

¹ *Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова Минздрава России (Россия, Москва)*

² *Факультет фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова (Россия, Москва)*

ВОЗМОЖНОСТИ И ПРОБЛЕМЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ЭМБРИОЛОГИИ В ПРОГРАММАХ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ

Н.П. Макарова¹, А.Ю. Романов¹, Т.А. Дусь², Е.А. Калинина¹

POSSIBILITIES AND PROBLEMS OF CLINICAL EMBRYOLOGY IN IVF-PATIENTS WITH ONCOLOGICAL DISEASES

Н.П. Макарова¹

*Кандидат биологических наук, научный сотрудник, Отделение вспомогательных технологий в лечении бесплодия, НЦАГиП им. В.И. Кулакова Минздрава России, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
E-mail: np_makarova@oparina4.ru.
SPIN-код: 8498-4890.*

А.Ю. Романов¹

*Клинический ординатор
Тел.: 8 (903) 158-94-00, E-mail: romanov1553@yandex.ru.
SPIN-код: 6068-4561.*

Т.А. Дусь²

*Студентка 5-го курса,
Факультет фундаментальной медицины МГУ,
119192, Россия, Москва, Ломоносовский пр-т., д. 27, к. 1.
E-mail: d-tanek@mail.ru.*

Е.А. Калинина¹

*Доктор медицинских наук,
руководитель отделения вспомогательных технологий в лечении бесплодия.
E-mail: e_kalinina@oparina4.ru.
SPIN-код: 1984-3425.*

N.P. Makarova¹

*Candidate of Medicine, Researcher of ART Department, Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of the Russian Federation, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str. 4.
E-mail: np_makarova@oparina4.ru.
SPIN-code: 8498-4890.*

A.Yu. Romanov¹

*Clinical resident.
Phone: 8 (903) 158-94-00, E-mail: romanov1553@yandex.ru.
SPIN-code: 6068-4561.*

T.A. Dus²

*Student, Faculty of Fundamental Medicine,
Moscow State University,
117997, Russia, Moscow, Lomonosovsky prospect, 27/1.
E-mail: d-tanek@mail.ru.*

E.A. Kalinina¹

*Doctor of Medicine, Head of IVF Department.
E-mail: e_kalinina@oparina4.ru.
SPIN-code: 1984-3425.*

Проведен систематический анализ литературных данных о возможностях сохранения репродуктивной функции у пациентов, перенесших онкологические заболевания или страдающих ими. Обзор содержит данные иностранных и отечественных публикаций, посвященных данной теме и найденных в базе данных PubMed, а также русскоязычных рецензируемых журналах за последние 10 лет. На основе анализа возможностей клинической эмбриологии при онкологических заболеваниях продемонстрирована социальная значимость данного направления, многие методы которого все еще остаются экспериментальными, требуют дальнейших исследований и доработки.

Ключевые слова: онкофертильность, вспомогательные репродуктивные технологии, фертильность, ЭКО, ИКСИ, онкологические пациенты, криоконсервация, витрификация, созревание ооцитов *in vitro*, ИМ, аутотрансплантация ткани яичника, эмбриология.

Purpose of the study is a systematic analysis of the current available literature on the possibilities of preserving reproductive function in patients with or after oncological diseases. The review contains data related to this topic from both foreign and Russian articles found in the PubMed database, as well as Russian-language peer-reviewed journals from the past 10 years. Analysis of the literature on the current possibilities of clinical embryology in oncological diseases has shown that this direction of research is of notable social significance. However, many methods remain experimental and require further work and research.

Keywords: oncofertility, assisted reproductive technologies, fertility, IVF, ICSI, cancer patients, cryopreservation, vitrification, *in vitro* oocyte maturation, IVM, ovarian transplantation, embryology.

По данным мировой литературы, количество онкологических пациентов репродуктивного возраста неуклонно возрастает [1]. Так, только в США онкологические заболевания в этой возрастной группе ежегодно диагностируются почти у 70 000 человек [2]. По данным Московского научно-исследовательского онкологического института имени П.А. Герцена, в Российской Федерации этот показатель превышает 72 000 человек [3].

Вместе с тем за последние десятилетия были достигнуты значительные успехи в диагностике и лечении злокачественных новообразований, что нашло отражение в положительной динамике выживаемости пациентов с онкологическими заболеваниями [1]. Современные достижения в области комбинированной терапии позволяют добиться наступления ремиссии у большинства онкологических пациентов, но по той же причине возрастает и риск долгосрочных осложнений лечения [2], в частности, гонадотоксичности, приводящей к преждевременной андропause или менопаузе и сопутствующим им осложнениям [4].

Именно поэтому медицинское сообщество все внимательнее относится к вспомогательным репродуктивным технологиям (ВРТ), позволяющим онкологическим пациентам все же реализовать свою репродуктивную функцию. Так, за последнее время Американское общество клинических онкологов и Американское общество репродуктивной медицины выпустили руководства по сохранению фертильности у женщин и мужчин, страдающих онкологическими заболеваниями [5, 6]. Вот их основные тезисы. Перед началом лечения следует разъяснять пациентам репродуктивного возраста потенциальные риски нарушения фертильности, которые могут возникнуть в процессе терапии онкологического заболевания, а также возможные пути сохранения репродуктивной функции при своевременном обращении пациентов к специалистам-репродуктологам. Стандартным методом сохранения фертильности у мужчин считается

криоконсервация спермы, у женщин – криоконсервация ооцитов или эмбрионов. Другие методы (к примеру, криоконсервация ткани яичка у мужчин и криоконсервация ткани яичника у женщин) в настоящее время считаются экспериментальными [5].

Использование вышеуказанных технологий в Российской Федерации регламентируется Приказом Минздрава России от 30.08.2012 № 107н (ред. от 11.06.2015) «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению» [7]. В литературе накоплены данные как о применении стандартных клинических методик сохранения репродуктивной функции, так и о развитии методов, считающихся на сегодняшний день экспериментальными. Например, доктр медицинских наук М.В. Киселева с коллегами по Медицинскому радиологическому научному центру им. А.Ф. Цыба уже с 2006 г. проводит исследования криоконсервации овариальной ткани онкологических пациентов в рамках ФЦП «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями». Однако какие-либо стандарты взаимодействия между врачами-онкологами и репродуктологами при консультировании онкологических пациентов пока не разработаны [8]. В данном обзоре будут более подробно освещены современные методы сохранения фертильности у пациентов с онкологическими заболеваниями.

Вспомогательные репродуктивные технологии у женщин

Криоконсервация ооцитов, полученных в естественном цикле или при стимуляции суперовуляции

Одним из наиболее распространенных методов сохранения женской фертильности является криоконсервация ооцитов [5]. Чаще всего в клинической практике ооциты получают путем стимуляции овуляции,

реже — в естественном цикле. Полученные ооциты криоконсервируют или сразу оплодотворяют, а уже затем криоконсервируют полученные эмбрионы. При этом эффективность программ ВРТ (частота наступления беременности и рождения живого ребенка) практически не зависит от того, что было выбрано для криоконсервации — ооциты или эмбрионы [9].

Лечение онкологического заболевания обычно требует отсрочить реализацию репродуктивной функции супружеской пары. После него проводится перенос размороженных эмбрионов или оплодотворение ооцитов с последующим переносом одного, реже — нескольких полученных эмбрионов в полость матки. Отметим, что пациентам с наследственными формами онкологических заболеваний целесообразно проводить преимплантационную генетическую диагностику (ПГД), чтобы минимизировать возможность передачи онкогенных мутаций потомкам [10].

Ускоренные протоколы стимуляции яичников для онкологических пациентов были успешно разработаны командой М. Von Wolff et al. [11, 12]. Пациенты, проходящие первичное лечение перед хирургической операцией, как правило, обладают достаточным запасом времени для проведения подобных манипуляций до начала адьювантной химиотерапии [10]. Однако данный вид получения ооцитов не может быть применен в случаях, требующих безотлагательного начала лечения онкологического заболевания.

Литературные данные о рисках стимуляции яичников у онкологических пациентов сегодня весьма немногочисленны. Но настороженность онкологов в первую очередь вызывает риск прогрессирования заболевания у пациенток с эстроген-чувствительными новообразованиями при проведении стимуляции овуляции. Поэтому были разработаны протоколы стимуляции, позволяющие поддерживать уровень эстрогенов в физиологическом диапазоне, хотя эффект кратковременной гиперэстрогении при гормон-зависимых опухолях и неизвестен [13].

Исследование А.А. Azim et al. было посвящено изучению влияния контролируемой стимуляции овуляции на выживаемость пациентов с раком молочной железы и не выявило такового при условии отсутствия рецидива заболевания в течение 23-х месяцев. Однако степень влияния стимуляции овуляции на риск развития рецидива заболевания и отдаленных последствий подобной терапии тогда не рассматривалась [14]. Другие потенциальные риски, связанные со стимуляцией яичников, включают риск развития синдрома гиперстимуляции яичников, тромбоэмболических и геморрагических осложнений [10].

По последним данным, показатели успешности криоконсервации ооцитов улучшаются, но важно подчеркнуть, что большинство исследований, в которых они оценивались, проводилось в тщательно отобранных группах с хорошим прогнозом наступления беременности. При криоконсервации

ооцитов пациенток, страдающих онкологическим заболеванием, выживаемость женских половых клеток после размораживания остается существенно ниже по сравнению с ооцитами здоровых женщин. Рандомизированные контролируемые исследования, выполненные на когорте онкологических пациенток, не выявили различий в эффективности программ ВРТ при применении свежих ооцитов по сравнению с витрифицированными ооцитами. Однако авторы отмечают, что частота наступления беременности после лечения бесплодия методами ЭКО у онкопациенток ниже, нежели у пациенток с другими диагнозами, что можно рассматривать как значительное снижение результативности для этой категории больных на каждом этапе лечения бесплодия [15, 16]. В то же время имеются немногочисленные данные, указывающие на достаточно высокую выживаемость ооцитов (92,3%) онкологических пациенток после витрификации, возможность наступления беременности и рождения в дальнейшем здоровых детей [17].

К наиболее важным предикторам успешности программ ВРТ при использовании криоконсервированных ооцитов относятся возраст пациентки и показатели овариального резерва: уровни фолликулостимулирующего гормона, ингибина В, антимюллерового гормона, а также объем яичников и количество антральных фолликулов [18]. Показатели овариального резерва не только позволяют прогнозировать количество ооцитов, которые могут быть получены после стимуляции, но и коррелируют с частотой наступления беременности [19].

Считается, что для результативности программы ВРТ необходима витрификация 8-10 ооцитов у женщин младше 36 лет; тем же, кто старше, требуется большее количество [20]. Но если у женщины выявляется онкологическое заболевание, у нее чаще всего нет времени на криоконсервацию большого числа ооцитов. Поэтому репродуктолог совместно с онкологом должны информировать пациентку о том, что эффективность программ ЭКО, связанных с числом сохраненных клеток, может быть снижена. Именно оценка овариального резерва бывает полезной при определении вероятности успеха применения ВРТ у онкологических пациенток.

Созревание ооцитов in vitro: нерешенные проблемы

Основным сдерживающим фактором технологии криоконсервации зрелых ооцитов и эмбрионов является необходимость проведения стимуляции яичников, которая сопровождается гормональной нагрузкой, повышает стоимость лечения, а самое главное, — увеличивает время до начала лечения онкологического заболевания. Получение незрелых ооцитов с ограниченной гормональной стимуляцией или без нее, культивирование их *in vitro* в течение не более чем 48 часов до стадии метафазы II (что обо-

значается латинским термином *in vitro maturation*, или IVM); затем криоконсервация зрелых ооцитов или их оплодотворение с последующей криоконсервацией эмбрионов позволяют преодолеть некоторые из этих ограничений [10, 21]. В различных работах приведены достаточно противоречивые данные, касающиеся рекомендуемой фазы цикла, во время которой у пациентки следует производить забор половых клеток [21, 22, 23]. Ряд исследований вообще не выявил влияния фазы получения ооцитов на уровень оплодотворения и количество криоконсервированных эмбрионов, что подтвердило возможность забора материала для IVM в любой фазе менструального цикла. Это позволяет сократить затраты времени и чрезвычайно важно в случаях, когда необходимо срочно начать лечение онкологического заболевания у пациентки [21, 22, 23].

Еще одним преимуществом процедуры IVM является минимизация применения гонадотропинов, что значительно снижает риск развития синдрома гиперстимуляции яичников. Именно поэтому она изначально была рекомендована пациенткам с повышенным риском развития синдрома гиперстимуляции яичников, в частности женщинам, страдающим синдромом поликистозных яичников [4]. Кроме того, IVM является процедурой, которая не вызывает повышения уровня эстрогенов. Для пациенток с эстрогенчувствительными новообразованиями это является существенным достоинством [22, 23].

Первая беременность после процедуры IVM была описана K.Y. Cha et al. в 1991 г. [24]. Новейшие литературные данные свидетельствуют, что ЭКО после IVM не приводит к увеличению акушерских осложнений и врожденных аномалий по сравнению с обычными протоколами ЭКО и является перспективной технологией в контексте сохранения репродуктивной функции у пациенток с онкологическими заболеваниями [4, 25, 26]. Другие авторы предполагают, что метод IVM может быть применен после криоконсервации ткани яичников как альтернатива реплантации яичниковой ткани. Однако на сегодняшний день этот метод был успешно опробован только на животных моделях [27].

Технология IVM не лишена и недостатков. Так, данный метод уступает в результативности криоконсервации ооцитов или эмбрионов, которые достигли метафазы II *in vivo*, и все еще считается экспериментальным [28]. Далее, применение IVM предполагает последующее внутрицитоплазматическое введение сперматозоида (ИКСИ), что значительно повышает стоимость процедуры.

Помимо этого, в литературе отмечается высокая частота (80,6%) возникновения хромосомных аномалий, в т. ч. анеуплоидии, у эмбрионов, полученных при использовании IVM и ИКСИ из ооцитов метафазы I, особенно после длительной инкубации ооцитов. Так, в исследовании D. Strassburger et al. не было получено ни одного эмбриона без хромосомной патологии, если продолжительность культивирования

ооцитов превышала 24 часа [29]. Данный факт существенно ограничивает использование незрелых ооцитов в программах ЭКО. Чтобы снизить риск рождения больного ребенка, можно применить технологию дозревания ооцитов в условиях *in vitro* с последующим выполнением преимплантационного генетического скрининга на все хромосомы. Однако такая тактика существенно дороже стандартной процедуры ЭКО и в большинстве случаев (более 80%) приводит к отмене переноса из-за отсутствия зуплоидных эмбрионов. Об этом также необходимо предупреждать пациентку до момента начала лечения/сохранения репродуктивной функции.

Криоконсервация ткани яичника

Другим перспективным, но пока также экспериментальным методом, привлекающим к себе все большее внимание ученых и клиницистов, является криоконсервация хирургически резецированной ткани яичника. Единого протокола проведения данной процедуры до сих пор не существует. Материал получают при лапароскопической овариэктомии или с помощью биопсии ткани яичника. Далее кортикальный слой разделяют на мелкие фрагменты и замораживают [10]. Для криоконсервации ткани яичников можно применять методы медленного замораживания или витрификацию, однако нет единого мнения о том, что предпочтительнее. Витрификация овариальной ткани имеет ряд преимуществ перед классической криоконсервацией, главным из которых является возможность избежать образования кристаллов льда в ткани, тем самым повышая ее жизнеспособность. Вместе с тем, недостатки витрификации весьма значительны: технология требует применения криопротекторов в высоких (токсичных) концентрациях, что вызывает опасения в связи с возможным негативным влиянием на замораживаемые ткани [30]. На сегодняшний день преобладающее число благоприятных перинатальных исходов было зарегистрировано у женщин, чья яичниковая ткань была подвергнута медленному замораживанию. Однако сообщалось и о двух живых новорожденных после витрификации и аутотрансплантации тканей яичников у женщин с диагнозом преждевременной недостаточности яичников [10].

Учитывая, что необходимости проведения стимуляции яичников нет, задержка начала лечения онкологического заболевания минимальна. Это важно для пациенток, которым требуется немедленное начало химиотерапии. Кроме того, данная технология представляет собой единственный доступный вариант сохранения репродуктивной функции у онкологических пациенток препубертатного возраста [10].

По окончании лечения онкологической патологии данный метод предполагает ортотопическую аутологическую трансплантацию ткани яичника в оставшийся яичник или к стенке таза около яичника. Также возможна гетеротопическая трансплантация

[10]. Однако систематических исследований с целью определения оптимального метода трансплантации ткани яичника после ее криоконсервации не проводилось.

Первые сообщения J. Donnez et al. и D. Meirou et al. о рождении детей после ауто трансплантации яичниковой ткани, подвергшейся криоконсервации у онкологических пациенток, появились соответственно в 2004 и 2005 гг. [31, 32]. На сегодняшний день известно примерно о 40 беременностях, завершившихся рождением здоровых детей пациентками, которым была проведена криоконсервация ткани яичника и последующая ауто трансплантация [33–37]. Первая подобная беременность, завершившаяся рождением здорового ребенка, в нашей стране была описана М.В. Киселевой и соавт. в 2015 г. [38].

Хотя случаев рецидива онкологического заболевания после ауто трансплантации ткани яичника зарегистрировано не было, нельзя исключить, что трансплантированная ткань может содержать опухолевые клетки. Это в первую очередь касается лейкемии и новообразований яичников [39]. Риск переноса опухолевых клеток при трансплантации ткани яичника считается высоким при нейробластоме и лимфоме Беркитта, умеренным — при раке желудочно-кишечного тракта, молочной железы на поздних стадиях, саркоме Юинга и аденокарциноме шейки матки [33]. Кроме того, само проведение операции у пациентов, прошедших курсы лучевой и химиотерапии, зачастую сопряжено с высокими анестезиологическими рисками и вызывает существенные опасения специалистов [30].

Эффективность методики снижает еще и то, что для полноценного ангиогенеза в реплантированной ткани требуется определенное время. Сразу после трансплантации ткань яичника находится в условиях гипоксии, что ведет к гибели клеток и тем самым уменьшает вероятность наступления беременности в будущем [30].

Криоконсервация яичниковой ткани – многообещающая методика, но на данном этапе развития науки она по-прежнему считается экспериментальной, поскольку до сих пор не было проведено исследований, достаточных для доказательства ее безопасности и эффективности.

Суррогатное материнство

Одним из вариантов реализации репродуктивной функции онкологических пациенток может служить суррогатное материнство [10]. В литературе описано успешное применение данной методики у пациенток с раком эндометрия [40]. Однако стоит учесть, что изначально неудовлетворительное качество гамет у таких пациенток может снизить эффективность программ суррогатного материнства, несмотря на их кажущееся преимущество. Необходимо проведение дальнейших исследований, посвященных изучению

качества гамет пациентов с онкологическими заболеваниями до проведения терапии.

Вспомогательные репродуктивные технологии у мужчин

Криоконсервация сперматозоидов, полученных из эякулята

Еще в 1953 г. R.G. Bunge и J.K. Sherman сообщили о первой беременности, достигнутой путем внутриматочной инсеминации сперматозоидами, ранее подвергнутыми криоконсервации [41]. С тех пор методы криоконсервации сперматозоидов значительно улучшились. К тому же ЭКО и ИКСИ повышают частоту наступления беременности при использовании криоконсервированных сперматозоидов.

Теоретически, сперматозоиды могут храниться в жидком азоте в течение многих лет. Прежняя обеспокоенность по поводу самой возможности выживания сперматозоидов и сохранения их способности к оплодотворению после длительного хранения по мере накопления данных исследований исчезла. Так, по сведениям некоторых авторов, процент прогрессивно-подвижных сперматозоидов и, следовательно, их потенциальная способность к оплодотворению, не уменьшаются после хранения в течение 14 лет [42]. Весьма интересны сообщения о рождении здоровых детей в результате оплодотворения яйцеклетки криоконсервированными сперматозоидами пациентов, лечившихся от онкологических заболеваний, после хранения спермы в течение 21 года и 28 лет [43, 44]. Однако до сих пор дискутируется вопрос, не может ли среди последствий криоконсервации спермы быть таких негативных, как прямое повреждение ДНК в процессе криоконсервации и оттаивания и повышение уровня оксидативного стресса в сперматозоидах [4].

Примечательно, что при некоторых онкологических заболеваниях, в частности, при раке яичек и лейкемии, качество спермы значительно ухудшается еще до начала лечения патологии. Этим объясняется малая выживаемость сперматозоидов после криоконсервации и получение эмбрионов более низкого качества – их применение затрудняет программы ВРТ. Однако при других новообразованиях, например, раке предстательной железы, подобной ситуации не наблюдается [4].

Криоконсервация сперматозоидов, выделенных из посторгазменной мочи

У некоторых пациентов ретроградная эякуляция может приводить к азооспермии в образцах, полученных путем мастурбации. В таких случаях жизнеспособные сперматозоиды можно выделить из посторгазменной мочи пациента. Поскольку pH семенной жидкости значительно отличается от pH мочи, протоколы проведения данной процедуры с целью повышения жизнеспособности сперматозо-

идов в неестественной для них среде предполагают предварительное обильное щелочное питье и инстилляцию в мочевиный пузырь специальной промывочной среды для изменения pH мочи непосредственно перед эякуляцией [6]. Однако на данный момент количество публикаций, содержащих данные об эффективности криоконсервации сперматозоидов, полученных из образца мочи, невелико, в связи с чем данный метод считается экспериментальным, в том числе у пациентов с онкологическими заболеваниями [4].

Криоконсервация хирургически экстрагированных сперматозоидов

В тех случаях, когда сперматозоиды не могут быть получены при эякуляции, например, у некоторых пациентов с азооспермией, вызванной опухолью, и у мальчиков перипубертатного периода, возможно проведение хирургической экстракции сперматозоидов из яичек [45]. При заболеваниях, связанных с эякуляцией (импотенция, психические или неврологические нарушения), сперматозоиды могут быть получены с помощью вибрационной или электрической стимуляции под наркозом [6]. Однако в случае неэффективности данной процедуры у онкологических пациентов возникает необходимость прибегнуть к хирургической экстракции сперматозоидов [43].

*Криоконсервация тестикулярной ткани с последующей трансплантацией или дозреванием *in vitro**

Одним из вариантов, хотя все еще недостаточно отработанным в клинической практике, является криоконсервация незрелой тестикулярной ткани с криоконсервацией диплоидных сперматогонических стволовых клеток либо внутри ткани, либо в виде клеточной суспензии для возможной будущей ретрансплантации или созревания *in vitro*. При ксенотрансплантации криоконсервированной тестикулярной ткани была показана высокая выживаемость и пролиферация сперматогониев [46, 47], однако полной регенерации сперматогенеза авторы не наблюдали [47, 48]. Напомним, что при некоторых онкологических заболеваниях, в т. ч. при лейкемии, возникает риск повторного внесения злокачественных клеток

после ретрансплантации тестикулярной ткани (как и в случае криоконсервации ткани яичника) [4].

Несмотря на то, что дозревание сперматозоидов *in vitro* представляется наиболее безопасным вариантом у этих пациентов, в настоящее время не разработано метода культивирования ткани яичка человека для ее рутинного использования. Недавно появилось сообщение о таком методе для мышинной ткани [4]. Сведения о возможности культивирования пролиферирующих клеток Сертоли, способных содействовать развитию зародышевых клеток, можно найти в работе А.Ю. Кулибина и соавт. [49]. Кроме того, на мышинной модели было показано, что частичное восстановление семенных канальцев возможно после аллогенной трансплантации культуры недифференцированных клеток Сертоли [50].

Заключение

Проблема потери фертильности у пациентов при терапии онкологических заболеваний чрезвычайно актуальна и влечет за собой серьезные демографические последствия. Большинство методов лечения онкологических заболеваний, в т. ч. химио- и лучевая терапия, обладают выраженным гаметотоксическим действием. Это означает, что после прохождения терапии основного заболевания онкологические пациенты рискуют столкнуться с нарушениями фертильности и невозможностью реализации своей репродуктивной функции. В связи с этим чрезвычайно важно развитие клинической эмбриологии и вспомогательных репродуктивных технологий, которые делают возможным рождение здоровых детей у данной категории пациентов. Особого внимания требует консультирование онкологических пациентов до начала лечения и выбор оптимальных методов сохранения репродуктивной функции. Это возможно только при совместной работе целой команды специалистов, включающей врачей-онкологов, репродуктологов, андрологов, клинических эмбриологов, хирургов и врачей других смежных специальностей. Междисциплинарный подход к ведению онкологических пациентов является самым важным критерием успеха и приводит к рождению здорового ребенка после лечения онкологического заболевания.

Список литературы

1. Alvarez E., Keegan T., Johnston E.E. et al. Adolescent and young adult oncology patients: Disparities in access to specialized cancer centers // Cancer. – 2017. – Vol. 123. – № 13. – P. 2516–2523.
2. Coccia P.F., Pappo A.S., Altman J. et al. Adolescent and young adult oncology, version 2.2014 // Journal of the National Comprehensive Cancer Network. – 2014. – Vol. 12. – №. 1. – P. 21–32.
3. Каприн А.Д. и др. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность) / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, Г.В. Петрова. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России. – 2017. – 250 с.
4. Winkler-Crepaz K., Ayuandari S., Ziehr S.C. et al. Fertility preservation in cancer survivors // Minerva endocrinologica. – 2015. – Vol. 40. – №. 2. – P. 105–118.

5. Loren A. W., Mangu P.B., Beck L.N. et al. Fertility preservation for patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update // *Journal of Clinical Oncology*. – 2013. – Vol. 31. – №. 19. – P. 2500–2510.
6. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Fertility preservation in patients undergoing gonadotoxic therapy or gonadectomy: a committee opinion // *Fertility and Sterility*. – 2013. – Vol. 100. – №. 5. – P. 1214–1223.
7. Министерство Здравоохранения Российской Федерации. Приказ Минздрава России от 30.08.2012 № 107н (ред. от 11.06. 2015) «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению». – [Электронный ресурс]. – URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_142595/. Дата обращения: 20.08.2017.
8. Киселева М.В., Малинова И.В., Комарова Е.В. и др. Витрификация и трансплантация овариальной ткани как способ сохранения и восстановления фертильности у онкологических пациенток репродуктивного возраста / М.В. Киселева, И.В. Малинова, Е.В. Комарова и др. // *Research'n Practical Medicine Journal*. – 2015. – Т. 1. – № 1. – С. 25.
9. Herrero L., Pareja S., Aragonés M. et al. Oocyte versus embryo vitrification for delayed embryo transfer: an observational study // *Reproductive biomedicine online*. – 2014. – Vol. 29. – №. 5. – P. 567–572.
10. Levine J.M., Kelvin J.F., Quinn G.R. et al. Infertility in reproductive-age female cancer survivors // *Cancer*. – 2015. – Vol. 121. – №. 10. – P. 1532–1539.
11. Von Wolff M., Thaler C.J., Frambach T. et al. Ovarian stimulation to cryopreserve fertilized oocytes in cancer patients can be started in the luteal phase // *Fertility and sterility*. – 2009. – Vol. 92. – №. 4. – P. 1360–1365.
12. Von Wolff M., Montag M., Dittrich R. et al. Fertility preservation in women – a practical guide to preservation techniques and therapeutic strategies in breast cancer, Hodgkin's lymphoma and borderline ovarian tumours by the fertility preservation network FertiPROTEKT // *Archives of gynecology and obstetrics*. – 2011. – Vol. 284. – №. 2. – P. 427–435.
13. Oktay K., Hourvitz A., Sabin G. et al. Letrozole reduces estrogen and gonadotropin exposure in women with breast cancer undergoing ovarian stimulation before chemotherapy // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2006. – Vol. 91. – №. 10. – P. 3885–3890.
14. Azim A.A., Costantini-Ferrando M., Oktay K. Safety of fertility preservation by ovarian stimulation with letrozole and gonadotropins in patients with breast cancer: a prospective controlled study // *Journal of Clinical Oncology*. – 2008. – Vol. 26. – №. 16. – P. 2630–2635.
15. Parmegiani L., Cognigni G.E., Bernardi S. et al. Efficiency of aseptic open vitrification and hermetical cryostorage of human oocytes // *Reproductive biomedicine online*. – 2011. – Vol. 23. – №. 4. – P. 505–512.
16. Cobo A., Meseguer M., Remohi J. et al. Use of cryo-banked oocytes in an ovum donation programme: a prospective, randomized, controlled, clinical trial // *Human reproduction*. – 2010. – Vol. 25. – №. 9. – P. 2239–2246.
17. Martinez M., Rabadan S., Domingo J. et al. Obstetric outcome after oocyte vitrification and warming for fertility preservation in women with cancer // *Reproductive biomedicine online*. – 2014. – Vol. 29. – №. 6. – P. 722–728.
18. Cil A.P., Bang H., Oktay K. Age-specific probability of live birth with oocyte cryopreservation: an individual patient data meta-analysis // *Fertility and sterility*. – 2013. – Vol. 100. – №. 2. – P. 492–499. e3.
19. Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion // *Fertility and sterility*. – 2012. – Vol. 98. – №. 6. – P. 1407–1415.
20. Cobo A., Garcia-Velasco J.A., Coello A. et al. Oocyte vitrification as an efficient option for elective fertility preservation // *Fertility and sterility*. – 2016. – Vol. 105. – №. 3. – P. 755–764. e8.
21. Creux H., Monnier P., Son W-Y. 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 // *Fertility and Sterility*. – 2017. – Vol. 107. – №. 1. – P. 198–204.
22. Chang E.M., Song H.S., Lee D.R. et al. In vitro maturation of human oocytes: Its role in infertility treatment and new possibilities // *Clinical and experimental reproductive medicine*. – 2014. – Vol. 41. – №. 2. – P. 41–46.
23. Chian R-C., Uzelac P.S., Nargund G. In vitro maturation of human immature oocytes for fertility preservation // *Fertility and sterility*. – 2013. – Vol. 99. – №. 5. – P. 1173–1181.
24. Cha K.Y., Koo J.J., Ko J.J. et al. Pregnancy after in vitro fertilization of human follicular oocytes collected from nonstimulated cycles, their culture in vitro and their transfer in a donor oocyte program // *Fertility and sterility*. – 1991. – Vol. 55. – №. 1. – P. 109–113.
25. Prasath E.B., Chan M.L.H., Wong W.H.W. et al. First pregnancy and live birth resulting from cryopreserved embryos obtained from in vitro matured oocytes after oophorectomy in an ovarian cancer patient // *Human Reproduction*. – 2014. – Vol. 29. – №. 2. – P. 276–278.
26. Buckett W.M., Chian R-C., Holzer H. et al. Obstetric outcomes and congenital abnormalities after in vitro maturation, in vitro fertilization, and intracytoplasmic sperm injection // *Obstetrics & Gynecology*. – 2007. – Vol. 110. – №. 4. – P. 885–891.
27. Smitz J., Dolmans M.M., Donnez J. et al. Current achievements and future research directions in ovarian tissue culture, in vitro follicle development and transplantation: implications for fertility preservation // *Human reproduction update*. – 2010. – Vol. 16. – №. 4. – P. 395–414.
28. In vitro maturation: a committee opinion // *Fertility and Sterility*. – 2013. – Vol. 99. – №. 3. – P. 663–666.
29. Strassburger D., Goldstein A., Friedler S. et al. The cytogenetic constitution of embryos derived from immature (metaphase I) oocytes obtained after ovarian hyperstimulation // *Fertility and sterility*. – 2010. – Vol. 94. – №. 3. – P. 971–978.

30. *Filatov M.A., Kbramova Y.V., Kiseleva M.V. et al.* Female fertility preservation strategies: cryopreservation and ovarian tissue in vitro culture, current state of the art and future perspectives // *Zygote*. – Vol. 24. – № 05. P. 635–653.
31. *Donnez J., Dolmans M., Demylle D. et al.* Livebirth after orthotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue // *The Lancet*. – 2004. – Vol. 364. – № 9443. – P. 1405–1410.
32. *Meirow D., Levron J., Eldar-Geva T. et al.* Pregnancy after transplantation of cryopreserved ovarian tissue in a patient with ovarian failure after chemotherapy // *New England Journal of Medicine*. – 2005. – Vol. 353. – №. 3. – P. 318–321.
33. *Donnez J., Dolmans M-M.* Fertility preservation in women // *Nature Reviews. Endocrinology*. – 2013. – Vol. 9. – №. 12. – P. 735–749.
34. *Stoop D., Silber S., Cobo A.* Fertility preservation for age-related fertility decline—Authors' reply // *The Lancet*. – 2015. – Vol. 385. – №. 9967. – P. 507–508.
35. *Dittrich R., Hackl J., Lotz L. et al.* Pregnancies and live births after 20 transplantations of cryopreserved ovarian tissue in a single center // *Fertility and sterility*. – 2015. – Vol. 103. – №. 2. – P. 462–468.
36. *Rodriguez-Wallberg K.A., Karlström P-O., Rezapour M. et al.* Full-term newborn after repeated ovarian tissue transplants in a patient treated for Ewing sarcoma by sterilizing pelvic irradiation and chemotherapy // *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. – 2015. – Vol. 94. – №. 3. – P. 324–328.
37. *Suzuki N., Yoshioka N., Takae S. et al.* Successful fertility preservation following ovarian tissue vitrification in patients with primary ovarian insufficiency // *Human reproduction*. – 2015. – Vol. 30. – №. 3. – P. 608–615.
38. *Kiseleva M., Malinova I., Komarova E. et al.* The first Russian case of pregnancy after orthotopic transplantation of vitrified ovarian tissue // *Gynecological Endocrinology*. – 2015. – Vol. 31. – P. 91–92.
39. *Bastings L., Beerendonk C.C.M., Westphal J.R. et al.* Autotransplantation of cryopreserved ovarian tissue in cancer survivors and the risk of reintroducing malignancy: a systematic review // *Human reproduction update*. – 2013. – Vol. 19. – №. 5. – P. 483–506.
40. *Lavery S., Ng C., Kyrgiou M., Farthing A.* Gestational surrogacy after intra-operative oocyte collection in a hysterectomised woman diagnosed with endometrial cancer // *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. – 2011. – Vol. 118. – №. 13. – P. 1669–1671.
41. *Bunge R.G., Sherman J.K.* Fertilizing capacity of frozen human spermatozoa // *Nature*. – 1953. – Vol. 172. – № 4382. – P. 767–768.
42. *Yogev L., Kleiman S.E., Shabtai E. et al.* Long-term cryostorage of sperm in a human sperm bank does not damage progressive motility concentration // *Human reproduction*. – 2010. – P. 1097–1103.
43. *Horne G., Atkinson A.D., Pease E.H.E. et al.* Live birth with sperm cryopreserved for 21 years prior to cancer treatment: case report // *Human Reproduction*. – 2004. – Vol. 19. – №. 6. – P. 1448–1449.
44. *Feldschub J., Brassel J., Durso N. et al.* Successful sperm storage for 28 years // *Fertility and sterility*. – 2005. – Vol. 84. – №. 4. – P. 1017.e3–1017.e4.
45. *Chiba K., Fujisawa M.* Fertility preservation in men with cancer // *Reproductive Medicine and Biology*. – 2014. – Vol. 13. – №. 4. – P. 177–184.
46. *Goossens E., Geens M., De Block G. et al.* Spermatogonial survival in long-term human prepubertal xenografts // *Fertility and sterility*. – 2008. – Vol. 90. – №. 5. – P. 2019–2022.
47. *Wyns C., Van Langendonck A., Wese F-X. et al.* Long-term spermatogonial survival in cryopreserved and xenografted immature human testicular tissue // *Human Reproduction*. – 2008. – Vol. 23. – №. 11. – P. 2402–2414.
48. *Wyns C., Curaba M., Martinez-Madrid B. et al.* Spermatogonial survival after cryopreservation and short-term orthotopic immature human cryptorchid testicular tissue grafting to immunodeficient mice // *Human reproduction*. – 2007. – Vol. 22. – №. 6. – P. 1603–1611.
49. *Kulibin A.Y., Malolina E.A.* Only a small population of adult Sertoli cells actively proliferates in culture // *Reproduction*. – 2016. – Vol. 152. – №. 4. – P. 271–281.
50. *Кулибин А.Ю. и др.* Восстановление сперматогенеза путем аллогенной трансплантации недифференцированных клеток Сертоли в экспериментальной модели двустороннего абдоминального крипторхизма / А.Ю. Кулибин, Е.А. Малолина, С.П. Яцык и др. // *Урология*. – 2015. – № 6. – С. 74–81.

References

1. *Alvarez E., Keegan T., Johnston E.E., Haile R., Sanders L., Saynina O.* Adolescent and young adult oncology patients: Disparities in access to specialized cancer centers. *Cancer*. 2017 Feb; 1-8. doi: 10.1002/cncr.30562. PMID: 28241089.
2. *Coccia P.F., Pappo A.S., Altman J., Bhatia S., Borinstein S.C., Flynn J.* Adolescent and young adult oncology, version 2.2014. *J Natl Compr Canc Netw*. 2014 Jan; 12(1): 21-32; quiz 32. PMID: 24453290.
3. *[Kaprin A.D., Starinskii V.V., Petrova G.V.* Malignant neoplasms in Russia in 2015 (morbidity and mortality). Moscow, Herten Moscow Research Institute of Oncology; 2017, 250. (In Russ)].
4. *Winkler-Crepaz K., Ayuandari S., Ziehr S.C., Hofer S., Wildt L.* Fertility preservation in cancer survivors. *Minerva Endocrinol*. 2015 Jun; 40(2): 105-18. PMID: 25614989.
5. *Loren A.W., Mangu P.B., Beck L.N., Brennan L., Magdalinski A.J., Partridge A.H.* Fertility Preservation for Patients With Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2013 Jul; 31(19): 2500-10. doi: 10.1200/JCO.2013.49.2678. PMID: 23715580.

6. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Fertility preservation in patients undergoing gonadotoxic therapy or gonadectomy: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2013 Nov; 100(5): 1214-23. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.08.012. PMID: 24011612.

7. [Ministry of Health of the Russian Federation. Order of the Ministry of Health of Russia from 30.08.2012 No. 107n (redaction from 11.06. 2015). On the procedure for the use of assisted reproductive technologies, contraindications and limitations to their use. Available at: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_142595/. Accessed: 20.08.2017. (In Russ)].

8. [Kiseleva M.V., Malinova I.V., Komarova E.V., Shvedova T.I., Denisov M.S., Kaprin A.D. Vitrification and transplantation of ovarian tissue as a way to preserve and restore fertility in cancer patients. *Research'n Practical Medicine Journal*. 2015; 1(1): 25. (In Russ)].

9. Herrero L., Pareja S., Aragonés M., Cobo A., Bronet F., Garcia-Velasco J.A. Oocyte versus embryo vitrification for delayed embryo transfer: an observational study. *Reprod Biomed Online*. 2014 Nov; 29(5): 567-72. doi: 10.1016/j.rbmo.2014.07.016. PMID: 25246115.

10. Levine J.M., Kelvin J.F., Quinn G.P., Gracia C.R. Infertility in reproductive-age female cancer survivors. *Cancer*. 2015 May 15; 121(10): 1532-9. doi: 10.1002/cncr.29181. PMID: 25649243.

11. Von Wolff M., Thaler C.J., Frambach T., Zeeb C., Lawrenz B., Popovici R.M. Ovarian stimulation to cryopreserve fertilized oocytes in cancer patients can be started in the luteal phase. *Fertil Steril*. 2009 Oct; 92(4): 1360-5. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.08.011. PMID: 18930226.

12. Von Wolff M., Montag M., Dittrich R., Denschlag D., Nawroth F., Lawrenz B. Fertility preservation in women – a practical guide to preservation techniques and therapeutic strategies in breast cancer, Hodgkin's lymphoma and borderline ovarian tumours by the fertility preservation network FertiPROTEKT. *Arch Gynecol Obstet*. 2011 Aug 24; 284(2): 427-35. doi: 10.1007/s00404-011-1874-1. PMID: 21431846.

13. Oktay K., Hourvitz A., Sabin G., Oktem O., Safro B., Cil A. Letrozole Reduces Estrogen and Gonadotropin Exposure in Women with Breast Cancer Undergoing Ovarian Stimulation before Chemotherapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Oct; 91(10): 3885-90. doi: 10.1210/jc.2006-0962. PMID: 16882752.

14. Azim A.A., Costantini-Ferrando M., Oktay K. Safety of Fertility Preservation by Ovarian Stimulation With Letrozole and Gonadotropins in Patients With Breast Cancer: A Prospective Controlled Study. *J Clin Oncol*. 2008 Jun; 26(16): 2630-5. doi: 10.1200/JCO.2007.14.8700. PMID: 18509175.

15. Parmegiani L., Cognigni G.E., Bernardi S., Cuomo S., Ciampaglia W., Infante F.E. Efficiency of aseptic open vitrification and hermetical cryostorage of human oocytes. *Reprod Biomed Online*. 2011 Oct; 23(4): 505-12. doi: 10.1016/j.rbmo.2011.07.003. PMID: 21843968.

16. Cobo A., Mesguer M., Remohi J., Pellicer A. Use of cryo-banked oocytes in an ovum donation programme: a prospective, randomized, controlled, clinical trial. *Hum Reprod*. 2010 Sep 1; 25(9): 2239-46. doi: 10.1093/humrep/deq146. PMID: 20591872.

17. Martinez M., Rabadan S., Domingo J., Cobo A., Pellicer A., Garcia-Velasco J.A. Obstetric outcome after oocyte vitrification and warming for fertility preservation in women with cancer. *Reprod Biomed Online*. 2014 Dec; 29(6): 722-8. doi: 10.1016/j.rbmo.2014.09.002. PMID: 25444506.

18. Cil A.P., Bang H., Oktay K. Age-specific probability of live birth with oocyte cryopreservation: an individual patient data meta-analysis. *Fertil Steril*. 2013 Aug; 100(2): 492-499.e3. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.04.023. PMID: 23706339.

19. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine et al. Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2015 Mar; 103(3): e9-17. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.12.093. PMID: 23095141.

20. Cobo A., Garcia-Velasco J.A., Coello A., Domingo J., Pellicer A., Remohi J. Oocyte vitrification as an efficient option for elective fertility preservation. *Fertil Steril*. 2016 Mar; 105(3): 755-764.e8. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.11.027. PMID: 26688429.

21. Creux H., Monnier P., Son W-Y., Tulandi T., Buckett W. 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 Jan; 107(1): 198-204. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.09.041. PMID: 27810160.

22. Chang E.M., Song H.S., Lee D.R., Lee W.S., Yoon T.K. In vitro maturation of human oocytes: Its role in infertility treatment and new possibilities. *Clin Exp Reprod Med*. 2014; 41(2): 41. doi: 10.5653/cerm.2014.41.2.41. PMID: 25045627.

23. Chian R-C., Uzelac P.S., Nargund G. In vitro maturation of human immature oocytes for fertility preservation. *Fertil Steril*. 2013 Apr; 99(5): 1173-81. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.01.141. PMID: 23433515.

24. Cha K.Y., Koo J.J., Ko J.J., Choi D.H., Han S.Y., Yoon T.K. Pregnancy after in vitro fertilization of human follicular oocytes collected from nonstimulated cycles, their culture in vitro and their transfer in a donor oocyte program. *Fertil Steril*. 1991 Jan; 55(1): 109-13. PMID: 1986950.

25. Prasath E.B., Chan M.L.H., Wong W.H.W., Lim C.J.W., Tharmalingam M.D., Hendricks M. First pregnancy and live birth resulting from cryopreserved embryos obtained from in vitro matured oocytes after oophorectomy in an ovarian cancer patient. *Hum Reprod*. 2014 Feb 1; 29(2): 276-8. doi: 10.1093/humrep/det420. PMID: 24327539.

26. Buckett W.M., Chian R-C., Holzer H., Dean N., Usber R., Tan S.L. Obstetric Outcomes and Congenital Abnormalities After In Vitro Maturation, In Vitro Fertilization, and Intracytoplasmic Sperm Injection. *Obstet Gynecol*. 2007 Oct; 110(4): 885-91. doi: 10.1097/01.AOG.0000284627.38540.80. PMID: 17906024.

27. *Smitz J., Dolmans M.M., Donnez J., Fortune J.E., Hovatta O., Jewgenow K.* Current achievements and future research directions in ovarian tissue culture, in vitro follicle development and transplantation: implications for fertility preservation. *Hum Reprod Update.* 2010 Jul 1; 16(4): 395-414. doi: 10.1093/humupd/dmp056. PMID: 20124287.
28. The Practice Committees of the American et al. In vitro maturation: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2013 Mar; 99(3): 663-6. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.12.031. PMID: 23391409.
29. *Strassburger D., Goldstein A., Friedler S., Raziel A., Kasterstein E., Mashevich M.* The cytogenetic constitution of embryos derived from immature (metaphase I) oocytes obtained after ovarian hyperstimulation. *Fertil Steril.* 2010 Aug; 94(3): 971-8. doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.04.035. PMID: 19505687.
30. *Filatov M.A., Khranova Y.V., Kiseleva M.V., Malinova I.V., Komarova E.V., Semenova M.L.* Female fertility preservation strategies: cryopreservation and ovarian tissue in vitro culture, current state of the art and future perspectives. *Zygote.* 2016 Oct 4; 24(5): 635-53. doi: 10.1017/S096719941600006X. PMID: 27141985.
31. *Donnez J., Dolmans M., Demylle D., Jadoul P., Pirard C., Squifflet J.* Livebirth after orthotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue. *Lancet.* 2004 Oct; 364(9443): 1405-10. doi: 10.1016/S0140-6736(04)17222-X. PMID: 15488215.
32. *Meirow D., Levron J., Eldar-Geva T., Hardan I., Fridman E., Zalel Y.* Pregnancy after Transplantation of Cryopreserved Ovarian Tissue in a Patient with Ovarian Failure after Chemotherapy. *N Engl J Med.* 2005 Jul 21; 353(3): 318-21. doi: 10.1056/NEJMc055237. PMID: 15983020.
33. *Donnez J., Dolmans M-M.* Fertility preservation in women. *Nat Rev Endocrinol.* 2013 Oct 29; 9(12): 735-49. doi: 10.1038/nrendo.2013.205. PMID: 24166000.
34. *Stoop D., Silber S., Cobo A.* Fertility preservation for age-related fertility decline – Authors' reply. *Lancet.* 2015 Feb; 385(9967): 507-8. doi: 10.1038/nrendo.2013.205. PMID: 24166000.
35. *Dittrich R., Hackl J., Lotz L., Hoffmann I., Beckmann M.W.* Pregnancies and live births after 20 transplantations of cryopreserved ovarian tissue in a single center. *Fertil Steril.* 2015 Feb; 103(2): 462-8. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.10.045. PMID: 25487750.
36. *Rodriguez-Wallberg K.A., Karlström P-O., Rezapour M., Castellanos E., Hreinsson J., Rasmussen C.* Full-term newborn after repeated ovarian tissue transplants in a patient treated for Ewing sarcoma by sterilizing pelvic irradiation and chemotherapy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2015 Mar; 94(3): 324-8. doi: 10.1111/aogs.12568. PMID: 25545009.
37. *Suzuki N., Yoshioka N., Takae S., Sugisbita Y., Tamura M., Hasbimoto S.* Successful fertility preservation following ovarian tissue vitrification in patients with primary ovarian insufficiency. *Hum Reprod.* 2015 Mar 1; 30(3): 608-15. doi: 10.1093/humrep/deu353. PMID: 25567618.
38. *Kiseleva M., Malinova I., Komarova E., Shvedova T., Chudakov K., Kaprin A.* The first Russian case of pregnancy after orthotopic transplantation of vitrified ovarian tissue. *Gynecol Endocrinol.* 2015 Oct 5; 31(sup1): 91-2. doi: 10.3109/09513590.2015.1086518.
39. *Bastings L., Beerendonk C.C.M., Westphal J.R., Massuger L.F.A.G., Kaal S.E.J., van Leeuwen F.E.* Autotransplantation of cryopreserved ovarian tissue in cancer survivors and the risk of reintroducing malignancy: a systematic review. *Hum Reprod Update.* 2013 Sep 1; 19(5): 483-506. doi: 10.1093/humupd/dmt020. PMID: 23817363.
40. *Lavery S., Ng C., Kyrgiou M., Farthing A.* Gestational surrogacy after intra-operative oocyte collection in a hysterectomised woman diagnosed with endometrial cancer. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2011 Dec; 118(13): 1669-71. doi: 10.1111/j.1471-0528.2011.03145.x. PMID: 21967041.
41. *Bunge R.G., Sherman J.K.* Fertilizing capacity of frozen human spermatozoa. *Nature.* 1953 Oct 24; 172(4382): 767-8. PMID: 13111181.
42. *Yogev L., Kleiman S.E., Shabtai E., Botchan A., Paz G., Hauser R.* Long-term cryostorage of sperm in a human sperm bank does not damage progressive motility concentration. *Hum Reprod.* 2010 May 1; 25(5): 1097-103. doi: 10.1093/humrep/deq041. PMID: 20176594.
43. *Horne G.* Live birth with sperm cryopreserved for 21 years prior to cancer treatment: Case report. *Hum Reprod.* 2004 Apr 22; 19(6): 1448-9. doi: 10.1093/humrep/deh249. PMID: 15163644.
44. *Feldschub J., Brassel J., Durso N., Levine A.* Successful sperm storage for 28 years. *Fertil Steril.* 2005 Oct; 84(4): 1017.e3-1017.e4. doi: 10.1016/j.fertnstert.2005.05.015. PMID: 16213859.
45. *Chiba K., Fujisawa M.* Fertility preservation in men with cancer. *Reprod Med Biol.* 2014 Oct; 13(4): 177-84. doi: 10.1007/s12522-014-0180-6. PMID: 25283570.
46. *Goossens E., Geens M., De Block G., Tournaye H.* Spermatogonial survival in long-term human prepubertal xenografts. *Fertil Steril.* 2008 Nov; 90(5): 2019-22. doi: 10.1016/j.fertnstert.2007.09.044. PMID: 18439593.
47. *Wyns C., Van Langendonck A., Wese F-X., Donnez J., Curaba M.* Long-term spermatogonial survival in cryopreserved and xenografted immature human testicular tissue. *Hum Reprod.* 2008 Jul 29; 23(11): 2402-14. doi: 10.1093/humrep/den272. PMID: 18664476.
48. *Wyns C., Curaba M., Martinez-Madrid B., Van Langendonck A., Francois-Xavier W., Donnez J.* Spermatogonial survival after cryopreservation and short-term orthotopic immature human cryptorchid testicular tissue grafting to immunodeficient mice. *Hum Reprod.* 2007 Mar 21; 22(6): 1603-11. doi: 10.1093/humrep/dem062. PMID: 17483089.
49. *Kulibin A.Y., Malolina E.A.* Only a small population of adult Sertoli cells actively proliferates in culture. *Reproduction.* 2016 Oct 10; 152(4): 271-81. doi: 10.1530/REP-16-0013. PMID: 27512121.
50. [Kulibin A.Yu., Malolina E.A., Jacyk S.P., Zhamynchiev Je.K., Kuzin G.V. Spermatogenesis recovery following allogeneic transplantation of undifferentiated Sertoli cells in experimental model of bilateral abdominal cryptorchism. *Urologia.* 2015; 6: 74-81. (In Russ)].