным методом (секвенирование по Сэнгеру).

При формировании заключения по результатам полногеномного секвенирования использовалось «Руководство по интерпретации данных последовательности ДНК человека, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS) (редакция 2018, версия 2)».

В случае выявления патогенного или вероятно патогенного варианта в онкоассоциированном гене по результатам полногеномного секвенирования проводилась оценка его каузативности: сопоставление результатов исследования с клинико-анамнестическими данными. Такая оценка

позволяет выделить следующие группы пациентов с ЗНО и патогенными вариантами:

- пациенты с верифицированными (подтвержденными) НОС;
- пациенты-носители патогенных и вероятно патогенных вариантов, ассоциированных с повышенным риском развития ЗНО;
- пациенты-носители патогенных вариантов в онкоассоциированных генах с неустановленной (недоказанной) каузативностью.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В результате проведения полногеномного тестирования у пациентов с ЗНО патогенные варианты выявлены у 83 из 500 пациентов, что составляет 16,6%. Клинические характеристики опухолей, пол и возраст пациентов и выявленные у них патогенные варианты представлены в таблице 3.

В рамках полногеномного секвенирования анализировались варианты как в кодирующих областях генома, так и глубокие интронные варианты, протяженные делеции/инсерции, однако в данной работе представлены только выявленные патогенные и вероятно патогенные экзонные варианты, поскольку в исследованной выборке не выявлены клинически значимые варианты в некодирующих областях генома и структурные варианты.

Всего в исследовании выявлен 91 патогенный вариант в генах, связанных с развитием опухолей. У 8 пациентов определено по два ПВ: у четырех пациентов с РМЖ и четырех пациентов с колоректальным раком. Структура генов, в которых выявлены ПВ у пациентов с различными типами ЗНО, представлена в таблице 4.

Структура выявленных патогенных вариантов у пациентов с диагностированными ЗНО молочной железы и яичников

Наибольшее число ПВ — 39 (включая повторяющиеся), выявлено у 35 пациентов с РМЖ, эта группа пациентов была самая многочисленная ($n = 190$). Всего герминальные патогенные варианты выявлены у 18,4% (35/190) пациентов с РМЖ. Мутации в гене *BRCA1* выявлены у 20 пациентов с РМЖ, мутации в гене *BRCA2* — у 5 пациентов. Среди патогенных вариантов в гене *BRCA1* у пациентов с РМЖ наиболее часто определяли мутацию rs80357906 — 10 пациентов. Этот вариант также выявили у двух пациенток с ПМЗНО — при локализации опухоли в обеих молочных железах, а также при локализации опухоли в молочной железе и яичниках. Вариант является «мутацией основателя» у российских пациентов и входит в панель для тестирования наиболее частых мутаций в России методом ПЦР, которая включает мутации *BRCA1*:5382insC

Таблица 3. Выявленные патогенные варианты у пациентов с ЗНО

Table 3. Identified pathogenic variants in patients with malignant neoplasms

№		Диагноз	Ген	Замена (hg38)	(rs)	
РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ						
1	Ж	41	PMЖ T2N0M0, IIa ст., II кл. группа, ЭР-позитивный, HER2/неу-позитивный. Инвазивная неспецифическая карцинома, G2	ATM	(NM_000051.4): c.4407_4408del (p.Thr1471PhefsTer19)	-
2	Ж	42	PMЖ pT3N2aM0, IIIa ст., II кл. группа, ЭР-, ПР-позитивный, HER2/неу-негативный. Инвазивный рак неспецифического типа, G2	ATM	(NM_000051.4): c.6095G>A (p.Arg2032Lys)	rs139770721
3	Ж	45	PMЖ T2N0M0, II ст. Дольковый рак, G2	ATM	(NM_000051.4): c.5497-1G>A (NM_000051.4): c.6867dup (p.Glu2290Ter)	rs876660245 rs1555119834
4	Ж	39	PMЖ T2N0M0, IIa ст. Инфильтрирующий протоковый рак	BRCA1	(NM_007300.4): c.181T > G (p.Cys61Gly)	rs28897672
5	Ж	58	PMЖ T2N1M0, II ст. Инфильтрирующий протоковый рак, G2	BRCA1	(NM_007300.4): c.1612C>T (p.Gln538Ter)	rs80356893
6	Ж	36	PMЖ T2N1M0, IIb ст. Инвазивная карцинома, G3	BRCA1	(NM_007300.4): c.116G>A (p.Cys39Tyr)	rs80357498
7	Ж	48	PMЖ T1cN0M0. Инвазивная карцинома, G1	BRCA1	(NM_007300.4): c.1961del (p.Lys654SerfsTer47)	rs80357522
8	Ж	39	PMЖ T2N1M0, IIb ст. Протоковый рак, G2	BRCA1	(NM_007300.4): c.5329dup (p.Gln1777ProfsTer74)	rs80357906
9	Ж	40	PMЖ T4bN1M0, IIIb ст. Инфильтрирующий протоковый рак	BRCA1	(NM_007300.4): c.5329dup (p.Gln1777ProfsTer74)	rs80357906
10	Ж	41	PMЖ T2N1M0, IIb ст. Инфильтрирующий протоковый рак	BRCA1	(NM_007300.4): c.5329dup (p.Gln1777ProfsTer74)	rs80357906
11	Ж	44	PMЖ T2N0M0, IIa ст., II кл. группа, HER2/неу-негативный. Инфильтрирующий протоковый рак	BRCA1	(NM_007300.4): c.5329dup (p.Gln1777ProfsTer74)	rs80357906
12	Ж	47	PMЖ T2N1M0, IIb ст. Инфильтративная протоковая карцинома	BRCA1	(NM_007300.4): c.5329dup (p.Gln1777ProfsTer74)	rs80357906
13	Ж	48	PMЖ TxNxMx, IV ст. Инфильтрирующий протоковый рак, G1	BRCA1	(NM_007300.4): c.5329dup (p.Gln1777ProfsTer74)	rs80357906
14	Ж	48	PMЖ T4dN1M0, IIIb ст. Инфильтрирующий протоковый рак, G2	BRCA1	(NM_007300.4): c.5329dup (p.Gln1777ProfsTer74)	rs80357906
15	Ж	48	PMЖ T2N1M0, IIb ст. Инфильтрирующий протоковый рак	BRCA1	(NM_007300.4): c.5329dup (p.Gln1777ProfsTer74)	rs80357906
16	Ж	49	PMЖ T2N1M0, IIb ст. Инфильтрирующий протоковый рак	BRCA1	(NM_007300.4): c.5329dup (p.Gln1777ProfsTer74)	rs80357906
17	Ж	40	PMЖ T2N0M0, IIa ст., Инфильтрирующий протоковый рак, G3	BRCA1	(NM_007300.4): c.68_69del (p.Glu23ValfsTer17)	rs80357914
18	Ж	39	PMЖ T1bN0M0, Ia ст. Инфильтрирующий протоковый рак	BRCA1	(NM_007300.4): c.5256 + 1G>A	rs80358004
19	Ж	40	PMЖ T1bN0M0, Ia ст. Инфильтрирующий протоковый рак, G2	BRCA1	(NM_007300.4): c.5256 + 1G>A	rs80358004

№		Диагноз	Ген	Замена (hg38)	(rs)	
20	Ж	36	PMЖ T2N1M0, IIb ст., HER2/неу-позитивный. Инвазивный рак	<i>BRCA1</i>	(NM_007300.4): c.3143del (p.Gly1048ValfsTer14)	rs886040100
21	Ж	64	PMЖ T2N1M0, IIb ст. Инвазивная аденокарцинома	<i>BRCA1</i>	(NM_007300.4): c.4935del (p.Tyr1646IlefsTer8)	-
22	Ж	59	PMЖ T2N2M0, IIIa ст. Инфильтрирующий рак	<i>BRCA2</i>	(NM_000059.4): c.469_470del (p.Lys157ValfsTer25)	rs397507739
23	Ж	42	PMЖ T4N3M0, IIIc ст. Инфильтрирующий протоковый рак, G2	<i>BRCA2</i>	(NM_000059.4): c.8363G>A (p.Trp2788Ter)	rs80359080
24	Ж	44	PMЖ T2N1M0, IIb ст., HER2/неу-позитивный. Инвазивный рак	<i>BRCA2</i>	(NM_000059.4): c.1888_1889insAA (p.Thr630LysfsTer15)	rs80359314
25	Ж	41	PMЖ T2N0M0, IIa ст. Инвазивный протоковый рак	<i>BRCA2</i>	(NM_000059.4): c.5351dup (p.Asn1784LysfsTer3)	rs80359507
26	Ж	31	PMЖ T2N0M0, II ст. Инфильтрирующий протоковый рак	<i>BRCA2</i>	(NM_000059.4): c.5722_5723del (p.Leu1908ArgfsTer2)	rs80359530
27	Ж	58	PMЖ T3N0M0, II ст. Инфильтрирующий протоковый рак	<i>FANCM</i>	(NM_020937.4): c.5101C>T (p.Gln1701Ter)	rs147021911
28	Ж	48	PMЖ T1cN0M0, Ia ст., HER2/неу-позитивный. Инвазивная карцинома	<i>FANCM</i>	(NM_020937.4): c.1972C>T (p.Arg658Ter)	rs368728266
29	Ж	46	PMЖ T1cN1M0, IIa ст. Инфильтрирующий протоковый рак	<i>MSH3</i>	(NM_002439.5): c.2686G > T (p.Gly896Ter)	rs777054839
30	Ж	48	PMЖ T1N0M0, I ст. Дольковый рак	<i>NBN</i>	(NM_002485.5): c.657_661del (p.Lys219AsnfsTer16)	rs587776650
31	Ж	45	PMЖ T2N0M0, IIa ст. Инвазивный протоковый рак	<i>BRCA1</i>	(NM_007300.4): c.5329dup (p.Gln1777ProfsTer74)	rs80357906
32	Ж	47	PMЖ T1bN0M0, I ст. Люминальный A тип. Инвазивный рак неспецифического типа	<i>NTHL1</i>	(NM_002528.6): c.244C>T (p.Gln82Ter)	rs150766139
33	Ж	42	PMЖ T2N1M0, IIIa ст.	<i>PALB2</i>	(NM_024675.4): c.759del (p.Ser254GlnfsTer25)	rs1060499830
				<i>RAD50</i>	(NM_005732.4): c.2947_2950del (p.Val983Ter)	rs1233959733
34	Ж	63	PMЖ T2N3bM0, III ст.	<i>PALB2</i>	(NM_024675.4): c.759del (p.Ser254GlnfsTer25)	rs1060499830
				<i>RAD50</i>	(NM_005732.4): c.2947_2950del (p.Val983Ter)	rs1233959733
35	Ж	40	PMЖ T1bN0M0, Ia ст. Инфильтрирующий протоковый рак	<i>BRCA1</i>	(NM_007300.4): c.5180G>A (p.Gly1727Glu)	rs80356860
				<i>CHEK2</i>	(NM_007194.4): c.1100del (p.Thr367MetfsTer15)	rs555607708
ЗНО ЯИЧНИКОВ						
1	Ж	53	РЯ T2N1M0. Папиллярная аденокарцинома	<i>BRCA1</i>	(NM_007300.4): c.181T > G (p.Cys61Gly)	rs28897672
2	Ж	48	РЯ T3cN0M1, IV ст. Папиллярная аденокарцинома, G2	<i>BRCA1</i>	(NM_007300.4): c.5574G>A (p.Trp1858Ter)	rs80356914
3	Ж	59	РЯ T2aN0M0, IIa ст. Переходноклеточный рак, G3	<i>BRCA1</i>	(NM_007300.4): c.3268C>T (p.Gln1090Ter)	rs80357402

№		Диагноз	Ген	Замена (hg38)	(rs)	
4	Ж	39	РЯ Т2bN1M0, IIIa ст. Серозная аденокарцинома, G3	<i>BRCA1</i>	(NM_007300.4): c.5329dup (p.Gln1777ProfsTer74)	rs80357906
5	Ж	62	РЯ Т3cN0M0, IIIc ст. Серозная аденокарцинома яичников, G3	<i>BRCA1</i>	(NM_007300.4): c.5329dup (p.Gln1777ProfsTer74)	rs80357906
6	Ж	64	РЯ Т3cN0M0, III ст. Аденокарцинома	<i>RAD51D</i>	(NM_002878.4): c.757C>T (p.Arg253Ter)	rs137886232
КОЛОРЕКТАЛЬНЫЙ РАК						
1	М	65	ЗНО ректосигмоидного соединения Т3N2M0, IIIa ст. Аденокарцинома кишечного типа	<i>BLM</i>	(NM_001287248.2): c.517C>T (p.Gln173Ter)	rs200389141
				<i>NBN</i>	(NM_002485.5): c.657_661del (p.Lys219AsnfsTer16)	rs587776650
2	М	54	ЗНО печеночного изгиба ободочной кишки Т3N2M1, IV ст.	<i>BRCA1</i>	(NM_007300.4): c.66dup (p.Glu23ArgfsTer18)	rs80357783
				<i>NTHL1</i>	(NM_002528.6): c.244C>T (p.Gln82Ter)	rs150766139
3	М	58	ЗНО поперечной ободочной кишки Т3N1M0, IIIb ст.	<i>BRCA1</i>	(NM_007300.4): c.5224C>T (p.Gln1742Ter)	rs878854957
4	М	72	ЗНО сигмовидной кишки Т4N1M1, IV ст. Аденокарцинома	<i>CHEK2</i>	(NM_007194.4): c.1100del (p.Thr367MetfsTer15)	rs555607708
5	Ж	37	ЗНО восходящего отдела ободочной кишки Т4N0M0, IIb ст. Умеренно дифференцированная аденокарцинома	<i>MLH1</i>	(NM_000249.3): c.350C>T (p.Thr117Met)	rs63750781
6	Ж	43	ЗНО ректосигмоидного отдела толстой кишки рТ3N1aM1, IVa ст., II кл. группа. Инвазивная муцинозная аденокарцинома, G2, MSI-H	<i>MLH1</i>	(NM_000249.3): c.350C>T (p.Thr117Met)	rs63750781
7	М	48	ЗНО восходящего отдела ободочной кишки рТ4bN1bM1, IVb ст., II кл. группа. Низкодифференцированная аденокарцинома. KRAS mut, MSI-H	<i>MSH2</i>	(NM_000251.2): c.1906G > C (p.Ala636Pro)	rs63750875
				<i>BRCA2</i>	(NM_000059.4):c.6644_6647del (p.Tyr2215SerfsTer13)	rs80359616
8	Ж	71	ЗНО ректосигмоидного соединения Т4aN0M0, IIb ст. Аденокарцинома, G1	<i>PMS2</i>	(NM_000535.5): c.861_864del (p.Arg287SerfsTer19)	rs267608154
9	Ж	42	ЗНО ободочной кишки Т3N1cM0, III ст.	<i>PMS2</i>	(NM_000535.5): c.631C>T (p.Arg211Ter)	rs760228510
10	Ж	35	ЗНО сигмовидной кишки Т2N0M0, I ст. Аденокарцинома	<i>RAD51C</i>	(NM_058216.3): c.905-2_905-1del	rs587781995
11	Ж	45	ЗНО сигмовидной кишки Т4N1M1, метастазы в кости, легкие, брюшину, IV ст. Аденокарцинома	<i>RECQL4</i>	(NM_004260.4): c.1048_1049del (p.Arg350GlyfsTer21)	rs746636748
12	Ж	43	ЗНО прямой кишки рТ4N0M0, IIb ст. Аденокарцинома	<i>ATM</i>	(NM_000051.4): c.8615_8616del (p.His2872ArgfsTer8)	rs1232259438
				<i>CHEK2</i>	(NM_007194.4): c.1100del (p.Thr367MetfsTer15)	rs555607708
ЗНО ТЕЛА МАТКИ (ЭНДОМЕТРИЯ)						
1	Ж	48	ЗНО тела матки (эндометрия) Т1aN0M0, I ст., G2	<i>FAN1</i>	(NM_014967.5): c.929C > G (p.Ser310Ter)	rs201220536

№		Диагноз	Ген	Замена (hg38)	(rs)	
2	Ж	50	ЗНО эндометрия T3aN2M0, IIIc ст. Аденокарцинома	<i>MSH2</i>	(NM_000251.3): c.2633_2634del (p.Glu878AlafsTer3)	rs63751618
ПМЗНО						
1	Ж	57	ПМЗНО: 1) ЗНО правой молочной железы pT2N0M0, II ст., инфильтративный протоковый рак; 2) ЗНО яичников cT3cN0M0, III ст., серозная карцинома яичников	<i>BRCA1</i>	(NM_007300.4): c.4752C>G (p.Tyr1584Ter)	rs80357433
2	Ж	47	ПМЗНО: 1) РМЖ T2N1M0, IIb ст. Инвазивный рак молочной железы. 2) Рак яичников T2cN0M0. Серозная карцинома	<i>BRCA1</i>	(NM_007300.4): c.5329dup (p.Gln1777ProfsTer74)	rs80357906
3	Ж	60	ПМЗНО: 1) ЗНО правой молочной железы T2N1M0; 2) ЗНО левой молочной железы T1N0M0. Инвазивная карцинома	<i>BRCA1</i>	(NM_007300.4): c.5329dup (p.Gln1777ProfsTer74)	rs80357906
4	Ж	63	ПМЗНО: 1) ЗНО прямой кишки T4aN0M0, IIb ст.; 2) ЗНО кожи (меланома) T1N0M0	<i>CHEK2</i>	(NM_007194.4): c.319 + 2T > A	rs587782401
5	Ж	64	ПМЗНО: 1) ЗНО молочной железы, T2N1M0, IIIb ст.; 2) ЗНО кожи, базалиома	<i>FANCM</i>	(NM_020937.4): c.1972C>T (p.Arg658Ter)	rs368728266
6	Ж	64	ПМЗНО: 1) ЗНО молочной железы. Инфильтрирующий протоковый рак; 2) ЗНО ректосигмоидного соединения толстой кишки. Аденокарцинома	<i>MSH3</i>	(NM_002439.5): c.2319-1G>A	rs866260675
7	Ж	45	ПМЗНО: 1) ЗНО кожи спины T1N0M0, I ст., III кл. группа, базалиома; 2) ЗНО щитовидной железы T1N0M0, I ст., III кл. группа	<i>MUTYH</i>	(NM_001128425.1):c.1103G>A (p.Gly368Asp)	rs36053993
8	М	64	ПМЗНО: 1) ЗНО восходящего отдела ободочной кишки, муцинозная аденокарцинома; 2) ЗНО предстательной железы, ацинарная аденокарцинома	<i>MUTYH</i>	(NM_001128425.1):c.1103G>A (p.Gly368Asp)	rs36053993
9	М	64	ПММР: 1) ЗНО гортани, плоскоклеточный ороговевающий рак; 2) ЗНО легкого, низкодифференцированная аденокарцинома	<i>TP53</i>	(NM_000546.6): c.637C>T (p.Arg213Ter)	rs397516436
РАЗЛИЧНЫЕ ТИПЫ ЗНО						
1	Ж	71	ЗНО кожи (меланома) TxN3bM0, III ст.	<i>BLM</i>	(NM_001287246.2):c.2207_2212delATCTGA insTAGATTC (p.Tyr736LeufsTer5)	rs113993962
2	М	43	ЗНО кожи (меланома)	<i>CHEK2</i>	(NM_007194.4): c.1100del (p.Thr367MetfsTer15)	rs555607708
3	Ж	64	ЗНО кожи T4bN0M0, IIIb ст. Злокачественная меланома, G1	<i>MUTYH</i>	(NM_001128425.1):c.1103G>A (p.Gly368Asp)	rs36053993
4	Ж	62	ЗНО щитовидной железы T3N0M0, III ст. Папиллярная аденокарцинома	<i>CHEK2</i>	(NM_007194.4): c.1100del (p.Thr367MetfsTer15)	rs555607708
5	М	56	ЗНО правой почки T1N0M0, I ст.	<i>FAN1</i>	(NM_014967.5): c.1741del (p.Arg581GlufsTer32)	-
6	Ж	52	ЗНО кожи, базалиома	<i>FAN1</i>	(NM_014967.5): c.2245C>T (p.Arg749Ter)	rs387907279
7	М	54	ЗНО желудка T3N2M0, IIIb ст. Аденокарцинома, нейроэндокринный рак, G3	<i>FANCA</i>	(NM_000135.4): c.3788_3790del (p.Phe1263del)	rs397507553
8	Ж	41	ЗНО кожи, базалиома	<i>FANCD2</i>	(NM_001319984.2):c.904C>T (p.Arg302Trp)	rs121917787
9	Ж	47	ЗНО шейки матки T2aN1M0, IIIb ст. Плоскоклеточный рак	<i>FANCD2</i>	(NM_001319984.2):c.3803G>A (p.Trp1268Ter)	rs757499508
10	Ж	31	ЗНО шейки матки cT1N0M0, Ia ст. Плоскоклеточная карцинома	<i>FANCM</i>	(NM_020937.4): c.5101C>T (p.Gln1701Ter)	rs147021911

№		Диагноз	Ген	Замена (hg38)	(rs)	
11	Ж	45	ЗНО щитовидной железы, папиллярный рак	<i>NTHL1</i>	(NM_002528.6): c.244C>T (p.Gln82Ter)	rs150766139
12	Ж	55	ЗНО соединительной и мягких тканей. Дермато-фибросаркома	<i>NTHL1</i>	(NM_002528.6): c.244C>T (p.Gln82Ter)	rs150766139
13	М	56	Рак пищевода T1N0M0, I ст. Плоскоклеточный рак	<i>NTHL1</i>	(NM_002528.6): c.244C>T (p.Gln82Ter)	rs150766139
14	М	61	ЗНО верхней стенки носоглотки T2N2M0, III ст. Низкодифференцированный рак	<i>NTHL1</i>	(NM_002528.6 c.244C>T (p.Gln82Ter)	rs150766139
15	М	67	Рак предстательной железы T4NxM1. Аденокарцинома	<i>NTHL1</i>	(NM_002528.6): c.244C>T (p.Gln82Ter)	rs150766139
16	Ж	52	Рак шейки матки pT3bN0M0, IIb ст. Плоскоклеточный неороговевающий рак	<i>PMS2</i>	(NM_000535.5): c.2192_2196del (p.Leu731CysfsTer3)	rs63750695
17	Ж	42	Рак шейки матки T2bN0M0, IIb ст. Плоскоклеточный неороговевающий рак	<i>TNFRSF13B</i>	(NM_012452.3): c.95_96dup (p.Ser33AspfsTer52)	–
18	М	40	ЗНО мочевого пузыря T1N0M1, метастазы в кости. Уротелиальная карцинома, G3	<i>LZTR1</i>	(NM_006767.4): c.963G>A (p.Trp321Ter)	–
19	Ж	53	ЗНО поджелудочной железы T3N1M0, III ст. Аденокарцинома	<i>ATM</i>	(NM_000051.4): c.6572 + 1G>A	rs587779856

РМЖ — рак молочной железы; РЯ — рак яичников; ЗНО — злокачественное новообразование; ПМЗНО — первично-множественные злокачественные новообразования.

Жирным выделены каузативные генетические варианты, ассоциация которых с фенотипом (риском развития конкретных злокачественных новообразований) доказана.

(rs80357906), 4153delA (rs80357711), Cys61Gly (rs28897672), 3819delGTA AAA (rs80357609), 185delAG (rs80357713), 3875delGTCT (rs80357868), 2080delA (rs80357522) и *BRCA2*:6174delT (rs80359550) [7].

Кроме варианта rs80357906 в гене *BRCA1* выявлены и другие варианты: rs28897672, rs80356893, rs80357498, rs80357522, rs80357914, rs80358004 (встретился у двух пациентов), rs886040100, rs80356860, при этом только два из них — rs28897672 и rs80357522, входят в панель «частых» мутаций. Один из выявленных вариантов у пациентки с РМЖ ранее не описан (NM_007300.4):c.4935del (p.Tyr1646IlefsTer8). Еще один ПВ в гене *BRCA1* определен у пациентки с ПМЗНО (РМЖ + РЯ), который тоже не входит в панель «частых» мутаций. В группе пациентов с РЯ вывели 5 ПВ в гене *BRCA1* — rs28897672, rs80356914, rs80357402, rs80357906, rs137886232.

В гене *BRCA2* у пациентов с РМЖ определены 5 ПВ: rs397507739, rs80359080, rs80359314, rs80359507, rs80359530, при этом мутаций из панели «частых» в нашем исследовании не встретилось.

Кроме ПВ в генах *BRCA1/2* у пациентов с РМЖ выявлены 4 мутации в гене *ATM* (rs139770721, rs876660245, rs1555119834), причем один из вариантов ранее не описан (NM_000051.4):c.4407_4408del (p.Thr1471PhefsTer19). Также в группе РМЖ определены герминальные ПВ в генах *FANCM*, *MSH3*, *NBN*, *NTHL1*, *PALB2*, *RAD50*, *CHEK2*, а у пациентов с РЯ — в гене *RAD51D*.

У 4 пациентов с РМЖ выявлено по два ПВ (табл. 3). У пациентки 45 лет выявлены два варианта в гене *ATM* (rs876660245, rs1555119834), у пациентки 40 лет — ПВ в генах *BRCA1* (rs80356860) и *CHEK2* (rs555607708). У двух родственниц пациенток с РМЖ — матери (63 г.) и дочери (42 г.), выявлены два варианта — в генах *PALB2* (rs1060499830) и *RAD50* (rs1233959733). Учитывая наследование и распределение вариантов в семье, можно предположить материнское происхождение ПВ.

Структура выявленных патогенных вариантов у пациентов с диагностированными колоректальным раком и раком эндометрия

Всего в группе колоректального рака ПВ выявлены у 12 из 75 пациентов (16%), мутации — в генах *BLM* (rs200389141), *NBN* (rs587776650), *BRCA1* (rs80357783 rs878854957), *BRCA2* (rs80359616), *NTHL1* (rs150766139), *CHEK2* (rs555607708), *MLH1* (rs63750781), *MSH2* (rs63750875), *PMS2* (rs267608154, rs760228510), *RAD51C* (rs587781995), *RECQL4* (rs746636748), *ATM* (rs1232259438). У пациентов с ЗНО эндометрия ПВ выявлены в генах *FAN1* (rs201220536), *MSH2* (rs63751618).

У четырех пациентов с КРР выявлено по два патогенных герминальных варианта для каждого пациента. У мужчины 64 лет с опухолью ректосигмоидного соединения выявили ПВ в генах *BLM* (NM_001287248.2):

Таблица 4. Структура генов, в которых выявлены ПВ у пациентов с различными типами ЗНО

Table 4. Structure of genes in which PVs were identified in patients with different types of malignant neoplasms

Гены/локализация первичной опухоли	РМЖ	РЯ	КРР	РЭ	ПМЗНО	Другие типы ЗНО	Всего ПВ
<i>ATM</i>	4	–	1	–	–	1	6
<i>BRCA1</i>	20	5	2	–	3	–	30
<i>BRCA2</i>	5	–	1	–	–	–	6
<i>BLM</i>	–	–	1	–	–	1	2
<i>CHEK2</i>	1	–	2	–	1	2	6
<i>PALB2</i>	2	–	–	–	–	–	2
<i>RAD50</i>	2	–	–	–	–	–	2
<i>RAD51C</i>	–	–	1	–	–	–	1
<i>RAD51D</i>	–	1	–	–	–	–	1
<i>FAN1</i>	–	–	–	1	–	2	3
<i>FANCA</i>	–	–	–	–	–	1	1
<i>FANCD2</i>	–	–	–	–	–	2	2
<i>FANCM</i>	2	–	–	–	1	1	4
<i>MLH1</i>	–	–	2	–	–	–	2
<i>MSH2</i>	–	–	2	1	–	–	3
<i>PMS2</i>	–	–	2	–	–	1	3
<i>MSH3</i>	1	–	–	–	1	–	2
<i>MUTYH</i>	–	–	–	–	2	1	3
<i>NTHL1</i>	1	–	–	–	–	5	6
<i>TP53</i>	–	–	–	–	1	–	1
<i>NBN</i>	1	–	1	–	–	–	2
<i>RECQL4</i>	–	–	1	–	–	–	1
<i>TNFRSF13B</i>	–	–	–	–	–	1	1
<i>LZTR1</i>	–	–	–	–	–	1	1
	39	6	16	2	9	19	91

РМЖ — рак молочной железы; РЯ — рак яичников; КРР — колоректальный рак; РЭ — рак эндометрия; ЗНО — злокачественное новообразование; ПМЗНО — первично-множественные злокачественные новообразования; ПВ — патогенный вариант.

c.517C>T (p.Gln173Ter) и *NBN* (NM_002485.5):c.657_661del (p.Lys219AsnfsTer16). У мужчины 54 лет с опухолью печеночного изгиба ободочной кишки выявили варианты в генах *BRCA1* (NM_007300.4):c.66dup (p.Glu23ArgfsTer18) и *NTHL1* (NM_002528.6):c.244C>T (p.Gln82Ter). У женщины 43 лет с раком прямой кишки определили ПВ в гене *ATM* (NM_000051.4):c.8615_8616del (p.His2872ArgfsTer8) и гене *CHEK2* (NM_007194.4):c.1100del (p.Thr367MetfsTer15). У мужчины 48 лет с раком восходящего отдела ободочной кишки выявили два ПВ в генах *MSH2* (NM_000251.2):c.1906G>C (p.Ala636Pro) и *BRCA2* (NM_000059.4):c.6644_6647del (p.Tyr2215SerfsTer13).

Шесть ПВ в генах *MLH1*, *MSH2*, *PMS2*, выявленные у наших пациентов с КРР и РЭ, подтверждают диагноз синдрома Линча.

У двух пациентов с ПМЗНО при локализации одной из опухолей в колоректальной области определены ПВ в генах *MUTYH* и *CHEK2*.

Структура выявленных вариантов у пациентов с различными типами опухолей

Еще одна группа пациентов, которая отвечала критериям отбора, включала пациентов с опухолями разного типа: с меланомой, раком шейки матки, папиллярным раком щитовидной железы, опухолями желудка, почки, мочевого пузыря и др. Эта группа отличалась большой гетерогенностью по локализации первичной опухоли, поэтому в нее включали пациентов при наличии раннего возраста манифестации опухоли или при существовании семейного анамнеза ЗНО. По результатам исследования в этой группе выявлены 14 патогенных вариантов в следующих генах: *BLM*, *CHEK2*, *MUTYH*, *FAN1*, *FANCA*, *FANCD2*, *FANCM*, *NTHL1*, *PMS2*, *TNFRSF13B*, *LZTR1*, *ATM*. Вариант гена *CHEK2* (rs555607708) выявлен у двоих неродственных пациентов — мужчина (63 г.) с меланомой и женщина (62 г.) с папиллярной аденокарциномой щитовидной

железы. Наиболее частым в этой группе являлся вариант *NTHL1* (NM_002528.6):c.244C>T (p.Gln82Ter) — выявлен у 5 пациентов. Биаллельные варианты гена *NTHL1* ассоциированы с аутосомно-рецессивным полипозным синдромом (OMIM 616415), однако по отдельным научным данным гетерозиготные варианты в этом гене могут быть ассоциированы с риском развития ЗНО, незначительно превышающим общепопуляционный [8]. В то же время другие исследования показывают, что распространенность моноаллельных вариантов гена *NTHL1* в группе пациентов с различными типами ЗНО (n = 11081) существенно не отличалась от контрольной группы [9]. Биаллельные варианты генов *FANCA*, *FANCD2*, *FANCM* ассоциированы с развитием анемии Фанкони (OMIM 227650, OMIM 227646, OMIM 609053), гена *MUTYH* — с *MUTYH*-ассоциированным полипозом (OMIM 608456). Варианты в гене *TNFRSF13B* приводят к развитию иммунодефицита (OMIM 240500) с повышенным риском развития злокачественных новообразований у пациента. Моноаллельные варианты в гене *LZTR1* ассоциированы с развитием шванноматоза (OMIM 615670).

ОБСУЖДЕНИЕ

Последние годы молекулярная диагностика наследственных форм опухолей, таких как РМЖ, РЯ, была сосредоточена на двух генах с высокой пенетрантностью — *BRCA1* и *BRCA2*. Идентификация патогенных герминальных вариантов в генах *BRCA1/BRCA2* оказывает влияние на наблюдение и обследование как больных, так и членов их семей [10]. В структуре ПВ, выявленных в ЯНАО, наиболее часто встречается вариант в гене *BRCA1* (NM_007300.4): c.5329dup (p.Gln1777ProfsTer74), rs80357906 (тривиальное обозначение — 5382insC), который является самым частым ПВ в российской выборке онкологических пациентов, особенно с РМЖ. В России, в т. ч. ЯНАО, существует

выраженный эффект основателя, мутация 5382insC представлена у пациентов с РМЖ и РЯ чаще других ПВ [11]. Однако из панели «частых мутаций», показанных для российской выборки, в нашем исследовании пациентов из ЯНАО кроме rs80357906 встретились только два варианта — rs28897672 и rs80357522.

Идентификация патогенных и вероятно патогенных вариантов в генах *BRCA1/2* играет ключевую роль в диагностике, прогнозе, профилактике и терапии *BRCA*-ассоциированного рака. Исследования, оценивающие мутационный статус генов *BRCA1/2*, показали лучший ответ у пациентов с мутациями в этих генах при лечении препаратами платины. Кроме того, для лечения *BRCA*-положительного РМЖ и РЯ, а впоследствии и рака поджелудочной железы и кастрационно-резистентного рака предстательной железы, одобрены PARP-ингибиторы [12].

В настоящее время при проведении генетического тестирования и выявлении патогенного генетического варианта, пациенту рекомендуется медицинское наблюдение в связи с риском развития вторых первичных солидных опухолей, а также для него возможно изменение или дополнение имеющейся схемы лечения. Пациентам ЯНАО с выявленными патогенными вариантами генов *BRCA1* и *BRCA2* рекомендована консультация врача-онколога для решения вопроса о расширении объема хирургического лечения, а также включения в схему лечения мишень-специфических (ингибиторы PARP) противоопухолевых лекарственных препаратов, согласно действующим клиническим рекомендациям. Из 83 пациентов у 43 выявлены патогенные варианты в генах *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*, *MLH1*, *MSH2*, *PMS2*, носительство которых является причиной развития синдрома *BRCA*-ассоциированного РМЖ/РЯ и синдрома Линча, что может быть показанием к использованию персонализированной терапии: применению таргетных лекарственных препаратов, иммунотерапии и выполнению профилактических хирургических вмешательств (расширению объема хирургического лечения) (табл. 5). Следует обратить вни-

Таблица 5. Пациенты, для которых возможно применение персонализированной терапии с учетом носительства выявленного генетического варианта

Table 5. Patients for whom personalized therapy may be used, taking into account the carriage of the identified genetic variant

Гены	Число пациентов	Доля от всех носителей патогенных вариантов, %	PARP-ингибиторы (мужчины и женщины)	Иммунотерапия (мужчины и женщины)	Профилактическая мастэктомия/овариоэктомия (женщины)
<i>BRCA1</i>	29	34	36 (42,4%)	–	32 (37,6%)
<i>BRCA2</i>	5	5,9			
<i>PALB2</i>	2	2,4			
<i>MLH1</i>	2	2,4		7 (8,2%)	
<i>MSH2</i>	1	1,2			
<i>PMS2</i>	3	3,5			
<i>MSH2 + BRCA2</i>	1	1,2			
Всего	43	50,6			

мание на случаи выявления патогенных вариантов генов *BRCA1* и *BRCA2* при КРР. С одной стороны, имеются научные данные в пользу повышенного риска развития колоректального рака у носителей патогенных гетерозиготных вариантов генов *BRCA1* и *BRCA2* [13]. С другой стороны, установить вклад герминального варианта в развитие КРР в конкретном клиническом случае можно с помощью исследования образца опухолевой ткани для поиска соматических вариантов, что не входило в состав нашего исследования. Без проведения дополнительных исследований назначение таргетных препаратов, которые эффективны при *BRCA*-ассоциированном РМЖ и РЯ (PARP-ингибиторов), пациентам с КРР не показано. Однако пациентам-носителям патогенных вариантов *BRCA1* или *BRCA2* рекомендован скрининг новообразований других локализаций, обусловленный данными вариантами, а также определение статуса носительства у родственников I/II степени родства с целью определения риска развития ЗНО и формирования для них мероприятий по обследованию, профилактике и раннему выявлению заболевания на ранней стадии.

Пример эффективности персонализированной терапии при выявлении НОС представлен в работе по результатам НИР 2022 г. — описаны два клинических случая, в которых с применением полногеномного секвенирования удалось установить синдром Ли—Фраумени и синдром Линча и подобрать терапию [5].

Также в нашем исследовании часто выявляли патогенные варианты в генах *MUTYH* (rs36053993) и *NTHL1* (rs150766139) в гетерозиготном состоянии, особенно у пациентов с различными типами опухолей. Оба этих гена, как и гены *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*, *MLH1*, *MSH2*, *PMS2*, участвуют в процессах репарации ДНК и сохраняют целостность генома, но каузативность гетерозиготных вариантов *MUTYH* и *NTHL1* сомнительна. Ген *MUTYH* (*MutYH*) располагается в локусе 1p34.1 и кодирует белок эксцизионной репарации ДНК, участвующий в восстановлении окислительного повреждения гуанина. Гомозиготные герминальные мутации в нем связаны с развитием *MUTYH*-ассоциированного полипоза толстой кишки, а гетерозиготные варианты в некоторых популяциях связаны с повышенным риском развития колоректального рака [14]. В нашем исследовании гетерозиготный герминальный вариант гена *MUTYH* (NM_001128425.1):c.1103G>A (p.Gly368Asp) определен у двух пациентов с ПМЗНО и у одного из группы различных типов опухолей. Данный вариант имеет высокую частоту встречаемости согласно базе данных gnomAD Genomes v4.1.0 — 0,00333 (0,333%). В настоящее время в России недостаточно информации о распределении ПВ гена *MUTYH* у онкологических пациентов и лиц без ЗНО. Отечественное исследование 2018 г., в рамках которого обследовано 104 российских пациента с множественными полипами толстой кишки, продемонстрировало ассоциацию с заболеванием не только биаллельных, но и моноаллельных вариантов гена *MUTYH* [15]. Однако существует и другая точка зрения: хотя частота мутаций *MUTYH* значи-

тельно выше у пациентов с полипозом толстой кишки, нет различий в распространенности этих мутаций у пациентов с раком молочной железы [16]. Однозначный вывод о риске можно сделать только после проведенного тестирования мутаций в гене *MUTYH* у российских пациентов с различными типами опухолей в сравнении с группой контроля, а до тех пор к носительству гетерозиготного варианта у пациента стоит относиться с осторожностью.

Другим частым вариантом в нашем исследовании является ПВ в гене *NTHL1* (NM_002528.6):c.244C>T (p.Gln82Ter), он выявлен у 5 пациентов с различным типом опухолей и у одного пациента с РМЖ. Ген *NTHL1* расположен на коротком плече хромосомы 16 и кодирует белок с двойной функцией: ДНК-гликозилазой и активностью расщепления цепи ДНК [17]. Он принадлежит к семейству эндонуклеаз III и играет важную роль в репарации ДНК. Наиболее известная функция белка NTHL1 связана с восстановлением поврежденных пиримидиновых оснований, вызванных окислением свободными формами кислорода, способствуя защите и поддержанию целостности генома [18]. Ген *NTHL1* является одним из индукторов пути репарации эксцизионных оснований (BER), где он распознает и разрезает место повреждения ДНК, создавая одноцепочечный разрыв [19]. Вариант гена *NTHL1* (NM_002528.6):c.244C>T (p.Gln82Ter) является известной европейской «мутацией основателя», в частности, его распространенность в финской популяции составляет 0,00396 (0,396%) (gnomAD Genomes v4.1.0), а частота аллеля согласно данным клинко-генетической базы ОО «Эвоген» (выборка более 35000 практически здоровых лиц) — 0,00173 (0,173%). Современные исследования показывают, что риск развития новообразований, обусловленных гетерозиготными герминальными вариантами *NTHL1*, вероятно, не превышает общепопуляционный или незначительно выше общепопуляционного [20–22].

Определение патогенных вариантов в онкоассоциированных генах для группы пациентов с различными нетипичными опухолевыми локализациями, особенно в генах с аутосомно-рецессивным типом наследования, является интересным наблюдением. В мире пока недостаточно информации о влиянии гетерозиготных вариантов таких генов на развитие онкологических заболеваний, но сегодня с использованием полногеномных и полноэкзомных исследований появляются данные о развитии опухолей нетипичной локализации у носителей герминальных патогенных гетерозиготных вариантов в генах, связанных с аутосомно-рецессивными заболеваниями.

Поскольку применение полногеномного секвенирования в рутинной клинической практике остается дорогостоящим, недоступным и не всегда целесообразным, а тестирование на наиболее распространенные мутации ограничено отдельными генами и нозологиями, нами сформирована универсальная NGS-панель для выявления мутаций, ассоциированных с НОС. Оптимальная NGS-панель может включать все экзоны, экзон-интронные границы размером 20 п. н. о. до 5'-конца и 20 п. н. о. после 3'-конца

каждого экзона 44 генов: *APC, ATM, AXIN2, BAP1, BARD1, BMPR1A, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDH1, CDK4, CDKN2A, CHEK2, EGFR, EPCAM, FH, FLCN, HOXB13, MEN1, MITF, MLH1, MSH2, MSH3, MSH6, MUTYH, NTHL1, PALB2, PMS2, POLD1, POLE, PTEN, RAD51C, RAD51D, RET, SDHA, SDHB, SDHC, SDHD, SMAD4, STK11, TP53, TSC1, TSC2, VHL*.

Таким образом, в данную панель включены все онкоассоциированные гены, патогенные и вероятно патогенные каузативные варианты в которых были выявлены в процессе нашего исследования, либо имеют доказанную ассоциацию с развитием НОС по данным научной литературы. Панель может быть использована в случаях, когда ранее проведенные молекулярно-генетические исследования не выявили каузативный вариант и рекомендовано NGS-тестирование.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведение генетического тестирования и своевременное выявление генетических вариантов, связанных с НОС, несомненно, является необходимым для диагно-

стики пациентов и расширения возможностей подбора эффективной персонализированной терапии и плана наблюдения. Впервые опубликованы результаты полногеномного исследования, проведенного в автономном округе РФ и проанализированы полученные данные. Исследование генетических особенностей выборки пациентов Ямало-Ненецкого автономного округа позволяет не только выявлять пациентов с повышенным риском развития рака, предоставлять им профилактические меры и эффективное лечение, но и получить уникальную научную информацию, необходимую для разработки и адаптации молекулярно-генетических тестов с учетом особенностей выборки и международного опыта.

БЛАГОДАРНОСТИ

Коллектив авторов выражает благодарность сотрудникам лаборатории ООО «Эвоген» за проведение полного комплекса исследований, связанных с полногеномным секвенированием и валидацией найденных вариантов методом секвенирования по Сэнгеру.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ramos E. Genetic Counseling, Personalized Medicine, and Precision Health. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2020;10(9):a036699. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a036699>
2. Снигирева Г.П., Румянцева В.А., Новикова Е.И. и др. Алгоритм молекулярно-генетического обследования для выявления наследственного BRCA-ассоциированного рака молочной железы. *Альманах клинической медицины* 2019;47(1):54–65.
Snigireva G.P., Rumyantseva V.A., Novikova E.I., et al. Algorithm of molecular genetic investigation to identify hereditary BRCA-associated breast cancer. *Almanac of Clinical Medicine* 2019;47(1):54–65 (In Russ.). <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2019-47-002>
3. Kechin A., Boyarskikh U., Barinov A., et al. A spectrum of BRCA1 and BRCA2 germline deleterious variants in ovarian cancer in Russia. *Breast Cancer Res Treat* 2023;197(2):387–395. <https://doi.org/10.1007/s10549-022-06782-2>
4. Абрамов И.С., Лисица Т.С., Строганова А.М. и др. Диагностика наследственных опухолевых синдромов методом высокопроизводительного секвенирования. Опыт создания базы данных. *Клиническая практика* 2021;12(3):36–42.
Abramov I.S., Lisitsa T.S., Stroganova A.M., et al. Diagnostics of hereditary cancer syndromes by NGS. A database creation experience. *Journal of Clinical Practice* 2021;12(3):36–42 (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/clinpract76383>
5. Макарова М.В., Немцова М.В., Беленикин М.С. и др. Особенности диагностики наследственных опухолевых синдромов с нетипичным проявлением: клинические случаи. *Злокачественные опухоли* 2023;13(4):93–100.
Makarova M.V., Nemtsova M.V., Belenikin M.S., et al. The diagnosis of hereditary cancer syndromes with atypical manifestation: Clinical cases. *Zlokachestvennie opuholi = Malignant Tumors* 2023;13(4):93–100 (In Russ.). <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2023-13-4-93-100>
6. Макарова М.В., Немцова М.В., Сагайдак О.В. и др. Выявление ранее не описанных герминальных генетических вариантов методом высокопроизводительного секвенирования у онкологического больного Ямало-Ненецкого автономного округа. *Евразийский онкологический журнал* 2022;10(2): приложение (online)
Makarova M.V., Nemtsova M.V., Sagaydak O.V., et al. (2022). Identification of previously undescribed germinal genetic variants by high-performance sequencing in cancer patient of the Yamalo-Nenetskiy Autonomous Region. *Eurasian Cancer Journal* 2022;10(2): suppl. (online) (In Russ.)
7. Батенева Е.И., Филиппова М.Г., Тюляндина А.С. и др. Результаты генетического скрининга герминальных мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 у больных раком молочной железы и больных раком яичников в российской популяции. *Онкогинекология* 2015;(3):34–39.

- Bateneva E.I., Filippova M.G., Tulylandina A.S., et al. Genetic screening of BRCA1 and BRCA2 germline mutations in breast cancer patients and ovarian cancer patients in the Russian population. *Oncogynecology* 2015;(3):34–39 (In Russ.)
8. Li N., Zethoven M., McInerney S., et al. Evaluation of the association of heterozygous germline variants in NTHL1 with breast cancer predisposition: an international multi-center study of 47,180 subjects. *NPJ Breast Cancer* 2021;7(1):52. Published 2021 May 12. <https://doi.org/10.1038/s41523-021-00255-3>
 9. Salo-Mullen E.E., Maio A., Mukherjee S., et al. Prevalence and Characterization of Biallelic and Monoallelic NTHL1 and MSH3 Variant Carriers from a Pan-Cancer Patient Population. *JCO Precis Oncol* 2021;5:PO.20.00443. <https://doi.org/10.1200/PO.20.00443>
 10. Lombardi L., Trumello C., Stuppia L., et al. BRCA1/2 pathogenetic variant carriers and reproductive decisions: Gender differences and factors associated with the choice of preimplantation genetic diagnosis (PGD) and prenatal diagnosis (PND). *J Assist Reprod Genet* 2022;39(7):1433–1443. <https://doi.org/10.1007/s10815-022-02523-y>
 11. Lavoro A., Scalisi A., Candido S, et al. Identification of the most common BRCA alterations through analysis of germline mutation databases: Is droplet digital PCR an additional strategy for the assessment of such alterations in breast and ovarian cancer families? *Int J Oncol* 2022;60(5):58. <https://doi.org/10.3892/ijo.2022.5349>
 12. Slade D. PARP and PARG inhibitors in cancer treatment. *Genes Dev* 2020;34(5–6):360–394. <https://doi.org/10.1101/gad.334516.119>
 13. Kupfer S.S., Gupta S., Weitzel J.N., Samadder J. AGA Clinical Practice Update on Colorectal and Pancreatic Cancer Risk and Screening in BRCA1 and BRCA2 Carriers: Commentary. *Gastroenterology* 2020;159(2):760–764. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.03.086>
 14. Croitoru M.E., Cleary S.P., Di Nicola N., et al. Association between biallelic and monoallelic germline MYH gene mutations and colorectal cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 2004;96(21):1631–4. <https://doi.org/10.1093/jnci/djh288>
 15. Пуканов А.С., Шубин В.П., Кузьминов А.М., и др. Дифференциальный диагноз MutYH-ассоциированного полипоза и спорадических полипов толстой кишки. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии* 2018;28(6):51–57. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-6-51-57>.
Tsukanov A.S., Shubin V.P., Kuzminov A.M., et al. Differential Diagnosis of MutYH-Associated Polyposis from Sporadic Colon Polyps. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology* 2018;28(6):51–57 (In Russ.). <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-6-51-57>
 16. Peña-López J., Jiménez-Bou D., Ruíz-Gutiérrez I., et al. Prevalence and Distribution of MUTYH Pathogenic Variants, Is There a Relation with an Increased Risk of Breast Cancer? *Cancers (Basel)* 2024;16(2):315. <https://doi.org/10.3390/cancers16020315>
 17. Lorca V., Garre P. Current status of the genetic susceptibility in attenuated adenomatous polyposis. *World J Gastrointest Oncol* 2019;11(12):1101–1114. <https://doi.org/10.4251/wjgo.v11.i12.1101>
 18. Elsayed F.A., Grolleman J.E., Raganathan A., et al. Monoallelic NTHL1 Loss-of-Function Variants and Risk of Polyposis and Colorectal Cancer. *Gastroenterology* 2020;159(6):2241–2243.e6. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.08.042>
 19. Carroll B.L., Zahn K.E., Hanley J.P., et al. Caught in motion: human NTHL1 undergoes interdomain rearrangement necessary for catalysis. *Nucleic Acids Res* 2021;49(22):13165–13178. <https://doi.org/10.1093/nar/gkab1162>
 20. Elsayed F.A., Grolleman J.E., Raganathan A., et al. Monoallelic NTHL1 Loss-of-Function Variants and Risk of Polyposis and Colorectal Cancer. *Gastroenterology* 2020;159(6):2241–2243.e6. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.08.042>
 21. Grot N., Kaczmarek-Ryś M., Lis-Tanaś E., et al. NTHL1 Gene Mutations in Polish Polyposis Patients—Weighty Player or Vague Background? *International Journal of Molecular Sciences* 2023;24(19):1–10. <https://doi.org/10.3390/ijms241914548>
 22. Nurmi A.K., Pelttari L.M., Kiiski J.I., et al. NTHL1 is a recessive cancer susceptibility gene. *Sci Rep* 2023;13(1):21127. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-47441-w>

ВКЛАД АВТОРОВ

Чернова А. П.: набор пациентов в исследование, консультирование пациентов и сбор анамнеза, анализ данных, написание текста статьи, редактирование;

Макарова М. В.: разработка концепции исследования, анализ данных, статистическая обработка результатов, написание текста статьи, редактирование, руководство научным исследованием;

Беленикин М. С., Криныцина А. А.: проведение лабораторных исследований и описание их результатов, полногеномное секвенирование, секвенирование по Сэнгеру;

AUTHORS' CONTRIBUTION

Chernova A. P.: patient recruitment, patient counseling and anamnesis collection, data analysis, article writing, editing;

Makarova M. V.: study concept development, data analysis, statistical analysis of results, article writing, editing, research supervision;

Belenikin M. S., Krinitsyna A. A.: laboratory studies and analysis of their results: whole-genome sequencing, Sanger sequencing;

Сагайдак О. В.: редактирование статьи, консультирование по отдельным вопросам, руководство научным исследованием;

Куликова Е. Н.: редактирование статьи, консультирование по отдельным вопросам, руководство научным исследованием;

Капланова М. Т.: написание текста статьи, редактирование;

Мишина О. С.: статистическая обработка результатов, анализ данных, написание текста статьи, редактирование;

Немцова М. В.: разработка концепции исследования, анализ данных, статистическая обработка результатов, написание текста статьи, редактирование, консультирование по отдельным вопросам

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

ORCID АВТОРОВ

Александра Петровна Чернова

<https://orcid.org/0009-0002-9006-4317>

Мария Владимировна Макарова

<https://orcid.org/0000-0003-1581-9118>

Максим Сергеевич Беленикин

<https://orcid.org/0000-0002-6556-163X>

Анастасия Александровна Криницына

<https://orcid.org/0000-0002-0653-3655>

Олеся Владимировна Сагайдак

<https://orcid.org/0000-0002-2534-8463>

Мадина Тимерлановна Капланова

<https://orcid.org/0000-0001-6715-706X>

Олеся Сергеевна Мишина

<https://orcid.org/0000-0002-4845-4701>

Марина Вячеславовна Немцова

<https://orcid.org/0000-0002-2835-5992>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проведено в рамках научно-исследовательской работы: «Развитие персонализированного подхода и компетенций при выявлении наследственных онкологических заболеваний в Ямало-Ненецком автономном округе» при поддержке некоммерческого партнерства «Российский Центр освоения Арктики» и департамента здравоохранения Ямало-Ненецкого автономного округа.

Статья поступила в редакцию журнала 11.12.2024, прошла рецензирование 26.02.2025, принята к печати 15.03.2026

Sagaydak O. V.: article editing, consulting on specific issues, research supervision;

Kulikova E. N.: article editing, consulting on specific issues, research supervision;

Kaplanova M. T.: article writing, editing;

Mishina O. S.: statistical analysis of results, data analysis, article writing, editing;

Nemtsova M. V.: study concept development, data analysis, statistical analysis of results, article writing, editing, consulting on specific issues

All authors have approved the final version of the article before publication, agreed to assume responsibility for all aspects of the work, implying proper review and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

ORCID OF AUTHORS

Alexandra Petrovna Chernova

<https://orcid.org/0009-0002-9006-4317>

Maria Vladimirovna Makarova

<https://orcid.org/0000-0003-1581-9118>

Maxim Sergeevich Belenikin

<https://orcid.org/0000-0002-6556-163X>

Anastasia Aleksandrovna Krinitsyna

<https://orcid.org/0000-0002-0653-3655>

Olesya Vladimirovna Sagaidak

<https://orcid.org/0000-0002-2534-8463>

Madina Tamerlanovna Kaplanova

<https://orcid.org/0000-0001-6715-706X>

Olesya Sergeevna Mishina

<https://orcid.org/0000-0002-4845-4701>

Marina Vyacheslavovna Nemtsova

<https://orcid.org/0000-0002-2835-5992>

Conflict of interest. The authors declare that there are no possible conflicts of interest.

Funding. The study was conducted as part of the research project: “Development of a personalized approach and competencies in identifying hereditary oncological diseases in the Yamalo-Nenets Autonomous Okrug” with the support of the non-profit partnership “Russian Arctic Development Center” and the Department of Health of the Yamalo-Nenets Autonomous Okrug.

Received 11 December 2024.

Reviewed 26 February 2025.

Accepted for publication 15 March 2026