



Обзор

Контролируемая индукция овуляции у онкологических больных: анализ данных литературы о применении антиэстрогенов и ингибиторов ароматазы

М.В. Киселева✉, И.А. Яговкина

Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Обнинск, Россия

✉kismarvic@mail.ru

Аннотация

Современные методы лечения онкологических заболеваний, включая хирургические вмешательства, химио- и лучевую терапию, часто оказывают негативное влияние на репродуктивную функцию у женщин фертильного возраста. В связи с этим особую актуальность приобретают методы сохранения фертильности, в частности контролируемая стимуляция суперовуляции. В статье представлен сравнительный анализ применения антиэстрогенов (Тамоксифен) и ингибиторов ароматазы (Летрозол) для стимуляции овуляции у онкологических пациенток. Рассмотрены эффективность, безопасность и особенности использования данных препаратов в контексте сохранения репродуктивного потенциала.

Ключевые слова: сохранение фертильности, онкологические заболевания, стимуляция овуляции, антиэстрогены, ингибиторы ароматазы, Тамоксифен, Летрозол, репродуктивная медицина.

Для цитирования: Киселева М.В., Яговкина И.А. Контролируемая индукция овуляции у онкологических больных: анализ данных литературы о применении антиэстрогенов и ингибиторов ароматазы. *Клинический разбор в общей медицине*. 2025; 6 (7): 58–66. DOI: 10.47407/kr2025.6.7.00645

Review

Controlled ovarian stimulation in cancer patients: analysis of literature data on the use of antiestrogens and aromatase inhibitors

Marina V. Kiseleva✉, Irina A. Yagovkina

Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre, Obninsk, Russia

✉kismarvic@mail.ru

Abstract

Modern cancer treatments, including surgical interventions, chemotherapy and radiation therapy, often adversely affect reproductive function in women of childbearing age. This makes fertility preservation methods, particularly controlled ovarian stimulation, especially relevant. The article presents a comparative analysis of antiestrogens (Tamoxifen) and aromatase inhibitors (Letrozole) for ovulation induction in cancer patients. The efficacy, safety and specific features of these drugs in the context of fertility preservation are examined.

Keywords: fertility preservation, oncological diseases, ovulation induction, Tamoxifen, Letrozole, reproductive medicine.

For citation: Kiseleva M.V., Yagovkina I.A. Controlled ovarian stimulation in cancer patients: analysis of literature data on the use of antiestrogens and aromatase inhibitors. *Clinical review for general practice*. 2025; 6 (7): 58–66 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2025.6.7.00645

Введение

С каждым годом происходит совершенствование методов лечения злокачественных новообразований, что позволяет повысить выживаемость онкологических пациентов. Но вместе с тем комплексные методы лечения оказывают гонадотоксическое действие и приводят к утрате репродуктивной функции у молодых пациентов, число которых увеличивается с каждым годом. Вопрос сохранения фертильности и реализации репродуктивной функции очень важен и сложен, так как затрагивает не только фундаментальные аспекты физиологии и эндокринного здоровья, но и социальные, психологические и морально-этические аспекты [1–4].

Онкофертильность – это относительно новая междисциплинарная область, которая находится на стыке он-

кологии и репродуктивной медицины. Изучение вопроса онкофертильности позволяет расширить возможности сохранения фертильности у пациенток репродуктивного возраста с различными онкологическими заболеваниями. Данный термин был введен Т.К. Woodruff в 2006 г. Годом позднее, в 2007 г., под руководством Национального института здравоохранения США был создан Консорциум по онкофертильности (Oncofertility Consortium, OC). Основными целями данного междисциплинарного объединения являлись углубление исследований в области репродуктивного здоровья у онкологических больных, ускорение внедрения инновационных методов сохранения фертильности в медицинскую практику, а также поиск решений сложных вопросов, связанных с качеством жизни молодых жен-

щин с различными онкологическими заболеваниями. С момента основания Консорциум активно работает над расширением круга участников для формирования общенационального сообщества. Его задача – объединить ресурсы и передовые наработки для повышения качества медицинской помощи, предоставляемой пациентам. Основными направлениями научной работы Консорциума являются изучение фундаментальных процессов роста и созревания фолликулов, исследование причин преждевременной недостаточности яичников, а также разработка методов фармакологической защиты фолликулов от воздействия гонадотоксичных веществ. Кроме того, изучаются особенности контролируемой индукции овуляции у онкологических пациенток, методы криоконсервации ткани яичников и технологии извлечения незрелых ооцитов с их последующим дозреванием в лабораторных условиях (*in vitro maturation, IVM*). В России в МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиале НМИЦ радиологии Минздрава России с 2006 г. под руководством проф. М.В. Киселевой ведется Программа со сохранению генетического материала и реализации репродуктивной функции у онкологических больных. За время существования Программы разработаны методологические основы сохранения фертильности, проведена оценка функционального состояния репродуктивной системы у онкологических больных после проведенного комплексного лечения, организован первый банк генетического материала, рождены более ста детей, создан Комитет по онкофертильности при Ассоциации директоров институтов онкологии и рентгенологии стран СНГ и Евразии (генеральный директор – академик РАН проф. А.Д. Каприн).

Методы получения репродуктивного материала у женщин

Получение репродуктивного материала является ключевым процессом для последующего успешного проведения программ вспомогательных репродуктивных технологий. Вопрос выбора оптимального метода реализации забора яйцеклетки у женщины является довольно сложным, так как приоритетным фактором является безопасность его использования. Среди способов получения генетического материала выделяют: криоконсервацию эмбрионов и ооцитов, овариальной ткани, созревание яйцеклеток *in vitro* (IVM), забор ооцитов из экстрагированной овариальной ткани с последующим их дозреванием *in vitro* (*ovarian tissue oocyte in vitro maturation, ОТО-IVM*). Также существуют вспомогательные методы, главной целью которых является овариальная протекция: использование агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона, транспозиция яичников, экранирование гонад.

Стимуляция суперовуляции

Криоконсервация ооцитов и эмбрионов на сегодняшний день является предпочтительной для женщин репродуктивного возраста с достаточным овариальным резервом, которым предполагается проведение химио-

терапии или других методов лечения с высокой вероятностью развития преждевременной недостаточности яичников [5]. Для выбора оптимального метода получения ооцитов необходимо учитывать некоторые факторы, главными из которых являются: характеристика онкологического заболевания, в том числе оценка гормонального статуса злокачественного новообразования, распространенность процесса, а также общее состояние здоровья и оценка состояния репродуктивной системы женщины. Получение ооцитов, а затем эмбрионов возможно как в естественном цикле, так и при помощи стимуляции суперовуляции.

В литературных источниках первые данные о применении Кломифена цитрата для стимуляции овуляции относятся к 1963 г. В исследовании американских ученых участвовали 179 женщин, получавших данный препарат. Положительный эффект был зафиксирован у 139 (77,6%) пациенток. Из них 33 женщины забеременели, причем у 15 беременность завершилась успешными родами, а у 9 – продолжалась на момент окончания исследования [6].

Однако обращают на себя внимание некоторые противоречия, которые отражаются в литературе. Одним из ключевых спорных вопросов, активно обсуждаемых в научных кругах, является потенциальное отрицательное воздействие стимуляции функции яичников, требуемой для получения необходимого количества ооцитов, на развитие онкологических заболеваний. Особое внимание уделяется случаям, связанным с гормонально-чувствительными опухолями. Важно отметить, что в случае отсутствия фармакологической стимуляции происходит созревание только одного доминантного фолликула, что не соответствует цели индукции суперовуляции. Последняя направлена на увеличение количества ооцитов, поскольку это повышает шансы на успешную беременность в будущем. Учитывая ограниченный период времени, доступный для стимуляции яичников, ключевой задачей становится получение максимального количества ооцитов для последующей криоконсервации (ооцитов либо эмбрионов) в рамках одного цикла. В доступной литературе представлено достаточное число публикаций, отражающих данные вопросы. Так, в ретроспективном когортном исследовании были проанализированы циклы стимуляции яичников, проведенные в период с 2007 по 2014 г. у женщин с онкологическими заболеваниями, желающих сохранить фертильность ($n=147$), и женщин, которым проводили стимуляцию овуляции в связи с фактором мужского бесплодия ($n=664$). Авторы делают вывод, что нет различий в количестве полученных ооцитов у данных групп женщин [7]. В другом исследовании проанализированы восемь циклов экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) у пяти женщин со злокачественными новообразованиями. Контрольную группу составили 12 пациенток аналогичного возраста с трубным фактором бесплодия. Хотя общее количество полученных ооцитов за цикл в обеих группах было сопоставимым, у онкологических пациенток доля зрелых ооцитов

оказалась существенно ниже. Кроме того, их ооциты имели более низкое качество и демонстрировали значительно меньшую частоту оплодотворения по сравнению с контрольной группой [8]. В рамках одного из проспективных когортных исследований у женщин с онкологическими заболеваниями проводилась стимуляция яичников по протоколу с использованием антагонистов гонадотропин-рилизинг-гормона для последующей криоконсервации ооцитов. Результаты показали, что, несмотря на сходное общее количество полученных ооцитов, у пациенток со злокачественными заболеваниями наблюдалось уменьшение доли зрелых ооцитов по сравнению с другими группами [9]. В рамках ретроспективного когортного исследования, охватившего циклы сохранения фертильности у онкологических пациенток в период с 2008 по 2017 г., проводился сравнительный анализ результатов стимуляции суперовуляции при разных стадиях злокачественных заболеваний. В исследовании участвовали 83 женщины с ранними стадиями рака и 64 пациентки с поздними стадиями. Результаты показали, что, хотя количество полученных зрелых ооцитов в обеих группах было сопоставимым, в группе с ранними стадиями наблюдались существенные преимущества. В случаях, когда проводилось оплодотворение всех полученных ооцитов, у пациенток отмечались более высокая частота оплодотворения и большее число витрифицированных эмбрионов. В то же время у пациенток с поздними стадиями заболевания количество пригодных для витрификации зрелых ооцитов и криоконсервированных эмбрионов оказалось значительно меньше, чем в группе ранних стадий [10].

Таким образом, анализ существующих исследований выявил противоречивость полученных данных, что подчеркивает актуальность дальнейшего изучения этого вопроса. Ключевой задачей при стимуляции фолликулогенеза у онкологических пациенток остается достижение баланса между получением достаточного количества ооцитов и предотвращением гиперэстрогении. В последние годы в научной литературе все чаще обсуждаются перспективные альтернативные протоколы стимуляции, включающие применение ингибиторов ароматазы и антиэстрогенных препаратов, что отражает поиск более безопасных и эффективных подходов к сохранению фертильности у данной категории больных.

Использование ингибиторов ароматазы (Летрозол) в процессе индукции суперовуляции

По химической структуре Летрозол представляет собой 4,40-[(1H-1,2,4-триазол-1-ил)метил]бис-бензонитрил. Было доказано, что он является высокомолекулярным ингибитором ароматазы как *in vitro*, так и *in vivo* у животных и человека [11]. Летрозол подавляет активность ароматазы более чем на 99%, а синтез эндогенных эстрогенов – на 97–99% [12]. Механизмы действия Летрозола на индукцию овуляции остаются неясными. Однако было высказано предположение, что он может

действовать как через централизованные, так и через периферические механизмы [13]. В свою очередь Летрозол резко снижает уровень эстрогена, что предотвращает его отрицательное воздействие на гипоталамо-гипофизарно-яичниковую систему [14]. Периферический механизм заключается в том, что ингибируется превращение андрогенных субстратов в эстрогены, более того, временное накопление андрогенов в яичниках может повышать чувствительность фолликулов за счет усиления экспрессии гена рецептора фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) [15–18]. Кроме того, накопление андрогенов в фолликуле может стимулировать инсулиноподобный фактор роста 1 (IGF-1) и другие эндокринные и паракринные факторы, которые могут взаимодействовать с ФСГ, способствуя фолликулогенезу [19]. Первое упоминание об использовании ингибиторов ароматазы в процессе созревания фолликулов или ооцитов встречается в публикациях прошлого века. Специфическая роль уровня эстрогена в созревании фолликулов, овуляции и раннем эмбриональном развитии была исследована с использованием Фадрозола, нестероидного ингибитора ароматазы, для специфического и эффективного блокирования синтеза эстрогена у экспериментальных животных [20]. Первый случай применения ингибиторов ароматазы, Летрозола, у женщин в рамках пилотного исследования был зафиксирован в начале XXI в. В это исследование было включено 19 участниц, из них девять – в группу с Летрозолом. Авторы статьи приходят к выводу, что механизм действия Летрозола предстоит полностью выяснить, но потенциальные преимущества терапии данным препаратом включают улучшение чувствительности к ФСГ, улучшение развития эндометрия и улучшение показателей имплантации благодаря более физиологическому уровню эстрадиола [21]. До недавнего времени стимуляция яичников с целью сохранения фертильности не применялась у пациенток с эстроген-чувствительным раком молочной железы из-за потенциального риска стимуляции прогрессирования опухоли под влиянием эстрадиола (E2). Однако для преодоления этого ограничения были разработаны протоколы с использованием Летрозола, которые стали применяться у онкологических больных. Эти методы показали сопоставимую частоту рецидивов рака у пациенток, прошедших стимуляцию, и у тех, кто отказался от криоконсервации и не подвергался подобным процедурам [22]. Первые клинические данные о применении Летрозола у онкологических пациенток, в частности при раке молочной железы, были представлены американскими исследователями несколькими годами позже. Согласно опубликованным результатам, во всех четырех проведенных циклах стимуляции у трех пациенток с использованием Летрозола была достигнута беременность, причем в одном случае – с успешным родоразрешением. Особое внимание авторы уделяют эффективности сокращенных протоколов стимуляции овуляции с ингибиторами ароматазы, которые продемонстрировали высокую результативность при лечении бесплодия у данной категории пациенток [23].

В ряде исследований была продемонстрирована эффективность комбинированного применения ингибитора ароматазы и гонадотропинов у пациенток с раком молочной железы. Важно отметить, что сочетание Летрозола с ФСГ обеспечивало достоверно более низкие пиковые концентрации эстрадиола и позволяло сократить дозу гонадотропинов на 44% по сравнению с традиционными протоколами. При этом продолжительность стимуляции, количество полученных эмбрионов и показатели оплодотворения оставались сопоставимыми с таковыми контрольной группы. Полученные данные свидетельствуют, что комбинированный протокол с Летрозолом представляет собой эффективную альтернативу стандартным методикам вспомогательных репродуктивных технологий для сохранения фертильности у данной категории пациенток [24]. Клиническое применение Летрозола было расширено и на другие онкологические заболевания. В рамках исследования с участием четырех пациенток с эндометриальной карциномой было проведено пять циклов стимуляции суперовуляции для последующего переноса эмбрионов до или после хирургического лечения. Схема стимуляции предусматривала начало приема Летрозола за два дня до введения гонадотропинов с последующим их совместным применением, что эффективно предотвращало резкий подъем уровня эстрадиола. В результате в среднем было получено $7 \pm 2,85$ ооцита и $4,8 \pm 1,76$ эмбриона за цикл. В одном случае наступила многоплодная беременность, завершившаяся успешными родами на 31-й неделе без врожденных патологий у новорожденных. Три пациентки сохранили эмбрионы методом криоконсервации для будущего использования. Полученные данные свидетельствуют, что применение Летрозола у пациенток с ранними стадиями рака эндометрия позволяет проводить эффективную стимуляцию овуляции без значительного повышения уровня эстрогенов, что делает данный метод перспективным для сохранения фертильности [25]. Метаанализ, включивший данные 2121 пациентки с гормоночувствительными злокачественными новообразованиями, продемонстрировал сопоставимую эффективность протоколов контролируемой стимуляции яичников с применением Летрозола и без него по ключевым параметрам: количеству получаемых зрелых ооцитов на стадии метафазы II, частоте оплодотворения и числу криоконсервированных эмбрионов. При этом принципиальным преимуществом схемы с Летрозолом стало достоверное снижение пиковых концентраций эстрадиола при сохранении аналогичной продолжительности стимуляции, что имеет особое значение для пациенток, нуждающихся в скорейшем начале противоопухолевой терапии. В ходе анализа репродуктивных исходов было установлено, что в группе Летрозола зафиксирована одна беременность двойней, завершившаяся преждевременными родами, тогда как в контрольной группе из пяти пациенток троим был выполнен перенос эмбрионов с последующим наступлением двух успешных беременностей. Следует подчеркнуть, что фактическая реализация

криоконсервированного биоматериала остается на относительно низком уровне – лишь 10–23% замороженных эмбрионов и около 5% ооцитов впоследствии используются для достижения беременности, что свидетельствует о необходимости дальнейшего изучения данного вопроса [26].

В многоцентровом ретроспективном исследовании 2022 г. проведен сравнительный анализ эффективности и безопасности протоколов контролируемой гиперстимуляции яичников с применением Летрозола (LetCON) и традиционных схем (сCON) у 97 пациенток с нематастатическим раком молочной железы в возрасте до 40 лет (всего 107 циклов). Несмотря на менее благоприятные исходные характеристики (большой размер опухоли и негативный статус HER2) в группе LetCON, оба протокола продемонстрировали сопоставимые результаты по количеству получаемых зрелых ооцитов. При этом схема с Летрозолом характеризовалась значимо более низкими пиковыми уровнями эстрадиола и повышенной скоростью созревания ооцитов. Важно отметить, что 96,4% пациенток в группе сCON получали адъювантную химиотерапию, тогда как в группе LetCON почти половина (51,2%) прошли неоадъювантное лечение. При среднем периоде наблюдения 4 года частота рецидивов составила семь случаев в группе LetCON против четырех в группе сCON, с одинаковой летальностью (по одному случаю в каждой группе). Авторы делают вывод о сопоставимой эффективности обоих протоколов для сохранения фертильности, подчеркивая преимущество LetCON в плане контроля уровня эстрогенов, но указывают на необходимость более длительного наблюдения для окончательной оценки онкологической безопасности метода [27].

Использование антиэстрогенов (Тамоксифена) в процессе индукции суперовуляции

Тамоксифена цитрат, селективный модулятор рецептора эстрогена (SERM), конкурирует с эстрогеном за места связывания в рецепторе эстрогена (ER) в тканях-мишенях, таких как молочная железа. Препарат препятствует надлежащему связыванию эстрогена и последующей транскрипции дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) в матричную рибонуклеиновую кислоту (мРНК). Тамоксифен используется уже более 30 лет с доказанным высоким терапевтическим индексом и значительной эффективностью в снижении рецидива рака молочной железы и улучшении выживаемости пациентов. Было показано, что стимуляция яичников только Тамоксифеном позволяет получить в два раза больше зрелых яйцеклеток и эмбрионов, чем при ЭКО в естественном цикле [28]. В ходе комбинированного ретро- и проспективного когортного исследования были проанализированы две группы пациенток с раком молочной железы. Первую группу составили женщины в перименопаузе, получавшие длительную адъювантную терапию Тамоксифеном, вторую – молодые пациентки, проходившие процедуру контролируемой гиперстимуляции яичников с целью сохранения фертильно-

сти путем криоконсервации эмбрионов. Результаты продемонстрировали, что использование Тамоксифена в процессе гиперстимуляции яичников способствовало незначительному, но статистически значимому улучшению ключевых репродуктивных показателей, включая количество получаемых ооцитов, частоту их успешного оплодотворения и число эмбрионов, пригодных для криоконсервации. Особенно важно отметить, что длительное наблюдение за пациентками в течение 3–10 лет после процедуры не выявило увеличения риска рецидива онкологического заболевания или повышения показателей отдаленной смертности, что подтверждает безопасность данного подхода [29]. В многоцентровом проспективном исследовании, проведенном с 2014 по 2017 г., изучали эффективность контролируемой стимуляции яичников с применением Тамоксифена у 95 пациенток 18–40 лет с раком молочной железы I–III стадии перед проведением неoadъювантной (37,9%) или адъювантной (62,1%) химиотерапии. Процедура сохранения фертильности оказалась успешной в 89,5% случаев, при этом в среднем было получено $12,8 \pm 7,9$ ооцита, из которых витрифицировали в среднем $9,8 \pm 6,2$. Продолжительность стимуляции составила $10,4 \pm 1,9$ дня, а медиана времени до начала химиотерапии – 3,6 нед. Отдаленные результаты показали, что пятилетняя безрецидивная и общая выживаемость соответствовала ожидаемым показателям для данной популяции. У 21 женщины в последующем наступили спонтанные беременности, завершившиеся родами в срок. Полученные данные свидетельствуют об эффективности применения Тамоксифена для стимуляции суперовуляции у онкологических пациенток перед химиотерапией с точки зрения количества и качества полученных ооцитов [30].

Контролируемая стимуляция суперовуляции при применении Летрозолола и Тамоксифена

Согласно систематическому обзору и метаанализу, включавшему четыре исследования (общее число пациенток – 348), среди которых два рандомизированных контролируемых испытания и два когортных исследования, не было обнаружено существенных различий в количестве полученных ооцитов между разными протоколами стимуляции. В частности, сравнение контролируемой стимуляции яичников на фоне приема Тамоксифена и Летрозолола не выявило различий ни в общем количестве извлеченных ооцитов, ни в количестве зрелых ооцитов. Аналогичным образом, не наблюдалось значимой разницы в количестве ооцитов между протоколами с Тамоксифеном и стандартной стимуляцией гонадотропинами. Единственным статистически значимым отличием стало более низкое пиковое значение уровня эстрадиола при использовании Летрозолола по сравнению с Тамоксифеном. Эти данные свидетельствуют о сопоставимой эффективности различных схем стимуляции яичников у онкологических пациенток [31].

В ретроспективном когортном исследовании (2008–2018) были проанализированы данные 118 пациенток с

раком молочной железы, проходивших процедуры сохранения фертильности. В исследовании сравнивались три группы: получавшие Летрозолол ($n=36$), Тамоксифен ($n=30$) и контрольная группа со стандартной стимуляцией яичников ($n=52$). Основные результаты продемонстрировали сопоставимые показатели между группами по количеству полученных ооцитов, зрелых ооцитов, частоте оплодотворения, продолжительности стимуляции и дозам гонадотропинов. Однако были выявлены два статистически значимых различия: в группе Тамоксифена отмечался более низкий процент эмбрионов высокого качества по сравнению с контролем (25% vs 39,4%; $p=0,034$), а в группе Летрозолола зафиксирована повышенная частота аномального оплодотворения (7,8% vs 3,60% в контроле; $p=0,015$). Авторы исследования обращают внимание на ограниченную доказательную базу полученных результатов и необходимость проведения дальнейших исследований для подтверждения этих выводов. Особое значение имеет изучение влияния исследуемых препаратов на качество эмбрионов и частоту аномального оплодотворения [32]. Метаанализ 22 исследований, посвященных стимуляции суперовуляции у пациенток с раком молочной железы, выявил несколько важных закономерностей. При сравнении различных протоколов стимуляции, включающих применение Летрозолола, было установлено, что метод случайного начала обеспечивает сопоставимое с традиционными схемами количество получаемых ооцитов. Особый интерес представляют данные о комбинированном использовании Летрозолола и Тамоксифена, которое показало аналогичные результаты по количеству извлеченных ооцитов по сравнению с монотерапией. При этом принципиальным отличием стало значительное снижение пиковых концентраций эстрадиола в группах, получавших Летрозолол, по сравнению с контрольными группами. Это подтверждает важное преимущество содержащих Летрозолол протоколов в контексте безопасности для пациенток с гормонозависимыми опухолями молочной железы [33].

Онкологическая безопасность стимуляции суперовуляции у пациенток с онкологическими заболеваниями

Первое доказательство безопасности стимуляции овуляции у пациенток с раком молочной железы появилось в 2008 г. в ходе проспективного исследования 215 женщин, готовившихся к адъювантной химиотерапии. Среди них 79 пациенток выбрали протокол стимуляции с Летрозололом и гонадотропинами с последующей криоконсервацией ооцитов или эмбрионов, тогда как 136 отказались от сохранения фертильности, составив контрольную группу. Исходные параметры групп были сопоставимы, хотя в группе стимуляции отмечалась тенденция к более частому выявлению эстроген-положительных рецепторов. Интервал между операцией и началом химиотерапии в группе стимуляции оказался в среднем на 12 дней длиннее ($45,08$ дня vs $33,46$ дня). Уровни эстрадиола во время стимуляции демонстриро-

вали значительную вариабельность – от 58,4 до 1166 пг/мл при среднем значении $405,94 \pm 256,64$ пг/мл. При медиане наблюдения 23,4 мес в группе стимуляции против 33,05 мес в контроле анализ показал отношение рисков (ОР) рецидива 0,56 без различий в выживаемости между группами. Эти результаты подтверждают безопасность комбинации Летрозола с гонадотропинами в отношении риска рецидива, хотя авторы отмечают необходимость дальнейших долгосрочных исследований для окончательных выводов [34].

Согласно данным ретроспективного исследования, опубликованного в конце прошлого года, показатели инвазивной безрецидивной выживаемости оказались сопоставимыми между пациентками, прошедшими процедуру сохранения фертильности (80%), и контрольной группой (86%). Многофакторный анализ не выявил статистически значимых различий в выживаемости без инвазивных заболеваний между группами (ОР 0,86; 95% ДИ 0,4–1,87). Анализ клинически значимых подгрупп, включая пациенток, получавших неоадьювантную химиотерапию (ОР 1,57; 95% ДИ 0,62–3,99), и женщин с эстроген-положительным статусом, применявших Тамоксифен во время стимуляции, также не показал существенных различий в онкологических исходах. Полученные результаты свидетельствуют, что сохранение фертильности с использованием стимуляции суперооуляции на фоне Тамоксифена не оказывает негативного влияния на долгосрочные онкологические результаты у пациенток с раком молочной железы [35].

Следует отметить результаты открытого рандомизированного исследования с участием 137 пациенток, в котором было установлено, что протоколы стимуляции с сочетанием Тамоксифена и гонадотропинов демонстрируют аналогичную эффективность в получении зрелых ооцитов по сравнению с комбинацией Летрозола и гонадотропинов. Эти данные находят подтверждение в другом европейском исследовании, представленном на конференции Американского общества репродуктивной медицины в 2019 г. (ожидающем публикации), где также сравнивались указанные схемы стимуляции. Полученные результаты свидетельствуют о сопоставимой эффективности обоих протоколов в программах сохранения фертильности у онкологических пациенток [36].

Многоцентровое исследование POSITIVE, включившее 517 пациенток с гормонозависимым раком молочной железы из 20 стран (497 из которых планировали беременность), предоставило важные данные о безопасности временного прерывания гормонотерапии. Три четверти участниц на момент исследования не имели детей. Распределение предшествующей терапии показало, что 41,8% получали Тамоксифен, 35,4% – комбинацию Тамоксифена с подавлением функции яичников, а 15,9% – ингибиторы ароматазы с овариальной супрессией при средней продолжительности лечения 23 мес. Результаты показали высокую эффективность репродуктивных подходов: беременность наступила у 74% женщин, при этом 86% случаев завершились ус-

пешными родами (всего 365 детей). К четвертому году наблюдения 76% пациенток возобновили гормонотерапию. Эти обнадеживающие данные свидетельствуют, что временный перерыв в гормонотерапии для реализации репродуктивной функции не оказывает негативного влияния на течение заболевания, хотя авторы подчеркивают необходимость дальнейшего наблюдения для оценки отдаленных онкологических исходов [37].

В недавнем исследовании были представлены данные, подтверждающие безопасность и эффективность протоколов стимуляции суперооуляции у онкологических пациенток, включая взрослых женщин и девочек постпубертатного возраста. Основное внимание уделялось больным раком молочной железы – наиболее распространенной онкопатологией среди женщин. Применение комбинированных протоколов с гонадотропинами, ингибиторами ароматазы и антиэстрогенами продемонстрировало сопоставимое количество получаемых ооцитов при значимо более низких пиковых уровнях эстрадиола по сравнению с контрольной группой. Результаты исследования продемонстрировали, что показатели успешности репродуктивных технологий у онкологических пациенток зависят от возраста. В группе женщин младше 35 лет частота живорождений за цикл ЭКО с витрифицированными ооцитами составила 41,8%, при этом были отмечены статистически значимые различия по сравнению со здоровыми женщинами того же возраста в показателях выживаемости ооцитов после размораживания (91,4% vs 81,2%), частоте клинической беременности (65,9% vs 42,8%) и кумулятивной частоте живорождений (68,8% vs 42,1%). Однако в возрастной группе старше 35 лет эти различия нивелировались. Авторы подчеркивают, что реакция яичников на стимуляцию у онкологических пациенток и здоровых женщин из контрольной группы сопоставима, однако протоколы требуют индивидуального подхода с учетом гормональной чувствительности опухоли, возраста и других факторов. Важно отметить, что использование ингибиторов ароматазы при стимуляции не снижает эффективность ЭКО. Исследование также подтвердило, что криоконсервация ооцитов и эмбрионов остается надежным методом сохранения фертильности как для взрослых женщин, так и для девочек постпубертатного возраста [38].

Современные исследования подчеркивают важность психологического сопровождения онкологических пациенток, сталкивающихся с проблемами фертильности. Систематический обзор, в котором были проанализированы данные 47 научных публикаций, выявил устойчивую тенденцию: психологический дистресс, связанный с репродуктивными вопросами, является распространенным и длительно сохраняющимся состоянием среди таких пациенток. Полученные данные убедительно свидетельствуют о необходимости интеграции специализированной психологической поддержки в стандартный алгоритм ведения пациенток – начиная с момента первичной диагностики онкологического заболевания и вплоть до возможного рецидива. Такой ком-

плексный подход позволяет существенно улучшить психоэмоциональное состояние пациенток, помогая им справиться с тревогой и страхами, связанными как с основным заболеванием, так и с перспективами репродуктивной функции [39].

Заключение

Перспективные исследования должны быть направлены на сравнение эффективности протоколов стимуляции с использованием ингибиторов ароматазы (Лет-

розол) и антиэстрогенов (Тамоксифен) у онкологических пациентов, оценивая как репродуктивные результаты, так и отдаленные онкологические исходы. Многоцентровые исследования с длительным наблюдением необходимы для подтверждения безопасности и оптимизации методик, а создание международных регистров поможет стандартизировать подходы.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that they have no conflict of interest.

Литература / References

- Woodruff TK, Snyder KA. *Oncofertility: Fertility Preservation for Cancer Survivors*. New York: Springer Science+Business Media; 2007. P. 263.
- Woodruff TK. From the bench to bedside to babies: translational medicine made possible by funding multidisciplinary team science. *J Assist Reprod Genet*. 2013 Oct;30(10):1249-53. DOI: 10.1007/s10815-013-0082-2
- Woodruff TK. The Oncofertility Consortium – addressing fertility in young people with cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. 2010 Aug;7(8):466-75. DOI: 10.1038/nrclinonc.2010.81
- Woodruff ZL, Campo-Engelstein L, Rodriguez S. *Oncofertility: Ethical, Legal, Social, and Medical Perspectives*. New York: Springer Science+Business Media; 2010. 522 p.
- 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 Jul 1;31(19):2500-10. DOI: 10.1200/JCO.2013.49.2678
- Roy S, Greenblatt RB, Mahesh VB, Jungck EC. Clomiphene citrate: further observations on its use in induction of ovulation in the human and on its mode of action. *Fertil Steril*. 1963 Nov-Dec;14:575-95. DOI: 10.1016/s0015-0282(16)35041-5
- Dolinko AV, Farland LV, Missmer SA, et al. Responses to fertility treatment among patients with cancer: a retrospective cohort study. *Fertil Res Pract*. 2018 Apr 17;4:3. DOI: 10.1186/s40738-018-0048-2
- Pal L, Leykin L, Schiffren JL, et al. Malignancy may adversely influence the quality and behaviour of oocytes. *Hum Reprod*. 1998 Jul;13(7):1837-40.
- Decanter C, Robin G, Mailliez A, et al. Prospective assessment of follicular growth and the oocyte cohort after ovarian stimulation for fertility preservation in 90 cancer patients versus 180 matched controls. *Reprod Biomed Online*. 2018;36:543-51.
- Volodarsky-Perel A, Cohen Y, Arab S, et al. Effects of cancer stage and grade on fertility preservation outcome and ovarian stimulation response. *Hum Reprod*. 2019 Mar 1;34(3):530-8.
- Быстрова О.В., Калугина А.С., Бакунина Н.С. и др. Восстановление репродуктивной функции методами криоконсервации и ауто-трансплантации ткани яичников как важное составляющее психического здоровья онкологических пациенток. Рак и репродукция. Под ред. А.А. Пароконной. М.: Общество онкологов-химиотерапевтов; 2011. 208 с.
- Bystrova O.V., Kalugina A.S., Bakunina N.S., et al. Restoration of reproductive function by cryopreservation and autotransplantation of ovarian tissue as an important component of mental health of cancer patients. *Cancer and reproduction*. Ed. by A.A. Parokonnaya. Moscow: Society of Oncologists-Chemiotherapists; 2011. 208 p. (in Russian).
- Dellapasqua S, Colleoni M. Letrozole. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2010 Feb;6(2):251-9. DOI: 10.1517/17425250903540246
- Buzdar AU, Robertson JF, Eiermann W, Nabholz JM. An overview of the pharmacology and pharmacokinetics of the newer generation aromatase inhibitors anastrozole, letrozole, and exemestane. *Cancer*. 2002 Nov 1;95(9):2006-16. DOI: 10.1002/cncr.10908
- Mitwally MF, Casper RF. Aromatase inhibition improves ovarian response to follicle-stimulating hormone in poor responders. *Fertil Steril*. 2002 Apr;77(4):776-80. DOI: 10.1016/s0015-0282(01)03280-0
- Holzer H, Casper R, Tulandi T. A new era in ovulation induction. *Fertil Steril*. 2006 Feb;85(2):277-84. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2005.05.078
- Weil S, Vendola K, Zhou J, Bondy CA. Androgen and follicle-stimulating hormone interactions in primate ovarian follicle development. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999 Aug;84(8):2951-6. DOI: 10.1210/jcem.84.8.5929
- Vendola KA, Zhou J, Adesanya OO, et al. Androgens stimulate early stages of follicular growth in the primate ovary. *J Clin Invest*. 1998 Jun 15;101(12):2622-9. DOI: 10.1172/JCI2081
- Weil SJ, Vendola K, Zhou J, et al. Androgen Receptor Gene Expression in the Primate Ovary: Cellular Localization, Regulation, and Functional Correlations. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83:2479-85. DOI: 10.1210/jcem.83.7.4917
- Vendola K, Zhou J, Wang J, et al. Androgens promote oocyte insulin-like growth factor I expression and initiation of follicle development in the primate ovary. *Biol Reprod*. 1999 Aug;61(2):353-7. DOI: 10.1095/biolreprod61.2.353
- Moudgal NR, Shetty G, Selvaraj N, Bhatnagar AS. Use of a specific aromatase inhibitor for determining whether there is a role for oestrogen in follicle/oocyte maturation, ovulation and preimplantation embryo development. *J Reprod Fertil Suppl*. 1996;50:69-81.
- Fisher SA, Reid RL, Van Vugt DA, Casper RF. A randomized double-blind comparison of the effects of clomiphene citrate and the aromatase inhibitor letrozole on ovulatory function in normal women. *Fertil Steril*. 2002 Aug;78(2):280-5. DOI: 10.1016/s0015-0282(02)03241-7
- Mahajan N. Fertility preservation in female cancer patients: An overview. *J Hum Reprod Sci*. 2015 Jan-Mar;8(1):3-13. DOI: 10.4103/0974-1208.153119
- Oktay K. Further evidence on the safety and success of ovarian stimulation with letrozole and tamoxifen in breast cancer patients undergoing in vitro fertilization to cryopreserve their embryos for fertility preservation. *J Clin Oncol*. 2005 Jun 1;23(16):3858-9. DOI: 10.1200/JCO.2005.04.011
- Oktay K, Hourvitz A, Sahin G, et al. 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
- Azim A, Oktay K. Letrozole for ovulation induction and fertility preservation by embryo cryopreservation in young women with endometrial carcinoma. *Fertil Steril*. 2007 Sep;88(3):657-64. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2006.12.068
- Yang AM, Cui N, Sun YF, Hao GM. Letrozole for Female Infertility. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Jun 16;12:676133. DOI: 10.3389/fendo.2021.676133
- Goldrat O, De Cooman M, Mailliez A, et al. Efficacy and safety of controlled ovarian hyperstimulation with or without letrozole for fertility preservation in breast cancer patients: A multicenter retrospective study. *Eur J Cancer*. 2022 Oct;174:134-41. DOI: 10.1016/j.ejca.2022.07.017
- Oktay K, Buyuk E, Davis O, et al. Fertility preservation in breast cancer patients: IVF and embryo cryopreservation after ovarian stimulation with tamoxifen. *Hum Reprod*. 2003 Jan;18(1):90-5. DOI: 10.1093/humrep/deg045
- Meirow D, Raanani H, Maman E, et al. Tamoxifen co-administration during controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization in breast cancer patients increases the safety of fertility-preservation treatment strategies. *Fertil Steril*. 2014 Aug;102(2):488-95.e3. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2014.05.017
- Dezellus A, Mirallie S, Leperlier F, et al. Use of tamoxifene-controlled ovarian hyperstimulation for fertility preservation before breast cancer treatment: A prospective cohort study with a 5-year follow-up. *Breast*. 2024 Oct;77:103776. DOI: 10.1016/j.breast.2024.103776

31. Yoshida T, Takahashi O, Suzuki Y, et al. The effectiveness of controlled ovarian stimulation with tamoxifen for patients with estrogen-sensitive breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Reprod Med Biol.* 2023 Sep 23;22(1):e12543. DOI: 10.1002/rmb2.12543
32. Shulman Y, Almog B, Kalma Y, et al. Effects of letrozole or tamoxifen coadministered with a standard stimulation protocol on fertility preservation among breast cancer patients. *J Assist Reprod Genet.* 2021 Mar;38(3):743-50. DOI: 10.1007/s10815-020-02030-y
33. Chen CN, Chang LT, Chen CH, Tam KW. Fertility preservation for women with breast cancer before chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online.* 2022 Feb;44(2):357-69. DOI: 10.1016/j.rbmo.2021.08.003
34. Azim AA, 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 1;26(16):2630-5. DOI: 10.1200/JCO.2007.14.8700
35. Shapira M, Sella T, Safrai M, et al. Long-term safety of controlled ovarian stimulation for fertility preservation before chemotherapy treatment in patients with breast cancer. *Fertil Steril.* 2024 Oct 18:S0015-0282(24)02308-2. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2024.10.014
36. Balkenende EME, Dahhan T, Beerendonk CCM, et al. Stimulation of the ovaries in women with breast cancer undergoing fertility preservation: alternative versus standard stimulation protocols. American Society of Reproductive Medicine Annual Conference. Philadelphia, PA; 2019.
37. Partridge A. Preganacy outcomes and safety in interrupting therapy for women with endocrine responsive breast cancer: initial results from the POSITIVE trial. San Antonio Breast Cancer Symposium 2022, abstract GS4-09.
38. Oktay KH, Turan V. Ovarian stimulation and oocyte cryopreservation in females with cancer. *Curr Opin Oncol.* 2023 Sep 1;35(5):412-9. DOI: 10.1097/CCO.0000000000000977
39. Logan S, Perz J, Ussher JM, et al. Systematic review of fertility-related psychological distress in cancer patients: Informing on an improved model of care. *Psychooncology.* 2019 Jan;28(1):22-30. DOI: 10.1002/pon.4927
40. Денисов М.С., Киселева М.В., Литвякова Е.В. Злокачественная струма яичника. В сб.: Редкие и сложные случаи в онкологии: Альманах. Обнинск – Москва: НМИЦ радиологии; 2022. Вып. 5. С. 38-43.
Denisov M.S., Kiseleva M.V., Litvyakova E.V. Malignant ovarian goiter. In: Rare and complex cases in oncology: Almanac. Obninsk – Moscow: NMIC Radiology; 2022. Is. 5. P. 38-43 (in Russian).
41. Киселева М.В., Денисов М.С., Лунькова М.Н. и др. Возможности генетического консультирования при заболеваниях органов репродуктивной системы. Клинические примеры. В сб.: Редкие и сложные случаи в онкологии: Альманах. Обнинск – Москва: НМИЦ радиологии; 2022. Вып. 5. С. 85-92.
Kiseleva M.V., Denisov M.S., Lunkova M.N., et al. Possibilities of genetic counseling for diseases of the reproductive system. Clinical examples. In: Rare and complex cases in oncology: Almanac. Obninsk – Moscow: NMIC Radiology; 2022. Is. 5. P. 85-92 (in Russian).
42. Киселева М.В., Лунькова М.Н., Денисов М.С., Родина Н.А. Онкофертильность. Новые горизонты. В сб.: Редкие и сложные случаи в онкологии: Альманах. Обнинск – Москва: НМИЦ радиологии; 2022. Вып. 5. С. 101-10.
Kiseleva M.V., Lunkova M.N., Denisov M.S., Rodina N.A. Oncofertility. New horizons. In the collection: Rare and complex cases in oncology: Almanac. Obninsk – Moscow: NMIC Radiology; 2022. Is. 5. P. 101-10 (in Russian).
43. Киселева М.В., Денисов М.С., Лунькова М.Н. и др. Злокачественная струма яичника. *Вопросы онкологии, акушерства и перинатологии.* 2023;22(2):142-7. DOI: 10.20953/1726-1678-2023-2-142-147
Kiseleva M.V., Denisov M.S., Lunkova M.N., et al. Malignant struma ovarii. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology.* 2023;22(2):142-7. DOI: 10.20953/1726-1678-2023-2-142-147 (in Russian).
44. Kiseleva MV, Denisov MS, Lunkova MN, et al. Malignant Struma of the Ovary: Own Clinical Observation. *Clin Oncol.* 2022;7:1978.
45. Киселева М.В., Малинова И.В., Соловьева Л.С. Анализ эмбриологического этапа программы 'Сохранение фертильности онкологических больных' в МРНЦ им. А.Ф. Цыба. В сб.: Репродуктивные технологии сегодня и завтра: Материалы XXXIII ежегодной Международной конференции Российской Ассоциации Репродукции Человека. Нижний Новгород; 2023. С. 110.
Kiseleva M.V., Malinova I.V., Solovieva L.S. Analysis of the embryological stage of the program 'Preservation of fertility of cancer patients' at the A.F. Tsyb Medical Research Center. In: Reproductive technologies today and tomorrow: Proceedings of the XXXIII annual International Conference of the Russian Association of Human Reproduction. Nizhny Novgorod; 2023. P. 110 (in Russian).
46. Kiseleva MV, Lunkova MN. Preservation of fertility in patients with breast cancer. Literature review. In: Materials of International University Scientific Forum Practice Oriented Science: UAE – RUSSIA – INDIA. Part 1. August 25, 2023. UAE; 2023. P. 149-63.
47. Лунькова М.Н., Киселева М.В. Сохранение онкофертильности у онкологических больных. *Онкогинекология.* 2023;(3):72-80.
Lunkova M.N., Kiseleva M.V. Preservation of oncofertility in cancer patients. *Oncogynecology.* 2023;(3):72-80 (in Russian).
48. Локшин В.Н., Карibaева Ш.К., Исенова С.Ш. и др. Сохранение фертильности у онкологических больных. В кн.: Практическая репродуктология. Алматы; 2023. 386 с.
Lokshin V.N., Karibaeva Sh.K., Isenova S.Sh., et al. Preservation of fertility in cancer patients. In: Practical Reproductology. Almaty; 2023. 386 p. (in Russian).
49. Имашева Б.И., Камалиев М.А., Локшин и др. Особенности здоровья и оказания медицинской помощи женщинам старших возрастных групп. Обзор литературы. *Наука и здравоохранение.* 2023;25(3):235-46. DOI: 10.34689/SH.2023.25.3.030
Imasheva B.I., Kamaliev M.A., Lokshin V.N., et al. Features of health and medical care for women of older age groups. Literature review. *Nauka i zdravookhraneniye = Science & Healthcare.* 2023;25(3):235-46. DOI: 10.34689/SH.2023.25.3.030 (in Russian).
50. Литвякова Е.В., Белякова А.С., Денисов М.С. и др. Вопросы диагностики рака молочной железы. *Клинический разбор в общей медицине.* 2023;4(12):6-9. DOI: 10.47407/kr2023.4.12.00323
Litvyakova E.V., Belyakova A.S., Denisov M.S., et al. Issues of breast cancer diagnosis. *Clinical review for general practice.* 2023;4(12):6-9. DOI: 10.47407/kr2023.4.12.00323 (in Russian).
51. Лунькова М.Н., Литвякова Е.В., Иванов С.А. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению первично операбельного рака молочной железы. *Клинический разбор в общей медицине.* 2023;4(12):10-9. DOI: 10.47407/kr2023.4.12.00324
Lunkova M.N., Litviakova E.V., Ivanov S.A., et al. Practical guidelines on drug treatment of primary operable breast cancer. *Clinical review for general practice.* 2023;4(12):10-8. DOI: 10.47407/kr2023.4.12.00324 (in Russian).
52. Лунькова М.Н., Литвякова Е.В., Иванов С.А. и др. Листовидная опухоль молочной железы. Клинические наблюдения. *Клинический разбор в общей медицине.* 2023;4(12):25-8. DOI: 10.47407/kr2023.4.12.00326
Lun'kova M.N., Litvyakova E.V., Ivanov S.A., et al. Phylloides tumor of the breast. Clinical case. *Clinical review for general practice.* 2023;4(12):25-8. DOI: 10.47407/kr2023.4.12.00326 (in Russian).
53. Денисов М.С., Литвякова Е.В., Иванов С.А. и др. Клинический разбор: хирургическое лечение пациентки, больной раком молочной железы. *Клинический разбор в общей медицине.* 2023;4(12):29-32. DOI: 10.47407/kr2023.4.12.00327
Denisov M.S., Litvyakova E.V., Ivanov S.A., et al. Case study: surgical treatment of patient with breast cancer. *Clinical review for general practice.* 2023;4(12):29-32. DOI: 10.47407/kr2023.4.12.00327 (in Russian).
54. Литвякова Е.В., Аминов Г.Г., Денисов М.С. и др. Использование высокомоментной брахитерапии Ir-192 в лечении локализованного рака молочной железы. *Клинический разбор в общей медицине.* 2023;4(12):33-40. DOI: 10.47407/kr2023.4.12.00328
Litviakova E.V., Aminov G.G., Denisov M.S., et al. The use of high dose rate brachytherapy with Ir 192 in treatment of localized breast cancer. *Clinical review for general practice.* 2023;4(12):33-40. DOI: 10.47407/kr2023.4.12.00328 (in Russian).
55. Киселева М.В., Денисов М.С., Литвякова Е.В. и др. Паллиативная помощь при местно-распространенном раке молочной железы. Клинический пример. *Клинический разбор в общей медицине.* 2023;4(12):41-5. DOI: 10.47407/kr2023.4.12.00329
Kiseleva M.V., Denisov M.S., Litvyakova E.V., et al. Palliative care in locally advanced breast cancer. Clinical case. *Clinical review for general practice.* 2023;4(12):41-5. DOI: 10.47407/kr2023.4.12.00329 (in Russian).

56. Киселева М.В., Денисов М.С., Лунькова М.Н. и др. Реабилитация больных раком молочной железы после радикального лечения. *Клинический разбор в общей медицине*. 2023;4(12):46-50. DOI: 10.47407/kr2023.4.12.00330
Kiseleva M.V., Denisov M.S., Lun'kova M.N., et al. Rehabilitation of patients with breast cancer after radical treatment. *Clinical review for general practice*. 2023;4(12):46-50. DOI: 10.47407/kr2023.4.12.00330 (in Russian).
57. Киселева М.В., Денисов М.С., Литвякова Е.В. и др. Сохранение фертильности у больных раком молочной железы. Обзор литературы. *Клинический разбор в общей медицине*. 2023;4(12):51-7. DOI: 10.47407/kr2023.4.12.00331
Kiseleva M.V., Denisov M.S., Litviakova E.V., et al. Fertility preservation in patients with breast cancer. Literature review. *Clinical review for general practice*. 2023;4(12):51-7. DOI: 10.47407/kr2023.4.12.00331 (in Russian).
58. Оразов М.Р., Киселева М.В., Пернай В.М. Патогенез серомуцинозных пограничных опухолей яичников. *Клинический разбор в общей медицине*. 2024;5(7):74-82. DOI: 10.47407/kr2024.5.7.00p425
Orazov M.R., Kiseleva M.V., Pernay V.M. Pathogenesis of ovarian seromucinous borderline tumors. *Clinical review for general practice*. 2024;5(7):74-82. DOI: 10.47407/kr2024.5.7.00p425 (in Russian).
59. Оразов М.Р., Киселева М.В., Пернай В.М. Пограничные опухоли яичников у женщин репродуктивного возраста: диагностика, лечение. *Клинический разбор в общей медицине*. 2024;5(7):83-90. DOI: 10.47407/kr2024.5.7.00p424
Orazov M.R., Kiseleva M.V., Pernay V.M. Borderline ovarian tumors in women of childbearing age: diagnosis, treatment. *Clinical review for general practice*. 2024;5(7):83-90. DOI: 10.47407/kr2024.5.7.00p424 (in Russian).
60. Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Киселева М.В., Долгов Е.Д. Регенеративная медицина на экваторе женского здоровья и качества жизни: Роль микрофрагментированной стромально-васкулярной фракции адипозной ткани в современной регенеративной медицине. *Клинический разбор в общей медицине*. 2024;5(3):68-73. DOI: 10.47407/kr2023.5.3.00382
Orazov M.R., Radzinsky V.E., Kiseleva M.V., Dolgov E.D. Regenerative medicine at the equator of women's health and quality of life: the role of microfragmented stromal-vascular fraction of adipose tissue in modern regenerative medicine. *Clinical review for general practice*. 2024;5(3):68-73. DOI: 10.47407/kr2023.5.3.00382 (in Russian).
61. Киселева М.В., Лунькова М.Н., Егимбаев Р.И. Сохранение онкофертильности у онкологических больных. Собственный опыт. *Онкогинекология*. 2023;(4):72-6. DOI: 10.52313/22278710_2023_4_72
Kiseleva M.V., Lun'kova M.N., Egimbaev R.I. Fertility preservation in cancer patients. Own experience. *Oncogynecology*. 2023;(4):72-6. DOI: 10.52313/22278710_2023_4_72 (in Russian).
62. Киселева М.В., Замулаева И.А., Радзинский В.Е. и др. Новый метод лечения вульвовагинальной атрофии у пациенток с отягощенным онкологическим анамнезом. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2024;23(3):111-7. DOI: 10.20953/1726-1678-2024-3-111-117
Kiseleva M.V., Zamulaeva I.A., Radzinsky V.E., et al. New therapeutic approach to vulvovaginal atrophy in patients with a history of cancer. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2024;23(3):111-7. DOI: 10.20953/1726-1678-2024-3-111-117 (in Russian).
63. Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Каневцов В.В. и др. Молочные железы и комбинированная оральная контрацепция: сочетание эстетрола и дроспиренона (результаты клинических испытаний). *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. 2024;12(3):109-17. DOI: 10.33029/2303-9698-2024-12-3-109-117
Orazov M.R., Radzinsky V.E., Kanevtsov V.V., et al. Mammary glands and combined oral contraception: a combination of estetrol and drospirenone. Clinical trial results. *Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniya, obuchenie = Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training*. 2024;12(3):109-17. DOI: 10.33029/2303-9698-2024-12-3-109-117 (in Russian).
64. Пернай В.М., Киселева М.В., Оразов М.Р. Тактика ведения пациенток, страдающих пограничными опухолями яичников в репродуктивном периоде, по следам отечественных и международных рекомендаций. *Клинический разбор в общей медицине*. 2024;5(9):19-23. DOI: 10.47407/kr2024.5.9.00473
Pernay V.M., Kiseleva M.V., Orazov M.R. Management tactics for patients suffering from borderline ovarian tumors in their reproductive years: in the wake of domestic and international guidelines. *Clinical review for general practice*. 2024;5(9):19-23. DOI: 10.47407/kr2024.5.9.00473 (in Russian).
65. Киселева М.В., Оразов М.Р., Пернай В.М. Методы сохранения фертильности у больных с серозными пограничными опухолями яичников. *Клинический разбор в общей медицине*. 2024;5(3):82-7. DOI: 10.47407/kr2023.5.3.00376
Kiseleva M.V., Orazov M.R., Pernay V.M. Methods to preserve fertility in patients with serous borderline ovarian tumors. *Clinical review for general practice*. 2024;5(3):82-7. DOI: 10.47407/kr2023.5.3.00376 (in Russian).
66. Оразов М.Р., Киселева М.В., Пернай В.М. и др. Сохранение фертильности у пациенток с пограничными опухолями яичников. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. 2025;13(Спецвыпуск):94-101. DOI: 10.33029/2303-9698-2025-13-suppl-94-101
Orazov M.R., Kiseleva M.V., Pernay V.M., et al. Fertility preservation in patients with borderline ovarian tumors. *Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniya, obuchenie = Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training*. 2025;13(Suppl):94-101. DOI: 10.33029/2303-9698-2025-13-suppl-94-101 (in Russian).
67. Золотой стандарт профилактики, диагностики, лечения и реабилитации больных РМЖ (РООМ). М.; 2025. 257 с. DOI: 10.1158/1535-7163
The gold standard of prevention, diagnosis, treatment and rehabilitation of patients with breast cancer (ROOM). Moscow; 2025. 257 p. DOI: 10.1158/1535-7163 (in Russian).
68. Репродуктивное здоровье онкологических больных. В кн.: Онкология: учебник. Под ред. академика РАН А.Д. Каприна. М.: Молодая гвардия; 2025. С. 306-11. ISBN 978-5-235-05258-1
Reproductive health of cancer patients. In the book: *Oncology: textbook*. Ed. by Academician of the Russian Academy of Sciences A.D. Kaprin. Moscow: Molodaya Gvardiya; 2025. P. 306-11. ISBN 978-5-235-05258-1 (in Russian).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Киселева Марина Викторовна – д-р мед. наук, проф., зав. отделением онкогинекологии и опухолей молочной железы №2 МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии». E-mail: kismarvic@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8464-1726

Яговкина Ирина Александровна – аспирант отделения онкогинекологии и опухолей молочной железы №2 МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии».

Поступила в редакцию: 22.07.2025

Поступила после рецензирования: 23.07.2025

Принята к публикации: 24.07.2025

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Marina V. Kiseleva – Dr. Sci. (Med.), Full Prof., Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre. E-mail: kismarvic@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8464-1726

Irina A. Yagovkina – Graduate Student, Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre.

Received: 22.07.2025

Revised: 23.07.2025

Accepted: 24.07.2025