

ГЕНЕТИКА/GENETICS

DOI: <https://doi.org/10.60797/jbg.2025.29.1>

РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ МУЖЧИН В СЕМЬЯХ С НАСЛЕДСТВЕННЫМ СИНДРОМОМ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ЯИЧНИКОВ

Научная статья

Николаев А.А.^{1,*}, Плосконос М.В.², Босхомджиева М.В.³¹ ORCID : 0000-0001-6607-430X;² ORCID : 0000-0002-2505-924X;^{1,2} Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Российская Федерация³ Республиканский онкологический диспансер им. Э.С. Тимошкаевой, Элиста, Российская Федерация

* Корреспондирующий автор (chimnik[at]mail.ru)

Аннотация

Наследственный синдром рака молочной железы и яичников — это наследственно состояние, при котором уровень рака молочной железы и рака яичников выше чем в среднем по популяции. Причиной этого синдрома являются мутации генов *BRCA1/2*. Частота этих мутаций одинакова у мужчин и женщин. Исследований связи мутации генов *BRCA1/2* с показателями мужской фертильности к настоящему времени не проводилось. Цель настоящего исследования: провести оценку репродуктивного здоровья мужчин в семьях с наследственным синдромом рака молочной железы и яичников. В исследование были включены родственники первой степени родства 172 пациенток с верифицированным раком яичников I–II стадии. Идентификация мутаций в генах *BRCA 1/2* осуществлялась методом молекулярно-генетического анализа с помощью набора комплекс «Онкогенетика BRCA» (ООО НПФ «Литех» Москва Россия). Показано, что распределение мутаций *BRCA1/2* примерно соответствует аутосомно доминантному наследованию. Среди сыновей и братьев носительниц мутаций *BRCA1/2* выявлено 97 носителей и 115 не носителей. Среди мужчин-родственников носительниц мутаций *BRCA1/2* преобладают мутации *BRCA1*, которые составляют более 78% всех выявленных мутаций, причем мутация 185delAG составляет 35,05% от всех зарегистрированных мутаций. Определение уровня половых гормонов, показало, что носители мутаций 185delAG и 6174delT имеют высокий уровень тестостерона. У носителей мутаций 5382insC и Cys61Gly низкий уровень тестостерона. При мутациях 5382insC, Cys61Gly и 185delAG низкий уровень лютеинизирующего гормона. У носителей мутаций 185delAG низкий уровень лютеинизирующего гормона высоким уровнем тестостерона, а у носителей мутаций 5382insC и Cys61Gly низкий уровень лютеинизирующего гормона сопровождается низким уровнем тестостерона. У мужчин носителей мутаций *BRCA1/2* отмечаются изменения сперматогенеза вплоть до азооспермии — при мутациях 5382insC, и 6174delT наблюдается высокий уровень агглютинации сперматозоидов. Полученные данные позволяют расширить представления о генетической регуляции сперматогенеза.

Ключевые слова: наследственно обусловленный рак яичников, мутации *BRCA1/2*, тестостерон, лютеинизирующий гормон, сперматогенез.

REPRODUCTIVE HEALTH OF MEN IN FAMILIES WITH HEREDITARY BREAST AND OVARIAN CANCER SYNDROME

Research article

Nikolaev A.A.^{1,*}, Ploskonos M.V.², Boskhomdzhieva M.V.³¹ ORCID : 0000-0001-6607-430X;² ORCID : 0000-0002-2505-924X;^{1,2} Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russian Federation³ Republican Oncology Dispensary named after E.S. Timoshkaeva, Elista, Russian Federation

* Corresponding author (chimnik[at]mail.ru)

Abstract

Hereditary breast and ovarian cancer syndrome is a hereditary condition in which the incidence of breast and ovarian cancer is higher than the average for the population. This syndrome is caused by mutations in the *BRCA1/2* genes. The frequency of these mutations is the same in men and women. To date, no studies have been conducted on the relationship between *BRCA1/2* gene mutations and male fertility. The aim of this study was to evaluate the reproductive health of men in families with hereditary breast and ovarian cancer syndrome. The research included first-degree relatives of 172 patients with verified stage I–II ovarian cancer. Mutations in the *BRCA1/2* genes were identified by molecular genetic analysis using the BRCA Oncogenetics kit (Litech LLC, Moscow, Russia). It was shown that the distribution of *BRCA1/2* mutations roughly corresponds to autosomal dominant inheritance. Among the sons and brothers of *BRCA1/2* mutation carriers, 97 carriers and 115 non-carriers were identified. Among male relatives of *BRCA1/2* mutation carriers, *BRCA1* mutations predominate, accounting for more than 78% of all identified mutations, with the 185delAG mutation accounting for 35.05% of all registered mutations. Determination of sex hormone levels showed that carriers of the 185delAG and 6174delT mutations have high testosterone levels. Carriers of the 5382insC and Cys61Gly mutations have low testosterone levels. Carriers of the 5382insC, Cys61Gly, and 185delAG mutations have low luteinizing hormone levels. Carriers of the 185delAG mutation have low luteinizing hormone levels and high testosterone levels, while carriers of the 5382insC and Cys61Gly mutations have low luteinizing hormone levels accompanied by low testosterone levels. Men who carry the *BRCA1/2* mutations experience

changes in spermatogenesis, up to azoospermia — mutations 5382insC and 6174delT are associated with high levels of sperm agglutination. The data obtained allow to expand our understanding of the genetic regulation of spermatogenesis.

Keywords: hereditary ovarian cancer, BRCA1/2 mutations, testosterone, luteinizing hormone, spermatogenesis.

Введение

Картирование генов в хромосоме 17q21, в 1990 году позволило с помощью анализа сцепления с использованием маркеров генетического полиморфизма у 23 146 человек, из семей, связанных с раком молочной железы, определить *BRCA1* причиной рака молочной железы [1].

Ген клонировали в 1994 году с публикацией его полной последовательности [2]. Ген *BRCA1* кодирует полипептид, состоящий из 1863 аминокислот, структура которого также расшифрована [3].

При анализе семей больных раком молочной железы, но не имеющих мутаций гена *BRCA1*, было показано существование еще одного гена, изменение которого приводит к раку молочной железы и раку яичников [4]. Ген получил название *BRCA2* (ген восприимчивости к раку молочной железы 2). Ген *BRCA2* расположен на хромосоме 13 (13q12-13). Основная функция генов *BRCA1* и *BRCA2* репарация ДНК, но их структура и роль в репарации двуниевых разрывов ДНК различны.

Ген *BRCA1* включает в себя до 43 125 482 пар нуклеотидов и находится в хромосоме человека 17q21. Белок, синтезируемый на основе этого гена состоит из 1863 аминокислот и в его составе можно выделить три важных участка: RING, домен NLS (сигналы ядерной локализации), и домена *BRCA1* C-Terminus (BRCT). Ген *BRCA2* расположен в 13 хромосоме и состоит из 32 399 671 нуклеотидов разделенных на 27 экзонов. Этот ген транслирует протеин, состоящий из 3418 аминокислот. Сигнал о двухцепочечном разрыве ДНК распознаются сенсорами, такими как фосфорилирование гистона H2A H2AX и реакция на повреждение ДНК включается, ведущую роль в которой играют продукты генов *BRCA1* и *BRCA2*, которые участвуют в гомологичной рекомбинации [5], [6]. Постановка диагноза синдрома HBOC включает в себя информацию по сбору семейного анамнеза, оценке риска рака, генетическому тестированию и интерпретации результатов, прогнозированию и лечению рака, связанного с *BRCA*, рекомендациям по скринингу и стратегиям профилактики [7]. Имеются сообщения о роли мутаций генов *BRCA* в нарушениях развития мужской репродуктивной системы [8], [9]. Однако детальных исследований связи мутации генов *BRCA1* и *BRCA2* с показателями мужской фертильности к настоящему времени не проводилось.

Цель настоящего исследования: провести оценку репродуктивного здоровья мужчин в семьях с синдромом HBOC (аутосомно-доминантное наследственное заболевание, при котором риск рака груди и рака яичников выше нормы).

Методы и принципы исследования

В исследование были включены родственники первой степени родства (сыновья/братья) 172 пациенток с верифицированным раком яичников I–II стадии и клиническими признаками наследственного рака, которые проходили стационарное лечение в Бюджетном учреждении республики Калмыкия «Республиканский онкологический диспансер им. Э.С. Тимошкаевой» и областном онкологическом диспансере г. Астрахани, на протяжении 2019–2023 годов. Для выяснения данных анамнеза проводили индивидуальное анкетирование обследованных. Все пациенты дали письменное согласие на анонимное участие в научном исследовании. Всего дали согласие на обследование 224 человека, но по ряду организационных причин анализ спермограммы был проведен у 174 человек, а уровни тестостерона и лютеинизирующего гормона определены у 201 человека. Медико-генетический анализ проведен у 212 человек. Идентификация мутаций в генах *BRCA 1/2* осуществлялась методом молекулярно-генетического анализа ДНК лейкоцитов человека с помощью набора комплекс «Онкогенетика BRCA» (ООО НПФ «Литех» Москва Россия). Лейкоциты получали из цельной крови, как описано ранее путем гемолиза эритроцитов [7]. ДНК экстрагировали с помощью набора реагентов «ДНК-сорб-В» в соответствии с инструкцией производителя. Концентрацию ДНК и чистоту выделения оценивали на спектрофотометре **BERTHOLD Colibri LB 915**. (Berthold Technologies Россия). Детекция мутаций генов *BRCA1/2* в геномной ДНК проводилась методом аллель-специфической ПЦР в режиме реального времени на приборе «CFX96» (Bio-Rad, США) согласно инструкции производителя.

Исследования соответствовали установленным этическим стандартам. Все 174 образца исследованной спермы были подвергнуты стандартной спермограмме. Анализ спермы включал следующие параметры; цвет, объем, вязкость, pH, количественные, морфологические и динамические характеристики в соответствии с рекомендацией ВОЗ [10].

Анализ сывороточного тестостерона проводили с помощью хемилюминесцентного двухэтапного иммуноферментного анализа на иммунохимическом анализаторе фирмы Сименс Advia Centaur xp. Этот метод включал конкурентный иммунохимический анализ с использованием прямой хемилюминесцентной метки. Концентрацию тестостерона вычисляли по калибровочному расчетному графику. Уровень тестостерона выражали в нг/мл. Анализ уровня лютеинизирующего гормона проводили методом иммуноферментного анализа с помощью тест-системы фирмы ХЕМА в соответствии с рекомендациями производителя.

Основные результаты

На основании данных полимеразной цепной реакции показано, что в исследованной группе распределение мутаций *BRCA1/2* примерно соответствует аутосомно доминантному наследованию. Среди сыновей и братьев носителей мутаций *BRCA1/2* выявлено 97 носителей и 115 не носителей.

Таблица 1 - Распределение мутаций генов BRCA1/2 среди сыновей и братьев женщин с синдромом HBOC

DOI: <https://doi.org/10.60797/jbg.2025.29.1.1>

	носители	здоровые
Количество пациентов, <i>n</i>	97	115
Средний возраст	39,7±9,2	46,4±7,4
BRCA1, <i>n</i>	76	–
BRCA1, %	78,35	–
BRCA2, <i>n</i>	21	–
BRCA2, %	21,65	–
Тип мутации BRCA	–	–
185delAG, <i>n</i>	34	–
185delAG, %	35,05	–
6174delT, <i>n</i>	19	–
6174delT, %	19,59	–
5382insC, <i>n</i>	14	–
5382insC, %	14,43	–
Cys61Gly, <i>n</i>	12	–
Cys61Gly, %	9,28	–
2080delA, <i>n</i>	12	–
2080delA, %	9,28	–
3819delGTAAA	3	–
3819delGTAAA, %	3,09	–
4153delA	3	–
4153delA, %	3,02	–

Анализ показал, что среди мужчин-родственников носителей мутаций *BRCA1/2* преобладают мутации гена *BRCA1*, которые составляют более 78% всех выявленных мутаций, причем мутация 185delAG составляет 35,05% от всех зарегистрированных мутаций (табл. 1). Второе место по частоте встречаемости занимает мутация гена *BRCA2* 6174delT. Далее нами проведено сравнение обнаруженных мутаций с уровнем сперматогенеза у обследованного контингента. При наличии мутации 185delAG (табл. 2) отмечается только достоверное ($p=0,000007$) повышение вязкости семенной жидкости с $1,69\pm0,21$ см до $2,81\pm0,12$ см. Остальные показатели сперматогенеза не отличаются существенно от нормы. Мутация *BRCA2* 6174delT сопровождается высоким процентом агглютинатов $8,43\pm0,3$ на 100 сперматозоидов в поле зрения. Если учесть, что в норме агглютинаты и агрегаты не должны присутствовать в здоровой сперме или их число не должно превышать 1 на 100 сперматозоидов в поле зрения, это свидетельствует о серьезном нарушении. Изменение числа сперматозоидов с $19,72\pm0,42\times10^6$ в 1 мл до $16,92\pm1,2242\times10^6$ в 1 мл, хотя и носит статистически значимое различие ($p=0,031405$), но по современным критериям, в исследованном нами контингенте с указанной мутацией не выходит за рамки нормоспермии [8].

Таблица 2 - Изменения показателей спермограммы у лиц с мутациями генов BRCA1/2

DOI: <https://doi.org/10.60797/jbg.2025.29.1.2>

Тип мутации	Число сперматозоидов $\times 10^6$ в мл	% активно подвижных	Вязкость, см.	Агглютинатов, %	% мертвых Сп
Контроль (не носители)	19,72±0,42	54,5±0,31	1,69±0,21	0,77±0,11	34,01±0,62
185delAG	22,14±0,86	44,9±0,77	2,81±0,12	1,85±0,18	48,01±0,2
6174delT	16,92±1,22	48,4±0,88	1,05±0,55	8,43±0,3	53,16±0,42
5382insC	0,11±0,03	0,05±0,01	1,04±0,08	0,01±0,01	89,01±0,74
Cys61Gly	17,9±0,46	12,8±0,54	1,60±0,37	0,72±0,56	64,01±0,62
2080delA	2,97±0,14	52,75±0,1	4,41±0,27	0,64±0,7	44,01±1,2
3819delGTAAA	12,01±0,20	77,35±0,14	1,53±0,18	0,94±0,42	32,41±0,12
4153delA	11,33±0,57	57,25±0,81	0,96±0,11	0,70±0,85	37,10±0,92

У субъектов с мутацией гена *BRCA1* 5382insC отмечается крайняя степень олигоспермии. В таблице 2 указаны средние цифры концентрации сперматозоидов в этой выборке, однако из 12 человек, выявленных нами с этой мутацией, у 5 в сперме вообще не было сперматозоидов, т.е. наблюдалась азооспермия. У остальных пациентов наблюдалась 4 степень олигоспермии, причем почти 90% ($89,01 \pm 0,74$) сперматозоидов были мертвыми. Мутация Cys61Gly, выявленная у мужчин в семьях с синдромом HBOC, характеризуется астенозооспермией, т.е. резким снижением числа активно подвижных сперматозоидов ($12,8 \pm 0,54\%$) и увеличением доли ($64,01 \pm 0,62\%$) мертвых сперматозоидов.

Носители мутации гена *BRCA1* 2080delA характеризуются низкой концентрацией сперматозоидов и высокой вязкостью семенной жидкости, которая более чем вдвое (в 2,205 раза) выше принятой нормы. Носители мутаций 3819delGTAAA и 4153delA выявлены в самых малых количествах, всего по 3 мутации, и хотя среди их носителей отмечена 2–3 степень олигоспермии мы сочли невозможным оценку сперматогенеза в группах с этими мутациями в связи с крайне малым числом выборки.

Определение уровня тестостерона у представителей семейств с мутациями *BRCA1/2*, показало, что в среднем у всех носителей мутаций *BRCA1/2* общий тестостерон достоверно выше ($p=0,038251$) чем у не носителей мутаций из этих же семейств. Средний уровень общего тестостерона составил у носителей $15,2 \pm 0,91$ нмоль/л, против $12,9 \pm 0,64$ нмоль/л у не носителей.

Таблица 3 - Уровень половых гормонов у лиц с мутациями *BRCA1/2*

DOI: <https://doi.org/10.60797/jbg.2025.29.1.3>

Тип мутации	Общий тестостерон, нмоль/л	p	Лютеинизирующий гормон, МЕ/мл	p
Контроль (не носители)	$12,9 \pm 2,94$	–	$7,42 \pm 1,33$	–
185delAG	$21,2 \pm 1,60$	0,000001	$4,6 \pm 0,38$	0,043282
6174delIT	$17,86 \pm 1,41$	0,001707	$8,4 \pm 0,57$	0,499380
5382insC	$4,55 \pm 0,86$	0,000001	$1,0 \pm 0,75$	0,000001
Cys61Gly	$7,56 \pm 1,06$	0,000033	$3,7 \pm 0,84$	0,019590
2080delA	$11,4 \pm 2,14$	0,503122	$8,3 \pm 0,91$	0,586000
3819delGTAAA	$17,2 \pm 2,15$	0,056687	$6,9 \pm 0,84$	0,740728
4153delA	$24,6 \pm 2,10$	0,000001	$8,75 \pm 1,12$	0,445891

Данные по уровню тестостерона, представленные в Таблице 3, показывают значительную вариативность в связи с различными видами мутаций *BRCA1/2*. Носители мутаций 185delAG и 6174delIT имеют достоверно более высокий уровень тестостерона по сравнению с контрольной группой, хотя полученные результаты и не превышают установленную для исследованной возрастной группы норму [8]. Носители мутаций 5382insC и Cys61Gly показали достоверно низкий уровень тестостерона, не только с контрольной группой, но и с общепринятой возрастной нормой. У носителей мутаций 2080delA и 3819delGTAAA не выявлено достоверных различий уровня тестостерона с контрольной группой.

Определение лютеинизирующего гормона у носителей мутаций *BRCA1/2* выявило, что средний уровень ЛГ в этом контингенте составляет $5,37 \pm 0,97$ мМЕ/мл., что в целом не имеет достоверных отличий ($p=0,214404$) с уровнем ЛГ в контрольной группе $7,42 \pm 1,33$ мМЕ/мл. Но так же как и уровень тестостерона, уровень лютеинизирующего гормона среди носителей различных видов мутации *BRCA1/2* подвержен значительным колебаниям. Носители мутаций 5382insC, Cys61Gly и 185delAG показали достоверно низкий уровень лютеинизирующего гормона (таб. 3). Причем если у носителей мутации 185delAG достоверно низкий уровень лютеинизирующего гормона сопровождается достоверно высоким уровнем тестостерона, то у носителей мутаций 5382insC и Cys61Gly достоверно низкий уровень лютеинизирующего гормона сопровождается и достоверно низким уровнем тестостерона. Уровни лютеинизирующего гормона у носителей других мутаций не отличаются от уровня этого гормона в контрольной группе, однако эти данные не могут служить достаточным основанием для однозначных выводов, по причине малого числа наблюдений в этих группах.

Комплексная оценка уровня сперматогенеза предполагает определение гормональной «дуги» от гипоталамуса до тестикул. К сожалению, из-за технических сбоев и организационных причин в группе носителей мутаций *BRCA1/2* определение фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) было проведено только в небольшой части исследований и эти данные не включены в результаты работы.

Обсуждение

Анализируя, полученные результаты, следует отметить, что для мужчин носителей мутации 185delAG характерно состояние нормоспермии, видимо, данный вид мутации не затрагивает основные этапы сперматогенеза и сохраняется нормальная гормональная регуляция этого процесса. Однако у представителей имеющих этот вид мутации отмечено достоверное повышение вязкости семенной плазмы. Этот фактор приводит к повышенному расходу АТФ сперматозоидами и может существенно снизить оплодотворяющий потенциал [9]. Мутация *BRCA2* 6174delIT

сопровождается высоким процентом агглютинатов $8,43 \pm 0,3$ на 100 сперматозоидов в поле зрения. Механизм агглютинации сперматозоидов во многом обусловлен изменением структуры молекул гликопротеинов мембраны сперматозоидов, вероятно, мутация 6174delT связана с изменением структуры этих белков [11], тем более, что при других, исследованных нами видах мутаций *BRCA1/2*, подобных нарушений не обнаружено.

Носители мутации 5382insC занимают особое место среди мужчин носителей мутаций *BRCA1/2*, т.к. именно у мужчин с этим видом мутации наиболее выражены нарушения сперматогенеза, проявляющиеся в крайней степени олигоспермии и азооспермии. У этих же пациентов отмечен низкий уровень тестостерона и лютеинизирующего гормона. Исследование уровня половых гормонов у носителей мутаций *BRCA1/2* привлекает внимание исследователей тем фактом, что при этих мутациях у мужчин достоверно выше уровень заболеваемости раком простаты [12]. Однако сложности, связанные с организационными и техническими проблемами не дают возможности накопить достаточно объемный материал по сопоставлению уровня половых гормонов и видов мутаций генов *BRCA1/2*. Это приводит к расхождению результатов у различных авторов. Так в работе Goldberg и соавт. приводятся данные о достоверно повышенном уровне тестостерона у носителей мутаций *BRCA1/2* и отсутствии корреляции между уровнем тестостерона и лютеинизирующего гормона [13]. В другом исследовании [14] указывается на отсутствие достоверных отличий уровня половых гормонов у больных раком простаты носителей мутаций генов *BRCA1/2* и не носителей этих мутаций. Любые дополнительные сведения из этой области способствуют повышению объективности получаемых данных.

Заключение

Исследование нарушений сперматогенеза в семьях с синдромом HBOC (аутосомно-доминантное наследственное заболевание, при котором риск рака груди и рака яичников выше нормы), показало, что у мужчин носителей мутаций *BRCA1/2* в ряде случаев отмечается значительные изменения сперматогенеза вплоть до азооспермии — при мутации 5382insC, а также при мутации 6174delT наблюдается высокий уровень агглютинации сперматозоидов, обусловленный, видимо, изменением структуры мембранных гликопротеинов сперматозоидов. Полученные данные позволяют расширить представления о генетической регуляции сперматогенеза.

Конфликт интересов

Не указан.

Рецензия

Все статьи проходят рецензирование. Но рецензент или автор статьи предпочли не публиковать рецензию к этой статье в открытом доступе. Рецензия может быть предоставлена компетентным органам по запросу.

Conflict of Interest

None declared.

Review

All articles are peer-reviewed. But the reviewer or the author of the article chose not to publish a review of this article in the public domain. The review can be provided to the competent authorities upon request.

Список литературы / References

- Hall J.M. Linkage of early-onset familial breast cancer to chromosome 17q21 / J.M. Hall, M.K. Lee, B. Newman [et al.] // Science. — 1990. — Vol. 250, Iss. 6. — P. 1684–1689. — DOI: 10.1126/science.2270482
- Yoshida R. Hereditary breast and ovarian cancer (HBOC): review of its molecular characteristics, screening, treatment, and prognosis / R. Yoshida // Breast Cancer. — 2021. — Vol. 28, Iss. 6. — P. 1167–1180. — DOI: 10.1007/s12282-020-01148-2
- Li Q. BRCA1 and BRCA2 Tumor Suppressor Function in Meiosis / Q. Li, J. Engebrecht // Front Cell Dev Biol. — 2021. — Vol. 9. — P. 668309–668325. — DOI: 10.3389/fcell.2021.668309
- Fraile-Bethencourt E. Mis-splicing in breast cancer: identification of pathogenic BRCA2 variants by systematic minigene assays / E. Fraile-Bethencourt, A. Valenzuela-Palomo, B. Díez-Gómez [et al.] // J Pathol. — 2019. — Vol. 248, Iss. 4. — P. 409–420. — DOI: 10.1002/path.5268
- de Freitas Ribeiro A.A. Systematic review of the molecular basis of hereditary breast and ovarian cancer syndrome in Brazil: the current scenario / A.A. de Freitas Ribeiro, N.M.C. Junior, L.L. Dos Santos // Eur J Med Res. — 2024. — Vol. 29, Iss. 1. — P. 187. — DOI: 10.1186/s40001-024-01767-x
- Lavoro A. Identification of the most common BRCA alterations through analysis of germline mutation databases: Is droplet digital PCR an additional strategy for the assessment of such alterations in breast and ovarian cancer families? / A. Lavoro, A. Scalisi, S. Candido [et al.] // Int J Oncol. — 2022. — Vol. 60, Iss. 5. — P. 58. — DOI: 10.3892/ijo.2022.5349
- Mikwar M. Mechanisms of oocyte aneuploidy associated with advanced maternal age / M. Mikwar, A.J. MacFarlane, F. Marchetti // Mutat Res Rev Mutat Res. — 2020. — Vol. 785. — P. 108320. — DOI: 10.1016/j.mrrrev.2020.108320
- Коган М.И. Экспрессия генетических локусов в мононуклеарной фракции периферической крови больных раком предстательной железы / М.И. Коган, М.Б. Чибичан, Д.И. Водолажский // Онкоурология. — 2012. — № 1— С. 40–48.
- D'Elia G. Increased Risk of Hereditary Prostate Cancer in Italian Families with Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome Harboring Mutations in BRCA and in Other Susceptibility Genes / G. D'Elia, G. Caliendo, M.M. Tzioni [et al.] // Genes (Basel). — 2022. — Vol. 13, Iss. 10. — P. 1692. — DOI: 10.3390/genes13101692
- WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen / World Health Organization. — 6th ed. — Geneva : WHO Press, 2021. — 276 p. — DOI: 10.5534/wjmh.210074
- Sanchez-Rodriguez A. Effect of High Viscosity on Energy Metabolism and Kinematics of Spermatozoa from Three Mouse Species Incubated under Capacitating Conditions / A. Sanchez-Rodriguez, E. Sansegundo, M. Tourmente [et al.] // Int J Mol Sci. — 2022. — Vol. 23, Iss. 23. — P. 15247–15279. — DOI: 10.3390/ijms232315247

12. Sayed M.A.M. Sperm tendency to agglutinate in motile bundles in relation to sperm competition and fertility duration in chickens / M.A.M. Sayed, H.H. Abd-Elhafeez, O.S. Afifi [et al.] // *Sci Rep.* — 2022. — Vol. 12, Iss. 1. — P. 18860. — DOI: 10.1038/s41598-022-22049-8
13. Ni Raghallaigh H. Genetic predisposition to prostate cancer: an update / H. Ni Raghallaigh, R. Eeles // *Fam Cancer.* — 2022. — Vol. 21, Iss. 1. — P. 101–114. — DOI: 10.1007/s10689-021-00227-3
14. Goldberg H. Is there a difference in testosterone levels and its regulators in men carrying BRCA mutations? / H. Goldberg, L.S. Grievink, R. Mano [et al.] // *Oncotarget.* — 2022. — Vol. 10, Iss. 8. — P. 103843–103850. — DOI: 10.18632/oncotarget.21802
15. Shah S. BRCA Mutations in Prostate Cancer: Assessment, Implications and Treatment Considerations / S. Shah, R. Rachmat, S. Enyima [et al.] // *Int J Mol Sci.* — 2021. — Vol. 23, Iss. 22. — P. 12628–12641. — DOI: 10.3390/ijms222312628

Список литературы на английском языке / References in English

1. Hall J.M. Linkage of early-onset familial breast cancer to chromosome 17q21 / J.M. Hall, M.K. Lee, B. Newman [et al.] // *Science.* — 1990. — Vol. 250, Iss. 6. — P. 1684–1689. — DOI: 10.1126/science.2270482
2. Yoshida R. Hereditary breast and ovarian cancer (HBOC): review of its molecular characteristics, screening, treatment, and prognosis / R. Yoshida // *Breast Cancer.* — 2021. — Vol. 28, Iss. 6. — P. 1167–1180. — DOI: 10.1007/s12282-020-01148-2
3. Li Q. BRCA1 and BRCA2 Tumor Suppressor Function in Meiosis / Q. Li, J. Engebrecht // *Front Cell Dev Biol.* — 2021. — Vol. 9. — P. 668309–668325. — DOI: 10.3389/fcell.2021.668309
4. Fraile-Bethencourt E. Mis-splicing in breast cancer: identification of pathogenic BRCA2 variants by systematic minigene assays / E. Fraile-Bethencourt, A. Valenzuela-Palomo, B. Díez-Gómez [et al.] // *J Pathol.* — 2019. — Vol. 248, Iss. 4. — P. 409–420. — DOI: 10.1002/path.5268
5. de Freitas Ribeiro A.A. Systematic review of the molecular basis of hereditary breast and ovarian cancer syndrome in Brazil: the current scenario / A.A. de Freitas Ribeiro, N.M.C. Junior, L.L. Dos Santos // *Eur J Med Res.* — 2024. — Vol. 29, Iss. 1. — P. 187. — DOI: 10.1186/s40001-024-01767-x
6. Lavoro A. Identification of the most common BRCA alterations through analysis of germline mutation databases: Is droplet digital PCR an additional strategy for the assessment of such alterations in breast and ovarian cancer families? / A. Lavoro, A. Scalisi, S. Candido [et al.] // *Int J Oncol.* — 2022. — Vol. 60, Iss. 5. — P. 58. — DOI: 10.3892/ijo.2022.5349
7. Mikwar M. Mechanisms of oocyte aneuploidy associated with advanced maternal age / M. Mikwar, A.J. MacFarlane, F. Marchetti // *Mutat Res Rev Mutat Res.* — 2020. — Vol. 785. — P. 108320. — DOI: 10.1016/j.mrrev.2020.108320
8. Kogan M.I. Ekspressiya geneticheskikh lokusov v mononuklearnoy fraktsii perifericheskoy krovi bol'nykh rakom predstatel'noy zhelezy [Expression of genetic loci in the mononuclear fraction of peripheral blood in patients with prostate cancer] / M.I. Kogan, M.B. Chibichan, D.I. Vodolazhskiy // *Onkourologiya [Oncourology].* — 2012. — № 1. — P. 40–48. [in Russian]
9. D'Elia G. Increased Risk of Hereditary Prostate Cancer in Italian Families with Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome Harboring Mutations in BRCA and in Other Susceptibility Genes / G. D'Elia, G. Caliendo, M.M. Tzioni [et al.] // *Genes (Basel).* — 2022. — Vol. 13, Iss. 10. — P. 1692. — DOI: 10.3390/genes13101692
10. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen / World Health Organization. — 6th ed. — Geneva : WHO Press, 2021. — 276 p. — DOI: 10.5534/wjmh.210074
11. Sanchez-Rodriguez A. Effect of High Viscosity on Energy Metabolism and Kinematics of Spermatozoa from Three Mouse Species Incubated under Capacitating Conditions / A. Sanchez-Rodriguez, E. Sansegundo, M. Tourmente [et al.] // *Int J Mol Sci.* — 2022. — Vol. 23, Iss. 23. — P. 15247–15279. — DOI: 10.3390/ijms232315247
12. Sayed M.A.M. Sperm tendency to agglutinate in motile bundles in relation to sperm competition and fertility duration in chickens / M.A.M. Sayed, H.H. Abd-Elhafeez, O.S. Afifi [et al.] // *Sci Rep.* — 2022. — Vol. 12, Iss. 1. — P. 18860. — DOI: 10.1038/s41598-022-22049-8
13. Ni Raghallaigh H. Genetic predisposition to prostate cancer: an update / H. Ni Raghallaigh, R. Eeles // *Fam Cancer.* — 2022. — Vol. 21, Iss. 1. — P. 101–114. — DOI: 10.1007/s10689-021-00227-3
14. Goldberg H. Is there a difference in testosterone levels and its regulators in men carrying BRCA mutations? / H. Goldberg, L.S. Grievink, R. Mano [et al.] // *Oncotarget.* — 2022. — Vol. 10, Iss. 8. — P. 103843–103850. — DOI: 10.18632/oncotarget.21802
15. Shah S. BRCA Mutations in Prostate Cancer: Assessment, Implications and Treatment Considerations / S. Shah, R. Rachmat, S. Enyima [et al.] // *Int J Mol Sci.* — 2021. — Vol. 23, Iss. 22. — P. 12628–12641. — DOI: 10.3390/ijms222312628