

<https://doi.org/10.47183/mes.2025-366>

УДК 631.523:616-006.04



Check for updates

СКРЫТОЕ БРЕМЯ ХРОНИЧЕСКИХ НЕИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ. ЧАСТЬ 2: РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ГЕРМИНАЛЬНЫХ ВАРИАНТОВ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ, СРЕДИ ЖИТЕЛЕЙ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

В.С. Юдин¹, А.А. Мамчур¹, Е.А. Николаева¹, М.В. Иванов¹, Д.А. Каштанова¹✉, Е.А. Зеленова¹, С.И. Митрофанов¹, Е.А. Снигирь¹, Л.П. Кузьмина², А.А. Кескинов¹

¹ Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия

² Научно-исследовательский институт медицины труда им. академика Н.Ф. Измерова, Москва, Россия

Введение. Онкологические заболевания — ведущая причина смертности в мире. Наследственные (герминальные) мутации в генах предрасположенности к раку вносят существенный вклад в онкогенез (3–12,6% случаев у взрослых). Выявление носителей патогенных / вероятно патогенных (P/LP) вариантов критически важно для профилактики и ранней диагностики рака. Крупномасштабные данные о распространенности таких вариантов в общей популяции Российской Федерации для планирования ресурсов здравоохранения ранее были крайне ограничены.

Цель. Оценить распространенность и спектр патогенных и вероятно патогенных герминальных вариантов в генах, ассоциированных с риском развития онкологических заболеваний, в российской популяционной когорте.

Материалы и методы. Проведен анализ данных полногеномного секвенирования 116 794 участников (репрезентативная выборка взрослого населения из 86 субъектов РФ). Поиск P/LP-вариантов в онкоассоциированных генах выполнен на основе базы данных ClinVar. Аннотация вариантов проводилась с учетом уровня доказательности. Статистический анализ выполнен с использованием Python (v3.9.12).

Результаты. P/LP-варианты обнаружены в 26 онкоассоциированных генах у 2643 (2,26%) участников. Наиболее частый вариант — rs36053993 (MUTYH, 0,28%), частота в РФ ниже мировых баз (ALFA, gnomAD). Варианты уровня A (только варианты с уровнем доказательности «проверено экспертной комиссией») имели суммарно 0,8% людей, уровня B (варианты с уровнями доказательности «проверено экспертной комиссией» и «критерии предоставлены несколькими заявителями, конфликтов нет») — 2,08%, добавление менее надежных уровней (C, D) увеличивало показатель лишь до 2,26%. Наблюдали статистически значимое снижение доли носителей вариантов уровня A с возрастом ($p = 0,007$), общая доля носителей P/LP-вариантов снижалась незначительно ($p = 0,17$). Выявлена значительная географическая вариабельность распространенности: от 865 (Республика Башкортостан) до 6250 (Чеченская Республика) вариантов на 100 тыс. населения. В Москве — 2340 на 100 тыс.

Выводы. Исследование выявило значимое «скрытое бремя» носительства P/LP онкогерминальных вариантов (2,26%) в российской популяции. Основное бремя обусловлено вариантами с высоким уровнем доказательности (уровень B). Значительная вариабельность распространенности по регионам РФ требует дифференцированного подхода к планированию ресурсов здравоохранения. Полученные данные обосновывают необходимость внедрения программ генетического скрининга (особенно для лиц с семейным анамнезом) и усиленного онкоБЛЮДЕНИЯ для носителей, что является стратегическим направлением для снижения онкозаболеваемости и смертности в группах высокого генетического риска в РФ.

Ключевые слова: хронические неинфекционные заболевания; онкологические заболевания; герминальные генетические варианты; полногеномное секвенирование; наследственная предрасположенность

Для цитирования: Юдин В.С., Мамчур А.А., Николаева Е.А., Иванов М.В., Каштанова Д.А., Зеленова Е.А., Митрофанов С.И., Снигирь Е.А., Кузьмина Л.П., Кескинов А.А. Скрытое бремя хронических неинфекционных заболеваний. Часть 2: распространенность герминальных вариантов, ассоциированных с онкологическими заболеваниями, среди жителей Российской Федерации. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2025. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-366>

Финансирование: исследование выполнено без спонсорской поддержки.

Соответствие принципам этики: исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «ЦСП» ФМБА России (протокол № 5 от 28.12.2020, протокол № 2 от 01.06.2021). Для создания базы данных популяционных частот (GDB) ФГБУ «ЦСП» ФМБА России от всех участников получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании, проведенном в соответствии с принципами Хельсинкской декларации.

Потенциальный конфликт интересов: А.А. Кескинов — научный редактор журнала «Медицина экстремальных ситуаций», остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

✉ Каштанова Дарья Андреевна DKashanova@cspfmba.ru

Статья поступила: 06.08.2025 **После доработки:** 06.10.2025 **Принята к публикации:** 27.10.2025 **Online first:** 28.11.2025

HIDDEN BURDEN OF CHRONIC NON-COMMUNICABLE DISEASES. PART 2: PREVALENCE OF GERMLINE VARIANTS ASSOCIATED WITH CANCERS AMONG RESIDENTS OF THE RUSSIAN FEDERATION

Vladimir S. Yudin¹, Aleksandra A. Mamchur¹, Ekaterina A. Nikolaeva¹, Mikhail V. Ivanov¹, Daria A. Kashtanova¹✉, Elena A. Zelenova¹, Sergey I. Mitrofanov¹, Ekaterina A. Snigir¹, Lyudmila P. Kuzmina², Anton A. Keskinov¹

¹ Centre for Strategic Planning and Management of Biomedical Health Risks of the Federal Medical and Biological Agency, Moscow, Russia

² Izmerov Research Institute of Occupational Health, Moscow, Russia

Introduction. Cancer is a leading cause of mortality worldwide. Hereditary (germline) mutations in cancer predisposition genes significantly contribute to oncogenesis (accounting for 3–12.6% of adult cases). Identifying carriers of pathogenic/likely pathogenic (P/LP) variants is crucial for cancer prevention and its early detection. Large-scale data on the prevalence of such variants in the general population of the Russian Federation, essential for healthcare resource planning, have been extremely limited until now.

Objective. To assess the prevalence and spectrum of pathogenic and likely pathogenic germline variants in genes associated with cancer risk in a Russian population cohort.

Materials and methods. An analysis of whole-genome sequencing data from 116,794 participants (a representative sample of the adult population from 86 federal subjects of the Russian Federation) was conducted. The search for P/LP variants in cancer-associated genes was performed based on the ClinVar database. Variant annotation was carried out considering the level of evidence. Statistical analysis was performed using Python (v3.9.12).

Results. P/LP variants were identified in 26 cancer-associated genes among 2643 participants (2.26%). The most frequent variant was rs36053993 (*MUTYH*, 0.28%), with its frequency in the Russian Federation being lower than in global databases (ALFA, gnomAD). Level A variants (only those with the “reviewed by expert panel” level of evidence) were carried by 0.8% of individuals collectively. Level B variants (those with the “reviewed by expert panel” and “criteria provided, multiple submitters, no conflicts” levels of evidence) were carried by 2.08%. The inclusion of less reliable evidence levels (C, D) increased this proportion only marginally, to 2.26%. A statistically significant decrease in the proportion of carriers of Level A variants with age was observed ($p = 0.007$), while the overall proportion of P/LP variant carriers decreased only slightly ($p = 0.17$). Substantial geographical variability in prevalence was identified, ranging from 865 (Bashkortostan) to 6250 (Chechnia) variants per 100,000 population. In Moscow, the prevalence was 2340 per 100,000.

Conclusions. The study revealed a significant “hidden burden” of P/LP oncogenic germline variant carriers (2.26%) in the Russian population. The primary burden is attributed to variants with a high level of evidence (Level B). The substantial variability in prevalence across regions of the Russian Federation necessitates a differentiated approach to healthcare resource planning. The data obtained substantiate the need for implementing genetic screening programs (especially for individuals with a family history) and enhanced oncological surveillance for carriers. This represents a strategic direction for reducing cancer incidence and mortality in high genetic risk groups within the Russian Federation.

Keywords: chronic non-communicable diseases; oncological diseases; germline genetic variants; whole-genome sequencing; hereditary predisposition

For citation: Yudin V.S., Mamchur A.A., Nikolaeva E.A., Ivanov M.V., Kashtanova D.A., Zelenova E.A., Mitrofanov S.I., Snigir E.A., Kuzmina L.P., Keskinov A.A. Hidden burden of chronic non-communicable diseases. Part 2: prevalence of germline variants associated with cancers among residents of the Russian Federation. *Extreme Medicine*. 2025. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-366>

Funding: the study was carried out without sponsorship.

Compliance with the ethical principles: the study was approved by the Local Ethical Committee of the Centre for Strategic Planning of the FMBA of Russia (Minutes No. 5 of 28.12.2020; Minutes No. 2 of 01.06.2021). For the creation of the Genetic Database (GDB) of the Centre for Strategic Planning of the FMBA of Russia, voluntary informed consent for participation in the study was obtained from all participants, and the study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki.

Potential conflict of interest: Anton A. Keskinov is the scientific editor of the Extreme Medicine journal. The remaining authors declare no conflict of interest.

✉ Daria A. Kashtanova DKashtanova@cspfmba.ru

Received: 4 Aug. 2025 **Revised:** 8 Oct. 2025 **Accepted:** 22 Oct. 2025 **Online first:** 28 Nov. 2025

ВВЕДЕНИЕ

Онкологические заболевания остаются одной из наиболее значимых проблем глобального общественно-го здравоохранения и ведущей причиной смертности в мире [1, 2]. Борьба с онкологическими заболеваниями требует комплексного подхода, включая понимание и учет факторов риска их развития. Несмотря на развитие диагностических методов и рост охвата скрининговых мероприятий, злокачественные новообразования в настоящий момент можно определить только тогда, когда они уже клинически проявляются, поэтому так важно развивать технологии превентивного обнаружения и прогнозирования их развития.

Наследственные (герминальные) мутации вносят существенный вклад в онкогенез, объясняя 3–12,6%

случаев онкозаболеваний у взрослых и 8,5–10% у детей [3, 4]. Влияние наследственности на риск развития рака варьирует от восприимчивости с низкой пенетрантностью (обусловленной распространенными герминальными вариантами, увеличивающими относительный риск в 1,5–2 раза) через умеренную пенетрантность (риск возрастает в 2–5 раз) до высокопенетрантной предрасположенности, связанной с редкими герминальными вариантами (повышение риска более чем в 5 раз) [5, 6]. Предрасположенности с умеренной и высокой пенетрантностью обычно наследуются по аутосомно-доминантному типу и связаны с мутациями в генах (Cancer Predisposition Genes, CPGs, CPG), которых идентифицировано уже более 100 [7]. Скрининг таких вариантов особенно важен в семьях с отягощенным онкологическим анамнезом [8–10].

Клиническое полноэкзомное (whole-exome sequencing, WES) и полногеномное секвенирование (whole-genome sequencing, WGS) стало ключевым инструментом для выявления наследственных онкологических синдромов. WES эффективно и экономично выявляет патогенные варианты в кодирующих областях известных CPG и генов-драйверов рака (Cancer Driver Genes, CDGs, CDG) [11], что делает его основным методом в клинической практике и скрининге. WGS обладает уникальным преимуществом — способностью детектировать патогенные варианты во всем геноме, включая некодирующие регуляторные области и структурные варианты, потенциально играющие роль в наследственной предрасположенности [12], однако его применение сдерживается более высокой стоимостью и сложностью интерпретации находок в некодирующих областях.

В 2013 г. Американская коллегия медицинской генетики и геномики (American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG) выпустила рекомендации, предписывающие лабораториям активно искать и сообщать пациентам о выявлении патогенных вариантов в специфическом списке из 56 генов, ассоциированных с патологическими, но потенциально управляемыми состояниями [13]. Этот список, включающий ряд CPGs (например, *BRCA1*, *BRCA2*, *TP53*), был пересмотрен в 2017 г. (ACMG v2.0, 59 генов) и в 2021 г. [14]. Хотя исходные рекомендации опирались на бинарную классификацию вариантов («известно патогенный» / «ожидаемо патогенный»), был настоятельно рекомендован переход на современную систему патогенности ACMG, состоящую из пяти категорий.

Этот подход неизбежно выявляет генетические варианты, не связанные с первичным показанием к исследованию, но обладающие самостоятельной клинической значимостью. Такие находки, известные как вторичные (или случайные) результаты (Secondary Findings, SF), могут указывать на риск развития тяжелых заболеваний (включая некоторые формы рака), для которых существуют эффективные меры профилактики или лечения на ранних этапах развития нозологии [15]. Выявление таких герминальных мутаций критически важно для профилактики и ранней диагностики рака в группах риска.

Определение истинной частоты носительства патогенных / вероятно патогенных (P/LP) вариантов в CPG в общей популяции, а не только среди онкобольных, представляет особый интерес для системы здравоохранения. Знание этого «генетического бремени» позволяет заранее планировать медицинские мероприятия, например оценивать потребность в консультациях врачей-генетиков, генетическом тестировании, программах усиленного скрининга и профилактических вмешательствах (например, маммография + МРТ молочных желез у носителей мутаций в генах *BRCA1/2*, колоноскопия при синдроме Линча). Такое планирование позволяет оценить нагрузку на систему здравоохранения: прогнозировать спрос на дорогостоящие генетические тесты, специализированную диагностику и профилактическое лечение в масштабах региона или страны и в итоге оптимизировать стратегии профилактики онкозаболеваний у людей с высоким риском их развития.

Проведение масштабных популяционных исследований для оценки частоты герминальных мутаций сопряжено с серьезными вызовами, к которым относится высокая стоимость, особенно при использовании полногеномного секвенирования; необходимость обследования больших когорт для получения статистически значимых данных, особенно по редким генетическим вариантам и в этнически разнородных популяциях. Особую сложность до сих пор представляет и интерпретация результатов таких исследований в связи с необходимостью точно классифицировать варианты согласно строгим критериям (например, ACMG/AMP (Ассоциация молекулярной патологии)) [16]. Это требует значительных экспертных и вычислительных ресурсов, особенно для автоматизации (например, с помощью InterVar) [17] и анализа некодирующих вариантов/SV. Существуют проблемы в этических и организационных аспектах: получение информированного согласия, обеспечение конфиденциальности данных, организация сбора биоматериала.

Несмотря на сложности, такие исследования проводятся. Проекты типа The Cancer Genome Atlas [18] и The Pancancer Analysis of Whole Genomes [4] представили данные о частоте распространности герминальных вариантов среди онкологических пациентов (8 и 17% соответственно). Исследования в общей популяции, преимущественно на когортах европейско-американского и афроамериканского происхождения, оценивают распространность P/LP-вариантов в генах из списка вторичных находок Американской коллегии медицинской генетики и геномики (ACMG) в диапазоне 0,8–7%. Однако данные, полученные из опухолевых тканей, не отражают частоту в здоровой популяции.

Для Российской Федерации крупномасштабные исследования распространенности герминальных P/LP-вариантов в CPG/CDG в популяции крайне ограничены. Наше предыдущее исследование, включившее данные почти 77 000 человек, стало важным шагом на пути к описанию генетического бремени наследственного рака среди населения РФ [19], но требовало расширения.

Цель исследования — оценка распространенности и спектра патогенных и вероятно патогенных герминальных вариантов в генах, ассоциированных с риском развития онкологических заболеваний, в расширенной российской популяционной когорте.

Эти результаты имеют большое значение для понимания скрытого генетического бремени наследственного рака в РФ, что позволит в дальнейшем помочь в планировании и оптимизации ресурсов региональных систем здравоохранения для профилактики, ранней диагностики и ведения пациентов из групп высокого генетического риска.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Участники исследования и этические аспекты работы

Данное исследование является продолжением масштабного эпидемиологического проекта по изучению

распространенности генетических вариантов, ассоциированных с риском развития хронических, в том числе онкологических заболеваний, среди популяции взрослого населения 86 субъектов Российской Федерации, инициированного в 2019 г. ФГБУ «ЦСП» ФМБА России.

Исследование проведено на основе популяционной выборки из базы данных популяционных частот генетических вариантов населения Российской Федерации (GDB) ФГБУ «ЦСП» ФМБА России¹. Объем рандомизированной репрезентативной выборки включал 116 794 человека из 86 субъектов Российской Федерации. Демографическая характеристика участников (половозрастное распределение) представлена на рисунке 1. Медианный возраст для мужчин составил 51 [22; 73] год, для женщин — 51 [23; 75] год.

Полногеномное секвенирование

Выделение ДНК из образцов цельной крови проводили при помощи набора MagAttract HMW DNA Kit (Qiagen, Германия) с использованием роботизированной станции. Подготовку полногеномных библиотек — при помощи набора Illumina DNA Prep (Illumina, США) в соответствии с инструкциями производителя. Полногеномное секвенирование проводили на приборе Illumina NovaSeq 6000, используя набор реагентов S4 на 300 циклов (Illumina, США) для парно-концевых прочтений 2×150 п.о.

На этапе демультиплексации данные секвенирования в формате BCL конвертировались в формат FASTQ программой Illumina bcl2fastq v2.20. Для контроля качества секвенирования использовалась программа Illumina Sequencing Analysis Viewer v2.4.7, для контроля качества прочтений (формат FASTQ.GZ) — биоинформационный инструмент FastQC v0.11.9. Выравнивание на референсный геном (GRCh38) проводили на платформе «Dragen Bio-IT» (Illumina, США). Контроль качества выравниваний (в формате BAM) выполнялся с помощью DRAGEN, FastQC v0.11.9, samtools v1.13 и mosdepth v0.3.1. Все образцы успешно прошли

контроль качества по ключевым метрикам, в том числе по количеству дублированных прочтений на геном, по количеству невыровненных прочтений и т. п. Итоговое среднее покрытие по геному для каждого образца составило не менее 30x. Определение одноклеточных полиморфизмов (SNP) или коротких вставок/делеций (до 50 п.о.) проводили с использованием «Strelka2» [20]; были отобраны варианты, прошедшие «PASS» фильтр.

Поиск кардиогерминальных вариантов

В исследуемой выборке был проведен поиск патогенных и вероятно патогенных генетических вариантов, ассоциированных с развитием онкологических заболеваний на основании базы данных ClinVar. Для аннотации полученного перечня вариантов использовали следующие уровни доказательности взаимосвязи между генетическим вариантом и развитием соответствующего фенотипа, предлагаемые ClinVar (в порядке убывания):

- «Практическое руководство» (Practice guideline)
Наивысший уровень. Интерпретация основана на официальных клинических рекомендациях авторитетных профессиональных сообществ. Наиболее достоверные данные для принятия врачебных решений.
- «Проверено экспертовой комиссией» (Expert panel)
Очень высокий уровень. Вариант был тщательно оценен и утвержден независимой группой экспертов (например, в рамках консорциума ClinGen). Также является крайне надежным основанием для клинических действий.
- «Критерии предоставлены несколькими заявителями» (Multiple submitters)
Высокая надежность. Несколько лабораторий независимо друг от друга пришли к одинаковой интерпретации варианта, и конфликтующих данных нет. Это надежный признак для использования в практике.
- «Критерии предоставлены одним заявителем» (Single submitter)
Умеренная надежность. Интерпретация исходит только от одной лаборатории или исследовательской группы. Такие данные требуют осторожности и проверки через научные публикации или другие источники.
- «Критерии утверждения не предоставлены» (No assertion provided)
Низкая надежность. Заявитель предоставил информацию о варианте, но не дал никакой клинической интерпретации. Эти сведения не должны использоваться для принятия клинических решений.

Статистическая обработка

Статистическая обработка данных и визуализация результатов производилась с использованием языка Python (v3.9.12). Межгрупповое сравнение числа носителей генетических вариантов проводилось с использованием критерия хи-квадрат.

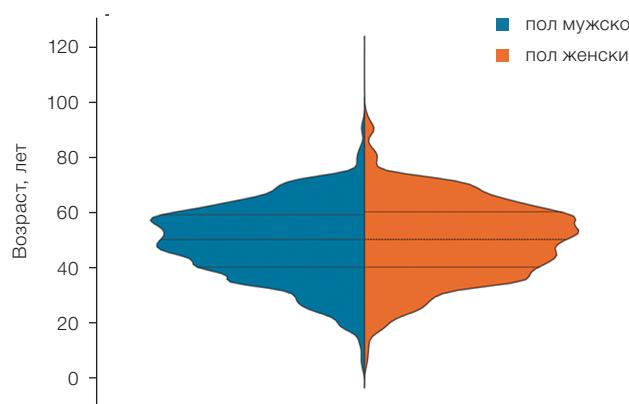


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным

Рис. 1. Половозрастное распределение участников исследования

¹ База данных популяционных частот генетических вариантов населения Российской Федерации. ФМБА России. Версия приложения 1.1.3 от 17.03.2025. Версия базы 59.1 от 03.10.2024. URL: <https://gdbpop.nir.cspfmba.ru> (дата обращения 02.08.2025).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты аннотации вариантов, ассоциированных с онкологическими заболеваниями

В рассматриваемой выборке были найдены носители патогенных и вероятно патогенных вариантов в 26 генах, ассоциированных с различными онкологическими заболеваниями: *APC*, *BMPR1A*, *BRCA1*, *BRCA2*, *MEN1*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *MUTYH*, *NF2*, *PALB2*, *PMS2*, *PTEN*, *RB1*, *RET*, *SDHAF2*, *SDHB*, *SDHC*, *SDHD*, *SMAD4*, *TMEM127*, *TP53*, *TSC1*, *TSC2*, *VHL*, *WT1*. Хотя бы один вариант в этих генах был обнаружен у 2643 (2,26%) участников. Число найденных уникальных вариантов составило 467, их суммарная частота во всей выборке — 1,15%, что соответствует 2307 вариантам на 100 тыс. населения.

Наиболее часто в исследуемой выборке встречались варианты в гене *MUTYH*. Так, самым частым стал вариант rs36053993 (NC_000001.11:g.45331556C>T). Его частота составила 0,28%. По данным GDB, частота встречаемости данного варианта среди населения РФ статистически значимо ниже, чем в других общемировых проектах. Так, в ALFA частота данного варианта 0,46% (*p*-value < 0,001), в gnomAD — 0,33% (*p*-value < 0,01).

Распределение найденных вариантов по уровням доказательности представлено на рисунке 2А. Как можно отметить, ни один из найденных вариантов не имел уровень «практическое руководство». При этом наибольшее число вариантов (215 из 467) имели уровень доказательности «проверено экспертизой комиссией», на втором месте — варианты с уровнем «критерии предоставлены несколькими заявителями, конфликтов нет» (168 из 467). Упомянутый выше наиболее распространенный вариант rs36053993 также относится ко второй группе.

Варианты уровня А (только варианты с уровнем доказательности «проверено экспертизой комиссией») имели суммарно 0,8% людей, уровня В (варианты с уровнями доказательности «проверено экспертизой комиссией» и «критерии предоставлены несколькими заявителями, конфликтов нет») — 2,08%. Уровень С (варианты с уровнями доказательности «проверено экспертизой комиссией», «критерии предоставлены несколькими заявителями, конфликтов нет», «критерии предоставлены одним заявителем») характерен для 2,25% людей. Уровень D включал все варианты и был характерен для 2,26% (вся группа носителей патогенных и вероятно патогенных вариантов).

Как было отмечено выше, большее число найденных вариантов относилось к первым двум группам.

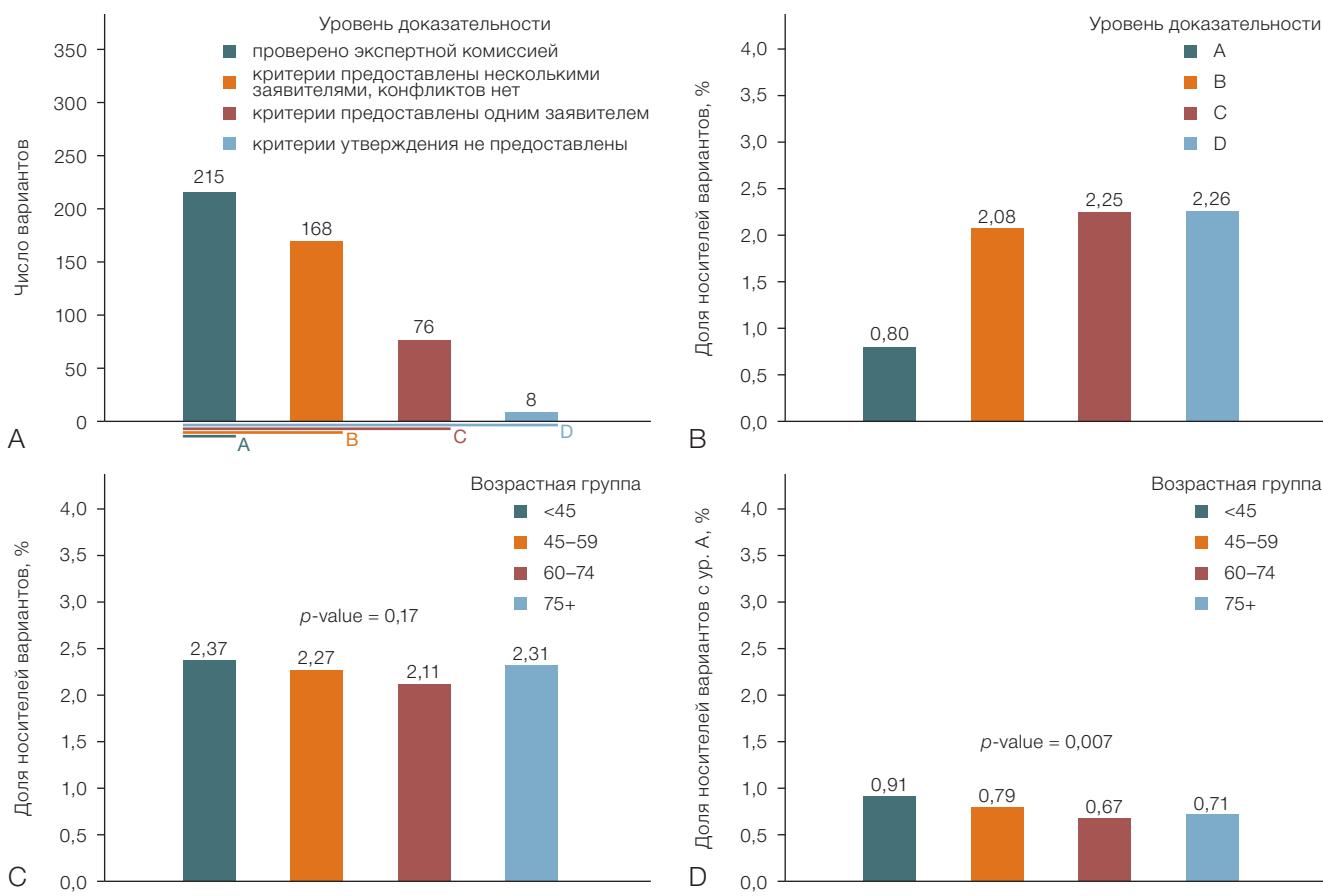


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным

Рис. 2. Результаты аннотации найденных генетических вариантов: А — частота встречаемости в выборке вариантов с разным уровнем доказательности; Б — доля носителей вариантов с разным уровнем доказательности; С — доля носителей всех патогенных и вероятно патогенных вариантов, ассоциированных с онкологическими заболеваниями, в разных возрастных группах; Д — доля носителей вариантов с уровнем А в разных возрастных группах

Более того, на эти же группы приходились самые распространенные варианты. В связи с этим уровень В включил в себя носителей практически всех патогенных и вероятно патогенных вариантов. Добавление дополнительно менее доказанных вариантов незначительно увеличивало общую долю носителей.

Важно отметить, что распространность патогенных и вероятно патогенных вариантов среди населения обычно имеет возрастную динамику. Предполагается, что носительство данных генетических вариантов должно негативно влиять на выживаемость и шанс достижения старческого возраста. Однако в проведенном нами анализе (рис. 2С) доли носителей Р/LP изменялись при переходе от одной возрастной группы к другой незначительно со статистической точки зрения (p -value = 0,17), хотя и намечался определенный тренд, указывающий на снижение доли носителей с возрастом. Более ярко данная тенденция заметна при рассмотрении только носителей вариантов уровня А (p -value = 0,007).

Анализ распределения патогенных и вероятно патогенных вариантов по субъектам Российской Федерации

Проведенный анализ позволил также составить карту встречаемости патогенных и вероятно патогенных вариантов, ассоциированных с онкологическими заболеваниями, в различных регионах Российской Федерации (рис. 3). Наибольшей частотой характеризуются Чеченская Республика (6250 вариантов на 100 тыс. населения), Республика Коми (5484 варианта на 100 тыс. населения), Забайкальский край (4366 вариантов на 100 тыс. населения), Курганская область

(4219 вариантов на 100 тыс. населения), Липецкая область (3636 вариантов на 100 тыс. населения). Наименьшей частотой — Республика Саха (1179 вариантов на 100 тыс. населения), Республика Дагестан (1102 варианта на 100 тыс. населения), Чувашская Республика (1046 вариантов на 100 тыс. населения), Республика Марий Эл (967 вариантов на 100 тыс. населения) и Республика Башкортостан (865 вариантов на 100 тыс. населения). В Москве встречаемость онкогерминальных вариантов составила 2340 на 100 тыс. населения, что соотносится с представленным выше общепопуляционным значением — 2307.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Говоря о генетике онкологических заболеваний, ученые и врачи часто имеют в виду накопление соматических мутаций в конкретных клетках, стимулирующее развитие злокачественных новообразований. Однако наследственная предрасположенность к развитию онкологических заболеваний, выраженная в носительстве патогенных и вероятно патогенных вариантов в онкоассоциированных генах, является не менее важным фактором риска. Более того, в то время как соматические мутации спонтанны и зачастую не-предсказуемы, герминальные варианты детектируются при рождении. И именно оценка наличия онкогерминальных вариантов позволяет прогнозировать риски заболеваемости как на индивидуальном, так и на популяционном уровне, в том числе на уровне населения региона или целой страны.

Проведенное нами масштабное исследование на стыке эпидемиологии и генетики позволило

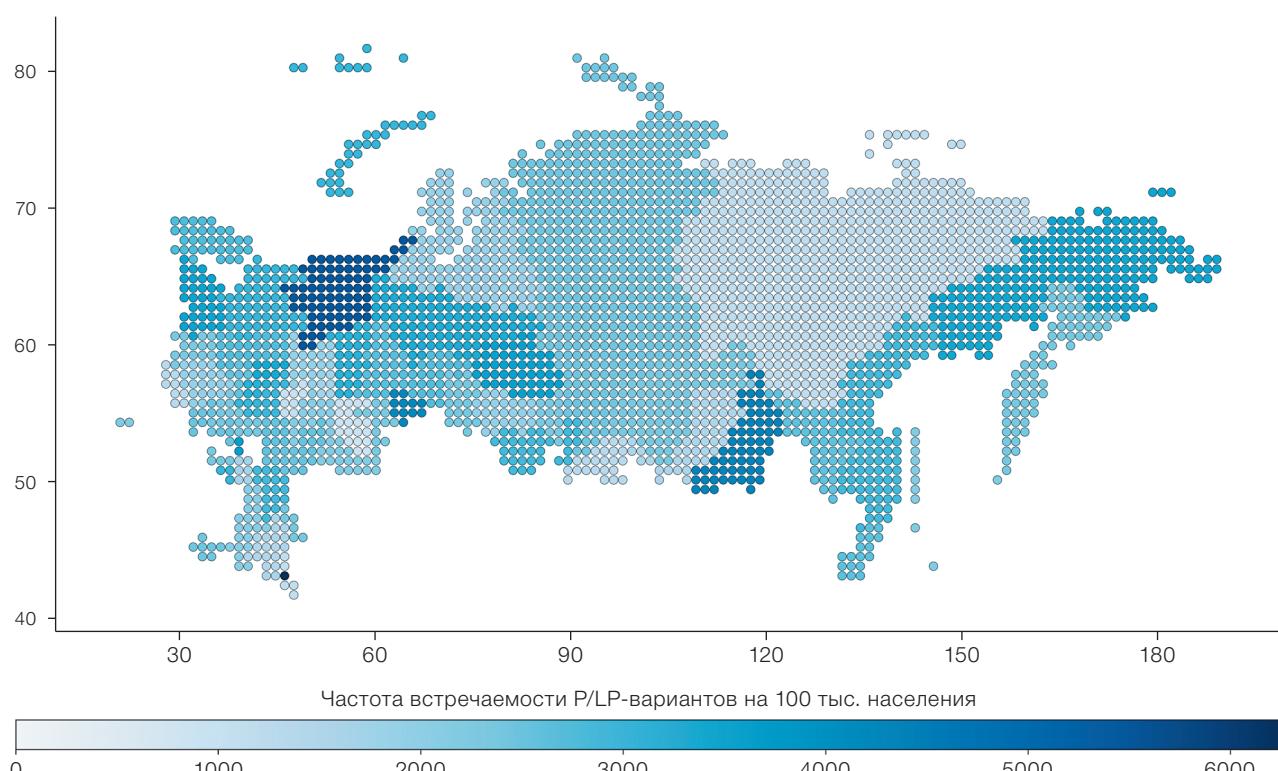


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным

Рис. 3. Кarta распространенности онкогерминальных вариантов среди населения Российской Федерации

обнаружить 2,26% участников, являющихся носителями патогенных и вероятно патогенных вариантов в онкоассоциированных генах разного уровня доказательности в репрезентативной выборке из более 116 тыс. жителей Российской Федерации. Данная выборка не была обогащена участниками с наличием онкологических диагнозов, что позволяет нам говорить о выявлении «скрытого» генетического бремени среди условно здорового населения. Несмотря на то что все найденные варианты обладают неполной пенетрантностью и манифестация заболевания зависит от наличия дополнительных факторов [21], информация о распространенности онкогерминальных вариантов в популяции может быть полезна при разработке протоколов профилактических мероприятий. Хотя все идентифицированные варианты характеризовались неполной пенетрантностью, их носительство существенно повышает пожизненный риск развития специфических онкологических синдромов [5–8]. Наблюдаемое снижение доли носителей Р/LP-вариантов с возрастом (особенно выраженное для вариантов уровня А с наивысшим уровнем доказательности, $p = 0,007$) согласуется с концепцией повышенной смертности или заболеваемости среди носителей, не доживающих до старших возрастных групп. Это косвенно подтверждает клиническую значимость выявленных вариантов и важность досимптоматического выявления.

Использование уровней доказательности ClinVar позволило оценить надежность выявленных ассоциаций. Тот факт, что уровень В (высокие и умеренные уровни доказательности) покрывает 2,08% носителей, а добавление менее надежных вариантов (уровни С и D) увеличивает этот показатель лишь до 2,26%, имеет большое практическое значение. Это указывает на то, что основное «генетическое бремя» обусловлено вариантами с надежной доказательной базой, а также укрепляет доверие к результатам и обосновывает приоритизацию данных вариантов при планировании скрининговых программ. Отсутствие вариантов уровня «практическое руководство» подчеркивает необходимость дальнейшей работы по валидации и клинической интерпретации генетических находок в российской популяции.

Особую ценность представляет полученное в ходе работы географическое распределение найденных генетических вариантов, встречаемость которых в различных регионах России показала существенный разброс — от 865 вариантов на 100 тыс. населения в Республике Башкортостан до 6250 вариантов на 100 тыс. населения в Чеченской Республике. Подобный разброс может быть связан с множеством различных факторов. Во-первых, для отдаленных регионов и закрытых сообществ, которыми в разные моменты времени могли быть отдельные этнические группы, может быть характерен «эффект основателя» или другие эволюционные особенности.

Во-вторых, на частоту Р/LP-варианта в регионе может влиять его демографическая структура. Как показал проведенный анализ, доля носителей Р/LP-вариантов падает при переходе из более молодой возрастной группы в более старшую. Особенно значимо это наблюдается для вариантов, одобренных экспертной панелью, то есть имеющих наибольший

уровень доказательности. Наблюдаемая тенденция, очевидно, связана с повышенной смертностью носителей Р/LP-вариантов до достижения старческого возраста, что снижает их число в последних возрастных группах. Таким образом, в зависимости от демографической структуры региона и преобладания молодых или, напротив, пожилых жителей будет меняться и частота встречаемости онкоассоциированных генетических вариантов.

В-третьих, немаловажным фактором является уровень развития медицинской помощи в данном регионе. При манифестации онкологического заболевания у носителей патогенных и вероятно патогенных вариантов в регионах с высоким уровнем медицинской помощи значительно выше шанс выжить и достигнуть ремиссии, сохранив тем самым мутацию в генофонде популяции. Важно учитывать, что для некоторых регионов с малой численностью выборки оценка частоты может быть менее точной.

Тем не менее знание региональных особенностей критически важно для дифференцированного планирования ресурсов системы здравоохранения. Полученные данные обосновывают необходимость обеспечения доступности подтверждающего тестирования (особенно WES/WGS), программ генетического скрининга (особенно для лиц с семейным анамнезом) и специализированных программ усиленного онкологического скрининга для носителей (например, «маммография + МРТ» для носителей *BRCA*, колоноскопия для синдрома Линча).

Также известно, например, что наличие наследственных вариантов имеет значение для предотвращения нежелательных явлений при приеме некоторых классических схем химиотерапии [22], что еще раз подчеркивает важность такого тестирования. Данные о распространенности Р/LP-вариантов являются ключевыми для оценки стоимости и эффективности (cost-effectiveness) широкого внедрения генетического тестирования и профилактических программ на популяционном или региональном уровне.

Таким образом, раннее выявление носителей до развития заболевания открывает возможности для истинно превентивных вмешательств (усиленный скрининг, химиопрофилактика, профилактические операции), способных значительно снизить онкологическую заболеваемость и смертность в этой группе высокого риска.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящее исследование предоставляет уникальные и масштабные данные о скрытом бремени наследственной предрасположенности к онкозаболеваниям в популяции РФ. Выявленная значительная частота носительства Р/LP-вариантов (2,26%), особенно вариабельность по регионам, имеет фундаментальное значение для понимания генетической архитектуры онкологического риска в стране и является мощным инструментом для планирования и оптимизации ресурсов системы здравоохранения.

Внедрение программ генетического скрининга и профилактического ведения носителей, основанных на популяционных данных, представленных здесь,

является стратегическим направлением для снижения заболеваемости и смертности от онкологических заболеваний в группах высокого генетического риска.

Перспективы дальнейшего изучения видятся в проведении функциональных исследований для патогенных вариантов с неустановленным механизмом действия, а также в интеграции геномных данных

с клиническими и фенотипическими проявлениями для установления точных корреляций генотип-фенотип и оценки вклада модифицирующих факторов. Кроме того, расширение спектра анализируемых генов и включение анализа структурных вариантов и вариаций числа копий (CNV) позволит получить более полную картину наследственной предрасположенности.

Литература / References

1. GBD 2021 Forecasting Collaborators. Burden of disease scenarios for 204 countries and territories, 2022–2050: a forecasting analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *The Lancet*. 2024;403(10440):2204–56. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)00685-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)00685-8)
2. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2024;74(3):229–63. <https://doi.org/10.3322/caac.21834>
3. Han SA, Kim SW. BRCA and Breast Cancer-Related High-Penetrance Genes. *Translational Research in Breast Cancer*. 2021;1187:473–90. https://doi.org/10.1007/978-981-32-9620-6_25
4. Kolekar P, Balagopal V, Dong L, Liu Y, Foy S, Tran Q, et al. SJPedPanel: A Pan-Cancer Gene Panel for Childhood Malignancies to Enhance Cancer Monitoring and Early Detection. *Clinical Cancer Research*. 2024;30(18):4100–14. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-24-1063>
5. Bader JS. The Panorama of Cancer Genetics. *Cancer Research*. 2021;81(10):2586–7. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-21-0885>
6. Wu S, Zhu W, Thompson P, Hannun YA. Evaluating intrinsic and non-intrinsic cancer risk factors. *Nature Communications*. 2018;9(1):3490. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-05467-z>
7. Hu C, Hart SN, Gnanaolivu R, Huang H, Lee KY, Na J, et al. A population-based study of genes previously implicated in breast cancer. *The New England Journal of Medicine*. 2021;384(5):440–51. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2005936>
8. Yang X, Song H, Leslie G, Engel C, Hahnen E, Auber B, et al. Ovarian and breast cancer risks associated with pathogenic variants in RAD51C and RAD51D. *Journal of National Cancer Institute*. 2020;112(12):1242–50. <https://doi.org/10.1093/jnci/djaa030>
9. Kastrinos F, Samadder NJ, Burt RW. Use of family history and genetic testing to determine risk of colorectal cancer. *Gastroenterology*. 2020;158(2):389–403. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.11.029>
10. Janssen B, Bellis S, Koller T, Tischkowitz M, Liau SS. A systematic review of predicted pathogenic *PALB2* variants: an analysis of mutational overlap between epithelial cancers. *Journal of Human Genetics*. 2020;65(2):199–205. <https://doi.org/10.1038/s10038-019-0680-7>
11. Wang Y, Zhou B, Ru J, Meng X, Wang Y, Liu W, et al. Advances in computational methods for identifying cancer driver genes. *Mathematical Biosciences and Engineering*. 2023;20(12):21643–69. <https://doi.org/10.3934/mbe.2023958>
12. Shickh S, Gutierrez Salazar M, Zakoor KR, Lazaro C, Gu J, Goltz J, et al. Exome and genome sequencing in adults with undiagnosed disease: a prospective cohort study. *Journal of Medical Genetics*. 2021;58(4):275–83. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2020-106936>
13. Kalia SS, Adelman K, Bale SJ, Chung WK, Eng C, Evans JP, et al. Recommendations for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing, 2016 update (ACMG SF v2.0): a policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics. *Genetics in Medicine*. 2017;19(2):249–55. <https://doi.org/10.1038/gim.2016.190>
14. Miller DT, Lee K, Chung WK, Gordon AS, Herman GE, Klein TE, et al. ACMG SF v3.0 list for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing: a policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genetics in Medicine*. 2021;23(8):1381–90. <https://doi.org/10.1038/s41436-021-01172-3>
15. Bowling KM, Thompson ML, Finnila CR, Hiatt SM, Latner DR, Amaral MD, et al. Genome sequencing as a first-line diagnostic test for hospitalized infants. *Genetics in Medicine*. 2022;24(4):851–61. <https://doi.org/10.1016/j.gim.2021.11.020>
16. Harrison SM, Biesecker LG, Rehm HL. Overview of Specifications to the ACMG/AMP Variant Interpretation Guidelines. *Current Protocols in Human Genetics*. 2019;103(1):e93. <https://doi.org/10.1002/cphg.93>
17. Li Q, Wang K. InterVar: Clinical Interpretation of Genetic Variants by the 2015 ACMG-AMP Guidelines. *ASHG*. 2017;100(2):267–80. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2017.01.004>
18. Cancer Genome Atlas Research Network, Weinstein JN, Collison EA, Mills GB, Mills Shaw KR, Ozenberger BA, et al. The Cancer Genome Atlas Pan-Cancer analysis project. *Nature Genetics*. 2013;45(10):1113–20. <https://doi.org/10.1038/ng.2764>
19. Gusakova M, Dzhumaniazaova I, Zelenova E, Kashtanova D, Ivanov M, Mamchur A, et al. Prevalence of the cancer-associated germline variants in Russian adults and long-living individuals: using the ACMG recommendations and computational interpreters for pathogenicity assessment. *Frontiers in Oncology*. 2024;14:1420176. <https://doi.org/10.3389/fonc.2024.1420176>
20. Kim S, Scheffler K, Halpern AL, Bekritsky MA, Noh E, Kallberg M, et al. Strelka2: fast and accurate calling of germline and somatic variants. *Nature Methods*. 2018;15:591–4. <https://doi.org/10.1038/s41592-018-0051-x>
21. Virolainen SJ, VonHandorf A, Viel KCMF, Weirauch MT, Kotyan LC. Gene-environment interactions and their impact on human health. *Genes and Immunology*. 2023;24(1):1–11. <https://doi.org/10.1038/s41435-022-00192-6>
22. Kaehler M, Cascorbi I. Germline variants in cancer therapy. *Cancer Drug Resistance*. 2019;2(1):18–30. <https://doi.org/10.20517/cdr.2019.05>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: В.С. Юдин — разработка методологии и концепции исследования, постановка научных задач, написание, редактирование и утверждение окончательного текста рукописи; А.А. Мамчур — формальный анализ данных, обобщение и систематизация результатов, визуализация результатов, редактирование рукописи; Е.А. Николаева — обобщение результатов, создание черновика рукописи, оформление рукописи; М.В. Иванов — разработка программного обеспечения, администрирование данных, визуализация результатов; Д.А. Каштанова — научное руководство, критический пересмотр текста рукописи, верификация результатов; Е.А. Зеленова — формальный анализ данных, проведение исследования; С.И. Митрофанов — разработка программного обеспечения, проведение исследования; Е.А. Снигирь — разработка методологии и проведение исследования; Л.П. Кузьмина — руководство и координация исследованием, предоставление ресурсов, верификация результатов; А.А. Кескинов — администрирование проекта, предоставление ресурсов.

ОБ АВТОРАХ

Юдин Владимир Сергеевич, канд. биол. наук
<https://orcid.org/0000-0002-9199-6258>
VYudin@cspfmba.ru

Мамчур Александра Александровна
<https://orcid.org/0000-0002-6025-7663>
AMamchur@cspfmba.ru

Николаева Екатерина Андреевна
<https://orcid.org/0000-0002-7954-2560>
Enikolaeva@cspfmba.ru

Иванов Михаил Вячеславович
<https://orcid.org/0009-0004-7070-5636>
Mivanov@cspfmba.ru

Каштанова Дарья Андреевна, канд. мед. наук
<https://orcid.org/0000-0001-8977-4384>
DKashtanova@cspfmba.ru

Зеленова Елена Андреевна
<https://orcid.org/0000-0003-4604-7261>
Ezelenova@cspfmba.ru

Митрофанов Сергей Игоревич
<https://orcid.org/0000-0003-0358-0568>
Mitrofanov@cspfmba.ru

Снигирь Екатерина Андреевна, канд. биол. наук
<https://orcid.org/0000-0003-1245-7764>
Esnigir@cspfmba.ru

Кузьмина Людмила Павловна, д-р биол. наук
<https://orcid.org/0000-0003-3186-8024>
lpkuzmina@mail.ru

Кескинов Антон Артурович, канд. мед. наук
<https://orcid.org/0000-0001-7378-983X>
Keskinov@cspfmba.ru