

ОБЗОР

УДК 618.179:616-006.6:612.616:612.015.36.003.12

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов

DOI: <http://dx.doi.org/10.22328/2413-5747-2019-5-2-18-33>

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ЖЕНСКОЙ ФЕРТИЛЬНОСТИ ПРИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ И СНИЖЕНИИ ОВАРИАЛЬНОГО РЕЗЕРВА

А. А. Шмидт, О. Н. Харкевич, Л. И. Калюжная

Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

© Коллектив авторов, 2019 г.

Анализ современного состояния проблемы сохранения женской фертильности при онкологических заболеваниях и снижении овариального резерва выявил, что в настоящее время существует несколько апробированных методов для молодых женщин — криоконсервация эмбрионов, ооцитов и овариальной ткани, каждый из которых имеет свои преимущества и недостатки. Перспективными технологиями являются криоконсервация ооцитов после созревания *in vitro*, а также криоконсервация эмбрионов, полученных из ооцитов, созревание которых проводилось *in vitro*. Созревание *in vitro* неполовозрелых ооцитов, аспирированных из примордиальных фолликулов, позволяет получить множество зрелых ооцитов без овариальной стимуляции, что делает данную технологию потенциально эффективной стратегией сохранения фертильности. Однако лучшие результаты могут быть достигнуты при сочетании нескольких методов, которые должны быть определены индивидуально в каждом конкретном случае. Хотя не наблюдалось отрицательного влияния рака на результаты лечения онкобесплодия в следующем поколении, необходимы долгосрочные наблюдения и исследования с большим числом пациенток. Целью помощи при онкобесплодии является сохранение фертильности путем создания общенациональной системы с междисциплинарной координацией многопрофильной помощи онкобольным. Организация и стандартизация лечения онкобесплодия и развитие современных технологий сохранения резерва женской фертильности вне организма являются актуальными задачами национального здравоохранения в нашей стране.

Ключевые слова: морская медицина, онкофертильность, онкобесплодие, криоконсервация яйцеклеток, криоконсервация эмбрионов, криоконсервация овариальной ткани, трансплантация овариальной ткани, созревание ооцитов *in vitro*

THE CURRENT STATE OF THE PROBLEM OF FEMALE FERTILITY IN CANCER AND A DECREASE IN OVARIAN RESERVE

Andrey A. Shmidt, Olga N. Kharkevich, Lidiya I. Kalyuzhnaya

Military Medical Academy named after S. M. Kirov, St. Petersburg, Russia

Analysis of the current state of the problem of preserving female fertility in cancer and reducing ovarian reserve revealed that there are currently several proven methods for young women — cryopreservation of embryos, oocytes and ovarian tissue, each of which has its own advantages and disadvantages. The promising technologies are cryopreservation of oocytes after *in vitro* maturation, as well as cryopreservation of embryos derived from oocytes, which were matured *in vitro*. *In vitro* maturation of immature oocytes aspirated from primordial follicles allows for the production of many mature oocytes without ovarian stimulation, which makes this technology a potentially effective strategy for preserving fertility. However, the best results can be achieved by combining several methods that must be determined individually in each specific case. Although there was no negative effect of cancer on the results of treatment of oncological obesity in the next generation, long-term observations and studies with a large number of patients are needed. The goal of helping with oncological infertility is not only the preservation of fertility, but the creation of a nationwide system of care for oncological diseases in which interdisciplinary coordination will allow all cancer patients to receive multidisciplinary assistance. The organization and standardization of the treatment of oncological symptoms and the development of modern technologies for preserving the reserve of female fertility outside the body are the urgent tasks of national health care in our country.

Key words: marine medicine, oncofertility, oncosterility, oocytes cryopreservation, embryo cryopreservation, ovarian tissue cryopreservation, ovarian tissue transplantation, *in vitro* oocyte maturation.

Для цитирования: Шмидт А. А., Харкевич О. Н., Калужная Л. И. Современное состояние проблемы женской фертильности при онкологических заболеваниях и снижении овариального резерва // *Морская медицина*. 2019. № 2. С. 18–33, DOI: <http://dx.doi.org/10.22328/2413-5747-2019-5-2-18-33>.

Введение. В последнее десятилетие сохранение фертильности онкологических больных и пациенток со снижением овариального резерва находится в центре внимания. Увеличение суммарного коэффициента рождаемости до 1,7‰, снижение показателей младенческой смертности до 4,5‰ и смертности от злокачественных новообразований до 185 перцентилей включены в перечень основных целевых показателей в сфере развития здравоохранения в майском Указе Президента Российской Федерации «О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года» от 07.05.2018 № 204. Именно поэтому организация и стандартизация лечения онкобесплодия и развитие современных технологий сохранения резерва женской фертильности вне организма являются актуальными задачами национального здравоохранения.

Известно, что лучевая и химиотерапия рака могут привести к ятрогенному бесплодию ввиду их высокой токсичности для гонад и удалению гонад, что часто связано со стратегиями лечения злокачественных новообразований. Особенно уязвимым контингентом являются дети в возрасте от 0 до 14 лет и подростки, а также пациенты молодого репродуктивного возраста [1, с. 199–204; 2, с. 22–27; 3, с. 1302–1310; 4, с. 2107–2109]. Так, по данным Y. Ito и соавт. (2014) и Y. Takai (2018), только в Японии более 5500 мужчин и более 11 000 женщин ежегодно могут утратить фертильность в связи с тем, что они являются молодыми «пережившими рак» [5, с. 1480–1485; 6, 356–368]. Для сохранения женской фертильности у онкобольных в последние годы широко обсуждается вопрос целесообразности криоконсервации ооцитов или тканей яичников, или самих гонад, с последующей их ревитализацией и трансплантацией.

Цель исследования: изучение мирового опыта сохранения женской фертильности при онкологических заболеваниях и снижении овариального резерва.

Материалы и методы. Медицинские значимые базы данных (Pubmed, Medline, Cochrane

library) и профильные журналы были сканированы с использованием тщательно отобранных стратегий поиска и ключевых слов. Проанализированы опубликованные статьи с клиническими и экспериментальными исследованиями, обзоры, без каких-либо ограничений по языку, дате и месту публикаций или проведения исследований, а также библиографии выявленных статей для обнаружения дополнительных соответствующих публикаций.

Результаты и их обсуждение. Криоконсервация яйцеклеток почти всегда требует медикаментозной стимуляции овогенеза, что вынуждает отсрочить лечение рака. Кроме того, этот метод дает не более 20 ооцитов, которых может быть недостаточно для зачатия беременности с использованием методов вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) [6, с. 1480–1485]. В отличие от криоконсервации яйцеклеток, образцы ткани яичников могут быть собраны в кратчайшие сроки с помощью малоинвазивной лапароскопической хирургии даже у девочек препубертатного возраста. Поскольку кора яичников содержит тысячи первичных фолликулов, из ткани яичников можно получить существенно большее количество ооцитов с гораздо более высоким репродуктивным потенциалом, даже с учетом снижения овариального резерва, который вызван криоконсервацией, оттаиванием и трансплантацией [7, с. 597–603; 8, с. 567–572; 9, с. 413–421; 10, с. 276–278; 11, с. 464–473]. Результаты исследований J. Y. Huang и соавт. (2008) показали, что ооциты можно извлечь из резецированной овариальной ткани, подвергнуть созреванию *in vitro* и криоконсервировать путем витрификации. Так, у 4 пациенток незрелые ооциты были извлечены из антральных фолликулов резецированной ткани яичника. Среднее количество незрелых ооцитов составляло 3 (1, 3, 4 и 3 соответственно), средняя степень их созревания *in vitro* — 79% (100%, 100%, 50% и 67% соответственно). В итоге 8 зрелых ооцитов были витрифицированы [8, с. 567–572].

Y. A. White и соавт. (2012) получили образование ооцитов митотически активными поло-

выми клетками, выделенными из криоконсервированной ткани яичников женщин репродуктивного возраста. Это позволило авторам сделать уникальное открытие — яичники женщин репродуктивного возраста, подобно взрослым мышам, обладают редкими митотически активными половыми клетками, которые могут размножаться *in vitro*, а также генерировать ооциты *in vitro* и *in vivo* [9, с. 413–421]. Результаты данного открытия подтвердило исследование E. Silvestris и соавт. (2018), которым удалось получить дифференциацию человеческих ооцитоподобных клеток от оогонимальных стволовых клеток при культивировании *in vitro* в течение 3 недель. Материал был взят у 19 женщин менопаузального и 13 женщин репродуктивного возраста, перенесших гистерэктомию по поводу доброкачественных заболеваний гениталий [11, с. 464–473].

Первое сообщение о беременности и живорождении в результате криоконсервации эмбрионов, полученных из ооцитов, созревание которых проводилось *in vitro*, после овариэктомии у молодой пациентки с раком яичников стадии ПИС, принадлежит E. B. Prasath и соавт. (2014). Незрелые ооциты, извлеченные после овариэктомии, были оплодотворены после культивации *in vitro*. Полученные эмбрионы были подвергнуты криоконсервации, а после достижения стойкой ремиссии заболевания перенесены в полость матки. Результатом явилась одноплодная неосложнённая беременность, которая завершилась рождением живого ребёнка [10, с. 276–278].

Серия трансплантаций овариальной ткани и целого яичника между сестрами монозиготными близнецами дала возможность изучить влияние ишемии и криоконсервации овариальной ткани на успех таких операций без опасения за развитие иммуносупрессии [12, с. 1531–1537; 13, с. 1382–1384; 14, с. 2617–2618; 15, с. 58–63]. Успешная трансплантация свежей овариальной ткани впервые была описана между монозиготными сестрами-близнецами, дискордантными по преждевременной недостаточности яичников, с использованием техники кортикальной трансплантации. Нормальные менструальные циклы возобновились через 4 месяца, а еще через месяц наступила спонтанная беременность, которая завершилась рождением здорового ребенка [15, с. 58–63]. Позже было зарегистрировано еще 7 последовательных успешных случаев, все из которых демон-

стрировали восстановление нормальной овуляторной менструальной функции [12, с. 1531–1537; 13, с. 1382–1384]. S. J. Silber и соавт. (2008) сообщили об успешной трансплантации целого яичника с использованием микрососудистой техники, которая завершилась восстановлением нормальных овуляторных циклов, спонтанной беременностью и родами здорового ребенка [14, с. 2617–2618].

Таким образом, в настоящее время существует несколько апробированных методов сохранения фертильности для молодых женщин — криоконсервация эмбрионов, ооцитов и овариальной ткани, каждый из которых имеет свои преимущества и недостатки. По мнению C. Huober-Zeeb (2011) и Y. Takai (2018), лучшие результаты могут быть достигнуты при сочетании нескольких методов, которые должны быть определены индивидуально в каждом конкретном случае (таблица) [6, с. 356–368; 16, с. 342–344].

Одним из традиционных методов сохранения фертильности во время химиотерапии считается использование агонистов гонадотропин-рилизинг гормона (GnRH) [6, с. 356–368]. Согласно исследованию, проведенному H. C. Moore и соавт. (2015), применение гозерелина защищает от недостаточности яичников, снижает риск ранней менопаузы и улучшает перспективы фертильности у пациенток с раком груди [17, с. 923–932]. Однако проспективное рандомизированное исследование I. Demeestere и соавт. (2016) не выявило защитного эффекта агонистов GnRH для овариального резерва и фертильности у пациенток с лимфомой [18, с. 2568–2574]. Поэтому необходимы дальнейшие исследования эффективности защитного эффекта GnRH с детальной оценкой овариального резерва и долгосрочного наблюдения пациенток [6, с. 356–368; 19, с. 759–774].

Состояние проблемы женской онкофертильности в мире и в России. Рекомендации по сохранению фертильности впервые были опубликованы Американским обществом клинической онкологии в 2006 г. В руководстве говорится, что все медицинские работники должны учитывать возможность лечения бесплодия, индуцированного раком, и направлять пациентов, заинтересованных в сохранении фертильности, к репродуктивным специалистам как можно раньше до начала гонадотоксичного лечения [20, с. 2500–2510]. По оценкам A. Sobo и соавт. (2016), плановая консервация ооцитов (банкинг) позволила получить не-

Таблица

Эффективность методов криоконсервации для сохранения женской фертильности вне организма
[6, с. 357; 16, с. 342–344]

Table

The effectiveness of cryopreservation methods for maintaining female fertility outside the body
[6, p. 357; 16, p. 342–344]

Показатели	Эмбрио	Ооцит	Ткани яичника
Основные показания	Лейкемия, рак молочной железы, лимфома, рак желудочно-кишечного тракта, рак гениталий, злокачественная меланома, опухоль половых клеток, опухоль головного мозга, саркома и другие		Рак молочной железы, лимфома и т. д. (при аутотрансплантации)
Целевой возраст	16–45 лет	14–40 лет	0–40 лет (могут быть выполнены для детей)
Семейное положение	Замужем	Незамужняя/замужем	Незамужняя/замужем
Длительность лечения	2–8 недель	2–8 недель	1–2 недели
Метод криоконсервации	Витрификация	Витрификация	Медленное замораживание или витрификация
Коэффициент выживаемости после оттаивания	≥95–99%	≥90%	≥90%
Стоимость в Японии (USD)	3000–4500	2000–3500	5500–7000 (+5500–7000 для трансплантации)
Количество рождений	≥40 000 только в Японии	≥6000 во всем мире	≥100 во всем мире (в стадии исследования)
Частота беременности	30–40% на эмбрион	4,5–12% на ооцит	20–30% на одну трансплантацию
Рецидив болезни	—	—	Возможен после трансплантации

сколько тысяч успешных живорождений [21, с. 755–764].

Сеть клиник FertiPROТЕКТ, которая занимается проблемами онкофертильности и включает более 100 центров в Германии, Швейцарии и Австрии, опубликовала руководство по показаниям для криоконсервации ооцитов и ткани яичников (2011) [22, с. 427–435]. По состоянию на 2015 г. в сети клиник FertiPROТЕКТ криоконсервация ткани яичников была проведена почти у 2400 пациенток, что в несколько раз больше, чем криоконсерваций ооцитов и эмбрионов.

В 2013 г. Американское общество репродуктивной медицины (American Society of Reproductive Medicine — ASRM) опубликовало руководство по криоконсервации зрелых ооцитов с декларацией данного метода как наиболее эффективного при онкобесплодии [23, с. 37–43]. Также ASRM выразило мнение, что криоконсервация и трансплантация ткани яичника должны проводиться с осторожностью, так как находятся в стадии клинического исследования [24, с. 1237–1243]. Британский национальный институт здравоохранения и клинического мастерства (British National Institute for Health and Clinical Excellence) опубликовал в 2018 г.

руководство, в котором также определил криоконсервацию ооцитов полезной репродуктивной технологией.

В Японии 21 центр, принадлежащий японской Ассоциации частных клиник и лабораторий вспомогательных репродуктивных технологий (Japan Association of Private Assisted Reproductive Technology Clinics and Laboratories), с 2007 г. занимается криоконсервацией ооцитов для незамужних женщин с лейкозами. Две успешные беременности были зарегистрированы в марте 2012 г. в результате взятия 151 яйцеклетки у 82 пациенток [6, с. 356–368]. Первое руководство по сохранению фертильности в Японии было опубликовано в 2014 г. для пациенток, больных раком молочной железы [25, с. 14–16].

Японское общество репродуктивной медицины (Japan Society for Reproductive Medicine) и Японское общество акушерства и гинекологии (Japan Society of Obstetrics and Gynecology — JSOG) опубликовали в 2013–2014 гг. заявления о криоконсервации ооцитов и тканей яичника, инициировавшие стандартизацию и распространение технологий. В 2016 г. заявление JSOG было пересмотрено касательно криоконсервации эмбрионов на основе медицинских показаний в дополнение к криоконсер-

вазии ооцитов и ткани яичника. JSOG впервые упомянул о сохранении фертильности в своих руководствах по клинической практике в 2017 году, а Японское общество клинической онкологии (Japan Society of Clinical Oncology) выпустило руководящие принципы по сохранению фертильности у детей, подростков и пациентов репродуктивного возраста со злокачественными заболеваниями [6, с. 356–368].

В Российской Федерации также активно проводятся исследования по криоконсервации овариальной ткани и её ретрансплантации для восстановления фертильности у онкологических пациенток [1, с. 199–204; 26, с. 33–35; 27, с. 48–51]. Запатентованы два отечественных изобретения по подготовке ткани яичника к трансплантации и восстановлению фертильности у онкологических пациенток методом криоконсервации и последующей ретрансплантации овариальной ткани, предусматривается развитие предекативных технологий и молекулярной генетики в репродуктивной медицине [28, с. 689–695]. Разработан алгоритм ведения пациенток пременопаузального возраста с онкологическими заболеваниями в рамках проекта онкофертильности в федеральном государственном бюджетном учреждении (ФГБУ) «Национальный медицинский исследовательский центр (НМИЦ) имени В. А. Алмазова». Основной задачей проекта является выявление популяции девочек с высоким риском развития преждевременного истощения яичников и проведение криоконсервации ткани яичника в оптимальные сроки противоопухолевого лечения [29, с. 365–366]. В 2014 г. в ФГБУ «НМИЦ имени В. А. Алмазова» Минздрава России создан криобанк овариальной ткани человека, в котором хранится более 50 образцов, криоконсервированных методом стандартной медленной заморозки и предназначенных для аутооттрансплантации [1, с. 199–204]. В 2015 г. опубликовано 2 случая первой в России беременности после ортотопической трансплантации витрифицированной овариальной ткани (г. Обнинск) [30, с. 24] и первой беременности после ортотопической трансплантации ткани яичника, криоконсервированной по протоколу медленного замораживания, у пациентки с лимфомой Ходжкина (клиника репродуктивной медицины «АВА-ПЕТЕР» и ГУЗ «ГКОД», Санкт-Петербург) [31, с. 63–67].

Проблемы ВРТ при онкобесплодии. Получение ооцитов предпочтительно проводить до начала химиотерапии. Однако оно может

быть выполнено только через 10–14 дней от начала стимуляции овуляции. В некоторых случаях отсрочка лечения онкологического заболевания невозможна. В случае адъювантной химиотерапии при раке молочной железы, для которой существует больше доказательств, чем для любого другого типа рака, большинство исследователей считают максимально допустимой задержку 12 недель перед началом лечения после сохранения фертильности [1, с. 199–204; 3, с. 1302–1310; 32, с. 240]. При неoadъювантной химиотерапии не отмечено снижение 5-летней выживаемости, пока лечение инициируется в течение 6 недель после постановки диагноза, хотя задержки с началом лечения, как правило, не практикуются [33, с. 516–523].

Острый лейкоз должен лечиться немедленно, что делает невозможным отсрочку времени, обходимого для получения ооцитов. Поэтому получение и криоконсервация ооцитов может рассматриваться только после проведения нескольких курсов химиотерапии. Для других видов рака не хватает явных доказательств, поэтому возможность получения ооцитов для криоконсервации в настоящее время определяется на основе обсуждений между онкологами, лечащими первичную злокачественную опухоль, и специалистами репродуктивной медицины [6, с. 356–368].

Что касается сроков получения ооцитов после химиотерапии, то исследования экстракорпорального оплодотворения с использованием мышей, которым вводили циклофосфамид 6 недель назад, показали, что как оплодотворение, так и эмбриональные показатели развития были значительно снижены по сравнению с контролем. Кроме того, процент анеуплоидных эмбрионов был значительно выше по сравнению с контролем [34, с. 278–281].

В обзорной публикации Y. Takai (2018) сообщается, что дети, родившиеся у выживших после рака женщин, как правило, не имеют увеличения врожденных аномалий, но в некоторых случаях отмечается увеличение числа самопроизвольных аборт, преждевременных родов и задержки внутриутробного роста плода. Однако автор считает, что в настоящее время недостаточно доказательств того, что получение ооцитов сразу после завершения химиотерапии влияет на исходы беременности [6, с. 356–368].

В рандомизированном контролируемом исследовании, в котором в 2013 г. сравнивались

результаты между криоконсервированными и свежими ооцитами, частота оплодотворения и наступления беременности была одинаковой, при этом частота клинической беременности при использовании размороженных ооцитов варьировала от 4,5% до 12% [23, с. 37–43]. Однако большинство ооцитов в данном исследовании, были получены от молодых доноров и бесплодных женщин с достаточным овulatoryным резервом. Поэтому, по мнению Y. Takai (2018), необходимы дальнейшие исследования для определения возможности обобщения полученных результатов во всех возрастных группах, включая онкологических пациенток.

Многоцентровое исследование, проведенное A. Sobo и соавт. (2016), включало 1468 женщин, перенесших витрификацию ооцитов из-за возраста или по медицинским причинам, отличным от рака. У каждой из женщин в возрасте 35 лет и менее для криоконсервации было получено 15 ооцитов, после применения ВРТ количество живорождений было максимальным и составило 85,2%. В отличие от этого, среди женщин в возрасте 36 лет и более, для криоконсервации получено по 11 ооцитов, итоговая рождаемость составила 35,6%. Полученный результат показал, что возраст при получении ооцитов влияет на результат сохранения фертильности, и что для сохранения фертильности требуется около 10–15 ооцитов [21, с. 755–764].

Руководство FertiPROTEKT рекомендует проводить стимуляцию яичников антагонистами GnRH, а не агонистами GnRH, из-за низкого риска развития синдрома гиперстимуляции яичников [22, с. 427–435]. Однако в Японии увеличивается использование мягкой стимуляции яичников кломифеном, в том числе у онкобольных [35, с. 46–50]. Исследование, проведенное у бесплодных пациенток M. A. Karimzadeh и соавт. (2010), выявило, что контролируемая стимуляция яичников с использованием агонистов GnRH дает больше циклов, в которых эмбрионы могут быть получены для криоконсервации, по сравнению с мягкой стимуляцией яичников, хотя обе группы продемонстрировали равные показатели беременности [36, с. 741–746].

Созревание *in vitro* неполовозрелых ооцитов, аспирированных из примордиальных фолликулов, позволяет получить множество зрелых ооцитов без овариальной стимуляции, что делает данную технологию потенциально эффективной стратегией сохранения фертильности. Так, в исследовании M. Grynberg и соавт.

(2016) 248 больных раком молочной железы, которые должны были пройти химиотерапию, имели относительно благоприятный овulatoryный резерв (11 и более антральных фолликулов в обоих яичниках). Извлечение ооцитов было выполнено через 36 часов после введения ХГЧ в естественных циклах (в фолликулярной фазе у 127, в лютеиновой фазе у 121). После 48 часов созревания *in vitro* в обеих группах было получено одинаковое количество извлеченных ооцитов, скорость их созревания и количество криоконсервированных зрелых ооцитов, несмотря на разницу фаз менструального цикла [37, с. 623–629].

Однако в настоящее время недостаточно исследований о результатах лечения рака и показателях беременности среди пациенток, которые прошли ВРТ по поводу онкобесплодия. Поэтому очень важно продолжить научный анализ не только результатов лечения рака, но и отдаленных результатов беременности [38, с. 684–691; 39, с. 125–132; 40, с. 1681–1685].

Пренатальные и неонатальные риски криоконсервации яйцеклеток и эмбрионов. По данным Noyes N. и соавторов (2009), у более чем 900 новорожденных, которые родились после экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) ооцитов, криоконсервированных медленным замораживанием, частота врожденных аномалий была аналогична общей популяции [41, с. 769–776]. При сравнении 1027 новорожденных от 804 беременностей с использованием витрифицированных ооцитов с 1224 новорожденными от 996 беременностей с использованием ЭКО свежих ооцитов, Sobo A. и соавторы (2014) не выявили значительных различий в частоте акушерских осложнений при беременности (преэклампсия, преждевременные роды и т. д.) и в послеродовом периоде. Также не были выявлены различия в гестационном возрасте новорожденных, их массе тела при рождении, оценке по шкале Апгар, частоте врожденных аномалий развития, перевода в отделение интенсивной терапии и перинатальной смертности [21, с. 755–764].

Низкий вес при рождении у плодов, зачатых с помощью ВРТ, встречается значительно чаще, чем после спонтанного зачатия, даже когда перенос одного эмбриона используется для снижения частоты многоплодия [42, с. 87–104]. Однако имеются сообщения, что масса тела при рождении выше у плодов после криоконсервации эмбрионов, чем после подсадки

свежих эмбрионов [42, с. 87–104; 43, с. 368–377]. В крупномасштабном японском анализе масса новорожденных, родившихся от криоконсервированных эмбрионов, была значительно больше, чем типичная масса тела при рождении в Японии (согласно статистике Министерства здравоохранения, труда и социального обеспечения Японии; MHLW) [44, с. 450–455]. В другом японском анализе преждевременные роды, младенцы с низкой массой тела при рождении и младенцы с малым сроком гестации встречались значительно реже при использовании криоконсервированных эмбрионов, чем свежих [45, с. 128–133]. А. Nakashima и соавт. (2013) сообщили о том, что масса тела при рождении была значительно выше при переносе криоконсервированных эмбрионов с добавками эстрогена и прогестерона, чем у криоконсервированных эмбрионов, которые были перенесены в естественных циклах, что свидетельствует об участии внутриматочной среды на ранних сроках гестации [44, с. 450–455]. В то же время исследование японских коллег выявило, что перенос криоконсервированных эмбрионов связан с более высокой частотой развития вставания плаценты и преэклампсии у матери во время беременности, что указывает на необходимость дальнейшего изучения последствий криоконсервации ооцитов и эмбрионов как для матери, так и для новорожденного [45, с. 128–133].

Витрификация выполняется главным образом путем непосредственного погружения ооцитов и эмбрионов в жидкий азот в открытом устройстве. Однако этот метод не исключает теоретическую возможность заражения патогенными микроорганизмами, хотя до настоящего времени не зарегистрировано ни одного такого случая. Существует также другой метод витрификации с использованием закрытого устройства, которое не допускает прямой контакт между эмбрионами и жидким азотом [21, с. 755–764; 46, с. 127–132]. Хотя считается, что нет разницы в показателях беременности или других результатах лечения бесплодия между открытыми и закрытыми устройствами для криоконсервации гамет и эмбрионов, на сегодняшний день проведено только одно исследование, которое это подтверждает [47, с. 595–602]. По данным Y. Takai (2018), в Японии многие центры используют открытые устройства для криоконсервации [6, с. 356–368].

Криоконсервация и трансплантация овариальной ткани: практика и проблемы.

Медленное замораживание и витрификация. При медленном замораживании овариальной ткани используют морозильную камеру с контролируемой скоростью для постепенного охлаждения на $0,5^{\circ}\text{C}$ в минуту до -35°C . При витрификации ткань быстро замораживают погружением в жидкий азот, что требует использования более высокой концентрации криопротекторов, чем при медленном замораживании. По данным G. D. Smith и соавт. (2010), при витрификации все показатели выживаемости ооцитов при оттаивании, частоты оплодотворения и наступления беременности были значительно выше, чем при медленном замораживании [48, с. 2088–2089]. Однако со времени первого в истории отчета о криоконсервации ткани яичника в 2004 году, медленное замораживание стало преобладающим методом криоконсервации ткани яичника, который, по сообщениям J. Donnez и M.M. Dolmans (2017), привел по меньшей мере к 130 успешным беременностям и живорождению [49, с. 1657–1665].

Одна из проблем медленного замораживания заключается в том, что для этого метода требуется морозильник с контролируемой скоростью замораживания, что может быть выполнено только в ограниченном количестве медицинских центров, в которые необходимо транспортировать иссеченную овариальную ткань. Другая проблема заключается в том, что программа криоконсервации занимает относительно много времени — 2–3 часа [50, с. 568–577; 51, с. 2307–2311]. Есть сообщения о двух типах витрификации — криотканевом (Cryotissue) [50, с. 568–577] и методом криоподдержки (Cryosupport) [51, с. 2307–2311]. Оба метода позволяют проводить криоконсервацию у постели больного в операционной в течение одного часа после взятия овариальной ткани, поэтому их распространенность увеличивается, прежде всего, в Азии [6, с. 356–368].

Недавний метаанализ не выявил существенных различий между витрификацией и медленным замораживанием в процентном отношении интактных первичных фолликулов или в плотности первичного фолликула, но обнаружил, что витрификация связана со значительно меньшим повреждением ДНК и значительно большим числом стромальных клеток [52, с. 8538]. Исследование Y. Nakamura и коллег (2017) показало, что остаточная концентрация криопротекторов после размораживания ткани была значительно выше при использо-

вании криотканевого метода, чем при медленном замораживании [53, с. 311–313].

К. Kawamura и соавт. (2013) удалось достичь живорождений путем витрификации и ауто-трансплантации овариальной ткани, которую изымали у пациентов с первичной недостаточностью яичников [54, с. 17474–17479]. М. В. Киселёва и соавт. (2015) впервые в России получили беременность в результате ауто-трансплантации витрифицированного кортикального слоя ткани яичника у пациентки, прошедшей курс радиойодтерапии, вызвавшей снижение показателей фертильности [30, с. 24]. Е. Н. Лапиной и соавт. (2015) впервые в России описан клинический случай наступления беременности после применения криоконсервации ткани яичника по протоколу медленного замораживания с последующей ортотопической ауто-трансплантацией пациентке с лимфомой Ходжкина в стадии стойкой ремиссии в течение 3 лет. Это позволило восстановить эндокринную овариальную функцию через 27 недель, а после применения методов вспомогательных репродуктивных технологий достичь клинической беременности [31, с. 63–67].

Анализ перспектив применения современных технологий сохранения фертильности

у женщин выявил, что после размораживания фрагментов яичника, криоконсервированных методом медленного замораживания, погибает около 60% фолликулов, а после витрификации — только около 20% фолликулов [55, с. 29]. На сегодняшний день существует множество протоколов витрификации. Наилучшие результаты выживания ооцитов (>89%) были получены японскими исследователями [50, с. 568–577]. Однако клиническую эффективность криоконсервации ткани яичника путем витрификации или медленного замораживания преждевременно сравнивать до тех пор, пока не станут известны отдаленные результаты достаточного количества беременностей после ауто-трансплантации овариальной ткани, сохраненной каждым из методов.

Использование овариальной ткани для сохранения фертильности. Современные возможности использования овариальной ткани человека для сохранения фертильности представлены на рисунок [6, с. 362].

Ауто-трансплантация овариальной ткани. В настоящее время в клиниках применяется только ауто-трансплантация овариальной ткани. При ортотопической трансплантации фрагменты

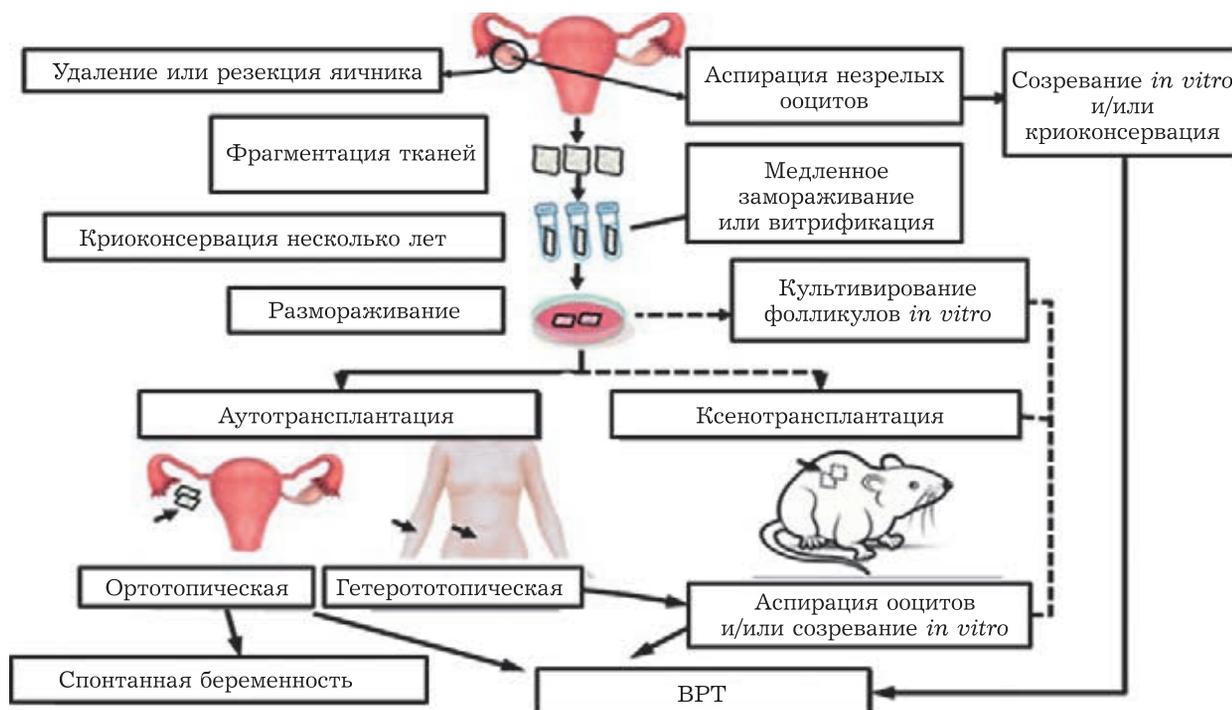


Рисунок. Современные возможности использования овариальной ткани человека. Сплошные линии — клинически применяемые методы для достижения беременности и родов; пунктирные линии — методы, которые находятся на стадии исследования

Figure. Modern possibilities of using human ovarian tissue. Solid lines—clinically applied methods to achieve pregnancy and childbirth; dotted lines—methods that are at the research stage

тов [64, с. 15–23]. Недавно исследовательская группа McLaughlin M. и коллег (2018) сообщила, что 9 ооцитов стадии зрелости МП (с образованием мейоза) были получены с использованием данного метода. Однако все полярные тельца ооцитов стадии зрелости МП были аномально большими, и потенциал их развития остался неизвестным [65, с. 135–142]. Поэтому необходимы дальнейшие исследования физических и биохимических факторов, способствующих росту и дифференцировке фолликулов человека *in vitro* [6, с. 362].

Оогониальные стволовые клетки. Результаты исследования, проведенного Johnson J. и соавторами в 2004 году, не исключают обновление фолликулов в яичниках взрослых мышей, что разрушает основную догму репродуктивной медицины о том, что первичные половые клетки в яичниках продолжают истощаться после рождения, не регенерируют и не пополняются [66, с. 145–150]. Многочисленные исследования сообщают о том, что, подобно дрожозифиле и костистым рыбам, яичники взрослых мышей имеют некоторое количество репродуктивных клеток, способных к пролиферации, а также способных производить яйцеклетки и даже потомство [67, с. 631–636]. Так, в 2012 г. исследовательская группа White Y.A. впервые выделила стволовые клетки с митотической активностью оогониальных клеток из криоконсервированной ткани яичника взрослого человека. При их культивировании они продуцировали крупные клетки диаметром 35–50 мкм. Эти увеличенные клетки экспрессировали концевые маркеры ооцитов, такие как GDF-9, гликопротеины зоны пеллюциды и гомеобокс яичника новорожденного, а также маркеры мейоза. Флуоресцентная сортировка культивируемых клеток выявила клеточную популяцию, которая проявляла гаплоидный статус. Результаты исследования позволили предположить, что криоконсервированная ткань яичника человека может быть источником пролиферативных оогониальных стволовых клеток, которые могут дифференцироваться в гаплоидные ооцитоподобные клетки *in vitro* [9, с. 413–421]. В ответ на это сообщение последовал ряд скептических обзоров и опровержений наличия оогониальных стволовых клеток в яичниках человека [68, с. 1116–1118; 69, с. 12580–12585]. Хотя научный консенсус пока не достигнут, недавно опубликован похожий отчет другой исследователь-

ской группы об интенсификации исследований с использованием оогониальных стволовых клеток в области репродуктивной медицины [11, с. 464–473]. Ооциты и сперма, полученные из стволовых клеток, не должны использоваться для оплодотворения.

Проблемы трансплантации ткани яичника.

Проблема фолликулярных потерь после трансплантации. Согласно существующим методикам, для восстановления ангиогенеза в трансплантированной ткани яичника после гипоксии требуется несколько дней [70, с. 374–381]. По различным оценкам, в этом процессе теряется от 25% до 90% первичных фолликулов, что, вероятно, связано с потерей примордиальных фолликулов после ауто трансплантации [71, с. 1585–1593]. Активация фолликулогенеза является важной и непосредственной причиной потери фолликулов после трансплантации овариальной ткани [72, с. 61–69].

Трансплантированная ткань яичника может функционировать от 2–3 месяцев до 5 лет. Чтобы уменьшить потерю первичных фолликулов в трансплантированной ткани яичника, использовались такие методы, как создание перитонеального окна за 1 неделю до трансплантации [56], и попытки сделать разрез остаточной ткани яичника в области планируемой трансплантации для активации местного ангиогенеза [73, с. 649–665]. Однако не достигнут консенсус в отношении лучшего места и метода для трансплантации овариальной ткани.

В настоящее время доказана эффективность многих протекторов для снижения потери фолликула как в экспериментальной ксено трансплантации, так и в клинической практике. К ним относятся антиоксиданты (витамин E, сфингозин-1-фосфат, обладающий антиапоптотическим действием), гормоны (гонадотропины и аналоги GnRH), фактор роста эндотелия сосудов, основной фактор роста фибробластов, ангиопоэтин-2 и другие цитокины с ангиогенным эффектом, экстрацеллюлярные тканевые матрицы и эндотелий, который непрерывно экспрессирует активацию фолликулов, подавляющую АМГ [63, с. 19475; 73, с. 649–665; 74, с. 281–289; 75, с. 0184546; 76, с. 8203; 77, с. 94–99; 78, с. 3095–3104].

Остаточные злокачественные клетки в трансплантированной ткани. Теоретически трансплантированная ткань яичника онкобольных может содержать злокачественные клетки [6, с. 363; 24, с. 1237–1243; 57, с. 1828].

Пока такое предположение не имеет достаточных доказательств и не подтверждено публикациями о рецидивах заболеваний, которые связаны с аутотрансплантацией (реинтродукцией) овариальной ткани. Поэтому, с большой долей вероятности аутотрансплантация яичниковой ткани может выполняться безопасно, если учитывать тип и стадию заболевания. Результаты исследований М. Rosendahl и соавт. (2013) показали, что лимфома Ходжкина, неходжкинская лимфома и рак молочной железы могут считаться показаниями для криоконсервации ткани яичника человека [79, с. 11–24].

При трансплантации криоконсервированной ткани яичника после размораживания, помимо предоставления пациенту достаточной информации, рекомендуется сначала оценить наличие минимального остаточного заболевания. В настоящее время наиболее эффективным методом считается наблюдение при ксенотрансплантации в течение 20 недель и более [79, с. 11–24].

Считается, что от аутотрансплантации следует воздержаться в случаях лейкемии. Рабочая группа по болезням детей (Pediatric Diseases Working Party), в которую входят специалисты из Европейского общества по трансплантации крови и костного мозга (European Society for Blood and Marrow Transplantation), в 2017 г. опубликовала руководство по сохранению фертильности у детей, перенесших трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток. В руководстве указывается, что хотя следует избегать аутотрансплантации ткани яичника у пациентов с лейкемией из-за отсутствия проверенного метода обнаружения минимального остаточного заболевания, криоконсервация ткани яичника может рассматриваться как потенциальная технология будущего для культивирования фолликулов *in vitro* [80, с. 1406–1415].

Израильская группа ученых опубликовала в 2017 г. сообщение о том, что после всесторонней оценки минимального остаточного заболевания аутотрансплантация криоконсервированной ткани яичника, взятой после индукции ремиссии острого миелоидного лейкоза, привела к живорождению, и через 2 года после аутотрансплантации рецидива лейкемии не было [81, с. 48–53].

Оказание психосоциальной помощи при онкобесплодии на основе координации между медицинскими работниками. Для обеспечения эффективной медицинской помощи пациентам с онкологическим бесплодием не-

обходима координация между медицинскими работниками — врачами, медсестрами, психологами, фармацевтами и социальными работниками. Предоставление соответствующей психосоциальной помощи с точной информацией и прогнозом от различных специалистов позволяет пациентам принимать сложные решения, даже когда они сталкиваются с серьезным психологическим стрессом [82, с. 186–189].

В США в оказании помощи онкобесплодным принимают участие поставщики медицинских услуг, называемые «навигаторами пациентов». К ним обращаются, когда врач-онколог считает, что пациент должен рассмотреть вопрос о сохранении фертильности. Первой задачей навигаторов является предоставление информации пациенту. Участие навигатора по онкобесплодию позволяет снизить нагрузку на медицинский персонал и повысить качество оказания медицинских услуг [83, с. 469–470].

Японское общество репродуктивной психологии в сотрудничестве с Японским обществом по сохранению фертильности проводит семинары для клинических психологов, а также готовит и сертифицирует психологов, специализирующихся на лечении онкобесплодия. Также проводятся семинары для эмбриологов и сертифицированных медсестер по фертильности и подготовке специализированных координаторов по вопросам бесплодия. Японское общество по сохранению фертильности при поддержке Японского онкологического общества проводит семинары по уходу за онкологическими больными для социальных работников отделений поддержки пациентов онкологических больниц и готовит их к оказанию услуг навигатора по онкологическому бесплодию [6, с. 363–365].

Заключение. Анализ современного состояния проблемы сохранения женской фертильности при онкологических заболеваниях и снижении овариального резерва выявил, что в настоящее время существует несколько апробированных методов для молодых женщин — криоконсервация эмбрионов, ооцитов и овариальной ткани, каждый из которых имеет свои преимущества и недостатки. Перспективными технологиями являются криоконсервация ооцитов после созревания *in vitro*, а также криоконсервация эмбрионов, полученных из ооцитов, созревание которых проводилось *in vitro*. Созревание *in vitro* неполовозрелых ооцитов, аспирированных из примордиальных фолликулов, позволяет получить множество

зрелых ооцитов без овариальной стимуляции, что делает данную технологию потенциально эффективной стратегией сохранения фертильности. Однако лучшие результаты могут быть достигнуты при сочетании нескольких методов, которые должны быть определены индивидуально в каждом конкретном случае. Хотя не наблюдалось отрицательного влияния рака на результаты лечения онкобесплодия в следующем поколении, необходимы долгосрочные наблюдения и исследования с большим числом

пациенток. Целью помощи при онкобесплодии является не только сохранение фертильности, но и создание общенациональной системы, в которой междисциплинарная координация позволит всем онкобольным получать многопрофильную помощь. Организация и стандартизация лечения онкобесплодия и развитие современных технологий сохранения резерва женской фертильности вне организма являются актуальными задачами национального здравоохранения в нашей стране.

Литература/References

1. Гамзатова З.Х., Комличенко Э.В., Костарева А.А., Галагудза М.М., Берлев И.В., Урманчиева А.Ф., Ульрих Е.А., Малашичева А.Б., Белякова М.В., Молоткова М.Ю. Возможности криоконсервации овариальной ткани у онкологических больных // *Вопросы онкологии*. 2015. Т. 61, № 2. С. 199–204. [Gamzatova Z.H., Komlichenko E.V., Kostareva A.A., Galagudza M.M., Berlev I.V., Urmancheeva A.F., Ul'rih E.A., Malashicheva A.B., Belyakova M.V., Molotkova M.Yu. Possibilities of cryopreservation of ovarian tissue in cancer patients. *Voprosy onkologii*, 2015, Vol. 61, No. 2, pp. 199–204 (in Russ.)].
2. Курочкина Д.Н., Кулева С.А. Фертильность взрослых, излеченных в детском возрасте от лимфомы Ходжкина // *Проблемы репродукции*. 2018. Т. 24, № 4. С. 22–27. [Kurochkin D.N., Kuleva S.A. Fertility of adults cured in childhood from Hodgkin's lymphoma. *Problemy reprodukcii*, 2018, Vol. 24, No. 4, pp. 22–27 (in Russ.)].
3. De Vos M., Smits J., Woodruff T.K. Fertility preservation in women with cancer // *Lancet*. 2014. Vol. 384. P. 1302–1310.
4. Demeestere I., Simon P., Dedeken L. et al. Live birth after autograft of ovarian tissue cryopreserved during childhood // *Hum. Reprod.* 2015. Vol. 30. P. 2107–2109.
5. Ito Y., Miyashiro I., Ito H. et al. Long-term survival and conditional survival of cancer patients in Japan using population based cancer registry data // *Cancer Sci*. 2014. Vol. 105. P. 1480–1486.
6. Takai Y. Recent advances in oncofertility care worldwide and in Japan // *Reprod Med Biol*. 2018. Vol. 17, No. 4. P. 356–368.
7. Gosden R.G., Baird D.T. et al. Restoration of fertility to oophorectomized sheep by ovarian autografts stored at –196 degrees C // *Hum. Reprod.* 1994. Vol. 9, No. 4. P. 597–603.
8. Huang J.Y., Tulandi T., Holzer H., Tan S.L., Chian R.C. Combining ovarian tissue cryobanking with retrieval of immature oocytes followed by *in vitro* maturation and vitrification: an additional strategy of fertility preservation // *Fertil. Steril.* 2008. Vol. 89. P. 567–572.
9. White Y.A., Woods D.C., Takai Y., Ishihara O., Seki H., Tilly J.L. Oocyte formation by mitotically active germ cells purified from ovaries of reproductive age women // *Nat. Med.* 2012. Vol. 18. P. 413–421.
10. Prasath E.B., Chan M.L., Wong W.H. et al. First pregnancy and live birth resulting from cryopreserved embryos obtained from *in vitro* matured oocytes after oophorectomy in an ovarian cancer patient // *Hum. Reprod.* 2014. Vol. 29. P. 276–278.
11. Silvestris E., Cafforio P., D'Oronzo S., Felici C., Silvestris F., Loverro G. *In vitro* differentiation of human oocyte-like cells from oogonial stem cells: single-cell isolation and molecular characterization // *Hum. Reprod.* 2018. Vol. 33. P. 464–473.
12. Silber S.J., DeRosa M. et al. A series of monozygotic twins discordant for ovarian failure: ovary transplantation (cortical versus microvascular) and cryopreservation // *Hum. Reprod.* 2008. Vol. 23, No. 7. P. 1531–1537.
13. Silber S.J., Gosden R.G. Ovarian transplantation in a series of monozygotic twins discordant for ovarian failure // *N. Engl. J. Med.* 2007. Vol. 356, No. 13. P. 1382–1384.
14. Silber S.J., Grudzinskas G. et al. Successful pregnancy after microsurgical transplantation of an intact ovary // *N. Engl. J. Med.* 2008. Vol. 359, No. 24. P. 2617–2618.
15. Silber S.J., Lenahan K.M. et al. Ovarian transplantation between monozygotic twins discordant for premature ovarian failure // *N. Engl. J. Med.* 2005. Vol. 353, No. 1. P. 58–63.
16. Huober-Zeeb C., Lawrenz B., Popovici R.M. et al. Improving fertility preservation in cancer: ovarian tissue cryobanking followed by ovarian stimulation can be efficiently combined // *Fertil. Steril.* 2011. Vol. 95. P. 342–344.
17. Moore H.C., Unger J.M., Phillips K.A. et al. Goserelin for ovarian protection during breast cancer adjuvant chemotherapy // *N. Engl. J. Med.* 2015. Vol. 372. P. 923–932.

18. Demeestere I., Brice P., Peccatori F.A. et al. No evidence for the benefit of gonadotropin-releasing hormone agonist in preserving ovarian function and fertility in lymphoma survivors treated with chemotherapy: final long-term report of a prospective randomized trial // *J. Clin. Oncol.* 2016. Vol. 34. P. 2568–2574.
19. Roness H., Kalich-Philosoph L., Meirow D. Prevention of chemotherapy-induced ovarian damage: possible roles for hormonal and non-hormonal attenuating agents // *Hum. Reprod Update.* 2014. Vol. 20. P. 759–774.
20. Loren A.W., Mangu P.B., Beck L.N. et al. Fertility preservation for patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update // *J. Clin. Oncol.* 2013. Vol. 31. P. 2500–2510.
21. Cobo A., Garcia-Velasco J.A., Coello A., Domingo J., Pellicer A., Remohi J. Oocyte vitrification as an efficient option for elective fertility preservation // *Fertil. Steril.* 2016. Vol. 105. P. 755–764.
22. Von Wolff M., Montag M., Dittrich R., Denschlag D., Nawroth F., Lawrenz B. Fertility preservation in women — a practical guide to preservation techniques and therapeutic strategies in breast cancer, Hodgkin's lymphoma and borderline ovarian tumours by the fertility preservation network FertiPROTEKT // *Arch. Gynecol. Obstet.* 2011. Vol. 284. P. 427–435.
23. Practice Committees of American Society for Reproductive Medicine, Society for Assisted Reproductive Technology. Mature oocyte cryopreservation: a guideline // *Fertil. Steril.* 2013. Vol. 99. P. 37–43.
24. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Ovarian tissue cryopreservation: a committee opinion // *Fertil. Steril.* 2014. 101. P. 1237–1243.
25. Japan Society for Fertility Preservation (ed). Treatment selection and patient support program for supporting and maintaining fertility in breast cancer patients. When breast cancer patients have a desire to bear children in the future, is communication between cancer treatment specialists and reproductive care specialists recommended? // *Handbook on Pregnancy, Birth, and Fertility Treatment for Breast Cancer Patients.* Tokyo: Kanehara & Company, Ltd, 2014. P. 14–16.
26. Киселева М.В., Комарова Е.В., Малинова И.В., Карпейкина М.М., Денисов М.С. Восстановление фертильности у онкологических больных методом ретрансплантации витрифицированной ткани яичника // *Репродуктивная медицина.* 2013. № 3–4 (16). С. 33–35. [Kiseleva M.V., Komarova E.V., Malinova I.V., Karpejkina M.M., Denisov M.S. Restoration of fertility in cancer patients with the method of retransplantation of vitrified ovarian tissue. *Reproduktivnaya medicina*, 2013, No. 3–4 (16), pp. 33–35 (in Russ.).]
27. Рухляда Н.Н., Мотовилова Н.О., Грязнов А.Ю., Бирюкова Е.И., Гасымова Д.М., Мельникова М.А. Перспективы и первые результаты аутотрансплантации ткани яичника // *Проблемы репродукции.* 2013. Т. 19. № 2: 48–51. [Ruhlyada N.N., Motovilova N.O., Gryaznov A.Yu., Biryukova E.I., Gasymova D.M., Mel'nikova M.A. Prospects and first results of ovarian tissue autotransplantation. *Problemy reprodukcii*, 2013, Vol. 19, No. 2, pp. 48–51 (in Russ.).]
28. Курцер М.А. Предиктивные технологии и возможности молекулярной генетики в репродуктивной медицине // *Вестник Российской академии наук.* 2017. Т. 87, № 8. С. 689–695. [Kurcer M.A. Predictive technologies and possibilities of molecular genetics in reproductive medicine. *Vestnik Rossijskoj akademii nauk*, 2017, Vol. 87, No. 8, pp. 689–695 (in Russ.).]
29. Диникина Ю.В., Белогурова М.Б., Первунина Т.М., Комличенко Э.В. Криоконсервация ткани яичника у девочек с онкологической патологией: мультидисциплинарная программа // *Современные проблемы подростковой медицины и репродуктивного здоровья молодежи. Кротинские чтения: сборник трудов 2-й Всероссийской научно-практической конференции.* СПб., 2018. P. 365–366. [Dinikina Yu.V., Belogurova M.B., Pervunina T.M., Komlichenko E.V. Cryopreservation of ovarian tissue in girls with cancer: a multidisciplinary program. *Sovremennye problemy подростковой медицины i reproductivnogo zdorov'ya molodezhi. Krotinskije chteniya: sbornik trudov 2-j Vserossijskoj nauchno-prakticheskoi konferencii.* Saint Petersburg, 2018, pp. 365–366 (in Russ.).]
30. Киселева М.В., Малинова И.В., Комарова Е.В., Шведова Т.И., Денисов М.С., Каприн А.Д. Первая в России беременность после ортотопической трансплантации витрифицированной овариальной ткани // *Исследования и практика в медицине.* 2015. Т. 2, № S1. С. 24. [Kiseleva M.V., Malinova I.V., Komarova E.V., Shvedova T.I., Denisov M.S., Kaprin A.D. Russia's first pregnancy after orthotopic transplantation of vitrified ovarian tissue. *Issledovanija i praktika v medicine*, 2015, Vol. 2, No. S1, p. 24 (in Russ.).]
31. Лапина Е.Н., Быстрова О.В., Калугина А.С., Лисянская А.С., Татищева Ю.А., Тапильская Н.И., Манихас Г.М. Первая беременность в России после трансплантации криоконсервированной ткани яичника пациентке с лимфомой Ходжкина (описание случая) // *Проблемы репродукции.* 2015. № 21 (3). С. 63–67. [Lapina E.N., Bystrova O.V., Kalugina A.S., Lisyanskaya A.S., Tatishcheva Yu.A., Tapil'skaya N.I., Manihass G.M. First pregnancy in Russia after transplantation of cryopreserved ovarian tissue to a patient with Hodgkin's lymphoma (case description). *Problemy reprodukcii*, 2015, No. 21(3), pp. 63–67 (in Russ.).]
32. Yu K.D., Huang S., Zhang J.X., Liu G.Y., Shao Z.M. Association between delayed initiation of adjuvant CMF or anthracycline-based chemotherapy and survival in breast cancer: a systematic review and meta-analysis // *BMC Cancer.* 2013. Vol. 13. 240 p.

33. Smith E.C., Ziogas A., Anton-Culver H. Delay in surgical treatment and survival after breast cancer diagnosis in young women by race/ethnicity // *JAMA Surg.* 2013. Vol. 148. P. 516–523.
34. Barekati Z., Gourabi H., Valojerdi M.R., Yazdi P.E. Previous maternal chemotherapy by cyclophosphamide (Cp) causes numerical chromosome abnormalities in preimplantation mouse embryos // *Reprod. Toxicol.* 2008. Vol. 26. P. 278–281.
35. Kato O., Kawasaki N., Bodri D. et al. Neonatal outcome and birth defects in 6623 singletons born following minimal ovarian stimulation and vitrified versus fresh single embryo transfer // *Eur J. Obstet Gynecol. Reprod. Biol.* 2012. Vol. 161. P. 46–50.
36. Karimzadeh M.A., Ahmadi S., Oskouian H., Rahmani E. Comparison of mild stimulation and conventional stimulation in ART outcome // *Arch. Gynecol Obstet.* 2010. Vol. 281. P. 741–746.
37. Grynberg M., Poulain M., le Parco S., Sifer C., Fanchin R., Frydman N. Similar in vitro maturation rates of oocytes retrieved during the follicular or luteal phase offer flexible options for urgent fertility preservation in breast cancer patients // *Hum. Reprod.* 2016. Vol. 31. P. 623–629.
38. Kuang Y., Chen Q., Hong Q. et al. Double stimulations during the follicular and luteal phases of poor responders in IVF/ICSI programmes (Shanghai protocol) // *Reprod. Biomed. Online.* 2014. Vol. 29. P. 684–691.
39. Tatsumi T., Jwa S.C., Kuwahara A., Irahara M., Kubota T., Saito H. No increased risk of major congenital anomalies or adverse pregnancy or neonatal outcomes following letrozole use in assisted reproductive technology // *Hum. Reprod.* 2017. Vol. 32. P. 125–132.
40. Turan V., Bedoschi G., Moy F., Oktay K. Safety and feasibility of performing two consecutive ovarian stimulation cycles with the use of letrozole-gonadotropin protocol for fertility preservation in breast cancer patients // *Fertil. Steril.* 2013. Vol. 100. P. 1681–1685.
41. Noyes N., Porcu E., Borini A. Over 900 oocyte cryopreservation babies born with no apparent increase in congenital anomalies // *Reprod Biomed Online.* 2009. Vol. 18. P. 769–776.
42. Pinborg A., Wennerholm U.B., Romundstad L.B. et al. Why do singletons conceived after assisted reproduction technology have adverse perinatal outcome? Systematic review and meta-analysis // *Hum. Reprod Update.* 2013. Vol. 19. P. 87–104.
43. Maheshwari A., Pandey S., Shetty A., Hamilton M., Bhattacharya S. Obstetric and perinatal outcomes in singleton pregnancies resulting from the transfer of frozen thawed versus fresh embryos generated through in vitro fertilization treatment: a systematic review and meta-analysis // *Fertil. Steril.* 2012. Vol. 98. P. 368–377.
44. Nakashima A., Araki R., Tani H., et al. Implications of assisted reproductive technologies on term singleton birth weight: an analysis of 25777 children in the national assisted reproduction registry of Japan // *Fertil. Steril.* 2013. Vol. 99. P. 450–455.
45. Ishihara O., Araki R., Kuwahara A., Itakura A., Saito H., Adamson G.D. Impact of frozen-thawed single-blastocyst transfer on maternal and neonatal outcome: an analysis of 277,042 single-embryo transfer cycles from 2008 to 2010 in Japan // *Fertil. Steril.* 2014. Vol. 101. P. 128–133.
46. Molina I., Mari M., Martinez J.V., Novella-Maestre E., Pellicer N., Peman J. Bacterial and fungal contamination risks in human oocyte and embryo cryopreservation: open versus closed vitrification systems // *Fertil. Steril.* 2016. Vol. 106. P. 127–132.
47. Papatheodorou A., Vanderzwalmen P., Panagiotidis Y. et al. Open versus closed oocyte vitrification system: a prospective randomized sibling-oocyte study // *Reprod Biomed Online.* 2013. Vol. 26. P. 595–602.
48. Smith G.D., Serafini P.C., Fioravanti J. et al. Prospective randomized comparison of human oocyte cryopreservation with slow-rate freezing or vitrification // *Fertil. Steril.* 2010. Vol. 94. P. 2088–2089.
49. Donnez J., Dolmans M.M. Fertility preservation in women // *N. Engl. J. Med.* 2017. Vol. 377. P. 1657–1665.
50. Kagawa N., Silber S., Kuwayama M. Successful vitrification of bovine and human ovarian tissue // *Reprod. Biomed. Online.* 2009. Vol. 18. P. 568–577.
51. Suzuki N. Oncofertility in Japan: advances in research and the roles of oncofertility consortia // *Future Oncol.* 2016. Vol. 12. P. 2307–2311.
52. Shi Q., Xie Y., Wang Y., Li S. Vitrification versus slow freezing for human ovarian tissue cryopreservation: a systematic review and meta-analysis // *Sci Rep.* 2017. Vol. 7. P. 8538.
53. Nakamura Y., Obata R., Okuyama N., Aono N., Hashimoto T., Kyono K. Residual ethylene glycol and dimethyl sulphoxide concentration in human ovarian tissue during warming/thawing steps following cryopreservation // *Reprod. Biomed. Online.* 2017. Vol. 35. P. 311–313.
54. Kawamura K., Cheng Y., Suzuki N. et al. Hippo signaling disruption and Akt stimulation of ovarian follicles for infertility treatment // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2013. Vol. 110. P. 17474–17479.

55. Бaгненкo С.Ф., Афaнaсьев Б.В., Беженарь В.Ф., Рухляда Н.Н. Перспективы применения криоконсервирующих технологий сохранения фертильности у женщин // *Исследования и практика в медицине*. 2015. Т. 2, № S1. С. 29. [Bagnenko S.F., Afanas'ev B.V., Bezhenar' V.F., Ruhlyada N.N. Perspektivy primeneniya kriokonserviruyushchih tekhnologij sohraneniya fertil'nosti u zhenshchin. *Issledovaniya i praktika v medicine*, 2015, Vol. 2, No. S1, p. 29. (in Russ.).]
56. Jensen A.K., Macklon K.T., Fedder J., Ernst E., Humaidan P., Andersen C.Y. 86 successful births and 9 ongoing pregnancies worldwide in women transplanted with frozen-thawed ovarian tissue: focus on birth and perinatal outcome in 40 of these children // *J. Assist. Reprod Genet.* 2017. Vol. 34. P. 325–336.
57. Stern C.J., Gook D., Hale L.G. et al. Delivery of twins following heterotopic grafting of frozen-thawed ovarian tissue // *Hum. Reprod.* 2014. Vol. 29. P. 1828.
58. Meirou D., Levron J., Eldar-Geva T. et al. Pregnancy after transplantation of cryopreserved ovarian tissue in a patient with ovarian failure after chemotherapy // *N. Engl. J. Med.* 2005. Vol. 353. P. 318–321.
59. Van der Ven H., Liebenthron J., Beckmann M. et al. Ninetyfive orthotopic transplantations in 74 women of ovarian tissue after cytotoxic treatment in a fertility preservation network: tissue activity, pregnancy and delivery rates // *Hum. Reprod.* 2016. Vol. 31. P. 2031–2041.
60. Silber S. Ovarian tissue cryopreservation and transplantation: scientific implications // *J. Assist. Reprod. Genet.* 2016. Vol. 33. P. 1595–1603.
61. Andersen C.Y., Rosendahl M., Byskov A.G. et al. Two successful pregnancies following autotransplantation of frozen/thawed ovarian tissue // *Hum. Reprod.* 2008. Vol. 23. P. 2266–2272.
62. Dittrich R., Lotz L., Keck G., et al. Live birth after ovarian tissue autotransplantation following overnight transportation before cryopreservation // *Fertil. Steril.* 2012. Vol. 97. P. 387–390.
63. Soleimani R., Heytens E., Oktay K. Enhancement of neoangiogenesis and follicle survival by sphingosine-1-phosphate in human ovarian tissue xenotransplants // *PLoS ONE*. 2011. Vol. 6. e19475.
64. Telfer E.E., McLaughlin M. In vitro development of ovarian follicles // *Semin. Reprod. Med.* 2011. Vol. 29. P. 15–23.
65. McLaughlin M., Albertini D.F., Wallace W.H.B., Anderson R.A., Telfer E.E. Metaphase II oocytes from human unilaminar follicles grown in a multi-step culture system // *Mol. Hum. Reprod.* 2018. Vol. 24. P. 135–142.
66. Johnson J., Canning J., Kaneko T., Pru J.K., Tilly J.L. Germline stem cells and follicular renewal in the postnatal mammalian ovary // *Nature*. 2004. Vol. 428. P. 145–150.
67. Zou K., Yuan Z., Yang Z. et al. Production of offspring from a germline stem cell line derived from neonatal ovaries // *Nat Cell Biol.* 2009. Vol. 11. P. 631–636.
68. Zhang H., Panula S., Petropoulos S. et al. Adult human and mouse ovaries lack DDX4-expressing functional oogonial stem cells // *Nat. Med.* 2015. Vol. 21. P. 1116–1118.
69. Zhang H., Zheng W., Shen Y., Adhikari D., Ueno H., Liu K. Experimental evidence showing that no mitotically active female germline progenitors exist in postnatal mouse ovaries // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. 2012. Vol. 109. P. 12580–12585.
70. Van Eyck A.S., Jordan B.F., Gallez B., Heilier J.F., Van Langendonck A., Donnez J. Electron paramagnetic resonance as a tool to evaluate human ovarian tissue reoxygenation after xenografting // *Fertil. Steril.* 2009. Vol. 92. P. 374–381.
71. Ayuandari S., Winkler-Crepaz K., Paulitsch M. et al. Follicular growth after xenotransplantation of cryopreserved/thawed human ovarian tissue in SCID mice: dynamics and molecular aspects // *J. Assist. Reprod Genet.* 2016. Vol. 33. P. 1585–1593.
72. Gavish Z., Spector I., Peer G. et al. Follicle activation is a significant and immediate cause of follicle loss after ovarian tissue transplantation // *J. Assist. Reprod. Genet.* 2017. Vol. 35. P. 61–69.
73. Demeestere I., Simon P., Emiliani S., Delbaere A., Englert Y. Orthotopic and heterotopic ovarian tissue transplantation // *Hum. Reprod Update*. 2009. Vol. 15. P. 649–665.
74. Kang B.J., Wang Y., Zhang L., Xiao Z., Li S.W. bFGF and VEGF improve the quality of vitrified-thawed human ovarian tissues after xenotransplantation to SCID mice // *J. Assist. Reprod. Genet.* 2016. Vol. 33. P. 281–289.
75. Kong H.S., Lee J., Youm H.W. et al. Effect of treatment with angiopoietin-2 and vascular endothelial growth factor on the quality of xenografted bovine ovarian tissue in mice // *PLoS ONE*. 2017. Vol. 12. 0184546.
76. Man L., Park L., Bodine R. et al. Engineered endothelium provides angiogenic and paracrine stimulus to grafted human ovarian tissue // *Sci. Rep.* 2017. Vol. 7. P. 8203.
77. Oktay K., Bedoschi G., Pacheco F., Turan V., Emirdar V. First pregnancies, live birth, and in vitro fertilization outcomes after transplantation of frozen-banked ovarian tissue with a human extracellular matrix scaffold using robot-assisted minimally invasive surgery // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2016. Vol. 214 (e1–94): e9.
78. Shikanov A., Zhang Z., Xu M. et al. Fibrin encapsulation and vascular endothelial growth factor delivery promotes ovarian graft survival in mice // *Tissue Eng Part A*. 2011. Vol. 17. P. 3095–3104.

79. Rosendahl M., Greve T., Andersen C.Y. The safety of transplanting cryopreserved ovarian tissue in cancer patients: a review of the literature // *J. Assist. Reprod. Genet.* 2013. Vol. 30. P. 11–24.
80. Balduzzi A., Dalle J.H., Jahnukainen K. et al. Fertility preservation issues in pediatric hematopoietic stem cell transplantation: practical approaches from the consensus of the Pediatric Diseases Working Party of the EBMT and the International BFM Study Group // *Bone Marrow Transplant.* 2017. Vol. 52. P. 1406–1415.
81. Shapira M., Raanani H., Barshack I. et al. First delivery in a leukemia survivor after transplantation of cryopreserved ovarian tissue, evaluated for leukemia cells contamination // *Fertil. Steril.* 2017. Vol. 109. P. 48–53.
82. Ito Y., Shiraishi E., Kato A. et al. The utility of decision trees in oncofertility care in Japan // *J. Adolesc. Young Adult Oncol.* 2017. Vol. 6. P. 186–189.
83. Scott-Trainer J. The role of a patient navigator in fertility preservation // *Cancer Treat. Res.* 2010. Vol. 156. P. 469–470.

Поступила в редакцию / Received by the Editor: 11.04.2019 г.

Контакт: Харкевич Ольга Николаевна, Kharkevich.olga@mail.ru

Сведения об авторах:

Шмидт Андрей Александрович — кандидат медицинских наук, доцент, начальник кафедры и клиники акушерства и гинекологии Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова; 194044, Санкт-Петербург, Клиническая ул., д. 4; e-mail: andrey_shmidt@inbox.ru;

Харкевич Ольга Николаевна — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры и клиники акушерства и гинекологии Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова; 194044, Санкт-Петербург, Клиническая ул., д. 4; e-mail: Kharkevich.olga@mail.ru;

Калюжная Лидия Ивановна — доктор медицинских наук, старший научный сотрудник НИЛ (тканевой инженерии) НИО (медико-биологических исследований) НИЦ Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова; 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; e-mail: terrestra@mail.ru.

Уважаемые читатели журнала «Морская медицина»!

Сообщаем, что открыта подписка на 2-е полугодие 2019 года.

Наш подписной индекс:

Агентство «Роспечать» — **58010**

Объединенный каталог «Пресса России» — **42177**

Периодичность — 4 номера в год.

<http://Seamed.bmoc-spb.ru>