

Сохранение репродуктивного материала при помощи метода *in vitro* maturation у пациенток с онкологическими заболеваниями

И.А. Лапина^{✉1}, Ю.Э. Доброхотова¹, Ю.А. Сорокин², А.А. Малахова¹, Т.Г. Чирвон¹, В.В. Таранов¹, Н.Ю. Германович³, Е.В. Ковальская², О.В. Кайкова⁴, В.М. Гомзикова¹, М.А. Твердикова²

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

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

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России, Москва, Россия;

⁴Клиническая больница №2 АО ГК «Медси», Москва, Россия

Аннотация

Обоснование. Улучшение качества жизни онкологических больных является одной из приоритетных задач медицинского сообщества. В структуре онкологической заболеваемости на долю пациенток фертильного возраста приходится до 7–10% всех злокачественных новообразований. Около 30% из них к моменту заболевания не реализовали свою репродуктивную функцию и нуждаются в сохранении генетического материала ввиду предстоящего необходимого гонадотоксичного лечения. Учитывая ограниченные сроки до начала терапии, а также гормонозависимые варианты некоторых опухолей, перспективным методом является созревание ооцитов *in vitro* maturation (IVM).

Цель. Оценить количество и качество ооцитов, полученных путем применения IVM, на малой выборке пациенток.

Материалы и методы. Нами проведено проспективное исследование, в которое вошли 5 пациенток репродуктивного возраста. Все пациентки полностью обследованы, определены уровень антимюллера гормона и количество антральных фолликулов. После проведения трансвагинальной пункции из полученной фолликулярной жидкости эмбриологами в лаборатории выделены и культивированы ооциты в течение 5–6 сут.

Результаты. Всего получено 46 незрелых комплексов ооцит-кумулус. Через 28 ч после культивирования ооцитов в среде IVM получено 30 (46%) ооцитов на стадии метафазы II, 14 (22%) ооцитов на стадии метафазы I и 12 (18%) ооцитов на стадии профазы I. После дополнительного культивирования через 24 ч еще 1 ооцит достиг стадии метафазы II. В результате витрифицировано 30 ооцитов и 4 эмбриона.

Заключение. Метод IVM дает возможность сохранения генетического материала пациенток с онкологическими заболеваниями в короткие сроки, не откладывая начало лечения гонадотоксичной терапией, позволяя в дальнейшем осуществить им свою репродуктивную функцию. С учетом малого количества исследований и отсутствия надежных протоколов использования IVM необходимы дополнительные исследования в данной области.

Ключевые слова: онкофертильность, *in vitro* maturation, комплексы ооцит-кумулус, незрелые ооциты

Для цитирования: Лапина И.А., Доброхотова Ю.Э., Сорокин Ю.А., Малахова А.А., Чирвон Т.Г., Таранов В.В., Германович Н.Ю., Ковальская Е.В., Кайкова О.В., Гомзикова В.М., Твердикова М.А. Сохранение репродуктивного материала при помощи метода *in vitro* maturation у пациенток с онкологическими заболеваниями. Гинекология. 2022;24(1):41–46. DOI: 10.26442/20795696.2022.1.201350

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Лапина Ирина Александровна** – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГАОУ 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 лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: pr.dobrohotova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7830-2290

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

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

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

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

Германович Наталья Юрьевна – канд. мед. наук, онколог-маммолог ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского». ORCID: 0000-0002-7857-275X

Ковальская Евгения Владимировна – вед. эмбриолог отд-ния ВРТ КДЦ «Медси» на Солянке. ORCID: 0000-0001-5754-1711

Кайкова Олеся Владимировна – зав. отд-нием оперативной гинекологии КБ №2 «Медси»

✉ **Irina A. Lapina** – Cand. 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.dobrohotova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7830-2290

Iurii A. Sorokin – Head of the Clinical and Diagnostic Center “Medsi” on Solyanka. ORCID: 0000-0001-9305-323X

Anastasiia 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

Natalia Iu. Germanovich – Cand. Sci. (Med.), Vishnevsky National Medical Research Center for Surgery. ORCID: 0000-0002-7857-275X

Evgeniia V. Koval'skaia – Leading embryologist, Clinical and Diagnostic Center “Medsi” on Solyanka. ORCID: 0000-0001-5754-1711

Olesia V. Kaikova – Department Head, Clinical Hospital №2 “Medsi”

Preservation of reproductive material using the in vitro maturation method in patients with oncological diseases

Irina A. Lapina^{✉1}, Yuliia E. Dobrokhotova¹, Iurii A. Sorokin², Anastasiia A. Malakhova¹, Tatiana G. Chirvon¹, Vladislav V. Taranov¹, Natalia Iu. Germanovich³, Evgeniia V. Koval'skaia², Olesia V. Kaikova⁴, Valeriia M. Gomzikova¹, Maria A. Tverdikova²

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

²Clinical and Diagnostic Center "Medsi" on Solyanka, Moscow, Russia;

³Vishnevsky National Medical Research Center for Surgery, Moscow, Russia;

⁴Clinical Hospital №2 "Medsi", Moscow, Russia

Abstract

Background. Improving the quality of life of cancer patients is one of the priority tasks of the medical community. In the structure of oncological morbidity, the proportion of patients of fertile age accounts for up to 7–10% of all malignant neoplasms. About 30% of them have not realized their reproductive function by the time of the disease and need to preserve the genetic material due to the necessary gonadotoxic treatment. Taking into account the limited time before the start of surgery, as well as hormone-dependent variants of some tumors, the maturation of oocytes in vitro maturation (IVM) is a promising method.

Aim. To evaluate the quantity and quality of oocytes obtained by IVM in a small sample of patients.

Materials and methods. We conducted a prospective study, which included 5 patients of reproductive age. All patients were fully examined, the level of anti-muller hormone and the number of antral follicles were determined. After transvaginal puncture, oocytes were isolated and cultured from the obtained follicular fluid by embryologists in the laboratory for 5–6 days.

Results. A total of 46 immature oocyte-cumulus complexes were obtained; 28 hours after oocyte culture in IVM medium, 30 (46%) oocytes at the metaphase II stage, 14 (22%) oocytes at the metaphase I stage and 12 (18%) oocytes at the prophase I stage were obtained. After additional cultivation, after 24 hours, another oocyte reached the metaphase II stage. As a result, 30 oocytes and 4 embryos were vitrified.

Conclusion. The IVM method makes it possible to preserve the genetic material of patients with oncological diseases in a short time, without delaying the start of treatment with gonadotoxic therapy, allowing them to carry out their reproductive function in the future. Given the small number of studies and the lack of reliable protocols for using IVM, additional research in this area is needed.

Keywords: oncofertility, in vitro maturation, oocyte-cumulus complexes, immature oocytes

For citation: Lapina IA, Dobrokhotova YuE, Sorokin IuA, Malakhova AA, Chirvon TG, Taranov VV, Germanovich Nlu, Koval'skaia EV, Kaikova OV, Gomzikova VM, Tverdikova MA. Preservation of reproductive material using the in vitro maturation method in patients with oncological diseases. *Gynecology*. 2022;24(1):41–46. DOI: 10.26442/20795696.2022.1.201350

Введение

Обеспечение улучшения качества жизни онкологических пациентов является одной из приоритетных задач в медицинской практике. В последние десятилетия существенно возросла эффективность ранней диагностики и новых методов лечения онкологических заболеваний, что привело к улучшению исходов и увеличению выживаемости пациентов. В 2019 г. в Российской Федерации выявлено 348 894 новых случая онкологических заболеваний у пациентов женского пола. Из них 5,8% встречаются до 40 лет. Наиболее распространенными онкологическими патологиями у женщин репродуктивного периода, по данным Всемирной организации здравоохранения, являются рак молочной железы – РМЖ (24,4%), рак эндометрия (9,3%), рак шейки матки (5%) и другие виды рака (43%) [1, 2]. При этом не менее чем в 20% случаев рак возникает у женщин, не реализовавших свою репродуктивную функцию [3]. Важной проблемой является гонадотоксичность проводимого лечения у данной группы больных, которая приводит к ятрогенной преждевременной недостаточности яичников, что повышает спрос на возможности сохранения своей репродуктивной функции. Американское общество клинической онкологии рекомендует обсуждение с пациентками возможности сохранения фертильности и направление в клинику репродуктивного

здоровья. При этом лечение рака имеет первостепенное значение [3–6]. В связи с этим актуальным представляется поиск и решение проблемы сохранения фертильности у данных пациенток.

Существенной проблемой при РМЖ является высокая экспрессия рецепторов к эстрогенам (ER). В связи с этим таким пациенткам нежелательна процедура овариальной стимуляции с последующим получением репродуктивного материала. Для решения этой проблемы может быть использован метод in vitro maturation (IVM), который помогает избежать повышения уровня эстрадиола и последующего вреда для организма онкологических больных [7].

Метод созревания ооцитов IVM зарекомендовал себя как вспомогательная репродуктивная технология (BPT) с высоким коэффициентом живорождаемости [8]. Данный способ имеет длинную историю и до 2021 г. считался экспериментальным. Однако в последних гайдлайнах Американского комитета клинической онкологии, Американского общества репродуктивной медицины, а также Общества репродуктивных биологов и технологов и Общества вспомогательных репродуктивных технологий приведены аргументы в пользу безопасности IVM и данную технологию рекомендовано убрать из рубрики экспериментальной [9, 10].

Гомзикова Валерия Михайловна – ординатор каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0001-6297-8811

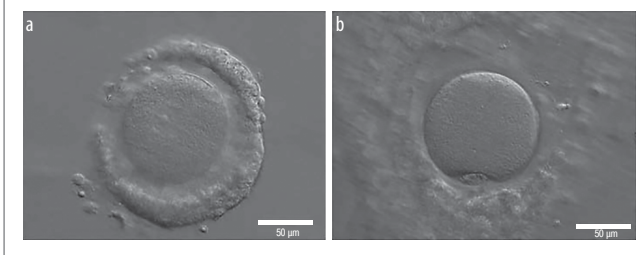
Твердикова Мария Анатольевна – врач акушер-гинеколог, зав. отд-нием ЭКО КДЦ «Медси» на Солянке. ORCID: 0000-0003-0462-2838

Valeriia M. Gomzikova – Resident, Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0001-6297-8811

Maria A. Tverdikova – gynecologist, Clinical and Diagnostic Center "Medsi" on Solyanka. ORCID: 0000-0003-0462-2838

Рис. 1: a – КОК, содержащий зародышевый пузырек; b – ооцит в состоянии МII (адаптировано [10]); линейная шкала: 50 мкм.

Fig. 1: a – oocyte-cumulus complex containing an embryonic vesicle; b – oocyte in the state of metaphase II (adapted [10]); linear scale: 50 microns.



IVM представляет собой созревание незрелых комплексов ооцит-кумулюс (КОК) от стадии профазы I (стадия зародышевого пузырька GV) через мейоз I до достижения метафазы II (МII) после получения из фолликулов, не подвергшихся воздействию преовуляторного триггера (КОК представлены на рис. 1) [9, 11]. Данная методика состоит из двух этапов: I – сбор КОК от не/минимально стимулированных яичников, II – созревание ооцитов до стадии МII. Для созревания ооцитов от GV до МII обычно необходимо 36–48 ч культивирования *in vitro*, а от стадии метафазы I (MI) до МII – 6–24 ч [12].

По данным мировой литературы, существенных различий между результатами забора в разные фазы менструального цикла не выявлено [13]. Применение данной методики возможно как с применением трансвагинальной пункции (ТВП), так и непосредственно из удаленной ткани яичника – IVM *ex vivo*. У онкологических пациентов, по данным Н. Стех и соавт., показатели созревания яйцеклеток составляют 79%, а клинические показатели беременности – 18–30% при переносе эмбриона, полученного при помощи IVM [14].

Цель исследования – оценить количество и качество ооцитов, полученных путем IVM, на малой выборке пациентов.

Материалы и методы

В нашей клинике проведено проспективное исследование с участием 5 женщин репродуктивного периода с верифицированным онкологическим заболеванием до проведения химиотерапевтического лечения. Данное исследование одобрено локальным этическим комитетом. Все пациентки перед проведением процедуры IVM проинформированы о

рисках, а также возможных исходах и неудачах. Также ими подписано информированное добровольное согласие.

Критериями включения в данное исследование явились возраст пациенток от 18 до 42 лет, верифицированный диагноз РМЖ, отсутствие ранее проведенных курсов химиотерапии, уровень антимюллерового гормона (АМГ) >1 нг/мл, количество антральных фолликулов (КАФ) по данным трансвагинального ультразвукового исследования (УЗИ) более 5 в обоих яичниках суммарно.

Все пациентки полностью обследованы в соответствии с приказом №803н от 31.07.2020 «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению». Проведены исследование гормонального профиля, включая уровень АМГ, трансвагинальное УЗИ с оценкой КАФ, маммография или УЗИ молочных желез в зависимости от возраста пациенток. Все пациентки консультированы врачом-онкологом, химиотерапевтом, радиологом, психологом и генетиком.

В отделении ВРТ 3 пациенткам проводили ТВП яичников без предварительной гормональной стимуляции, еще у 2 пациенток пунктировали фолликулы уже удаленной ткани яичника. Полученную в ходе пункции фолликулярную жидкость исследовали в эмбриологической лаборатории под стереомикроскопом на предмет наличия или отсутствия КОК. Извлеченную ткань яичника помещали в контейнер для биоматериала, наполненный 0,9% раствором NaCl, и транспортировали на льду в эмбриологическую лабораторию отделения ВРТ в течение 90 мин. В лаборатории аспирировали все видимые антральные фолликулы с применением инъекционной иглы (21G), присоединенной к шприцу (5 мл). Фолликулярную жидкость помещали в чашку Петри и оценивали под стереомикроскопом на наличие ооцит-кумулюсных комплексов. После этого при помощи хирургических скальпелей отделяли корковый слой яичника от мозгового, а среду (G-MOPS), в которой проводились манипуляции, оценивали на наличие КОК. G-MOPS – это специальная среда, разработанная для обработки и манипуляций с ооцитами, содержащая человеческий сывороточный альбумин.

Все полученные КОК культивировали в 4-луночных планшетах в среде для дозревания (IVM) с добавлением 0,75 МЕ/мл фоллитропина α, 1 МЕ/мл хорионического гонадотропина человека и 10 мг/мл сывороточного альбумина человека при 37°C в атмосфере 7% CO₂ и 5% O₂. Через 28 ч культивирования КОК помещали в 80 ЕД/мл раствор гиалуронидазы и пипетированием удаляли кумулюсные клетки. Зрелость яйцеклеток оценивали по морфологическим признакам, все незрелые ооциты культивировали в среде

Таблица 1. Данные направленных пациенток с РМЖ

Table 1. Data from referred breast cancer patients

	Пациентка 1	Пациентка 2	Пациентка 3	Пациентка 4	Пациентка 5
Диагноз	Рак левой молочной железы T1aNOМО, Ia стадия, люминальный В тип, Her-негативный	Рак правой молочной железы T2NOМО, IIa стадия, люминальный В тип, Her-негативный	Рак левой молочной железы T1NOМО, Ia стадия, люминальный А тип, Her-негативный	Рак правой молочной железы T2NOМО, Ia стадия, люминальный В тип, Her-негативный	Рак правой молочной железы T1cNOМО, Ia стадия, люминальный В тип, Her-негативный. Носитель BRCA I. Образование левого яичника
Гистологическое заключение	Неспецифическая инвазивная карцинома G2	Инвазивный РМЖ без признаков специфичности, G2, участки рака <i>in situ</i> high nuclear grade	Неспецифическая инвазивная карцинома G1	Неспецифическая инвазивная карцинома G2	Неспецифическая инвазивная карцинома G3
Иммуногистохимия	ER 5, PR 6, Ki 67 – 25%, Her – 1+	ER 8, PR 7, Ki 67 – 30%, Her – 1+	ER 7, PR 8, Ki 67 – 10%, Her – 0	ER 8, PR 8, Ki 67 – 25%, Her – 1+	ER 7, PR 6, Ki 67 – 35%, Her – 1+

Примечание. PR – рецепторы прогестерона.

Таблица 2. Результаты оценки уровня АМГ и КАФ**Table 2. Results of evaluation of the level of anti-muller hormone and the number of antral follicles**

	Пациентка 1	Пациентка 2	Пациентка 3	Пациентка 4	Пациентка 5
Возраст	37	35	36	34	38
АМГ, нг/мл	1,02	1,27	1,41	1,78	1,13
КАФ	5–6 в левом яичнике	6–7 в левом яичнике	8–9 в левом яичнике	>20 в обоих яичниках	5–6 в левом яичнике
	6–7 в правом яичнике	7–8 в правом яичнике	8–9 в правом яичнике		5–6 в правом яичнике

Рис. 2. Извлечение ооцитов из фолликулярной жидкости.**Fig. 2. Extraction of oocytes from follicular fluid.**

для дозревания еще 24 ч. Зрелые яйцеклетки оплодотворяли методом интрацитоплазматической инъекции сперматозоида спермой партнера при наличии информированного добровольного согласия пациентки. Полученные эмбрионы культивировали в среде GTL (специальная среда для непрерывной культуры в инкубаторе) при 37°C в атмосфере 7% CO₂ и 5% O₂ в течение 5–6 сут. Качество эмбрионов оценивали на 3, 5 и 6-й дни культивирования.

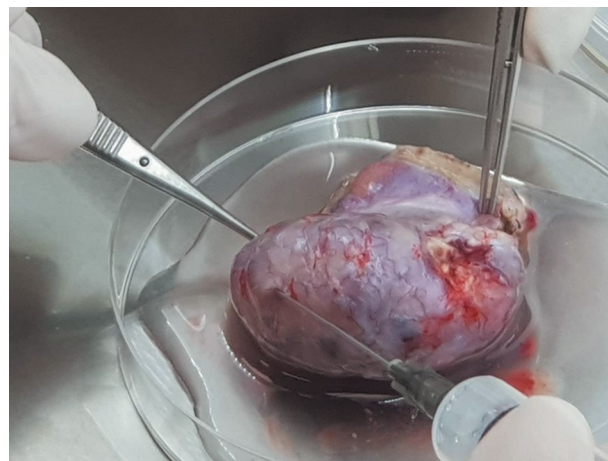
Результаты

Из онкологического отделения для рассмотрения вопроса о возможности сохранения репродуктивного материала направлены 5 пациенток с РМЖ. Из табл. 1 видно, что у всех пациенток определяется большое количество ER, в связи с чем пациенткам не рекомендовано проведение гормональной стимуляции яичников. Стоит отметить, что больные находились на разных стадиях лечения: 2 пациенткам на момент осмотра репродуктологом уже проведена радикальная подкожная мастэктомия, 2 пациентки готовились к прохождению неоадьювантной химиотерапии. Еще 1 пациентка готовилась к комбинированному оперативному лечению по поводу РМЖ и удалению образования левого яичника, ей предложено проведение IVM *ex vivo*.

Возраст пациенток указан в табл. 2. Обращает на себя внимание тот факт, что самой молодой пациентке на момент осмотра 34 года, однако репродуктивная функция у всех исследуемых еще не реализована. Всем пациенткам перед проведением пункции фолликулов выполнено УЗИ малого таза с оценкой КАФ. У 1 из пациенток перед проведением IVM выявлены мультифолликулярные яичники с КАФ>20 в каждом яичнике. Также исследован уровень АМГ у всех пациенток для оценки овариального резерва. Полученные данные представлены в табл. 2. Как видно из таблицы, отмечена корреляция между уровнем АМГ и КАФ.

Таблица 3. Результаты полученного материала**Table 3. Results of the received material**

	Пациентка 1	Пациентка 2	Пациентка 3	Пациентка 4	Пациентка 5
GV	0	3	1	7	3
MI	2	3 (витрифицированы)	1	5	3
MII	1	8 (витрифицированы)	3 (витрифицированы)	10	8 (витрифицированы)
Эмбрионы	1 (витрифицирован)	0 (не оплодотворяли)	0 (не оплодотворяли)	3 (витрифицированы)	0 (не оплодотворяли)
Дегенерировали	1	3	1	3	1

Рис. 3. Пункция фолликулов из удаленной ткани яичника.**Fig. 3. Puncture of follicles from the removed ovarian tissue.**

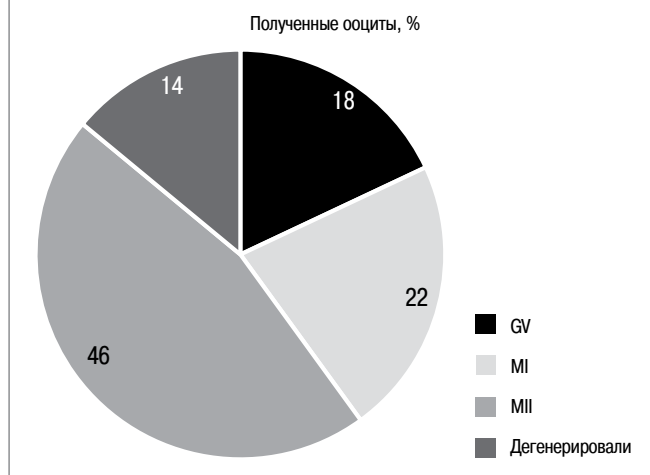
Среднее время от обращения пациентки к репродуктологу до проведения процедуры IVM составило 4–5 дней.

Четырем пациенткам выполнена ТВП фолликулов с получением фолликулярной жидкости, содержащей КОК.

В лаборатории эмбриологии исследовали фолликулярную жидкость и извлекали из нее КОК. Процесс извлечения изображен на рис. 2. У каждой пациентки получено разное количество КОК в зависимости от исходного уровня АМГ и КАФ. Следует отметить, что у пациентки с КАФ>20 в каждом яичнике получено 22 КОК, что подтверждает взаимосвязь между уровнем КАФ и количеством получаемых КОК. Полученные результаты представлены в табл. 3. Из всех ооцитов 9 дегенерировали, остальные культивировали в течение 28 ч. У пациенток 2, 3 целью стало криоконсервировать полученные ооциты, для пациенток 1, 4 дополнительно проводили оплодотворение методом интрацитоплазматической инъекции сперматозоида. Всего оплодотворено 13 ооцитов, из них получено 6 эмбрионов. Два эмбриона остановились в

Рис. 4. Общее количество полученных ооцитов на разных стадиях развития.

Fig. 4. The total number of oocytes obtained at different stages of development.



развитии, не витрифицированы, остальные эмбрионы, достигнув стадии бластоцисты, криоконсервированы.

Также следует отметить, что IVM проведено в различные дни менструального цикла. Существенных различий в количестве полученных КОК не наблюдалось. Это может говорить о том, что выполнение данной технологии возможно в любой день менструального цикла.

Последние исследования, проведенные в мире, показывают, что в среднем количество ооцитов, полученных из удаленной ткани яичника, составляет $14,7 \pm 2,2$, а среднее количество созревших КОК после 24–48 ч культивирования – от 23 до 62% [15, 16]. В нашем исследовании из ткани яичника, полученного в ходе овариэктомии у пациентки 5, извлечено 19 незрелых КОК. Через 48 ч культивирования в среде VM – 8 ооцитов на стадии МII, 3 ооцита – на стадии MI, 3 ооцита – на стадии GV. Процесс получения фолликулярной жидкости с незрелыми КОК представлен на рис. 3. Криоконсервированы 11 (57,9% от всех полученных КОК) ооцитов на стадии MI и МII, что сопоставимо с данными литературы.

По итогу всего получено 46 незрелых КОК. Через 28 ч после культивирования ооцитов в среде IVM получено 30 (46%) ооцитов на стадии МII, 14 (22%) ооцитов на стадии MI и 12 (18%) ооцитов на стадии профазы I (GV). После дополнительного культивирования через 24 ч еще 1 ооцит достиг стадии МII. Наглядное распределение всех полученных ооцитов представлено на рис. 4.

В целом, по данным мировой литературы, среднее количество ооцитов, полученных после IVM без стимуляции яичников, у онкологических больных колеблется от 5 до 17, а скорость созревания колеблется от 50 до 61,2% [14]. В нашем исследовании 21 ооцит достиг зрелости, что составляет 45,6%. Ооциты могут быть криоконсервированы либо на стадии GV, либо на стадии зрелого МII. В настоящее время в основном существуют данные о качестве ооцитов на стадии GV, полученных в результате овариальной стимуляции. Однако, по данным ряда авторов, эти качества отличаются у GV-ооцитов, полученных в результате IVM. Результаты показывают, что частота созревания ооцитов на стадии GV выше, если IVM выполняется до витрификации [17].

Заключение

IVM является перспективным методом, который дает возможность сохранения генетического материала паци-

енток с онкологическими заболеваниями в короткие сроки, не откладывая начало лечения гонадотоксичной терапией, позволяя в дальнейшем осуществить им свою репродуктивную функцию. Для получения удовлетворительного результата необходим достаточный овариальный резерв, так как имеется зависимость между уровнем АМГ, КАФ и получаемыми КОК. Также следует отметить, что фаза менструального цикла не имеет значения для проведения данной методики, так как количество полученных ооцитов в различные дни сопоставимо.

IVM может быть предложена пациенткам с РМЖ с высокой экспрессией ER, которым противопоказана гормональная стимуляция как альтернативный метод сохранения фертильности. Также возможно получение ооцитов из удаленной ткани IVM ex vivo, что является перспективным для пациенток с образованиями яичников. Эффективность данной процедуры сравнима с экстракорпоральным оплодотворением с овариальной стимуляцией, что подтверждается данными нашего наблюдения, а также мировой литературы.

С учетом малого количества исследований и отсутствия надежных протоколов использования IVM необходимы дополнительные исследования в данной области.

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.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria.

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.

Информированное согласие на публикацию. Пациент подписал форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом (выписка из протокола локального этического комитета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» №213). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee (extract from the protocol of the Local Ethics Committee of the Pirogov Russian National Research Medical University №213). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Литература/References

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава

- России, 2020 [Kaprin AD, Starinskii VV, Shakhzadova AO. Sostoianie onkologicheskoi pomoshchi naseleniiu Rossii v 2019 godu. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITs radiologii” Minzdrava Rossii, 2020 (in Russian)].
- International Agency for Research on Cancer World Health Organization Sours: Globocan, 2020.
 - Shirasawa H, Terad Y. In vitro maturation of human immature oocytes for fertility preservation and research material. *Reprod Med Biol.* 2017;16:258-67.
 - Harada M, Osuga Y. Fertility preservation for female cancer patients. *Japan Society of Clinical Oncology.* 2018;24(1):28-33.
 - ESHRE guideline: female fertility preservation. *Hum Reprod Open.* 2020. DOI:10.1093/hropen/hoaa052
 - Dolmans M, Manavella DD. Recent advances in fertility preservation. *Obstet Gynaecol Res.* 2019;45(2):266-79.
 - Konstantinos D. Dinas fertility counseling and preservation for breast cancer patients. *Adv Exp Med Biol.* 2020;1252:181-7.
 - Roesner S, Dietrich JE, Weigert J, et al. Time-lapse imaging reveals differences in growth dynamics of embryos after in vitro maturation compared with conventional stimulation. *Fertil Steril.* 2017;107(3):606-12e3.
 - 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. DOI:10.1016/j.fertnstert.2020.11.018
 - 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.
 - Gong X, Li H, Zhao Y. The improvement and clinical application of human oocyte in vitro maturation (IVM). *Reprod Sci.* 2021.
 - Yang Z, Chian R. Development of in vitro maturation techniques for clinical applications. *Fertil Steril.* 2017;108(4):577-84.
 - Hatirnaz Ş, Ata B, Hatirnaz ES, et al. Oocyte in vitro maturation: A sytematic review. *Turk J Obstet Gynecol.* 2018;15(2):112-25.
 - 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(4):583-92.
 - Nikiforov D, Junping C, Cadenas J, et al. Improving the maturation rate of human oocytes collected ex vivo during the cryopreservation of ovarian tissue. *J Assist Reprod Genet.* 2020;37(4):891-904.
 - Kedem A, Yerushalmi GM, Brengauz M, et al. Outcome of immature oocytes collection of 119 cancer patients during ovarian tissue harvesting for fertility preservation. *J Assist Reprod Genet.* 2018;35(5):851-6.
 - Kasapi E, Asimakopoulos B, Chatzimeletiou K, et al. Vitrification of human germinal vesicle oocytes: before or after in vitro maturation? *Int J Fertil Steril.* 2017;11(2):85-92.

Статья поступила в редакцию / The article received: 05.12.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.02.2022



OMNIDOCTOR.RU