

DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-4-6

Проблема сохранения фертильности у онкогематологических пациенток репродуктивного возраста

Ю.Э. Доброхотова¹, М.А. Лысенко^{1,2}, В.М. Грабовский², Н.А. Шевченко^{1,2}, И.М. Гращенко²¹РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия²ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Современные достижения в ранней диагностике и лечении онкологических, в частности онкогематологических, заболеваний привели к росту показателя выживаемости пациенток репродуктивного возраста. Использование эффективных, но агрессивных с позиции гонадотоксичности схем химиотерапии при лечении женщин репродуктивного возраста с гематологическими злокачественными новообразованиями может привести к ятрогенной преждевременной овариальной недостаточности со снижением фертильности. Все пациентки репродуктивного возраста, которым планируются курсы химиотерапии, должны быть своевременно осведомлены о возможной потере овариальной функции и консультированы о современных методах сохранения фертильности с учетом как медицинских, так и социальных факторов. Процедуры криоконсервации (криоконсервация ооцитов, эмбрионов, ткани яичников) создают большую финансовую нагрузку, что является значительной социальной проблемой. Однако накопленный опыт применения финансово доступного медикаментозного метода сохранения функции яичников (препараты агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона) в период химиотерапии дает возможность широко использовать его в повседневной практике. Необходимы дальнейшие исследования по изучению применения у онкогематологических пациенток комбинированных оральных контрацептивов, в состав которых входят инновационные компоненты, обеспечивающие минимальное влияние на систему гемостаза и благоприятный профиль безопасности в отношении венозных тромбозов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гематологические злокачественные новообразования, сохранение фертильности, агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона, криоконсервация ооцитов, криоконсервация эмбрионов, криоконсервация ткани яичников, вспомогательные репродуктивные технологии.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Доброхотова Ю.Э., Лысенко М.А., Грабовский В.М., Шевченко Н.А., Гращенко И.М. Проблема сохранения фертильности у онкогематологических пациенток репродуктивного возраста. РМЖ. Мать и дитя. 2023;6(4):362–367. DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-4-6.

Fertility preservation problem in oncohematological patients of reproductive age

Yu.E. Dobrokhotova¹, M.A. Lysenko^{1,2}, V.M. Grabovsky², N.A. Shevchenko^{1,2}, I.M. Grashchenko²¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation²City Clinical Hospital No.52, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Modern advances in the early diagnosis and treatment of oncological, in particular oncohematological, diseases have led to an increase in the reproductive-aged life expectancy. The use of effective, but aggressive from the standpoint of gonadotoxic treatment, chemotherapy regimens in the treatment of female patients of reproductive age with hematologic malignancies can lead to iatrogenic premature ovarian insufficiency with reduced fertility. All female patients of reproductive age who are scheduled for chemotherapy courses should be informed in a timely manner about the possible ovarian insufficiency and consulted about modern methods of preserving fertility, taking into account both medical and social factors. Cryopreservation procedures (cryopreservation of oocytes, embryos, ovarian tissue) create a large financial burden, being a significant social problem. However, the accumulated experience of using a financially affordable medical method for preserving ovarian function (gonadotropin-releasing hormone agonist drugs) during chemotherapy allows to widely use it in everyday practice. Further trials are needed to study the use of combined oral contraceptives in oncohematological female patients, which include innovative components that provide minimal effect on the hemostatic system and a favorable safety profile for venous thromboembolism.

KEYWORDS: hematological malignancies, fertility preservation, gonadotropin-releasing hormone agonists, oocyte cryopreservation, embryo cryopreservation, ovarian tissue cryopreservation, assisted reproductive technologies.

FOR CITATION: Dobrokhotova Yu.E., Lysenko M.A., Grabovsky V.M., Shevchenko N.A., Grashchenko I.M. Fertility preservation problem in oncohematological patients of reproductive age. Russian Journal of Woman and Child Health. 2023;6(4):362–367 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-4-6.

ВВЕДЕНИЕ

Ежегодно во всем мире диагностируется более 12 млн новых случаев онкологических заболеваний. Причем значительную долю составляют пациенты репродуктивного возраста моложе 40 лет [1].

В структуре злокачественных новообразований у женщин гематологические новообразования не редкость и составляют 7–9% новых случаев рака. Наиболее распространенными формами гематологических злокачественных новообразований, которые встречаются у девочек препу-

бергатового возраста и молодых женщин, являются острый лимфобластный лейкоз, острый миелоидный лейкоз, неходжкинская лимфома и лимфома Ходжкина [2].

Создание в 1971 г. Национального института рака США (NCI) привело к улучшению показателя выживаемости больных с онкологическими заболеваниями не только в стране, но и во всем мире благодаря активным исследовательским работам, научному партнерству и сотрудничеству между странами, формированию таких организаций, как Американско-Евразийский онкологический альянс (АЕСА) (2001 г.). Показатель смертности от онкологии различных форм ежегодно снижается, несмотря на увеличение показателя заболеваемости. Данная тенденция обусловлена верификацией заболевания на ранних стадиях и эффективными программами терапии [3].

На сегодняшний день уровень общей выживаемости пациенток с онкогематологической патологией достигает 86% [4]. В связи с этим большое внимание уделяется качеству их дальнейшей жизни. Одним из долгосрочных разрушительных последствий комбинированной химиотерапии и/или лучевой терапии, помимо наступления ранней менопаузы, является потеря фертильности [5]. Вместе с тем способность реализовать репродуктивный потенциал — один из главных критериев качества жизни.

Впервые термин «онкофертильность» как наименование новой междисциплинарной науки, которая оценивает влияние онкозаболевания и его лечения на репродуктивное здоровье, а также применения современных возможностей для реализации репродуктивного будущего, был введен в 2006 г. доктором Teresa Woodruff на консорциуме по онкофертильности (Северо-Западный университет, Чикаго, Иллинойс, США) [3]. Онкофертильность — область медицины, рожденная в результате синергии онкологии и репродуктологии. Ее основной целью является изучение, описание и внедрение самых передовых методов для сохранения фертильности и репродуктивного потенциала пациенток [6]. Развитие данного направления и увеличение числа женщин репродуктивного возраста, перенесших онкологическое заболевание, ускорило разработку и исследование методов сохранения фертильности.

Терапия злокачественных гематологических заболеваний, обладающая выраженным гонадотоксическим эффектом, способна вызвать преждевременную овариальную недостаточность вплоть до стойкого бесплодия [7]. По данным многоцентровых зарубежных исследований, выраженность гонадотоксического эффекта зависит от возраста пациентки на момент постановки диагноза, от типа препарата в той или иной схеме полихимиотерапии. С возрастом чувствительность яичников к химиотерапии возрастает, тем самым затрагивая растущие фолликулы и лишь затем примордиальный пул [8]. Работы израильских исследователей показали корреляцию между возрастом пациенток с лимфопролиферативными заболеваниями и проявлением гонадотоксичности химиотерапии: в возрасте до 20 лет в 13% случаев возникает преждевременное истощение яичников, при той же схеме химиотерапии у женщин в возрастном диапазоне от 20 до 30 лет вероятность развития преждевременной овариальной недостаточности достигает 50%, старше 30 лет — наступает ранняя менопауза [9]. Различные классы препаратов, а также их суммарная доза по-разному влияют на функцию яичников. В зависимости от механизма

действия их подразделяют на 3 класса. По данным многих зарубежных и отечественных исследований, алкилирующие агенты (циклофосфамид, хлорамбуцил, хлорметин) обладают высокой гонадотоксичностью. В то же время препараты платины (цисплатин, карбоплатин) и противоопухолевые антибиотики (доксорубин) обладают средней токсичностью для яичников. Алкалоиды барвинка (винкристин, винбластин), антиметаболиты (метотрексат), антагонисты пурина (меркаптопурин) характеризуются относительно низкой гонадотоксичностью [10].

Более 20 лет проблемы онкофертильности и выбор метода возможной защиты репродуктивной функции привлекают внимание исследователей во всем мире. Обзор последних данных литературы свидетельствует об эффективности и необходимости применения таких способов сохранения репродуктивной функции, как криоконсервация ооцитов, эмбрионов, криоконсервация овариальной ткани с последующей аутоотрансплантацией, гормональная овариопротекция. Выбор метода зависит от возраста, диагноза, типа лечения, наличия или участия партнера (мужа), имеющегося времени до начала лечения, вероятности метастазирования опухоли в яичники [11].

Согласно зарубежным рекомендациям пациентки должны быть проинформированы о вероятности наступления бесплодия после гонадотоксической химиотерапии. Кроме того, они также должны быть проинформированы о существующих методах сохранения фертильности [12].

Несколько научных обществ разработали специальные рекомендации, направленные на сохранение фертильности, подчеркивающие важность консультирования по вопросам онкофертильности женщин репродуктивного возраста перед проведением курсов гонадотоксической химиотерапии [13].

КОМБИНИРОВАННЫЕ ОРАЛЬНЫЕ КОНТРАЦЕПТИВЫ

Первые попытки определить, обеспечат ли подавление функции яичников оральные контрацептивы с целью овариопротекции на фоне гонадотоксической химиотерапии у молодых женщин 18–30 лет, предприняли в своих исследованиях R.M. Chapman и S.B. Sutcliffe [14]. Они пришли к положительному результату, указывая на то, что применение комбинированных оральных контрацептивов (КОК) может защитить яйцеклетки от повреждающего воздействия химиотерапии.

Однако A. Longhi et al. [15] пришли к другим выводам — оральные контрацептивы во время химиотерапии не защищают функцию яичников у пациенток, получающих высокодозную химиотерапию. Кроме того, в группе, принимавшей оральные контрацептивы, у двух пациенток возникло осложнение в виде тромбоза, что является возможным недостатком химиотерапии.

В начале 2000-х годов на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России также проводились исследования эффективности овариопротективного действия КОК, однако результаты показали отсутствие защиты функции яичников от повреждающего действия химиотерапии [16].

На базе ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ» ретроспективно проанализировано 115 историй болезни пациенток репродуктивного возраста (от 18 до 35 лет) с лимфопролиферативными заболеваниями, получавших в качестве овариопротекции КОК. Результаты показали, что восстановление менстру-

альной функции после проведенной химиотерапии отмечено у 40% женщин, фертильной функции — у 20%. При этом развитие венозных тромбозов и эмболий (ВТЭО) различной тяжести и локализации возникало у каждой второй пациентки. Обращала на себя внимание зависимость ВТЭО от вида гестагенного компонента в составе КОК.

Пациенты с онкологическими, в частности с онкогематологическими, заболеваниями относятся к группе высокого риска ВТЭО. В проспективном рандомизированном исследовании немецкой исследовательской группы Ходжкина (GHSG) [17] отмечена тенденция к увеличению риска ВТЭО у пациенток с гематологической патологией, получающих пероральные контрацептивы во время химиотерапии.

АГОНИСТЫ ГОНАДОТРОПИН-РЕЛИЗИНГ-ГОРМОНА

Роль аналогов гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) в защите яичников до и во время химиотерапии, особенно у пациенток с гематологическими злокачественными новообразованиями, широко обсуждается [18, 19]. Хотя механизм действия аналогов ГнРГ и их прямое и косвенное воздействие на яичники до конца не изучены, известно, что они подавляют секрецию гонадотропина гипофизом и, следовательно, косвенно подавляют функцию яичников [20].

Временная медикаментозная супрессия функции яичников — еще одна процедура, позволяющая сохранить овариальную функцию и фертильность, однако на сегодняшний день не всеми поддерживаемая. К счастью, в последнее время были получены данные, что супрессия яичниковой функции, которая вызывается агонистами ГнРГ (аГнРГ), может уменьшить токсическое воздействие химиотерапии [21].

Результаты метаанализа 1540 историй болезни пациенток с раком молочной железы [22] показали, что отношение шансов возобновления менструаций при применении аГнРГ на фоне химиотерапии составляет 1,36 (95% ДИ 1,19–1,56), наступления беременности — 1,90 (95% ДИ 1,06–3,41). Таким образом, аГнРГ на фоне химиотерапии могут значительно улучшить менструальную функцию, а также показатели фертильности у пациенток в возрасте до 35 лет.

Некоторые теории предполагают, что при введении аналогов ГнРГ до и во время химиотерапии подавляется некоторое количество антральных фолликулов, что делает их менее чувствительными к гонадотоксической химиотерапии [23]. Однако не все исследователи поддерживают это мнение, приводя данные о том, что комплексное лечение аГнРГ не оказывает значительного эффекта на функцию яичников у пациенток, получающих химиотерапию [24]. В последние годы было опубликовано несколько метаанализов и систематических обзоров, в которых сообщалось о благоприятном воздействии аГнРГ на профилактику преждевременной овариальной недостаточности, вызванной химиотерапией [25].

Следует отметить, что изолированное использование аГнРГ с целью овариопротекции не заменяет установившиеся методы сохранения фертильности, такие как криоконсервация биологического материала [26]. Эта тенденция была отражена в рекомендациях Американского общества клинической онкологии (ASCO) по сохранению фертильности в 2018 г. Однако исследований, оценивающих

влияние этого лечения на овариальный резерв, измеряемый по уровням антимюллера гормона, все еще мало. Необходимы дальнейшие исследования со строгими критериями в отношении овариального резерва и исходов фертильности, чтобы подтвердить или опровергнуть роль аГнРГ в качестве средства защиты яичников во время гонадотоксической терапии [27].

КРИОКОНСЕРВАЦИЯ ООЦИТОВ

Криоконсервация ооцитов — оптимальный метод выбора сохранения фертильности у онкогематологических больных благодаря высокому уровню эффективности по сравнению с другими технологиями. Поэтому ее следует рекомендовать молодым пациенткам до 30–35 лет, а также в тех случаях, когда клиническая картина и общее состояние пациенток не препятствуют отсроченной химиотерапии [28].

Ранее частота наступления беременности, по данным исследований, была намного ниже, чем при сохраненных эмбрионах, и была ограничена плохой выживаемостью яйцеклеток после размораживания [29]. С тех пор усовершенствования методов охлаждения, криопротекторов и протоколов значительно улучшили выживаемость яйцеклеток и показатели беременности [30]. Внедрение и усовершенствование метода витрификации свело к минимуму структурные повреждения яйцеклеток и улучшило показатели выживаемости, которые в настоящее время находятся в диапазоне 87–97% [31].

В последнее время особого внимания заслуживает культивирование и созревание ооцитов вне организма (*in vitro*). При невозможности отложить лечение или отказе от стимуляции яичников гонадотропинами можно рассмотреть метод созревания незрелых ооцитов вне организма женщины [32]. Американское общество репродуктивной медицины (ASRM) официально считало клиническое применение процедуры IVМ экспериментальным до 2021 г. [33]. Осторожность, проявляемая в отношении IVМ, оправдана, поскольку качество яйцеклетки до оплодотворения является ключевым фактором последующего эмбрионального развития и успеха наступления беременности [34].

КРИОКОНСЕРВАЦИЯ ЭМБРИОНОВ

Криоконсервация эмбрионов стала хорошо зарекомендовавшей себя формой сохранения фертильности у молодых женщин, больных раком [35].

О первом случае успеха — беременности женщины после цикла замораживания и размораживания эмбрионов сообщалось в 1983 г., затем последовали и первые роды [36]. С тех пор показатель рождаемости с использованием криоконсервации постепенно растет. Данные Канадского регистра вспомогательных репродуктивных технологий за 2007 г., включающие более 2700 циклов переноса замороженных эмбрионов у женщин моложе 40 лет, продемонстрировали, что клинические показатели беременности и рождаемости составляют 24,7 и 18,6% соответственно на каждый начатый цикл. Общая выживаемость эмбрионов после размораживания варьировала от 35 до 90%, а частота имплантации — от 8 до 30% на один перенесенный эмбрион [37].

Однако данный метод не подходит для пациенток, не достигших половой зрелости, а также в тех случаях, ког-

да у женщины нет партнера и она отказывается от применения донорской спермы [38].

Были подняты вопросы об этических, юридических и религиозных последствиях утилизации эмбрионов в случае, если женщина не проживет достаточно долго, чтобы забеременеть в будущем, или если пара разводится [39].

КРИОКОНСЕРВАЦИЯ ОВАРИАЛЬНОЙ ТКАНИ С ПОСЛЕДУЮЩЕЙ АУТОТРАНСПЛАНТАЦИЕЙ

Метод сохранения фертильности посредством криоконсервации ткани яичника особенно подходит для препубертатных пациенток, а также в тех случаях, когда операцию и лечение невозможно отложить на достаточный для получения ооцитов срок [40].

Криоконсервация яичников изначально была разработана для защиты и восстановления репродуктивной функции у женщин с онкологическими заболеваниями, получающих химиотерапию и/или лучевую терапию [41].

В 2004 г. J. Donnez в журнале *The Lancet* опубликовал первое сообщение о наступлении беременности и родоразрешении пациентки репродуктивного возраста, перенесшей криоконсервацию овариальной ткани перед проведением химиотерапии с последующей успешной ортотопической трансплантацией криоконсервированной ткани яичников [42].

В исследовательских работах K. Oktay et al. [43], связанных с определением оптимального места для пересадки ткани яичника, сообщалось об ортотопическом (в область малого таза) и гетеротопическом (в предплечье, под кожу) расположении овариальной ткани при трансплантации. Как предположили авторы, качество яйцеклеток при гетеротопической локализации могло ухудшаться из-за различий в температуре и кровотоке по сравнению с тазовым расположением.

Во всем мире зарегистрировано около 30 случаев аутоотрансплантации криоконсервированной ткани яичника в ортотопические места, и к 2010 г. опубликованы сообщения о восьми случаях наступления беременности и родоразрешения [44].

Согласно обзору W.H. Wallace et al. [45] от риска снижения фертильности зависит объем забора криоконсервированной ткани. При низком или среднем риске рекомендуют удаление кортикальных полосок, поскольку у данной группы пациенток шанс восстановления функции яичников намного выше, чем у пациенток с высоким риском преждевременной яичниковой недостаточности, у которых оправданна овариэктомия.

В экспериментальных работах J. Donnez et al. [46] продемонстрировано преимущество индукции ангиогенеза и неоваскуляризации перитонеальной ткани по сравнению с подкожной клетчаткой.

Однако у женщин с онкогематологическими заболеваниями с профилактической целью важно выполнить иммуногистохимическое исследование сохранной ткани яичника, так как возможно повторное появление злокачественных клеток или рецидива после трансплантации. Хотя, по предположению M.M. Dolmans et al., риск рецидива низок у пациенток с лимфомой Ходжкина [47, 48].

Королевский колледж акушерства и гинекологии предложил критерии отбора пациенток (Эдинбургские критерии) для забора ткани яичников с целью дальнейшего восстановления репродуктивной функции, кото-

рым планируется проведение гонадотоксической терапии. Имеет место риск переноса злокачественных клеток при аутоотрансплантации ткани яичника, что определяет необходимость тщательного отбора пациенток для данной процедуры с применением методов молекулярной генетики и иммуногистохимического анализа [49].

Несмотря на повышенный интерес, методика криоконсервации с последующей аутоотрансплантацией остается экспериментальной, не определены наиболее эффективные протоколы размораживания, хирургические методы трансплантации целого яичника с восстановлением сосудистой ножки, что требует особых навыков хирурга и дополнительного современного оборудования [50].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современные достижения в ранней диагностике и лечении онкологических, в частности онкогематологических, заболеваний привели к росту показателя выживаемости пациенток репродуктивного возраста. Для предотвращения снижения фертильности на фоне проводимой агрессивной гонадотоксической химиотерапии необходим индивидуальный подход к выбору метода сохранения фертильной функции у молодых женщин с учетом как медицинских, так и социальных факторов.

Таким образом, все пациентки репродуктивного возраста, которым планируются курсы химиотерапии, должны быть своевременно осведомлены о возможной потере овариальной функции и консультированы о современных методах сохранения фертильности. К сожалению, процедуры криоконсервации создают большую финансовую нагрузку, что является значительной социальной проблемой. При этом накопленный опыт применения финансово доступного медикаментозного метода сохранения яичников в период химиотерапии дает возможность использовать его в повседневной практике. Однако требуются дальнейшие исследования по изучению применения у онкогематологических пациенток КОК, в состав которых входят инновационные компоненты, обеспечивающие минимальное влияние на систему гемостаза и благоприятный профиль безопасности в отношении венозных тромбозов.

Литература / References

1. Jemal A., Siegel R., Ward E. et al. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin.* 2009;59:225–249. DOI: 10.3322/caac.20006.
2. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin.* 2016;66(1):7–30. DOI: 10.3322/caac.21332.
3. Woodruff T.K. The emergence of a new interdisciplinary: oncofertility. *Cancer Treat Res.* 2007;138:3–11. DOI: 10.1007/978-0-387-72293-1_1.
4. Brenner D.R., Weir H.K., Demers A.A. et al. Projected estimates of cancer in Canada in 2020. *CMAJ.* 2020;192(9):E199–E205. DOI: 10.1503/cmaj.191292.
5. Adams M.J., Constine L.S., Lipshultz S.E. Late effects of therapy for Hodgkin's lymphoma. *Curr Hematol Malig Rep.* 2007;2(3):143–150. DOI: 10.1007/s11899-007-0020-4.
6. La Rosa V.L., Garzon S., Gullo G. et al. Fertility preservation in women affected by gynaecological cancer: the importance of an integrated gynaecological and psychological approach. *Ecanermedscience.* 2020;14:1035. DOI: 10.3332/ecancer.2020.1035.
7. Santos M.L., Pais A.S., Almeida Santos T. Fertility preservation in ovarian cancer patients. *Gynecol Endocrinol.* 2021;37:483–489. DOI: 10.1080/09513590.2021.1872534.
8. Meirou D., Dor J., Kaufman B. et al. Cortical fibrosis and blood-vessels damage in human ovaries exposed to chemotherapy. Potential mechanisms of ovarian injury. *Hum Reprod.* 2007;22:1626–1633. DOI: 10.1093/humrep/dem027.

9. Blumenfeld Z., Haim N. Prevention of gonadal damage during cytotoxic therapy. *Ann Med.* 1997;29(3):199–206. DOI: 10.3109/07853899708999337.
10. Sonmezer M., Oktay K. Fertility preservation in female patients. *Hum Reprod Update.* 2004;10:251–266. DOI: 10.1093/humupd/dmh021.
11. Maltaris T., Seufert R., Fischl F. et al. The effect of cancer treatment on female fertility and strategies for preserving fertility. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2007;130:148–155. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2006.08.006.
12. Waimey K.E., Duncan F.E., Su H.I. et al. Future directions in oncofertility and fertility preservation: A report from the 2011 Oncofertility Consortium Conference. *J Adolesc Young Adult Oncol.* 2013;2:25–30. DOI: 10.1089/jayao.2012.0035.
13. Massarotti C., Scaruffi P., Lambertini M. et al. State of the art on oocyte cryopreservation in female cancer patients: A critical review of the literature. *Cancer Treat Rev.* 2017;57:50–57. DOI: 10.1016/j.ctrv.2017.04.009.
14. Chapman R.M., Sutcliffe S.B. Protection of ovarian function by oral contraceptives in women receiving chemotherapy for Hodgkin's disease. *Blood.* 1981;58:849–851. PMID: 7272513.
15. Longhi A., Pignotti E., Versari M. et al. Effect of oral contraceptive on ovarian function in young females undergoing neoadjuvant chemotherapy treatment for osteosarcoma. *Oncol Rep.* 2003;10:151–155. PMID: 12469162.
16. Волочаева М.В., Шмаков Р.Г., Демина Е.А. Влияние противоопухолевого лечения на репродуктивную систему женщин: методы защиты и сохранения функции яичников. *Клиническая онкогематология.* 2014;7(2):114–121.
- [Volocheva M.V., Shmakov R.G., Demina E.A. The effect of antitumor treatment on the reproductive system of women: methods of protection and preservation of ovarian function. *Clinical Oncohematology. Basic Research and Clinical Practice.* 2014;7(2):114–121 (in Russ.).]
17. Borchmann S., Muller H., Hude I. et al. Thrombosis as a treatment complication in Hodgkin lymphoma patients: a comprehensive analysis of three prospective randomized German Hodgkin Study Group (GHSG) trials. *Ann Oncol.* 2019;30(8):1329–1334. DOI: 10.1093/annonc/mdz168.
18. Nitzschke M., Raddatz J., Bohlmann M.K. et al. GnRH analogs do not protect ovaries from chemotherapy-induced ultrastructural injury in Hodgkin's lymphoma patients. *Arch Gynecol Obstet.* 2010;282(1):83–88. DOI: 10.1007/s00404-009-1308-5.
19. Von Wolff M., Raddatz J., Bohlmann M.K. et al. Comments on the letter "Fertility preservation and GnRHa for chemotherapy: debate". *Arch Gynecol Obstet.* 2010;282(6):717–718. DOI: 10.1007/s00404-010-1486-1.
20. Kumar P., Sharma A. Gonadotropin-releasing hormone analogs: understanding advantages and limitations. *J Hum Reprod Sci.* 2014;7(3):170–174. DOI: 10.4103/0974-1208.142476.
21. Доброхотова Ю.Э., Морозова К.В. Возможности сохранения овариального резерва при лечении онкологических заболеваний. *Гинекология.* 2019;21(6):21–25. DOI: 10.26442/20795696.2019.6.190709.
- [Dobrokhotova Ju.E., Morozova K.V. Opportunities for ovarian reserve preservation in the treatment of oncological diseases. *Gynecology.* 2019;21(6):21–25 (in Russ.).] DOI: 10.26442/20795696.2019.6.190709.
22. Fang Bai, Yunshu Lu, Kejin Wu et al. Protecting Effects of Gonadotropin Releasing Hormone Agonist on Chemotherapy-Induced Ovarian Damage in Premenopausal Breast Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Breast Care.* 2017(12):48–52. DOI: 10.1159/000454983.
23. Lambertini M., Horicks F., Del Mastro L. et al. Ovarian protection with gonadotropin-releasing hormone agonists during chemotherapy in cancer patients: from biological evidence to clinical application. *Cancer Treat Rev.* 2019;72:65–77. DOI: 10.1016/j.ctrv.2018.11.006.
24. Elgindy E.A., El-Haieg D.O., Khorshid O.M. et al. Gonadotrophin suppression to prevent chemotherapy-induced ovarian damage: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2013;121:78–86. DOI: 10.1097/aog.0b013e31827374e2.
25. Elgindy E., Sibai H., Abdelghani A., Mostafa M. Protecting Ovaries During Chemotherapy Through Gonad Suppression: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2015;126(1):187–195. DOI: 10.1097/AOG.0000000000000905.
26. Lee J.H., Choi Y.S. The role of gonadotropin-releasing hormone agonists in female fertility preservation. *Clin Exp Reprod Med.* 2021;48(1):11–26. DOI: 10.5653/cerm.2020.04049.
27. Valsamakis G., Valtetsiotis K., Charmandari E. et al. GnRH Analogues as a Co-Treatment to Therapy in Women of Reproductive Age with Cancer and Fertility Preservation. *Int J Mol Sci.* 2022;23(4):2287. DOI: 10.3390/jms23042287.
28. Cakmak H., Rosen M.P. Ovarian stimulation in cancer patients. *Fertil Steril.* 2013;99(6):1476–1484. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2013.03.029.
29. Oktay K., Cil A.P., Bang H. Efficiency of oocyte cryopreservation: a meta-analysis. *Fertil Steril.* 2006;86:70–80. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2006.03.017.
30. Boldt J. Current results with slow freezing and vitrification of the human oocyte. *Reprod Biomed Online.* 2011;23:314–322. DOI: 10.1016/j.rbmo.2010.11.019.
31. Varghese A.C., Nagy Z.P., Agarwal A. Current trends, biological foundations and future prospects of oocyte and embryo cryopreservation. *Reprod Biomed Online.* 2009;19:126–140. DOI: 10.1016/s1472-6483(10)60056-9.
32. Abir R., Ben-Aharon I., Garor R. et al. Cryopreservation of in vitro matured oocytes in addition to ovarian tissue freezing for fertility preservation in paediatric female cancer patients before and after cancer therapy. *Hum Reprod.* 2016;31(4):750–762. DOI: 10.1093/humrep/dew007.
33. Practice Committees of the American Society for Reproductive Medicine, the Society of Reproductive Biologists and Technologists, and the Society for Assisted Reproductive Technology. In vitro maturation: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2021;115(2):298–304. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2020.11.018.
34. Ruebel M.L., Latham K.E. Listening to mother: Long-term maternal effects in mammalian development. *Mol Reprod Dev.* 2020;87(4):399–408. DOI: 10.1002/mrd.23336.
35. Lee S.J., Schover L.R., Partridge A.H. et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. *J Clin Oncol.* 2006;24:2917–2931. DOI: 10.1200/JCO.2006.06.5888.
36. Trounson A., Mohr L. Human pregnancy following cryopreservation, thawing and transfer of an eight-cell embryo. *Nature.* 1983;305:707–709. DOI: 10.1038/305707a0.
37. Georgescu E.S., Goldberg J.M., du Plessis S.S., Agarwal A. Present and future fertility preservation strategies for female cancer patients. *Obstet Gynecol Surv.* 2008;63:725–732. DOI: 10.1097/OGX.0b013e318186aaea.
38. Rosen A., Rodriguez-Wallberg K.A., Rosenzweig L. Psychosocial distress in young cancer survivors. *Semin Oncol Nurs.* 2009;25:268–277. DOI: 10.1016/j.soncn.2009.08.004.
39. Ata B., Chian R.C., Tan S.L. Cryopreservation of oocytes and embryos for fertility preservation for female cancer patients. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2010;24:101–112. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2009.11.007.
40. Smits J., Dolmans M.M., Donnez J. et al. Current achievements and future research directions in ovarian tissue culture, in vitro follicle development and transplantation: implications for fertility preservation. *Hum Reprod Update.* 2010;16(4):395–414. DOI: 10.1093/humupd/dmp056.
41. Donnez J., Squifflet J., Van Eyck A.S. et al. Restoration of ovarian function in orthotopically transplanted cryopreserved ovarian tissue: a pilot experience. *Reprod Biomed Online.* 2008;16(5):694–704. DOI: 10.1016/s1472-6483(10)60484-1.
42. Murid J., Essam M. Fertility Preservation Options for Cancer Patients. *Advances in Reproductive Sciences.* 2015;3(4). DOI: 10.4236/arsci.2015.34008.
43. Oktay K., Buyuk E., Veeck L. et al. Embryo development after heterotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue. *Lancet.* 2004;363:837–840. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)15728-0.
44. Yin H., Kristensen S.G., Jiang H. et al. Survival and growth of isolated pre-antral follicles from human ovarian medulla tissue during long-term 3D culture. *Hum Reprod.* 2016;31(7):1531–1539. DOI: 10.1093/humrep/dew049.
45. Wallace W.H., Anderson R.A., Irvine D.S. Fertility preservation for young patients with cancer: who is at risk and what can be offered? *Lancet Oncol.* 2005;6(4):209–218. DOI: 10.1016/S1470-2045(05)70092-9.
46. Donnez J., Dolmans M.M., Demylle D. et al. Livebirth after orthotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue. *Lancet.* 2004;364:1405–1410. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)17222-X.
47. Dolmans M.M., Luyckx V., Donnez J. et al. Risk of transferring malignant cells with transplanted frozen-thawed ovarian tissue. *Fertil Steril.* 2013;99:1514–1522. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2013.03.027.
48. Von Wolff M., Germeyer A., Liebenhron J. et al. Practical recommendations for fertility preservation in women by the FertiPROTEKT network. Part II: fertility preservation techniques. *Arch Gynecol Obstet.* 2018;297(1):257–267. DOI: 10.1007/s00404-017-4595-2.

49. Von Wolff M., Sanger N., Liebenthron J. Is Ovarian Tissue Cryopreservation and Transplantation Still Experimental? It Is a Matter of Female Age and Type of Cancer. *J Clin Oncol*. 2018;JCO1800425. DOI: 10.1200/JCO.18.00425.

50. Bromer J.G., Patrizio P. Fertility preservation: the rationale for cryopreservation of the whole ovary. *Semin Reprod Med*. 2009;27(6):465-471. DOI: 10.1055/s-0029-1241056.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Доброхотова Юлия Эдуардовна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117321, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0002-7830-2290.

Лысенко Марьяна Анатольевна — д.м.н., профессор кафедры общей терапии факультета дополнительного профессионального образования РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117321, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; главный врач ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ»; 123182, Россия, г. Москва, ул. Пехотная, д. 3; ORCID iD 0000-0001-6010-7975.

Грабовский Василий Михайлович — заместитель главного врача по акушерско-гинекологической помощи ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ»; 123182, Россия, г. Москва, ул. Пехотная, д. 3; ORCID iD 0000-0002-7512-2470.

Шевченко Николай Алексеевич — к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117321, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; заведующий отделением гинекологии ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ»; 123182, Россия, г. Москва, ул. Пехотная, д. 3; ORCID iD 0000-0002-1216-5721.

Гращенко Ирина Михайловна — врач акушер-гинеколог гинекологического отделения ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ»; 123182, Россия, г. Москва, ул. Пехотная, д. 3; ORCID iD 0009-0002-5595-148X.

Контактная информация: Гращенко Ирина Михайловна, e-mail: irena.23@yandex.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 30.08.2023.

Поступила после рецензирования 22.09.2023.

Принята в печать 17.10.2023.

ABOUT THE AUTHORS:

Yulia E. Dobrokhotova — Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Medical Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117321, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-7830-2290.

Mariana A. Lysenko — Dr. Sc. (Med.), Professor of the Department of General Therapy of the Faculty of Continuous Professional Education, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov Str., Moscow, 117321, Russian Federation; Chief Medical Officer of the City Clinical Hospital No. 52; 3, Pekhotnaya str., Moscow, 123182, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-6010-7975.

Vasily M. Grabovsky — Deputy Chief Medical Officer of Obstetric and Gynecological Care, City Clinical Hospital No. 52; 3, Pekhotnaya str., Moscow, 123182, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-7512-2470.

Nikolay A. Shevchenko — C. Sc. (Med.), Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Medical Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117321, Russian Federation; Head of the Department of Gynecology, City Clinical Hospital No. 52; 3, Pekhotnaya Str., Moscow, 123182, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-1216-5721.

Irina M. Grashchenko — obstetrician-gynecologist of the Department of Obstetrics, City Clinical Hospital No. 52; 3, Pekhotnaya str., Moscow, 123182, Russian Federation; ORCID iD 0009-0002-5595-148X.

Contact information: Irina M. Grashchenko, e-mail: irena.23@yandex.ru.

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interest.

Received 30.08.2023.

Revised 22.09.2023.

Accepted 17.10.2023.