

ГЕНЕТИЧНО ЗНАЧУЩІ СПАДКОВІ МУТАЦІЇ, ПОВ'ЯЗАНІ З РАКОМ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ ТА ЯЄЧНИКІВ СЕРЕД УКРАЇНСЬКИХ ЖІНОК

Д. НЕГРУЛЯ^{1,*}, Д. ШАПОЧКА^{2,6}, Д. ДЕКАР^{3,5}, А. ФЕСЕНКО³, Н. ШТЕФАН^{4,5},
А. МОСКАЛЕНКО³, М. ТУКАЛО¹, З. ТКАЧУК¹

¹ Відділ ензимології білкового синтезу, Інститут молекулярної біології і генетики Національна академія наук України, вул. Академіка Заболотного, 150, Київ, 03143, Україна

² Молекулярна патологія, Клінічна лікарня Феоданія, 21, Академіка Заболотного, Київ, 03143, Україна

³ Медична лабораторія ДІЛА, 31, вул. Жилянська, Київ, 01033, Україна

⁴ Діагностична лабораторія «GeneCode», 24, вул. Польова, Київ, 03056, Україна

⁵ Діагностична лабораторія «Life Code», 68, вул. Антоновича, Київ, 03680, Україна

⁶ Лабораторія молекулярно-генетичного аналізу «ULTRAGENOM», 17, вул. Куренівський провулок, Київ, 04073, Україна

E-mail: nehrulia@gmail.com*, shapochka.dm@gmail.com, dekar.darina@gmail.com, anna.fesenko@dila.com.ua, natalia.shtefan@gmail.com, anna.moskalenko@dila.com.ua, mtukalo1@gmail.com, ztkachuk47@gmail.com

* Автор для кореспонденції: Негруля Д., e-mail: nehrulia@gmail.com

Дослідження мутацій, пов'язаних із синдромом спадкового раку молочних залоз та раком яєчників, є надзвичайно важливим для розуміння генетичних ризиків серед українських жінок. В даній роботі нами проведено NGS дослідження мутацій в генах асоційованих з синдромом спадкового РМЗ та РЯ 1090 жінкам, що мали покази до тестування та 407 жінкам контрольної групи. В результаті дослідження виявлено 233 пацієнтки з мутаціями, які включали 84 унікальні варіанти. Найбільше мутацій зафіксовано в генах BRCA1 (102), BRCA2 (42) та CHEK2 (67). У гені BRCA1 найчастіше виявлені: c.5266dup (p.Gln1756fs) — 45 випадків, c.181T>G (p.Cys61Gly) — 13, c.1510del (p.Arg504fs) — 6, c.4035del (p.Glu1346fs) — 5. Ген BRCA1 є ключовим фактором ризику розвитку раку в молодому віці, тоді як CHEK2 частіше асоціюється з онкологією у старшому віці. Population Attributable Risk (PAR) для BRCA1 становить 7,49 %, що робить цей ген основним фактором ризику. Співвідношення шансів для мутацій CHEK2 — 1,84 (95% CI: 1,01–3,34), а PAR — 2,2 %. Найвищу частоту мутацій (BRCA1 і BRCA2) зафіксовано в Центральному регіоні України. Нами вперше проведено масштабне генетичне дослідження розповсюдженості спадкових мутацій пов'язаних з синдромом спадкового РМЗ та РЯ в Україні, визначено частоту найбільш поширених мутацій в досліджуваній та контрольній когорті.

Ключові слова: Breast cancer, ovarian cancer, Hereditary mutation, BRCA1, BRCA2, CHEK2, Ukraine.

Вступ. Рак молочної залози є найпоширенішим онкологічним захворюванням у світі. Смертність жінок від раку молочної залози займає друге місце після раку легень, згідно

зі статистикою в Сполучених Штатах Америки (American Cancer Society, 2024).

На жаль, Україна не є винятком із цієї статистики. За даними бюлетеня № 25 Національного канцер-реєстру за 2022–2023 рр., в Україні було зафіксовано 12 258 нових випадків захворювання на рак молочної залози серед жінок і 3 846 смерті від цього захворювання. Також варто зазначити відносно високий рівень захворюваності на рак яєчників, який було вперше діагностовано у 2 806, а померло від нього 1 235 жінок (Fedorenko et al., 2024).

Сучасні дослідження свідчать, що від 5 до 10 % випадків раку молочної залози пов'язані зі спадковими мутаціями (Lacroix and Leclercq, 2005). Приблизно 30 % випадків синдрому спадкового раку молочної залози та яєчників асоціюються з мутаціями в генах BRCA1/2, що розташовані на хромосомах 13 і 17 відповідно (Valencia et al., 2017). Водночас, серед осіб з сімейним анамнезом раку молочної залози не всі є носіями мутацій у генах BRCA1/2, що свідчить про наявність інших генетичних факторів ризику (Piscinin et al., 2019).

Дослідження мутацій, пов'язаних із синдромом спадкового раку молочних залоз та раком яєчників, є надзвичайно важливим для розуміння генетичних ризиків серед популяції українських жінок. Україна, як найбільша країна, що повністю розташована в Європі, має багатий генетичний ландшафт, сформований в результаті тисячоліть міграцій та змішування населення (Oleksyk et al., 2021).

Сьогодні населення України демонструє унікальну генетичну варіативність, яка є важ-

© ІНСТИТУТ КЛІТИННОЇ БІОЛОГІЇ ТА ГЕНЕТИЧНОЇ ІНЖЕНЕРІЇ НАН УКРАЇНИ, 2026

ливою для медичних досліджень, включаючи вивчення спадкових генетичних синдромів, пов'язаних з раком. Останні досягнення в технологіях секвенування ДНК, дозволили дослідникам отримати докладні генетичні дані про українську популяцію, пов'язані з генетично значущими мутаціями (Oleksyk et al., 2015).

Визначення мутацій які асоціюються зі спадковим раком молочних залоз та яєчників, є критично важливим для виявлення жінок з підвищеним ризиком розвитку цих захворювань. Таким чином, дослідження генетичних варіантів, пов'язаних з раком молочної залози та яєчників, серед українських жінок може значно поліпшити ранню діагностику і профілактику спадкового раку.

Матеріали та методи. Керуючись рекомендаціями NCCN (NCCN, V3.2023), до досліджуваної групи було включено 1090 жінок з різних регіонів України, переважна більшість з яких були направлені лікарем на генетичне тестування до спеціалізованої лабораторії. Серед них 799 жінок мали підтверджений діагноз раку молочної залози, 205 — рак яєчників, 86 — обтяжений сімейний анамнез онкологічних захворювань. Дослідження проводилося за ініціативою пацієнтів із самостійною оплатою, всі учасниці надали письмову інформовану згоду щодо можливості використання їх деперсоніфікованих генетичних даних в наукових цілях. Когорта включала представниць різних вікових груп, а також відображала широку географічну та соціально-демографічну варіацію.

Контрольною групою стали дані 407 жінок, які переважно самостійно зверталися до генетичної лабораторії для генетичного тестування методом NGS. Усі вони на момент дослідження не мали підтверджених онкологічних діагнозів або обтяженого сімейного анамнезу.

Дослідження проводилось на матеріалі периферійної крові або слині. Це дослідження є масштабним генетичним аналізом популяції українських жінок.

Залучення великої кількості пацієнток із різних регіонів України дозволяє не лише вивчити загальні тенденції, але й проаналізувати регіональні відмінності у поширенні мутацій, які можуть бути пов'язані з історичними та етнічними особливостями.

Дослідження виконувалися в акредитованих лабораторіях «Life Code» (ТОВ «Наномедтех») та «ULTRAGENOM» (ТОВ «Ультрагеном»), обладнаних для NGS-аналізу. Лабораторії відповідають міжнародним стандартам для проведення генетичних досліджень, включаючи NGS.

Усі дослідження виконувалися за допомогою технології NGS на платформі Thermo Fisher Ion Torrent Proton. Для підготовки бібліотек застосовувався Thermo Fisher Ion Chef та панель CleanPlex® Hereditary Cancer Panel v2 («Paragon Genomics», США), яка спеціально розроблена для виявлення мутацій, асоційованих із синдромами спадкової схильності до раку. Панель включає дослідження кодууючої послідовності 37 генів: *APC*, *BRIP1*, *MEN1*, *PALB2*, *RNF139*, *ATM*, *CDH1*, *MITF*, *PMS2*, *SMAD4*, *BAP1*, *CDK4*, *MLH1*, *POLD1*, *STK11*, *BARD1*, *CDKN2A*, *MRE11A*, *POLE*, *TP53*, *BLM*, *CHEK2*, *MSH2*, *PTEN*, *XRCC2*, *BMPR1A*, *EPCAM*, *MSH6*, *RAD50*, *BRCA1*, *FAM175A*, *MUTYH*, *RAD51C*, *BRCA2*, *GREM1*, *NBN*, *RAD51D*.

Виділення ДНК для досліджень здійснювали за допомогою набору NucleoMag Dx Pathogen (виробник: Macherey-Nagel GmbH and Co. KG, Німеччина), згідно оригінального протоколу виробника (магнітна екстракція з використанням Proteinase K-лізису, буферів та магнітних кульок). Кількість та якість отриманих нуклеїнових кислот оцінювали за допомогою спектрофотометра/флюориметра DeNovix DS-11 FX+ (США).

Для дослідження із використанням набору CleanPlex® Hereditary Cancer Panel v2 використовували 20–80 нг високоякісної геномної ДНК на одну пробу (по 10–40 нг на кожен з двох праймерних пулів), відповідно до рекомендацій виробника. ДНК була вільною від домішок білків, солей та інших інгібіторів, співвідношення OD260/280 складало 1,8–2,0, OD260/230 — понад 1,7.

Власником панелі генів CleanPlex® Hereditary Cancer Panel v2 є компанія Paragon Genomics («Fremont», California, USA), яка забезпечує розробку та виробництво даної комерційної панелі. Для секвенування на платформі Ion Torrent Proton бібліотека формувалася із двох праймерних пулів (5X), що охоплюють 1 447 ампліконів розміром 105–299 bp (середній —

214 bp) із Single-index індексцією. Довжина рідів для секвенування від 200 до 400 bp, що дозволяє повністю покривати таргетні фрагменти бібліотеки. On-target coverage становить $\geq 95\%$, дизайн-покриття – 100% таргетних ділянок панелі.

Біоінформатичний аналіз проводився з використанням інтегрованого пайплайну: Torrent Suite Software для генерації FASTQ та BAM файлів з подальшим автоматичним трансфером в Ion Reporter, де відбувався Variant Calling та фільтрація варіантів. Отриманий VCF-файл додатково аналізувався в програмі Franklin by Genoox для анотації та класифікації.

Критерії відбору значущих варіантів та їх класифікації відповідали рекомендаціям ACMG/AMP. Всі знайдені варіанти проходили експертну інтерпретацію через платформу Franklin by Genoox із урахуванням поточної доповненої доказової бази (ClinVar, HGMD, peer-reviewed література). В остаточний звіт включалися лише патогенні та імовірно патогенні варіанти, визначені згідно стандартів ACMG.

Статистичний аналіз. Значення P , відношення шансів (OR) і 95% довірчі інтервали обчислювалися за допомогою програмного забезпечення R (версія 4.4.2). Категоріальні дані подавалися у вигляді відсотків, а числові дані – у вигляді середнього значення та стандартного відхилення або медіани та інтерквартильного діапазону. Вікові показники пацієнтів розраховувалися за допомогою Descriptive statistics в програмі GraphPad Prism 8.

Результати. У дослідженні було визначено 233 пацієнтів із мутаціями, серед яких виявлено 84 унікальні мутації. Найбільше було виявлено носіїв мутацій гену *BRCA1* (102 пацієнти), серед яких 27 мутацій були унікальними – це другий за величиною показник серед усіх досліджуваних генів. Лідером за кількістю унікальних мутацій виявився ген *BRCA2* (32 унікальні мутації), однак за загальною кількістю пацієнтів із мутаціями його перевершив ген *CHEK2* (67 пацієнтів, серед яких 7 мутацій були унікальними; рис. 1).

У досліджуваній когорті більшість пацієнтів мають карциному МЗ (799), пацієнтів із карциною яєчників (205). Пацієнтів з обтяженим анамнезом 86.

Найбільше пацієнтів із мутаціями *BRCA1/2* спостерігається серед пацієнтів із карциною

МЗ 109 з 799. Серед пацієнтів із карциною яєчників мутації *BRCA1/2* виявлені у 19 із 205. Серед пацієнтів із обтяженим анамнезом мутації *BRCA1/2* виявлено у 16 із 86.

Серед пацієнтів із карциною МЗ, мутації в non-BRCA генах були виявлені у 87 з 799 осіб, а також у 2 з 86 пацієнтів із обтяженим сімейним анамнезом. У пацієнтів із карциною яєчників мутації спостерігалися виключно в генах *BRCA1/2*.

До уваги бралися лише патогенні і ймовірно патогенні варіанти (мутації) в досліджених генах.

Гени *BRCA1* та *BRCA2* є найбільш досліджуваними та безпосередньо асоційованими з РМЗ та РЯ. Патогенні мутації в цих генах найчастіше зустрічаються в різних популяціях по всьому світі та мають ефект засновника. Продукти цих генів беруть участь у процесі репарації дволанцюгових розривів ДНК шляхом гомологічної рекомбінації і відіграють таким чином важливу роль в підтриманні стабільності геному.

В табл. 1 наведені PV/LPV, які були виявлені в генах *BRCA1/2* та кількість пацієнтів з даними варіантами. У гені *BRCA1* найчастіше виявлені: с.5266dup (p.Gln1756fs) – 45 випадків, с.181T>G (p.Cys61Gly) – 13, с.1510del (p.Arg504fs) – 6, с.4035del (p.Glu1346fs) – 5.

Згідно з даними табл. 2 в нашому дослідженні другим за кількістю виявлених носіїв мутацій був ген *CHEK2* ($N = 67$). При цьому, в гені *CHEK2* було виявлено набагато менше унікальних мутацій ніж в генах *BRCA1* та *BRCA2*, серед яких найчастіше зустрічались: с.470T>C, с.1100del та с.444+1G>A. Загалом група генів non-BRCA налічують 87 пацієнтів з PV/LPV, серед яких 25 є унікальними, що демонструє їх значний вплив на розвиток спадкових форм досліджуваного недугу.

Згідно даним наведеним в табл. 3, у цьому дослідженні було проаналізовано частоту мутацій у різних генах серед пацієнтів, розподілених за віковими групами. Загалом було охоплено 1090 пацієнтів, з яких 340 були молодші 40 років, 427 – у віковій групі 40–49 років, а 323 – старші за 50 років.

Загальна частота мутацій в когорті становить $21,37\%$. Найвища частота мутацій спостерігається у групі віком <40 років ($24,41\%$),

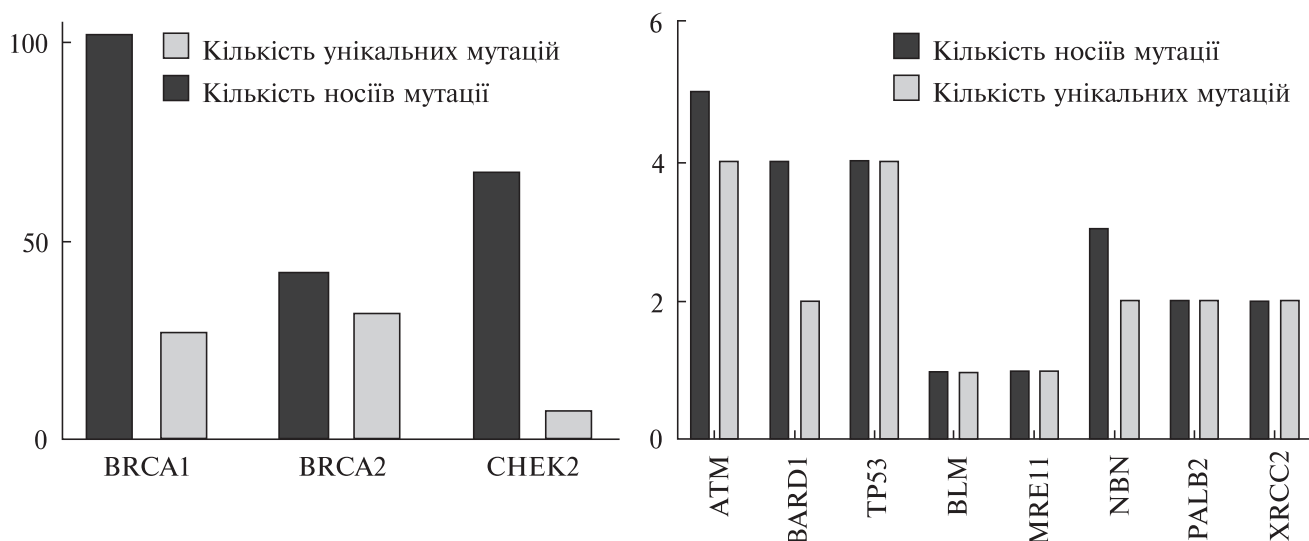


Рис. 1. Розподіл мутацій за загальною кількістю їх носіїв та кількістю унікальних мутацій

Таблиця 1. PV/LPV в генах *BRCA1/2*

Нуклеотидний варіант	Білковий варіант	Кількість пацієнтів, N	Класифікація варіанту
<i>BRCA1</i>			
<i>c.1082C>G</i>	<i>p.Ser361Ter</i>	1	Pathogenic
<i>c.1510del</i>	<i>p.Arg504fs</i>	6	Pathogenic
<i>c.1687C>T</i>	<i>p.Gln563Ter</i>	2	Pathogenic
<i>c.181T>G</i>	<i>p.Cys61Gly</i>	13	Pathogenic
<i>c.1961del</i>	<i>p.Lys654fs</i>	3	Pathogenic
<i>c.3228_3229del</i>	<i>p.Gly1077fs</i>	1	Pathogenic
<i>c.3247_3251del</i>	<i>p.Met1083*</i>	1	Pathogenic
<i>c.3292_3293del</i>	<i>p.Leu1098fs</i>	1	Pathogenic
<i>c.3607C>T</i>	<i>p.Arg1203Ter</i>	1	Pathogenic
<i>c.3700_3704del</i>	<i>p.Val1234fs</i>	1	Pathogenic
<i>c.3756_3759del</i>	<i>p.Ser1253Argfs*10</i>	2	Pathogenic
<i>c.4035del</i>	<i>p.Glu1346fs</i>	5	Pathogenic
<i>c.4120_4121del</i>	<i>p.Glu1373_Ser1374insTer</i>	1	Pathogenic
<i>c.4357+1G>T</i>	—	1	Pathogenic
<i>c.4675+3A>T</i>	—	1	Pathogenic
<i>c.4689C>G</i>	<i>p.Tyr1563Ter</i>	3	Pathogenic
<i>c.5075-1G>A</i>	—	1	Pathogenic
<i>c.5145C>G</i>	<i>p.Ser1715Arg</i>	1	Pathogenic/ Likely pathogenic
<i>c.5152+1G>T</i>	—	1	Pathogenic
<i>c.5153G>A</i>	<i>p.Trp1718Ter</i>	1	Pathogenic
<i>c.5251C>T</i>	<i>p.Arg1751Ter</i>	3	Pathogenic
<i>c.5266dup</i>	<i>p.Gln1756fs</i>	45	Pathogenic
<i>c.53T>C</i>	<i>p.Met18Thr</i>	1	Pathogenic
<i>c.68_69del</i>	<i>p.Glu23fs</i>	3	Pathogenic
<i>c.832dup</i>	<i>p.Thr278fs</i>	1	Pathogenic
<i>c.5386del</i>	<i>p.Ser1796fs</i>	1	Pathogenic
<i>DELETION12-18 EXON</i>	—	1	Pathogenic

Нуклеотидний варіант	Білковий варіант	Кількість пацієнтів, N	Класифікація варіанту
<i>BRCA2</i>			
<i>c.1310_1313del</i>	p.Lys437fs	1	Pathogenic
<i>c.2653_2656del</i>	p.Asp885fs	1	Pathogenic
<i>c.2808_2811del</i>	p.Ala938Profs	1	Pathogenic
<i>c.2945del</i>	p.Ile982fs	1	Pathogenic
<i>c.3545_3546del</i>	p.Gln1181_Phe1182insTer	2	Pathogenic
<i>c.364del</i>	p.Thr122fs	1	Pathogenic
<i>c.3682_3685del</i>	p.Asn1228fs	2	Pathogenic
<i>c.4284del</i>	p.Gln1429fs	1	Pathogenic
<i>c.475+1G>T</i>	—	4	Pathogenic
<i>c.5279C>G</i>	p.Ser1760Ter	1	Pathogenic
<i>c.5286T>G</i>	p.Tyr1762Ter	1	Pathogenic
<i>c.5722_5723del</i>	p.Leu1908fs	1	Pathogenic
<i>c.6078_6079del</i>	p.Glu2028fs	1	Pathogenic
<i>c.632-2A>G</i>	—	1	Pathogenic
<i>c.6405_6409del</i>	p.Asn2135fs	1	Pathogenic
<i>c.6468_6469del</i>	p.Gln2157fs	2	Pathogenic
<i>c.658_659del</i>	p.Val220fs	2	Pathogenic
<i>c.6998dup</i>	p.Pro2334fs	1	Pathogenic
<i>c.7007+1G>C</i>	—	1	Pathogenic
<i>c.7069_7070del</i>	p.Leu2357fs	2	Pathogenic
<i>c.7721G>A</i>	p.Trp2574Ter	1	Pathogenic
<i>c.7868A>G</i>	p.His2623Arg	1	Pathogenic/ Likely pathogenic
<i>c.8169T>A</i>	p.Asp2723Glu	2	Likely pathogenic
<i>c.8680C>T</i>	p.Gln2894Ter	1	Pathogenic
<i>c.8755-1G>A</i>	—	1	Pathogenic
<i>c.8924del</i>	p.Val2975fs	2	Pathogenic
<i>c.968_971del</i>	p.Val323fs	1	Pathogenic
<i>c.1389_1390del</i>	p.Val464fs	1	Pathogenic
<i>c.7558C>T</i>	p.Arg2520Ter	1	Pathogenic
<i>c.6184del</i>	p.S2062Vfs*8	1	Pathogenic
<i>c.3167_3170del</i>	p.Gln1056fs	1	Pathogenic
<i>c.7964A>C</i>	p.Gln2655Pro	1	Pathogenic

поступово зменшуючись з віком: у віковій групі 40–49 років частота становить 22,25 %, у групі >50 років вона найнижча – 16,4 %.

Найбільша кількість мутацій припадає на: *BRCA1* (102 випадки, 9,36 %) – найвища частота серед усіх генів, *CHEK2* (67 випадків; 6,15 %) та *BRCA2* (42 випадки; 3,85 %).

Результати розподілу мутацій за віковими групами свідчать, що мутації в гені *BRCA1* асоціюються з молодшим віком. Це підтверджує роль цього гена в ранньому розвитку раку молочної залози. Найвища частота в групі <40

років (13,23 %), у групі 40–49 років частота нижча – 10,3 %, серед групи >50 років частота значно знижується – 3,71 %.

Мутації в гені *BRCA2* мають менш виражену вікову специфіку порівняно з *BRCA1*, при цьому найвища частота спостерігається в більш старшій віковій групі пацієнтів 40–49 років. Частота розподілена рівномірніше між віковими групами: <40 років – 3,23 %, 40–49 років – 4,68 % та >50 років – 3,4 %.

Мутації в гені *CHEK2* мають тенденцію до збільшення в старшій віковій групі, що узгод-

жується з даними про нижчу пенетрантність мутацій в даному гені, а отже і пізніший середній вік виявлення пухлини у носіїв мутацій *CHEK2*. Найвища частота у віковій групі >50 років (7,43 %). У групі <40 років частота – 6,76 %, а у віковій групі 40–49 років – 4,68 %.

Середній вік всіх пацієнтів становить 44,96, для пацієнтів з мутаціями та без 43,26 та 45,41 відповідно. Середнє відхилення для кожної з груп ≈ 10 (рис. 2).

Як показано на рис. 3, пухлини найраніше діагностують у пацієнтів із PV/LPV у гені

Таблиця 2. PV/LPV в поп-BRCA генах

Нуклеотидний варіант	Білковий варіант	Кількість пацієнтів, N	Класифікація варіанту
<i>ATM</i>			
c.5932G>T	p.Glu1978Ter	1	Pathogenic
c.8147T>C	p.Val2716Ala	2	Pathogenic/Likely pathogenic
c.8584+2T>C	—	1	Pathogenic/Likely pathogenic
c.6312G>A	p.(W2104*)	1	Likely pathogenic
<i>BARD1</i>			
c.1690C>T	p.Gln564Ter	3	Pathogenic
c.2300_2301del	p.Val767Aspfs*4	1	Pathogenic/Likely pathogenic
<i>CHEK2</i>			
c.1100del	p.Thr367fs	5	Pathogenic
c.1175C>T	p.Ala392Val	1	Likely pathogenic
c.319+2T>A	—	2	Pathogenic/Likely pathogenic
c.433C>T	p.Arg145Trp	1	Likely pathogenic
c.444+1G>A	—	6	Pathogenic/Likely pathogenic
c.470T>C	p.Ile157Thr	49	Likely pathogenic
DELETION 9–10 EXON		3	Pathogenic
<i>BLM</i>			
c.1642C>T	p.Gln548Ter	1	Pathogenic
<i>MRE11</i>			
c.1714C>T	p.Arg572Ter	1	Pathogenic
<i>NBN</i>			
c.171+1G>A	—	1	Likely pathogenic
c.657_661del	p.Lys219Asnfs*16	2	Pathogenic
<i>PALB2</i>			
c.509_510del	p.Arg170fs	1	Pathogenic
c.764delA	p.Asp255ValfsTer24	1	Likely pathogenic
<i>TP53</i>			
c.626_627del	p.Arg209fs	1	Pathogenic
c.659A>G	p.Tyr220Cys	1	Pathogenic
c.733G>A	p.Gly245Ser	1	Pathogenic
c.844C>G	p.Arg282Gly	1	Pathogenic
<i>XRCC2</i>			
c.190C>T	p.Arg64Ter	1	Pathogenic
c.350del	p.Leu117fs	1	Likely pathogenic

BRCA1, де середній вік становить 40,86 із середнім відхиленням 7,68. Це значно відрізняється від пацієнтів із PV/LPV у генах *BRCA2* та *CHEK2*, для яких середній вік становить 45,10 (середнє відхилення 9,15) та 45,60 (середнє відхилення 10,54) відповідно.

До контрольної групи методом NGS увійшло 407 жінок, які переважно самостійно зверталися до генетичної лабораторії. Дані, представлені в табл. 4, свідчать про значущу роль мутацій у генах *BRCA1* та *BRCA2* у розвитку спадкових форм раку молочної залози та/або яєчників.

Мутація с.5266dup (p.Gln1756fs) в гені *BRCA1* виявилася статистично значущою з високим співвідношенням шансів ($OR = 5,67$) та малим p -value ($<0,01$). Поширеність серед випадків значно вища (4,13 %), порівняно з контролем (0,74 %).

Мутація с.181T>G (p.Cys61Gly) в гені *BRCA1* має помірний зв'язок з онкологічними випадками ($OR = 4,76$), хоча її значущість є статистично межевою (p -value $<0,05$). Поширеність серед випадків (1,19 %) перевищує контроль (0,25 %).

Для мутацій у *BRCA1*, співвідношення шансів складає 5,64 (95 % CI: 2,69–11,83), що підтверджує роль цього гена в розвитку раку молочної залози та яєчників у досліджуваній популяції.

Інші мутації в *BRCA2* демонструють високе співвідношення шансів ($OR = 13,85$) і є статистично значущими (p -value $<0,001$).

Загалом мутації *BRCA2* мають співвідношення шансів 8,00 (95 % CI: 1,93–33,10), а PAR становить 4,47 %.

Для *CHEK2*, співвідношення шансів для мутацій цього гена становить 1,84 (95 % CI: 1,01–3,34). Варіант с.470T>C має трохи менший вплив (1,71) відносно інших мутацій (2,25), що вказує на помірний зв'язок з розвитком раку молочної залози та яєчників. PAR для *CHEK2* дорівнює 2,2 %.

Мутації в інших генах показали також суттєвий вплив на розвиток раку з $OR = 4,16$ (95 % CI: 0,94–18,37) та p -value = 0,06.

Загалом мутації в генах, пов'язаних з раком молочної залози та яєчників, показали високу поширеність серед випадків (21,38 %), що значно перевищує контроль (6,14 %) з $OR = 3,95$ та p -value $<0,001$. PAR для всіх мутацій становить 14,83 %.

Для аналізу територіальної залежності території України ми умовно поділили на 5 регіонів: Схід, Захід, Північ, Південь та центр.

Згідно даними з табл. 5, розподіл мутацій суттєво варіює залежно від регіону. Найвища частота мутацій *BRCA1* і *BRCA2* спостерігається в Центральному регіоні, тоді як в Східному та Північному регіонах їх частота є помірною. У Західному регіоні значна частка припадає на мутації *CHEK2* (9,57 %) та мутації *BRCA2* (10,64 %). На Півдні рівень мутацій є найнижчим, за винятком *BRCA1* с.5266dup

Таблиця 3. Частота виявлення мутацій в загальній когорті та вікових групах

Назва	Загальна кількість мутацій	Частота в когорті, %	Вік <40	Частота в групі <40, %	Вік 40–49	Частота в групі 40–49, %	вік >50	Частота в групі >50, %
Кількість пацієнтів	1090	—	340	—	427	—	323	—
<i>BRCA1</i>	102	9,36	45	13,23	44	10,3	12	3,71
<i>BRCA2</i>	42	3,85	11	3,23	20	4,68	11	3,4
<i>ATM</i>	5	0,46	—	—	3	0,7	2	0,62
<i>BARD1</i>	4	0,37	2	0,59	1	0,23	1	0,31
<i>CHEK2</i>	67	6,15	23	6,76	20	4,68	24	7,43
<i>BLM</i>	1	0,09	—	—	2	0,47	—	—
<i>MRE11</i>	1	0,09	—	—	1	0,23	—	—
<i>NBN</i>	3	0,27	—	—	1	0,23	2	0,62
<i>PALB2</i>	2	0,18	—	—	2	0,47	—	—
<i>TP53</i>	4	0,37	1	0,3	1	0,23	1	0,31
<i>XRCC2</i>	2	0,18	1	—	—	—	—	—
Загальна частота	—	21,37	—	24,41	—	22,25	—	16,4

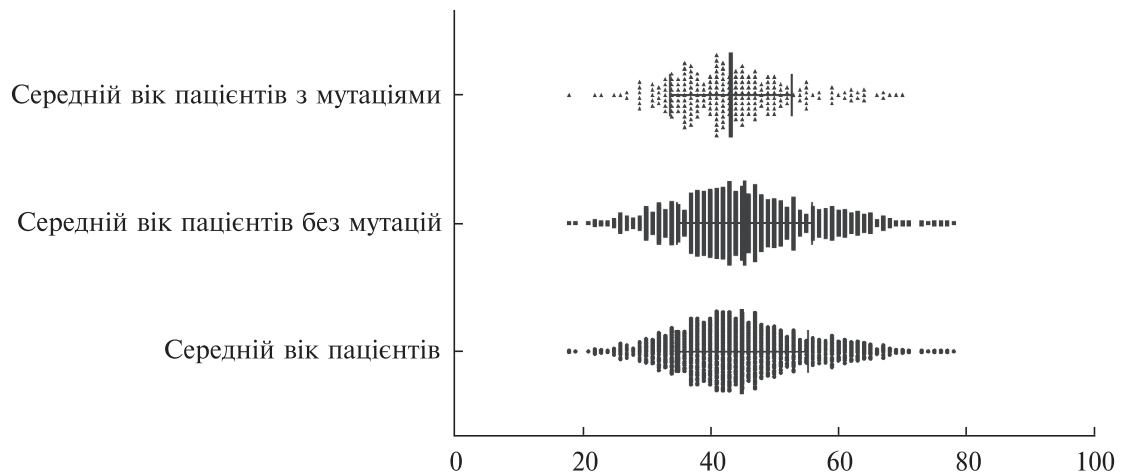


Рис. 2. Вікові показники пацієнтів, з мутаціями та без мутацій

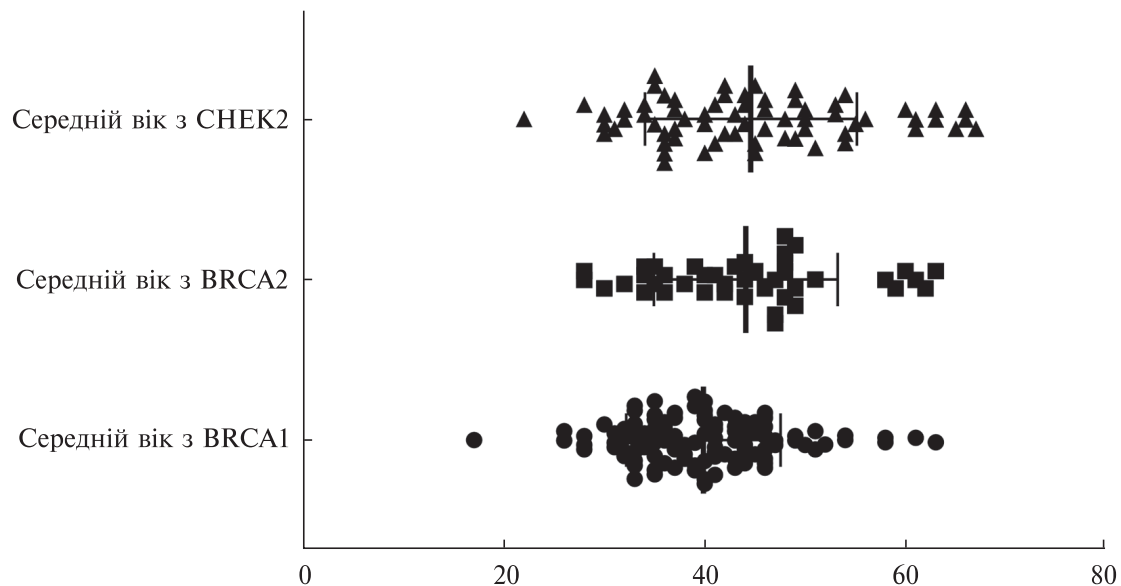


Рис. 3. Середній вік пацієнтів з мутаціями в генах *BRCA1*, *BRCA2* та *CHEK2*

та *BRCA1* с.181T>G, які зустрічаються з частотою 6,67 %.

Найпоширенішою мутацією *BRCA1* є с.5266dup (p.Gln1756fs), яка найбільш часто зустрічається в Центральному регіоні (8,70 %) та Західному (6,38 %).

Інші мутації *BRCA1* переважають у Центральному регіоні (17,39 %) і суттєво впливають на загальний показник мутацій цього гена (3,49 %).

Найвищий відсоток мутацій *BRCA2* спостерігається в Центральному регіоні (34,78 %).

Найвища частота *CHEK2* с.470T>C (9,57 %) спостерігається у Західному регіоні, с.1100del (p.Thr367fs) зустрічається переважно у Східно-

му регіоні (0,96 %), але її частота є низькою у всіх регіонах. Інші мутації *CHEK2* переважають у Північному регіоні (1,11 %).

Мутації, що входять до групи non-BRCA (за винятком гена *CHEK2*, який ми розглядаємо окремо), найпоширеніші в Північному (2,37 %) та Східному (2,25 %) регіонах, і менш виражені в Західному, Південному та Центральному регіонах. Це може вказувати на їхню потенційну роль у розвитку спадкових форм РМЗ та РЯ у цих регіонах. Такі результати є перспективними для подальших досліджень, спрямованих на використання доступніших методів скринінгу для широких верств населення.

Таблиця 4. Відносні та атрибутивні ризики в генах досліджених методом NGS

Мутації	Кількість в випадках (N = 1090)	Поширеність серед випадків (%)	Кількість в контролі (N = 407)	Поширеність серед контролю (%)	Співвідношення шансів (OR)	95% CI	p-value	Population Attributable Risk (PAR%)
<i>BRCA1</i>								
c.5266dup (p,Gln1756fs)	45	4,13	3	0,74	5,67	(1,64–19,64)	<0,01	3,43
c.181T>G (p,Cys61Gly)	13	1,19	1	0,25	4,76	(0,60–37,50)	<0,05	0,92
Інші мутації <i>BRCA1</i>	44	4,04	3	0,74	5,51	(1,58–19,13)	<0,01	3,35
<i>Загалом BRCA1</i>								
	102	9,36	7	1,72	5,64	(2,69–11,83)	<0,001	7,49
<i>BRCA2</i>								
c.475+1G>T	4	0,37	1	0,25	1,48	(0,15–14,56)	0,67	0,14
Інші мутації <i>BRCA2</i>	38	3,49	1	0,25	13,9	(1,89–101,55)	<0,001	4,36
<i>Загалом BRCA2</i>								
	42	3,86	2	0,49	8	(1,93–33,10)	<0,001	4,47
<i>CHEK2</i>								
c.470T>C (p,Ile157Thr)	49	4,5	11	2,7	1,71	(0,85–3,46)	0,13	1,2
Інші мутації <i>CHEK2</i>	18	1,65	3	0,74	2,25	(0,64–7,87)	0,19	0,72
<i>Загалом CHEK2</i>								
	67	6,15	14	3,44	1,84	(1,01–3,34)	0,05	2,2
<i>Інші гени</i>								
	22	2,02	2	0,49	4,16	(0,94–18,37)	0,06	1,42
<i>Загалом мутацій</i>								
	233	21,38	25	6,14	3,95	(2,55–6,10)	<0,001	14,83

Таблиця 5. Регіональний розподіл мутацій в популяції українських жінок

Регіон	Кількість пацієнтів	<i>BRCA1</i> (%)			Мутації <i>BRCA2</i> (%)	<i>CHEK2</i> (%)			Мутації в інших генах (%)
		c.5266dup	c.181T>G	інші мутації		c.470T>C	c.1100del	інші мутації	
Схід	311	3,22	—	2,89	—	2,57	0,96	1,93	2,25
Південь	30	6,67	6,67	6,67	—	—	—	—	—
Північ	632	3,96	1,74	3,48	3,8	5,06	0,32	1,11	2,37
Захід	94	6,38	—	7,45	10,64	9,57	—	—	—
Центр	23	8,7	—	17,39	34,78	—	—	—	—
Загалом	1090	4,12	1,19	3,49	3,49	4,5	0,46	1,19	2,02

Обговорення. Молекулярні шляхи злоякісної трансформації в РЯ, включаючи епітелій яєчників, фаллопієвої труби, ендометрія та ендocerвіксу, залишаються не до кінця з'ясованими (Lynch et al., 2013).

Рак молочної залози розвивається в результаті наявності спадкових мутацій в таких генах як *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2* та *TP53*, а також змін у сигнальних шляхах, що регулюють проліферацію, апоптоз і ангиогенез.

Частота мутацій має тенденцію до зниження зі збільшенням віку, що є очікуваним, оскільки у носіїв спадкових мутацій в досліджуваних генах рак розвивається в суттєво молодшому віці ніж спорадичні форми раку, відповідно й доля пацієнтів з мутаціями в даних генах буде вищою у молодих пацієнтів.

Ген *BRCA1* розташований на 17q хромосомі і містить 24 екзони. Його RING-домен утворює комплекс із BARD1, активуючи убіквітин-протеїн лігази для деградації білків-мішеней, таких як CtIP і H2A Brzovic et al., 2001, Ma et al., 2010, Zhu et al., 2011). BRCT-домен *BRCA1* взаємодіє з білками, фосфорильованими АТМ або АТР (Mohammad and Yaffe, 2009). Мутації BRCT порушують функцію *BRCA1* у розпізнаванні пошкоджених ділянок ДНК (Clapperton et al., 2004).

Ген *BRCA2*, що розташований на 13q хромосомі і містить 27 екзонів, залучає RAD51 до одониткової ДНК для формування D-петлі. RAD51 зв'язується з *BRCA2* через BRC-повтори і C-кінцевий домен (Holloman, 2011, Roy et al., 2011).

BRCA1 і *BRCA2* залучені до гомологічної рекомбінації для відновлення дволанцюгових розривів ДНК (ДРД). Невиправлені ДРД сприяють геномній нестабільності, що сприяє канцерогенезу (Jackson and Bartek, 2009). АТМ і АТР кінази розпізнають пошкодження ДНК, активуючи CHK2 і *BRCA1*. *BRCA1* залучає *BRCA2* і RAD51 до місць пошкодження, ініціюючи репарацію (Roy et al., 2011).

В нашій когорті було виявлено досить низьку частоту мутацій гені *PALB2* (%) порівняно з іншими Європейськими популяціями. *PALB2* кодує білок, який взаємодіє з *BRCA2* і допомагає рекрутувати *BRCA2* до місць пошкодження ДНК (Wu et al., 2020). Мутації *PALB2* підвищують ризик раку молочної залози (35 %

до 70 років) (Kleibl and Kristensen, 2016, Antoniou et al., 2014). Рак молочної залози у носіїв мутацій *PALB2* частіше є тричі негативним із високим ризиком розвитку контралатерального раку (Piccinin et al., 2019, Yadav et al., 2023, Shimelis et al., 2018).

TP53 кодує білок p53, який регулює клітинний цикл і апоптоз. У жінок із мутацією *TP53* рак молочної залози найчастіше виникає до 50 років (Kwong et al., 2016, Birch et al., 1998, Sidransky et al., 1992).

Генетичні мутації з низькою частотою можуть відігравати додаткову роль у розвитку захворювання, проте їхній внесок потребує подальшого дослідження.

У групі <40 років спостерігається найбільша різноманітність мутацій. У старших вікових групах (40–49 і >50 років) домінують мутації в *BRCA2* та *CHEK2*, інші гени менш представлені.

Згідно даними наведеними в табл. 4, мутація c.5266dup має сильну асоціацію з розвитком раку молочної залози та/або яєчників. Загальна поширеність серед випадків досягає 9,36 %, що є значним порівняно з контролем (1,72 %).

Мутації в гені *BRCA2* складніше піддаються статистичному аналізу через специфічні особливості їх прояву. Основною причиною цього є велика кількість мутацій, більшість з яких є унікальними. Тому ми вирішили оцінювати мутації в гені *BRCA2* комплексно. PAR для *BRCA2* становить 4,47 %, що свідчить про великий вклад цього гена в генетичну схильність до раку молочної залози та яєчників.

Хоча у наших результатах ми не наводимо окремих статистичних даних для non-*BRCA* генів, все ж вважаємо за необхідне відзначити їх значення. Мутації в non-*BRCA* генах асоціюються зі статистично значущим підвищенням ризику розвитку захворювання, про що свідчать OR (2,5) і p-value (<0,01). Попри те, що ризик для носіїв таких мутацій є нижчим порівняно з *BRCA1/2*, їх внесок у загальну захворюваність (4,89 % PAR) залишається вагомим. Це підкреслює важливість врахування цих мутацій у контексті комплексного генетичного тестування.

Найвища частота мутацій серед усіх аналізованих генів спостерігається в Центральному регіоні (зокрема *BRCA1* та *BRCA2*). Це вказує

на найбільше значення генетичного скринінгу саме у цьому регіоні.

У Західному регіоні спостерігається помітно вища частота мутацій гена *CHEK2*, що узгоджується з даними попередніх досліджень у країнах, розташованих на захід від України. Особливо висока частота цих мутацій характерна для Польщі.

Порівнюючи отримані результати з дослідженнями, проведеними в сусідніх до України країнах, можна відзначити наступне: мутація-засновник у гені *BRCA1* с.5266dup (5382insC, р.Gln1756ProfsTer74) є найпоширенішою серед вивчених мутацій *BRCA1* у всіх порівнюваних популяціях. В Україні її частота становить 4,13 % (45/1090), що є нижчою, ніж у Білорусі (9,82 %), але вищою, ніж у Росії (3,37 %), Польщі (2,85 %) та Словаччині (1,24 %).

Частота мутації *BRCA1* с.181T>G (р.Cys61Gly) в Україні становить 1,19 % (13/1090), що є дещо вищим показником, ніж у Польщі (0,94 %) та Росії (0,48 %), але подібним до Словаччини (1,76 %). Ця мутація відсутня серед білоруських пацієнтів у представлений вибірці.

В Україні частота мутації *BRCA1* с.4035del (4153delA, р.Glu1346LysfsTer20) низька (0,46 %, 5/1090), однак у Білорусі вона є значно вищою (6,32%) у порівнянні з іншими країнами (Польща – 0,13 %, Росія – 0,48 %). Такий регіональний дисбаланс може свідчити про ефект засновника у білоруській популяції.

Ген *CHEK2* розташований на 22 хромосомі, він активує шлях АТМ-CHK2-р53 у відповідь на ДРД. Його мутації підвищують ризик раку молочної залози, простати, нирок і товстого кишечника. Варіант *CHEK2* 1100delC найпоширеніший серед європейців і збільшує ризик раку молочної залози в 3–5 разів (Apostolou and Papasotiriou, 2017, Caswell-Jin et al., 2018, Cybulski et al., 2011, Nurmi et al., 2019). *CHEK2* I157T пов'язаний із підвищеним ризиком лобулярного раку молочної залози (Cai et al., 2009, Kilpivaara et al., 2004, Liu et al., 2012, Cybulski et al., 2009).

Мутація *CHEK2* с.470T>C (р.Ile157Thr) є досить поширеною у популяціях України (4,50 %, 49/1090) та Польщі (5,62 %, 132/2349). В інших країнах дані щодо дослідження цієї мутації не представлені. Висока частота мутації в Україні та Польщі може вказувати на її важ-

ливу роль як фактору ризику серед населення цих країн.

Частота цієї мутації *CHEK2* с.1100del (р.Thr367fs) в Україні становить 0,46 % (5/1090), що є подібним до Польщі (0,47%), але нижчим у порівнянні з Росією (1,20 %). Це свідчить про певні генетичні відмінності між популяціями (Gronwald et al., 2023, Gorski et al., 2005, Savanevich et al., 2021, Savanevich et al., 2014, Nasedkina et al., 2014, Shumilova et al., 2024, Konecny et al., 2021, Konecny et al., 2011).

Аналізуючи профіль мутацій у гені *CHEK2* в різних країнах світу, можна відзначити, що варіант 1100delC є більш поширеним серед пацієнтів із раком молочної залози (РМЗ) у США (1,1 %), Німеччині (1,4 %), Бразилії (1,7 %) та Росії (2,7 %). Натомість в Україні (0,5 %), Австралії (0,6 %) та Швеції (0,7 %) частота цього варіанта є нижчою, а у популяції Іспанії цей варіант взагалі не виявлений, що є характерною особливістю для цієї групи (Mateus Pereira et al., 2004, Jekimovs et al., 2005, Osorio et al., 2004, Rashid et al., 2005, Margolin et al., 2007, Abud et al., 2012, Chekmariova et al., 2006).

Мутація с.470T>C була виявлена в українській популяції (4,55 %), серед євреїв ашкеназі (1,2 %) та в Польщі (5,6 %), що свідчить про її регіональну специфічність і можливий ефект засновника в цих популяціях (Laitman et al., 2007, Gronwald et al., 2023, Gorski et al., 2005).

Висновки. Нами було проведено масштабне популяційне генетичне дослідження (N = 1090) частоти спадкових мутацій у популяції пацієнтів з РМЗ та РЯ, аналіз їх вікового та регіонального розподілу. Загальна частота мутацій в когорті склала 21,37 %. Найвища частота мутацій спостерігається у групі віком <40 років (24,41 %), поступово зменшуючись з віком: у віковій групі 40–49 років частота становить 22,25 %, у групі >50 років вона найнижча – 16,4 %. Найбільша кількість мутацій припадає на *BRCA1* (N = 102; 9,36 %), *CHEK2* (N = 67; 6,15 %) та *BRCA2* (N = 42; 3,85 %). Окрім цього, були виявлені також мутації в генах *ATM*, *BARD1*, *BLM*, *MRE11*, *NBN*, *PALB2*, *TP53* та *XRCC2*. У досліджуваній нами групі не було виявлено мутацій в генах: *APC*, *BRIPI*, *MEN1*, *RNF139*, *CDH1*, *MITF*, *PMS2*, *SMAD4*, *BAP1*, *CDK4*, *MLH1*, *POLD1*, *STK11*, *CDKN2A*,

POLE, MSH2, PTEN, BMP1A, EPCAM, MSH6, RAD50, FAM175A, MUTYH, RAD51C, GREM1, RAD51D.

Для гена *BRCA1* була виявлена найсильніша асоціація з молодим віком пацієнток, що разом з високим показником співвідношення ризиків ($OR = 5,64$) підтверджує його найважливішу роль в структурі спадкового РМЗ та РЯ. Більше половини всіх носіїв мутацій *BRCA1* мали мутації с.5266dup (p.Gln1756fs) ($N = 45$), с.181T>G (p.Cys61Gly) ($N = 13$), с.1510del (p.Arg504fs) ($N = 6$), с.4035del (p.Glu1346fs) ($N = 5$), що відкриває можливості для розробки специфічних для України ПЛР панелей для виявлення цих найпоширеніших мутацій.

Для гена *BRCA2*, на відміну від *BRCA1* характерна велика різноманітність мутацій, які зустрічались в 1–2 випадках у нашій когорті і лише с.475+1G>T була виявлена у 4 пацієнтів. Також у носіїв мутацій в гені *BRCA2* була менш виражена асоціація з молодим віком пацієнтів попри високий показник співвідношення ризиків ($OR = 8$).

Попри високу частоту мутації *CHEK2*, вони асоціюються з помірним ризиком розвитку раку ($OR = 1,84$). Для мутацій *CHEK2*, як і для *BRCA1* було характерним превалювання певних варіантів, а саме с.470T>C (p.Ile157Thr) ($N = 49$), с.444+1G>A ($N = 6$), с.1100del (p.Thr367fs) ($N = 5$). Важливо, що наявні комерційні ПЛР тест-системи не включають праймери для виявлення даних мутації, тому їх розробка може оптимізувати генетичний скринінг в Україні. Також цікавою етно-географічною особливістю мутацій *CHEK2* було їх низька частота в східних та південних регіонах і превалювання в західній Україні, що відображає їх спільну історію з Польшею, де частота даних мутації є співставною. Частота ж мутацій *BRCA1/2*, особливо найпоширеніших мутацій була більша в центральних регіонах країни і може свідчити про більшу присутність Євреїв Ашкеназі в цих регіонах, бо саме з цієї етнічної групи походить більша частина поширених мутацій *BRCA1*. Інші non-BRCA найпоширеніші в Північному (2,37 %) та Східному (2,25 %) регіонах, і менш поширені в Західному, Південному та Центральному регіонах. Це може вказувати на їхню потенційну роль у розвитку спадкових форм РМЗ та РЯ у цих регіонах. Такі результа-

ти є перспективними для подальших досліджень, спрямованих на використання доступніших методів скринінгу для широких верств населення.

Ці дані в подальшому можна транслювати в розробку вітчизняних, специфічних для України ПЛР панелей для первинного генетичного скринінгу людей високої групи ризику носійства мутацій, а також для тестування родичів носіїв розповсюджених в українській популяції мутацій.

Дотримання етичних стандартів. Комісія з біоетики Інституту молекулярної біології і генетики НАН України, протокол засідання № 44 від 18.03.2025, розглянула матеріали для наукової публікації. На підставі всіх розглянутих матеріалів Комісія з біоетики підтверджує, що проведене наукове дослідження відповідає етичним нормам, а також надає дозвіл на публікацію в науковому журналі.

Конфлікт інтересів. Автори декларують відсутність конфлікту інтересів.

Фінансування. Дослідження проведено без зовнішнього фінансування, за ініціативою пацієнтів, які самостійно його профінансували.

GENETICALLY IMPORTANT HEREDITARY MUTATIONS ASSOCIATED WITH BREAST AND OVARIAN CANCER AMONG UKRAINIAN WOMEN

D. Nehrulia, D. Shapochka, D. Dekar, A. Fesenko, N. Shtefan, A. Moskalenko, M. Tukalo, Z. Tkachuk

Department of Enzymology of protein synthesis, Institute of Molecular Biology and Genetics National Academy of Sciences of Ukraine, 150, Akademika Zabolotnoho Str., Kyiv, 03143, Ukraine
Molecular Pathology, Feofaniya Clinical Hospital, 21, Akademika Zabolotnoho Str., Kyiv, 03143, Ukraine
Medical Laboratory DILA, 31, Zhilyanska Str., Kyiv, 01033, Ukraine
GeneCode Diagnostics laboratory, 24, Polova Str., Kyiv, 03056, Ukraine

E-mail: nehrulia@gmail.com, shapochka.dm@gmail.com, dekar.darina@gmail.com, anna.fesenko@dila.com.ua, nataliia.shtefan@gmail.com, anna.moskalenko@dila.com.ua, mtukalo1@gmail.com, ztkachuk47@gmail.com

The study of mutations associated with the syndrome of hereditary breast and ovarian cancer is extremely important for understanding genetic risks among the Ukrainian female population. In this work, we conducted

an NGS assay of mutations in genes associated with the syndrome of hereditary breast and ovarian cancer in 1090 women who had indications for testing and 407 women in the control group. As a result of the study, 233 patients with mutations were identified, which included 84 unique variants. The largest number of mutations was recorded in the *BRCA1* (102), *BRCA2* (42) and *CHEK2* (67) genes. In the *BRCA1* gene, the most frequently detected are: c.5266dup (p.Gln1756fs) – 45 cases, c.181T>G (p.Cys61Gly) – 13, c.1510del (p.Arg504fs) – 6, c.4035del (p.Glu1346fs) – 5. The *BRCA1* gene is a key risk factor for cancer development at a young age, while *CHEK2* is more often associated with oncology at an older age. The Population Attributable Risk (PAR) for *BRCA1* is 7.49 %, which makes this gene a major risk factor. The odds ratio for *CHEK2* mutations is 1.84 (95 % CI: 1.01–3.34), and the PAR is 2.2 %. The highest frequency of mutations (*BRCA1* and *BRCA2*) was recorded in the Central region of Ukraine. We have conducted the first large-scale population genetic study of the prevalence of hereditary mutations associated with the syndrome of hereditary breast and ovarian cancer in Ukraine, determining the frequency of the most common mutations in the study and match cohort.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Abud, J., Koehler-Santos, P., Ashton-Prolla, P., and Prolla, J.C., Study Group on Hereditary Breast and Colorectal Cancer, *CHEK2* 1100DEL C germline mutation: a frequency study in hereditary breast and colon cancer Brazilian families, *Arquivos de Gastroenterologia*, 2012, vol. 49, no. 4, pp. 273–278. <https://doi.org/10.1590/s0004-28032012000400008>
- American Cancer Society. Breast Cancer Facts and Figures 2024–2025. Atlanta: American Cancer Society; 2024. <https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/breast-cancer-facts-figures.html>
- Antoniou, A.C., Casadei, S., Heikkinen, T., et al., Breast-cancer risk in families with mutations in *PALB2*, *The New England J. Medicine*, 2014, vol. 371, no. 6, pp. 497–506. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1400382>
- Apostolou, P., and Papasotiriou, I., Current perspectives on *CHEK2* mutations in breast cancer, *Breast Cancer (Dove Medical Press)*, 2017, vol. 9, pp. 331–335. <https://doi.org/10.2147/BCTT.S111394>
- Birch, J.M., Blair, V., Kelsey, A.M., Evans, D.G., Harris, M., Tricker, K.J., and Varley, J.M., Cancer phenotype correlates with constitutional *TP53* genotype in families with the Li-Fraumeni syndrome, *Oncogene*, 1998, vol. 17, no. 9, pp. 1061–1068. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1202033>
- Brzovic, P.S., Rajagopal, P., Hoyt, D.W., King, M.C., and Klevit, R.E., Structure of a *BRCA1*-BARD1 heterodimeric RING-RING complex, *Nature Structural Biology*, 2001, vol. 8, no. 10, pp. 833–837. <https://doi.org/10.1038/nsb1001-833>
- Cai, Z., Chehab, N.H., and Pavletich, N.P., Structure and activation mechanism of the *CHK2* DNA damage checkpoint kinase, *Molecular Cell*, 2009, vol. 35, no. 6, pp. 818–829. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2009.09.007>
- Caswell-Jin, J.L., Gupta, T., Hall, E., Petrovchich, I.M., Mills, M.A., Kingham, K.E., Koff, R., Chun, N.M., Levonian, P., Lebensohn, A.P., Ford, J.M., and Kurian, A.W., Racial/ethnic differences in multiple-gene sequencing results for hereditary cancer risk, *Genetics in Medicine*, 2018, vol. 20, 2, pp. 234–239. <https://doi.org/10.1038/gim.2017.96>
- Chekmariova, E.V., Sokolenko, A.P., Buslov, K.G., Iyevleva, A.G., Ulibina, Y.M., Rozanov, M.E., Mitushkina, N.V., Togo, A.V., Matsko, D.E., Voskresenskiy, D.A., Chagunava, O.L., Devilee, P., Cornelisse, C., Semiglazov, V.F., and Imyanitov, E.N., *CHEK2* 1100delC mutation is frequent among Russian breast cancer patients, *Breast Cancer Research and Treatment*, 2006, vol. 100, no. 1, pp. 99–102. <https://doi.org/10.1007/s10549-006-9227-7>
- Clapperton, J.A., Manke, I.A., Lowery, D.M., Ho, T., Haire, L.F., Yaffe, M.B., and Smerdon, S.J., Structure and mechanism of *BRCA1* BRCT domain recognition of phosphorylated *BACH1* with implications for cancer, *Nature Structural and Molecular Biology*, 2004, vol. 11, no. 6, pp. 512–518. <https://doi.org/10.1038/nsmb775>
- Cybulski, C., Wokolorczyk, D., Jakubowska, A., Huzarski, T., Byrski, T., Gronwald, J., Masojc, B., Debniak, T., Gorski, B., Blecharz, P., Narod, S.A., and Lubinski, J., Risk of breast cancer in women with a *CHEK2* mutation with and without a family history of breast cancer, *Journal of Clinical Oncology*, 2011, vol. 29, no. 28, pp. 3747–3752. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.34.0778>
- Cybulski, C., Gorski, B., Huzarski, T., Byrski, T., Gronwald, J., Debniak, T., Wokolorczyk, D., Jakubowska, A., Serrano-Fernandez, P., Dork, T., Narod, S.A., and Lubinski, J., Effect of *CHEK2* missense variant I157T on the risk of breast cancer in carriers of other *CHEK2* or *BRCA1* mutations, *Journal of Medical Genetics*, 2009, vol. 46, no. 2, pp. 132–135. <https://doi.org/10.1136/jmg.2008.061697>
- Fedorenko, Z.P., Goulak, L.O., Gorokh, Y.L., Ryzhov, A.Y., and Soumkina, O.V., Bulletin No. 25 of the National Cancer Registry for 2022–2023, National Cancer Registry of Ukraine, National Cancer Institute of Ukraine, Kyiv, Ukraine, 2024
- Gorski, B., Cybulski, C., Huzarski, T., et al., Breast cancer predisposing alleles in Poland, *Breast Cancer*

- Research and Treatment*, 2005, vol. 92, pp. 19–24. <https://doi.org/10.1007/s10549-005-1409-1>
- Gronwald, J., Cybulski, C., Huzarski, T., et al., Genetic testing for hereditary breast cancer in Poland: 1998–2022, *Hereditary Cancer in Clinical Practice*, 2023, vol. 21, article 9. <https://doi.org/10.1186/s13053-023-00252-6>
- Heyne, H.O., Karjalainen, J., Karczewski, K.J., Lemmela, S.M., Zhou, W., FinnGen, Havulinna, A.S., Kurki, M., Rehm, H.L., Palotie, A., and Daly, M.J., Mono- and biallelic variant effects on disease at biobank scale, *Nature*, 2023, vol. 613, no. 7944, pp. 519–525. <https://doi.org/10.1038/s41586-022-05420-7>
- Holloman, W.K., Unraveling the mechanism of BRCA2 in homologous recombination, *Nature Structural & Molecular Biology*, 2011, vol. 18, no. 7, pp. 748–754. <https://doi.org/10.1038/nsmb.2096>
- Jackson, S.P., and Bartek, J., The DNA-damage response in human biology and disease, *Nature*, 2009, vol. 461, no. 7267, pp. 1071–1078. <https://doi.org/10.1038/nature08467>
- Jekimovs, C.R., Chen, X., Arnold, J., Gatei, M., Richard, D.J., Spurdle, A.B., Khanna, K.K., and Chenevix-Trench, G., kConFab Investigators, Low frequency of CHEK2 1100delC allele in Australian multiple-case breast cancer families: functional analysis in heterozygous individuals, *British Journal of Cancer*, 2005, vol. 92, no. 4, pp. 784–790. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6602381>
- Kilpivaara, O., Vahteristo, P., Falck, J., Syrjäkoski, K., Eerola, H., Easton, D., Bartkova, J., Lukas, J., Heikkilä, P., Aittomäki, K., Holli, K., Blomqvist, C., Kallioniemi, O.P., Bartek, J., and Nevanlinna, H., CHEK2 variant I157T may be associated with increased breast cancer risk, *International Journal of Cancer*, 2004, vol. 111, no. 4, pp. 543–547. <https://doi.org/10.1002/ijc.20299>
- Kleibl, Z., and Kristensen, V.N., Women at high risk of breast cancer: molecular characteristics, clinical presentation and management, *Breast*, 2016, vol. 28, pp. 136–144. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2016.05.006>
- Konecny, M., Kosova, K., Tilandyova, P., Wachsmannova, L., Baldovic, M., Krajcovic, J., Patlevicova, A., Markus, J., and Ciernikova, S., The results of multi-gene panel sequencing in Slovak HBOC families, *Neoplasma*, 2021, vol. 68, no. 3, pp. 652–664. https://doi.org/10.4149/neo_2021_201204N1307
- Konecny, M., Milly, M., Zavodna, K., Weismanova, E., Gregorova, J., Mlkva, I., Ilencikova, D., Kausitz, J., and Bartosova, Z., Comprehensive genetic characterization of hereditary breast/ovarian cancer families from Slovakia, *Breast Cancer Research and Treatment*, 2011, vol. 126, no. 1, pp. 119–130. <https://doi.org/10.1007/s10549-010-1325-x>
- Kwong, A., Chen, J.W., and Shin, V.Y., A new paradigm of genetic testing for hereditary breast/ovarian cancers, *Hong Kong Medical Journal*, 2016, vol. 22, no. 2, pp. 171–177. <https://doi.org/10.12809/hkmj154634>
- Lacroix, M., and Leclercq, G., The «portrait» of hereditary breast cancer, *Breast Cancer Research and Treatment*, 2005, vol. 89, no. 3, pp. 297–304. <https://doi.org/10.1007/s10549-004-2172-4>
- Laitman, Y., Kaufman, B., Lahad, E.L., Papa, M.Z., and Friedman, E., Germline CHEK2 mutations in Jewish Ashkenazi women at high risk for breast cancer, *The Israel Medical Association Journal*, 2007, vol. 9, no. 11, pp. 791–796.
- Liu, C., Wang, Y., Wang, Q.S., and Wang, Y.J., The CHEK2 I157T variant and breast cancer susceptibility: a systematic review and meta-analysis, *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 2012, vol. 13, no. 4, pp. 1355–1360. <https://doi.org/10.7314/apjcp.2012.13.4.1355>
- Lynch, H.T., Snyder, C., and Casey, M.J., Hereditary ovarian and breast cancer: what have we learned?, *Annals of Oncology*, 2013, vol. 24, Suppl 8, pp. viii83–viii95. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt313>
- Ma, Y., Fan, S., Hu, C., Meng, Q., Fuqua, S.A., Pestell, R.G., Tomita, Y.A., and Rosen, E.M., BRCA1 regulates acetylation and ubiquitination of estrogen receptor- α , *Molecular Endocrinology*, 2010, vol. 24, no. 1, pp. 76–90. <https://doi.org/10.1210/me.2009-0218>
- Manahan, E.R., Kuerer, H.M., Sebastian, M., Hughes, K.S., Boughhey, J.C., Euhus, D.M., Boolbol, S.K., and Taylor, W.A., Consensus guidelines on genetic testing for hereditary breast cancer from the American Society of Breast Surgeons, *Annals of Surgical Oncology*, 2019, vol. 26, no. 10, pp. 3025–3031. <https://doi.org/10.1245/s10434-019-07549-8>
- Margolin, S., Eiberg, H., Lindblom, A., and Bisgaard, M.L., CHEK2 1100delC is prevalent in Swedish early onset familial breast cancer, *BMC Cancer*, 2007, vol. 7, article 163. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-7-163>
- Mateus Pereira, L.H., Sigurdson, A.J., Doody, M.M., Pineda, M.A., Alexander, B.H., Greene, M.H., and Struwing, J.P., CHEK2:1100delC and female breast cancer in the United States, *International Journal of Cancer*, 2004, vol. 112, no. 3, pp. 541–543. <https://doi.org/10.1002/ijc.20439>
- Mohammad, D.H., and Yaffe, M.B., 14-3-3 proteins, FHA domains and BRCT domains in the DNA damage response, *DNA Repair*, 2009, vol. 8, no. 9, pp. 1009–1017. <https://doi.org/10.1016/j.dnarep.2009.04.004>
- Nasedkina, T.V., Gromyko, O.E., Emelianova, M.A., Ignatova, E.O., Kazubskaja, T.P., Portnoi, S.M., Zasedatelev, A.S., and Liubchenko, L.N., *Molekuliarnaia Biologiya*, 2014, vol. 48, no. 2, pp. 243–250

- National Comprehensive Cancer Network, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic, Version 3.2023, Published February 13, 2023. Accessed August 8, 2023
- Nguyen-Dumont, T., Karpinski, P., Sasiadek, M.M., Akopyan, H., Steen, J.A., Theys, D., Hammet, F., Tsimiklis, H., Park, D.J., Pope, B.J., Slezak, R., Stembalska, A., Pesz, K., Kitsera, N., Siekierzynska, A., Southey, M.C., and Myszk, A., Genetic testing in Poland and Ukraine: should comprehensive germline testing of BRCA1 and BRCA2 be recommended for women with breast and ovarian cancer?, *Genetics Research*, 2020, vol. 102, e6. <https://doi.org/10.1017/S0016672320000075>
- Nurmi, A., Muranen, T.A., Pelttari, L.M., Kiiski, J.I., Heikkinen, T., Lehto, S., Kallioniemi, A., Schleutker, J., Butzow, R., Blomqvist, C., Aittomaki, K., and Nevanlinna, H., Recurrent moderate-risk mutations in Finnish breast and ovarian cancer patients, *International Journal of Cancer*, 2019, vol. 145, no. 10, pp. 2692–2700. <https://doi.org/10.1002/ijc.32309>
- Oleksyk, T.K., Brukhin, V., and O'Brien, S.J., The Genome Russia project: closing the largest remaining omission on the world genome map, *GigaScience*, 2015, vol. 4, article 53. <https://doi.org/10.1186/s13742-015-0095-0>
- Oleksyk, T.K., Wolfsberger, W.W., Weber, A.M., et al., Genome diversity in Ukraine, *GigaScience*, 2021, vol. 10, no. 1, pp. g1aa159. <https://doi.org/10.1093/gigascience/g1aa159>
- Osorio, A., Rodriguez-Lopez, R., Diez, O., de la Hoya, M., Ignacio Martinez, J., Vega, A., Esteban-Cardena, E., Alonso, C., Caldes, T., and Benitez, J., The breast cancer low-penetrance allele 1100delC in the CHEK2 gene is not present in Spanish familial breast cancer population, *International Journal of Cancer*, 2004, vol. 108, no. 1, pp. 54–56. <https://doi.org/10.1002/ijc.11414>
- Piccinin, C., Panchal, S., Watkins, N., and Kim, R.H., An update on genetic risk assessment and prevention: the role of genetic testing panels in breast cancer, *Expert Review of Anticancer Therapy*, 2019, vol. 19, no. 9, pp. 787–801. <https://doi.org/10.1080/14737140.2019.1659730>
- Roy, R., Chun, J., and Powell, S.N., BRCA1 and BRCA2: different roles in a common pathway of genome protection, *Nature Reviews Cancer*, 2011, vol. 12, no. 1, pp. 68–78. <https://doi.org/10.1038/nrc3181>
- Savanevich, A., Oszurek, O., Lubinski, J., et al., BRCA1 founder mutations compared to ovarian cancer in Belarus, *Familial Cancer*, 2014, vol. 13, pp. 445–447. <https://doi.org/10.1007/s10689-014-9721-8>
- Savanevich, A., Ashuryk, O., Cybulski, C., Lubinski, J., and Gronwald, J., BRCA1 and BRCA2 mutations in ovarian cancer patients from Belarus: update, *Hereditary Cancer in Clinical Practice*, 2021, vol. 19, no. 1, article 13. <https://doi.org/10.1186/s13053-021-00169-y>
- Shimelis, H., LaDuca, H., Hu, C., et al., Triple-Negative Breast Cancer Risk Genes Identified by Multigene Hereditary Cancer Panel Testing, *Journal of the National Cancer Institute*, 2018, vol. 110, no. 8, pp. 855–862. <https://doi.org/10.1093/jnci/djy106>
- Shumilova, S., Danishevich, A., Nikolaev, et al., High- and Moderate-Risk Variants Among Breast Cancer Patients and Healthy Donors Enrolled in Multigene Panel Testing in a Population of Central Russia, *International J. Molecular Sci.*, 2024, vol. 25, no. 23, article 12640. <https://doi.org/10.3390/ijms252312640>
- Stark, J.M., Pierce, A.J., Oh, J., Pastink, A., and Jasins, M., Genetic steps of mammalian homologous repair with distinct mutagenic consequences, *Molecular and Cellular Biology*, 2004, vol. 24, no. 21, pp. 9305–9316. <https://doi.org/10.1128/MCB.24.21.9305-9316.2004>
- Valencia, O.M., Samuel, S.E., Viscusi, R.K., Riall, T.S., Neumayer, L.A., and Aziz, H., The role of genetic testing in patients with breast cancer: a review, *JAMA Surgery*, 2017, vol. 152, no. 6, pp. 589–594. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2017.0552>
- Wu, S., Zhou, J., Zhang, K., Chen, H., Luo, M., Lu, Y., Sun, Y., and Chen, Y., Molecular mechanisms of PALB2 function and its role in breast cancer management, *Frontiers in Oncology*, 2020, vol. 10, article 301. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00301>
- Yadav, S., Boddicker, N.J., Na, J., et al., Contralateral breast cancer risk among carriers of germline pathogenic variants in ATM, BRCA1, BRCA2, CHEK2, and PALB2, *J. Clinical Oncology*, 2023, vol. 41, no. 9, pp. 1703–1713. <https://doi.org/10.1200/JCO.22.01239>
- Yang, H., Jeffrey, P.D., Miller, J., Kinnucan, E., Sun, Y., Thoma, N.H., Zheng, N., Chen, P.L., Lee, W.H., and Pavletich, N.P., BRCA2 function in DNA binding and recombination from a BRCA2-DSS1-ssDNA structure, *Science*, 2002, vol. 297, no. 5588, pp. 1837–1848. <https://doi.org/10.1126/science.297.5588.1837>
- Zhu, Q., Pao, G.M., Huynh, A.M., Suh, H., Tonnu, N., Nederlof, P.M., Gage, F.H., and Verma, I.M., BRCA1 tumour suppression occurs via heterochromatin-mediated silencing, *Nature*, 2011, vol. 477, no. 7363, pp. 179–184. <https://doi.org/10.1038/nature10371>

Надійшла в редакцію 15.08.2025
Після доопрацювання 10.09.2025
Прийнята до друку 18.01.2026