

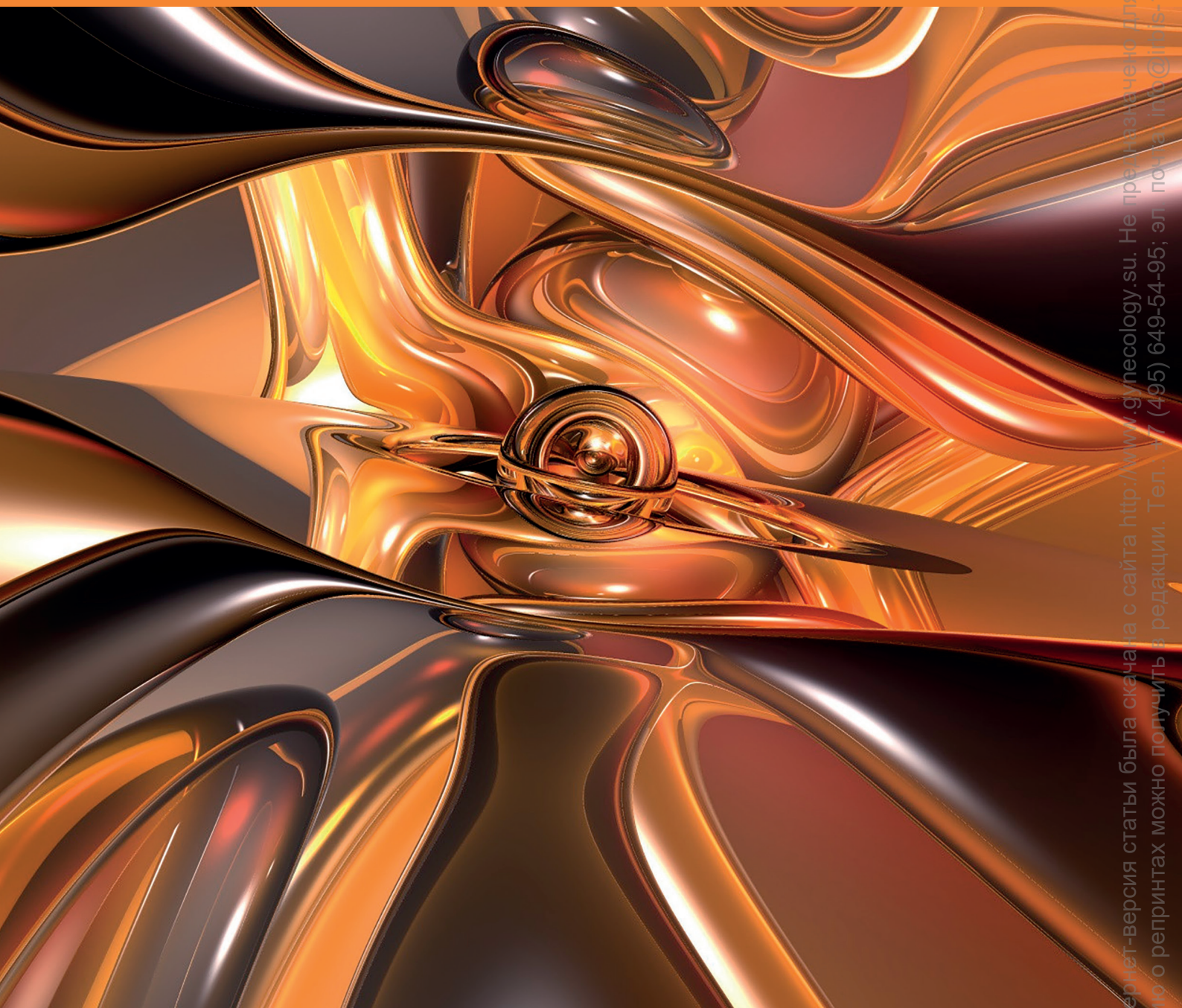
ISSN 2313-7347 (print)

ISSN 2500-3194 (online)

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2025 • том 19 • № 3



OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

2025 Vol. 19 No 3

<https://gynecology.su>

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.gynecology.su>. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@info1.ru.



Методы сохранения фертильности в контексте лечения рака молочной железы: реальность и перспективы

А.А. Загидуллина¹, Л.А. Джамбулатова², М.А. Шатуева²,
Т.Б. Донгак⁴, Я.С. Лаубах⁴, Д.С. Шакирова⁵, А.С. Голанцев⁵,
Х.Р. Пайзулаева², Д.П. Ястребова⁶, А.М. Аксенов⁷, Е.С. Гончарова⁵,
М.А. Ожерельева⁵, Д.Г. Саргсян⁸

¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49;

²ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 362019 Республика Северная Осетия–Алания, Владикавказ, ул. Пушкинская, д. 40;

³ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 117513 Москва, ул. Островитянова, д. 1;

⁴ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 660022 Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1;

⁵ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 350063 Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4;

⁶СПб ГБУЗ «Детская городская поликлиника № 44»; Россия, 191144 Санкт-Петербург, Мытнинская ул., д. 25, лит. А;

⁷ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»; Россия, 194100 Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2;

⁸ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 344022 Ростов-на-Дону, Нахичеванский переулок, д. 29

Для контактов: Алина Альбертовна Загидуллина, e-mail: alinazagidullina000@mail.ru

Резюме

В статье рассматриваются актуальные методы сохранения фертильности у женщин, проходящих лечение рака молочной железы (РМЖ). Подробно обсуждаются современные методы лечения РМЖ и их влияние на фертильность. Описаны ключевые стратегии, применяемые для предотвращения потери фертильности, включая криоконсервацию яйцеклеток, эмбрионов и ткани яичников, а также временное подавление функции яичников с помощью агонистов гонадотропин-рилизинг гормона. Анализируются факторы, затрудняющие доступ к этим методам, такие как недостаток информации, ограниченные ресурсы здравоохранения и необходимость немедленного начала противораковой терапии. Подчеркивается важность комплексной системы поддержки пациенток, включающей координацию действий онкологов, специалистов по репродуктивным технологиям и психологов. Особое внимание уделяется важности дальнейшего развития и усовершенствования существующих методов, направленных на снижение гонадотоксичности, а также продолжению исследований для выявления новых безопасных и эффективных стратегий. Указывается на значимость долгосрочного наблюдения за детьми, рожденными с использованием сохраненных гамет и тканей, для оценки безопасности и результативности применяемых методов. Интеграция методов сохранения фертильности в общую стратегию лечения РМЖ может существенно улучшить качество жизни женщин, повысив их шансы на восстановление репродуктивной функции после завершения основного курса лечения.

Ключевые слова: рак молочной железы, РМЖ, сохранение фертильности, криоконсервация яйцеклеток, криоконсервация эмбрионов, криоконсервация ткани яичников, гонадотоксичность

Для цитирования: Загидуллина А.А., Джамбулатова Л.А., Шатуева М.А., Донгак Т.Б., Лаубах Я.С., Шакирова Д.С., Голанцев А.С., Пайзулаева Х.Р., Ястребова Д.П., Аксенов А.М., Гончарова Е.С., Ожерельева М.А., Саргсян Д.Г. Методы сохранения фертильности в контексте лечения рака молочной железы: реальность и перспективы. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2025;19(3):389–407. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2025.607>.

Fertility preservation methods in the context of breast cancer treatment: real-life experience and prospects

Alina A. Zagidullina¹, Lalita A. Dzhambulatova², Maryam A. Shatueva², Tereza B. Dongak³, Yana S. Laubakh⁴, Diana S. Shakirova⁵, Aleksandr S. Golantsev⁵, Khava R. Payzulaeva², Diana P. Yastrebova⁶, Aleksey M. Aksenov⁷, Elena S. Goncharova⁵, Maria A. Ozhereleva⁵, Dzhuletta G. Sargsyan⁸

¹Kazan State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; 49 Butlerova Str., Kazan 420012, Russia;

²North Ossetian State Medical Academy, Ministry of Health of the Russian Federation; 40 Pushkinskaya Str., Vladikavkaz, Republic of North Ossetia–Alania 362019, Russia;

³Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Ostrovityanova Str., Moscow 117513, Russia;

⁴Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Partizana Zheleznyaka Str., Krasnoyarsk 660022, Russia;

⁵Kuban State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; 4 Mitrofana Sedina Str., Krasnodar 350063, Russia;

⁶Children's City Polyclinic No. 44; 25 lit. A, Mytninskaya Str., Saint Petersburg 191144, Russia;

⁷Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; 2 Litovskaya Str., Saint Petersburg 194100, Russia;

⁸Rostov State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; 29 Nakhichevansky Lane, Rostov-on-Don 344022, Russia

Corresponding author: Alina A. Zagidullina, e-mail: zalinazagidullina000@mail.ru

Abstract

The article discusses current methods for preserving fertility in women undergoing breast cancer (BC) treatment. It provides a detailed overview of contemporary breast cancer treatments and their impact on fertility. To prevent fertility loss, there are described key strategies such as oocyte, embryo, and ovarian tissue cryopreservation, as well as temporary suppression of ovarian function using gonadotropin-releasing hormone agonists. In addition, it analyzes factors such as lack of information, limited medical resources, and the need for immediate anticancer therapy initiation that hinder access to such methods. The importance of comprehensive patient support systems involving coordination among oncologists, reproductive specialists, and psychologists is emphasized. Special attention is paid to further development and improvement of existing methods aimed at reducing gonadotoxicity, as well as ongoing research to identify new safe and effective strategies. It is specifically stressed about importance of long-term monitoring of children born from preserved gametes and tissues to assess the safety and efficacy of such approaches. Integrating fertility preservation into the overall BC treatment strategy can markedly improve women's quality of life by increasing their chances of regaining reproductive function after completing primary treatment.

Keywords: breast cancer, BC, fertility preservation, oocyte cryopreservation, embryo cryopreservation, ovarian tissue cryopreservation, gonadotoxicity

For citation: Zagidullina A.A., Dzhambulatova L.A., Shatueva M.A., Dongak T.B., Laubakh Y.S., Shakirova D.S., Golantsev A.S., Payzulaeva Kh.R., Yastrebova D.P., Aksenov A.M., Goncharova E.S., Ozhereleva M.A., Sargsyan D.G. Fertility preservation methods in the context of breast cancer treatment: real-life experience and prospects. *Akusherstvo, Ginekologiya i Reprodukcya = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2025;19(3):389–407. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2025.607>.

Основные моменты

Что уже известно об этой теме?

- ▶ Современная противоопухолевая терапия, такая как химиотерапия, гормональная терапия и лучевая терапия, может негативно повлиять на репродуктивную функцию. Вопрос о сохранении фертильности у женщин с раком молочной железы (РМЖ) становится все более актуальным ввиду увеличения числа молодых пациенток с РМЖ.
- ▶ Химиотерапия может снизить овариальный резерв, вызвать преждевременную менопаузу и привести к бесплодию. Гормональная терапия также может оказывать влияние на фертильность, хотя ее последствия менее выражены. Лучевая терапия редко вызывает потерю фертильности напрямую, однако она может потребовать предохранения.
- ▶ Разрабатываются различные методы сохранения фертильности, такие как криоконсервация яйцеклеток и эмбрионов, а также временное подавление функции яичников с помощью агонистов гонадотропин-рилизинг гормона (аГнРГ). Эти методы помогают женщинам с РМЖ сохранить возможность стать матерями в будущем.

Что нового дает статья?

- ▶ Систематизированы ключевые стратегии, применяемые для предотвращения потери фертильности, включая криоконсервацию яйцеклеток, эмбрионов и ткани яичников, а также временное подавление функции яичников с помощью аГнРГ.
- ▶ Отмечена значимость долгосрочного наблюдения за детьми, рожденными с использованием сохраненных гамет и тканей, для оценки безопасности и результативности применяемых методов.

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ Внедрение методов сохранения фертильности в клиническую практику может оказать значительное влияние на лечение РМЖ в обозримом будущем. Прежде всего, это позволит врачам предлагать более индивидуализированные планы лечения, учитывающие репродуктивные желания и потребности пациенток.
- ▶ Применение таких методов, как криоконсервация яйцеклеток и эмбрионов, а также временное подавление функции яичников может снизить страх перед утратой способности к деторождению, что в свою очередь улучшит психоэмоциональное состояние пациенток и повысит их приверженность к лечению.
- ▶ В долгосрочной перспективе дальнейшее развитие и усовершенствование методов сохранения фертильности может привести к созданию более эффективных и безопасных протоколов лечения, которые будут меньше влиять на репродуктивную функцию. Это поможет увеличить число женщин, сохранивших возможность зачать и родить здорового ребенка после завершения лечения РМЖ.

Highlights

What is already known about this subject?

- ▶ Contemporary anti-tumor therapy, such as chemotherapy, hormonal therapy, and radiation therapy, can negatively affect reproductive function. The issue of preserving fertility in women with breast cancer (BC) has been increasingly important due to the growing number of young BC patients.
- ▶ Chemotherapy can reduce ovarian reserve, cause premature menopause, and lead to infertility. Hormonal therapy can also affect fertility, although its effects are less pronounced. Radiation therapy rarely causes loss of fertility directly, but it may require specific protection.
- ▶ Various methods to preserve fertility, such as egg and embryo cryopreservation, as well as temporary suppression of ovarian function using gonadotropin-releasing hormone agonists (aGnRH) are underway. These methods help BC women preserve an opportunity to become mothers in the future.

What are the new findings?

- ▶ The key strategies used to prevent loss of fertility have been systematized, including egg and embryo cryopreservation, ovarian tissue cryopreservation, and aGnRH-based temporary suppression of ovarian function.
- ▶ The significance of long-term observation of children born by using preserved gametes and tissues to evaluate the safety and effectiveness of the applied methods has been noted.

How might it impact on clinical practice in the foreseeable future?

- ▶ Translation of fertility preservation methods into clinical practice may significantly impact on BC treatment in the near future. Firstly, it will allow physicians to offer more personalized treatment plans taking into account patients' reproductive desires and needs.
- ▶ The application of methods such as egg and embryo cryopreservation, as well as temporary suppression of ovarian function, may reduce fear of losing ability to conceive, which in turn will improve patients' psychoemotional state and increase adherence to treatment.
- ▶ In the long term, further development and advancement of fertility preservation methods may result in creation of more effective and safer treatment protocols exerting lower impact on reproductive function. This will help increase the number of women who retain the ability to conceive and give birth to a healthy baby after completing BC treatment.

Введение / Introduction

Рак молочной железы (РМЖ) является наиболее частой причиной онкологической заболеваемости и смертности среди женского населения как в России, так и во всем мире. В России ежегодно регистрируется более 70 тыс. новых случаев этого заболевания, при-

чем показатель заболеваемости составляет примерно 50 случаев на 100 тыс. женщин. В мире заболеваемость колеблется от высоких значений в экономически развитых странах (например, в Бельгии и Германии более 100 случаев на 100 тыс. женщин) до низких в развивающихся регионах (например, в Индии всего 32,7 случая на 100 тыс. женщин) [1]. Успехи в разработке противо-

опухолевых препаратов привели к улучшению результатов лечения и, соответственно, увеличили продолжительность жизни пациенток с РМЖ [2]. Кроме того, значительный прогресс в раннем выявлении и диагностике, в том числе с использованием технологий искусственного интеллекта, также способствовал повышению показателей выживаемости при РМЖ [3].

Современные тенденции к отсроченному материнству приводят к тому, что все больше женщин реализуют свою репродуктивную функцию в более зрелом возрасте. Это, в свою очередь, способствует увеличению риска развития онкологических заболеваний во время беременности. Исследования показывают, что вероятность возникновения РМЖ у женщин старше 35 лет возрастает во время первой беременности и остается высокой в течение последующих 5 лет после родов [4].

Опасения относительно фертильности существенно влияют на решение молодых пациенток с РМЖ о начале или продолжении приема тамоксифена. Так, 34 % опрошенных пациенток отказались от применения этого препарата, а 25 % прервали его прием преждевременно ради сохранения репродуктивной функции. Эти данные подчеркивают важность учета вопросов фертильности при планировании лечения и необходимости информирования пациенток о возможных вариантах ее сохранения [5].

Международные рекомендации основываются на необходимости проведения ранних консультаций по вопросам сохранения фертильности у онкологических пациенток, стремящихся к зачатию [6, 7]. Согласно первым международным согласованным рекомендациям, следует сформировать междисциплинарную команду специалистов, включающую онкологов, медицинских сестер, социальных работников и психонкологов, для работы с женщинами, страдающими РМЖ [8].

Несмотря на значительный прогресс в лечении и раннем выявлении РМЖ, вопросы, связанные с сохранением фертильности и репродуктивной функцией у женщин с РМЖ, остаются недостаточно освещенными в существующей литературе. Особенно важным является то, что многие пациентки, сталкиваясь с возможной угрозой бесплодия из-за приема гормональных препаратов, таких как тамоксифен, принимают решение об отказе от терапии или ее преждевременном прекращении. Однако на сегодняшний день существует дефицит данных, отражающих долгосрочные последствия таких решений, а также информации о лучших методах сохранения фертильности в контексте лечения РМЖ. Поэтому имеется потребность в дополнительном анализе и обобщении существующих практик, рекомендаций и подходов к сохранению фертильности у женщин, проходящих лечение РМЖ, что позволит значительно улучшить информированность пациентов и повысить качество медицинского обслуживания.

Цель: анализ литературных данных о влиянии лечения РМЖ на фертильность пациенток и оценка стратегий, направленных на сохранение репродуктивного потенциала у женщин, планирующих создание семьи после диагностики заболевания, с учетом принятия обоснованных решений и соблюдения этических стандартов.

Лечение рака молочной железы и фертильность / Breast cancer treatment and fertility

Лечение РМЖ оказывает значительное воздействие на фертильность пациентки. У женщин, переживших РМЖ, показатели фертильности являются одними из самых низких среди всех видов онкологических заболеваний, и вероятность наступления беременности после лечения значительно снижается [9]. Выбор метода лечения зависит от множества факторов, таких как возраст пациентки, наличие менопаузы, стадия болезни, мутация гена рака молочной железы (англ. breast cancer gene, *BRCA* gene) и конкретный молекулярный подтип опухоли [2, 10]. Гормональная терапия, химиотерапия, лучевая терапия и таргетные биологические препараты могут негативно влиять на фертильность за счет нарушения функций яичников, что зачастую проявляется в виде вызванной лечением аменореи, которая затем может перейти в недостаточность яичников [11].

Химиотерапия / Chemotherapy

Химиотерапевтическое лечение включает использование одного или нескольких противоопухолевых препаратов для уничтожения или торможения роста злокачественных клеток. Эти лекарства подразделяются на 2 типа: неселективные (независимые от фазы клеточного цикла) и селективные (зависящие от конкретной фазы). Препараты, действующие в фазу митоза (М), такие как алкалоиды барвинка и таксаны, блокируют деление клеток, тогда как метотрексат и 5-фторурацил подавляют синтез ДНК в фазе синтеза (S). Селективные агенты могут оказывать менее выраженное воздействие на примордиальные фолликулы в отличие от неселективных агентов, таких как алкилирующие средства, способные нанести серьезный ущерб этим фолликулам, тем самым снижая фертильность [12].

Воздействие химиотерапии на фертильность определяется несколькими факторами, включая возраст пациентки, тип, сочетание и дозу применяемых лекарств, а также сопутствующее использование таргетной терапии. В общем случае химиотерапия может нарушать работу лимфатической системы, функцию яичников и менструального цикла [13].

Химиотерапия воздействует на яйцеклетки посредством различных механизмов, вызывая разрушение их

структуры. Она способна вызывать разрывы двуцепочечной ДНК, сшивки, интеркаляции, алкилирование, а также запускать процессы апоптоза и аутофагии. Помимо прямого воздействия, химиотерапия может наносить косвенный вред ДНК вследствие окислительного стресса или повреждения микрососудистой сети яичников, что дополнительно усугубляет дисфункцию яичников и снижает фертильность [13].

Химиотерапия может существенно уменьшить количество здоровых яйцеклеток в яичниках, приводя к сокращению овариального резерва. Об этом свидетельствует значительное уменьшение количества антральных фолликулов (АФ) и снижение уровня антимюллерового гормона (АМГ) [14]. У некоторых женщин может развиваться преждевременная недостаточность яичников (англ. premature ovarian failure, POF) – состояние, при котором функция яичников нарушается до достижения возраста 40 лет, что иногда приводит к наступлению ранней менопаузы [15].

Химиотерапия может приводить к временной или постоянной остановке менструальных циклов, известной как аменорея. Вероятность постоянного прекращения менструации увеличивается с возрастом пациентки и интенсивностью применяемого курса химиотерапии [16]. Клинические исследования, например, с участием 31 пациентки с РМЖ в пременопаузальном периоде, а также описание случаев 9 пациенток молодого возраста, показали, что более молодой возраст ассоциируется с лучшим сохранением овариального резерва, что подтверждается уровнем АМГ в сыворотке крови [16, 17]. Это указывает на то, что у молодых пациенток прогноз восстановления фертильности после химиотерапии может быть более благоприятным.

Гормональная терапия / Hormonal therapy

Гормональная терапия, также называемая эндокринной терапией, заключается в использовании медикаментов для блокировки или уменьшения уровня определенных гормонов в организме, что помогает замедлить рост гормонозависимых опухолей. Эта методика чаще всего используется при лечении рака, позитивного по отношению к гормональным рецепторам [18]. Эндокринная терапия играет ключевую роль в борьбе с РМЖ, имеющим положительные гормональные рецепторы, путем использования препаратов, нарушающих действие эстрогена на стимуляцию роста раковых клеток [18, 19].

Ингибиторы ароматазы / Aromatase inhibitors

Ингибиторы ароматазы (ИА), такие как анастрозол и летрозол, применяются преимущественно у женщин в постменопаузе с гормонозависимым РМЖ. Они снижают уровень эстрогена, блокируя фермент ароматазу, ответственный за превращение андрогенов в эстроген [20, 21]. Поскольку ИА назначаются главным образом женщинам в постменопаузе, далее будет рассмотрено

действие тамоксифена, который широко используется у женщин в менопаузе.

Тамоксифен / Tamoxifen

Тамоксифен представляет собой селективный модулятор рецепторов эстрогена (СМРЭ), который действует путем связывания с рецепторами эстрогена на клетках РМЖ, предотвращая их активацию эстрогенами [20, 22]. Он рекомендован для длительного применения, вплоть до 10 лет, и является основным препаратом для лечения женщин в менопаузе с ранними стадиями РМЖ, а также может назначаться женщинам в постменопаузе [23].

Исследования показали, что у женщин, принимающих тамоксифен, овариальный резерв не снижается по сравнению с теми, кто его не получает. Были обнаружены более высокие значения клинических маркеров, таких как АМГ, и количество АФ у пациенток, получающих тамоксифен; это свидетельствует о том, что этот препарат не оказывает значимого отрицательного эффекта на овариальный резерв [5].

Несмотря на отсутствие прямой связи между тамоксифеном и повреждением яичников, было замечено, что он может вызывать аменорею, особенно у женщин старше 40 лет [5].

Фертильность может восстановиться после окончания лечения тамоксифеном, хотя это зависит от возраста женщины и состояния ее овариального резерва на момент завершения терапии [24]. Важно отметить, что длительность лечения тамоксифеном составляет от 5 до 10 лет, что совпадает с важным этапом в репродуктивном жизненном цикле женщины, поэтому существует потенциальный риск снижения фертильности к окончанию курса терапии [23].

Таргетная терапия / Target therapy

Таргетная терапия при РМЖ предполагает использование препаратов, направленных на конкретные молекулы и белки, необходимые для роста и выживания опухолевых клеток. В отличие от классической химиотерапии, которая воздействует как на злокачественные, так и на здоровые клетки, таргетная терапия нацеливается на механизмы развития рака, уменьшая повреждение нормальных клеток и сводя к минимуму побочные эффекты [25].

Ингибиторы поли(АДФ-рибозы)-полимеразы / Poly(ADP-ribose) polymerase inhibitors

Ингибиторы поли(АДФ-рибозы)-полимеразы (англ. poly(ADP-ribose) polymerase, PARP) представляют собой малые молекулы, которые блокируют фермент PARP, играющий важную роль в репарации ДНК. Подавляя активность PARP, эти ингибиторы вызывают накопление повреждений ДНК в раковых клетках, что приводит к их гибели, особенно в случаях, когда раковые клетки уже имеют дефекты в системе репара-

ции ДНК, например, при наличии мутации гена *BRCA*. К таким ингибиторам относятся олапариб, рукапариб и нирапариб [26].

Ингибиторы PARP оказывают существенное влияние на функцию яичников, что может стать причиной проблем с фертильностью у пациенток с РМЖ. Фермент PARP важен для репарации ДНК и поддержания нормальной функции яичников. Его ингибирование приводит к истощению запасов примордиальных яйцеклеток, нарушает функционирование клеток гранулезы и разрушает микроокружение яичника. Это происходит благодаря снижению уровня фактора роста эндотелия сосудов (англ. vascular endothelial growth factor, VEGF), что тормозит процесс ангиогенеза и увеличивает выработку профибротических цитокинов. Все эти изменения вместе ухудшают функцию яичников, еще сильнее снижая шансы на сохранение фертильности у пациенток с РМЖ [27].

Ингибиторы CDK4/CDK6 // CDK4/CDK6 inhibitors

Ингибиторы CDK4/6 представляют собой класс малых молекул, нацеленных на циклинзависимые киназы (англ. cyclin-dependent kinases, CDK), ферменты, регулирующие клеточный цикл. Примеры включают палбоциклиб, рибоциклиб и абемациклиб. Эти препараты блокируют деление опухолевых клеток, подавляя активность CDK [28–30]. Существует обеспокоенность по поводу возможного влияния этих препаратов на фертильность у женщин в пременопаузе, учитывая их роль в подавлении пролиферации клеток яичников [30].

Киназы CDK4/6 играют важную роль в регуляции процесса оогенеза. Их ингибирование нарушает сборку веретена деления, выравнивание хромосом и взаимодействие кинетохоров с микротрубочками, преждевременно деактивируя контрольную точку сборки веретена. Такое ускоренное развитие мейоза может привести к формированию анеуплоидных яйцеклеток, что уменьшает фертильность и увеличивает риск хромосомных аномалий у эмбрионов [29].

Эти ингибиторы могут препятствовать пролиферации гранулезных и кумулюсных клеток, блокируя CDK4/6-киназы, которые необходимы для нормального функционирования яичников и роста фолликулов. Доклинические исследования на мышах показали, что недостаток CDK4 приводит к POF, снижению эффективности овуляции и дефектам желтого тела [30].

Тем не менее данные исследований, касающихся палбоциклиба, указывают на то, что он лишь незначительно снижает женскую фертильность. Экспериментальные результаты демонстрируют, что ключевые параметры фертильности (частота спаривания, частота зачатия и коэффициент плодовитости) остаются неизменными, а количество желтых тел, мест имплантации и жизнеспособных эмбрионов сопоставимо с контрольной группой [31]. В рамках исследования PENELOPE-B фазы III также не было зафиксирова-

но значительного влияния палбоциклиба на уровни эстрадиола и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), что свидетельствует об отсутствии непосредственного неблагоприятного воздействия на функцию яичников. Однако для полного понимания гонадотоксического эффекта ингибиторов CDK4/6 необходимо проведение дополнительных исследований, поскольку информации о их долговременных последствиях пока недостаточно. В целом, в терапевтических дозировках палбоциклиб не представляет значительной угрозы для женской фертильности [30].

Иммунотерапия / Immunotherapy

Иммунотерапия – это инновационный метод лечения рака, который задействует собственную иммунную систему организма для распознавания и уничтожения раковых клеток. Данный подход объединяет разнообразные методы и агенты, которые усиливают естественную защиту организма или обеспечивают ее необходимыми компонентами для эффективной борьбы с опухолью. Среди категорий иммунотерапевтических препаратов, активно изучаемых для лечения РМЖ, выделяют ингибиторы иммунных контрольных точек и моноклональные антитела [31].

Ингибиторы контрольных точек иммунитета / Immune checkpoint inhibitors

Ингибиторы контрольных точек иммунитета (ИКТИ) блокируют белки, которые обычно подавляют иммунные реакции, тем самым усиливая способность иммунной системы атаковать раковые клетки. Примеры таких препаратов включают пембролизумаб и ниволумаб, которые воздействуют на белок программируемой клеточной гибели 1 (англ. programmed cell death protein 1, PD-1), атезолизумаб, воздействующий на лиганд рецептора программируемой клеточной гибели 1 (англ. ligand programmed cell death protein 1, PD-L1), и ипилимумаб, воздействующий на белок, связанный с цитотоксическими Т-лимфоцитами-4 (англ. cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4, CTLA-4). Применение препаратов, блокирующих PD-1, таких как пембролизумаб, и препаратов, блокирующих PD-L1, таких как атезолизумаб, показало хорошие результаты в лечении РМЖ, особенно тройного негативного подтипа (ТНРМЖ). Использование ИКТИ значительно улучшает прогноз у пациенток с РМЖ, особенно в ситуациях, когда традиционные методы лечения оказались неэффективными [31, 32].

Ингибиторы контрольных точек иммунитета могут способствовать развитию первичного гипогонадизма, снижающего продукцию фертильных яйцеклеток, что ведет к повреждению яичников и бесплодию у женщин. Они также могут вызывать вторичный гипогонадизм, воздействуя на гипоталамо-гипофизарную ось через нарушение функции гипофиза и недостаточную секрецию гормонов [33]. Кроме того, ИКТИ могут про-

воцировать гипотиреоз, который отрицательно сказывается на менструальном цикле и овуляции, тем самым нанося вред фертильности [34].

Моноклональные антитела / Monoclonal antibodies

Моноклональные антитела – это искусственно созданные белковые молекулы, предназначенные для связывания с определенными мишенями на поверхности раковых клеток. Они либо маркируют клетки для последующего уничтожения иммунной системой, либо прямо подавляют их рост. Примеры включают ритуксимаб, который воздействует на CD20 В-клетки; трастузумаб, воздействующий на рецептор эпидермального фактора роста, тип 2 (англ. human epidermal growth factor receptor 2; HER2), и бевацизумаб, воздействующий на VEGF [35, 36].

Терапевтический подход, ориентированный на HER2, основан на применении моноклональных антител, которые ингибируют чрезмерную экспрессию белка HER2, что характерно для некоторых типов рака, включая РМЖ. Основная цель такой терапии – подавить рост и выживание раковых клеток, гиперэкспрессирующих HER2. Популярными методами лечения, направленными на HER2, являются моноклональные антитела трастузумаб, пертузумаб и адо-трастузумаб эмтанзин [37].

Трастузумаб воздействует на рецептор HER2 в клетках РМЖ, не затрагивая гормональные пути, связанные с репродуктивной функцией. Он не оказывает прямого влияния на работу яичников или фертильность [37]. Когда трастузумаб используется в сочетании с химиотерапией, он защищает яичники от токсичных воздействий, сохраняя маркеры овариального резерва, снижая гибель клеток (апоптоз), уменьшая повреждение кровеносных сосудов и поддерживая здоровую популяцию фолликулов. Кроме того, трастузумаб поддерживает экспрессию важных генов в яйцеклетках и способствует лучшему восстановлению здоровья яичников в долгосрочной перспективе по сравнению с одной только химиотерапией [38, 39].

Пертузумаб воздействует на рецептор HER2, но связывается с ним иначе, чем трастузумаб, соединяясь с другим участком внеклеточного домена HER2. В комбинации с трастузумабом пертузумаб усиливает подавление сигнальных путей HER2, что улучшает общую эффективность лечения [39]. Однако гонадотоксичность пертузумаба изучена недостаточно, что требует дополнительных исследований, особенно в контексте его комбинированного применения с трастузумабом, которое одобрено для лечения некоторых пациентов с высоким риском на начальных этапах РМЖ [40, 41]. При использовании пертузумаба в сочетании с химиотерапевтическими агентами, такими как трастузумаб, доцетаксел и карбоплатин, была зафиксирована высокая частота аменореи, вызванной лечением (23–93 %). Это указывает на высокую степень токсичности для

яичников, что может привести к снижению их функции, уменьшению количества жизнеспособных яйцеклеток и потенциальным проблемам с фертильностью [42].

Адо-трастузумаб эмтанзин (трастузумаб-дисульфид молибдена-1, Т-ДМ1), известный также как кадсила, представляет собой конъюгат трастузумаба с цитостатиком эмтанзином. Этот препарат способен целенаправленно доставлять цитотоксический агент к HER2-положительным клеткам РМЖ, минимизируя при этом поражение здоровых клеток [43]. У пациенток с РМЖ, получавших Т-ДМ1, частота аменореи оказалась ниже, чем у тех, кто проходил стандартную химиотерапию, что указывает на меньший риск токсичности для яичников, бесплодия и преждевременной менопаузы [44].

Лучевая терапия / Radiation therapy

Лучевая терапия – это метод лечения рака, который использует высокоэнергетическое излучение для уничтожения раковых клеток и сокращения размеров опухолей. В случае РМЖ лучевая терапия часто применяется после хирургической операции для уничтожения оставшихся раковых клеток в молочной железе, грудной стенке и лимфатических узлах, а также для снижения вероятности рецидива [45, 46]. При РМЖ лучевая терапия обычно оказывает незначительное влияние на фертильность, поскольку дозы излучения, достигающие яичников и матки, недостаточны для индукции овариальной недостаточности [46]. Несмотря на низкий риск для фертильности, некоторые женщины предпочитают органосохраняющую мастэктомию из-за опасений по поводу фертильности. Хотя имеются хорошо задокументированные случаи наступления беременности после лучевой терапии при РМЖ, информации о женщинах, нуждающихся в помощи по сохранению фертильности после облучения, почти нет. Это подчеркивает необходимость проведения дополнительных исследований для углубленного понимания сохранения фертильности и связанных с ней рисков при лечении РМЖ с применением лучевой терапии [46].

Методы сохранения фертильности у пациенток с раком молочной железы / Fertility preservation methods in patients with breast cancer

Сохранение фертильности является ключевым приоритетом для женщин с РМЖ, поскольку химиотерапия и лучевая терапия могут причинять непоправимый ущерб репродуктивным возможностям. Эти процедуры нередко сопровождаются краткосрочными или длительными нарушениями менструального цикла, аменореей и даже преждевременной менопаузой, что ставит под угрозу способность к деторождению в будущем. Развитие современных технологий и стратегий сохранения фертильности позволяет женщинам, стра-

дающим РМЖ, планировать беременность и сохранять надежду на рождение ребенка, несмотря на прохождении агрессивного лечения.

Подавление функции яичников агонистами гонадотропин-рилизинг гормона / Gonadotropin-releasing hormone agonists for ovarian function suppression

У женщин в пременопаузе, проходящих химиотерапию по поводу рака яичников, временное прекращение активности яичников с помощью агонистов гонадотропин-рилизинг гормона (аГнРГ) считается эффективным способом сохранения фертильности. Механизм действия препаратов аГнРГ заключается в смене двух фаз; при этом первая фаза, фаза активации, характеризуется выбросом ФСГ и лютеинизирующего гормона (ЛГ), затем наступает фаза десенсилизации, при которой происходит снижение уровня гонадотропинов, что сопровождается значительным уменьшением уровня эстрадиола [47]. Хотя этот метод доказал свою эффективность в сохранении фертильности, он сопровождается рядом побочных эффектов, таких как потеря минеральной плотности костной ткани, вазомоторные симптомы, психоэмоциональные нарушения, головные боли, вульвовагинальная атрофия и снижение либидо [48]. Отмечено, что аГнРГ способствуют восстановлению функции яичников и фертильности. В одном исследовании, где участвовали 1219 женщин, было установлено, что восстановление функции яичников происходило чаще у тех, кто использовал аГнРГ (78,6 %) по сравнению с теми, кто этого не делал (55,8 %), особенно у пациенток с гормон-независимым РМЖ, и показатели спонтанной беременности также улучшались при применении аГнРГ [49]. M. Lambertini с соавт. не выявили значительных различий в показателях 5-летней безрецидивной выживаемости (англ. disease free survival, DFS) между пациентками, принимавшими аГнРГ, и теми, кто этого не делал, что указывает на отсутствие отрицательных последствий для DFS [50].

Контролируемая стимуляция яичников / Controlled ovarian stimulation

Контролируемая стимуляция яичников (КСЯ) – это медицинская процедура, включающая использование гормонов для стимулирования работы яичников с целью выработки нескольких зрелых яйцеклеток в одном менструальном цикле. Это увеличивает шансы на успешное оплодотворение и наступление беременности, особенно когда применяются методы вспомогательной репродукции, такие как экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) [51].

Контролируемая стимуляция яичников является важным методом сохранения фертильности у женщин с РМЖ. Она предполагает извлечение и заморозку яйцеклеток или эмбрионов перед началом противоопу-

холевой терапии. Применение индивидуальных протоколов, включая случайную стимуляцию яичников, которая может начинаться в любое время менструального цикла, помогает избежать отсрочки в лечении онкологического заболевания. Для повышения количества зрелых фолликулов также используют аГнРГ вместе со стимуляцией овуляции с помощью хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) или ГнРГ-рецепторов [52].

Проспективное когортное исследование с участием 109 пациенток с РМЖ продемонстрировало эффективность КСЯ с произвольной начальной точкой для молодых женщин, подвергающихся лечению, подавляющему функцию половых желез, без откладывания противоопухолевого лечения [53]. Аналогичные результаты были подтверждены ретроспективными исследованиями вне зависимости от момента старта стимуляции [54]. Двойная стимуляция яичников, состоящая из 2 этапов стимуляции в рамках одного менструального цикла (один раз в фолликулярной фазе и второй раз в лютеиновой фазе), успешно применяется для получения большего количества яйцеклеток, особенно у пациенток с низким овариальным резервом. Агонисты ГнРГ способствуют финальному созреванию яйцеклеток, снижают риск возникновения синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ) и обеспечивают высокие показатели созревания и оплодотворения [52].

У пациенток с гормонозависимым РМЖ сочетание летрозолол или тамоксифена с ФСГ во время стимуляции яичников помогает поддерживать низкий уровень эстрогена, уменьшая тем самым риск активации опухолей и сохраняя фертильность. Летрозол принимают ежедневно в процессе КСЯ и продолжают курс после восстановления до достижения уровня эстрадиола менее 50 пг/мл. Данный метод обеспечивает получение достаточного количества яйцеклеток или эмбрионов, минимизирует задержки в лечении рака и подчеркивает значимость индивидуального подхода к сохранению фертильности [52].

Криоконсервация яйцеклеток / Oocyte cryopreservation

Криоконсервация яйцеклеток (ККЯ) представляет собой высокотехнологичную процедуру, включающую извлечение, замораживание и хранение яйцеклеток для последующего использования. Процесс начинается со стимуляции яичников, после чего производится сбор яйцеклеток с помощью простой неинвазивной методики. Затем зрелые яйцеклетки либо оплодотворяются и сохраняются в виде эмбрионов, либо подвергаются криоконсервации непосредственно в форме яйцеклеток. Витрификация – метод быстрого замораживания подходит для долгосрочного хранения. Во время ремиссии пациентки могут пройти повторное обследование для потенциальной имплантации [55].

При РМЖ ККЯ проводится перед гонадотоксическим лечением, таким как химиотерапия или радио-

терапия, чтобы сохранить репродуктивный потенциал женщины для будущего планирования семьи [56]. Ключевыми аспектами ККЯ для пациенток с РМЖ являются длительность использования данного метода сохранения фертильности, возможность нарушений в лечении рака, а также безопасность и эффективность для сохранения фертильности [57].

Исследования показывают, что ККЯ обеспечивает показатели живорождения (англ. live birth rate, LBR), сопоставимые с результатами ЭКО с использованием свежих яйцеклеток, и не создает дополнительных рисков для здоровья потомства [55]. Современные методы, такие как случайная стимуляция яичников и персонализированные протоколы контролируемой КСЯ для пациенток с РМЖ, сводят к минимуму воздействие ККЯ на лечение рака [53].

Ретроспективное исследование, проведенное в Швеции в период с 1982 по 2014 гг., не выявило различий в риске рецидива среди женщин, перенесших рак и прошедших процедуру ЭКО после лечения, по сравнению с теми, кто имел естественные роды [58]. Систематический обзор и метаанализ, выполненные L. Агессо с соавт. в 2022 г., подтверждают отсутствие негативного влияния методов сохранения фертильности, включая ККЯ, на прогноз пациенток с РМЖ; более того, отмечается возможная тенденция к снижению частоты рецидивов [59]. Дополнительно, согласно другому систематическому обзору и метаанализу, показатель LBR после ЭКО с использованием криоконсервированных яйцеклеток составляет 32 %, в то время как при применении криоконсервированных эмбрионов он достигает 41 % [60].

Анализ данных о 4159 детях, появившихся на свет в результате использования витрифицированных яйцеклеток в период с 2007 по 2021 гг., показывает результаты, близкие к таковым при естественном зачатии, без заметных различий в частоте хронических заболеваний, госпитализаций или необходимости хирургического вмешательства [61].

Исследования, посвященные ККЯ, действительно указывают на некоторые важные ограничения и направления, требующие дальнейших научных изысканий. Они демонстрируют низкую частоту возврата криоконсервированных яйцеклеток/эмбрионов, что может объясняться неэффективностью лечения рака, рецидивами, изменениями в семейных планах и сравнительно короткими периодами наблюдения. Беременность всегда сопряжена с определенными рисками, но для женщин, преодолевших рак и стремящихся сохранить фертильность, они могут оказаться еще более значимыми.

Помимо этого, существуют потенциальные осложнения, связанные с методами вспомогательной репродукции. Так, увеличивается вероятность многоплодной беременности, что несет дополнительные риски для матери и ребенка. Среди прочих возможных негативных исходов упоминаются повышение частоты проведения

кесарева сечения, преждевременных родов, уменьшение массы новорожденных при рождении, а также увеличение числа случаев внематочной беременности [61].

Криоконсервация ткани яичников / Ovarian tissue cryopreservation

Криоконсервация ткани яичников (КТЯ) – это метод сохранения фертильности у пациенток с РМЖ, которые проходят лечение, влияющее на функцию яичников. КТЯ подразумевает хирургическое удаление и замораживание ткани яичников, содержащей незрелые яйцеклетки, для ее последующего использования [62]. Перед криоконсервацией ткань разделяют на небольшие фрагменты и тщательно исследуют. После завершения лечения рака замороженную ткань можно повторно имплантировать для восстановления фертильной и гормональной функций [63]. Удаление ткани может осуществляться разными способами, такими как лапароскопия или лапаротомия, в зависимости от состояния здоровья пациента и опыта хирурга [64].

Размороженная трансплантированная ткань яичника может быть возвращена на свое первоначальное место (ортотопическая трансплантация) или пересажена в другую область организма (гетеротопическая трансплантация), например, в предплечье или брюшную стенку. Согласно данным литературы, частота наступления беременности после трансплантации составляет около 26 %, включая как естественные зачатия, так и те, что произошли с помощью ЭКО [65, 66].

Этот метод особенно актуален для пациенток с РМЖ, поскольку не требует предварительной стимуляции яичников. Клинические исследования зафиксировали случаи успешных беременностей [67, 68]. Тем не менее существуют опасения относительно возможного риска повторного внедрения злокачественных клеток при трансплантации. Одно опубликованное исследование с участием 285 женщин показало, что у 33,3 % пациенток с РМЖ произошел рецидив после трансплантации, поэтому важно учитывать все риски, связанные с возможным рецидивом опухоли [65].

Криоконсервация эмбрионов / Embryo cryopreservation

Криоконсервация эмбрионов (ККЭ) – это процесс замораживания и хранения уже оплодотворенных яйцеклеток (эмбрионов) для их последующего использования. Эта методика широко применяется в клиниках ЭКО по всему миру. Она начинается со стимуляции овуляции и извлечения яйцеклеток. Затем в лабораторных условиях происходит оплодотворение этих яйцеклеток сперматозоидами партнера или донора, в результате чего образуются эмбрионы. Полученные эмбрионы могут быть сразу же имплантированы или заморожены для последующих процедур [69].

Криоконсервация эмбрионов играет важную роль в сохранении фертильности у пациенток с РМЖ, поз-

воля замораживать здоровые эмбрионы до проведения химиотерапии или лучевой терапии и использовать их для наступления беременности после окончания лечения [70].

Исследование 2015 г., посвященное женщинам с РМЖ третьей стадии, которым был выполнен перенос замороженных эмбрионов (ПЗЭ), показало, что клиническая частота наступления беременности составила 65 %, частота живорождений – 45 %, а частота имплантации – 40,7 %. Эти данные подчеркивают высокую эффективность ПЗЭ как метода сохранения фертильности у женщин, страдающих РМЖ [71].

Время, подходящее для зачатия после лечения рака, зависит от множества факторов, включая тип рака, стадию болезни на момент диагностики и предыдущее лечение. Важно, чтобы каждая пациентка получала индивидуальный подход и рекомендации касательно возможных вариантов лечения. Как правило, женщинам, перенесшим РМЖ, рекомендуют воздержаться от беременности в течение первых 2 лет после постановки диагноза для мониторинга возможности рецидива. Также стоит учитывать некоторые правовые и этические вопросы, такие как судьба не востребовавшихся эмбрионов и проблемы неправильного хранения. Вопросы сроков зачатия после терапии рака требуют индивидуального рассмотрения [72, 73].

Перспективные технологии в сохранении фертильности у пациенток с раком молочной железы: стволовые клетки и искусственные яичники / Promising technologies for preserving fertility in breast cancer patients: stem cells and artificial ovaries

С развитием науки и технологий в области репродуктивной медицины появляются новые подходы и методы сохранения фертильности у женщин, страдающих РМЖ. Современные методы, такие как криоконсервация яйцеклеток, эмбрионов и ткани яичников, обеспечивают хороший результат для многих пациенток. Однако они не всегда подходят для каждой пациентки, и в этом контексте перспективные технологии, находящиеся на стадии разработки, обещают быть важным инструментом для улучшения качества жизни и репродуктивных возможностей женщин в будущем.

Использование стволовых клеток для восстановления фертильности / Using stem cells to restore fertility

Одним из наиболее перспективных направлений в области репродуктивной медицины является использование стволовых клеток для восстановления репродуктивной функции у женщин, перенесших агрессивное лечение рака. Стволовые клетки обладают уникальной способностью к дифференцировке и могут быть использованы для восстановления поврежденных тканей, включая ткани яичников [65, 74].

Недавние исследования показали, что в тканях яичников могут присутствовать стволовые клетки, которые способны восстанавливать овариальный резерв после повреждений, вызванных химиотерапией или радиотерапией. С помощью технологий, таких как трансплантация стволовых клеток, возможно восстановление нормальной функции яичников и улучшение репродуктивной функции [65, 75].

Стволовые клетки, полученные из костного мозга, могут использоваться для восстановления фертильности и стимуляции роста фолликулов яичников. Так, введение мезенхимальных стволовых клеток улучшает овуляцию, увеличивает количество зрелых яйцеклеток и здоровых эмбрионов, а также способствует развитию сосудистой сети и снижению апоптоза в яичниковой ткани [74].

Хотя на данный момент эта технология все еще находится на стадии исследований, первые результаты показывают многообещающие перспективы для восстановления репродуктивной функции у женщин, перенесших лечение РМЖ.

Искусственные яичники / Artificial ovaries

Еще одной перспективной технологией является создание искусственных яичников, которые могут стать альтернативой традиционным методам сохранения фертильности, таким как криоконсервация ткани яичников. Это концепция создания биосовместимых материалов, которые имитируют структуру и функцию естественного яичника. Изолированные преантральные фолликулы, полученные из криоконсервированной ткани яичника, вместе с другими яичниковыми клетками, помещенные в 3D-матрицу или каркас, создают среду, похожую на естественный яичник. Это может способствовать росту фолликулов и таким образом восстановлению как фертильности, так и эндокринной функции яичника после трансплантации [76]. Использование искусственных яичников для восстановления репродуктивной функции после агрессивной терапии также исследуется. Этот подход подразумевает использование синтетических или природных матриц для поддержания роста фолликулов и созревания яйцеклеток [77], что позволяет пациенткам с РМЖ в будущем иметь возможность забеременеть.

Современные достижения в области биопечати позволяют создавать искусственные яичники, которые могут быть «выращены» с помощью 3D-печати. Этот процесс использует биоматериалы для создания структуры яичника, а также может включать клетки, поддерживающие созревание фолликулов и яйцеклеток [78].

Это направление также находится на ранней стадии разработки, но результаты экспериментальных исследований показывают, что искусственные яичники могут стать жизнеспособным решением для женщин, которые потеряли фертильность в результате лечения рака.

Перспективы и вызовы / Prospects and challenges

Хотя использование стволовых клеток и искусственных яичников является многообещающим, существует несколько вызовов и проблем, которые требуют решения.

Безопасность и эффективность / Safety and efficacy

Технологии, основанные на стволовых клетках и искусственных яичниках, должны пройти множество клинических испытаний, чтобы доказать свою безопасность и эффективность. Это включает в себя тестирование на возможные побочные эффекты, такие как развитие опухолевых клеток или отторжение трансплантатов [79].

Этические и социальные вопросы / Ethical and social issues

Создание искусственных яичников и использование стволовых клеток поднимает ряд этических и правовых вопросов, связанных с безопасностью пациента, правами на сохранение и использование биоматериалов, а также с возможными социальными и моральными последствиями для женщин, использующих эти технологии.

Доступность и стоимость / Availability and cost

Разработка и внедрение этих технологий потребует значительных финансовых затрат, что может ограничить их доступность для широкого круга пациенток. Важно, чтобы новые методы лечения и сохранения фертильности стали доступными не только в исследовательских центрах, но и в широкой клинической практике [77].

Таким образом, перспективные технологии, такие как использование стволовых клеток и искусственных яичников, представляют собой значительный шаг вперед в области сохранения фертильности у женщин, перенесших лечение РМЖ. В будущем эти методы могут существенно расширить возможности репродуктивного восстановления и улучшить качество жизни пациенток, однако их широкое применение требует решения множества научных, этических и практических вопросов.

В **таблице 1** суммированы ключевые методы сохранения фертильности и их эффективность.

Этические проблемы / Ethical issues

Процесс принятия взвешенного решения учитывает потенциальные риски и выгоды, формируя реалистичные ожидания пациента. Пациентки с РМЖ при выборе стратегии сохранения фертильности должны рассматривать влияние противоракового лечения на способность к зачатию, оценивать все доступные методы сохранения фертильности и координировать сроки использования этих методов с противоопухолевой

терапией. Важны также учет финансовых и эмоциональных затрат, ожидаемых успехов и рисков, планы на будущее и последующие лечебные опции, а также уважение автономии пациента в процессе совместного принятия решений. Осознание всех этих аспектов позволяет пациенткам с РМЖ делать выбор, соответствующий их ценностям и жизненным целям [80].

Вопросы сохранения фертильности при онкологических заболеваниях сопровождаются рядом этических дилемм. Одной из ключевых задач является баланс между необходимостью своевременного лечения рака и стремлением сохранить фертильность. Диагностика РМЖ часто вызывает психологические трудности, такие как стресс и тревожность. Психологическая помощь, направленная на решение сексуальных и репродуктивных проблем, способствует улучшению общего состояния пациента [81]. Задержка в лечении рака может отрицательно сказываться на результатах борьбы с болезнью, тогда как отказ от продолжения лечения может причинить эмоциональные страдания. Обсуждение вопросов сохранения фертильности должно учитывать возраст, степень полового созревания, семейный статус, религиозные или культурные убеждения, финансовые ограничения, а также стадию заболевания и план лечения [82].

Потеря фертильности вследствие болезни или ее лечения негативно влияет на качество жизни, перспективы выживания и психоэмоциональное состояние, затрагивая самооценку и личностную идентичность пациента. Это подчеркивает важность консультаций специалистов по вопросам фертильности на всем протяжении ведения пациентки вплоть до завершения планирования семьи [82].

Пациентки с РМЖ зачастую недостаточно осведомлены о возможностях сохранения фертильности. В исследовании J.K.Y. Ко с соавт. отмечено, что лишь 44,1 % из 421 участницы знали о существующих методах сохранения фертильности, причем более молодые и образованные женщины оказались лучше информированы. Авторы также указали, что иногда, несмотря на доступность методов криоконсервации яйцеклеток и эмбрионов, недостаток информации и консультационной поддержки приводили к тому, что пациентки отказывались от процедур, опасаясь задержки в лечении рака [83]. Следовательно, требуется расширение образовательных программ и усиление поддержки, чтобы помочь женщинам принимать осознанные решения.

Проблемы, связанные с хранением и последующим использованием криоконсервированных эмбрионов, могут возникать из-за изменения состава семьи и состояния здоровья в будущем. Для криоконсервации эмбрионов необходима четкая политика, известная как пациенту, так и его партнеру. Следует также учитывать культурные корни и религиозные ценности, поскольку они могут значительно влиять на принятие решений пациентом, и важно уважать его культурные особенности.

Таблица 1. Методы сохранения фертильности и их эффективность.

Table 1. Fertility preservation methods and relevant effectiveness.

Метод Method	Описание Description	Эффективность Effectiveness	Преимущества Advantages	Ограничения Limitations
Криоконсервация яйцеклеток Ovarian cryopreservation	Замораживание зрелых яйцеклеток до начала лечения Vitrification of mature oocytes prior to treatment initiation	Высокая: 30–40 % живорождений при ЭКО после размораживания [60] High: 30–40 % live birth rate with IVF after thawing [60]	Возможность использовать яйцеклетки в будущем для ЭКО An opportunity of using oocytes for future IVF procedures	Требуется стимуляция яичников, может задержать начало лечения Requires ovarian stimulation able to delay treatment onset
Криоконсервация эмбрионов Cryopreservation of embryos	Замораживание эмбрионов после оплодотворения яйцеклеток Vitrification of embryos after oocyte fertilization	Высокая: 40–50 % живорождений при ЭКО с использованием замороженных эмбрионов [71] High: 40–50 % live birth rate with IVF using frozen embryos [71]	Более высокая эффективность по сравнению с криоконсервацией яйцеклеток Higher effectiveness compared to oocyte cryopreservation	Требуется сперма партнера или донора, возможные этические вопросы Requires partner or donor sperm, potential ethical issues
Криоконсервация ткани яичников Ovarian tissue cryopreservation	Замораживание фрагментов ткани яичников с последующей трансплантацией Vitrification of ovarian tissue fragments followed by transplantation	Средняя: около 26 % успешных беременностей после трансплантации [65, 66] Average: approximately 26 % successful pregnancies after transplantation [65, 66]	Не требует стимуляции яичников, подходит для женщин с гормонозависимым РМЖ Requires no ovarian stimulation, suitable for women with hormone-dependent BC	Риск повторного внедрения злокачественных клеток, высокая стоимость Risk of reintroducing malignant cells, high cost
Агонисты гонадотропин-рилизинг гормонов Gonadotropin-releasing hormone agonists	Временное подавление функции яичников во время химиотерапии Temporary suppression of ovarian function during chemotherapy	Средняя: улучшение восстановления овариальной функции после лечения [52–54] Average: improvement in ovarian function recovery post-treatment [52–54]	Предотвращает повреждение яичников, дешевле и проще, чем криоконсервация Prevents damage to the ovaries, cheaper and simpler than cryopreservation	Возможные побочные эффекты (приливы, депрессия), не гарантирует восстановления фертильности Potential side effects (hot flashes, depression), not guarantees fertility restoration
Использование стволовых клеток Use of stem cells	Технология, включающая использование стволовых клеток для восстановления функции яичников Technology involving the use of stem cells to restore ovarian function	На стадии исследований, перспективы высокие Under investigation, highly promising	Потенциальная возможность восстановления репродуктивной функции в долгосрочной перспективе Potential long-term opportunity to restore reproductive function	Требуется обширных исследований, имеются этические и правовые вопросы Requires large-scale studies, raises ethical and legal concerns
Искусственные яичники Artificial ovaries	Создание биосовместимой матрицы для поддержания роста фолликулов и созревания яйцеклеток Creating a biocompatible matrix to support follicle growth and oocyte maturation	На стадии разработки, первые результаты многообещающие Under development, promising initial results	Потенциальное восстановление репродуктивной функции после лечения Potentially restored reproductive function post-treatment	Требуется дальнейших исследований и доказательства безопасности Requires further research and proof of safety

Примечание: ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение; РМЖ – рак молочной железы.

Note: IVF – in vitro fertilization; BC – breast cancer.

Таким образом, разрешение этических дилемм требует пациентоориентированного подхода, открытой коммуникации, эмпатии и наличия четких рекомендаций.

Практические рекомендации для врачей по выбору методов сохранения фертильности у пациенток с раком молочной железы / Practical recommendations for doctors to select fertility preservation methods in breast cancer patients

Для помощи врачам в принятии решения и разработке индивидуальных планов лечения предлагаются следующие рекомендации и алгоритмы, основанные на современных научных данных.

Возраст пациентки / Female patient age

Молодые пациентки до 35 лет / Young patients under 35 years of age

У женщин этого возраста чаще сохраняются функции яичников, что может дать возможность для применения методов, таких как криоконсервация яйцеклеток или эмбрионов, а также контролируемая стимуляция яичников. Также для таких пациенток может быть рекомендовано временное подавление функции яичников с помощью агНРГ, особенно при гормонозависимом РМЖ [5].

Пациентки старше 35 лет / Patients above 35 years of age

У женщин в этой возрастной группе снижены шансы на успешное сохранение фертильности, и выбор метода должен быть более индивидуализированным [84]. В случае невозможности использования стимуляции яичников рекомендуется рассмотреть криоконсервацию ткани яичников или эмбрионов, а также возможное применение гормональной терапии, направленной на замедление потери овариального резерва.

Стадия заболевания / Disease stage

Ранние стадии (I–II) / Early stages (I–II)

При лечении на ранних стадиях РМЖ методы сохранения фертильности могут быть использованы без значительных задержек в терапии. В этом случае рекомендуется обсудить с пациенткой возможности криоконсервации яйцеклеток или эмбрионов, а также другие стратегии, такие как подавление функции яичников с помощью агНРГ [48, 53, 71].

Поздние стадии (III–IV) / Late stages (III–IV)

При более поздних стадиях рак может требовать немедленного начала агрессивного лечения, что ограничивает время для проведения процедур сохранения

фертильности. Однако в случае, если лечение не требует немедленного вмешательства, можно использовать такие подходы, как криоконсервация ткани яичников, если пациентка не планирует отсрочить лечение [67, 68].

Тип терапии / Therapeutic intervention

Химиотерапия / Chemotherapy

Методы, направленные на снижение гонадотоксичности (например, подавление яичников агНРГ или криоконсервация яйцеклеток), могут быть рекомендованы для женщин, которые получают химиотерапию, так как этот вид лечения существенно снижает овариальный резерв и может вызвать преждевременную менопаузу [13, 16].

Гормональная терапия / Hormonal therapy

В случае лечения с использованием тамоксифена или ингибиторов ароматазы важно учитывать потенциальное влияние на репродуктивную функцию. Тамоксифен, как правило, не вызывает значительного снижения овариального резерва, однако его долгосрочное применение может привести к аменорее. Для таких пациенток рекомендуется обсуждать возможность криоконсервации яйцеклеток или эмбрионов до начала лечения [23, 25].

Таргетная терапия и иммунотерапия / Targeted therapy and immunotherapy

Некоторые препараты, например ингибиторы CDK4/6, могут оказывать влияние на овариальную функцию. Важно учитывать эти препараты при выборе метода сохранения фертильности, чтобы минимизировать их влияние на репродуктивную функцию пациентки [28, 35].

Алгоритм выбора методов сохранения фертильности / Algorithm to select fertility preservation methods

1. Оценка возраста пациентки и текущего состояния овариального резерва.
2. Определение стадии заболевания и необходимости немедленного начала лечения.
3. Консультация с пациенткой по вопросам сохранения фертильности, включая возможные методы и риски.
4. Выбор метода сохранения фертильности: криоконсервация яйцеклеток, эмбрионов или ткани яичников, подавление функции яичников с агНРГ, или другие подходы в зависимости от клинической ситуации.
5. Мониторинг и информирование. Важно продолжить информирование пациентки о возможных последствиях лечения для фертильности и о вариантах лечения после завершения основного курса противоопухолевой терапии.
5. Этические и психологические аспекты.
Необходимо учитывать психоэмоциональное состояние пациентки, ее репродуктивные планы и семейное

положение. Все решения по поводу сохранения фертильности должны быть приняты с учетом культурных и личных убеждений пациентки [80, 81].

Ожидаемые риски, включая возможное замедление начала лечения рака, должны быть тщательно взвешены, и врач должен предоставить пациентке полную информацию о возможных последствиях каждого метода.

Интеграция этих рекомендаций в клиническую практику может существенно улучшить результаты лечения, повысить приверженность пациенток к терапии и повысить их шансы на восстановление репродуктивной функции после завершения лечения.

Заключение / Conclusion

Методы сохранения фертильности играют критически важную роль для молодых женщин, сталкиваю-

щихся с диагнозом РМЖ. Несмотря на разнообразие существующих стратегий, таких как криоконсервация яйцеклеток, эмбрионов и ткани яичников, а также временное подавление функции яичников с помощью агНРГ, доступ к этим методам ограничен из-за нехватки информации, дефицита медицинских ресурсов и необходимости незамедлительного начала лечения рака. Чтобы повысить шансы на сохранение фертильности и улучшить качество жизни пациенток с РМЖ, требуются комплексные меры поддержки, включая междисциплинарное сотрудничество врачей, психологическую помощь и разработку государственных программ. Дальнейшие исследования должны быть направлены на поиск безопасных и эффективных методов снижения гонадотоксичности, а также долгосрочный мониторинг детей, рожденных с использованием методов сохранения фертильности.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
Поступила: 22.01.2025. В доработанном виде: 21.03.2025. Принята к печати: 04.04.2025. Опубликована онлайн: 07.04.2025.	Received: 22.01.2025. Revision received: 21.03.2025. Accepted: 04.04.2025. Published online: 07.04.2025.
Вклад авторов	Author's contribution
Все авторы внесли равный вклад в написание и подготовку рукописи.	All authors contributed equally to the article.
Все авторы прочитали и утвердили окончательный вариант рукописи.	All authors have read and approved the final version of the manuscript.
Конфликт интересов	Conflict of interests
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.	The authors declare no conflict of interests.
Финансирование	Funding
Авторы заявляют об отсутствии финансовой поддержки.	The authors declare no funding.
Комментарий издателя	Publisher's note
Содержащиеся в этой публикации утверждения, мнения и данные были созданы ее авторами, а не издательством ИРБИС (ООО «ИРБИС»). Издательство ИРБИС снимает с себя ответственность за любой ущерб, нанесенный людям или имуществу в результате использования любых идей, методов, инструкций или препаратов, упомянутых в публикации.	The statements, opinions, and data contained in this publication were generated by the authors and not by IRBIS Publishing (IRBIS LLC). IRBIS Publishing disclaims any responsibility for any injury to peoples or property resulting from any ideas, methods, instructions, or products referred in the content.
Права и полномочия	Rights and permissions
ООО «ИРБИС» обладает исключительными правами на эту статью по Договору с автором (авторами) или другим правообладателем (правообладателями). Использование этой статьи регулируется исключительно условиями этого Договора и действующим законодательством.	IRBIS LLC holds exclusive rights to this paper under a publishing agreement with the author(s) or other rightsholder(s). Usage of this paper is solely governed by the terms of such publishing agreement and applicable law.

Литература:

- Мерабишвили В.М., Семиглазов В.Ф., Комяхов А.В. и др. Состояние онкологической помощи в России: рак молочной железы. Эпидемиология и выживаемость больных. Влияние эпидемии бета-варианта коронавируса SARS-CoV-2 (клинико-популяционное исследование). *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2023;19(3):16–24. <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2023-19-3-16-24>.
- Тюляндин С.А., Стенина М.Б., Фролова М.А. Практические инструменты, облегчающие выбор адъювантной лекарственной терапии у больных операбельным люминальным HER2-негативным раком молочной железы. *Злокачественные опухоли*. 2024;14(2):51–7. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-003>.
- Павлова В.И., Белая Ю.А., Воронцов А.Ю. и др. Результаты научно-исследовательской работы Российского общества онкоммаммологов «Использование искусственного интеллекта для раннего выявления рака молочной железы». *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2023;19(2):54–60. <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2023-19-2-54-60>.
- Ахалкина Е.С., Макиева М.И., Хохлова С.В. и др. Особенности состояния здоровья детей, рожденных у матерей с раком молочной железы во время беременности: обзор литературы. *Неонатология: новости, мнения, обучение*. 2023;11(4):21–5. <https://doi.org/10.33029/2308-2402-2023-11-4-21-25>.
- Llarena N.C., Estevez S.L., Tucker S.L., Jeruss J.S. Impact of fertility concerns on tamoxifen initiation and persistence. *J Natl Cancer Inst*. 2015;107(10):djv202. <https://doi.org/10.1093/jnci/djv202>.
- 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>.
- Vuković P., Kasum M., Raguž J. et al. Fertility preservation in young women with early-stage breast cancer. *Acta Clin Croat*. 2019;58(1):147–56. <https://doi.org/10.20471/acc.2019.58.01.19>.
- Partridge A.H., Pagani O., Abulkhair O. et al. First international consensus guidelines for breast cancer in young women (BCY1). *Breast*. 2014;23(3):209–20. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2014.03.011>.
- Lambertini M., Del Mastro L., Pescio M.C. et al. Cancer and fertility

- preservation: international recommendations from an expert meeting. *BMC Med.* 2016;14:1. <https://doi.org/10.1186/s12916-015-0545-7>.
10. Переводчикова Н.И., Стенина М.Б. Современные возможности индивидуализации лекарственной терапии рака молочной железы. *Российский онкологический журнал.* 2016;21(1–2):18–25. <https://doi.org/10.18821/1028-9984-2015-21-1-18-25>.
 11. Вартанян Э.В., Доброхотова Ю.Э., Девятова Е.А., Цатурова К.А. Сохранение женской фертильности при онкологических заболеваниях. *Проблемы репродукции.* 2020;26(4):68–76. <https://doi.org/10.17116/repro20202604168>.
 12. Castillo C., Camejo N. Impact of breast cancer treatments on fertility and the importance of timing for a fertility preservation intervention. *Rev Senol Patol Mam.* 2022;35(4):305–11. <https://doi.org/10.1016/j.senol.2021.08.004>.
 13. Mauri D., Gazouli I., Zarkavelis G. et al. Chemotherapy associated ovarian failure. *Front Endocrinol.* 2020;11:572388. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.572388>.
 14. Wang S., Pei L., Hu T. et al. Protective effect of goserelin on ovarian reserve during (neo)adjuvant chemotherapy in young breast cancer patients: a prospective cohort study in China. *Hum Reprod.* 2021;36(4):976–86. <https://doi.org/10.1093/humrep/deaa349>.
 15. Blumenfeld Z. Fertility preservation in women with malignancy: future endeavors. *Clin Med Insights Reprod Health.* 2019;13:1179558119872490. <https://doi.org/10.1177/1179558119872490>.
 16. Çelebi F., Ordu Ç., İlgün S. et al. The effect of systemic chemotherapy on ovarian function: a prospective clinical trial. *Eur J Breast Health.* 2020;16(3):177–82. <https://doi.org/10.5152/ejbh.2020.5114>.
 17. Зикирхаджаев А.Д., Новикова О.В., Рассказова Е.А. Возможность беременностей и родов после лечения рака молочной железы. *Архив акушерства и гинекологии имени В.Ф. Снегирева.* 2017;4(3):149–53. <https://doi.org/10.18821/2313-8726-2017-4-3-149-153>.
 18. Белоусов Д.Ю., Чеберда А.Е. Адъювантная гормональная терапия на ранней стадии эстрогенположительного рака молочной железы: систематический обзор и сетевой метаанализ. *Пациентоориентированная медицина и фармация.* 2023;1(2):75–84. <https://doi.org/10.37489/2949-1924-0017>.
 19. Имянитов Е.Н. Эволюция системного лечения гормонозависимого рака молочной железы: от чередования препаратов к комбинированной терапии. *Опухоли женской репродуктивной системы.* 2016;12(2):46–51. <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2016-12-2-46-51>.
 20. Tremont A., Lu J., Cole J.T. Endocrine therapy for early breast cancer: updated review. *Ochsner J.* 2017;17(4):405–11.
 21. Назаренко Т.А., Пароконная А.А., Шарипова Н.Ю. Применение ингибиторов ароматазы у больных раком молочной железы в программах вспомогательных репродуктивных технологий. *Проблемы репродукции.* 2012;(2):72–6.
 22. Савельева М.И., Голубенко Е.О., Созаева Ж.А. и др. Анализ осложнений эндокринотерапии тамоксифеном при раке молочной железы: клинические и фармакогенетические аспекты. *Современная онкология.* 2022;24(3):361–7. <https://doi.org/10.26442/18151434.2022.3.201783>.
 23. Shandley L.M., Spencer J.B., Fothergill A. et al. Impact of tamoxifen therapy on fertility in breast cancer survivors. *Fertil Steril.* 2017;107(1):243–252.e5. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.10.020>.
 24. Kim H.J., Noh W.C., Nam S.J. et al. Five-year changes in ovarian function restoration in premenopausal patients with breast cancer taking tamoxifen after chemotherapy: an ASTRA study report. *Eur J Cancer.* 2021;151:190–200. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2021.03.017>.
 25. Шевченко Ю.А., Кузнецова М.С., Христин А.А. и др. Современная терапия рака молочной железы: от тамоксифена до Т-клеточной инженерии. *Сибирский онкологический журнал.* 2022;21(5):109–22. <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2022-21-5-109-122>.
 26. Mehta P., Bothra S.J. PARP inhibitors in hereditary breast and ovarian cancer and other cancers: a review. *Adv Genet.* 2021;108:35–80. <https://doi.org/10.1016/bs.adgen.2021.08.002>.
 27. Li J., Li Q., Zhang L. et al. Poly-ADP-ribose polymerase (PARP) inhibitors and ovarian function. *Biomed Pharmacother.* 2023;157:114028. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.114028>.
 28. Артамонова Е.В., Коваленко Е.И., Болотина Л.В. и др. Ингибиторы CDK4/6 в терапии метастатического рака молочной железы. Выбор оптимальной терапии эстроген-рецептор-положительного HER2-отрицательного метастатического рака молочной железы: общероссийский анализ предпочтений врачей («Прометей») – первые результаты опроса. *Опухоли женской репродуктивной системы.* 2020;16(3):37–45. <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2020-16-3-37-45>.
 29. Dong F., Meng T.G., Li J. et al. Inhibition of CDK4/6 kinases causes production of aneuploid oocytes by inactivating the spindle assembly checkpoint and accelerating first meiotic progression. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res.* 2021;1868(7):119044. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2021.119044>.
 30. Scavone G., Ottonello S., Blondeaux E. et al. The role of cyclin-dependent kinases (CDK) 4/6 in the ovarian tissue and the possible effects of their exogenous inhibition. *Cancers.* 2023;15(20):4923. <https://doi.org/10.3390/cancers15204923>.
 31. Catlin N.R., Bowman C.J., Engel S.M. et al. Reproductive and developmental toxicity assessment of palbociclib, a CDK4/6 inhibitor, in Sprague-Dawley rats and New Zealand White rabbits. *Reprod Toxicol.* 2019;88:76–84. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2019.07.016>.
 32. Болотина Л.В. Стратегия лекарственной терапии метастатического рака молочной железы в условиях расширения палитры противоопухолевых средств. *Вопросы онкологии.* 2024;70(2):248–58. <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2024-70-2-248-258>.
 33. Garutti M., Lambertini M., Puglisi F. Checkpoint inhibitors, fertility, pregnancy, and sexual life: a systematic review. *ESMO Open.* 2021;6(5):100276. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2021.100276>.
 34. Пигарова Е.А., Шутова А.С., Дзеранова Л.К. Коррекция эндокринных осложнений онкоиммунотерапии. *Ожирение и метаболизм.* 2022;19(4):418–30. <https://doi.org/10.14341/omet12828>.
 35. Нуралиева Н.Ф., Трошина Е.А., Мельниченко Г.А. Поражение желез внутренней секреции как осложнение иммунотерапии в практике онколога. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология.* 2018;14(4):174–82. <https://doi.org/10.14341/ket9875>.
 36. Charmsaz S., Scott A.M., Boyd A.W. Targeted therapies in hematological malignancies using therapeutic monoclonal antibodies against Eph family receptors. *Exp Hematol.* 2017;54:31–9. <https://doi.org/10.1016/j.exphem.2017.07.003>.
 37. Mandó P., Waisberg F., Pasquinelli R. et al. HER2-directed therapy in advanced breast cancer: benefits and risks. *Onco Targets Ther.* 2023;16:115–32. <https://doi.org/10.2147/OTT.S335934>.
 38. Артамонова Е.В., Лубенникова Е.В. Оптимальный выбор неоадъювантной терапии HER2-положительного рака молочной железы. Анализ предпочтений врачей в Российской Федерации. *Медицинский алфавит.* 2023;(27):7–12.

- онкологический журнал. 2018;17(5):37–44. <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2018-17-5-37-44>.
46. Beyer S., Sandu A., White J. Impact and timing of breast cancer radiation therapy and fertility preservation. *Curr Breast Cancer Rep.* 2020;12(4):375–80. <https://doi.org/10.1007/s12609-020-00394-9>.
 47. Краснополская К.В., Крстич Е.В., Горская О.С. и др. Место агонистов гонадотропин-рилизинг-гормонов в репродуктивной медицине. *Проблемы репродукции.* 2012;(2):65–7.
 48. Пустотина О.А. Агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона и add-back-терапия. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2023;23(2):63–9. <https://doi.org/10.17116/rosakush20232302163>.
 49. Li Z.Y., Dong Y.L., Cao X.Z. et al. Gonadotropin-releasing hormone agonists for ovarian protection during breast cancer chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Menopause.* 2022;29(9):1093–100. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000002019>.
 50. Lambertini M., Boni L., Michelotti A. et al. Ovarian suppression with triptorelin during adjuvant breast cancer chemotherapy and long-term ovarian function, pregnancies, and disease-free survival: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2015;314(24):2632–40. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.17291>.
 51. Краснополская К.В., Назаренко Т.А., Здановский В.М. и др. Влияние количественных параметров фолликулогенеза при контролируемой стимуляции яичников на эффективность ЭКО. *Проблемы репродукции.* 2017;23(3):55–61. <https://doi.org/10.17116/repro201723355-61>.
 52. Park S.Y., Jeong K., Cho E.H., Chung H.W. Controlled ovarian hyperstimulation for fertility preservation in women with breast cancer: practical issues. *Clin Exp Reprod Med.* 2021;48(1):1–10. <https://doi.org/10.5653/cerm.2020.03594>.
 53. Cavagna F., Pontes A., Cavagna M. et al. Specific protocols of controlled ovarian stimulation for oocyte cryopreservation in breast cancer patients. *Curr Oncol.* 2018;25(6):e527–e532. <https://doi.org/10.3747/co.25.3889>.
 54. Baig A.S., Camuñas N.G., Sánchez P.P. et al. Controlled ovarian stimulation initiated at different phases of the menstrual cycle for fertility preservation in oncological patients: a retrospective study. *Reprod Sci.* 2023;30(8):2547–53. <https://doi.org/10.1007/s43032-023-01175-2>.
 55. Cascante S.D., Berkeley A.S., Licciardi F. et al. Planned oocyte cryopreservation: the state of the ART. *Reprod Biomed Online.* 2023;47(6):103367. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2023.103367>.
 56. Lambertini M., Peccatori F.A., Demeestere I. et al. Fertility preservation and post-treatment pregnancies in post-pubertal cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2020;31(12):1664–78. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.09.006>.
 57. Mahajan N. Fertility preservation in female cancer patients: an overview. *J Hum Reprod Sci.* 2015;8(1):3–13. <https://doi.org/10.4103/0974-1208.153119>.
 58. Rosenberg E., Fredriksson A., Einbeigi Z. et al. No increased risk of relapse of breast cancer for women who give birth after assisted conception. *Hum Reprod Open.* 2019;2019(4):hoz039. <https://doi.org/10.1093/hropen/hoz039>.
 59. 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):954–68. <https://doi.org/10.1093/humrep/deac035>.
 60. Fraison E., Huberlant S., Labrune E. et al. Live birth rate after female fertility preservation for cancer or haematopoietic stem cell transplantation: a systematic review and meta-analysis of the three main techniques; embryo, oocyte and ovarian tissue cryopreservation. *Hum Reprod.* 2023;38(3):489–502. <https://doi.org/10.1093/humrep/deac249>.
 61. Da Luz C.M., Caetano M.A., Berteli T.S. et al. The impact of oocyte vitrification on offspring: a systematic review. *Reprod Sci.* 2022;29(11):3222–34. <https://doi.org/10.1007/s43032-022-00868-4>.
 62. Юпатов Е.Ю., Курманбаев Т.Е., Шмидт А.А. и др. Криоконсервация репродуктивной ткани – возможность сохранения фертильности (обзор литературы). *Проблемы репродукции.* 2020;26(5):99–106. <https://doi.org/10.17116/repro20202605199>.
 63. Рухляда Н.Н., Казанцев В.А. Вопросы онкофертильности – обзор современных методов криоконсервации яичниковой ткани. *Проблемы репродукции.* 2018;24(1):53–6. <https://doi.org/10.17116/repro201824153-56>.
 64. Albamonte M.I., Vitullo A.D. Preservation of fertility in female and male prepubertal patients diagnosed with cancer. *J Assist Reprod Genet.* 2023;40(12):2755–67. <https://doi.org/10.1007/s10815-023-02945-2>.
 65. 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>.
 66. Boutas I., Kontogeorgi A., Koufopoulos N. et al. Breast cancer and fertility preservation in young female patients: a systematic review of the literature. *Clin Pract.* 2023;13(6):1413–26. <https://doi.org/10.3390/clinpract13060127>.
 67. Sánchez-Serrano M., Crespo J., Mirabet V. et al. Twins born after transplantation of ovarian cortical tissue and oocyte vitrification. *Fertil Steril.* 2010;93(1):268.e11–3. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.09.046>.
 68. Jensen A.K., Macklon K.T., Fedder J. et al. 86 successful births and 9 ongoing pregnancies worldwide in women transplanted with frozen-thawed ovarian tissue: focus on birth and perinatal outcome in 40 of these children. *J Assist Reprod Genet.* 2017;34(3):325–36. <https://doi.org/10.1007/s10815-016-0843-9>.
 69. Klock S.C., Lindheim S.R. Disposition of unused cryopreserved embryos: opportunities and liabilities. *Fertil Steril.* 2023;119(1):1–2. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2022.10.036>.
 70. Barcroft J., Dayoub N., Thong K.J. Fifteen year follow-up of embryos cryopreserved in cancer patients for fertility preservation. *J Assist Reprod Genet.* 2013;30(11):1407–13. <https://doi.org/10.1007/s10815-013-0024-z>.
 71. Oktay K., Turan V., Bedoschi G. et al. Fertility preservation success subsequent to concurrent aromatase inhibitor treatment and ovarian stimulation in women with breast cancer. *J Clin Oncol.* 2015;33(22):2424–9. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.59.3723>.
 72. Go K.J., Romanski P.A., Bortoletto P. et al. Meeting the challenge of unclaimed cryopreserved embryos. *Fertil Steril.* 2023;119(1):15–20. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2022.09.323>.
 73. Pomeroy K.O., Comizzoli P., Rushing J.S. et al. The ART of cryopreservation and its changing landscape. *Fertil Steril.* 2022;117(3):469–76. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2022.01.018>.
 74. Herraiz S., Buigues A., Díaz-García C. et al. Fertility rescue and ovarian follicle growth promotion by bone marrow stem cell infusion. *Fertil Steril.* 2018;109(5):908–918.e2. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.01.004>.
 75. Umer A., Khan N., Greene D.L. et al. The therapeutic potential of human umbilical cord derived mesenchymal stem cells for the treatment of premature ovarian failure. *Stem Cell Rev Rep.* 2023;19(3):651–66. <https://doi.org/10.1007/s12015-022-10493-y>.
 76. Del-Pozo-Lérida S., Salvador C., Martínez-Soler F. et al. Preservation of fertility in patients with cancer (Review). *Oncol Rep.* 2019;41(5):2607–14. <https://doi.org/10.3892/or.2019.7063>.
 77. Peng X., Cheng C., Zhang X. et al. Design and application strategies of natural polymer Biomaterials in artificial ovaries. *Ann Biomed Eng.* 2023;51(3):461–78. <https://doi.org/10.1007/s10439-022-03125-6>.
 78. Wu T., Gao Y.Y., Su J. et al. Three-dimensional bioprinting of artificial ovaries by an extrusion-based method using gelatin-methacryloyl bioink. *Climacteric.* 2022;25(2):170–8. <https://doi.org/10.1080/13697137.2021.1921726>.
 79. Pei W., Fu L., Guo W. et al. Efficacy and safety of mesenchymal stem cell therapy for ovarian ageing in a mouse model. *Stem Cell Res Ther.* 2024;15(1):96. <https://doi.org/10.1186/s13287-024-03698-0>.
 80. Jones G., Hughes J., Mahmoodi N. et al. What factors hinder the decision-making process for women with cancer and contemplating fertility preservation treatment? *Hum Reprod Update.* 2017;23(4):433–57. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmx009>.
 81. Barjasteh S., Farnam F., Elsous A. et al. Overcoming reproductive and psychological concerns of breast cancer survivors: a randomized controlled Trial. *J Family Reprod Health.* 2022;16(1):52–60. <https://doi.org/10.18502/jfrh.v16i1.8594>.
 82. Logan S., Anazodo A. The psychological importance of fertility preservation counseling and support for cancer patients. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2019;98(5):583–97. <https://doi.org/10.1111/aogs.13562>.
 83. Ko J.K.Y., Cheung C.S.Y., Cheng H.H.Y. et al. Knowledge, attitudes and intention on fertility preservation among breast cancer patients. *Sci Rep.* 2023;13(1):9645. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-36377-w>.
 84. Петров И.А., Дмитриева М.Л., Тихоновская О.А. и др. Современный взгляд на естественную фертильность. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2017;17(2):4–12. <https://doi.org/10.17116/rosakush20171724-12>.

1. Merabishvili V.M., Semiglazov V.F., Komiklov A.V. et al. The state of cancer care in Russia: breast cancer. *Epidemiology and survival of patients. The impact of the SARS-CoV-2-beta-coronavirus epidemic (clinical and population study)*. [Sostoyaniye onkologicheskoy pomoshchi v Rossii: rak molochnoj zhelezy. Epidemiologiya i vyzhivaemost' bol'nyh. Vliyaniye epidemii beta-varianta koronavirusa SARS-CoV-2 (kliniko-populyacionnoe issledovaniye)]. *Opuholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy*. 2023;19(3):16–24. (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2023-19-3-16-24>.
2. Tjulandin S.A., Stenina M.B., Frolova M.A. Practical tools to facilitate the choice of adjuvant systemic therapy for resectable luminal HER2-negative breast cancer. [Prakticheskie instrumenty, oblegchayushchie vybor ad'yuvantnoy lekarstvennoy terapii u bol'nyh operabel'nyh luminal'nyh HER2-negativnyh rakom molochnoj zhelezy]. *Zlokachestvennye opuholi*. 2024;14(2):51–7. (In Russ.). <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-003>.
3. Pavlova V.I., Belaya Yu.A., Vorontsov A.Yu. et al. Results of research work Russian society of oncomammologists "The use of artificial intelligence for early detection of breast cancer". [Rezul'taty nauchno-issledovatel'skoy raboty Rossijskogo obshchestva onkomammologov «Ispol'zovanie iskusstvennogo intellekta dlya rannego vyavleniya raka molochnoj zhelezy»]. *Opuholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy*. 2023;19(2):54–60. (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2023-19-2-54-60>.
4. Akhapkina E.S., Makieva M.I., Khokhlova S.V. et al. Health status of children born from mothers with breast cancer during pregnancy: a review of the literature. [Osobennosti sostoyaniya zdorov'ya detej, rozhdennyh u materej s rakom molochnoj zhelezy vo vremya beremennosti: obzor literatury]. *Neonatologiya: novosti, mneniya, obuchenie*. 2023;11(4):21–5. (In Russ.). <https://doi.org/10.33029/2308-2402-2023-11-4-21-25>.
5. Llarena N.C., Estevez S.L., Tucker S.L., Jeruss J.S. Impact of fertility concerns on tamoxifen initiation and persistence. *J Natl Cancer Inst*. 2015;107(10):djv202. <https://doi.org/10.1093/jnci/djv202>.
6. 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>.
7. Vuković P., Kasum M., Raguž J. et al. Fertility preservation in young women with early-stage breast cancer. *Acta Clin Croat*. 2019;58(1):147–56. <https://doi.org/10.20471/acc.2019.58.01.19>.
8. Partridge A.H., Pagani O., Abulkhair O. et al. First international consensus guidelines for breast cancer in young women (BCY1). *Breast*. 2014;23(3):209–20. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2014.03.011>.
9. Lambertini M., Del Mastro L., Pescio M.C. et al. Cancer and fertility preservation: international recommendations from an expert meeting. *BMC Med*. 2016;14:1. <https://doi.org/10.1186/s12916-015-0545-7>.
10. Perevodchikova N.I., Stenina M.B. Modern possibilities of individualization of drug therapy for breast cancer. [Sovremennye vozmozhnosti individualizatsii lekarstvennoy terapii raka molochnoj zhelezy]. *Rossijskij onkologicheskij zhurnal*. 2016;21(1–2):18–25. (In Russ.). <https://doi.org/10.18821/1028-9984-2015-21-1-18-25>.
11. Vartanyan E.V., Dobrokhotova Yu.E., Devyatova E.A., Tsururova K.A. Females' fertility preservation in malignancies. [Sohraneniye zhenskoy fertill'nosti pri onkologicheskikh zabolevaniyakh]. *Problemy reprodukcii*. 2020;26(4):68–76. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/repro20202604168>.
12. Castillo C., Camejo N. Impact of breast cancer treatments on fertility and the importance of timing for a fertility preservation intervention. *Rev Senol Patol Mam*. 2022;35(4):305–11. <https://doi.org/10.1016/j.senol.2021.08.004>.
13. Mauri D., Gazouli I., Zarkavelis G. et al. Chemotherapy associated ovarian failure. *Front Endocrinol*. 2020;11:572388. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.572388>.
14. Wang S., Pei L., Hu T. et al. Protective effect of goserelin on ovarian reserve during (neo)adjuvant chemotherapy in young breast cancer patients: a prospective cohort study in China. *Hum Reprod*. 2021;36(4):976–86. <https://doi.org/10.1093/humrep/deaa349>.
15. Blumenfeld Z. Fertility preservation in women with malignancy: future endeavors. *Clin Med Insights Reprod Health*. 2019;13:1179558119872490. <https://doi.org/10.1177/1179558119872490>.
16. Çelebi F., Ordu Ç., İlgin S. et al. The effect of systemic chemotherapy on ovarian function: a prospective clinical trial. *Eur J Breast Health*. 2020;16(3):177–82. <https://doi.org/10.5152/ejbh.2020.5114>.
17. Zikiryakhodzhaev A.D., Novikova O.V., Rasskazova E.A. Possibilities for pregnancies and deliveries in succession to the treatment of breast cancer. [Vozmozhnost' beremennostej i rodov posle lecheniyaraka molochnoj zhelezy]. *Arhiv akusherstva i ginekologii imeni V.F. Snegireva*. 2017;4(3):149–53. (In Russ.). <https://doi.org/10.18821/2313-8726-2017-4-3-149-153>.
18. Belousov D.Yu., Cheberda A.E. Adjuvant hormone therapy in early-stage estrogen-positive breast cancer: a systematic review and network meta-analysis. [Ad'yuvantnaya gormonal'naya terapiya na rannej stadii estrogenpolozhitel'nogo raka molochnoj zhelezy: sistemacheskij obzor i setevoy metaanaliz]. *Pacientoorientirovannaya medicina i farmaciya*. 2023;1(2):75–84. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2949-1924-0017>.
19. Imanyitov E.N. Evolution of systemic treatment for hormone-sensitive breast cancer: from sequential use of single agents to the upfront administration of drug combinations. [Evolyuciya sistemnogo lecheniya gormonozavisimogo raka molochnoj zhelezy: ot cheredovaniya preparatov k kombinirovannoy terapii]. *Opuholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy*. 2016;12(2):46–51. (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2016-12-2-46-51>.
20. Tremont A., Lu J., Cole J.T. Endocrine therapy for early breast cancer: updated review. *Ochsner J*. 2017;17(4):405–11.
21. Nazarenko T.A., Parokonnaia A.A., Sharipova N.Yu. The use of aromatase inhibitors in art in women with breast cancer. [Primeneniye ingibitorov aromatazy u bol'nyh rakom molochnoj zhelezy v programmah vspomogatel'nyh reproduktivnyh tekhnologij]. *Problemy reprodukcii*. 2012(2):72–6. (In Russ.).
22. Savelyeva M.I., Golubenko E.O., Sozaeva Z.A. et al. Analysis of the complications of endocrine therapy with tamoxifen in breast cancer: clinical and pharmacogenetic aspects. Prospective pharmacogenetic cohort study. [Analiz oslozhnenij endokrinoterapii tamoksifenom pri raka molochnoj zhelezy: klinicheskie i farmakogeneticheskie aspekty]. *Sovremennaya onkologiya*. 2022;24(3):361–7. (In Russ.). <https://doi.org/10.26442/18151434.2022.3.201783>.
23. Shandley L.M., Spencer J.B., Fothergill A. et al. Impact of tamoxifen therapy on fertility in breast cancer survivors. *Fertil Steril*. 2017;107(1):243–252.e5. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.10.020>.
24. Kim H.J., Noh W.C., Nam S.J. et al. Five-year changes in ovarian function restoration in premenopausal patients with breast cancer taking tamoxifen after chemotherapy: an ASTRA study report. *Eur J Cancer*. 2021;151:190–200. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2021.03.017>.
25. Shevchenko Yu.A., Kuznetsova M.S., Khristin A.A. et al. Modern breast cancer therapy: from tamoxifen to T-cell engineering. [Sovremennaya terapiya raka molochnoj zhelezy: ot tamoksifena do T-kletochnoj inzhenerii]. *Sibirskij onkologicheskij zhurnal*. 2022;21(5):109–22. (In Russ.). <https://doi.org/10.1016/j.201294/1814-4861-2022-21-5-109-122>.
26. Mehta P., Bothra S.J. PARP inhibitors in hereditary breast and ovarian cancer and other cancers: a review. *Adv Genet</*

- checkpoint and accelerating first meiotic progression. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res.* 2021;1868(7):119044. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2021.119044>.
30. Scavone G., Ottonello S., Blondeaux E. et al. The role of cyclin-dependent kinases (CDK) 4/6 in the ovarian tissue and the possible effects of their exogenous inhibition. *Cancers.* 2023;15(20):4923. <https://doi.org/10.3390/cancers15204923>.
 31. Catlin N.R., Bowman C.J., Engel S.M. et al. Reproductive and developmental toxicity assessment of palbociclib, a CDK4/6 inhibitor, in Sprague-Dawley rats and New Zealand White rabbits. *Reprod Toxicol.* 2019;88:76–84. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2019.07.016>.
 32. Bolotina L.V. Strategy of drug therapy for metastatic breast cancer in the context of expanding the range of antitumor agents. [Strategiya lekarstvennoj terapii metastaticheskogo raka molochnoj zhelezy v usloviyah rasshireniya palitry protivopuholevyh sredstv]. *Voprosy onkologii.* 2024;70(2):248–58. (In Russ.). <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2024-70-2-248-258>.
 33. Garutti M., Lambertini M., Puglisi F. Checkpoint inhibitors, fertility, pregnancy, and sexual life: a systematic review. *ESMO Open.* 2021;6(5):100276. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2021.100276>.
 34. Pigarova E.A., Shutova A.S., Dzeranova L.K. Correction of endocrine complications of oncoimmunotherapy. [Korrekcija endokrinnih oslozhnenij onkoimmunoterapii]. *Ozhirenie i metabolism.* 2022;19(4):418–30. (In Russ.). <https://doi.org/10.14341/omet12828>.
 35. Nuralieva N.F., Troshina E.A., Melnichenko G.A. Lesions in endocrine glands as a complication of immunotherapy in the practice of oncologist. [Porazhenie zhelez vnutrennej sekrecii kak oslozhnenie immunoterapii v praktike onkologa]. *Klinicheskaya i eksperimental'naya tireoidologiya.* 2018;14(4):174–82. (In Russ.). <https://doi.org/10.14341/ket9875>.
 36. Charmsaz S., Scott A.M., Boyd A.W. Targeted therapies in hematological malignancies using therapeutic monoclonal antibodies against Eph family receptors. *Exp Hematol.* 2017;54:31–9. <https://doi.org/10.1016/j.exphem.2017.07.003>.
 37. Mandó P., Waisberg F., Pasquinelli R. et al. HER2-directed therapy in advanced breast cancer: benefits and risks. *Onco Targets Ther.* 2023;16:115–32. <https://doi.org/10.2147/OTT.S335934>.
 38. Artamonova E.V., Lubennikova E.V. Optimal choice of neoadjuvant therapy for HER2-positive breast cancer. Analysis of doctors' preferences in Russian Federation. [Optimal'nyj vybor neoad'yuvantnoj terapii HER2-polozhitel'nogo raka molochnoj zhelezy. Analiz predpochtenij vrachej v Rossijskoj Federacii]. *Medicinskij alfavit.* 2023;(27):7–12. (In Russ.). <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-27-7-12>.
 39. Levi M., Goshen-Lago T., Yerushalmi R. et al. Anti-HER2/neu antibody reduces chemotherapy-induced ovarian toxicity-from bench to bedside. *Biomedicines.* 2020;8(12):577. <https://doi.org/10.3390/biomedicines8120577>.
 40. Lambertini M., Campbell C., Bines J. et al. Adjuvant anti-HER2 therapy, treatment-related amenorrhea, and survival in premenopausal HER2-positive early breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst.* 2019;111(1):86–94. <https://doi.org/10.1093/jnci/djy094>.
 41. Adamyan L.V., Nosov V.B., Stepanian A.A. Fertility-sparing treatment in cancer patients: how can we help in the 21st century? [Lechenie, sohranyayushchee fert'il'nost' u onkologicheskikh pacientov: chem my mozhem pomoch' v XXI veke?]. *Problemy reprodukcii.* 2024;30(1):26–63. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/repro20243001126>.
 42. Poorvu P.D., Hu J., Zheng Y. et al. Treatment-related amenorrhea in a modern, prospective cohort study of young women with breast cancer. *NPJ Breast Cancer.* 2021;7(1):99. <https://doi.org/10.1038/s41523-021-00307-8>.
 43. Dashyan G.A., Semiglazov V.F., Krivorot'ko P.V. et al. New prospects in the use of Kadcyla® in breast cancer. [Novye perspektivy primeneniya preparata Kadsila® pri rake molochnoj zhelezy]. *Opuholi zhenskoi reproduktivnoj sistemy.* 2015;11(4):46–52. (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2015-11-4-46-52>.
 44. Cui W., Francis P.A., Loi S. et al. Assessment of ovarian function in phase III (neo)adjuvant breast cancer clinical trials: a systematic evaluation. *J Natl Cancer Inst.* 2021;113(12):1770–8. <https://doi.org/10.1093/jnci/djab111>.
 45. Afonin G.V., Ragulin Y.A., Gulidov I.A. et al. Efficacy of hypofractionated adjuvant radiation therapy in patients with operable breast cancer. [Effektivnost' ad'yuvantnoj luchevoj terapii v rezhime gipofrakcionirovaniya u bol'nyh operabel'nym rakom molochnoj zhelezy]. *Sibirskij onkologicheskij zhurnal.* 2018;17(5):37–44. (In Russ.). <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2018-17-5-37-44>.
 46. Beyer S., Sandu A., White J. Impact and timing of breast cancer radiation therapy and fertility preservation. *Curr Breast Cancer Rep.* 2020;12(4):375–80. <https://doi.org/10.1007/s12609-020-00394-9>.
 47. Krasnopol'skaia K.V., Krstich E.V., Gorskaia O.S. et al. The place of gonadotropin-releasing hormone agonists in reproductive medicine. [Mesto agonistov gonadotropin-rilizing-gormonov v reproduktivnoj medicine]. *Problemy reprodukcii.* 2012;(2):65–7. (In Russ.).
 48. Pustotina O.A. Agonists of gonadotropin-releasing-hormone and add-back-therapy. [Agonisty gonadotropin-rilizing-gormona i add-back-terapiya]. *Rossiiskij vestnik akushera-ginekologa.* 2023;23(2):63–9. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/rosakush20232302163>.
 49. Li Z.Y., Dong Y.L., Cao X.Z. et al. Gonadotropin-releasing hormone agonists for ovarian protection during breast cancer chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Menopause.* 2022;29(9):1093–100. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000002019>.
 50. Lambertini M., Boni L., Michelotti A. et al. Ovarian suppression with triptorelin during adjuvant breast cancer chemotherapy and long-term ovarian function, pregnancies, and disease-free survival: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2015;314(24):2632–40. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.17291>.
 51. Krasnopol'skaia K.V., Nazarenko T.A., Zdanovskii V.M. et al. The impact of quantitative parameters of folliculogenesis in controlled ovarian stimulation on IVF. [Vliyanie kolichestvennykh parametrov follikulogeneza pri kontrolirovomoy stimulyatsii yaichnikov na effektivnost' EKO]. *Problemy reprodukcii.* 2017;23(3):55–61. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/repro201723355-61>.
 52. Park S.Y., Jeong K., Cho E.H., Chung H.W. Controlled ovarian hyperstimulation for fertility preservation in women with breast cancer: practical issues. *Clin Exp Reprod Med.* 2021;48(1):1–10. <https://doi.org/10.5653/serm.2020.03594>.
 53. Cavagna F., Pontes A., Cavagna M. et al. Specific protocols of controlled ovarian stimulation for oocyte cryopreservation in breast cancer patients. *Curr Oncol.* 2018;25(6):e527–e532. <https://doi.org/10.3747/co.25.3889>.
 54. Baig A.S., Camuñas N.G., Sánchez P.P. et al. Controlled ovarian stimulation initiated at different phases of the menstrual cycle for fertility preservation in oncological patients: a retrospective study. *Reprod Sci.* 2023;30(8):2547–53. <https://doi.org/10.1007/s43032-023-01175-2>.
 55. Cascante S.D., Berkeley A.S., Licciardi F. et al. Planned oocyte cryopreservation: the state of the ART. *Reprod Biomed Online.* 2023;47(6):103367. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2023.103367>.
 56. Lambertini M., Peccatori F.A., Demeestere I. et al. Fertility preservation and post-treatment pregnancies in post-pubertal cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2020;31(12):1664–78. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.09.006>.
 57. Mahajan N. Fertility preservation in female cancer patients: an overview. *J Hum Reprod Sci.* 2015;8(1):3–13. <https://doi.org/10.4103/0974-1208.153119>.
 58. Rosenberg E., Fredriksson A., Einbeigi Z. et al. No increased risk of relapse of breast cancer for women who give birth after assisted conception. *Hum Reprod Open.* 2019;2019(4):hoz039. <https://doi.org/10.1093/hropen/hoz039>.
 59. 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):954–68. <https://doi.org/10.1093/humrep/deac035>.
 60. Fraison E., Huberlant S., Labrune E. et al. Live birth rate after female fertility preservation for cancer or haematopoietic stem cell transplantation: a systematic review and meta-analysis of the three main techniques; embryo, oocyte and ovarian tissue cryopreservation. *Hum Reprod.* 2023;38(3):489–502. <https://doi.org/10.1093/humrep/deac249>.
 61. Da Luz C.M., Caetano M.A., Berteli T.S. et al. The impact of oocyte vitrification on offspring: a systematic review. *Reprod Sci.* 2022;29(11):3222–34. <https://doi.org/10.1007/s43032-022-00868-4>.
 62. Yumatov E.Yu., Kurmanbaev T.E., Shmidt A.A. et al. Cryopreservation of reproductive tissue – the possibility of preserving fertility (a review). [Kriokonservatsiya reproduktivnoj tkani – vozmozhnost' sohraneniya fert'il'nosti (obzor literatury)]. *Problemy reprodukcii.* 2020;26(5):99–106. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/repro20202605199>.

63. Rukhlada N.N., Kazantsev V.A. Oncofertility – an overview of modern methods of ovarian tissue cryopreservation. [Voprosy onkofertil'nosti – obzor sovremennykh metodov kriokonservatsii yaichnikovoy tkani]. *Problemy reprodukcii*. 2018;24(1):53–6. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/repro201824153-56>.
64. Albamonte M.I., Vitullo A.D. Preservation of fertility in female and male prepubertal patients diagnosed with cancer. *J Assist Reprod Genet*. 2023;40(12):2755–67. <https://doi.org/10.1007/s10815-023-02945-2>.
65. 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.2021.03.038>.
66. Boutas I., Kontogeorgi A., Koufopoulos N. et al. Breast cancer and fertility preservation in young female patients: a systematic review of the literature. *Clin Pract*. 2023;13(6):1413–26. <https://doi.org/10.3390/clinpract13060127>.
67. Sánchez-Serrano M., Crespo J., Mirabet V. et al. Twins born after transplantation of ovarian cortical tissue and oocyte vitrification. *Fertil Steril*. 2010;93(1):268.e11–3. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.09.046>.
68. Jensen A.K., Macklon K.T., Fedder J. et al. 86 successful births and 9 ongoing pregnancies worldwide in women transplanted with frozen-thawed ovarian tissue: focus on birth and perinatal outcome in 40 of these children. *J Assist Reprod Genet*. 2017;34(3):325–36. <https://doi.org/10.1007/s10815-016-0843-9>.
69. Klock S.C., Lindheim S.R. Disposition of unused cryopreserved embryos: opportunities and liabilities. *Fertil Steril*. 2023;119(1):1–2. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2022.10.036>.
70. Barcroft J., Dayoub N., Thong K.J. Fifteen year follow-up of embryos cryopreserved in cancer patients for fertility preservation. *J Assist Reprod Genet*. 2013;30(11):1407–13. <https://doi.org/10.1007/s10815-013-0024-z>.
71. Oktay K., Turan V., Bedoschi G. et al. Fertility preservation success subsequent to concurrent aromatase inhibitor treatment and ovarian stimulation in women with breast cancer. *J Clin Oncol*. 2015;33(22):2424–9. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.59.3723>.
72. Go K.J., Romanski P.A., Bortoletto P. et al. Meeting the challenge of unclaimed cryopreserved embryos. *Fertil Steril*. 2023;119(1):15–20. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2022.09.323>.
73. Pomeroy K.O., Comizzoli P., Rushing J.S. et al. The ART of cryopreservation and its changing landscape. *Fertil Steril*. 2022;117(3):469–76. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2022.01.018>.
74. Herraiz S., Buigues A., Díaz-García C. et al. Fertility rescue and ovarian follicle growth promotion by bone marrow stem cell infusion. *Fertil Steril*. 2018;109(5):908–918.e2. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.01.004>.
75. Umer A., Khan N., Greene D.L. et al. The therapeutic potential of human umbilical cord derived mesenchymal stem cells for the treatment of premature ovarian failure. *Stem Cell Rev Rep*. 2023;19(3):651–66. <https://doi.org/10.1007/s12015-022-10493-y>.
76. Del-Pozo-Lérida S., Salvador C., Martínez-Soler F. et al. Preservation of fertility in patients with cancer (Review). *Oncol Rep*. 2019;41(5):2607–14. <https://doi.org/10.3892/or.2019.7063>.
77. Peng X., Cheng C., Zhang X. et al. Design and application strategies of natural polymer Biomaterials in artificial ovaries. *Ann Biomed Eng*. 2023;51(3):461–78. <https://doi.org/10.1007/s10439-022-03125-6>.
78. Wu T., Gao Y.Y., Su J. et al. Three-dimensional bioprinting of artificial ovaries by an extrusion-based method using gelatin-methacryloyl bioink. *Climacteric*. 2022;25(2):170–8. <https://doi.org/10.1080/13697137.2021.1921726>.
79. Pei W., Fu L., Guo W. et al. Efficacy and safety of mesenchymal stem cell therapy for ovarian ageing in a mouse model. *Stem Cell Res Ther*. 2024;15(1):96. <https://doi.org/10.1186/s13287-024-03698-0>.
80. Jones G., Hughes J., Mahmoodi N. et al. What factors hinder the decision-making process for women with cancer and contemplating fertility preservation treatment? *Hum Reprod Update*. 2017;23(4):433–57. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmx009>.
81. Barjasteh S., Farnam F., Elsous A. et al. Overcoming reproductive and psychological concerns of breast cancer survivors: a randomized controlled Trial. *J Family Reprod Health*. 2022;16(1):52–60. <https://doi.org/10.18502/jfrh.v16i1.8594>.
82. Logan S., Anazodo A. The psychological importance of fertility preservation counseling and support for cancer patients. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2019;98(5):583–97. <https://doi.org/10.1111/aogs.13562>.
83. Ko J.K.Y., Cheung C.S.Y., Cheng H.H.Y. et al. Knowledge, attitudes and intention on fertility preservation among breast cancer patients. *Sci Rep*. 2023;13(1):9645. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-36377-w>.
84. Petrov I.A., Dmitrieva M.L., Tikhonovskaya O.A. et al. The current view of natural fertility. [Sovremennyy vzglyad na estestvennyuyu fertil'nost']. *Rossiiskij vestnik akushera-ginekologa*. 2017;17(2):4–12. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/rosakush20171724-12>.

Сведения об авторах / About the authors:

Загидуллина Алина Альбертовна / Alina A. Zagidullina. E-mail: Alinazagidullina000@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-5975-4951>.

Джамбулатова Лалита Алаудиновна / Lalita A. Dzhambulatova. ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-8105-7986>.

Шатуева Марьям Асламбековна / Maryam A. Shatueva. ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-1748-6251>.

Донгак Тереза Байлаковна / Tereza B. Dongak. ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-7781-2693>.

Лаубах Яна Сергеевна / Yana S. Laubakh. ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-9815-3892>.

Шакирова Диана Сергеевна / Diana S. Shakirova. ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-3011-1367>.

Голанцев Александр Сергеевич / Aleksandr S. Golantsev. ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-7920-3901>.

Пайзулаева Хава Руслановна / Khava R. Payzulaeva. ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-9797-5807>.

Ястребова Диана Павловна / Diana P. Yastrebova, MD. ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-3147-9571>.

Аксенов Алексей Михайлович / Aleksey M. Aksenov. ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-7148-3237>.

Гончарова Елена Сергеевна / Elena S. Goncharova. ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-7701-0731>.

Ожерельева Мария Александровна / Maria A. Ozhereleva. ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-2844-1437>.

Саргсян Джульетта Гургеновна / Dzhuletta G. Sargsyan. ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-3435-2765>.