

In vitro maturation в рамках сохранения фертильности при онкологической патологии

Ю.Э. Доброхотова¹, И.А. Лапина^{✉1}, А.А. Малахова¹, Т.Г. Чирвон¹, В.В. Таранов¹, Ю.А. Сорокин², В.М. Гомзикова¹, А.А. Затева¹, М.В. Твердикова², О.В. Кайкова³

¹ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

²АО ГК «МЕДСИ» Клинико-диагностический центр на Солянке, Москва, Россия;

³АО ГК «МЕДСИ» Клиническая больница №2 в Боткинском проезде, Москва, Россия

Аннотация

Согласно статистике Всемирной организации здравоохранения ежегодно увеличивается число пациентов репродуктивного возраста, которые сталкиваются с онкологическими заболеваниями. В связи с этим улучшение качества жизни данной категории больных является одной из приоритетных задач медицинского сообщества. Известно, что более 30% женщин, столкнувшихся с онкологией, на момент заболевания еще не реализовали свою репродуктивную функцию. Поэтому одним из ведущих направлений в медицине является разработка и усовершенствование методов сохранения репродуктивной функции. Созревание ооцитов in vitro – одна из перспективных методик, реализуемых в рамках онкофертильности, которая используется в качестве альтернативы традиционных циклов стимуляции овуляции, с последующим получением зрелых ооцитов. Цель данного обзора состоит в изучении процедуры in vitro maturation, анализе данных мировой литературы относительно ее эффективности и безопасности при использовании данной методики в программах по сохранению репродуктивного материала у пациенток с онкологическими заболеваниями.

Ключевые слова: онкофертильность, гонадотоксичность, созревание in vitro, незрелый ооцит

Для цитирования: Доброхотова Ю.Э., Лапина И.А., Малахова А.А., Чирвон Т.Г., Таранов В.В., Сорокин Ю.А., Гомзикова В.М., Затева А.А., Твердикова М.В., Кайкова О.В. In vitro maturation в рамках сохранения фертильности при онкологической патологии. Гинекология. 2023;25(3):314–319. DOI: 10.26442/20795696.2023.3.202323 © ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

REVIEW

In vitro maturation for fertility preservation in patients with cancer: A review

Yulia E. Dobrokhotova¹, Irina A. Lapina^{✉1}, Anastasiya A. Malakhova¹, Tatiana G. Chirvon¹, Vladislav V. Taranov¹, Yury A. Sorokin², Valeriia M. Gomzikova¹, Anastasia A. Zateeva¹, Maria V. Tverdikova², Olesya V. Kaykova³

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

²MEDSI Clinical Diagnostic Center on Solyanka, Moscow, Russia;

³MEDSI Clinical Hospital №2 in Botkinsky Proezd, Moscow, Russia

Abstract

According to the World Health Organization, the number of patients of reproductive age with cancer steadily increases. Therefore, improving their quality of life is one of the priority tasks of the medical community. It is known that more than 30% of women with cancer at the time of diagnosis have not yet given birth. Therefore, one of the relevant issues is developing and improving methods for preserving reproductive function. In vitro oocyte maturation is a promising technique of oncofertility, which is used as an alternative to traditional cycles of ovulation stimulation followed by the production of mature oocytes. This review aims to study the in vitro maturation procedure and analyze the literature data regarding its effectiveness and safety when used as a part of programs for preserving reproductive material in patients with cancer.

Keywords: oncofertility, gonadotoxicity, in vitro maturation, immature oocyte

For citation: Dobrokhotova YuE, Lapina IA, Malakhova AA, Chirvon TG, Taranov VV, Sorokin YuA, Gomzikova VM, Zateeva AA, Tverdikova MV, Kaykova OV. In vitro maturation for fertility preservation in patients with cancer: A review. Gynecology. 2023;25(3):314–319. DOI: 10.26442/20795696.2023.3.202323

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Лапина Ирина Александровна** – д-р мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: doclapina@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2875-6307

Доброхотова Юлия Эдуардовна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: Pr.Dobrokhotova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7830-2290

Малахова Анастасия Александровна – аспирант каф. акушерства и гинекологии ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: anastasimed@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-2140-8000

Чирвон Татьяна Геннадьевна – аспирант каф. акушерства и гинекологии ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: tkoltinova@gmail.com; ORCID: 0000-0002-8302-7510

Таранов Владислав Витальевич – аспирант каф. акушерства и гинекологии ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: vlastaranov@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2338-2884

✉ **Irina A. Lapina** – D. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: doclapina@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2875-6307

Yulia E. Dobrokhotova – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: Pr.Dobrokhotova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7830-2290

Anastasiya A. Malakhova – Graduate Student, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: anastasimed@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-2140-8000

Tatiana G. Chirvon – Graduate Student, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: tkoltinova@gmail.com; ORCID: 0000-0002-8302-7510

Vladislav V. Taranov – Graduate Student, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: vlastaranov@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2338-2884

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения ежегодно возрастает число пациентов репродуктивного периода, которые сталкиваются с онкологическими заболеваниями различной локализации. Так, за последние несколько десятилетий заболеваемость злокачественными новообразованиями увеличилась на 20% [1, 2]. Необходимо учитывать тот факт, что современная женщина часто откладывает реализацию своей репродуктивной функции на более поздний возраст по ряду различных социально-экономических причин. Это приводит к тому, что онкологическая патология диагностируется гораздо раньше, чем наступают беременность и роды [3]. При этом следует отметить, что новые достижения в области ранней диагностики и лечения онкологии привели к увеличению показателей выживаемости. На сегодняшний день, по данным мировой статистики, 5-летняя выживаемость пациенток с онкологическими заболеваниями, особенно на ранних стадиях, достигает 75% [3, 4].

Большинство методов лечения злокачественных заболеваний (химиотерапия, лучевая терапия и их комбинация) являются гонадотоксичными, что ставит под угрозу функцию яичников, с последующим развитием преждевременной недостаточности яичников и приводит к бесплодию. В онкологии все чаще используют новые методы лечения, но их влияние на репродуктивную функцию в значительной степени пока неизвестно и требует дальнейшего изучения [4, 5]. На данный момент научно доказано, что противоопухолевое лечение уменьшает пул первичных фолликулов. Однако степень повреждения, вызванного данными препаратами, является переменной и не всегда поддается закону «все или ничего». Это значит, что в некоторых случаях терапия может быть стерилизующей, в то время как в других – привести только к частичному повреждению яичников [6, 7]. При этом недостаточность, вызванная химиотерапией и лучевой терапией, во многих случаях необратима. Также у многих женщин наблюдается переходящая аменорея, и менструальная функция возобновляется спустя некоторое время. Однако часто пул первичных фолликулов уменьшен даже при сохранении менструации, а последствия такого лечения наблюдаются несколько позже [8]. Гонадотоксичность данных методов лечения зависит от ряда факторов, таких как возраст пациентки, исходный резерв яичников, применяемые методы лечения, а также дозы, продолжительность, области облучения в случае применения лучевой терапии [6, 9].

Для пациентов репродуктивного периода данная проблема является особенно актуальной, поскольку последствия наносят ущерб как соматическому, так и психическому здо-

ровью женщины. Именно поэтому в последнем руководстве по клинической практике, выпущенном Американским обществом клинической онкологии, пациентам, не имеющим детей, рекомендованы превентивные консультации репродуктолога с целью информирования о последствиях лечения рака и сохранения будущей возможности на беременность и собственных детей [5, 10, 11].

Сохранение фертильности включает в себя все необходимые шаги для достижения конечной цели женщины: реализация репродуктивной функции и возможность иметь свое биологическое потомство. Лечение онкологического заболевания имеет первостепенное значение в рамках программы онкофертильности, а также все методы должны выполняться без задержек или помех [5, 11, 12]. Поэтому данная проблема является крайне актуальной и включает в себя ряд трудностей, таких как нехватка времени, ограниченное количество доказательной базы, финансовые возможности пациентов [13]. Для решения данных задач разрабатываются и изучаются возможные методы, призванные минимизировать сложности, с которыми сталкивается врач и пациент при реализации программ онкофертильности [14].

Созревание ооцитов *in vitro* (IVM) появилось еще до создания традиционных протоколов экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), а связано это с тем, что в 1930–1940-е годы с трудом получали яйцеклетки, созревшие *in vivo* [15, 16].

Для первых попыток ЭКО использовали созревшие в пробирке яйцеклетки кролика. В 1934 г. J. Rock и соавт. отметили, что полученные незрелые ооциты способны подвергаться спонтанному созреванию и оплодотворению *in vitro* [17–20]. После данного наблюдения эффективность IVM в течение почти 30 лет оставалась крайне низкой. Только в 1960 г. R. Edwards внес значительный вклад в развитие данной технологии у человека. Его знаменательная работа устанавливала кинетику созревания ядра незрелого ооцита, показывающую, что стадия метафазы II (M II) достигается через 36 ч при соблюдении определенных требований к среде IVM [20]. В течение нескольких лет он продолжил свою работу по улучшению данной методики и проводил подобную процедуру с яйцеклетками мышей, овец, коров, свиней и в 1969 г. – успешное IVM с ооцитами человека [21, 22]. Эта новаторская работа послужила толчком к движению в данном направлении. Более того, доказанный факт, что ооциты млекопитающих многих видов обладают свойствами спонтанного созревания, обеспечил исследовательскую платформу для следующих 40 лет исследований [20].

В 1970-х годах G. Eppig и соавт. создали предпосылки для применения IVM вместо протоколов гормональной стимуляции, которые широко использовались в то время. По мне-

Сорокин Юрий Александрович – рук. Центра репродуктивного здоровья КДЦ на Солянке АО ГК «МЕДСИ». ORCID: 0000-0001-9305-323X

Гомзикова Валерия Михайловна – аспирант каф. акушерства и гинекологии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: gomaval1402@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6297-8811

Затеева Анастасия Андреевна – аспирант каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0003-0189-0845

Твердикова Мария Анатольевна – зав. отд-нием экстракорпорального оплодотворения КДЦ на Солянке АО ГК «МЕДСИ». ORCID: 0000-0003-0462-2838

Кайкова Олеся Владимировна – зав. гинекологическим отд-нием Клинической больницы №2 в Боткинском проезде АО ГК «МЕДСИ». E-mail: kajkova.ov@medsigroup.ru

Yury A. Sorokin – Clinic Head, MEDSI Clinical Diagnostic Center on Solyanka. ORCID: 0000-0001-9305-323X

Valeriia M. Gornikova – Graduate Student, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: gomaval1402@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6297-8811

Anastasia A. Zateeva – Graduate Student, Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0003-0189-0845

Maria V. Tverdikova – Department Head, MEDSI Clinical Diagnostic Center on Solyanka. ORCID: 0000-0003-0462-2838

Olesya V. Kaykova – Department Head, MEDSI Clinical Hospital №2 in Botkinsky Proezd. E-mail: kajkova.ov@medsigroup.ru

нию ученых, из нескольких антральных фолликулов можно изъять незрелые ооциты и поместить в специальную среду для последующего дозревания, но доказать эту идею являлось невозможным ввиду технических трудностей [23].

К. Cha и соавт. в 1991 г. стали первыми, кому удалось применить созревшие *in vitro* ооциты, полученные из нестимулированных удаленных донорских яичников. Использовался протокол ЭКО с успешным исходом, а полученный опыт описан в литературе. А. Trounson первым внедрил IVМ в клиническую практику, добившись наступления беременности в результате созревания ооцитов, полученных у пациенток с синдромом поликистозных яичников (СПЯ) без предшествующего лечения. Так в 1994 г. пациентка со СПЯ успешно родила первого ребенка в мире, который зачат путем ЭКО с применением ооцитов, созревших в пробирке. С того дня успешно родились более 5 тыс. детей по всему миру [15, 23].

В настоящее время во всем мире достаточно широко используется методика IVМ у пациенток со СПЯ, однако, несмотря на все достижения, долгое время эта технология считалась экспериментальной. В последних клинических рекомендациях 2020 г., опубликованных Американским комитетом клинической онкологии, Американским обществом репродуктивной медицины, а также Обществом вспомогательных репродуктивных технологий, приведены аргументы в пользу безопасности IVМ и данную технологию рекомендовано убрать из рубрики эксперимента с целью дальнейшего изучения для улучшения полученных результатов [24, 25].

Пациентки репродуктивного периода имеют несколько вариантов возможной криоконсервации своего генетического материала: яйцеклетки, эмбрионы и ткань яичника. Однако последний вариант в настоящее время является экспериментальной методикой. Витрификация ооцитов и эмбрионов на сегодняшний день может рассматриваться как один из перспективных вариантов сохранения женской фертильности. Доказательством эффективности данной методики является увеличение числа рожденных младенцев после оттаивания и оплодотворения таких клеток, по данным мировой литературы [2].

IVМ представляет собой метод созревания незрелых комплексов ооцит-кумулюс (КОК) в среде от профазы I (от стадии зародышевого пузырька GV) через мейоз I до достижения M II (рис. 1), после их получения из антральных фолликулов [15, 25, 26]. Несмотря на то что данная методика используется уже несколько десятков лет, она все еще является альтернативой для пациенток с высоким риском гиперстимуляции яичников, а именно при СПЯ, но применение у женщин с онкологической патологией до сих пор остается спорным [16].

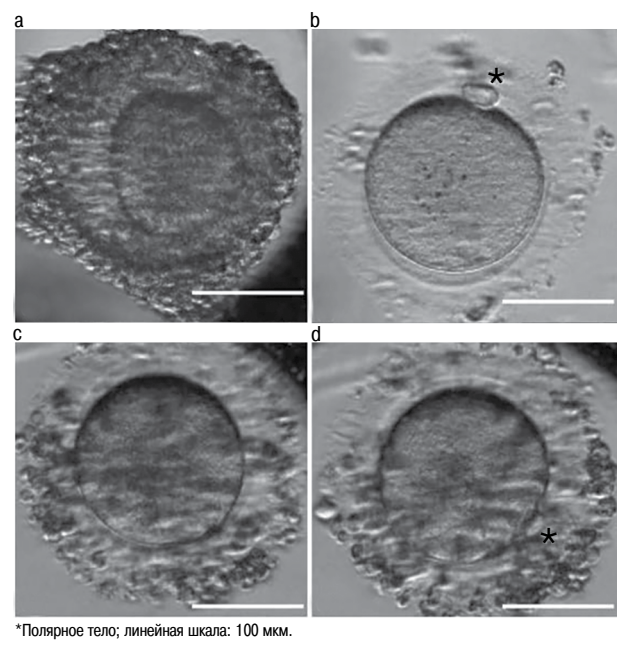
По данным W. Son и соавт., уникальность яйцеклетки в организме женщины достигается благодаря своей особой структуре, функциям и тому, что она может подвергаться мейозу. Это стадия ооцита, которая сопровождается созреванием цитоплазмы для успешной подготовки к оплодотворению и раннему эмбриональному развитию. Для успешного роста ооцитов *in vitro* необходимо понимать этот механизм *in vivo*. Из научной литературы известно, что созревание яйцеклетки состоит из двух синхронных процессов в ядре и цитоплазме. При дозревании ядра происходит повторная инициация первого мейотического деления и переход к M II. Этот процесс можно разделить на несколько частей, включая возобновление мейоза и последующее разрушение зародышевых пузырьков, конденсацию хроматина,

Рис. 1. Ооциты, полученные на разных стадиях развития:

a, b – незрелый ооцит на стадии незрелого пузырька (GV);
c, d – ооцит, дозревший до стадии M II.

Fig. 1. Oocytes obtained at different development stages:

a, b – immature oocyte at the stage of immature vesicle (GV);
c, d – oocyte matured to stage M II.

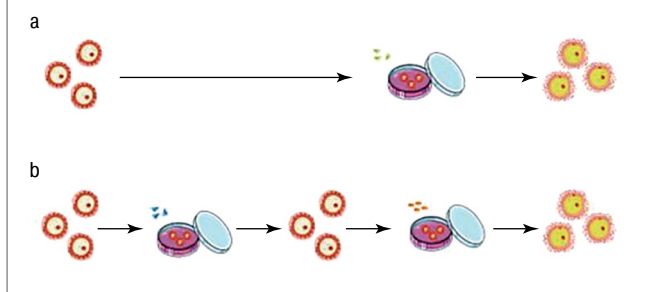


образование мейотического веретена, разделение хромосомы, с выдавливанием первого полярного тела и повторную остановку деления перед оплодотворением. Созревание цитоплазмы происходит одновременно со всеми процессами, происходящими в ядре, и включает метаболические и структурные изменения в органеллах, которые приведут к успешному оплодотворению и раннему развитию эмбриона. *In vivo* – это сложный регулируемый процесс, осуществляемый посредством различных гормональных сигналов, взаимодействия с окружающими соматическими клетками и участия факторов транскрипции, регулирующих экспрессию генов. Происходят эти процессы в ответ на преовуляторный пик лютеинизирующего гормона (ЛГ). Этот всплеск запускает созревание яйцеклетки из стадии зародышевого пузырька до M II [27, 28].

При выполнении методики IVМ согласно клиническому протоколу необходимо учитывать, что после извлечения незрелого ооцита из фолликула он должен быть снабжен всеми необходимыми условиями *in vitro*, из которых его удалили. Следует отметить, что описаны случаи, когда незрелые яйцеклетки спонтанно созревают от GV до M II, при этом происходит асинхронизация цитоплазмы и ядра. В связи с этим полученные клетки становятся непригодными для последующего оплодотворения [25, 29]. Для предотвращения данного осложнения процедуры IVМ разрабатываются специальные питательные среды с добавлением гормональных препаратов. Наиболее распространенным в мировой практике является добавление фолликуло-стимулирующего гормона (ФСГ), который используется для содействия расширению КОК и последующего созревания яйцеклеток. Концентрация ФСГ, добавляемого в среду для культивирования, по данным различной литературы, колеблется от 0,075 до 0,1 МЕ/мл. Дальнейшее увеличение дозы гормона не увеличивает скорость созревания и не улучшает исходы [30]. Также необходимым компонентом среды IVМ

Рис. 2: *a* – монофазная IVM (из GV до MII без промежуточной среды); *b* – двухфазная IVM (остановка в среде на этапе GV, затем помещение в среду IVM).

Fig. 2: *a* – monophasic in vitro maturation – IVM (from GV to MII without intermediate medium); *b* – biphasic IVM (arrest in the medium at the GV stage, then transfer to the IVM medium).



является рекомбинантный ЛГ или хорионический гонадотропин для опосредования возобновления мейоза и заключительных стадий созревания, которые обычно происходят под действием пика ЛГ. Концентрация данных гормонов находится в диапазоне от 0,1 до 0,75 МЕ/мл [29].

Ежегодно лабораторные протоколы IVM совершенствуются и оптимизируются. Одной из таких процедур является введение ФСГ перед извлечением, с последующей инъекцией триггера овуляции – хорионического гонадотропина или агониста гонадотропин-рилизинг-гормона. Таким образом, начало созревания происходит еще *in vivo* [19, 20]. Аналогичным образом лабораторные протоколы оптимизированы с монофазного на двухфазный IVM. Двухфазный протокол включает в себя культуру предварительного созревания, или «конденсацию», которая увеличивает потенциал получения зрелого ооцита. Основой этого подхода является блокировка преждевременного спонтанного возобновления мейоза, обычно связанного с удалением КОК из микроокружения антрального фолликула. Таким образом, временно поддерживается мейотическая остановка профазы I до тех пор, пока ооциты не будут помещены в среду IVM. Это так называемый пре-IVM этап, который способствует более гармоничной координации между этапами ядерного и цитоплазматического созревания, необходимого для формирования нормальной женской гаметы, что отражено на рис. 2 [15, 19, 24, 31, 32]. Успех данной методики при использовании различных процедур оптимизации у ряда авторов различается, что указывает на необходимость дальнейшего изучения для улучшения результатов.

Исследования последних 10 лет показали, что для созревания ооцитов требуется от 24 до 48 ч. Данная скорость, по данным исследования С. de Roo и соавт., достигает 84%, а клинические показатели беременности – 50%. Однако, по данным Британского общества фертильности, скорость созревания достигает максимум 79% (со средним показателем 64–70%), а беременность наступает только в 18–30% [4, 19, 33]. При этом среднее количество ооцитов, полученных путем IVM, обычно несколько меньше, чем после стимуляции и, как сообщается, составляет от 5 до 17. Ооциты могут быть криоконсервированы как на стадии GV, так и на стадии M II. Но следует отметить, что способность незрелых ооцитов к созреванию после витрификации и оттаивания очень низкая, поэтому рекомендовано витрифицировать только зрелые ооциты или эмбрионы [14, 27].

У онкологических пациенток следует изучать количество получаемых яйцеклеток различными методами, учитывая

все факторы, которые могут ограничивать репродуктолога, чтобы максимально повысить эффективность программ онкофертильности.

Программа IVM для сохранения генетического материала у женщин с онкологическим заболеванием любой локализации имеет несколько отличительных характеристик от обычных протоколов стимуляции овуляции, с последующей пункцией фолликулов.

Во-первых, это отсутствие необходимости гормональной нагрузки или использование минимальных дозировок. Как известно, от начала стимуляции яичников до извлечения ооцитов проходит примерно 2 нед, при этом до лечения основного заболевания такое количество времени может отсутствовать. При проведении IVM, учитывая отсутствие необходимости в данной манипуляции, от момента обращения пациентки в клинику до извлечения яйцеклеток проведение мероприятий по забору материала может сократиться до 48 ч [4, 15, 27]. Поэтому у пациенток с ограниченным количеством времени до начала гонадотоксического лечения данная методика может стать единственным возможным вариантом сохранения фертильности.

Учитывая отсутствие необходимости гормональной стимуляции перед программой IVM, врачи могут избежать повышения концентраций эстрогенов в крови. Это является актуальным для женщин с онкологией, чувствительной к эстрогенам (например, рак молочной железы), чтобы снизить риск непреднамеренной стимуляции их заболевания [15]. Даже несмотря на разработанные протоколы стимуляции таких пациенток с антиэстрогенной терапией, гормональная нагрузка вызывает некоторые опасения как у врачей, так и у самой пациентки. Важно отметить, что согласно статистике около 70% женщин, обращающихся для сохранения фертильности, являются пациентками с раком молочной железы [26, 34, 35]. Кроме того, данное преимущество может снизить частоту синдрома гиперстимуляции яичников, что в некоторых случаях является опасным для больных онкологической патологией. Все эти данные формируют вывод, что отсутствие необходимости в использовании дорогостоящих препаратов и частоте мониторинга за состоянием пациентки помогает снизить стоимость лечения, а это также является неотъемлемой составляющей при принятии решения женщиной.

Во-вторых, извлечение ооцитов можно проводить в любой фазе менструального цикла, не влияя на количество или скорость созревания яйцеклеток. Данное преимущество имеет приоритетное значение для пациенток, у которых есть временные ограничения для возможности сохранения фертильности. Извлечение яйцеклеток на любой стадии менструального цикла может решить данную проблему и повысить эффективность принимаемых мер. По данным научных публикаций, стимуляцию также возможно проводить в любую фазу менструального цикла, используя *random-start* протоколы, однако проведение данных мероприятий также требует затрат времени, которого женщина может не иметь [15, 34]. Согласно данным мировой литературы, не обнаружено существенных различий в числе извлеченных ооцитов, скорости их созревания, потенциале развития эмбрионов, а также в общем количестве витрифицированного материала (яйцеклеток на стадии M II или эмбрионов) в зависимости от того, производилась данная процедура в фолликулярную или лютеиновую фазу [2, 15, 25, 27, 34].

Одним из вариантов проведения этой манипуляции является получение незрелых ооцитов интраоперационно или из биоптатов ткани яичника (IVM *ex vivo*, ОТО-IVM). В связи с этим происходит снижение риска занесения злокачествен-

ных клеток при аутотрансплантации. Иногда в полученном материале, взятом для криоконсервации, присутствуют несколько видимых антральных фолликулов. Их пункция и получение незрелых ооцитов с помощью шприца являются дополнительным преимуществом для максимального сохранения фертильности [36]. Также существует высокий риск повторного введения онкологических клеток при трансплантации ранее криоконсервированной ткани [27, 37].

Важно подчеркнуть: протоколы IVМ значительно улучшены за последние несколько лет, что привело к более высоким показателям скорости созревания ооцитов и последующего наступления беременности. Также данная процедура может сочетаться с традиционными циклами ЭКО и обеспечить большее количество получаемого материала [15]. Следует отметить, что забор клеток немного отличается от методики, используемой при получении зрелых ооцитов во время пункции. Она является более жесткой, с сопутствующей аспирацией и принудительным отделением гранулезных клеток от стенки мелких антральных фолликулов с помощью иглы, что увеличивает загрязнение фолликулярной жидкости [14]. Поэтому персонал, который занимается методикой IVМ, должен учитывать все эти моменты и быть обученным выполнению данной процедуры для оптимизации получения качественного материала и эффективности методики.

Заключение

Онкологические заболевания все чаще диагностируются в репродуктивном возрасте, но благодаря научным достижениям в диагностике и лечении прогноз и ожидаемая продолжительность жизни таких пациентов значительно увеличиваются. В связи с этим появились проблемы, связанные с потерей фертильности из-за развития такого осложнения, как преждевременная недостаточность яичников у женщин, перенесших лечение онкологического заболевания. Многими специалистами во всем мире поднимается вопрос о способах сохранения фертильности с учетом факторов риска в каждом отдельном случае. Таким образом, на сегодняшний день самыми эффективными методами, описанными в литературе, являются криоконсервация ооцитов или эмбрионов.

Созревание ооцитов *in vitro* является перспективным направлением в современной репродуктологии, помогающим преодолеть ряд трудностей, с которыми сталкиваются врач и пациентка для сохранения фертильности при онкопатологии. Однако с учетом малого количества исследований и отсутствия надежных протоколов использования IVМ необходимы дополнительные исследования в данной области. На сегодняшний день эффективность витрификации яйцеклеток после данной процедуры пока остается достаточно низкой и требует дальнейшего совершенствования. Для улучшения результатов могут реализовываться различные стратегии, такие как улучшение качества ооцитов путем оптимизации условий культивирования незрелых ооцитов *in vitro* или создание более усовершенствованной процедуры витрификации и нагревания, которая может адаптироваться к клеточным свойствам ооцитов, полученных путем IVМ. Улучшенное понимание механизмов, регулирующих IVМ, и разработка последующей оптимальной среды могут привести к разработке более совершенных методов получения зрелых ооцитов из незрелых. Таким образом, IVМ является многообещающей альтернативой традиционным методам ВРТ и может стать основным методом выбора у пациенток, обратившихся для сохранения фертильности при наличии онкологического заболевания.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Литература/References

1. Назаренко Т.А., Ашрафян Л.А., Джанашвили Л.Г., Мартиросян Я.О. Сохранение репродуктивного материала у онкологических больных как медико-социальная и организационная проблема. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2020;9(1):60-5 [Nazarenko TA, Ashrafian LA, Dzhanchashvili LG, Martirosyan YO. Retention of reproductive material in cancer patients as a sociomedical and organizational problem. *P.A. Herzen Journal of Oncology*. 2020;9(1):60-5 (in Russian)].
2. Chian RC, Uzelac PS, Nargund G. In vitro maturation of human immature oocytes for fertility preservation. *Fertil Steril*. 2013;99(5):1173-81.
3. Буняева Е.С., Кириллова А.О., Назаренко Т.А., и др. Показания и эффективность технологии получения незрелых ооцит-кумулятивных комплексов из ткани яичника с последующим их дозреванием *in vitro*. *Акушерство и гинекология*. 2022;6:75-82 [Buniaieva YeS, Kirillova AO, Nazarenko TA, et al. Pokazaniia i effektivnost' tekhnologii polucheniia nezrelykh ootsit-kumuliusnykh kompleksov iz tkani iaichnika s posleduiushchim ikh dozrevaniem *in vitro*. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2022;6:75-82 (in Russian)].
4. Yasmin E, Balachandren N, Davies MC, et al. British Fertility Society Fertility preservation for medical reasons in girls and women: British fertility society policy and practice guideline. *Hum Fertil*. 2018;21(1):3-26.
5. Harada M, Osuga Y. Fertility preservation for female cancer patients. *Japan Soc Clin Oncol*. 2018;24(1):28-33.
6. Dolmans MM, Manavella DD. Recent advances in fertility preservation. *J Obstet Gynaecol Res*. 2019;45(2):266-79.
7. Wallace WH, Anderson EA, Irvine DS. Fertility preservation for young patients with cancer: Who is at risk and what can be offered? *Lancet Oncol*. 2005;6:209-18.
8. Kato K. Vitrification of embryos and oocytes for fertility preservation in cancer patients. *Reprod Med Biol*. 2016;15(4):227-33.
9. Donnez J, Dolmans MM. Fertility preservation in women. *N Engl J Med*. 2017;377:1657-65.
10. Hart RJ. Optimizing the opportunity for female fertility preservation in a limited time-frame for patients with cancer using *in vitro* maturation and ovarian tissue cryopreservation. *Fertil Steril*. 2019;111(2):258-9.
11. Loren AW, Mangu PB, Beck LN, et al. Fertility preservation for patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2013;31:2500-10
12. Dinas KD. Fertility Counseling and Preservation for Breast Cancer Patient. *Adv Exp Med Biol*. 2020;1252:181-7.

13. Creux H, Monnier P, Son WY, et al. Immature oocyte retrieval and in vitro oocyte maturation at different phases of the menstrual cycle in women with cancer who require urgent gonadotoxic treatment. *Fertil Steril*. 2017;107(1):198-204.
14. ESHRE guideline: female fertility preservation. *Hum Reprod Open*. 2020;2020(4):hoaa052.
15. Gong X, Li H, Zhao Y. The Improvement and Clinical Application of Human Oocyte In Vitro Maturation (IVM). *Reprod Sci*. 2022;29(8):2127-35.
16. Hatirnaz Ş, Ata B, Hatirnaz ES, et al. Oocyte in vitro maturation: A systematic review. *Turk J Obstet Gynecol*. 2018;15(2):112-5.
17. Pincus GB. Unfertilized human tubal ova. *Anat Rec*. 1937;69:163-9.
18. Rock J, Menkin MF. In vitro fertilization and cleavage of human ovarian eggs. *Science*. 1946;100:105-7.
19. De Roo C, Tillemann K. In Vitro Maturation of Oocytes Retrieved from Ovarian Tissue: Outcomes from Current Approaches and Future Perspectives. *J Clin Med*. 2021;10(20):4680.
20. De Vos M, Grynberg M, Tuong MH, et al. Perspectives on the development and future of oocyte IVM in clinical practice. *J Assist Reprod Genet*. 2021;38(6):1265-80.
21. Edwards RG. Maturation in vitro of human ovarian oocytes. *Lancet*. 1965;2:926-9.
22. Herta AC, Lolicato F, Smitz JEJ. In vitro follicle culture in the context of IVF. *Reproduction*. 2018;156:59-73.
23. Элленбоген А., Шалом-пац Е., Аншина М.Б., Смирнова А.А. Дозревание ооцитов in vitro. Показания, техника и результаты. *Проблемы репродукции*. 2015;1:32-40 [Ellenbogen A, Shalom-paz E, Anshina MB, Smirnova AA. In Vitro Maturation of oocytes. Indication, technique and results. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2015;21(1):32-40. (in Russian)].
24. Plancha CE, Rodrigues P, Marques M, et al. The time is ripe for oocyte in vitro maturation. *J Assist Reprod Genet*. 2021;38:1281-3.
25. Practice Committees of the American Society for Reproductive Medicine, the Society of Reproductive Biologists and Technologists, and the Society for Assisted Reproductive Technology. In vitro maturation: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2021;115(2):298-304.
26. Shirasawa H, Terad Y. In vitro maturation of human immature oocytes for fertility preservation and research material. *Reprod Med Biol*. 2017;16:258-67.
27. Son WY, Henderson S, Cohen Y, et al. Immature Oocyte for Fertility Preservation. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:464.
28. Yang ZY, Chian RC. Development of in vitro maturation techniques for clinical applications. *Fertil Steril*. 2017;108(4):577-84.
29. Walls ML, Hart R. In Vitro Maturation. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018;53:60-72.
30. Junk SM, Yeap D. Improved implantation and ongoing pregnancy rates after single-embryo transfer with an optimized protocol for in vitro oocyte maturation in women with polycystic ovaries and polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2012;98(4):888-92.
31. Gilchrist R.B, Luciano AM, Richani D, et al. Oocyte maturation and quality: Role of cyclic nucleotides. *Reproduction*. 2016;152:143-57.
32. Sánchez F, Lolicato F, Romero S, et al. An improved IVM method for cumulus-oocyte complexes from small follicles in polycystic ovary syndrome patients enhances oocyte competence and embryo yield. *Hum Reprod*. 2017;32:2056-68.
33. Hourvitz A, Yerushalmi GM, Maman E, et al. Combination of ovarian tissue harvesting and immature oocyte collection for fertility preservation increases preservation yield. *Reprod Biomed Online*. 2015;31:497-505.
34. Creux H, Monnier P, Son WY, Buckett W. Thirteen years' experience in fertility preservation for cancer patients after in vitro fertilization and in vitro maturation treatments. *J Assist Reprod Genet*. 2018;35:583-92.
35. Shapira M, Raanani H, Meirow D, IVF for fertility preservation in breast cancer patients-efficacy and safety issues. *J Assist Reprod Genet*. 2015;32:1171-8.
36. Abir R, Ben-Aharon I, Garor R, et al. Cryopreservation of in vitro matured oocytes in addition to ovarian tissue freezing for fertility preservation in pediatric female cancer patients before and after cancer therapy. *Hum Reprod*. 2016;31:750-62.
37. Azem F, Hasson J, Ben-Yosef D, et al. Histologic evaluation of fresh human ovarian tissue before cryopreservation. *Int J Gynecol Pathol*. 2010;29:19-23.

Статья поступила в редакцию / The article received: 24.01.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 14.08.2023



OMNIDOCTOR.RU