

Криоконсервация ткани яичника у девочек с онкологической патологией: мультидисциплинарная программа

Ю.В. Диникина¹, М.Б. Белогурова¹, И.Е. Говоров²,
З.Х. Гамзатова², Т.М. Первунина², Э.В. Комличенко²

¹Отделение химиотерапии онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга для детей
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России;
Россия, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2; ²Институт перинатологии и педиатрии
ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России; Россия, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2

Контактные данные: Юлия Валерьевна Диникина dinikinayulia@mail.ru

С улучшением показателей выживаемости детей с онкологическими заболеваниями вопросы полноценного качества жизни приобретают все большее значение. Возможность минимизации токсичности противоопухолевой терапии со стороны различных органов и систем без снижения эффективности специфической терапии, а также разработка мер профилактики сегодня являются важной задачей врачей-специалистов. Гонадотоксичность – частое неблагоприятное событие, оказывающее негативное влияние как на соматический, так и психосоциальный статус излеченных пациенток. В когорте девочек препубертатного возраста с высоким риском преждевременного истощения яичников на сегодняшний день единственной перспективой сохранения репродуктивной функции является криоконсервация ткани яичника.

Основная цель публикации – подчеркнуть значимость проблемы репродуктивного здоровья девочек с онкологическими заболеваниями, с описанием современных данных международной литературы по перспективам метода криоконсервации овариальной ткани в целях сохранения фертильности. Представить мультидисциплинарную стратегию ведения пациенток препубертатного возраста с онкологическим заболеванием в рамках проекта онкофертильности в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова».

На основании данных российской и международной литературы, существующих руководств и рекомендаций по сохранению репродуктивного здоровья разработан единый алгоритм отбора пациенток с учетом ожидаемой гонадотоксичности для использования метода криоконсервации ткани яичника у девочек препубертатного возраста. Проведение всех этапов возможно в оптимальные сроки противоопухолевой терапии в условиях одного стационара с соблюдением этапности оказания медицинской помощи.

Разработанный алгоритм позволит активно выявлять пациенток препубертатного возраста, требующих использования современных возможностей репродуктивных технологий. В отдаленные сроки планируется оценить эффективность методики ортотопической реимплантации криоконсервированной ткани яичника для реализации репродуктивной функции. Мультидисциплинарная команда специалистов и условия федерального центра на сегодняшний день в полном объеме позволяют внедрить программу «онкофертильности» в ежедневную практику при оказании помощи онкологическим пациенткам.

Ключевые слова: онкология, дети, фертильность, криоконсервация ткани, яичник, бесплодие, репродукция, химиотерапия

Для цитирования: Диникина Ю.В., Белогурова М.Б., Говоров И.Е., Гамзатова З.Х., Первунина Т.М., Комличенко Э.В. Криоконсервация ткани яичника у девочек с онкологической патологией: мультидисциплинарная программа. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2019;6(3):59–67.

Cryopreservation of ovarian tissue in girls with oncological diseases: a multidisciplinary approach

Yu. V. Dinikina¹, M. B. Belogurova¹, I. E. Govorov²,
Z. Kh. Gamzatova², T. M. Pervunina², E. V. Komlichenko²

¹Department of Chemotherapy for Oncohematological Diseases and Bone Marrow Transplantation for Children Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia; 2 Akkuratova St., S.-Petersburg, 197341, Russia; ²Institute of Perinatology and Pediatrics Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia; 2 Akkuratova St., S.-Petersburg, 197341, Russia

The issues concerning quality of life are becoming increasingly important with the improvement of survival rates in children with cancer. The possibility of minimizing the toxicity of antitumor therapy for various organs and systems without reducing the effectiveness of specific therapy, as well as the development of preventive measures, is now an important task of medical specialists. Gonadal toxicity is a frequent adverse event that negatively affects both the somatic and psychological and emotional state of the cured patients. The only prospect of reproductive function preserving in a cohort of prepubertal girls with a high risk of premature ovarian failure is the ovarian tissue cryopreservation.

The main goal of this publication is to emphasize the importance of the reproductive health problem of girls with oncological diseases, with a description of the current data of international literature on the prospects of ovarian tissue cryopreservation in order to preserve fertility. Another goal is to present a multidisciplinary strategy for the management of prepubertal age patients with oncological disease within the framework of the Oncological Fertility Project at Almazov National Medical Research Center.

Based on the data of Russian and international literature, as well as existing guidelines and recommendations on reproductive health, a single algorithm for selecting patients has been developed, considering the expected gonadal toxicity for the use of the ovarian cryopreservation method in prepubertal girls. Carrying out of all the steps is possible in the optimal terms of antitumor therapy in the conditions of one hospital with observance of the stages of medical aid provision.

The developed algorithm will allow to identify patients of prepubertal age, requiring the use of modern possibilities of reproductive technologies. In long-term date we are planning to evaluate the effectiveness of the orthotopic reimplantation technique for cryopreserved ovarian tissue in order to realize the reproductive function. A multidisciplinary team of specialists and the possibilities of the federal center fully allow to realize the Oncofertility Program in daily practice for girls and young women who needs to undertake gonadotoxic treatment.

Key words: oncology, children, fertility, cryopreservation of ovarian tissue, infertility, reproduction, chemotherapy

For citation: Dinikina Yu.V., Belogurova M.B., Govorov I.E., Gamzatova Z.Kh., Pervunina T.M., Komlichenko E.V. Cryopreservation of ovarian tissue in girls with oncological diseases: a multidisciplinary approach. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology* 2019;6(3):59–67.

Информация об авторах

Ю.В. Диникина: к.м.н., заведующая отделением химиотерапии онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга для детей НМИЦ им. В.А. Алмазова, e-mail: dinikinayulia@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2003-0982>
 М.Б. Белогурова: д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник института гематологии НМИЦ им. В.А. Алмазова, e-mail: deton.hospital31@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7471-7181>
 И.Е. Говоров: младший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории оперативной гинекологии НМИЦ им. В.А. Алмазова, e-mail: govorov_ie@almazovcentre.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1809-0270>
 З.Х. Гамзатова: к.м.н., врач-акушер-гинеколог НМИЦ им. В.А. Алмазова, e-mail: zainab2@yandex.ru
 Т.М. Первунина: к.м.н., директор Института перинатологии и педиатрии НМИЦ им. В.А. Алмазова, e-mail: pervunina_tm@almazovcentre.ru
 Э.В. Комличенко: д.м.н., заместитель директора по научно-лечебной работе Института перинатологии и педиатрии НМИЦ им. В.А. Алмазова, e-mail: Komlichenko_ev@almazovcentre.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2943-0883>

Information about the authors

Yu.V. Dinikina: *Cand. of Sci. (Med.)*, Head of the Department of Chemotherapy for Hematologic Diseases and Bone Marrow Transplantation for Children of Almazov National Medical Research Center, e-mail: dinikinayulia@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2003-0982>
 M.B. Belogurova: *Dr. of Sci. (Med.)*, Professor, Leading Scientific Collaborator of Institution of Hematology of Almazov National Medical Research Center, e-mail: deton.hospital31@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7471-7181>
 I.E. Govorov: *Junior Researcher Laboratory of Operative Gynecology of Almazov National Medical Research Centre*, e-mail: govorov_ie@almazovcentre.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1809-0270>
 Z.Kh. Gamzatova: *Cand. of Sci. (Med.)*, Obstetrician-Gynecologist Almazov National Medical Research Centre, e-mail: zainab2@yandex.ru
 T.M. Pervunina: *Cand. of Sci. (Med.)*, Head of the Perinatology and Pediatrics Institution Almazov National Medical Research Centre; e-mail: pervunina_tm@almazovcentre.ru
 E.V. Komlichenko: *Dr. of Sci. (Med.)*, Deputy Director for Scientific and Medical Work Almazov National Medical Research Centre; e-mail: Komlichenko_ev@almazovcentre.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2943-0883>

Вклад авторов

Ю.В. Диникина: разработка дизайна статьи, анализ научного материала, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, написание текста рукописи, составление резюме
 М.Б. Белогурова: анализ научного материала, анализ полученных данных, научная редакция статьи
 И.Е. Говоров: подготовка статьи к публикации, разработка дизайна статьи, анализ научного материала, анализ полученных данных
 З.Х. Гамзатова: анализ научного материала, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи
 Т.М. Первунина: анализ научного материала, анализ полученных данных, научная редакция статьи
 Э.В. Комличенко: анализ научного материала, анализ полученных данных, научная редакция статьи

Authors' contributions

Yu.V. Dinikina: *design of the article, analysis of scientific material, analysis of the data obtained, review of publications on the topic of the article, preparation of a list of references, writing the text of the manuscript, composing a resume*
 M.B. Belogurova: *analysis of scientific material, analysis of the data obtained, scientific edition of the article*
 I.E. Govorov: *preparation manuscript for publication, design of the article, analysis of scientific material, analysis of the data obtained*
 Z.Kh. Gamzatova: *analysis of scientific material, analysis of the data obtained, review of publications on the topic of the article*
 T.M. Pervunina: *analysis of scientific material, analysis of the data obtained, scientific edition of the article*
 E.V. Komlichenko: *analysis of scientific material, analysis of the data obtained, scientific edition of the article*

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. / **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки. / **Funding.** The study was performed without external funding.

Введение

Популяция детей, перенесших противоопухолевое лечение по поводу онкологического заболевания в детском возрасте, продолжает расти, что напрямую связано с увеличением показателя распространенности онкопатологии в возрасте 0–17 лет, который в 2017 г. составил 88,1 на 100 000 детского населения (в 2013 г. — 73,4) [1]. В Санкт-Петербурге ежегодно регистрируются порядка 19 000 новых случаев рака, причем значительную долю составляют лица репродуктивного возраста и дети [2]. Благодаря достижениям в области

противоопухолевой и сопроводительной терапии у 70–80 % детей удается добиться длительной ремиссии (> 5 лет), приравнивающейся к выздоровлению [3]. Ввиду увеличения ожидаемой продолжительности жизни лечение детей со злокачественными новообразованиями сегодня направлено не только на ее спасение, но и на улучшение качества [4–8]. Проводимые химио-/лучевая терапия и оперативное лечение влекут за собой развитие ассоциированных осложнений, одним из которых является преждевременное истощение яичников и, как следствие, — бесплодие [4, 9–11].

Благодаря международным и российским исследованиям было показано, что отдаленные эффекты зависят от объема и вида проводимой терапии, а также возраста пациенток на момент начала лечения [4, 10, 12]. Понимание механизмов влияния противоопухолевого лечения на функции матки и яичников является необходимым для раннего эффективного обсуждения данной проблемы с пациентками, в случае несовершеннолетия – с их родителями, а также для выбора наиболее подходящего метода сохранения фертильности. Сохранение генетического материала для отсроченной реализации репродуктивной функции и преодоления бесплодия считается важным этапом комплексного подхода к оказанию медицинской помощи пациенткам со злокачественными новообразованиями.

Благодаря прогрессу, достигнутому в сфере репродуктивных технологий, и изобилию методов сохранения фертильности у онкологов появилась возможность выбора наиболее подходящего из них для каждой конкретной больной [4, 6, 9–14]. При этом крайне важно понимать, что онкологическая патология в анамнезе не является противопоказанием для реализации репродуктивной функции.

Из всех существующих методов сохранения фертильности для девочек препубертатного возраста наиболее перспективным является криоконсервация ткани яичника в целях последующей реимплантации. Данный метод не требует гормональной стимуляции, наличия постоянного партнера, отсрочки проведения противоопухолевой терапии, не имеет возрастных ограничений [4, 12, 13, 15, 16].

На сегодняшний день имеется большое количество сообщений о восстановлении гормонального фона и наступлении самостоятельных беременностей после проведения ортотопической реимплантации овариальной ткани у женщин, демонстрирующих эффективность и безопасность данной методики [4, 17–19]. Несмотря на имеющиеся данные о рождении более 70 детей после ее использования у взрослых, применение метода у девочек все еще остается экспериментальным [9, 16, 19, 20].

В 2009 г. в России впервые была начата криоконсервация овариальной ткани у пациенток препубертатного возраста с высоким риском бесплодия вследствие гонадотоксичности проводимой терапии. Ввиду относительно ранних сроков после завершения противоопухолевого лечения и возраста пациенток, реимплантация ткани яичника не проводилась, они находятся в группе динамического наблюдения, что также соответствует данным международной литературы [4, 10, 13, 15].

В статье приведены подходы к оценке ожидаемой гонадотоксичности противоопухолевой терапии, современные критерии отбора пациенток для возможного использования криоконсервации овариальной ткани, формирование алгоритмов ведения девочек с онкологической патологией в составе мультидисци-

плинарной команды специалистов на базе федерального центра.

Одной из основных проблем реализации направления онкофертильности является необходимость строгой координации и преемственности между врачами-специалистами различных профилей в целях выбора и соблюдения оптимальных сроков проведения криоконсервации ткани яичника для каждой пациентки. Особенности использования данной методики у детей являются необходимость длительного хранения криоконсервированного генетического материала, а также продолжительного наблюдения за пациентами после завершения противоопухолевой терапии в целях мониторинга овариальной функции и определения оптимальных сроков для проведения реимплантации ткани яичника.

Обсуждение проблемы вероятного бесплодия

В мире проведено большое количество исследований, направленных на оценку психоэмоционального состояния у пациенток, перенесших противоопухолевую терапию в анамнезе в случае развития бесплодия [21, 22]. Подчеркнуто желание подростков и молодых женщин в принятии решения о возможности использования методов репродуктивных технологий до начала гонадотоксичного лечения [23]. Для пациентов и их родителей должны быть доступны рекомендации и руководства по существующим опциям, а также возможность получения консультации узких специалистов (детского онколога, лучевого терапевта, хирурга, гинеколога, репродуктолога, эндокринолога), беседа должна быть записана в медицинской документации [24].

Обсуждение проблемы вероятного бесплодия после оценки степени гонадотоксичности противоопухолевой терапии в соответствии с основным диагнозом должно проходить до начала специфического лечения. Согласно данным статистики, 97 % врачей-онкологов поддерживают идею сохранения фертильности, тем не менее только 10 % реализуют ее в своей практике. Основными причинами этого являются: проблема второстепенной значимости, отсутствие времени для беседы, сложная тема для обсуждения, высокая стоимость существующих методов, невозможность реализации во всех стационарах [25].

Согласно международным рекомендациям Американского общества клинической онкологии (ASCO), информацию в доступной, возраст-адаптированной форме о возможных нарушениях фертильной функции должны получать и дети/подростки, даже в случае отсутствия права на подписание информированного согласия [24]. Несмотря на то, что опция криоконсервации овариальной ткани на сегодняшний день все еще является экспериментальной, частота ее использования в когорте пациенток препубертатного возраста с каждым годом увеличивается, что в первую очередь обусловлено отсутствием альтернативных методов. Зачастую причинами отказа могут являться следующие факторы: сосредоточенность только на основном забо-

левании, незнание потенциальных факторов и степени риска вероятного бесплодия, беспокойство за задержку противоопухолевой терапии и риск ухудшения прогноза по заболеванию, за безопасность наступления беременности для риска возникновения рецидива заболевания, риск развития врожденных аномалий и онкологических заболеваний у потомства [26].

Криоконсервация ткани яичника в целях последующей реимплантации, являясь экспериментальной методикой, требует обязательного одобрения Локальным этическим комитетом [6, 24], а также получения информированных согласий на каждый из запланированных этапов: хирургическое вмешательство, криоконсервация ткани яичника, хранение генетического материала, реимплантация ткани яичника [6].

Повторная беседа должна проводиться в периоды визитов наблюдения и/или при планировании беременности.

Критерии отбора пациентов

Нарушения репродуктивной функции могут наступать как в ранние, так и в отдаленные сроки после завершения специфического лечения. «Преждевременное истощение яичников (ПИЯ)» – понятие, включающее в себя наступление аменореи с избыточной секрецией гонадотропного гормона (> 30 МЕ/л) и гипоестрогенией у женщин в возрасте до 40 лет [27]. Пул примордиальных фолликулов подвергается естественному возраст-зависимому истощению, начиная с рождения девочки, противоопухолевая терапия ускоряет этот процесс, тем самым повышая риск развития ПИЯ [28]. В литературе подчеркивается тот факт, что несмотря на сохранение или возобновление циклических менструаций после противоопухолевой терапии, фертильность может быть нарушена вследствие снижения овариального резерва [4, 10]. Выявлена значимая связь между ПИЯ и наличием хронических заболеваний, оказывающих влияние на качество жизни и летальность в группе пациенток, излеченных от рака: остеопороз, сердечно-сосудистые заболевания, ожирение, деменция и др. [28–30].

На сегодняшний день имеется достаточно большое количество проведенных исследований, публикаций, позволяющих оценивать ожидаемый риск гонадотоксичности при проведении химиотерапии (ХТ)/химиолучевой терапии для конкретного пациента в зависимости от основного диагноза [4, 26].

Тем не менее процесс оценки риска развития ПИЯ является затруднительным ввиду наличия нескольких факторов, делающих вклад в вероятную гонадотоксичность: возраст, основной диагноз, стадия заболевания, объем планируемой терапии (суммарные дозы химиотерапевтических агентов, поля и суммарные дозы облучения), возможность изменения плана лечения в зависимости от ответа [12]. Генетическая предрасположенность также может вносить вклад в развитие ПИЯ; на сегодняшний день известно более 50 генов, мутации в которых могут в том числе стать причинами ее наступления [31]. Оптимальными на

сегодняшний день признаны Эдинбургские критерии отбора пациенток для проведения криоконсервации овариальной ткани (табл. 1) [12, 15, 16].

Таблица 1. Эдинбургские критерии отбора пациенток для проведения криоконсервации ткани яичника

Table 1. Edinburg selection criteria for cryopreservation of ovarian tissue

Возраст < 35 лет <i>Age < 35 years</i>
Ожидаемая продолжительность жизни > 5 лет <i>Life expectancy > 5 years</i>
Риск развития ПИЯ > 50 % <i>Risk of premature ovarian exhaustion > 50 %</i>
Отсутствие предшествующей ХТ/лучевой терапии у пациенток > 15 лет <i>Lack of prior chemotherapy/radiation therapy in patients > 15 years old</i>
Гонадотоксичная ХТ низкого риска у пациенток < 15 лет <i>Low-risk gonadotoxic chemotherapy in patients < 15 years of age</i>
Информированное согласие <i>Informed consent</i>
Негативные результаты ф-50, сифилис, гепатит В <i>Negative results f-50, syphilis, hepatitis B</i>
Отсутствие беременности и детей <i>Lack of pregnancy and children</i>

Представленные в табл. 1 Эдинбургские критерии отбора – достаточно «грубые», в связи с чем обязательным является проведение индивидуальной оценки овариального резерва пациентки и степени риска развития ПИЯ. Более того, имеется ряд спорных вопросов, требующих внимания специалистов при принятии решения, например желание выполнения криоконсервации ткани яичника даже в случае низкого риска ожидаемой гонадотоксичности или сомнительного прогноза по основному заболеванию [12].

По степени риска повреждения овариальной функции противоопухолевая терапия может быть разделена на 3 группы, что отражено в табл. 2 [4].

В табл. 2 представлены наиболее часто используемые при лечении онкологических заболеваний у детей химиотерапевтические агенты, тем не менее помимо вышеперечисленных данных крайне важными являются расчет суммарных доз и оценка комбинированных режимов лечения.

Обследование пациенток в целях оценки овариального резерва до начала гонадотоксичной противоопухолевой терапии и в последующем периоде в целях мониторинга и диагностики развития ПИЯ должно включать в себя ряд параметров: оценка менструального цикла, гормональный статус (фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), лютеинизирующий гормон, эстрадиол, пролактин, антимюллеровый гормон), трансвагинальное или трансректальное ультразвуковое исследование органов малого таза с определением объема яичников, матки, количества овариальных фолликулов > 10 мм, толщины эндометрия [4, 16]. Оценка гормонального статуса у девочек до 12 лет нецелесообразна, так как не отражает в полной мере овариальную функцию [16].

Для подтверждения наступления ПИЯ необходимо наличие 2 из нижеперечисленных факторов: аменорея в течение как минимум 4 мес после завершения

Таблица 2. Распределение противоопухолевой терапии в соответствии со степенью риска повреждения овариальной функции
Table 2. Distribution of antitumor therapy in accordance with the degree of risk of damage to ovarian function

Риск Risk	Лечение Treatment
Высокий (> 80 %) High (> 80 %)	Алкилирующие препараты: циклофосфан, ифосфамид, темозоломид, мелфалан, бусульфан <i>Alkylating agents: cyclophosphamide, ifosfamide, temozolomide, melphalan, busulfan</i> Тотальное облучение тела <i>Total body irradiation</i> Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток <i>Hematopoietic stem cell transplantation</i> Дистанционная лучевая терапия на область малого таза/брюшную полость <i>Remote radiation therapy to the pelvic area/abdominal cavity</i>
Промежуточный Intermediate	Антрациклины (адриамицин, даунорубин) <i>Anthracyclines (adriamycin, daunorubicin)</i> Производные платины (цисплатин, карбоплатин) <i>Platinum derivatives (cisplatin, carboplatin)</i>
Низкий (< 20 %) Low (< 20 %)	Растительные алкалоиды (винкрестин, винбластин) <i>Plant alkaloids (vincristine, vinblastine)</i> Антиметаболиты (цитарабин, метотрексат, 5-фторурацил) <i>Antimetabolites (cytarabine, methotrexate, 5-fluorouracil)</i> Другие (актиномицин D, L-аспарагиназа) <i>Others (actinomycin D, L-asparaginase)</i>
Неизвестный риск Unknown risk	Моноклональные антитела (бевацизумаб, трастузумаб), иринотекан, оксалиплатин, таксаны <i>Monoclonal antibodies (bevacizumab, trastuzumab), irinotecan, oxaliplatin, taxanes</i>

лечения, уровень ФСГ > 30 МЕ/л (при 2-кратном определении с интервалом до 1 мес), низкий уровень эстрадиола сыворотки крови (< 150 пмоль/л). Тогда как отсутствие овариальной недостаточности определяется одним или большим количеством признаков: статус пременоархе с соответствующим возрасту прогрессирующим половым созреванием, наличие регулярных менструаций без использования методов гормональной контрацепции, нормальные концентрации гонадотропинов и эстрадиола сыворотки крови [16].

С учетом вышеизложенного разработан алгоритм ведения пациенток препубертатного возраста с онкологическим заболеванием в рамках проекта онкофертильности в НМИЦ им. В.А. Алмазова (рисунок), основной задачей которого является выявление популяции девочек с большим риском развития ПИЯ и бесплодия после проведения гонадотоксичной противоопухолевой терапии высокого риска, имеющих показания к проведению экспериментальной методики, – криоконсервации ткани яичника ввиду отсутствия альтернативы использования других методов сохранения репродуктивной функции.

Крайне важным является мультидисциплинарный подход в выявлении и отборе пациенток группы риска развития ПИЯ, выполнение криоконсервации в оптимальные сроки без задержки проведения специфического лечения, длительный мониторинг статуса основного заболевания, эндокринной и репродуктивной функций в условиях одного учреждения.

Криоконсервация ткани яичника

Успех проведения криоконсервации ткани яичника основан на высокой толерантности мелких примордиальных фолликулов к криоконсервации по сравнению с более крупными растущими фолликулами. Большая часть примордиальных фоллику-

лов расположена в поверхностных слоях (1–2 мм) овариального кортекса, что облегчает задачу сепарации от оставшейся части ткани яичника [12]. На сегодняшний день отсутствует единое мнение о достаточном объеме овариального кортекса для криоконсервации, в связи с чем проведение овариоэктомии рекомендовано пациенткам, получающим высокие дозы алкилирующих агентов, облучение малого таза и девочкам раннего возраста ввиду малого объема яичников [6, 12, 13, 32, 33]. Для других пациенток может выполняться забор 4–5 кусочков овариального кортекса [6, 12, 15, 32]. Преимуществами выполнения односторонней овариоэктомии являются: снижение риска послеоперационных осложнений, возможность криоконсервации большего пула примордиальных фолликулов, что позволит выполнять повторные реимплантации ткани яичника в случае неудачи. Тем не менее на сегодняшний день данный вопрос остается дискуссионным [6, 12].

Забор ткани яичника всем пациенткам осуществляется в условиях общей анестезии лапароскопическим путем, в индивидуальных случаях может обсуждаться вопрос забора овариальной ткани одновременно с проведением хирургического этапа лечения основного заболевания [6, 34].

Возможность выполнения криоконсервации ткани яичника в условиях одного центра минимизирует риски повреждения овариального кортекса при проведении транспортировки [35, 36].

Во всех случаях обязательным является проведение контроля криоконсервации, гистологического, иммуногистохимического исследований и полимеразной цепной реакции материала в целях исключения присутствия атипичных клеток и подтверждения нормальной структуры ткани яичника с наличием неповрежденных примордиальных и вторичных фол-



Алгоритм ведения пациенток препубертатного возраста в рамках проекта «онкофертильность» НМИЦ им. В.А. Алмазова
 An algorithm for managing patients of prepubertal age as part of the oncofertility project Almazov National Medical Research Centre

ликулов [12, 37]. Фолликулярная плотность овариальной ткани на момент проведения криоконсервации определяет качество трансплантата и является одним из факторов, определяющих длительность его функционирования. Количественное содержание фолликулов в ткани яичника будет зависеть от индивидуальных особенностей организма, возраста пациентки на момент проведения криоконсервации, проведенных курсов гонадотоксичной ХТ [12].

Одним из серьезных ограничений использования метода криоконсервации ткани яичника в целях последующей реимплантации является риск возможного переноса злокачественных клеток. Проведенные международные исследования показали, что риск контаминации овариальной ткани зависит от основного заболевания и степени распространения: высокий риск – лейкоз, нейробластома, лимфома Беркитта; умеренный – опухоли гастроинтестинального тракта, саркома Юинга, неходжкинские лимфомы; низкий – лимфома Ходжкина, остеогенная саркома, опухоль Вильмса, рабдомиосаркома [12, 37–39]. С учетом способности злокачественных клеток в ткани яичника вызывать рецидив заболевания следует оптимизировать сроки проведения забора ткани яичника в целях криоконсервации, например после достижения ремиссии лейкоза в результате проведения индукционного курса ХТ, имеющего низкую степень гонадотоксичности [39, 40]. На сегодняшний день в мире проведены более 150 аутотрансплантаций

ткани яичника, в том числе при лейкозах, саркомах мягких тканей и других опухолях, при этом не было зафиксировано ни одного случая рецидива заболевания [12].

Перспективы использования криоконсервированной ткани яичника

Девочки с задержкой наступления пубертата после гонадотоксичной ХТ или развитием ПИЯ нуждаются в проведении медикаментозной гормонозаместительной терапии в целях индукции пубертата для полноценного гармоничного роста и сексуального развития или восстановления должного гормонального фона [30]. Фармакологическая коррекция повышающимися дозами эстрогенов с прогестеронами только в некоторых аспектах имитирует наступление пубертата, но не соответствует в полной мере сложным физиологическим механизмам гормонального фона данного периода. Более того, ограничены данные об отдаленной безопасности назначения экзогенной гормонотерапии и ее потенциальных побочных эффектах у пациенток, перенесших онкологическое заболевание [30, 41].

Аспекты восстановления гормонального фона и репродуктивной функции с использованием «тканевой» гормонозаместительной терапии являются крайне перспективным направлением ввиду создания физиологических условий наступления пубертата у девочек после противоопухолевой терапии и после-

дующей беременности [30]. В литературе имеются данные о достижении адекватного эндогенного уровня половых гормонов у девочек препубертатного возраста и женщин с использованием аутотрансплантации (орто- и гетеротопической) ткани яичника, криоконсервированной до начала специфической терапии. Методика гетеротопической трансплантации овариальной ткани может быть ограничена коротким сроком «выживаемости» трансплантата [14, 17, 42, 43].

Еще одним перспективным направлением с использованием криоконсервированной ткани яичника является метод культивирования ооцитов *in vitro* [30]. По результатам нескольких проведенных исследований было показано, что значительное количество незрелых ооцитов может быть получено из мелких антральных фолликулов на поверхности яичника или средних фолликулов во время препарации для криоконсервации овариальной ткани. После завершения процесса созревания ооцитов *in vitro* может быть использована методика витрификации в целях последующей реализации фертильной функции, преимуществом которой у онкологических больных является отсутствие риска трансмиссии злокачественных клеток [30, 44, 45]. В зарубежной литературе имеются данные о наступлении беременностей и живорождении при использовании этого метода у онкологических пациенток [30, 45, 46].

В литературе обсуждается вопрос создания модели искусственного яичника, также имеющей на сегодняшний день экспериментальный характер. Суть метода заключается в изоляции примордиальных фолликулов из овариального трансплантата и переноса на искусственный матрикс (носитель, содержащий алгиназу и матригель). Данная процедура позволит исключить вероятность рецидива онкологического заболевания, ассоциированного с наличием опухолевых клеток в овариальном трансплантате [47].

Ортогепическая трансплантация кортикальных фрагментов овариальной ткани после предшествующей криоконсервации является наиболее оправданной в случае отсутствия противопоказаний, что обусловлено возможностью восстановления естественной фертильности. Трансплантация фрагмента может производиться в атрофированный яичник под кортикальный слой в целях максимального сохранения анатомии или в брюшину (*fossa ovarica*) при отсутствии яичника или слишком маленьких его размеров [12]. На сегодняшний день достигнут консенсус о реимплантации фрагментов размерами не менее 5×5 мм, в ряде случаев и большего размера (5×15 мм) в целях улучшения технической составляющей процесса позиционирования и васкуляризации трансплантата. Количество трансплантируемых фрагментов варьирует в зависимости от поставленных задач [12].

Длительность функционирования трансплантата может составлять от 9 мес до 7 лет [48], при этом

определены наиболее важные факторы влияния: фолликулярная плотность овариальной ткани на момент проведения криоконсервации, временной интервал между проведением аутотрансплантации и началом процесса ревазуляризации ткани [12]. Некоторыми авторами предложены методы стимуляции ревазуляризации трансплантата в целях уменьшения ишемии и оксидативного стресса (сосудистый эндотелиальный фактор роста, сфингозин-1-фосфат) [12, 16].

Несколькими европейскими центрами (Бельгия, Германия, Испания) была проведена оценка результатов 60 случаев ортогепической трансплантации ткани яичника, в 51 случае длительность наблюдения составила > 6 мес; у 93 % женщин отмечено восстановление овариальной функции; у 11 – достигнута беременность на момент оценки результатов, у 6 – родились здоровые дети; у > 50 % пациенток зафиксировано естественное наступление беременности; возраст больных в большинстве случаев не превышал 30 лет. Срок восстановления функции яичников в среднем занимает от 3,5–6,5 мес после трансплантации, что соответствует периоду роста фолликула от стадии примордиального до антрального [12, 32].

На сегодняшний день активно обсуждаемой проблемой является возможность снижения интенсивности противоопухолевой терапии в целях редукции ожидаемой токсичности у пациенток группы благоприятного прогноза, а также использования препаратов, позволяющих оказать протективное действие на яичники при проведении ХТ, например использование иммуномодулятора AS 101 [49], метаболита сфинголипидов S1P [50].

Выводы

Криоконсервация ткани яичника у девочек с онкологическими заболеваниями все чаще становится методом выбора сохранения фертильности в большинстве клиник мира. Способность ткани к стероидогенезу и потенциальному восстановлению эндокринного статуса также может являться одной из опций данного метода. Для принятия решения о проведении забора овариальной ткани следует использовать риск-адаптированные подходы с оценкой потенциальной гонадотоксичности противоопухолевой терапии, а также учитывать соотношение риск–польза для каждой пациентки. Реализация программы «онкофертильности» у детей возможна только с помощью мультидисциплинарной команды специалистов в условиях многопрофильного стационара с учетом этапного и своевременного оказания медицинской помощи. Несмотря на то, что методика на сегодняшний день является экспериментальной, следует иметь оптимистический взгляд на возможность ее использования у данной когорты пациенток и предвидеть высокую вероятность стандартизации данного подхода в будущем.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. 236 с. [The status of cancer care for the population of Russia in 2017. A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova (eds.). M.: P.A. Hertzberg Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Center of Radiology, Ministry of Health of Russia, 2018. 236 p. (In Russ.)].
2. Мерабишвили В.М. Онкологическая статистика (традиционные методы, новые информационные технологии). Руководство для врачей. СПб., 2015. [Merabishvili V.M. Oncological statistics (traditional methods, new information technologies). A guide for doctors. S.-Petersburg, 2015. (In Russ.)].
3. Leisenring W.M., Mertens A.C., Armstrong G.T., Stovall M.A., Neglia J.P., Lanctot J.Q., Boice J.D., Whitton J.A., Yasui Y. Pediatric cancer survivorship research: experience of the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 2009;27:2319–27. doi: 10.1200/JCO.2008.21.1813.
4. Диникина Ю.В. Оптимизация методов сохранения фертильности у девочек с онкологической патологией. Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. СПб., 2011. 145 с. [Dinikina Yu.V. Optimization of fertility preservation methods in girls with cancer. The dissertation for the degree of candidate of medical sciences. S.-Petersburg, 2011. 145 p. (In Russ.)].
5. Gatta G., Zigon G., Capocaccia R., Coebergh J.W., Desandes E., Kaatsch P., Pastore G., Peris-Bonet R., Stiller C.A.; EURO CARE Working Group. Survival of European children and young adults with cancer diagnosed 1995–2002. *Eur J Cancer* 2009;45:992–1005. doi: 10.1016/j.ejca.2008.11.042.
6. Ben-Aharon I., Abir R., Perl G., Stein J., Gilad G., Toledano H., Elitzur S., Avrahami G., Ben-Haroush A., Oron G., Freud E., Kravarusic D., Ben-Arush M., Herzl G., Yaniv I., Stemmer S.M., Fisch B., Ash S. Optimizing the process of fertility preservation in pediatric female cancer patients – a multidisciplinary program. *BMC Cancer* 2016;16(620):1–9. doi: 10.1186/s12885-016-2584-7.
7. Gorman J.R., Su H.I., Roberts S.C., Dominick S.A., Malcarne V.L. Experiencing reproductive concerns as a female cancer survivor is associated with depression. *Cancer* 2015;121:935–42. doi: 10.1002/cncr.29133.
8. Nilsson J., Jervaeus A., Lampic C., Eriksson L.E., Widmark C., Armuand G.M., Malmros J., Marshall H.M., Wettergren L. “Will I be able to have a baby?” Results from online focus group discussions with childhood cancer survivors in Sweden. *Hum Reprod* 2014;29:2704–11. doi: 10.1093/humrep/deu280.
9. McCracken K., Nahata L. Fertility preservation in children and adolescents: current options and considerations. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2017;29(00):1–6. doi: 10.1097/GCO.0000000000000395.
10. Белогурова М.Б., Диникина Ю.В., Тапильская Н.И., Лисянская А.С., Быстрова О.В. Нарушение фертильности как осложнение лечения онкологических заболеваний в детском и подростковом возрасте (обзор литературы). *Евразийский онкологический журнал* 2014;1(1):77–86. [Belogurova M.B., Dinikina Yu.V., Tapilskaya N.I., Lisyanskaya A.S., Bystrova O.V. Impaired fertility following treatment for cancer in childhood or adolescence (literature review). *Yevraziyskiy onkologicheskiy zhurnal = Eurasian Journal of Oncology* 2014;1(1):77–86. (In Russ.)].
11. Диникина Ю.В., Белогурова М.Б., Тапильская Н.И. Криоконсервация ткани яичника как метод сохранения фертильности у девочек, излеченных от злокачественных опухолей. *Детская онкология* 2008/2009;4/1:5–11. [Dinikina Yu.V., Belogurova M.B., Tapilskaya N.I. Cryopreservation of ovarian tissue as a method of maintaining fertility in girls cured of malignant tumors. *Detskaya onkologiya = Pediatric Oncology* 2008/2009;4/1:5–11. (In Russ.)].
12. Cancer treatment and the Ovary. Jensen A., Kristensen S., Andersen C. (eds.). Academic Press, 2015. Pp. 93–107.
13. Jadoul P., Dolmans M.M., Donnez J. Fertility preservation in girls during childhood: Is it feasible, efficient and safe and to whom should it be proposed? *Hum Reprod Update* 2010;16:617–30. doi: 10.1093/humupd/dmq010.
14. Быстрова О.В., Калугина А.С., Цыбатова Е.В., Тапильская Н.И., Диникина Ю.В., Лисянская А.С., Манихас Г.М. Способы восстановления фертильности у онкологических больных. *Практическая онкология* 2009;10(4):245–53. [Bystrova O.V., Kalugina A.S., Tsybatova E.V., Tapilskaya N.I., Dinikina Yu.V., Lisyanskaya A.S., Manikhas G.M. Ways to restore fertility in cancer patients. *Prakticheskaya onkologiya = Practical Oncology* 2009;10(4):245–53. (In Russ.)].
15. Anderson R.A., Wallace W., Baird D.T. Ovarian cryopreservation for fertility preservation: indications and outcomes. *Reproduction* 2008;136:681–89. doi: 10.1530/REP-08-0097.
16. Wallace H., Smith A., Kelsey T., Edgar A.E., Anderson R.A. Fertility preservation for girls and young women with cancer: population-based validation of criteria for ovarian tissue cryopreservation. *Lancet Oncol* 2014;15:1129–36. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70334-1.
17. Быстрова О.В., Калугина А.С., Бакунина Н.С., Шлыкова С.А., Диникина Ю.В., Лисянская А.С., Тапильская Н.И., Манихас Г.М. Восстановление репродуктивной функции методами криоконсервации и аутотрансплантации ткани яичников как важное составляющее психического здоровья онкологических пациенток. В кн.: Рак и репродукция. Под ред. А.А. Пароконной. М.: Общество онкологов-химиотерапевтов, 2011. 208 с. [Bystrova O.V., Kalugina A.S., Bakunina N.S., Shlykova S.A., Dinikina Yu.V., Lisyanskaya A.S., Tapilskaya N.I., Manikhas G.M. The restoration of reproductive function by cryopreservation and autotransplantation of ovarian tissue as an important component of the mental health of cancer patients. In: *Cancer and Reproduction*. Ed. A.A. Parokonnaya. M.: Society of Oncologists-Chemotherapists, 2011. 208 p. (In Russ.)].
18. Donnez J., Dolmans M. Fertility preservation in women. *Nat Rev Endocrinol* 2013;9:735–49. doi: 10.1056/NEJMr1614676.
19. Быстрова О.В., Лапина Е.Н., Лисянская А.С., Калугина А.С., Татищева Ю.А., Манихас Г.М., Тапильская Н.И. Случай восстановления репродуктивной функции с использованием метода криоконсервации и аутотрансплантации ткани яичника у пациентки с диагнозом лимфомы Ходжкина. *Вопросы онкологии* 2016;62(1):150–3. [Bystrova O.V., Lapina E.N., Lisyanskaya A.S., Kalugina A.S., Tatishcheva Yu.A., Manikhas G.M., Tapilskaya N.I. A case of restoration of reproductive function using the method of cryopreservation and autotransplantation of ovarian tissue in a patient with a diagnosis of Hodgkin’s lymphoma. *Voprosy onkologii = Problems in Oncology* 2016;62(1):150–3. (In Russ.)].
20. Donnez J., Dolmans M. Ovarian cortex transplantation: 60 reported live births brings the success and worldwide expansion of the technique towards routine clinical practice. *J Assisist Reprod Genet* 2015;32:1167–70. doi: 10.1007/s10815-015-0544-9.
21. Scalon M., Blaes A., Geller M., Majhail N.S., Lindgren B., Haddad T. Patients satisfaction with physician discussions of treatment impact on fertility, menopause and sexual health among pre-menopausal women with cancer. *J Cancer Educ* 2012;3:217–25. doi: 10.7150/jca.4408.
22. Kent E.E., Parry C., Montoya M.J., Sender L.S., Morris R.A., Anton-Culver H. “You’re too young for this”: Adolescent and young adults’ perspectives on cancer survivorship. *J Psychosoc Oncol* 2012;30:260–79. doi: 10.1080/07347332.2011.644396.
23. Zebrack B.J., Casillas J., Nohr L., Adams H., Zeltzer L.K. Fertility issues for young adult survivors of childhood cancer. *Psychooncology* 2004;13:689–99. doi: 10.1002/pon.784.
24. Oktay K., Harvey B., Patridge A., Quinn G.P., Reinecke J., Taylor H.S., Wallace W.H., Wang E.T., Loren A.W. Fertility preservation in patients with cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update 2018;36(19):1994–2003. doi: 10.1200/JCO.2018.78.1914.
25. Fertile Hope 2007. *Cancer and Fertility: Fast Facts for Reproductive Professionals*, 2008. www.fertilehope.org/uploads/pdf/FH_RP_FastFacts_08.pdf.
26. Loren A., Mangu P., Beck L., Brennan L., Magdalinski A.J., Partridge A.H., Quinn G., Wallace W.H., Oktay K.; American Society of Clinical Oncology. Fertility preservation in patients with cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update 2013;31(19):2500–11. doi: 10.1200/JCO.2013.49.2678.

27. Chemaitilly W., Zhenghong L., Krsin M., Brook R.J., Wilson C.L., Green D.M., Klosky J.L., Barnes N., Clark K.L., Farr J.B., Fernandez-Pineda I., Bishop M.W., Metzger M., Pui C.H., Kaste S.C., Ness K.K., Srivastava D.K., Robison L.L., Hudson M.M., Yasui Y., Sklar C.A. Premature ovarian insufficiency in childhood cancer survivors: A report from St. Jude lifetime Cohort. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102(7):2242–50. doi: 10.1210/jc.2016-3723.
28. Chemaitilly W., Mertens A., Mitby P., Whitton J., Stovall M., Yasui Y., Robison L.L., Sklar C.A. Acute ovarian failure in the childhood cancer survivor study. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(5):1723–8. doi: 10.1210/jc.2006-0020.
29. Tao X.Y., Zuo A.Z., Wang J.Q., Tao F.B. Effect of primary ovarian insufficiency and early natural menopause on mortality: a meta-analysis. *Climacteric* 2016;19:27–36. doi: 10.3109/13697137.2015.1094784.
30. Kristensen S., Andersen C. Cryopreservation of Ovarian Tissue: Opportunities beyond Fertility preservation and a positive view into future. *Frontiers in Endocrinology* 2018;9:1–10. doi: 10.3389/fendo.2018.00347.
31. Qin Y., Jiao X., Simpson J.L., Chen Z.J. Genetics of primary ovarian insufficiency: new developments and opportunities. *Hum Reprod Update* 2015;21:787–808. doi: 10.1093/humupd/dmv036.
32. Donnez J., Dolmans M.M., Pellicer A., Diaz-Garcia C., Sanchez Serrano M., Schmidt K.T., Ernst E., Luyckx V., Andersen C.Y. Restoration of ovarian activity and pregnancy after transplantation of cryopreserved ovarian tissue: a review of 60 cases of reimplantation. *Fertil Steril* 2013;99:1503–13. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.03.030.
33. Andersen C.Y., Kristensen S.G., Greve T., Schmidt K.T. Cryopreservation of ovarian tissue for fertility preservation in young female oncological patients. *Futur Oncol* 2012;8:595–608. doi: 10.2217/fon.12.47.
34. Abir R., Ben-Aharon I., Gagor R., Yaniv I., Ash S., Stemmer S.M., Ben-Haroush A., Freud E., Kravarusic D., Sapir O., Fisch B. 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;31:750–62. doi: 10.1093/humrep/dew007.
35. Rosendahl M., Schmidt K., Ernst E., Rasmussen P.E., Loft A., Byskov A.G., Andersen A.N., Andersen C.Y. Cryopreservation of ovarian tissue for a decade in Denmark: a view of the technique. *Reprod Biomed Online* 2011;22:162–71. doi: 10.1016/j.rbmo.2010.10.015.
36. Dittrich R., Lotz L., Keck G., Hoffmann I., Mueller A., Beckmann M.W., van der Ven H., Montag M. Live birth after ovarian tissue autotransplantation following overnight transportation before cryopreservation. *Fertil Steril* 2012;97:387–90. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.11.047.
37. Rosendahl M., Greve T., Andersen C.Y. The safety of transplanting cryopreserved ovarian tissue in cancer patients: a review of the literature. *J Assist Reprod Genet* 2013;30:11–24. doi: 10.1007/s10815-012-9912-x.
38. Bastings L., Beerendonk C.C., Westphal J.R., Massuger L.F., Kaal S.E., van Leeuwen F.E., Braat D.D., Peek R. Autotransplantation of cryopreserved ovarian tissue in cancer survivors and the risk of reintroducing malignancy: a systematic review. *Hum Reprod Update* 2013;19:483–506. doi: 10.1093/humupd/dmt020.
39. Dolmans M.M., Luyckx V., Donnez J., Andersen C.Y., Greve T. Risk of transferring malignant cells with transplanted frozen-thawed ovarian tissue. *Fertil Steril* 2013;99:1514–22. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.03.027.
40. Meirou D., Hardan I., Dor J., Fridman E., Elizur S., Ra'anani H., Slyusarevsky E., Amariglio N., Schiff E., Rechavi G., Nagler A., Ben Yehuda D. Searching for evidence of disease and malignant cell contamination in ovarian tissue stored from hematologic cancer patients. *Hum Reprod* 2008;23:1007–13. doi: 10.1093/humrep/den055.
41. Fish J.D. Hormone replacement for survivors of childhood cancer with ovarian failure – when is it worth the risk? *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2011;24(2):98–101. PMID: 21495224.
42. Poirot C., Abirached F., Prades M., Coussieu C., Bernaudin F., Piver P. Induction of puberty by autograft of cryopreserved ovarian tissue. *Lancet* 2012;379:588. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61781-9.
43. Ernst E., Kjarsgaard M., Birkebak N.H., Clausen N., Andersen C.Y. Case report: stimulation of puberty in a girl with chemo- and radiation therapy induced ovarian failure by transplantation of a small part of her frozen/thawed ovarian tissue. *Eur J Cancer* 2013;49:2960–1. doi: 10.1016/j.ejca.2012.09.028.
44. Yin H., Jiang H., Kristensen S., Andersen C.Y. Vitrification of *in vitro* matured oocytes collected from surplus ovarian medulla tissue resulting from fertility preservation of ovarian cortex tissue. *J Assist Reprod Genet* 2016;33:741–6. doi: 10.1007/s10815-016-0691-7.
45. Segers I., Mateizel I., Van Moer E., Smitz J., Tournaye H., Verheyen G., De Vos M. *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;32:1221–31. doi: 10.1007/s10815-015-0528-9.
46. Prasath E.B., Chan M.L., Wong W.H., Lim C.J., Tharmalingam M.D., Hendricks M., Loh S.F., Chia Y.N. First pregnancy and live birth resulting from cryopreserved embryos obtained from *in vitro* matured oocytes after oophorectomy in an ovarian cancer patient. *Hum Reprod* 2014;29:276–8. doi: 10.1093/humrep/det420.
47. Vanacker J., Luyckx V., Dolmans M., Des Rieux A., Jaeger J., Van Langendonck A., Donnez J., Amorim C.A. Transplantation of an alginate-matrigel matrix containing isolated ovarian cells: first step in developing a biodegradable scaffold to transplant isolated preantral follicles and ovarian cells. *Biomaterials* 2012;33(26):6079–85. doi: 10.1016/j.biomaterials.2012.05.015.
48. Greve T., Schmidt K., Kristensen S., Ernst E., Andersen C.Y. Evaluation of the ovarian reserve in women transplanted with frozen and thawed ovarian cortical tissue. *Fertil Steril* 2012;97:1394–8. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.02.036.
49. Kalich-Philosoph L., Roness H., Carmely A., Fishel-Bartal M., Ligumsky H., Paglin S., Wolf I., Kanety H., Sredni B., Meirou D. Cyclophosphamide triggers follicle activation and “burnout”; AS 101 prevents follicle loss and preserves fertility. *Sci Transl Med* 2013;5(185):1–11. doi: 10.1126/scitranslmed.3005402.
50. Morita Y., Perez G., Paris F., Miranda S.R., Ehleiter D., Haimovitz-Friedman A., Fuks Z., Xie Z., Reed J.C., Schuchman E.H., Kolesnick R.N., Tilly J.L. Oocyte apoptosis is suppressed by disruption of the acid sphingomyelinase gene or by sphingosine-1-phosphate therapy. *Nat Med* 2000;6:1109–14. doi: 10.1038/80442.

Статья поступила в редакцию: 05.04.2019. Принята в печать: 05.06.2019.
 Article was received by the editorial staff: 05.04.2019. Accepted for publication: 05.06.2019.