

ФЕРТИЛЬНОСТЬ У НОСИТЕЛЬНИЦ НАСЛЕДСТВЕННОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И РАКА ЯИЧНИКОВ

Босхомджиева М.В.¹, Николаев А.А.², Плосконос М.В.²

¹Бюджетное учреждение Республики Калмыкия

«Республиканский онкологический диспансер им. Тимошкаевой Э.С.», Элиста;

²ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава РФ,
Астрахань, e-mail: chimnik@mail.ru

Среди причин, способствующих развитию рака молочной железы и рака яичников у женщин, детально охарактеризованы мутации генов *BRCA1/2*. Вопрос о влиянии мутации генов *BRCA1/2* на женскую фертильность остается спорным. Целью обзора является оценка связи между наличием мутации *BRCA1* и *BRCA2* и женской фертильностью в различных ее проявлениях. Ряд ученых рассматривают мутации генов *BRCA1/2* как негативный фактор, снижающий репродуктивные способности женщин. Исследование мутации *BRCA1/2* в ооцитах показало возможность спонтанной инактивации X-хромосомы, что может привести к инфертильности женского потомства, а также при ней статистически значимо снижен овариальный резерв и отмечен низкий выход ооцитов. Есть работы, посвященные оценке экспрессии генов молодых и старых ооцитов, в которых показано снижение экспрессии белков генами репарации ДНК соответственно возрасту у грызунов, крупного рогатого скота и человека. Цикл работ подтверждает статистически значимое снижение числа фолликулов у женщин – носительниц *BRCA1/2*. Есть мнение, что мутации генов *BRCA1/2* не оказывают влияния на фертильность женщин – носительниц этих мутаций. Эти работы опираются на эпидемиологические и демографические данные. Ряд ученых причисляют наличие мутаций *BRCA1/2* к факторам, повышающим фертильность. Они основывают свою точку зрения на большей длине теломер в репродуктивных клетках носительниц мутаций. У носительниц мутации средняя длина теломер статистически значимо больше, чем у их родственников, не являющихся носителями ($p=0,0018$), особенно в семьях, имеющих мутации *BRCA2* ($p=0,0016$). Авторы исследований базируются на таком известном явлении, как антагонистическая плейотропия. Механизмы, связывающие мутации *BRCA1* и *BRCA2* с женской фертильностью, остаются предметом дискуссий и до конца не изучены. Возможно, модельные исследования на животных откроют новые механизмы влияния мутаций генов *BRCA1/2* на женскую фертильность.

Ключевые слова: женская фертильность, рак молочной железы, рак яичников, мутации генов *BRCA1/2*.

FERTILITY IN WOMEN WITH HEREDITARY BREAST AND OVARIAN CANCER

Boskhomdzhieva M.V.¹, Nikolaev A.A.², Ploskonos M.V.²

¹Budgetary institution of the Republic of Kalmykia

«Republican Oncology Dispensary named after E.S. Timoshkaeva», Elista;

²Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Astrakhan State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Astrakhan, e-mail: chimnik@mail.ru

Mutations of the *BRCA1/2* genes have been described in detail among the causes contributing to the development of breast and ovarian cancer in women. The effect of the *BRCA1/2* gene mutation on female fertility remains controversial. The purpose of the review was to evaluate the relationship between the presence of *BRCA1* and *BRCA2* mutations and female fertility in its various manifestations. A number of scientists consider *BRCA1/2* gene mutations as a negative factor that reduces women's reproductive abilities. A study of the *BRCA1/2* mutation in oocytes has shown the possibility of spontaneous inactivation of the X chromosome, which can lead to infertility of female offspring, as well as statistically significantly reduced ovarian reserve and low oocyte yield. There are studies devoted to the assessment of gene expression in young and old oocytes, which show a decrease in protein expression by DNA repair genes in parallel with age in rodents, cattle and humans. The work cycle confirms a statistically significant decrease in the number of follicles in *BRCA1/2*-carrying women. It is believed that mutations of the *BRCA1/2* genes do not affect the fertility of women carrying these mutations. These studies are based on epidemiological and demographic data. A number of scientists attribute the presence of *BRCA1/2* mutations to factors that increase fertility. They base their point of view on the longer telomere length in the reproductive cells of mutation carriers. In carriers of the mutation, the average telomere length is statistically significantly longer than in their non-carrier relatives ($p=0.0018$), especially in families with *BRCA2* mutations ($p=0.0016$). The authors of the research are based on such a well-known phenomenon as antagonistic pleiotropy.

The mechanisms linking BRCA1 and BRCA2 mutations to female fertility remain a matter of debate and have not been fully understood. Perhaps animal model studies may reveal new mechanisms of the effect of BRCA1/2 gene mutations on female fertility.

Keywords: female fertility, breast cancer, ovarian cancer, *BRCA1/2* gene mutations.

Введение

В 2022 году более чем у 2,45 миллиона женщин обнаружен рак молочной железы (РМЖ). РМЖ у женщин имеет самую высокую долю среди всех видов рака, как у мужчин, так и у женщин [1]. РМЖ, кроме широкого распространения, имеет обширный спектр молекулярных и гистологических характеристик [2]. Среди причин, способствующих развитию рака, в том числе РМЖ, у женщин детально охарактеризованы мутации генов *BRCA1* и *BRCA2*. Эти мутации занимают особое место, так как у женщин – носительниц этих мутаций вероятность развития РМЖ составляет 40–85%, а вероятность развития рака яичников – 16–64% [3].

В настоящее время постоянно приходят сообщения о новых генетических вариантах болезней человека; актуальными становятся вопросы о причинах сохранения в популяции некоторых патологических мутаций, в отличие от других, которые выбраковываются эволюцией [4]. Существует гипотеза, согласно которой некоторые патологические мутации дают ее носителю преимущества в необычных биологических ситуациях [5].

Цель исследования. Оценка связи между статусом мутации *BRCA1* и *BRCA2* и женской фертильностью в различных ее проявлениях.

Материалы и методы исследования. В работе использованы обзорные и оригинальные публикации, проиндексированные в MedLine, Cochrane Library, PubMed.

Результаты исследования и их обсуждение. В литературе не сложилось единого мнения о влиянии мутаций *BRCA1/2* на женскую фертильность. Ряд ученых считают, что мутации генов *BRCA1/2* снижают репродуктивные способности женщин. Исследование мутации генов *BRCA1/2* в яйцеклетках выявило спонтанные инактивации X-хромосомы, приводящие к инфертильности женского потомства [6]. Сопоставимы с этими исследованиями и данные, полученные при исследовании мышей с нулевым геном *BRCA2*, несущих человеческий *BAC* с геном *BRCA2* [7]. Показано, что процент ооцитов с мутацией по гену *BRCA2*, прошедших мейотическую профазу I, резко снижен, а взрослые самки имеют низкий овариальный резерв. Функции белков, кодируемых генами *BRCA1/2*, направлены на репарацию ДНК и отвечают, главным образом, за точное восстановление двуцепочечных разрывов. Международная франко-греческая исследовательская группа пришла к выводу, что многочисленные деления в ходе клеточного цикла половых клеток в условиях отсутствия эффективной репарации ДНК у носителей мутаций генов *BRCA1/2* будут способствовать снижению плодовитости [8]. В другом исследовании проводили гормональную стимуляцию

яичников с целью дальнейшей криоконсервации ооцитов и параллельно оценивали мутации генов *BRCA*, в результате пришли к однозначному выводу, что при наличии мутации гена *BRCA1* статистически значимо снижен овариальный резерв и низкий выход ооцитов. По данным авторов, у носительниц мутации гена *BRCA2* показатели стимуляции не отличались от показателей контрольной группы [9].

Репродуктивный потенциал женщин обеспечивается на разных стадиях развития в яичнике. Запас половых клеток у женщин ограничен и определяется при рождении [10]. В процессе эмбриогенеза у женщин первичные половые клетки дифференцируются в оогонии, и к 20-й неделе их образуется около 7 миллионов. Далее оогонии развиваются в примордиальный фолликул. В организме здоровой женщины при рождении насчитывается около 2 миллионов примордиальных фолликулов. Овариальный пул в период полового созревания составляет около 400000 примордиальных фолликулов, уменьшаясь к менопаузе до 1000 [11].

Существует несколько факторов, регулирующих старение яичников [12]. К ним относят геномные аномалии, ошибки мейоза, активацию механизмов регулируемой клеточной смерти (апоптоз, ферроптоз) [13]. Среди факторов повреждения ДНК – генетические факторы, включая мутации в генах, участвующих в путях репарации ДНК, например мутации генов *BRCA*, способные приводить к несвоевременной деградации яичников [14].

Довольно много работ посвящено оценке экспрессии генов молодых и старых ооцитов, в них показано снижение экспрессии белков генами репарации ДНК соответственно возрасту у грызунов [15], крупного рогатого скота [16] и человека [17]. Общим выводом из цитированных работ являются снижение экспрессии *BRCA1* и накопление двухнитевых разрывов ДНК в ооцитах старых особей по сравнению с ооцитами молодых особей. Следовательно, в течение жизни повреждения ДНК накапливаются в ооците, а экспрессия генов, участвующих в механизмах репарации ДНК, снижается. В целом, эти события приводят к более высоким уровням апоптоза в старых ооцитах. Мутации по генам *BRCA1/2* опосредуют ускоренное старение ооцитов, снижение овариального резерва и, как следствие, снижение плодовитости [17]. С этими данными сопоставимы данные исследований о преждевременной недостаточности яичников [18]. У носителей мутации генов *BRCA1/2* наблюдаются уменьшение овариального пула и снижение плодовитости [19]. Авторы рекомендуют для носителей мутаций генов *BRCA1/2* с учетом развития преждевременной недостаточности яичников использовать несколько стратегий сохранения фертильности, в том числе криоконсервацию ооцитов. При стимуляции гонадотропинами женщин – носительниц мутаций генов *BRCA1/2* выявлено резко сниженное число ооцитов у женщин с мутацией *BRCA1* число ооцитов статистически значимо ниже, чем у здоровых женщин, и у носительниц

мутаций гена *BRCA2* [20]. Цикл работ посвящен влиянию мутаций генов *BRCA* на плотность фолликулов в ткани яичников. Все исследователи подтверждают статистически значимое снижение числа фолликулов у женщин – носительниц мутаций генов *BRCA1/2*, несмотря на различные методы исследования [21, 22]. Плотность примордиальных фолликулов в яичниках женщин с мутацией *BRCA1/2* ниже, чем в контрольной группе. В этой же статье приводятся данные, свидетельствующие, что женщины – носительницы мутаций *BRCA1/2*, проходившие лечение от бесплодия, статистически значимо чаще имели негативный результат лечения [22].

Отдельное направление исследований влияния мутаций по генам *BRCA* связано с поиском причин повторных спонтанных выкидышей. Имеются данные, что среди еврейских женщин-ашкенази одной из причин ранних самопроизвольных выкидышей является гомозиготность плода по повторяющимся мутациям *BRCA1/BRCA2*. Однако авторам не удалось наблюдать статистически значимых различий по самопроизвольным абортам в группах носителей и неносителей мутаций *BRCA1/BRCA2* [23]. Аналогичные результаты получили исследователи из Северной Африки. Авторы объясняют отсутствие достоверных различий в группах носителей и неносителей по вероятности ранних самопроизвольных абортов возможностью других летальных мутаций в так называемых контрольных группах [24].

Еще один подход в оценке фертильности носителей мутаций генов *BRCA1* и *BRCA2* основан на оценке количества рожденных детей. В исследовании израильских ученых приведены сведения о статистически значимом меньшем количестве детей у носителей мутаций генов *BRCA1/2*, чем в группах неносителей. Однако в статье не приводятся поправки на влияние таких факторов, как развитие опухолей у носительниц мутаций и различия в репродуктивном возрасте [23].

Однако некоторые исследователи считают, что мутации генов *BRCA1/2* не оказывают существенного влияния на фертильность женщин – носительниц этих мутаций. Авторами проведено эпидемиологическое исследование влияния мутации генов *BRCA* на фертильность. Сильной стороной этого исследования является большое число наблюдений: 764 женщины, не имевшие мутаций по генам *BRCA1/2*, и 2254 – носительницы мутаций генов *BRCA1/2*. Все женщины были тщательно сопоставлены по возрасту, применению оральных контрацептивов, истории репродукции. Отдельно сопоставлялись нерожавшие женщины. По данным анкетирования и стратификации по вышеперечисленным признакам авторами не выявлено достоверных различий, и они делают вывод об отсутствии влияния мутаций генов *BRCA1/2* на фертильность женщин. К сожалению, исследователи не связывают эпидемиологические показатели с биологическим состоянием яичников [25]. В другом исследовании авторы делают акцент на необходимость индивидуального консультирования женщин – носителей мутаций

генов *BRCA1/2* с целью помочь женщинам стать матерями желанных детей независимо от генетических проблем. Предлагаются несколько путей реализации этого направления, в том числе оценка сывороточного антимюллера гормона или количества антральных фолликулов, а также криоконсервация ооцитов после оценки овариального резерва. Авторы признают, что фертильность носительниц мутаций генов *BRCA1/2* при нынешнем состоянии медицины – больше социальная, чем биологическая проблема [26].

Более ранние исследования не обнаружили существенных различий в частоте самопроизвольных абортов между носительницами мутаций генов *BRCA1/2* и неносителями. Всего исследованы 1878 носителей мутации *BRCA1*, 950 носителей мутации *BRCA2* и 657 связанных неносительниц, представителей семей с мутациями генов *BRCA1/2*. Авторы делают вывод, что мутации генов *BRCA1/2* не служат фактором риска самопроизвольных абортов. Однако отсутствие связи спонтанных абортов с мутациями генов *BRCA1/2* не является аргументом отсутствия снижения фертильности у носительниц мутаций генов *BRCA1/2* [27].

Не найдено различий в отношении фертильности среди носительниц и неносительниц мутаций генов *BRCA1/2* в исследованиях, проведенных путем анализа репродуктивного анамнеза 260 носительниц мутаций генов *BRCA1/2* и 331 неносительницы. Однако авторами показано, что среди когорты носительниц мутаций генов *BRCA1/2* статистически значимо ($p=0,0049$) меньше, чем в контрольной группе, число наступивших беременностей. Авторы объясняют этот факт не снижением фертильности, а опасением родить ребенка в семье с наследственным раком [28]. Другое интересное наблюдение, подтверждения которому не обнаружено в иных исследованиях, касается отношения в рождении детей мужского и женского пола, который в когорте носительниц мутаций генов *BRCA1/2* составил 0,71 по сравнению с контролем – 0,99. Исследователи интерпретируют это наблюдение положительным отбором мутаций *BRCA1/2*.

Особое место занимают исследования, причисляющие наличие мутаций *BRCA1/2* к факторам, повышающим фертильность. Большинство работ, поддерживающих эту точку зрения, связывают повышение фертильности женщин с длиной теломер в репродуктивных клетках. Длина теломер является причиной, определяющей количество митозов клетки. Различия в длине теломер у здоровых женщин одного возраста отражают разницу теломер первичных половых клеток во внутриутробном периоде. Женщины с длинными теломерами предположительно имели свои первичные половые клетки в начале жизни с длинными теломерами. Таким образом, эти клетки должны были иметь больше митотических делений и большее количество фолликулов в яичниках, чем короткие. Показано, что у носительниц мутации средняя длина теломер статистически значимо больше, чем у их родственников, не являющихся носителями ($p=0,0018$), особенно в семьях, имеющих мутации *BRCA2* ($p=0,0016$)

[29]. Авторы основываются на суждении, что сверхэкспрессия *BRCA1/2* тормозит активность теломеразы и уменьшает длину теломер. Следовательно, мутации генов *BRCA1/2* приводят к удлинению теломер и являются защитным фактором. Более высокая рождаемость в семьях с мутациями генов *BRCA1/2* основана на большей длине теломер и, как следствие, на повышении фертильности, что компенсирует высокую смертность носительниц мутаций генов *BRCA1/2* в предменопаузальный период.

Основная идея, которая объединяет эту группу исследований, основана на таком известном явлении, как антагонистическая плейотропия [30]. В этом направлении можно процитировать еще несколько работ. Имеется работа, где указано, что у женщин – носительниц мутации *BRCA1/2* среднее число когда-либо рожденных детей было выше, чем в контрольной группе (3,3 и 3,0 соответственно) [31].

Одно из обширных исследований показало анализ на основе проспективного исследования родословных носительниц мутаций генов *BRCA1/2*, вплоть до основателей, на основе данных о семейной предрасположенности к раку молочной железы и раку яичников. Авторы придают особое значение данным о рождаемости в этих семьях за 1930–1940-е годы, когда широко не использовали методы контрацепции. В семьях носительниц мутаций генов *BRCA1/2* этого периода статистически значимо большее количество детей, выше частота рождения детей и более поздние сроки последней беременности. В то же время зарегистрирована статистически значимая более высокая ранняя смертность в семьях носительниц мутаций генов *BRCA1/2*. Авторы считают, что отсутствие отрицательного отбора по мутациям генов *BRCA1/2* объясняется репродуктивными преимуществами женщин – носительниц мутаций генов *BRCA1/2*, что с биологической точки зрения важнее, чем продолжительность жизни индивидуума, выполнившего задачу по продолжению рода. Эта концепция носит более широкий характер и касается других локализаций рака [32]. Накопилось достаточное количество публикаций, показывающих положительную корреляцию длины теломер и репродуктивного здоровья женщин. Так, у 37 женщин-добровольцев одного возраста измерили длину теломер методом FISH волокон и выявили положительную корреляцию между продолжительностью репродуктивного периода жизни и длиной теломер. Анализ яйцеклеток, полученных в процессе экстракорпорального оплодотворения, показал, что длина теломер была больше в яйцеклетках от женщин, которые забеременели, по сравнению с теми, кто не забеременел [33]. Ооциты, имея на ранних стадиях развития исходную длину теломеры, подвергаются эндогенным и экзогенным окислительным повреждениям, которые укорачивают теломеры. Этот процесс во многом объясняет возрастное снижение фертильности [34]. Женщины с повторными выкидышами и ранней менопаузой имели значительно более короткие теломеры, чем здоровые женщины из контрольной группы.

Авторы считают, что это наблюдение подтверждает связь длины теломер с репродуктивным старением женщин [35], поскольку мутации генов *BRCA1/2* способствуют удлинению теломер [36].

Заключение

Следует признать, что связь мутаций генов *BRCA1/2* с показателями женской фертильности не находит однозначного подтверждения. Многие авторы понимают фертильность женщин по-разному. В классическом определении женская фертильность складывается из трех составляющих: способности зачать ребенка, способности к вынашиванию и способности к родам. Несомненно, что при изучении мутаций генов *BRCA1/2* исследователи подразумевают первый компонент этой триады. Однако, если одни коллективы сосредотачивают свое внимание на анализе биологических изменений (овариальный резерв, количество и качество примордиальных фолликулов и т.п.), то другие используют статистические и демографические показатели для оценки влияния мутаций генов *BRCA1/2* на фертильность. Этим и объясняются противоположные выводы во многих исследованиях. Анализ с привлечением методов популяционной генетики во многом подтверждает концепцию антагонистической плейотропии. Женщины – носительницы мутаций генов *BRCA1/2* демонстрируют более высокую плодовитость в условиях сохранения естественной фертильности, но имеют повышенную смертность. Другая проблема, приводящая к расхождению результатов, заключается в социальных аспектах. В современном обществе женщины имеют полную возможность планирования потомства, включая контрацептивные мероприятия. Женщины, которые являются носителями мутаций генов *BRCA1/2*, сознательно ограничивают желание иметь детей из-за риска передачи им высокой вероятности развития рака.

Таким образом, механизмы, связывающие мутации *BRCA1* и *BRCA2* с женской фертильностью, остаются предметом дискуссий и до конца не изучены. Возможно, модельные исследования на животных смогут открыть новые механизмы влияния мутаций генов *BRCA1/2* на женскую фертильность.

Список литературы

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F. Global Cancer Statistics 2020: globocan Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. // *CA Cancer J. Clin.* 2021. Vol. 71. Is 1. P. 209–249. DOI: 10.3322/caac.21660.
2. Harbeck N., Penault-Llorca F., Cortes J., Gnant M., Houssami N., Poortmans P., Ruddy K., Tsang J., Cardoso F. Breast cancer. // *Nat Rev Dis Primers.* 2019. Vol. 5. Is. 5. P. 11-66. DOI: 10.1038/s41572-019-0111-2.
3. Lambertini M., Blondeaux E., Agostinetti E., Hamy A.S., Kim H.J., Di Meglio A., Bernstein Molho R., Hilbers F., Pogoda K., Carrasco E., Punie K., Bajpai J., Ignatiadis M., Moore H.C.F., Phillips K.A., Toss A., Rousset-Jablonski C., Peccatori F.A., Renaud T., Ferrari A., Paluch-Shimon S., Fruscio R., Cui W., Wong S.M., Vernieri C., Ruddy K.J., Dieci M.V., Matikas A., Rozenblit M., Villarreal-Garza C., De Marchis L., Del Mastro L., Puglisi F., Del Pilar Estevez-Diz M., Rodriguez-Wallberg K.A., Mrinakova B., Meister S., Livraghi L., Clatot F., Yerushalmi R., De Angelis C., Sánchez-Bayona R., Meattini I., Cichowska-Cwalinska N., Berlière M., Salama M., De Giorgi U., Sonnenblick A., Chiodi C., Lee Y.J., Maria C., Azim H.A. Jr., Boni L., Partridge A.H. BRCA BCY Collaboration. Pregnancy After Breast Cancer in Young BRCA Carriers: An International Hospital-Based Cohort Study // *JAMA.* 2024. Vol. 331. Is. 1. P. 49-59. DOI: 10.1001/jama.2023.25463.
4. Zheng Y., Li Y., Zhou K., Li T., VanDusen N.J., Hua Y. Precise genome-editing in human diseases: mechanisms, strategies and applications // *Signal Transduct Target Ther.* 2024. Vol. 9. Is. 1. P. 21-47. DOI: 10.1038/s41392-024-01750-2.
5. Polizio A.H., Park E., Walsh K. Clonal Hematopoiesis: Connecting Aging and Inflammation in Atherosclerosis // *Curr Atheroscler Rep.* 2023. Vol. 3. Is. 1. P. 105-111. DOI: 10.1007/s11883-023-01083-5.
6. Li Y., Dong W., Zhang P., Zhang T., Ma L., Qu M., Ma X., Zhou X., He Q. Comprehensive Analysis of Regulatory Factors and Immune-Associated Patterns to Decipher Common and *BRCA1/2* Mutation-Type-Specific Critical Regulation in Breast Cancer // *Front Cell Dev Biol.* 2021. Vol. 9. Is. 12. P. 750897. DOI: 10.3389/fcell.2021.750897.
7. Sengodan S.K., Hu X., Peddibhotla V., Balamurugan K., Mitrophanov A.Y., McKennett L., Kharat S.S., Sanawar R., Singh V.K., Albaugh M.E., Burkett S.S., Zhao Y., Tran B., Malys T., Sterneck E., De S., Sharan S.K. Mismatch repair protein MLH1 suppresses replicative stress in *BRCA2*-deficient breast tumors // *J. Clin Invest.* 2024 Vol. 134. Is. 7. P. e173718. DOI: 10.1172/JCI173718.
8. Grynberg M., Dagher Hayeck B., Papanikolaou E.G., Sifer C., Sermondade N., Sonigo C. *BRCA1/2* gene mutations do not affect the capacity of oocytes from breast cancer candidates for fertility preservation to mature in vitro. *Hum Reprod.* 2019. Vol. 34. Is. 2. P. 374-379. DOI: 10.1093/humrep/dey358.

9. Liu X., Yue J., Pervaiz R., Zhang H., Wang L. Association between fertility treatments and breast cancer risk in women with a family history or BRCA mutations: a systematic review and meta-analysis // *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022. Vol. 13. Is. 8. P. 986477. DOI: 10.3389/fendo.2022.986477.
10. Huang Z. Understanding the Ovarian Clock // *Nestle Nutr Inst Workshop Ser*. 2024. Vol. 100. Is. 1. P. 46-55. DOI: 10.1159/000540135.
11. Zhu Z., Xu W., Liu L. Ovarian aging: mechanisms and intervention strategies. // *Med Rev* 2022. Vol. 2. Is. 6. P. 590-610. DOI: 10.1515/mr-2022-0031.
12. Wang X., Wang L., Xiang W. Mechanisms of ovarian aging in women: a review // *J Ovarian Res*. 2023. Vol. 16. Is. 1. P. 67-81. DOI: 10.1186/s13048-023-01151-z.
13. Yuan L., Yin P., Yan H., Zhong X., Ren C., Li K., Chin Heng B., Zhang W., Tong G. Single-cell Transcriptome Analysis of Human Oocyte Ageing. // *J. Cell. Mol. Med*. 2021. Vol. 25. Is. 6289–6303. DOI: 10.1111/jcmm.16594/
14. Turan V., Oktay K. BRCA-related ATM-mediated DNA double-strand break repair and ovarian aging. // *Hum Reprod Update*. 2020. Vol. 26. Is. 1. P. 43-57. DOI: 10.1093/humupd/dmz043.
15. Horta F., Ravichandran A., Catt S., Vollenhoven B., Temple-Smith P. Ageing and ovarian stimulation modulate the relative levels of transcript abundance of oocyte DNA repair genes during the germinal vesicle-metaphase II transition in mice. // *J. Assist Reprod Genet*. 2021. Vol. 38. Is. 1. P. 55-69. DOI: 10.1007/s10815-020-01981-6.
16. Bilotto S., Boni R., Russo G.L., Lioi M.B. Meiosis progression and donor age affect expression profile of DNA repair genes in bovine oocytes. // *Zygote*. 2015. Vol. 23. Is. 1. P. 11-18. DOI: 10.1017/S0967199413000154.
17. Smits M.A.J., Janssens G.E., Goddijn M., Hamer G., Houtkooper R.H., Mastenbroek S. Longevity pathways are associated with human ovarian ageing // *Hum Reprod Open*. 2021. Vol. 2021. Is. 2. P. hoab020. DOI: 10.1093/hropen/hoab020.
18. Nash Z., Davies M. Premature ovarian insufficiency.// *BMJ*. 2024. Vol. 20. Is. 384. P. e077469. DOI: 10.1136/bmj-2023-077469.
19. Zhang X., Niu J., Che T., Zhu Y., Zhang H., Qu J.// Fertility preservation in BRCA mutation carriers-efficacy and safety issues: a review.// *Reprod Biol Endocrinol*. 2020. Vol. 18. Is. 1. P. 11-27. DOI: 10.1186/s12958-019-0561-0.
20. El Moujahed L., Philis R., Grynberg M., Laot L., Mur P., Amsellem N., Mayeur A., Benoit A., Rakrouki S., Sifer C., Peigné M., Sonigo C. Response to Ovarian Stimulation for Urgent Fertility Preservation before Gonadotoxic Treatment in *BRCA*-Pathogenic-Variant-Positive Breast Cancer Patients // *Cancers (Basel)*. 2023. Vol. 15. Is. 3. P. 895. DOI: 10.3390/cancers15030895.

21. Dias Nunes J., Demeestere I., Devos M. BRCA Mutations and Fertility Preservation. // *Int J. Mol. Sci.* 2023. Vol. 25. Is. 1. P. 204-226. DOI: 10.3390/ijms25010204.
22. Di Nisio V., Daponte N., Messina C., Anifandis G., Antonouli S. Oncofertility and Fertility Preservation for Women with Gynecological Malignancies: Where Do We Stand Today? // *Biomolecules.* 2024. Vol. 14. Is. 8. P. 943-968. DOI: 10.3390/biom14080943.
23. Buonomo B., Massarotti C., Dellino M., Anserini P., Ferrari A., Campanella M., Magnotti M., De Stefano C., Peccatori F.A., Lambertini M. Reproductive issues in carriers of germline pathogenic variants in the BRCA1/2 genes: an expert meeting. // *BMC Med.* 2021. Vol. 19. Is. 1. P. 205-221. DOI: 10.1186/s12916-021-02081-7.
24. Ben Ayed-Guerfali D., Ben Kridis-Rejab W., Ammous-Boukhris N., Ayadi W., Charfi S., Khanfir A., Sellami-Boudawara T., Frikha M., Daoud J., Mokdad-Gargouri R. Novel and recurrent BRCA1/BRCA2 germline mutations in patients with breast/ovarian cancer: a series from the south of Tunisia. // *J Transl Med.* 2021. Vol. 19. Is. 1. P. 108-125. DOI: 10.1186/s12967-021-02772-y.
25. Dellino M., D'Amato A., Battista G., Cormio G., Vimercati A., Loizzi V., Laganà A.S., Damiani G.R., Favilli A., Gerli S., La Forgia D., Daniele A., Agrifoglio V., Cicinelli E., Vitagliano A., Etrusco A. Reproductive outcomes in women with BRCA 1/2 germline mutations: A retrospective observational study and literature review. // *Open Med (Wars).* 2024. Vol. 19. Is. 1. P. 20249999. DOI: 10.1515/med-2024-9999.
26. Peccatori F.A., Mangili G., Bergamini A., Filippi F., Martinelli F., Ferrari F., Noli S., Rabaiotti E., Candiani M., Somigliana E. Fertility preservation in women harboring deleterious BRCA mutations: ready for prime time? // *Hum Reprod.* 2018. Vol. 33. Is. 2. P. 181-187. DOI: 10.1093/humrep/dex356.
27. Porcu E., Cillo G.M., Cipriani L., Sacilotto F., Notarangelo L., Damiano G., Dirodi M., Roncarati I. Impact of BRCA1 and BRCA2 mutations on ovarian reserve and fertility preservation outcomes in young women with breast cancer. // *J Assist Reprod Genet.* 2020 Vol. 37. Is. 3. P. 709-715. DOI: 10.1007/s10815-019-01658-9.
28. Moslehi R., Singh R., Lessner L., Friedman J.M. Impact of BRCA mutations on female fertility and offspring sex ratio. // *Am J Hum Biol.* 2010. Vol. 22. Is. 2. P. 201-215. DOI: 10.1002/ajhb.20978.
29. Tsatsakis A., Oikonomopoulou T., Nikolouzakis T.K., Vakonaki E., Tzatzarakis M., Flamourakis M., Renieri E., Fragkiadaki P., Iliaki E., Bachlitzanaki M., Karzi V., Katsikantami I., Kakridonis F., Hatzidaki E., Tolia M., Svistunov A.A., Spandidos D.A., Nikitovic D., Tsiaoussis J., Berdiaki A. Role of telomere length in human carcinogenesis (Review). // *Int J Oncol.* 2023. Vol. 63. Is. 1. P. 78-97. DOI: 10.3892/ijo.2023.5526.

30. Cordeiro Mitchell C.N., McGuinness B., Fine E., Kearns W.G., Christianson M.S., Segars J., Pastore L.M. Navigating the body of literature assessing BRCA1/2 mutations and markers of ovarian function: a systematic review and meta-analysis // *J Assist Reprod Genet.* 2020. Vol. 37. Is .5. P. 1037-1055. DOI: 10.1007/s10815-020-01745-2.
31. Magaton I.M., Arecco L., Mariamidze E., Jankovic K., Stana M., Buzzatti G., Trevisan L., Scavone G., Ottonello S., Fregatti P., Massarotti C., von Wolff M., Lambertini M. Fertility and Pregnancy-Related Issues in Young *BRCA* Carriers With Breast Cancer // *Breast Cancer (Auckl).* 2024. Vol. 14. Is.18. P. 11782234241261429. DOI: 10.1177/11782234241261429.
32. Smith K.R., Hanson H.A., Mineau G.P., Buys S.S. Effects of BRCA1 and BRCA2 mutations on female fertility // *Proc Biol Sci.* 2022. Vol. 279. Is. 1732. P. 1389-1395. DOI: 10.1098/rspb.2011.1697.
33. Mikheev R.K., Andreeva E.N., Grigoryan O.R., Sheremetyeva E.V., Absatarova Y.S., Loginova E.V. Replicative and biochemical ageing features among females with primary ovarian insufficiency // *Probl Endokrinol.* 2023. Vol. 69. Is. 2. P. 92-98. DOI: 10.14341/probl13253.
34. Robinson L.G.Jr., Kalmbach K., Sumerfield O., Nomani W., Wang F., Liu L., Keefe D.L. Telomere dynamics and reproduction. // *Fertil Steril.* 2024. Vol. 121. Is. 1. P. 4-11. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2023.11.012.
35. Pirtea P., Keefe D.L., Ayoubi J.M., de Ziegler D. Telomere length: a marker for reproductive aging // *Fertil Steril.* 2024. Vol. 121. Is. 1. P. 1-3. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2023.10.027.
36. Korneenko T.V., Pestov N.B. Oncogenic *BRCA1,2* Mutations in the Human Lineage-A By-Product of Sexual Selection // *Biomedicines.* 2023. Vol. 12. Is. 1. P. 22-35 DOI: 10.3390/biomedicines12010022.