УДК 577.151.05:616-006

АССОЦИАЦИЯ МУТАЦИЙ IVS2+1G>A И 1100DELC ГЕНА CHEK2 С РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В УЗБЕКСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

[1,2]Худойбердиева Н.В.

[1]Национальный университет Узбекистана, Ташкент, e-mail: nilufar.valievna@gmail.com;
[2]Университет «АЛЬФРАГАНУС», Ташкент

Рак молочной железы является одним из часто диагностируемых онкологических заболеваний у женщин. Цель исследования была направлена на изучение связи полиморфизмов IVS2+1G>A и 1100delC у женщин с раком молочной железы в узбекской популяции. В исследованиях, проведённых за период с 2019 по 2021 год в Узбекистане, было диагностировано 10984 случая больных раком молочной железы. Среди многих факторов, влияющих на развитие злокачественных опухолей, наследственная предрасположенность играет важную роль. Ген CHEK2 является одним из генов предрасположенности к раку молочной железы. Данное исследование было направлено на изучение связи полиморфизмов IVS2+1G>A и 1100delC гена CHEK2 с раком молочной железы в узбекской популяции. Были проанализированы образцы крови на наличие исследуемых полиморфизмов, взятые у пациенток с диагнозом «рак молочной железы» (основная группа, n=200) и у условно здоровых женщин, составивших контрольную группу (n=100). Образцы крови собирались и хранились в пробирках с этилендиаминтетрауксусной кислотой. Выделение ДНК из периферической крови проводилось с использованием наборов AmpliPraym Ribo-prep (ООО «Некст Био», Россия) и Diatom TM DNA Prep 100 («Лаборатория Изоген», Россия). Полимеразная цепная реакция проводилась с использованием амплификатора Corbett Research GRADIENT PALM CYCLER PCR Analyzers CG1-96 (Австралия). Полученные результаты показывают, что полиморфизмы IVS2+1G>A и 1100delC гена CHEK2 могут служить специфическими генетическими маркерами для оценки вероятности развития рака молочной железы в узбекской популяции.

Ключевые слова. CHEK2, IVS2+1G>A, 1100delC, рак молочной железы, онкология, апоптоз

ASSOCIATION OF IVS2+1G>A AND 1100DELC MUTATIONS OF THE CHEK2 GENE WITH BREAST CANCER IN THE UZBEK POPULATION

[1,2]Khudoyberdiyeva N.V.

[1]National University of Uzbekistan, Tashkent, e-mail: nilufar.valievna@gmail.com;
[2]Alfraganus university, Tashkent

Breast cancer is one of the most frequently diagnosed oncological diseases in women. The aim of this study was to investigate the association of the IVS2+1G>A and 1100delC polymorphisms with breast cancer in women of the Uzbek population. Research conducted in Uzbekistan from 2019 to 2021 identified 10,984 cases of breast cancer patients. Among the many factors influencing the development of malignant tumors, hereditary predisposition plays a significant role. The CHEK2 gene is one of the genes associated with a predisposition to breast cancer. This study focused on exploring the relationship between the IVS2+1G>A and 1100delC polymorphisms of the CHEK2 gene and breast cancer in the Uzbek population. Blood samples from patients diagnosed with breast cancer (main group, n=200) and conditionally healthy women forming the control group (n=100) were analyzed for the presence of the studied polymorphisms. Blood samples were collected and stored in tubes with ethylenediaminetetraacetic acid. DNA extraction from peripheral blood was performed using the “AmpliPraym Ribo-prep” kits (Next Bio LLC, Russia) and “Diatom TM DNA Prep 100” (Isogen Laboratory, Russia). Polymerase chain reaction was carried out using the Corbett Research GRADIENT PALM CYCLER PCR Analyzers CG1-96 (Australia). The results obtained suggest that the IVS2+1G>A and 1100delC polymorphisms of the CHEK2 gene may serve as specific genetic markers for assessing the likelihood of breast cancer development in the Uzbek population.

Keywords: CHEK2, IVS2+1G>A, 1100delC, breast cancer, oncology, apoptosis

Введение

Рак молочной железы является одним из распространённых видов рака среди женщин и одной из ведущих причин смертности среди них. В частности, в Узбекистане в период с 2019 по 2021 год рак молочной железы был диагностирован у 10 984 женщин [1]. В настоящее время имеется множество данных о различных факторах, влияющих на развитие онкологических заболеваний. Одним из таких факторов является наследственная предрасположенность. Последние исследования выявили наличие генов с высокой (*BRCA1, BRCA2, TP53*), средней (*ATM, CDH1, CHEK2*) и низкой пенетрантностью, которые могут способствовать развитию рака молочной железы [2-4]. Частота встречаемости генов риска рака молочной железы (РМЖ) варьирует среди различных популяций. Насколько нам известно, частота распространения гена *CHEK2* (белка CHK2) среди узбекских популяций до настоящего времени не изучалась. Протеин киназа *CHEK2 (hCDS1*) состоит из 543 аминокислот и имеет молекулярную массу 60 915 Да. Этот ген отвечает за синтез белка CHK2, который играет важную роль в процессах репарации ДНК

и апоптоза [5]. Ген *CHEK2* фосфорилируется на остатке Thr68 с участием *ATM,* после чего взаимодействует с такими молекулами, как *CDC25, CDC25B, CDC25C, NEK6,* транскрипционный фактор *FOXM1, TP53, BRCA1* или *BRCA2*. Он является одним из ключевых факторов, контролирующих процесс деления клетки [6]. Ген *CHEK2* состоит из 16 экзонов, а его белковый продукт включает три основных домена. N-концевой SCD (SQ/TQ) домен, выполняющий регуляторную функцию, охватывает 20–75 аминокислот. FHA-домен охватывает 112–175 аминокислот и отвечает за связывание белка CHK2 с другими фосфорилированными белками. С-концевой серин-треонинкиназный KD-домен охватывает 225–475 аминокислот [7]. В нашем исследовании мы изучили два полиморфизма гена *CHEK2*, влияющих на функцию белка: 1100delC и IVS2+1G>A. Полиморфизм 1100delC гена CHEK2 возникает в результате делеции одного цитозина в позиции 1100, что приводит к сдвигу рамки считывания и внедрению стоп-кодона после 380 аминокислот [8]. Установлено, что носители полиморфизма 1100delC подвержены не только риску развития РМЖ, но и более высокой вероятности возникновения рака желудка, почек и саркомы. Носители этого патогенного варианта имеют риск развития рака молочной железы в 2,0–4,8 раза выше в течение жизни [9]. Сплайсинговая мутация IVS2+1G>A приводит к дефектному взаимодействию *CHEK2* с p53, Cdc25 и BRCA1 [10]. В результате нарушается функция гена *CHEK2.*

Поскольку до настоящего времени исследования полиморфизмов *CHEK2* среди узбекских женщин не проводились, целью данного исследования было изучение связи двух полиморфизмов гена *CHEK2* (1100delC и IVS2+1G>A) с РМЖ. Полиморфизм 1100delC и IVS2+1G>A в различных популяциях может отличаться. Мутация 1100delC является одной из наиболее распространённых, и в некоторых популяциях она ассоциируется с 28-37% риском развития РМЖ в течение жизни [11; 12]. Частота встречаемости 1100delC в популяциях стран Северной Европы, таких как Финляндия, Великобритания, Нидерланды, составляет 1,4% [13-15], в Швеции – 0,7% [16], в Польше – 0,25%, в Чехии – 0,15% [17]. Полиморфизм IVS2+1G>A гена CHEK2 также ассоциирован не только с РМЖ, но и с развитием рака мочевого пузыря, толстого кишечника, предстательной железы, желудка и щитовидной железы [18]. Однако данный полиморфизм изучен слабо. Известно, что он встречается среди населения Германии, Восточной Европы, Беларуси и Польши [11; 18]. Мы думаем, что редкость мутации IVS2+1G>A в популяциях может быть связана с недостаточной изученностью [19]. Исследования показали, что IVS2+1G>A, как и 1100delC, редко встречается или полностью отсутствует среди азиатских и тюркских популяций [19-21].

Цель исследования – изучение полиморфизмов IVS2+1G>A и 1100delC гена CHEK2 среди узбекских женщин, страдающих РМЖ.

Материалы и методы исследования

В исследовании было изучено два полиморфизма гена *CHEK2* в основной группе пациенток, страдающих РМЖ (n = 200), и в условно здоровой контрольной группе (n = 100), состоящей из женщин узбекской национальности. Дополнительные сведения о пациентках были получены из их медицинских карт. Отсутствие РМЖ у женщин контрольной группы было подтверждено методом маммографии. Для исследования у пациенток из обеих групп было взято по 3 мл периферической крови, которая хранилась в пробирках с этилендиаминтетрауксусной кислотой (ЭДТА). Выделение ДНК из периферической крови проводилось с использованием лизационного раствора, фенола, хлороформа, этанола, а также наборов AmpliPraym Ribo-prep (ООО «Некст Био», Россия) и Diatom TM DNA Prep 100 («Лаборатория Изоген», Россия). Количество и качество выделенной ДНК оценивалось с помощью спектрофотометра NanoDrop 2000 (Thermo Fisher Scientific, США). Все молекулярно-генетические исследования проводились в отделе молекулярной медицины и клеточных технологий Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра гематологии.

Анализ мутаций CHEK2 1100delC и IVS2+1G>A методом ПЦР. Амплификация исследуемых локусов 1100delC (rs555607708) и IVS2+1G>A (rs121908698) гена CHEK2 проводилась методом ПЦР с использованием амплификатора Corbett Research GRADIENT PALM CYCLER PCR Analyzers CG1-96 (Австралия). Для амплификации применялись реактивы тест-набора компании Litex (01338-100, ООО НПФ «Litex», Россия). Для подготовки амплификационной смеси на один образец (с двумя компонентами АЛЛЕЛЬ-1 и АЛЛЕЛЬ-2) использовались 17,5 мкл растворителя, 2,5 мкл реакционной смеси, 0,2 мкл Taq-полимеразы. Готовая амплификационная смесь в объеме 20 мкл переносилась в пробирки, после чего в каждую пробир-

ку добавляли по 1 капле (примерно 25 мкл) минерального масла. Затем в каждую амплификационную смесь АЛЛЕЛЬ-1 и АЛЛЕЛЬ-2 под слой масла добавляли 5 мкл анализируемой ДНК. В качестве отрицательного контроля в обе реакционные смеси добавляли 5 мкл растворителя, после чего пробирки центрифугировали на микроцентрифуге FV-2400 при 2400 об./мин. в течение 3–5 секунд. После пробирки помещали в термостат, предварительно нагретый до 94 °С, и амплификацию проводили согласно программе.

Детекция продуктов амплификации. Разделение продуктов амплификации проводилось методом горизонтального электрофореза в 3%-ном агарозном геле, приготовленном на ТАЕ-буфере. Для визуализации результатов электрофореза в гель добавляли 1%-ный раствор бромистого этидия в количестве 5 мкл на 50 мл расплавленного геля. Анализируемые фрагменты ДНК визуализировались под ультрафиолетовым (УФ) излучением на длине волны 310 нм, проявляясь в виде ярких оранжево-красных полос (рис. 1).

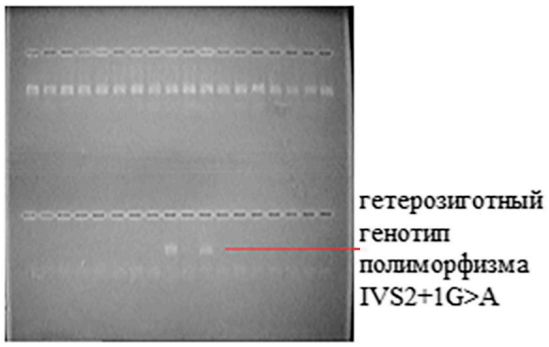

Рис. 1. Электрофореграмма выявления полиморфизма IVS2+1G>A гена CHEK2

Статистический анализ. Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием статистических компьютерных программ «WinPEPI 2016, Version 11.65» и «EpiCalc 2000, Version 1.02».

Результаты исследования и их обсуждение

Наибольшая частота заболеваний наблюдалась в возрастной категории 55–64 года (n = 63), а наименьшая – в возрастной группе 29–33 года (n = 7). По локализации опухоли у 2 пациенток новообразования выявлены в обеих молочных железах (правая и левая), у 100 пациенток – в левой молочной железе, у 98 пациенток – в правой молочной железе. Распределение по типу опухоли показало, что 20,3% пациенток имели люминальный А тип, 42,9% – люминальный В, 21,5% – HER2/neu-положительный, 15,2% – тройной негативный тип (табл. 1).

По стадиям заболевания 7 (3,5%) пациенток имели I стадию, 125 (62,5%) – II стадию, 60 (30%) – III стадию, 8 (4%) – IV стадию (рис. 2).

В 4 образцах из 200 в основной группе и 1 образце из контрольной группы был выявлен гетерозиготный генотип полиморфизма 1100delC гена CHEK2. Гетерозиготный генотип полиморфизма IVS2+1G>A был обнаружен в 6 образцах основной группы и в 1 образце контрольной группы (табл. 2).

Полиморфизмы IVS157+1G>A и 1100delC гена CHEK2 преимущественно выявлялись у женщин старше 45 лет (соответственно у 6 и 4 пациенток). У пациентов с выявленными полиморфизмами исследуемых локусов опухоли в основном имели размер 2-5 см (T2) и находились на II стадии заболевания (табл. 3).

Таблица 1

Описательные характеристики пациентов с раком молочной железы (n=200)

Характеристики пациенток основной группы (n=200)					
Возраст	от 65 до 85	от 55 до 64	от 45 до 54	от 34 до 44	от 29 до 33
	39	63	55	36	7
Локализация опухоли	в обеих молочных железах		в правой молочной железе		в левой молочной железе
	2		100		98
Классификация вида рака молочной железы	люминальный А	люминальный В	HER2 позитивный		HER2 негативный
	20,3%	42,9%	21,5%		15,2%
Стадия болезни	I	II	III		IV
	3,6%	62,3%	29,9%		4,2%

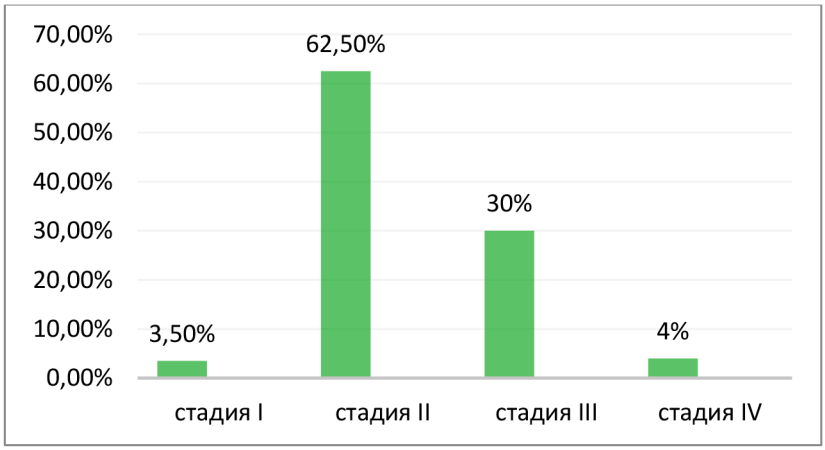

Рис. 2. Процентное соотношение пациентов с опухолью на различных стадиях

Таблица 2

Исследование связи предрасположенности к раку молочной железы с полиморфизмом гена CHEK2 в узбекской популяции

Мутация	Основная группа (n=200)		Контрольная группа (n=100)		Частота (p)
	имеет	не имеет	имеет	не имеет	
IVS157+1G>A	6	194	1	99	p=0,2
1100delC	4	196	1	99	p=0,5

Таблица 3

Связь полиморфизмов IVS2+1G>A и 1100delC с клиническими показателями пациентов основной группы (n=200)

Показатели	Основная группа (n=200)	IVS157+1G>A	1100delC
Возраст пациентов	>45 лет	6	3
	<45 лет	0	1
Размер опухоли	>2 см (T_1)	1	0
	2-5 см (T_2)	5	3
	>5 см (T_3)	0	1
	Опухоли, распространившиеся на органы грудной клетки различного размера (T_4)	0	0
Стадия	I	1	0
	II	5	3
	III	0	1
	IV	0	0
Локализация опухоли	В обеих молочных железах	0	0
	В правой молочной железе	3	2
	В левой молочной железе	3	2
Вовлечённость лимфоузлов (N)	Метастазы в лимфатических узлах не обнаружены	4	0
	Метастазы в подмышечных лимфатических узлах	2	2
	Метастазы в соседних подмышечных лимфатических узлах	0	2
Отдалённые метастазы	Метастазы в других органах не обнаружены (M_0)	6	4
	Метастазы в других органах обнаружены (M_1)	0	0

Таблица 4

Частота полиморфизмов 1100delC и IVS2+1G>A в основной и контрольной группах

Группа	Частота аллелей C and G полиморфизма 1100delC				Частота аллелей G and A полиморфизма IVS2+1G>A			
	C		G		G		A	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Основная группа (n = 200)	396	99,0	4	1,0	394	98,5	6	1,5
Контрольная группа (n=100)	199	99,5	1	0,5	199	99,5	1	0,5

Примечание: природный аллель полиморфизма 1100delC обозначен буквой C, функционально опасный аллель буквой G. Природный аллель полиморфизма IVS2+1G>A обозначен буквой G, функционально опасный аллель буквой A.

В исследовании у пациенток с выявленными полиморфизмами IVS157+1G>A и 1100delC не было обнаружено метастазов, что согласуется с полученными данными других авторов, что у 90% пациентов опухоль не метастазирует на момент постановки диагноза РМЖ [22].

Исследование CHEK2 1100delC и IVS2+1G>A в узбекской популяции выявило следующие результаты: функционально опасный аллель G в 1100delC встречался чаще у пациентов с раком молочной железы (РМЖ) по сравнению со здоровыми донорами (1,0% против 0,5%), но статистически значимых различий не выявлено (χ^2=0,4; p=0,5). Относительный риск (OR) = 2,0 (95% ДИ: 0,22-18,11), коэффициент риска (RR) = 2,0 (95% ДИ: 0,22-17,77). Безопасный аллель C чаще встречался в контрольной группе, чем в основной (99,5% против 99%), но различие также не достигло статистической значимости (χ^2=0,4; p=0,5). OR = 0,5 (95% ДИ: 0,05-4,48), RR = 1,0 (95% ДИ: 0,98-1,01). Функционально опасный аллель A в IVS2+1G>A также был чаще у пациентов с РМЖ, чем у здоровых доноров (1,5% против 0,5%), но статистически значимого различия не выявлено (χ^2=1,2; p=0,2). OR = 3,0 (95% ДИ: 0,36-25,34), RR = 3,0 (95% ДИ: 0,36-24,75). Безопасный аллель G чаще встречался в контрольной группе (99,5% против 98,5%), но статистически значимых различий не выявлено (χ^2=1,2; p=0,2). OR = 0,3 (95% ДИ: 0,04-2,76), RR = 0,9 (95% ДИ: 0,974-1,005). Несмотря на отсутствие статистической значимости, выявлено, что наличие аллеля A в IVS2+1G>A может увеличивать риск развития РМЖ в 3 раза (табл. 4).

Впервые в узбекской популяции было проведено изучение полиморфизмов IVS2+1G>A и 1100delC гена CHEK2 у женщин, страдающих раком молочной железы. Полученные результаты, по мнению автора, вносят вклад в повышение скорости и эффективности диагностики данного типа рака. Мутация IVS2+1G>A на данный момент изучена относительно мало, и исследование данного полиморфизма также способствует его идентификации в генетически близких популяциях, анализу его наследственных особенностей, а также проведению более широких генетических исследований.

Ограничения данного исследования. Во-первых, количество участников в основной и контрольной группах было относительно небольшим. Считается, что проведение данного исследования в более широком масштабе позволит повысить точность диагностики рака молочной железы у женщин. Во-вторых, большинство обследованных пациентов не имели выраженных клинических проявлений (в основном это были пациенты на II стадии заболевания без метастазов). В-третьих, период проведения исследования был ограничен (1,5 года). В связи с этим не было возможности получить данные о рецидивах заболевания или летальных исходах среди пациентов.

Заключение

В лечении онкологических заболеваний крайне важно своевременно поставить правильный диагноз, достичь максимально положительных результатов, сохранить жизнь пациента, также минимизировать ущерб здоровья пациента во время лечения. Определение частоты минорных аллелей имеет важное значение для выбора методов лечения, поскольку позволяет принимать решения о проведении радикальных хирургических операций, а также способствует своевременной профилактике заболевания среди родственников пациентов с выявленными мутациями. Полученные результаты показывают, что полиморфизмы IVS2+1G>A и 1100delC гена CHEK2 могут служить специфическими генетическими маркерами

для оценки вероятности развития рака молочной железы в узбекской популяции. Автор надеется, что в дальнейшем будут проведены дополнительные исследования, направленные на изучение взаимосвязи гена CHEK2 с другими генами, отвечающими за процесс апоптоза, что позволит получить более точные данные.

Автор выражает искреннюю благодарность сотрудникам отделения маммологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии Республики Узбекистан и его Ташкентского городского филиала, а также сотрудникам отдела молекулярной медицины и клеточных технологий Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра гематологии.

Список литературы

1. Пушкарев А.В., Галеев М.Г., Пушкарев В.А., Султанбаев А.В. Генетические предикторы развития злокачественных новообразований (обзор литературы) // Креативная хирургия и онкология. 2021 Vol. 11. No. 2. P. 157–165. DOI: 10.24060/2076-3093-2021-11-2-157-165.

2. Hu C., Hart S., Gnanaolivu R., Hongyan H., Lee K., Na J., Chi G., Fergus J. A..Population-Based Study of Genes Previously Implicated in Breast Cancer // N Engl J Med. 2021. Vol. 384. No. 5. P. 440–451. DOI: 10.1056/NEJMoa2005936.

3. Houghton S.C., Hankinson S.E. Cancer Progress and Priorities: Breast Cancer // Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention. 2021. Vol. 30. No. 5. P. 822–844. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-20-1193.

4. Pavlovica K., Irmejs A., Noukas M., Palover M., Kals M., Tonisson N., Metspalu A. Spectrum and frequency of CHEK2 variants in breast cancer affected and general population in the Baltic states region, initial results and literature review // European Journal of Medical Genetics. 2022. Vol. 65. No. 5. P. 104477. DOI: 10.1016/j.ejmg.2022.104477.

5. «CHEK2 Gene – GeneCards | CHK2 Protein | CHK2 Antibody». 2024. URL: https://www.genecards. org/cgi-bin/carddisp. pl ? gene=CHEK2 (дата обращения: 15.02.2025).

6. Ansari N., Shahrabi S., Khosravi A., Shirzad R., Rezaeean H. Prognostic Significance of CHEK2 Mutation in Progression of Breast Cancer // Laboratory Medicine. 2019. Vol. 50. No. 3. P. e36–e41. DOI: 10.1093/labmed/lmz009.

7. Hines S.L., Mohammad A.N., Jackson J., Macklin S., Caulfield T.R. Integrative data fusion for comprehensive assessment of a novel CHEK2 variant using combined genomics, imaging, and functional–structural assessments via protein informatics // Mol. Omics. 2019. Vol. 15. No. 1. P. 59–66. DOI: 10.1039/C8MO00137E.

8. Gąsior-Perczak D., Kowalik A., Kopczyński J., Macek P., Niemyska K., Walczyk A. Relationship between the Expression of CHK2 and p53 in Tumor Tissue and the Course of Papillary Thyroid Cancer in Patients with CHEK2 Germline Mutations // Cancers. 2024. Vol. 16. No. 4. P. 815. DOI: 10.3390/cancers16040815.

9. Rainville I., Kowalik A., Kopczyński J., Macek P., Niemyska K., Walczyk A. Relationship between the Expression of CHK2 and p53 in Tumor Tissue and the Course of Papillary Thyroid Cancer in Patients with CHEK2 Germline Mutations // Cancers. 2024. Vol. 16. No. 4. P. 815. DOI: 10.3390/cancers16040815.

10. Jalilvand M., Oloomi M., Najafipour R., Alizadeh S., Saki N., Rad S., Shekari M. An association study between CHEK2 gene mutations and susceptibility to breast cancer // Comp Clin Pathol. 2017. Vol. 26. No. 4. P. 837–845. DOI: 10.1007/s00580-017-2455-x.

11. Cybulski C., Wokołorczyk D., Jakubowska A., Huzarski T., Byrski T., Gronwald J., Masojć B. Risk of Breast Cancer in Women With a CHEK2 Mutation With and Without a Family History of Breast Cancer // JCO. 2011. Vol. 29. No. 28. P. 3747–3752. DOI: 10.1200/JCO.2010.34.0778.

12. Dufault M.R., Betz B., Wappenschmidt B., Hofmann W., Bandick K., Golla A., Pietschmann A., Nestle-Krämling C. Limited relevance of the CHEK2 gene in hereditary breast cancer // Intl Journal of Cancer. 2004. Vol. 110. No. 3. DOI: 10.1002/ijc.20073.

13. Maartje C. Schreurs, Marjanka Schmidt, Antoinette Hollestelle A., Schaapveld M., Asperen Ch., Ausems M., Beek I., Broekema M., Margriet J., Annemieke H., Kim J., Komdeur L., Mensenkamp R., Muriel A., Maartje J. Cancer risks for other sites in addition to breast in CHEK2 c.1100delC families // Genetics in medicine. 2024. Vol. 26. No. 9. P. 101-171. DOI: 10.1016/j.gim.2024.101171.

14. Francies F.Z., Wainstein T., Leeneer K., Cairns A., Murdoch M., Nietz S., Cubasch H., Poppe B. BRCA1, BRCA2 and PALB2 mutations and CHEK2 c.1100delC in different South African ethnic groups diagnosed with premenopausal and/or triple negative breast cancer // BMC Cancer. 2015. Vol. 15. No. 1. DOI: 10.1186/s12885-015-1913-6.

15. Brock P., Liynarachchi S., Nieminen T., Chan Ch., Kohlmann W., Stout L.A., Yao S. CHEK2 Founder Variants and Thyroid Cancer Risk // Thyroid®. 2024. DOI: 10.1089/thy.2023.0529.

16. Paixão D., Torrezan G.T., Santiago K.M., Formiga M.N., Ahuno S.T., Dias-Neto E., Tojal da Silva I., Foulkes W., Polak P., Carraro D.M. Characterization of genetic predisposition to molecular subtypes of breast cancer in Brazilian patients // Frontiers in Oncology. 2022. Vol. 12. DOI: 10.3389/fonc.2022.976959.

17. Cybulski C., Lubiński J., Wokołorczyk D., Kuźniak W., Kashyap A., Sopik V., Huzarski T., Gronwald J., Byrski T., Szwiec M., Jakubowska A., Górski B., Dębniak T., Narod S.A., Akbari M.R. Mutations predisposing to breast cancer in 12 candidate genes in breast cancer patients from Poland // Clinical Genetics. 2015. Vol. 88. No. 4. DOI: 10.1111/cge.12524.

18. Cybulski C., Górski B., Huzarski T., Masojć B., Mierzejewski M., Debniak T., Teodorczyk U., Byrski T., Gronwald J., Matyjasik J., Zlowocka E., Lenner M., Grabowska E., Nej K., Castaneda J., Medrek K., Szymańska A., Szymańska J., Kurzawski G., Suchy J., Oszurek O., Witek A., Narod S.A., Lubiński J. CHEK2 Is a Multiorgan Cancer Susceptibility Gene // The American Journal of Human Genetics. 2004. Vol. 75. No. 6. P. 1131–1135. DOI: 10.1086/426403.

19. Mohamad S., Isa M., Rohaizak M., Emran N.A., Kitan N.M., Kang P., Kang I.E., Mohd Taib N.A., Teo S.H., Akmal Sh.N. Low Prevalence of CHEK2 Gene Mutations in Multiethnic Cohorts of Breast Cancer Patients in Malaysia // PLoS ONE. 2015. Vol. 10. No. 1. DOI: 10.1371/journal.pone. 0117104.

20. Bayram S., Topaktaş M., Akkız H., Bekar A., Akgöllü E. CHEK2 1100delC, IVS2+1G>A and I157T mutations are not present in colorectal cancer cases from Turkish population // Cancer Epidemiology. 2012. Vol. 36. No. 5. DOI: 10.1016/j.canep.2012.03.008.

21. Mustofa Md., Tanoue Y., Tateishi C., Vaziri C., Tateishi S. Roles of Cнк2 / CHEK2 in guarding against environmentally induced DNA damage and replication-stress // Environ and Mol Mutagen. 2020. Vol. 61. No. 7. DOI: 10.1002/em.22397.

22. Waks A.G., Winer E. Breast Cancer Treatment: A Review // JAMA. 2019. Vol. 321. No. 3. P. 288. DOI: 10.1001/jama.2018.19323.