

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-20-1-131-138>

Современные вопросы онкофертильности и онкорепродукции

И.А. Петров¹, Е.О. Чуркин¹, Я.И. Архипова¹, А.Л. Чернышова^{2, 3}, А.А. Черняков^{2, 3}, Н.В. Севостьянова¹¹ФГБУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 634050 Томск, Московский тракт, 2;²Научно-исследовательский институт онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН»; Россия, 634009 Томск, Кооперативный переулок, 5;³ФГБУ «Национальный медицинский центр им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России; Россия, 630055 Новосибирск, ул. Речкуновская, 15**Контакты:** Александр Алексеевич Черняков a.cherniackow@yandex.ru

Проблема возникновения злокачественных новообразований у женщин репродуктивного возраста имеет не только медицинскую, но и крайне важную социальную значимость, так как влияет на демографический потенциал страны в целом.

В статье представлен анализ современного состояния проблемы фертильности и сохранения репродуктивной функции у онкологических больных. В настоящее время существует достаточное количество методов вспомогательных репродуктивных технологий, нацеленных на сохранение фертильности у женщин с онкологическими заболеваниями. Среди них выделяют криоконсервацию эмбрионов и ооцитов, овариальной ткани, созревание яйцеклеток *in vitro*, забор ооцитов из экстрагированной овариальной ткани с последующим их дозреванием *in vitro*. Кроме того, выделяют и вспомогательные методы, главной целью которых является овариальная протекция: использование агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона, транспозицию яичников, экранирование гонад. У каждого метода есть свои достоинства и недостатки. Следует отметить, что сам факт наличия онкологической патологии вносит свои коррективы в использование каждой конкретной методики. Показано, что технология созревания яйцеклеток *in vitro* является наиболее оптимальной в отношении сохранения и реализации репродуктивной функции у онкологических больных. Одними из немногих ее недостатков являются высокая стоимость и сложность лабораторного контроля и культивирования ооцитов, что, несомненно, требует привлечения специалистов с высокой квалификацией и соответствующим опытом.

Ключевые слова: онкология, фертильность, репродукция, беременность**Для цитирования:** Петров И.А., Чуркин Е.О., Архипова Я.И. и др. Современные вопросы онкофертильности и онкорепродукции. Опухоли женской репродуктивной системы 2024;20(1):131–8.DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-20-1-131-138>

Modern issues of oncofertility and oncoreproduction

I.A. Petrov¹, E.O. Churkin¹, Ya.I. Arkhipova¹, A.L. Chernyshova^{2, 3}, A.A. Chernyakov^{2, 3}, N.V. Sevostyanova¹¹Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia; 2 Moskovskiy Trakt, Tomsk 634050, Russia;²Research Institute of Oncology, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences; 5 Kooperativnyy Pereulok, Tomsk 634009, Russia;³E.N. Meshalkin National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia; 15 Rechkunovskaya St., Novosibirsk 630055, Russia**Contacts:** Aleksandr Alekseevich Chernyakov a.cherniackow@yandex.ru

The problem of the occurrence of malignant neoplasms in women of reproductive age has not only medical, but also extremely important social significance, as it affects the demographic potential of the country as a whole.

The article presents an analysis of the current state of the problem of fertility and preservation of reproductive function in cancer patients. Currently, there are a sufficient number of methods of assisted reproductive technologies aimed at preserving fertility in women with cancer. Among them are the following: cryopreservation of embryos and oocytes, ovarian tissue, *in vitro* maturation of eggs, obtaining oocytes obtained by removing the ovaries with their subsequent maturation. In addition, auxiliary methods are also distinguished, the main purpose of which is ovarian protection: the

use of gonadotropin-releasing hormone agonists, ovarian transposition, gonadal screening. Each method has its advantages and disadvantages. It should be noted that the very fact of the presence of oncological pathology makes its own adjustments to the use of each specific technique. It has been shown that *in vitro* maturation technology is the most optimal for the preservation and realization of reproductive function in cancer patients. One of its few disadvantages is the high cost and complexity of laboratory control and cultivation of oocytes, which undoubtedly requires highly qualified specialists and relevant experience.

Keywords: oncology, fertility, reproduction, pregnancy

For citation: Petrov I.A., Churkin E.O., Arkhipova Ya.I. et al. Modern issues of oncofertility and oncoreproduction. *Opu-kholi zhenskoy reproduktivnoy systemy* = Tumors of Female Reproductive System 2024;20(1):131–8. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-20-1-131-138>

Согласно докладу Всемирной организации здравоохранения, онкологическое заболевание рано или поздно возникает у каждого 5-го жителя планеты. Только за 2020 г. опухолевый процесс той или иной локализации был впервые выявлен у 19,3 млн человек, а 10 млн скончались в результате его прогрессирования. Органом, в котором чаще всего возникают злокачественные новообразования, является молочная железа (11,7 %), на 2-м месте — легкие (11,4 %), на 3-м — кишечник (10 %), на 4-м — предстательная железа (7,3 %), и замыкает пятерку «лидеров» желудок (5,6 %) [1].

Если рассматривать частоту возникновения опухолей у разных полов, то среди мужчин наиболее распространены опухоли дыхательной системы (16 % всех онкологических заболеваний), предстательной железы, желудочно-кишечного тракта и кожи. Среди женщин наибольшее распространение получили злокачественные опухоли молочной железы, кожи, кишечника и репродуктивной системы [1].

Новообразования являются мультифакторными патологиями и обладают различным потенциалом опухолевого прогрессирования, и в целом ряде случаев при лечении методом выбора становится органосохраняющее лечение. Однако зачастую послеоперационные последствия не способствуют улучшению качества жизни. Органосохраняющие методики не всегда в полной мере способны сберечь репродуктивный потенциал, а такие лечебные подходы, как лучевое лечение или химиотерапия, с большей долей вероятности приводят к частичной или полной стерилизации. До недавнего времени в связи с отсутствием органосохраняющего лечения любая стадия инвазивного рака шейки матки приводила к практически полной потере репродуктивной функции женщины, а такие онкологические заболевания, как рак яичников и рак тела матки, и вовсе ассоциировались с полной потерей фертильности.

Таким образом, можно с уверенностью заявлять, что проблема возникновения злокачественных новообразований у женщин репродуктивного возраста обретает не только медицинскую, но и крайне важную социальную значимость, так как влияет на демографический потенциал страны в целом. Данное обстоя-

тельство, безусловно, требовало решения проблемы. Именно поэтому прошлое столетие ознаменовалось становлением такой науки, как репродуктология.

С конца XIX века начали появляться экспериментальные исследования, связанные с получением жизнеспособного потомства у кроликов разных видов. Известные ученые по всему миру — доктор и профессор из Кембриджа W. Heape (1891), ученые Гарвардского университета G. Pincus и E.V. Enzmann, О.В. Красовская из Биологического института им. К.А. Тимирязева (1934), а вслед за ними американский ученый M.C. Chang (1959) и многие другие — смогли выделить яйцеклетки у кроликов, оплодотворить их *in vitro* и осуществить перенос полученных зигот в организм кролика или другого животного [2–4].

В 1948 г. исследователями M. Menken и J. Rock был осуществлен забор ооцитов у пациенток при хирургических вмешательствах в гинекологических стационарах. Из более чем 800 полученных образцов 138 были успешно оплодотворены сперматозоидами *in vitro*, и только в 3 из них наблюдалось дробление. По результатам исследования (J. Rock, 1944) было сделано заключение о невозможности оплодотворения ооцитов человека в культуре [5, 6]. В настоящее время известно, что основоположниками современной методики экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) были ученые из Англии: врач-эмбриолог Роберт Эдвардс и врач акушер-гинеколог Патрик Стептоу [5–7]. На протяжении нескольких лет Эдвардс проводил достаточно успешные экспериментальные исследования на животных, но исследования по созреванию яйцеклеток человека положительного результата не имели. Согласно исследованиям Эдвардса (1965) *in vitro*, были получены результаты, которые показывают, что яйцеклетки человека созревают лишь через 36–37 ч после достижения лютеинизирующим гормоном пикового уровня [7]. С 1968 г. британские ученые начали совместную исследовательскую работу, при этом Патрик Стептоу на тот момент являлся одним из основоположников видеоэндоскопической хирургии. В связи с этим была разработана технология извлечения ооцитов с помощью лапароскопического доступа, и показана ее высокая эффективность. Кроме того, ученые проводили

исследование по определению отрезка менструального цикла, который являлся оптимальным для получения ооцитов с необходимыми характеристиками [5, 6]. Для успешного культивирования эмбрионов ученые провели дополнительные исследования по созданию новых питательных сред [5–7].

Проведенные исследования дали первый положительный результат, и в 1976 г. Эдвардс и Стептоу опубликовали сообщение об успешном переносе эмбриона на стадии морулы, в результате чего возникла долгожданная беременность. Эта беременность, к сожалению, оказалась внематочной [7], в связи с чем данное сообщение не получило должного отклика научной общественности.

Однако уже через 2 года ученые провели успешный перенос эмбриона пациентке Лесли Браун с диагностированным бесплодием трубного генеза, в результате пациентка родила здоровую дочь Луизу. Это был первый успешный опыт применения ЭКО, который дал положительный результат. Необходимо отметить, что спустя четверть века, в 2006 и 2013 гг., Луиза, в свою очередь, родила 2 здоровых мальчиков естественным путем (см. рисунок). Таким образом, за этим событием пристально наблюдала вся медицинская общественность того времени. Успешное родоразрешение Луизы также показало, что дети, зачатые путем вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), абсолютно ничем не отличаются от остальных детей.

Необходимо отметить, что ученые не использовали в своих экспериментах стимуляцию яичников, стараясь предугадать период естественной овуляции, именно поэтому в их работах наблюдалась достаточно высокая частота неудач в отношении извлечения зрелых ооцитов. Для увеличения количества ооцитов на стадии метафазы II (МII) ученые начали использовать кломифена цитрат. В результате применения технологии стимуляции суперовуляции в 1980 г. появился первый ребенок в Австралии, а в 1981 г. — в США.

В России первый ребенок, появившийся при помощи ЭКО, был зарегистрирован в СССР в 1986 г. Родилась девочка, Алена Донцова. В свою очередь, она родила сына в 2007 г., а в 2022 г. стала мамой во 2-й раз.

В данной статье рассматриваются вопросы сохранения репродуктивного потенциала женщин со злокачественными новообразованиями. Именно для решения этих вопросов было создано такое научное направление, как онкофертильность, или онкорепродукция.

Онкофертильность — это новая междисциплинарная область на стыке онкологии и репродуктивной медицины, которая расширяет возможности фертильности для молодых онкологических больных. Исторически достаточно трудно проследить конкретные даты и временные рамки данного направления. Впервые данный термин ввел в употребление доктор Т.К. Woodruff в 2006 г.



Луиза Браун с детьми и мужем. Фото взято из открытых источников
Louise Brown with children and husband. Photo taken from open sources

Знаковым для данного направления стал 2007 г., когда был основан консорциум по онкофертильности, основной целью которого является сохранение фертильности у онкологических больных. Консорциум включает крупнейшие университеты США, а также учреждения-сателлиты. Были открыты отделения онкофертильности в университетах США и Европы, отделение онкофертильности на базе Национального центра онкологии им. Н.Н. Петрова в Санкт-Петербурге.

В 2018 г. Американским обществом клинической онкологии, а в 2020 г. Европейским обществом клинической онкологии впервые были опубликованы рекомендации по сохранению фертильности у онкологических больных [8, 9].

В настоящее время существует достаточное количество методов ВРТ, нацеленных на сохранение фертильности у женщин с онкологическими заболеваниями. Среди них выделяют криоконсервацию эмбрионов и ооцитов, овариальной ткани, созревание яйцеклеток *in vitro* (*in vitro* maturation, IVM), забор ооцитов из экстрагированной овариальной ткани с последующим их дозреванием *in vitro* (ОТО-IVM). Выделяют и вспомогательные методы, главной целью которых является овариальная протекция: использование агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона (аГнРГ), транспозицию яичников, экранирование гонад. У каждого метода есть свои достоинства и недостатки. Также стоит учитывать факт наличия онкологической патологии, которая вносит свои коррективы в использование каждой конкретной методики.

Замораживание ооцитов перестало считаться экспериментальным методом криоконсервации для

сохранения женской фертильности с момента принятия декларации ASRM в 2012 г. [10]. В настоящее время «золотым стандартом» для замораживания любого биологического материала в репродуктологии считается витрификация (стеклование). Процедура подразумевает использование специальных химических веществ — криопротекторов. Они защищают биологический объект от повреждающего действия низких температур, предотвращая образование кристаллов льда и обезвоживание. Затем биологический объект помещают в жидкий азот, в результате чего температура очень быстро снижается (до 20 тыс. град./с), вследствие этого он принимает стеклоподобный вид. При этом точки кристаллизации льда не образуются, благодаря чему биологический материал не повреждается при размораживании, а результаты выживаемости достаточно высоки — до 99 % [11–13].

Криоконсервация ооцитов возможна как в естественном цикле, так и при проведении стимуляции суперовуляции. Однако индукция суперовуляции неизбежно приводит к транзиторному повышению уровня эстрадиола, поэтому данная процедура должна быть однозначно запрещена к применению у женщин с эстрогенчувствительными видами рака (рак молочной железы, рак эндометрия). Текущие исследования также подтверждают негативное гормональное воздействие при раке щитовидной железы, меланоме [14]. В таких случаях используются альтернативные протоколы стимуляции яичников антиэстрогенами (тамоксифен, летрозол) [15–17].

У здоровых женщин коэффициент живорождения на замороженный ооцит составляет 6 % и продолжает неуклонно повышаться благодаря достижениям в протоколах витрификации и программах донации ооцитов. Однако у женщин, больных раком, недостаточно долгосрочных данных о результатах замораживания ооцитов, так как процедура многие годы считалась экспериментальной. В настоящее время опубликовано небольшое количество сообщений о случаях успешного живорождения после размораживания ооцитов, полученных от онкологических больных [18–20].

Метод овариальной протекции путем назначения аГнРГ также зарекомендовал себя как достаточно эффективный, в особенности у больных, получающих противоопухолевое лекарственное лечение. Многочисленные рандомизированные исследования, систематические обзоры и метаанализы показали корреляцию между использованием аГнРГ до и во время химиотерапии и более низкими показателями преждевременного истощения яичников у молодых онкологических больных [21, 22]. Хотя механизм действия аГнРГ и их прямое и косвенное воздействие на яичники в полной мере не изучены, известно, что они подавляют секрецию гонадотропина гипофизом и, следовательно, подавляют функцию яичников. Некоторые

теории предполагают, что при их введении до и во время химиотерапии количество первичных фолликулов, попадающих в растущий пул, уменьшается, что делает их менее чувствительными к гонадотоксической химиотерапии. Другие теории предполагают прямое защитное действие аГнРГ на яичники, включая повышающую регуляцию внутрияичниковых антиапоптотических молекул и защиту стволовых клеток зародышевой линии яичников [23]. Тем не менее есть одно принципиально важное замечание: аГнРГ не защищают яичники от гонадотоксичности, вызванной лучевой терапией. По этой причине нецелесообразно их использование у пациенток, которым предстоит лучевая терапия. Причем интраоперационная лучевая терапия, активно применяющаяся при некоторых локализациях рака, также не является исключением. Степень воздействия ионизирующего излучения на яичники зависит от возраста и подводимой дозы, что, соответственно, укладывается в рамки правила Бергонье—Трибондо. Так, для необратимого подавления функции яичников в возрасте 10 лет требуется 18,4 Гр, а в возрасте 30 лет — уже 14,0 Гр [24].

Транспозиция яичников также является активно используемым методом для сохранения фертильности у женщин, которым предстоит лучевое лечение по поводу злокачественных новообразований. Технически данное пособие может быть выполнено при помощи любого доступа (лапаротомия, лапароскопия, роботизированная хирургия) и подразумевает перемещение яичников из малого таза на 1,5–2,0 см выше гребней подвздошных костей, что позволяет вывести их из зоны лучевой нагрузки [25]. Согласно рекомендациям ASCO, успех от данного вмешательства в отношении протекции яичников и сохранения фертильности является спорным и зависит от нескольких факторов, таких как доза, тип и место облучения органов малого таза, возраст пациентки, а также от того, проводится ли химиотерапия. Существует также вероятность репозиции яичников в их исходное положение во время курса лучевой терапии. Таким образом, данную манипуляцию нецелесообразно применять у пациенток, которым предстоит химиотерапевтическое лечение, а также у тех, кому предстоит лучевая терапия расширенным полем [26].

Еще одним перспективным методом сохранения фертильности у онкологических больных может считаться криоконсервация ткани яичника. Она включает иссечение при помощи лапароскопии или лапаротомии по меньшей мере половины 1 яичника до начала противоопухолевого лечения. Извлеченная ткань должна быть доставлена в течение 24 ч при специальных условиях в криобанк для замораживания опытными специалистами [27, 28]. После получения противоопухолевого лечения и при наличии ремиссии, а также при желании реализовать репродуктивную

функцию замороженную ткань яичника можно заморозить и пересадить обратно той же пациентке (провести аутотрансплантацию). В основном овариальная ткань аутотрансплантируется ортотопически в оставшийся яичник или ложе яичника. В случае тяжелых тазовых спаек или нарушения тазовой сосудистой сети вследствие предыдущего облучения замороженная-размороженная ткань яичника может быть аутотрансплантирована гетеротопически в другие места, такие как подкожное пространство брюшной стенки или предплечья для последующей стимуляции яичников, извлечения яйцеклеток и ЭКО. После успешного замораживания ткани яичников и аутотрансплантации функции яичников могут восстановиться через 2–9 мес после операции и сохраняться годами. После ортотопической аутотрансплантации возможна самопроизвольная беременность, в противном случае может быть проведена последующая стимуляция яичников и процедура ЭКО [28]. Главным достоинством данного метода является то, что он может быть единственным подходящим вариантом для девочек препубертатного возраста [29]. По сравнению с общепринятыми вариантами сохранения фертильности у женщин (замораживанием эмбрионов и яйцеклеток) замораживание ткани яичников и аутотрансплантация не требуют предварительной стимуляции яичников и не откладывают лечение рака. Более того, этот вариант также может восстановить как эндокринную, так и репродуктивную функцию яичников после лечения рака [30].

Несмотря на свою перспективность, аутотрансплантация овариальной ткани у онкологических больных вызывает серьезную озабоченность специалистов из-за возможного заражения ткани яичников злокачественными клетками в случае карцином яичников или злокачественных новообразований, которые могут давать метастазы в яичники (рак желудка, кишечника, молочной железы). Согласно нескольким исследованиям, систематическим обзорам и метаанализам, оценивающим риск рецидива после данной процедуры, аутотрансплантация замороженной-размороженной ткани яичников должна быть абсолютно противопоказана при всех типах рака яичников и лейкозах (высокий риск), в то время как ее проведение при злокачественных новообразованиях молочной железы, костей и соединительной ткани является вопросом дискуссии (умеренный риск), так же как и при неходжкинских лимфомах и раке желудочно-кишечного тракта (умеренный риск) [31–33].

В связи с этим в настоящее время активно используется метод IVF, который в 2021 г. перешел из разряда экспериментальных в реальную клиническую практику [34]. Его преимущественное использование обусловлено целым рядом достоинств наряду с отсутствием существенных недостатков. Незрелые ооциты могут быть получены непосредственно из экстрагиро-

ванной ткани яичника. Клинически, когда стимуляция яичников невозможна, проводится извлечение незрелых ооцитов из нестимулированных яичников с помощью обычного трансвагинального доступа под контролем ультразвука. Извлеченные незрелые ооциты следует дополнительно культивировать *in vitro* в течение 24–48 ч в питательной среде определенного состава (фоллитропин альфа, хорионический гонадотропин человека, сывороточный альбумин), чтобы они дозрели до стадии МII для дальнейшего оплодотворения или витрификации [35]. Хотя этот вариант технически сложен, он выполним для всех пациенток, включая девочек препубертатного возраста. Вдобавок к этому он не требует обязательной стимуляции перед извлечением ооцитов, что определяет применение данной методики у пациенток с раком молочной железы с экспрессией эстрогеновых рецепторов, а также у женщин со злокачественными новообразованиями репродуктивной системы. Многие исследования показали отсутствие значимого эффекта модифицированного менструального цикла перед процедурой получения ооцитов, однако это касалось лишь показателей успешного живорождения [36–38].

Существуют различные протоколы IVF, в некоторых из них подразумевается введение фолликулостимулирующего гормона с целью получения ооцитов с наивысшим потенциалом развития из более крупных антральных фолликулов и/или введение хорионического гонадотропина человека для увеличения доли ооцитов в стадии МII. Каждый протокол применяется в конкретном клиническом случае, тем не менее многие клиницисты предпочитают воздерживаться от дополнительной стимуляции и проводить забор из нестимулированных яичников методом трансвагинальной пункции.

Существуют клинические ситуации, при которых противопоказаны любые инвазивные манипуляции с тканью яичников (рак яичников или метастазы в них). В таких случаях вариантом сохранения репродуктивной функции женщины является ОТО-IVF. Впервые данную методику применили A. Revel и соавт. (2004), которые провели забор антральных фолликулов из удаленных яичников у пациентки с карциномой эндометрия [39].

С целью повышения потенциала полученных ооцитов, а следовательно, и качества эмбрионов была разработана методика САРА-IVF. Доказано, что созревание ооцитов является достаточно сложным процессом, так как проходит как ядерное, так и цитоплазматическое созревание. Созревание ядра состоит из конденсации хромосом, их сегрегации, тогда как созревание цитоплазмы включает перераспределение органелл и динамические изменения в нитях цитоскелета. Более низкое качество созревших *in vitro* яйцеклеток связано с асинхронным созреванием

цитоплазмы и ядра. *In vivo* остановка мейоза обеспечивает необходимое для созревания цитоплазмы время, которое возобновляется после повышения уровня лютеинизирующего гормона [40]. При созревании *in vitro* важна коммуникация гранулезных клеток с ооцит-кумуляными комплексами. Гранулезные клетки секретируют определенные факторы, среди которых натрийуретические пептиды С-типа (CNP). CNP играют роль ингибитора созревания, поддерживающего остановку мейоза. В ответ на всплеск лютеинизирующего гормона мейоз возобновляется за счет снижения экспрессии CNP. Когда незрелые яйцеклетки выделяют и культивируют *in vitro*, яйцеклетки спонтанно возобновляют мейоз, поскольку теряется ингибирующая среда. Было показано, что культивирование ооцит-кумуляными комплексами в средах, содержащих эти секретируемые CNP, улучшает эффективность IVM у человека, тем самым поддерживая роль CNP в остановке мейоза [40].

В настоящее время методика двухфазного IVM, или CAPA-IVM, является более предпочтительной. У пациенток со злокачественными новообразованиями различных локализаций, по данным исследования Н. Creux и соавт. (2018), при применении классического метода IVM показатели созревания ооцитов составили около 80 %, при этом частота возникновения беременности при переносе эмбриона, полученного данным методом, — 18–30 %, что сопоставимо с данными, характерными для здоровых женщин. При использовании ОТО-IVM показатели созревания ооцитов составляют 50 %, а клинические показатели беременности — 15 % [40]. Применение CAPA-IVM позволяет нивелировать различия в статистических данных между этими 2 методиками [40–43].

Начало развития программ онкофертильности в Томской области началось с применения стандартных подходов ВРТ у пациенток с онкологическими заболеваниями. Пионерами в данной отрасли стали крупные федеральные центры, в настоящее время — ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России) и Научно-исследовательский институт онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук». В результате их сотрудничества с 2016 г. по настоящее время рутинные методы ВРТ (криоконсервация гамет и эмбрионов) проведены более чем 30 супружеским парам, и на свет появились 5 живых здоровых детей. Более половины витрифицированного материала до сих пор находится в криохранилище центра ВРТ ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России и ожидает потенциальных родителей, заканчивающих лечение онкопатологии.

Перспективными направлениями развития программ онкофертильности у женщин, как уже было

сказано ранее, являются методы ВРТ, основанные на получении незрелых половых клеток из нестимулированных яичников и/или удаленных гонад при проведении хирургического лечения онкологических заболеваний женской репродуктивной системы.

В феврале 2022 г. в центре ВРТ ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России была впервые выполнена процедура доразивания незрелых ооцитов *in vitro*, полученных из вторичных фолликулов (программа IVM), а через несколько месяцев — первая процедура получения ооцитов из ткани удаленного яичника (ОТО-IVM). В настоящее время количество программ IVM и ОТО-IVM увеличивается каждый месяц, и указанные методы ВРТ проведены 37 пациенткам и супружеским парам (IVM — 32 программы, ОТО-IVM — 5 программ). В результате проведенных программ всего было получено 223 ооцит-кумуляных комплекса, доля дегенеративных ооцитов составила 35,9 %. Эффективность дозревания полученных незрелых ооцитов до стадии метафазы II составила 75,2 %. Только в 8 случаях «субстрата» (ооцитов в стадии МII) для дальнейшего использования в рутинных процедурах ЭКО не выявлено. Из 105 зрелых ооцитов витрифицировано 75. Пять пациенток приняли решение об оплодотворении зрелых ооцитов (30 ооцитов в стадии МII). Им была проведена процедура интрацитоплазматической инъекции сперматозоида в ооцит. Культивирование эмбрионов проводилось до 5–6 сут. В результате манипуляций было получено 13 эмбрионов у 3 пациенток, у 2 пациенток эмбрионы остановились в развитии. Всем blastocysts хорошего качества была проведена процедура биопсии трофобласта для предимплантационного генетического тестирования на анеуплоидию. Десять биоптатов были отправлены на исследование. Проведенный анализ показал, что эуплоидными являются 8 эмбрионов из 10.

Из всех проведенных процедур одним из самых запоминающихся случаев является случай пациентки с раком молочной железы в ремиссии, которая обратилась в центр ВРТ для сохранения своего биологического материала перед курсами полихимиотерапии в связи с обнаружением объемного новообразования в позвоночнике. Пациентке был проведен протокол IVM, в котором получили 2 ооцита. Обе клетки культивировали в среде и через 30 ч получили 2 ооцита в стадии МII. Была проведена процедура интрацитоплазматической инъекции сперматозоида в ооцит, получено 2 зиготы. На 5-е сутки получено 2 эмбриона хорошего качества, которым проведена биопсия трофобласта. В результате предимплантационного генетического тестирования у обоих эмбрионов не выявлено анеуплоидии, а также оба эмбриона оказались разнополыми. В настоящее время пациентка проходит курс полихимиотерапии, по окончании которого будет решаться вопрос о переносе криоконсервированных эмбрионов.

Таким образом, именно технология IVМ является наиболее оптимальной в отношении сохранения и реализации репродуктивной функции у онкологических больных. Одними из немногих ее недостатков являются

высокая стоимость и сложность лабораторного контроля и культивирования ооцитов, что, несомненно, требует специалистов с высокой квалификацией и соответствующим опытом.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2020 году. Заболеваемость и смертность. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М., 2021. Malignant neoplasms in Russia in 2020. Morbidity and mortality. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzadova. Moscow, 2021. (In Russ.).
2. Heape W. Preliminary note on the transplantation and growth of mammalian ova within a uterine foster-mother. *Proc Roy Soc* 1891;48:457–8.
3. Pincus G., Enzmann E.V. Can mammalian eggs undergo normal development *in vitro*? *Proc Nat Acad Sci USA* 1934;20:121–4.
4. Красовская О.В. Оплодотворение яйца кролика *in vitro*. Архив анатомии, гистологии и эмбриологии 1934;13(2):327–42. Krasovskaya O.V. Fertilization of a rabbit egg *in vitro*. *Arkhiv anatomii, gistologii i embriologii* = *Archives of Anatomy, Histology and Embryology* 1934;13(2):327–42. (In Russ.).
5. Rock J., Menkin M.F. *In vitro* fertilization and cleavage of human ovarian eggs. *Science* 1944;100:105–7.
6. Edwards R.G. Maturation *in vitro* of human ovarian oocytes. *Lancet* 1965;2(7419):926–9. DOI: 10.1016/s0140-6736(65)92903-x
7. Steptoe P.C., Edwards R.G. Preimplantation of a human embryo with subsequent tubal pregnancy. *Lancet* 1976;3:880–2.
8. Lambertini M., Peccatori F.A., Demeestere I. et al. Fertility preservation and post-treatment pregnancies in post-pubertal cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2020;31(12):1664–78. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.09.006
9. Practice Committees of the American Society for Reproductive Medicine and the Society for Assisted Reproductive Technology. Mature oocyte cryopreservation: A guideline. *Fertil Steril* 2013;99(1):37–43. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2012.09.028
10. Gunnala V., Schattman G. Oocyte vitrification for elective fertility preservation: The past, present, and future. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2017;29(1):59–63. DOI: 10.1097/GCO.0000000000000339
11. De Munck N., Vajta G. Safety and efficiency of oocyte vitrification. *Cryobiology* 2017;78:119–27. DOI: 10.1016/j.cryobiol.2017.07.009
12. Levi-Setti P.E., Patrizio P., Scaravelli G. Evolution of human oocyte cryopreservation: Slow freezing versus vitrification. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2016;23(6):445–50. DOI: 10.1097/MED.0000000000000289
13. Чернышова А.Л., Коломиец Л.А., Черняков А.А. и др. Особенности течения меланомы на фоне беременности. Вопросы онкологии 2023;69(2):322–7. DOI: 10.37469/0507-3758-2023-69-2-322-327 Chernyshova A.L., Kolomiets L.A., Chernyakov A.A. et al. Features of the course of melanoma during pregnancy. *Voprosy onkologii* = *Oncology Issues* 2023;69(2):322–7. (In Russ.). DOI: 10.37469/0507-3758-2023-69-2-322-327
14. Meirou D., Raanani H., Maman E. et al. Tamoxifen co-administration during controlled ovarian hyperstimulation for *in vitro* fertilization in breast cancer patients increases the safety of fertility-preservation treatment strategies. *Fertil Steril* 2014;102(2):488–495.e3. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2014.05.017
15. 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;100(6):1681–1865.e1. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2013.08.030
16. Revelli A., Porcu E., Levi Setti P.E. et al. Is letrozole needed for controlled ovarian stimulation in patients with estrogen receptor-positive breast cancer? *Gynecol Endocrinol* 2013;29(11):993–6. DOI: 10.3109/09513590.2013.819083
17. Alvarez M., Solé M., Devesa M. et al. Live birth using vitrified-warmed oocytes in invasive ovarian cancer: Case report and literature review. *Reprod Biomed Online* 2014;28(6):663–8. DOI: 10.1016/j.rbmo.2014.02.010
18. Tian Y., Liang Y., Yang X. Successful delivery after *in vitro* fertilization-embryo transfer in a woman with metachronous primary cancer of ovary and endometrium: A case report. *BMC Pregnancy Childbirth* 2023;23(1):677. DOI: 10.1186/s12884-023-05973-z
19. Porcu E., Cipriani L., Dirodi M. et al. Successful pregnancies, births, and children development following oocyte cryostorage in female cancer patients during 25 years of fertility preservation. *Cancers (Basel)* 2022;14(6):1429. DOI: 10.3390/cancers14061429
20. Wang C., Chen M., Fu F., Huang M. Gonadotropin-releasing hormone analog cotreatment for the preservation of ovarian function during gonadotoxic chemotherapy for breast cancer: A meta-analysis. *PLoS One* 2013;8(6):e66360. DOI: 10.1371/journal.pone.0066360
21. Del Mastro L., Ceppi M., Poggio F. et al. Gonadotropin-releasing hormone analogues for the prevention of chemotherapy-induced premature ovarian failure in cancer women: Systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Cancer Treat Rev* 2014;40(5):675–83. DOI: 10.1016/j.ctrv.2013.12.001
22. 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
23. Du Z., Qu H. The relationship between ovarian function and ovarian limited dose in radiotherapy postoperation of ovarian transposition in young patients with cervical cancer. *Cancer Med* 2017;6(3):508–15. DOI: 10.1002/cam4.924
24. Moawad N.S., Santamaria E., Rhoton-Vlasak A., Lightsey J.L. Laparoscopic ovarian transposition before pelvic cancer treatment: Ovarian function and fertility preservation. *J Minim Invasive Gynecol* 2017;24(1):28–35. DOI: 10.1016/j.jmig.2016.08.831
25. Oktay K., Harvey B.E., Partridge A.H. et al. Fertility preservation in patients with cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2018;36(19):1994–2001. DOI: 10.1200/JCO.2018.78.1914
26. 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):750–62. DOI: 10.1093/humrep/dew007
27. Fasano G., Dechène J., Antonacci R. et al. Outcomes of immature oocytes collected from ovarian tissue for cryopreservation in adult and prepubertal patients. *Reprod Biomed Online* 2017;34(6):575–82. DOI: 10.1016/j.rbmo.2017.03.007
28. Salama M., Isachenko V., Isachenko E. et al. Updates in preserving reproductive potential of prepubertal girls with cancer: Systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016;103:10–21. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2016.04.002

29. Bahroudi Z., Zarnaghi M.R., Izadpanah M. et al. Review of ovarian tissue cryopreservation techniques for fertility preservation. *J Gynecol Obstet Hum Reprod* 2022;51(2):102290. DOI: 10.1016/j.jogoh.2021.102290
30. Salama M., Anazodo A., Woodruff T.K. Preserving fertility in female patients with hematological malignancies: A multidisciplinary oncofertility approach. *Ann Oncol* 2019;30(11):1760–75. DOI: 10.1093/annonc/mdz284
31. Dolmans M.M., von Wolff M., Poirot C. et al. Transplantation of cryopreserved ovarian tissue in a series of 285 women: A review of five leading European centers. *Fertil Steril* 2021;115(5):1102–15. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2021.03.008
32. Vo K.C.T., Kawamura K. Female oncofertility: Current understandings, therapeutic approaches, controversies, and future perspectives. *J Clin Med* 2021;10(23):5690. DOI: 10.3390/jcm10235690
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. De Vos M., Grynberg M., Ho T.M. et al. Perspectives on the development and future of oocyte IVM in clinical practice. *J Assist Reprod Genet* 2021;38(6):1265–80. DOI: 10.1007/s10815-021-02263-5
35. Sonigo C., Le Conte G., Boubaya M. et al. Priming before *in vitro* maturation cycles in cancer patients undergoing urgent fertility preservation: A randomized controlled study. *Reprod Sci* 2020;27:2247–56.
36. Reavey J., Vincent K., Child T., Granne I.E. Human chorionic gonadotropin priming for fertility treatment with *in vitro* maturation. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;11:CD008720.
37. Ho V.N.A., Pham T.D., Le A.H. et al. Live birth rate after human chorionic gonadotropin priming *in vitro* maturation in women with polycystic ovary syndrome. *J Ovarian Res* 2018;11:70.
38. Revel A., Safran A., Benshushan A. et al. *In vitro* maturation and fertilization of oocytes from an intact ovary of a surgically treated patient with endometrial carcinoma: Case report. *Hum Reprod* 2004;19(7):1608–11. DOI: 10.1093/humrep/deh241
39. De Roo C., Tilleman K. *In vitro* maturation of oocytes retrieved from ovarian tissue: outcomes from current approaches and future perspectives. *J Clin Med* 2021;10(20):4680. DOI: 10.3390/jcm10204680
40. Creux H., Monnier P., Son W.Y., Buckett W. Thirteen years' experience in fertility preservation for cancer patients after *in vitro* fertilization and *in vitro* maturation treatments. *J Assist Reprod Genet* 2018;35(4):583–92.
41. Yunusova N.V., Kondakova I.V., Kolomiets L.A. et al. Molecular targets for the therapy of cancer associated with metabolic syndrome (transcription and growth factors). *Asia-Pacific J Clin Oncol* 2018;14(3):134–40. DOI: 10.1111/ajco.12780
42. Чернышова А.Л., Коломиец Л.А., Синилкин И.Г. и др. Оптимизация подходов к выбору объема хирургического лечения у больных раком шейки матки (роль исследования сторожевых лимфоузлов). *Вопросы онкологии* 2016;62(6):807–11. Chernyshova A.L., Kolomiets L.A., Sinilkin I.G. et al. Optimization of approaches to choosing the scope of surgical treatment in patients with cervical cancer (the role of the study of sentinel lymph nodes). *Voprosy onkologii = Oncology Issues* 2016;62(6):807–11. (In Russ.).
43. Онкогинекология: национальное руководство. Под ред. А.Д. Каприна, Л.А. Ашрафяна, И.С. Стилиди. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. 384 с. DOI: 10.33029/9704-5329-2-ONR-2019-1-384 Gynecological oncology: national guidelines. Ed. by A.D. Kaprin, L.A. Ashrafyan, I.S. Stilidy. Moscow: GEOTAR-Media, 2019. 384 p. (In Russ.). DOI: 10.33029/9704-5329-2-ONR-2019-1-384

Вклад авторов

И.А. Петров: формулировка концепции статьи, курация больных, анализ полученных результатов, написание статьи;
Е.О. Чуркин: формулировка концепции статьи, написание статьи, внесение критически ценных замечаний;
Я.И. Архипова: работа с литературой, перевод иностранных источников, написание статьи;
А.Л. Чернышова: формулировка концепции статьи, написание статьи, работа с литературой, внесение критически ценных замечаний;
А.А. Черняков: перевод иностранных источников, написание статьи;
Н.В. Севостьянова: обзор литературы, перевод иностранных источников.

Authors' contributions

I.A. Petrov: formulation of the concept of the article, supervision of patients, analysis of the results obtained, writing the article;
E.O. Churkin: formulation of the concept of the article, writing the article, making critical comments;
Ya.I. Arkhipova: work with literature, translation of foreign literature, writing the article;
A.L. Chernyshova: formulating the concept of the article, writing the article, work with literature, making critical comments;
A.A. Chernyakov: translation of foreign literature, writing the article;
N.V. Sevostyanova: literature review, translation of foreign literature.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 02.12.2023. **Принята к публикации:** 02.02.2024.

Article submitted: 02.12.2023. **Accepted for publication:** 02.02.2024.