

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-3s1-42-48>

## Современные возможности сохранения фертильности у пациенток молодого возраста. Взгляд онколога

А. А. Пароконная

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

**Для корреспонденции:** Анастасия Анатольевна Пароконная [ANAPAR1@yandex.ru](mailto:ANAPAR1@yandex.ru)

В последние годы в онкологии с внедрением новых методов комплексного лечения отмечается значительное увеличение продолжительности жизни пациентов. При этом большинство используемых методов лечения потенциально гонадотоксичны и приводят к преждевременной недостаточности яичников, и соответственно к потере фертильности и способности к деторождению у молодых женщин. На момент постановки диагноза все больше пациенток задают вопросы о снижающим фертильность действии лекарственной терапии, радиотерапии, хирургических вмешательств. Недостаточная информированность онкологов и незаинтересованность в изучении вопросов, связанных с потерей репродуктивной функции, нежелание обсуждать вопросы репродукции и после лечения, приводят к психологическому стрессу и зачастую к отказу от предлагаемых вариантов терапии. Целью данной статьи является информирование онкологов о современных методах сохранения фертильности для возможности проведения ознакомительной беседы с пациентками молодого возраста перед планируемым лечением.

**Ключевые слова:** онкология, репродукция, беременность, криоконсервация, фертильность.

**Для цитирования:** Пароконная А.А. Современные возможности сохранения фертильности у пациенток молодого возраста. Взгляд онколога. Злокачественные опухоли 2024;14(3s1):42–48. DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-3s1-42-48>

### Введение

В 1996 году было отмечено появление нового направления в медицине, названного «Онкофертильность». На сегодняшний день основной задачей направления является развитие междисциплинарного сотрудничества онкологов и специалистов репродуктивной медицины. Целью сотрудничества является объединение усилий по сохранению репродуктивной функции у онкологических пациентов. Необходимость создания подобного направления определена фактом увеличения числа пациентов молодого возраста с эффективно проведенным лечением онкологического заболевания, с благоприятным прогнозом болезни, но при этом не успевших реализовать детородную функцию до постановки диагноза. Риск бесплодия, связанный с гонадотоксичностью используемых препаратов и методов, может вызвать тяжелый психологический стресс и даже влиять на решения пациентов отказаться от предлагаемых вариантов лечения. В связи с актуальностью проблемы сохранения репродуктивных возможностей различные общества и экспертные комитеты, такие как Европейское общество медицинской онкологии (ESMO), Европейское общество репродуктивной медицины (ESHRE), Американское общество клинической онкологии (ASCO) и другие, включили рекомендации по сохранению фертильности в свои руководства [1–3].

Отечественные рекомендации по сохранению фертильности у онкологических пациентов до настоящего времени не разработаны. Тем не менее, все чаще к онколо-

гам обращаются молодые женщины с вопросом о возможности сохранить детородную функцию до начала лечения. Однако, недостаток информации по данной проблеме приводит порой к отказу онколога обсуждать с пациенткой данную тему. В нашей статье в краткой форме изложена основная информация по вопросам онкофертильности, которая, возможно поможет онкологам в их работе.

### Влияние методов лечения онкологического заболевания на функцию яичников и фертильность

Гонадотоксичное влияние химиотерапии и радиотерапии зависит от типа препарата, дозы, продолжительности воздействия, овариального резерва и возраста пациентки. Эффект цитостатиков может варьировать от минимального воздействия на яичники, до полной их атрофии. Цитостатики нарушают нормальный клеточный цикл, что приводит к повреждению ДНК и окислительному стрессу как в соматических, так и в половых клетках. Наибольшее воздействие оказывается на растущие фолликулы и в меньшей степени на примордиальные фолликулы. Уменьшение количества растущих фолликулов приводит к снижению факторов роста далее следует привлечение активно растущих фолликулов и уменьшение количества примордиальных фолликулов. Стромальные кровеносные сосуды также подвергаются фиброзу, что еще больше способствует повреждению яичников [4–6].

## Препараты

Различные препараты, используемые при химиотерапии, повреждают гонады в разной степени. В табл. 1 представлен приблизительный расчетный риск потери фертильности, связанный с различными цитостатиками [7–10]. Имеются ограниченные данные о влиянии моноклональных антител и таргетной терапии на функцию гонад и овариальный резерв [11–12].

**Таблица 1. Риск потери фертильности при использовании различных средств противоопухолевой лекарственной терапии.**

Низкий риск < 20%	Средний риск 20–80%	Высокий риск > 80%	Риск не оценен
Винкристин	Карбоплатин	Циклофосфамид	Таксаны
Метотрексат	Цисплатин	Ифосфамид	Моноклональные антитела (трастузумаб, бевацизумаб, цетуксимаб)
Блеомицин	Доксорубицин	Бусульфан	Ингибиторы тирозинкиназы (эрлотиниб, иматиниб)
Меркаптопурин		Мелфалан	
Фторурацил		Прокарбазин	
Винбластин		Хлорамбуцил	
Тамоксифен		Хлорметин	

## Возраст

Шансы на восстановление менструального цикла после вызванной химиотерапией аменореи, выше у женщин моложе 40 лет, чем у пациенток старшего возраста. Средняя распространенность нарушения функции яичников среди женщин, получающих алкилирующие препараты, составляет 40% для женщин до 40 лет и около 80% для женщин старше 40 лет. Медиана времени до наступления яичниковой недостаточности в более молодой возрастной группе составляет от 6 до 16 месяцев, а среди женщин старшего возраста — от 2 до 4 месяцев [13–15].

## Влияние эндокринной терапии на фертильность

Как показано во многих исследованиях, тамоксифен независимо связан со снижением вероятности восстановления менструаций и более длительным периодом аменореи, если его назначают после адъювантной или неoadъювантной химиотерапии [16–18]. Тем не менее у пациенток, получающих тамоксифен, средняя концентрация антимюллера гормона (АМГ) была стабильно выше, чем у тех, кто не принимал препарат. Количество антральных фолликулов у тех, кто получал тамоксифен, было выше чем у тех, кто его не получал. Высказано пред-

положение, что отмечаемая сниженная частота рождения детей среди тех, кто принимает тамоксифен, может быть связана с более коротким репродуктивным периодом, а не со сниженной функцией яичников. Данных о влиянии ингибиторов ароматазы на фертильность мало. Использование экземестана с aГнРг в сравнении с тамоксифеном дает комбинацию, которая вызывает большее количество гормональных и связанных с сексуальной функцией побочных эффектов, особенно в первые 2 года лечения, но потенциальное отдаленное влияние на фертильность пока не известно [19].

## Влияние лучевой терапии на функцию яичников и фертильность

Ионизирующее излучение вызывает повреждение ДНК фолликулов, что может привести к снижению овариального резерва. Естественное уменьшение количества фолликулов может ускоряться под воздействием ионизирующего излучения, что приводит к снижению выработки гормонов. Снижение уровня эстрогена приводит к дисфункции и преждевременной менопаузе. Примордиальные фолликулы более устойчивы к излучению по сравнению с растущими фолликулами. Степень воздействия ионизирующего излучения на яичники зависит от возраста и подводимой дозы. Так, для необратимого подавления функции яичников в возрасте 10 лет требуется 18,4 Гр, а в возрасте 30 лет — уже 14,0 Гр. Низкая доза  $\leq 2$  Гр способствует уничтожению не менее половины незрелых ооцитов. Доза 25–50 Гр может вызвать бесплодие у большинства женщин старше 40 лет [20–22].

## Фертильность у пациенток с мутацией гена BRCA1

Исследования показали, что мутации в генах BRCA1 связаны со снижением овариального резерва, соответственно проведение химиотерапии повышает риск преждевременной недостаточности яичников по сравнению с пациентками без мутаций. В некоторых исследованиях показано, что менопауза у женщин с мутацией гена BRCA1 наступает раньше, кроме того у этих женщин отмечается тенденция к более низким уровням АМГ, сниженной «плотности» фолликулов и более высокой частотой двунитевых разрывов в ДНК, что в свою очередь играет критическую роль в старении яичников. Однако данные исследований остаются противоречивыми [23–26].

## Консультация специалиста по репродуктивной медицине перед началом лечения онкологического заболевания

Несмотря на опубликованные еще в 2006 году рекомендации ASCO по консультированию в области сохранения фертильности (8), врачи все еще направляют к репродуктологу не более 50% молодых пациентов. Задача репродуктолога совместно с онкологом оценить риски бесплодия, шансы на зачатие в будущем и безопасные

способы сохранения фертильности при активном желании пациентки и благоприятном прогнозе заболевания. Врачам может быть сложно понять, насколько важно сохранение фертильности для их пациентов, если они сами не спросят об этом у больной, поскольку многие пациентки могут и не поднимать эту тему. Происходит это в результате различных факторов: они могут быть подавлены и сосредоточены исключительно на диагнозе рака, они могут не знать о потенциальных рисках потери фертильности. Многие обеспокоены тем, что использование методов сохранения фертильности задержит начало их лечения и ухудшит прогноз болезни.

К проблемам, которые препятствуют решению онколога направить пациентку к специалисту по репродукции можно отнести: недостаточное «информационное взаимодействие» между специалистами по сохранению фертильности и онкологом; высокая стоимость и отсутствие покрытия медицинским страхованием процедур, связанных с репродукцией; опасения самого врача по поводу отсрочки начала лечения; страх пациентки перед негативным влиянием гормональной стимуляции суперовуляции; культурные различия и религиозные соображения. Тем не менее, предложенные рекомендации предполагают как можно более раннее (до начала любого вида лечения) информирование пациентов о возможной потере фертильности. Обсуждение может в конечном итоге уменьшить стресс и улучшить качество жизни больных [27–28].

Повторное обсуждение вопросов репродукции и/или направление к репродуктологу могут потребоваться, когда пациентка вернется после завершения терапии и попросит рассмотреть возможность достижения последующей беременности. Все обсуждения на эту тему следует задокументировать в медицинской карте. Подчеркнем, что у этой категории больных отсутствует возможность использования методов сохранения фертильности за счет государственного финансирования, о чем необходимо предупреждать пациенток.

### Методы сохранения фертильности

На сегодняшний день существует широкие возможности по использованию методов вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) для сохранения генетического материала. Среди них криоконсервация ооцитов, эмбрионов, ткани яичников. В последующем гаметы и эмбрионы могут быть использованы для осуществления отсроченного деторождения путем переноса полученных эмбрионов самой пациентке или в программе суррогатного материнства. Рассматриваются также возможности использования метода созревания ооцитов *in vitro* (*in vitro* maturation, метод IVM), Дополнительным методом сохранения репродуктивной функции рассматривается метод фармакопротекции агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона (аГнРГ). Применяются хирургические методики транспозиции яичников, экранирование — защита гамет перед радиотерапией. Криоконсервация эмбрионов

и ооцитов — стандартные методы сохранения фертильности у женщин с онкологическим диагнозом [29].

В настоящее время доступны два различных метода криоконсервации: медленное замораживание и витрификация. Процедура медленного замораживания была разработана первой: при использовании этого метода яйцеклетки постепенно замораживаются с низкой концентрацией криопротекторных веществ, что минимизирует как структурные повреждения, так и образование внутриклеточного льда. При витрификации используются более высокие концентрации криопротекторов и выполняется «сверхбыстрое» охлаждение.

Ожидается, что при витрификации выживаемость яйцеклеток и частота оплодотворения будут выше, поскольку не возникают структурные повреждения, вызванные образованием кристаллов льда. На сегодняшний день недостаточно долгосрочных данных о результатах замораживания и размораживания ооцитов. Яйцеклетки чрезвычайно чувствительны к температурному и осмотическому «шоку» при оттаивании, что ограничивает применение этого метода также широко, как криоконсервацию эмбрионов. Сообщений об успешной беременности после размораживания яйцеклеток немного [30–32]. Большинство доступных данных о беременностях, полученных с помощью размораживания эмбрионов или яйцеклеток, получены от женщин, не имеющих онкологический диагноз. Частота наступления беременности после размораживания эмбрионов сильно зависит от возраста и колеблется от более чем 40% у женщин моложе 35 лет до менее чем 20% у женщин старше 40 лет. Количество сохраненных яйцеклеток или эмбрионов является еще одним фактором, который сильно влияет на результаты. У онкологических больных может быть более слабая реакция на стимуляцию яичников и получение меньшего количества ооцитов по сравнению с женщинами того же возраста, участвовавших в программе ЭКО.

### Использование метода стимуляции суперовуляции при онкологическом диагнозе

Получение ооцитов для криоконсервации возможно как в естественном цикле (т. е. забору подлежит одна созревшая яйцеклетка), так и при проведении стимуляции суперовуляции (получается большее количество клеток в одном цикле). В стандартных программах ЭКО для криоконсервации яйцеклеток или эмбрионов доступны различные протоколы с различными препаратами и дозировками. Однако, при проведении стимуляции у онкологических больных следует учитывать два вопроса, связанных с безопасностью метода: первый — возможную задержку начала лечения, и второй — возможное негативное влияние стимуляции яичников на течение заболевания у пациенток с гормоночувствительными опухолями. В последние годы был разработан протокол «контролируемой» стимуляции в режиме “random-start», который позволяет начать стимуляцию практически в любой момент менструального цикла, не дожидаясь фолликулярной фазы, и соответственно не откладывать химио-лучевую терапию более

чем на 14 дней. Применяются также альтернативные протоколы с использованием антиэстрогенов и ингибиторов ароматазы (тамоксифен, летрозол,) для снижения риска воздействия высоких уровней эстрадиола во время стимуляции. Антиэстрогены способны опосредованно инициировать секрецию гипофизом ФСГ, стимулирующего фолликулогенез в яичниках. Эти препараты по механизму действия являются непрямыми индукторами, подобными кломифену цитрату (синтетический нестероидный антиэстроген), применяемого на начальном этапе программы ЭКО. Использование ингибиторов ароматазы в качестве альтернативной стимуляции считается одним из самых перспективных направлений BPT у больных раком молочной железы. В относительно небольших исследованиях не было выявлено снижения качества собранных яйцеклеток и эмбрионов, а частота наступления беременности была такой же, как и в контрольной группе, проходящей ЭКО, если использовался протокол «контролируемой» стимуляции. Проведенные в последние годы исследования демонстрируют безопасность как проведения контролируемой стимуляции суперовуляции, так и переноса материала после лечения. Данные процедуры не связаны с ухудшением прогноза в том числе и у пациенток с гормоноположительными опухолями в анамнезе и у пациенток с мутациями генов BRCA1/2 [33–36].

#### Метод IVM

Чтобы избежать использования этапа контролируемой стимуляции суперовуляции, возможна криоконсервация незрелых яйцеклеток, созревающих *in vitro* (метод IVM — *in vitro* maturation). Ооциты отбираются без гормональной стимуляции или с короткой стимуляцией продолжительностью 3–5 дней. Собранные незрелые ооциты затем могут быть криоконсервированы после созревания *in vitro* или криоконсервированы на стадии незрелости, а затем созревают *in vitro* после размораживания перед оплодотворением. Этот метод следует считать все еще экспериментальным [30].

#### Метод криоконсервации овариальной ткани

Хотя криоконсервация тканей яичников всё ещё является экспериментальной стратегией, она может быть предложена отдельным пациенткам. И уже есть сообщения об успешных беременностях. В частности, этот метод является единственным доступным способом сохранения фертильности у девочек в препубертатном возрасте, которые готовятся к химиотерапии. Основным преимуществом этого метода перед криоконсервацией яйцеклеток или эмбрионов является его «быстрое выполнение». Требуется всего несколько дней. Забор ткани выполняется с помощью лапароскопии, которая может быть запланирована в ближайшее время после постановки диагноза, или во время лапаротомии, если это необходимо в лечебном процессе. Эта методика

может быть выполнена в любое время менструального цикла и не требует гормональной стимуляции. По этим причинам криоконсервация ткани яичников может быть предложена пациенткам, которые не могут отложить начало противоопухолевого лечения. В последующем размороженная овариальная ткань может быть использована для реимплантации или для выделения ооцитов для дальнейшего использования. Забор ткани яичников может быть также успешно проведён и после нескольких циклов химиотерапии благодаря тому, что значительное количество примордиальных фолликулов всё ещё сохраняется в корковом слое яичника. Полученная ткань доставляется в течение 24 часов в криобанк для криоконсервации. Успех криоконсервации ткани яичников в значительной степени зависит от овариального резерва пациентки. По этой причине пациентки старше 40 лет или со сниженным овариальным резервом не являются подходящими кандидатами для этой методики. Существуют опасения, связанные с теоретической возможностью реимплантации «пораженной опухолевыми клетками» ткани яичника хотя до сих пор не было сообщений о рецидиве. Согласно нескольким систематическим обзорам и мета-анализам, оценивающим риск рецидива после аутотрансплантации ткани яичников, определены абсолютные противопоказания при всех типах рака яичников и лейкозах. Предметом дискуссии является использование метода при раке молочной железы, костей и соединительной ткани, а также при неходжкинских лимфомах и раке желудочно-кишечного тракта [37–40].

#### Фармакопротекция репродуктивной функции

В настоящее время использование агониста гонадотропин-рилизинг-гормона (аГнРГ) одновременно с химиотерапией является единственным доступным фармакологическим методом сохранения функции яичников. Существуют теории, объясняющие защитное действие препаратов. Одна из них предполагает, что при введении аГнРГ количество первичных фолликулов, попадающих в растущий пул, уменьшается. Соответственно во время проводимой химиотерапии число повреждаемых (преимущественно растущих клеток) уменьшается. Есть также предположения о возможно прямом защитном действии аГнРГ на яичники, включая защиту стволовых клеток зародышевой линии яичников. Текущие клинические рекомендации Американского общества клинической онкологии (ASCO) и Европейского общества медицинской онкологии (ESMO) рекомендуют использовать аналоги ГнРГ и химиотерапию одновременно; однако точный механизм, с помощью которого эти препараты сохраняют фертильность, остается неясным; более того, этот метод сохранения фертильности не может заменить проверенные методы, такие как криоконсервация и рассматривается как «дополнительный» к ранее утвержденным [41–42].

У каждого из рассматриваемого нами метода есть свои достоинства и недостатки. Сравнение методик приведено в табл. 2.

Таблица 2. Сравнение различных методов сохранения фертильности

Метод	Преимущества	Недостатки
Криоконсервация эмбрионов	<ul style="list-style-type: none"> <li>Признанная процедура</li> <li>Эффективность и исходы хорошо известны</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Длительность 2–3 недели</li> <li>Нужен партнер или донорская сперма</li> <li>При контролируемой стимуляции суперовуляции небольшое количество эмбрионов</li> </ul>
Криоконсервация ооцитов	<ul style="list-style-type: none"> <li>Признанная процедура</li> <li>Эффективность и исходы хорошо известны</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Длительность 2–3 недели</li> <li>При контролируемой стимуляции суперовуляции небольшое количество ооцитов</li> <li>Требуется опытный врач</li> </ul>
Криоконсервация и трансплантация ткани яичников	<ul style="list-style-type: none"> <li>Восстановление фертильности и возможность самостоятельной беременности</li> <li>Восстановление функции яичников</li> <li>Нет потери времени</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Экспериментальный метод</li> <li>Требуется опытный врач</li> <li>Риски лапароскопического вмешательства</li> <li>Риск рецидива после трансплантации при новообразованиях яичников</li> </ul>
Созревание клеток in vitro	<ul style="list-style-type: none"> <li>Экспериментальная процедура (в большинстве стран)</li> <li>Нет потери времени</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Небольшое количество криоконсервированных клеток</li> <li>Невысокая способность к развитию клеток</li> <li>Невысокая эффективность метода</li> </ul>
Фармакологическая защита (аГНРГ)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Неинвазивный метод</li> <li>Спонтанное восстановление функции яичников</li> <li>Можно назначать одновременно с первым курсом химиотерапии</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Эффективность доказана только у пациенток с РМЖ</li> <li>Является не основным, а дополнительным к криоконсервации</li> <li>Несмотря на восстановление менструальной функции, фертильность может быть не сохранена</li> </ul>

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, на сегодняшний день, мы можем констатировать, что существуют достаточно широкие возможности к реализации детородной функции у онкологических пациенток после лечения. Единственным препятствием остается субъективное недоверие онкологов к предлагаемым репродуктологом процедурам. Однако, в последние годы наметилась тенденция к преодолению этого «барьера неприятия» и все большее число онкологов и репродуктологов объединяются в междисциплинарные группы для решения вопросов фертильности и последующей беременности у он-

кологических пациенток. В заключение следует напомнить ряд рекомендаций. Во-первых, обсудите вопросы сохранения фертильности со своими пациентками репродуктивного возраста если бесплодие представляет потенциальный риск в предлагаемой Вами схеме лечения. Направляйте пациенток, которые выражают интерес к сохранению фертильности, к репродуктологу. Решайте вопросы фертильности как можно раньше до начала лечения. Документируйте обсуждение по сохранению фертильности в медицинской карте. Выполнение этих несложных рекомендаций значительно улучшит как «психологический статус» ваших пациенток перед началом лечения, так и качество их жизни в последующем.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- 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):1664–1678. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.09.006>
- Anderson R., Amant F., Braat D. et.al. ESHRE guideline: female fertility preservation. *Hum Reprod Open* 2020;2020(4):hoaa052. <https://doi.org/10.1093/hropen/hoaa052>
- 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. <https://doi.org/10.1200/JCO.2018.78.1914>
- Michalczyk K., Cymbaluk-Płoska A. Fertility preservation and long-term monitoring of gonadotoxicity in girls, adolescents and young adults undergoing cancer treatment. *Cancers (Basel)* 2021;13(2):202. <https://doi.org/10.3390/cancers13020202>
- Higdon R.E., Marchetti F., Mailhes J.B., Phillips G.L. The effects of cisplatin on murine metaphase II oocytes. *Gynecol Oncol* 1992;47(3):348–352. [https://doi.org/10.1016/0090-8258\(92\)90138-9](https://doi.org/10.1016/0090-8258(92)90138-9)
- Del-Pozo-Lérida S., Salvador C., Martínez-Soler F., et al. Preservation of fertility in patients with cancer (Review). *Oncol Rep* 2019;41(5):2607–2614. <https://doi.org/10.3892/or.2019.7063>
- Roness H., Kalich-Philosoph L., Meirow D. Prevention of chemotherapy-induced ovarian damage: Possible roles for hormonal and nonhormonal attenuating agents. *Hum Reprod Update* 2014;20(5):759–774. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmu019>
- 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(18):2917–2931. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.06.5888>

9. Wang Y., Li Y., Liang J., et al. Chemotherapy-induced amenorrhea and its prognostic significance in premenopausal women with breast cancer: An updated meta-analysis. *Front Oncol* 2022;12. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.859974>
10. Ganz P.A., Land S.R., Geyer Jr C.E., et al. Menstrual history and quality of life outcomes in women with node-positive breast cancer treated with adjuvant therapy on the NSABP B30 trial. *J Clin Oncol* 2011;29(9):1110–1116. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.29.7689>
11. Lambertini M., Ceppi M., Anderson R., et al. Impact of anti-HER2 therapy alone and with weekly paclitaxel on the ovarian reserve of young women with HER2-positive breast cancer. *JNCCN* 2023;21(1):33–41. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2022.7065>
12. Winship A.L., Alesi L.R., Sant S., et al. Checkpoint inhibitor immunotherapy diminishes oocyte number and quality in mice. *Nat Cancer* 2022;3(8):1–13. <https://doi.org/10.1038/s43018-022-00413-x>
13. Bines J., Oleske D.M., Cobleigh M.A. Ovarian function in premenopausal women treated with adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 1996;14(5):1718–1729. <https://doi.org/10.1200/JCO.1996.14.5.1718>
14. Wallace W.H.B., 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. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(05\)70092-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(05)70092-9)
15. Walshe J.M., Denduluri N., Swain S.M. Amenorrhea in premenopausal women after adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24(36):5769–5779. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.07.2793>
16. Goodwin P.J., Ennis M., Pritchard K.I., et al. Risk of menopause during the first year after breast cancer diagnosis. *J Clin Oncol* 1999;17(8):2365–2370. <https://doi.org/10.1200/JCO.1999.17.8.2365>
17. Petrek J.A., Naughton M.J., Case L.D., et al. Incidence, time course, and determinants of menstrual bleeding after breast cancer treatment: a prospective study. *J Clin Oncol* 2006;24(7):1045–1051. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.03.3969>
18. Lee S., Kil W.J., Chun M., et al. Chemotherapy-related amenorrhea in premenopausal women with breast cancer. *Menopause* 2009;16(1):98–103. <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e3181844877>
19. Ribí K., Luo W., Bernhard J., et al. Adjuvant tamoxifen plus ovarian function suppression versus tamoxifen alone in premenopausal women with early breast cancer: patient-reported outcomes in the suppression of ovarian function trial. *J Clin Oncol* 2016;34(14):1601–1610. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.64.8675>
20. Wallace W.H.B., Thomson A.B., Saran F., Kelsey T.W. Predicting age of ovarian failure after radiation to a field that includes the ovaries. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62(3):738–744. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2004.11.038>
21. Larsen E.C., Schmiegelow K., Rechnitzer C., et al. Radiotherapy at a young age reduces uterine volume of childhood cancer survivors. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004;83(1):96–102. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0412.2004.00332.x>
22. Wallace W.H.B., Shalet S.M., Hendry J.H. et al. Ovarian failure following abdominal irradiation in childhood: The radiosensitivity of the human oocyte. *Br J Radiol* 1989;62(743):995–998. <https://doi.org/10.1259/0007-1285-62-743-995>
23. Titus S., Li F., Stobezki R., et al. Impairment of BRCA1-related DNA double-strand break repair leads to ovarian aging in mice and humans. *Sci Transl Med* 2013;5(172):172ra21. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3004925>
24. Govindaraj V., Keralapura Basavaraju R., Rao A.J. Changes in the expression of DNA double strand break repair genes in primordial follicles from immature and aged rats. *Reprod Biomed Online* 2015;30(3):303–310. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2014.11.010>
25. Stolk L., Perry J.R.B., Chasman D.I., et al. Meta-analyses identify 13 loci associated with age at menopause and highlight DNA repair and immune pathways. *Nat Genet* 2012;44(3):260–268. <https://doi.org/10.1038/ng.1051>
26. Day F.R., Ruth K.S., Thompson D.J., et al. Large-scale genomic analyses link reproductive aging to hypothalamic signaling, breast cancer susceptibility and BRCA1-mediated DNA repair. *Nat Genet* 2015;47(11):1294–1303. <https://doi.org/10.1038/ng.3412>
27. 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;31(19):2500–10. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.49.2678>
28. Peccatori F.A., Azim Jr H.A., Orecchia R. et al. Cancer, pregnancy and fertility: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013;24 Suppl 6:vi160–70. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt199>
29. Gook D.A., Edgar D.H. Human oocyte cryopreservation. *Hum Reprod Update* 2007;13(6):591–605. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmm028>
30. 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.
31. 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. <https://doi.org/10.3390/cancers14061429>
32. Arecco L., Blondeaux E., Bruzzone M., et al. Safety of fertility preservation techniques before and after anticancer treatments in young women with breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* 2022 May 3;37(5):954–968. <https://doi.org/10.1093/humrep/deac035>
33. Goldrat O., Demeestere I., Azim H. A Jr. Response to ‘Is it safe to perform a controlled ovarian stimulation for assisted reproduction in young breast cancer survivors?’. *Eur J Cancer* 2016;54:165–166. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.10.002>

34. Arecco L., Blondeaux E., Bruzzone M. et.al. Safety of fertility preservation techniques before and after anticancer treatments in young women with breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 2022;37(5):954–968. <https://doi.org/10.1093/humrep/deac035>
35. Oktay K., Demirtas E., Son W.-Y. et.al. In vitro maturation of germinal vesicle oocytes recovered after premature luteinizing hormone surge: description of a novel approach to fertility preservation. *Fertil Steril* 2008;89(1):228.e19–22. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.02.028>
36. Condorelli M., Bruzzone M., Ceppi M., et al. Safety of assisted reproductive techniques in young women harboring germline pathogenic variants in BRCA1/2 with a pregnancy after prior history of breast cancer. *ESMO Open* 2021;6(6):100300. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2021.100300>
37. Wallace W.H.B., Smith A.G., Kelsey T.W. et.al Fertility preservation for girls and young women with cancer: population-based validation of criteria for ovarian tissue cryopreservation. *Lancet Oncol* 2014;15(10):1129–36.
38. Meirow D., Ra'anani H., Biderman H. Ovarian tissue cryopreservation and transplantation: a realistic, effective technology for fertility preservation. *Methods Mol Biol* 2014;1154:455–73. [https://doi.org/10.1007/978-1-4939-0659-8\\_21](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-0659-8_21)
39. Oktay K. Evidence for limiting ovarian tissue harvesting for the purpose of transplantation to women younger than 40 years of age. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(4):1907–8. <https://doi.org/10.1210/jcem.87.4.8367>
40. 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. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2021.03.008>
41. Glode L.M., Robinson J., Gould S.F. Protection from cyclophosphamide-induced testicular damage with an analogue of gonadotropin-releasing hormone. *Lancet* 1981;1(8230):1132–1134. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(81\)92301-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(81)92301-1)
42. Lambertini M., Moore H.C.F., Leonard R.C.F., et al. Gonadotropin-releasing hormone agonists during chemotherapy for preservation of ovarian function and fertility in premenopausal patients with early breast cancer: A systematic review and meta-analysis of individual patient-level data. *J Clin Oncol* 2018;36(19):1981–1990. <https://doi.org/10.1200/JCO.2018.78.0858>.

**ORCID АВТОРА****Пароконная Анастасия Анатольевна**<https://orcid.org/0000-0003-1710-0772>**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии возможных конфликтов интересов.**Финансирование.** Статья подготовлена без спонсорской поддержки.