

ВОЗМОЖНОСТИ СОВРЕМЕННЫХ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ ДЛЯ СОХРАНЕНИЯ ФЕРТИЛЬНОСТИ У ПАЦИЕНТОК С ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

М.Н. Павлова, Н.В. Корнилов

Клиника Next Generation, г. Санкт-Петербург

Цель исследования. Провести систематический анализ данных о современных возможностях сохранения фертильности у онкологических пациенток репродуктивного возраста.

Материалы и методы. В обзор включены данные зарубежной литературы по проблеме сохранения репродуктивного потенциала пациенток с онкологическими заболеваниями.

Результаты. Описаны возможные способы получения гамет у пациенток до и во время проводимого лечения онкологических заболеваний. Сформулированы рекомендации по ведению пациенток, желающих сохранить репродуктивную функцию.

Заключение. Современные вспомогательные репродуктивные технологии дают пациенткам широкие возможности для того, чтобы после ремиссии иметь возможность сохранить свою репродуктивную функцию.

Ключевые слова: сохранение фертильности, криоконсервация ткани яичника, беременность, вспомогательные репродуктивные технологии.

THE POSSIBILITIES OF MODERN ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES FOR THE PRESERVATION OF FERTILITY IN PATIENTS WITH ONCOLOGIC DISEASES

M.N. Pavlova, N.V. Kornilov

Next Generation Clinic, St. Petersburg, Russia

Objective of the study is to conduct a systematic analysis of the data on current possibilities of the preservation of fertility in cancer patients of reproductive age.

Materials and methods. The review comprises the data from foreign literature on the problem of preservation of reproductive potential of patients with cancer.

Results. The article identifies the feasible techniques of obtaining gametes in patients before and during the treatment for cancer. The review provides recommendations on the management of patients who wish to preserve reproductive function.

Conclusion. The modern assisted reproductive technologies give patients wide opportunities to preserve their reproductive function after the remission.

Keywords: preserving fertility, ovarian tissue cryopreservation, pregnancy, assisted reproductive technologies.

По данным российских онкологов, в 2016 году рак молочной железы являлся ведущей онкологической патологией у женского населения (21%), далее следуют новообразования тела матки (7,7%), шейки матки (5,3%), яичника (4,3%). Таким образом, наибольший удельный вес в структуре онкологической

заболеваемости женщин имеют злокачественные новообразования органов репродуктивной системы (39,1%), при этом опухоли половых органов составляют 18,1% всех злокачественных новообразований у женщин. Процент выживаемости при различных формах онкологических заболеваний отличается,

но для группы молодых женщин до 40 лет этот процент достаточно высок. В 2014 году был проведен опрос женщин до 40 лет, болеющих раком молочной железы, который показал, что 68% из них заинтересованы в сохранении фертильности [1]. Развитие медицины и современных методов лечения ставит перед онкогинекологами новые задачи — не только сохранить жизнь пациентов, но и позаботиться о качестве жизни и психологическом состоянии после проведенного лечения. Для пациенток репродуктивного возраста сохранение фертильности, менструальной функции и возможность избежать менопаузы являются важными компонентами, определяющими качество жизни после терапии [2, 3]. Подходы к сохранению фертильности разнообразны и зависят от типа онкологического заболевания, а также возраста пациента [2]. К сожалению, сохранение фертильности у женщин более сложная задача, чем у мужчин, и чаще требует инвазивного подхода. Современные вспомогательные репродуктивные технологии дают пациенткам широкие возможности для того, чтобы после ремиссии иметь возможность сохранить свою репродуктивную функцию [2]. Это важно не только с точки зрения физиологии, но и психологически поддерживает пациентов во время проведения лечения [3]. Одним из вариантов сохранения репродуктивной функции является получение ооцитов в модифицированном натуральном цикле или с использованием контролируемой овариальной стимуляции и далее криоконсервация полученных гамет. Для пациентов с некоторыми формами онкологических заболеваний возможно проведение контролируемой стимуляции овуляции для получения ооцитов.

Больные раком молочной железы обычно имеют бедный ответ яичников, по сравнению с пациентками без онкологического заболевания. Было показано, что антимюллеров гормон (АМГ) пациенток, страдающих раком молочной железы, в среднем ниже, чем у контрольной группы женщин того же возраста, количество антральных фолликулов также снижено по сравнению с контрольной группой [4, 5].

Недавние исследования показали, что существует связь между мутацией в гене *BRCA1* и сниженным ответом на стимуляцию [6, 7]. Несмотря на это, при раке молочной железы возможно проведение контролируемой овариальной стимуляции длительностью 10–14 дней [8]. По рекомендациям международных сообществ, стимуляции начинают на 2–3 день менструального цикла. Стандартный протокол вызывает повышение эстрадиола в 10–15 раз по сравнению с физиологическим уровнем, что неблагоприятно действует на больных раком молочной железы. Поэтому протоколы стимуляции для онкологических пациенток были изменены [9, 10]. В стандартный протокол с гонадотропинами вводят тамоксифен или ингибиторы ароматазы (летрозол). Уровень эстрадиола при использовании стимуляции тамоксифеном незначительно превышает физиологический уровень (300–350 пкг/мл) [11]. Широко используется протокол с использованием летрозола в концентрации 5 мг на 2–3-й день цикла, далее используются концентрации рФСГ 150–300 МЕ. Когда фолликулы становятся диаметром 20 мм — используются агонисты гонадотропин-рилизинг гормонов для триггера овуляции. Агонисты быстрее и эффективнее снижают пик эстрадиола по сравнению с триггером ХГЧ, при этом, не снижая количество зрелых ооцитов и процент оплодотворенных клеток [12, 13]. Далее проводится пункция фолликулов под контролем УЗИ, полученные ооциты помещаются в среду для культивирования. Пациенты имеют возможность выбора — заморозить ооциты или оплодотворить ооциты спермой партнера и заморозить эмбрионы. Осуществить оплодотворение возможно методами экстракорпорального оплодотворения, включая интрацитоплазматическую инъекцию сперматозоида (ICSI) в зависимости от качества спермограммы партнера (подвижности и концентрации сперматозоидов) [14]. Существуют эффективные методики витрификации ооцитов и эмбрионов, позволяющие обеспечить витальность ооцитов в 84%, а эмбрионов в 98% наблюдений. В витрифицированном состоянии ооциты и эмбрионы могут храниться более 10 лет при температуре 197°C без потери

способности к имплантации или оплодотворению. Консервативный и бережный подход необходим, когда пациентка нуждается в операции при раке шейки матки, ранней стадии рака яичника, герминогенных, стромально-клеточных опухолей яичника или рака эндометрия. Некоторые виды онкологических заболеваний, такие как гормонозависимый рак шейки матки, не позволяют использовать контролируемую овариальную стимуляцию, но посредством введения гонадотропин-рилизинг гормона возможно снизить эффект гонадотоксического влияния химиотерапии на овариальный резерв пациенток. Эффективность введения гонадотропин-рилизинг гормона для предотвращения токсического эффекта показана в 12 метаанализах, в которых отмечено, что гонадотропин-рилизинг гормона уменьшает эффект химиотерапии и увеличивает шанс на беременность без снижения эффективности лечения пациентов. При пограничных опухолях яичников, поскольку возможны рецидивы опухоли и стимуляция уже будет невозможна, желательно проведение сохраняющих фертильность процедур, таких как криоконсервация ооцитов или эмбрионов [15]. Известно, что тип и доза химиотерапевтических агентов влияют на снижение овариального резерва, поэтому апоптоз и атрезия фолликулов могут привести к преждевременной менопаузе. Воздействие алкилирующих антинеопластических препаратов воздействует на овариальный резерв, на растущие и примордиальные фолликулы большого размера, поскольку они наиболее чувствительны к цитотоксическому эффекту. Дозы 5,9 и 20 г приводят к полной аменорее у женщин старше 40, 30–40 и 20–30 лет соответственно. Показано что после применения бусульфана и цитоксана беременности не наступали, воздействие таких препаратов приводило к полному прекращению роста фолликулов. Использование комбинированной терапии МОРР/ABV (хлоретамин, винкристин, прокарбазин, доксорубин, блеомицин винбластин) также приводит к снижению овариального резерва. Химиотерапия ведет к разрушению фолликулов, снижению количества и их хронической атрезии. Ооциты уходят в атрезию, об-

разуются цитоплазматические вакуоли, появляются мультивезикулярные тельца, разрушаются и изменяются митохондрии, а также клеточный скелет. Цитостатики влияют не только на ооциты, но и на клетки гранулезы и клетки кумулюса (клетки окружающие ооцит, называемые еще клетками яйценосного холмика -cumulus oophorus), нарушая систему взаимодействия клеток, при этом происходит полная деструкция фолликулов [16]. Риск снижения фертильности возрастает при комбинации химио- и радиотерапии. Радиотерапия также по-разному влияет на пациентов в зависимости от дозы, режима и возраста пациентов. Комбинация абдоминальной ионизирующей радиации и алкилирующих агентов приводит к 100% бесплодию. Доза менее 2Gy приводит к повреждению 50% фолликулов. Высокодозная лучевая терапия более токсична, чем фракционированные схемы. Одним из вариантов решения проблемы влияния радиотерапии является транспозиция яичника до проведения терапии. 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. На сегодняшний день методика криоконсервации ткани яичников хорошо отработана. За последние 15 лет рождено более 60 детей после успешной трансплантации яичниковой ткани, криоконсервированной перед химиотерапией или радиотерапией [17]. В Германии на сегодняшний день криоконсервируют более 400 яичников в год, уже сохранено более 2500 яичников.

Криоконсервация овариальной ткани — это быстрый способ сохранения фертильности для молодых пациенток, которые подвергнутся агрессивному гонадотоксическому воздействию с высоким риском преждевременного истощения яичников [18]. Правда, одним из рисков при ауто трансплантации ткани является возможность наличия в криоконсервированных образцах яичниковой ткани злокачественных клеток [19]. Особенно велик риск малигнизации ткани яичника при лейкемии. В случае лимфомы и ранних стадий рака молочной

железы риск наличия злокачественных клеток в овариальной ткани значительно ниже [20]. Исследование криоконсервированной ткани на наличие опухолевых клеток возможно с помощью гистологических и иммуногистохимических исследований, флуоресцентной *in situ* гибридизации, NGS (полногеномного секвенирования нового поколения), а также ксено-трансплантации на линии иммунодефицитных мышей. Яичниковую ткань получают во время операции, затем возможна криоконсервация как части яичника, так и материала двух яичников или одного яичника [21–23]. Овариальную ткань отмывают, корковый слой яичника нарезают на полоски длиной 7–10 мм, шириной 5 мм. Полоски ткани помещают в среды с криопротекторами. В качестве криоконсервантов используют растворы ДМСО, этиленгликоль, пропандиол, раствор сахарозы и раффинозы. Методик замораживания овариальной ткани несколько, на данный момент возможно замораживание с помощью программных замораживателей типа Planer, а также витрификация яичниковой ткани. По эффективности оба варианта замораживания показывают 80% выживаемость фолликулов и сохранность стромы. Размороженная овариальная ткань трансплантируется пациенту после ремиссии (ортогипотическая, либо гетерогипотическая) [24]. Обычно признаки климакса пропадают через 2–5 мес. после трансплантации, трансплантат физиологически активен в течение 6 мес. — 3 лет [25]. Первая беременность после трансплантации размороженной яичниковой ткани была получена группой профессора Донне [26, 27] у пациентки с IV стадией лимфомы Ходжкина после проведенной химиолучевой терапии. Стабильный месячный цикл длился около года, у пациентки был отмечен нормальный уровень ФСГ и рост фолликулов. Пациентка забеременела самостоятельно и родила девочку. Группой с профессором Meirou была получена беременность с помощью ЭКО у пациентки 28 лет, после лечения неходжкинской лимфомы. У группы профессора Demeestere наступила спонтанная беременность после ортогипотической трансплантации, но наступившая беременность была прервана на 7 неделе из-за анеуплоидии плода.

Если по каким-либо причинам пациентке невозможно провести стимуляцию введением экзогенного ФСГ с последующим получением зрелых клеток, то одним из вариантов сохранения репродуктивного потенциала является получение незрелых ооцитов, без проведения стимуляции ФСГ с последующим дозреванием клеток *in vitro* в специальных средах, содержащих ФСГ и ЛГ (метод IVM) [28]. Пациенткам, которым врачи опасаются переносить ткань яичника в связи с высокой злокачественностью опухоли и невозможностью доказать отсутствие опухолевых клеток в трансплантируемом материале, можно использовать полученную ткань яичника для выделения примордиальных фолликулов, а в дальнейшем получать клетки на стадии GV *in vitro* и вызывать созревание клеток до стадии MII [29]. Пункцию можно проводить в любой день цикла, без воздействия гормональной стимуляции. Полученные клетки для дозревания помещаются в среду, содержащую ФСГ, ЛГ и ХГЧ. Методику IVM можно сочетать с криоконсервацией ткани яичника, во время подготовки овариальной ткани к криоконсервации незрелые клетки зачастую попадают в среду, в которой проводят отмывки ткани, эти незрелые клетки можно собрать и осуществить методику IVM, а в дальнейшем заморозить зрелые клетки или произвести оплодотворение и заморозку эмбрионов. Таким образом, у пациентки осуществляются сразу две возможности сохранения репродуктивного потенциала [30–32]. Для препубертатных пациенток, которым показана гонадотоксическая терапия, также основным рекомендованным вариантом является одновременная криоконсервация яичниковой ткани и параллельно — проведение IVM у полученных клеток, поскольку проведение стимуляции у данной категории пациенток невозможно [33]. С помощью методики IVM клетки, находящиеся на стадии GV, созревают до стадии M2, а далее могут быть заморожены или оплодотворены [34]. Подводя итог, можно говорить о том, что на сегодняшний день существует несколько отработанных методик сохранения фертильности для онкологических пациенток, а также для пациентов

препубертатного возраста. Методики сохранения фертильности не противопоставляются лечению онкологического заболевания, а могут быть использованы параллельно, а также не нуждаются в длительном этапе подготовки пациента и могут быть проведены в короткие сроки [35].

В заключение следует признать, что нам пока многое неизвестно, как в генезе онкологической патологии, так и в биологии самой беременности. Сходство опухолевого процесса с такими физиологическими феноменами, как регенерация и эмбриогенез, обсуждалось со времен Вирхова и Конгейма. Регенерация как частный случай процесса развития у организмов на относительно ранних стадиях филогенеза имеет практически полное сходство с эмбриогенезом, поскольку в ходе восстановления утраченных структур наблюдаются закладка и дифференцировка целых органов. Физиологическое сходство процессов эмбриогенеза и злокачественного роста постулировалось многими исследователями. В последние годы интерес к этой проблеме реализуется на новом, молекулярно-генетическом уровне, изучение которого дает представление о тонких регуляторных и эффекторных механизмах контроля процесса эмбриогенеза. Эмбриогенез представляет собой сложный физиологический процесс, строгая регуляция которого осуществляется на генетическом, клеточном, тканевом и органном уровнях с вовлечением нейроэндокринной и иммунной систем. Коренное отличие опухолевого процесса от регенерации, результатом которой является восстановление ткани, и эмбриогенеза (беремен-

ности), завершающегося рождением ребенка, заключается в ее прогрессирующем развитии, приводящем к гибели организма. Понимание закономерностей нормального эмбриогенеза как процесса внутриутробного развития зародыша в полости матки во время беременности, а также изучение молекулярных основ патогенеза состояний спонтанного прерывания беременности, несомненно, будет способствовать выявлению новых мишеней и созданию биотерапевтических молекул для лечения рака [36].

На сегодняшний день, в век эмансипации, женщины реализуют свою репродуктивную функцию в 30 и более лет. К сожалению, эта тенденция часто оборачивается целым рядом как малозначимых, так и серьезных недугов, в том числе и онкологической патологией. Акушеры-гинекологи и онкологи все чаще стали сталкиваться с сочетанием беременности и рака, бесплодием после перенесенных органосохраняющих операций, а решение этих проблем очень сложная задача. Тем не менее решать ее необходимо, причем всегда строго индивидуально, с учетом биологических, социальных, психологических, этнических и целого ряда других факторов. Накопленный к настоящему времени опыт, хоть и малочисленный, позволяет все же надеяться на положительные результаты решения этой проблемы. Одной из краеугольных задач врачебного сообщества является агитация женщин к беременности с началом репродуктивного периода, ведь сама природа призывает воспользоваться здоровьем молодого организма для рождения здоровых детей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ruddy K., Gelber R., Tamimi E. Prospective study of fertility concerns and preservation strategies in young women with breast cancer // *Journal of clinical oncology*. — 2014. 11. — Vol. 32. — P. 1151–1156.
2. Адамян Л.В., Жордания К.И., Паяниди Ю.Г., Тырсина Е.Г. Возможности реабилитации онкологических больных и сохранение их репродуктивной функции // *Опухоли женской репродуктивной системы*. — 2010. — № 4. — С. 118–122.
3. Жордания К.И., Паяниди Ю.Г., Коржевская Е.В. Социальная реабилитация онкологических больных молодого возраста и сохранение их репродуктивной функции // *Медико-социальная экспертиза и реабилитация*. — 2011. — № 4. — С. 9–13.
4. Anderson R., Wallace W. Antimüllerian hormone, the assessment of the ovarian reserve, and the reproductive outcome of the young patient with cancer // *Fertil Steril*. — 2013. 99. — P. 1469–1475.

5. *Ebbel E. et al.* Reproductive aged women with cancer have a lower antral follicle count than expected // *Fertility Sterility*. — 2011. 96. — P. 199–200.
6. *Oktay K.* Association of *BRC1* mutations with occult primary ovarian insufficiency possible explanation for the link between infertility and breast ovarian cancer // *Jornal Clin. Oncol.* — 2010. 28. — P. 240–244.
7. *Shapira M., Raanani H., Meirou D.* IVF for fertility preservation in breast cancer patients—efficacy and safety issues // *J. Assist Reprod Genet.* — 2015. 32. — P. 1171–1178.
8. *Joseph O.D., Kevin S.R., Lim J., Stillman R.J.* Successful elective and medically indicated oocyte vitrification and warming for autologous in vitro fertilization, with predicted birth probabilities for fertility preservation according to number of cryopreserved oocytes and age at retrieval // *Fertility and Sterility*. — 2016. 105. — P. 459–466.
9. *Muñoz E., González N., Muñoz L., Aguilar J., García Velasco.* Ovarian stimulation in patients with breast cancer // *Ecancermedicalscience*. — 2015. 9. — P. 504–505.
10. *Oktay K.* GnRH agonist trigger for women with breast cancer undergoing fertility preservation by aromatase inhibitor FSH stimulation // *Reprod Biomed Online*. — 2010. 20. — P. 783–788.
11. *Oktay K.* Letrozole reduces estrogen and gonadotropin exposure in women with breast cancer undergoing ovarian stimulation before chemotherapy // *Journal Clin. Endocrinol Metab.* — 2006. 91. — P. 3885–3890.
12. *Reddy J., Oktay K.* Ovarian stimulation and fertility preservation with the use of aromatase inhibitors in women with breast cancer // *Fertil Steril*. — 2012. 98. — P. 1363–1369.
13. *Oktay K., Buyuk E., Davis O.* Fertility preservation in breast cancer patients: IVF and embryo cryopreservation after ovarian stimulation with tamoxifen // *Hum Reprod*. — 2003. 18. — P. 90–95.
14. *Druckenmiller S., Goldman K.N., Labella P.A., Fino M.E., Noyes N.* Maternity after malignancy: efforts to preserve fertility, through oocyte cryopreservation (OC), in cancer patients of reproductive age // *Fertility Sterility*. — 2014. 102. — P. 53–54.
15. *Mangili G., Somigliana E., Giorgione V., Martinelli F., Filippi F., Petrella et al.* Fertility preservation in women with borderline ovarian tumours // *Cancer Treat Rev*. — 2016. 49. — P. 13–24.
16. *Meirou D., Dor J., Kaufman B., Shrim A., Rabinovici J., Schiff E., Raanani H. et al.* Cortical fibrosis and blood-vessels damage in human ovaries exposed to chemotherapy. Potential mechanisms of ovarian injury // *Hum Reprod*. — 2007. 22. — P. 1626–1633.
17. *Donnez J., Dolmans M.M.* Ovarian cortex transplantation: 60 reported live births brings the success and worldwide expansion of the technique towards routine clinical practice // *J. Assist Reprod Genet*. — 2015. 32. — P. 1167–1170.
18. *Jadoul P., Guilmain A., Squifflet J., Luyckx M., Votino R., Wyns C et al.* Efficacy of ovarian tissue cryopreservation for fertility preservation: lessons learned from 545 cases // *Hum Reprod*. — 2017. 32. — P. 1046–1054.
19. *Soares M., Saussoy P., Sahrari K., Amorim C.A., Donnez J., and Dolmans M.M.* Is transplantation of a few leukemic cells inside an artificial ovary able to induce leukemia in an experimental model? // *J. Assist Reprod Genet*. — 2015. 32. — P. 597–606.
20. *Luyckx V., Durant J.F., Camboni A., Gilliaux S., Amorim C.A., Van Langendonck A. et al.* Is transplantation of cryopreserved ovarian tissue from patients with advanced-stage breast cancer safe? A pilot study // *J. Assist Reprod Genet*. — 2013. 30. — P. 1289–1299.
21. *Anderson R.A., Wallace W.H.B., Baird D.T.* Ovarian cryopreservation for fertility preservation: indications and outcomes // *Reproduction*. — 2008. 136. — P. 681–689.
22. *Dittrich R., Hackl J., Lotz L., Hoffmann I., Beckmann M.W.* Pregnancies and live births after 20 transplantations of cryopreserved ovarian tissue in a single center // *Fertil Steril*. — 2015. 103. — P. 462–468.
23. *Абакушина Е.В., Отой Т., Каприн А.Д.* Возможности восстановления репродуктивной функции онкологических больных за счет трансплантации криоконсервированной ткани яичника // *Гены и клетки*. — 2015. — Т. 1. — С. 18–27.
24. *Леваков С.А., Боровкина Е.И., Громова Т.А.* Возможности орто- или гетеротопической трансплантации криоконсервированной ткани яичников // *Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина*. — 2016. — № 2. — С. 73–75.
25. *Dolmans M.M., Jadoul P., Gilliaux S., Amorim C.A., Luyckx V., Squifflet J. et al.* A review of 15 years of ovarian tissue bank activities // *J. Assist Reprod. Genet*. — 2013. 30. — P. 305–314.
26. *Donnez J., Dolmans M.M., Demylle D., Jadoul P., Pirard C., Squifflet J. et al.* Livebirth after orthotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue // *Lancet*. — 2004. 364. — P. 1405–1410.

27. *Donnez J., Jadoul P., Pirard C., Hutchings G., Demylle D., Squifflet J. et al.* Live birth after transplantation of frozen-thawed ovarian tissue after bilateral oophorectomy for benign disease // *Fertil Steril.* — 2012. 98. — P. 720–725.
28. *Сингина Г.Н., Лебедева И.Ю., Шедова Е.Н., Тарадайник Т.Е., Митяшова О.С., Цындрина Е.В. и др.* Способность ооцитов коров к эмбриональному развитию при созревании в разных системах двухфазного культивирования // *Сельскохозяйственная биология.* — 2017. — Т. 52. — № 4. — С. 776–784.
29. *Тырси́на Е.Г., Баринoв В.В., Паяниди Ю.Г., Жордания К.И.* Роль in vitro-технологий в программах восстановления пациенток с онкопатологией // *Онкогинекология.* — 2012. — № 4. — С. 62–68.
30. *Frydman R., Grynberg V.* Female fertility preservation: innovations and questions // *Fertility and Sterility.* — 2016. 105. — P. 4–5.
31. *Huiqun Y., Jiang H., Kristensen S.G., Andersen C.Y.* Vitrication of in vitro matured oocytes collected from surplus ovarian medulla tissue resulting from fertility preservation of ovarian cortex tissue // *J Assist Reprod Genet.* — 2016. 33. — P. 741–746.
32. *Segers I., Mateizel I., Moer E.V., Smits J., Tournaye H., Verheyen G. et al.* In vitro maturation (IVM) of oocytes recovered from ovariectomy specimens in the laboratory: a promising ex vivo method of oocyte cryopreservation resulting in the first report of an ongoing pregnancy in Europe // *J. Assist Reprod Genet.* — 2015. 32. — P. 1221–1231.
33. *Revel A., Revel-Vilk S., Aizenman E., Porat-Katz A., Safran A., Ben-Meir A., Weintraub M., Shapira M., Achache H., Laufer N.* At what age can human oocytes be obtained? // *Fertil. Steril.* — 2009. 92. P. 458–463.
34. *Escribá M.J., Grau N., Escrich L., Novella-Maestre E., Sánchez-Serrano M.* Spontaneous in vitro maturation of oocytes prior to ovarian tissue cryopreservation in natural cycles of oncologic patients // *J. Assist. Reprod. Genet.* — 2012. 29 (11). P. 1261–1265.
35. *Киселева М.В., Абакушина Е.В., Цыб А.Ф.* Вспомогательные репродуктивные технологии в сохранении репродуктивной функции онкологических больных // *Опухоли женской репродуктивной системы.* — 2009. — № 1–2. — С. 108–111.
36. *Чердынцева Н.В., Жордания К.И.* Клеточные и молекулярные параллели злокачественного роста и беременности // *Онкогинекология.* — 2013. — № 1. — С. 4–11.

АВТОРЫ

Павлова Марина Николаевна, ведущий эмбриолог, клиника Next Generation, Санкт-Петербург, 13-я линия Васильевского острова, д. 10, 199034, e-mail: pisarevamn@gmail.com

Pavlova Marina N., Leading embryologist, Next Generation Clinic, St. Petersburg, 13th line of Vasilievskiy Island, 10, 199034, e-mail: pisarevamn@gmail.com

Корнилов Николай Валерьевич, медицинский директор, Клиника Next Generation, Санкт-Петербург, 13-я линия Васильевского острова, дом 10, 199034, e-mail: Kornilov-nv@bk.ru

Kornilov Nikolay V., Medical Director, Next Generation Clinic, St. Petersburg, 13th line of Vasilievskiy Island, 10, 199034, e-mail: Kornilov-nv@bk.ru