

Влияние химиотерапии на морфофункциональное состояние яичников и подходы к сохранению фертильности (обзор литературы)

А.А. Абрамкина, И.Ю. Макаров, Э.Э. Абрамкин, Н.В. Меньщикова

ФГБОУ ВО «Амурская государственная медицинская академия» Минздрава России, Благовещенск, Россия

АННОТАЦИЯ

На современном этапе в медицинской практике значительное место отводится раннему выявлению опухолей. Прогресс в качестве диагностики и лечения онкопациентов привел к увеличению среди них доли лиц молодого возраста и продолжительности жизни после терапии. Помимо прочих побочных эффектов, химиотерапия оказывает негативное воздействие на репродуктивную систему, что особенно актуально для пациенток детородного возраста. Кроме того, наблюдающаяся в последнее время тенденция к более позднему возрасту материнства делает вопрос фертильности актуальным для более широкого круга лиц с новообразованиями. Понимание рисков помогает специалистам выбрать оптимальную тактику ведения молодых пациенток с онкогематологической патологией, увеличивает шансы на сохранение их репродуктивного потенциала. Также изучение механизмов влияния химиотерапии на репродуктивную функцию позволяет разрабатывать и внедрять в практику методы, способные снижать гонадотоксический эффект противоопухолевой терапии без ущерба для ее эффективности.

Ключевые слова: химиотерапия, фертильность, яичники, вспомогательные репродуктивные технологии, овариальный резерв.

Образец цитирования: Абрамкина А.А., Макаров И.Ю., Абрамкин Э.Э., Меньщикова Н.В. Влияние химиотерапии на морфофункциональное состояние яичников и подходы к сохранению фертильности (обзор литературы) // Journal of Siberian Medical Sciences. 2026;10(2):130-146. DOI: 10.31549/2542-1174-2026-10-2-130-145

The impact of chemotherapy on the morphofunctional state of the ovaries and approaches to fertility preservation (literature review)

A.A. Abramkina, I.Yu. Makarov, E.E. Abramkin, N.V. Menshchikova

Amur State Medical Academy, Blagoveshchensk, Russia

ABSTRACT

Early detection of tumors is a significant priority in modern medical practice. Advances in diagnostics and treatment of cancer patients have led to an increase in the proportion of younger patients and in life expectancy after treatment. In addition to other side effects, chemotherapy has a negative impact on the reproductive system, which is especially relevant for women of childbearing age. Furthermore, the recent trend toward later motherhood makes the issue of fertility relevant for a wider range of cancer patients. Understanding the risks helps health professionals choose the optimal treatment strategy for young oncohematologic female patients and increases the chances of their fertility preservation. Also, the study of

Поступила в редакцию 12.02.2026
Прошла рецензирование 25.03.2026
Принята к публикации 30.04.2026

Автор, ответственный за переписку
Абрамкина Альбина Александровна: ФГБОУ ВО «Амурская государственная медицинская академия» Минздрава России. 675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 103
E-mail: albina_abramkina@mail.ru

Received 12.02.2026
Revised 25.03.2026
Accepted 30.04.2026

Corresponding author
Albina A. Abramkina: Amur State Medical Academy, 103, Gorkogo str., Blagoveshchensk, 675000, Russia.
E-mail: albina_abramkina@mail.ru

mechanisms by which chemotherapy affects reproductive function allows for the development and implementation of methods that can reduce the gonadotoxic effect of anticancer therapy without compromising its effectiveness.

Keywords: chemotherapy, fertility, ovaries, assisted reproductive technologies, ovarian reserve.

Citation example: Abramkina A.A., Makarov I.Yu., Abramkin E.E., Menshchikova N.V. The impact of chemotherapy on the morphofunctional state of the ovaries and approaches to fertility preservation (literature review). *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2026;10(2):130-146. DOI: 10.31549/2542-1174-2026-10-2-130-145

ВВЕДЕНИЕ

Согласно данным Московского научно-исследовательского онкологического института имени П.А. Герцена, в 2024 г. в Российской Федерации впервые выявлены 698 693 случая злокачественных новообразований (322 198 у мужчин и 376 495 у женщин). Показатель распространенности злокачественных новообразований в России в 2024 г. составил 2 948,6 на 100 тыс. населения, что выше уровня 2014 г. (2 252,4) на 30,9 %. Рост данного показателя обусловлен увеличением как заболеваемости и выявляемости, так и выживаемости онкологических больных [1].

Уже доказана возможность излечения ряда злокачественных новообразований путем использования противоопухолевых схем лечения, включающих сочетание препаратов с различным токсическим эффектом и механизмом действия: стероидные гормоны, антиметаболиты, противоопухолевые антибиотики, цитостатики, таргетные препараты и др. Прорыв, произошедший в качестве диагностики и лечения злокачественных новообразований, привел к началу терапии на ранних сроках, а также к снижению уровня смертности от онкологических заболеваний.

Гематологические новообразования не являются редкими и составляют 7–9 % в структуре злокачественных новообразований среди женского населения. Наиболее распространенными формами гематологических злокачественных новообразований, которые встречаются у девочек препубертатного возраста и молодых женщин, являются острый лимфобластный лейкоз, острый миелоидный лейкоз, неходжкинская лимфома и лимфома Ходжкина. Согласно статистике, уровень общей выживаемости онкогематологических пациенток составляет 86 % [2].

Несмотря на хорошие результаты лечения в целом, химиотерапия вызывает достаточное количество побочных эффектов, которые имеют как краткосрочный, так и отсроченный и даже необратимый характер и оказывают негативное

INTRODUCTION

According to the data from P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute, 698 693 cases of malignant neoplasms were newly diagnosed in the Russian Federation in 2024 (322 198 in men and 376 495 in women). The prevalence of malignant neoplasms in Russia in 2024 was 2 948,6 per 100 000, which is 30,9% higher than in 2014 (2 252,4). The increase in this indicator is due to the growth of both the incidence and detection rate, as well as the survival rate in cancer patients [1].

The potential for curing a number of malignant neoplasms has already been proven through the use of antitumor treatment regimens that include a combination of drugs with varying toxic effects and mechanisms of action: steroid hormones, antimetabolites, antitumor antibiotics, cytostatics, targeted agents, etc. Breakthrough in the diagnostics and treatment of malignant neoplasms have led to the initiation of therapy at earlier stages and a reduction in cancer mortality.

Hematological neoplasms are not uncommon, accounting for 7–9% of malignant neoplasms in the female population. The most common forms of hematological malignancies in prepubertal girls and young women are acute lymphoblastic leukemia, acute myeloid leukemia, non-Hodgkin's and Hodgkin's lymphomas. According to statistics, the overall survival rate for oncohematological female patients is 86% [2].

Despite favorable treatment outcomes in general, chemotherapy causes a number of side effects, including short-term, delayed, and even irreversible events, which negatively impact ovarian tissue. It is estimated that 70–75% of female cancer survivors desire to have children, and 80% of them experience decreased fertility. Despite understanding the importance of fertility preservation, the proportion of patients who receive detailed counseling on this matter ranges from 51 to 95%, with the proportion of patients using fertility preservation techniques being even lower [3].

Potential infertility due to cancer treatment leads to high level of psychological stress in young women

влияние в том числе и на ткань яичников. По имеющимся оценкам, 70–75 % женщин, перенесших рак, хотят иметь детей, а у 80 % из них наблюдается снижение фертильности. Несмотря на понимание важности сохранения детородной функции, доля пациентов, получающих подробную консультацию по этому поводу, составляет от 51 до 95 %, при этом доля пациентов, прибегающих к методам сохранения фертильности, еще ниже [3].

Потенциальное бесплодие вследствие лечения рака приводит к высокому уровню психологического стресса у молодых женщин с выявленным злокачественным новообразованием и нередко воспринимается также болезненно, как и сам диагноз, поскольку на момент его постановки многие из них еще не начали или не завершили реализацию своего репродуктивного потенциала.

Кроме того, исследование с участием более 3500 молодых женщин, у которых в детстве диагностирована злокачественная опухоль (лейкемия, опухоль центральной нервной системы, лимфома Ходжкина, неходжкинская лимфома, опухоль Вильмса, нейробластома, саркома мягких тканей, опухоль костей), показало значительное увеличение риска бесплодия в этой группе по сравнению с контрольной группой, что свидетельствует о том, что и в препубертатном периоде онкологическое лечение оказывает негативное влияние на репродуктивную систему женщины, хотя ранее считалось иначе [4].

С 2006 г. используется термин «онкофертильность», обозначающий возможность пациенток иметь детей после терапии онкозаболеваний и подчеркивающий важность и особый характер этой проблемы, решение которой предполагает объединение усилий специалистов разных областей, в первую очередь онкологов и репродуктологов, для помощи в сохранении детородной функции, столь уязвимой к химио- и лучевой терапии [5].

Для определения прогноза и тактики сохранения фертильности большое значение имеют возраст пациента, протокол лечения, тип и стадия злокачественного новообразования, зона хирургического вмешательства и лучевого воздействия, если таковые применяются. Учет этих факторов у женщин репродуктивного возраста увеличивает шансы принятия оптимального решения по сохранению и реализации их репродуктивного потенциала без существенного влияния на прогноз онкологического заболевания и с минимальными задержками в лечении.

with diagnosed malignancies and is often perceived as painful as the diagnosis itself, since at the time of its diagnosis, many of them have not yet begun or completed the realization of their reproductive potential.

Furthermore, a study among women who were diagnosed with a malignant tumor in childhood (leukemia, central nervous system tumor, Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphomas, Wilms' tumor, neuroblastoma, soft tissue sarcoma, bone tumor) showed a significant increase in the risk of infertility, suggesting that cancer treatment also has a negative impact on the female reproductive system during the prepubertal period, although this was previously believed to be the case [4].

Since 2006, the term “oncofertility” has been used, denoting the ability of patients to have children after cancer treatment and emphasizing the importance and special nature of this problem, the solution of which involves combining the efforts of specialists from in the different fields, primarily oncologists and fertility specialists, to help preserve fertility, which is so vulnerable to chemotherapy and radiation therapy [5].

The patient's age, treatment regimen, tumor type and stage, the site of surgical intervention and radiation exposure, if any, are of great importance in determining the prognosis and tactics for fertility preservation. Taking these factors into account in reproductive-aged women increases the chances of making an appropriate decision to preserve and realize the reproductive potential of patients without significantly affecting cancer prognosis and with minimal delays in treatment.

One of the key criteria for assessment of reproductive status is ovarian reserve (OR).

OR is the functional reserve of the ovaries that determines their ability to develop a healthy follicle containing a viable ovum and is assessed by the antral follicle count (AFC) (based on ultrasound imaging) and the level of anti-Müllerian hormone (AMH). OR reflects the number of follicles in the ovaries and depends on both physiological and pathological factors.

Physiological factors that determine OR primarily include the number of primordial follicle count in girl's ovaries at the onset of menstrual function. Naturally, this number ranges from 270 000 to 470 000 follicles, most of which are dormant. During each menstrual cycle, several follicles enter the maturation phase, but in the normal condition only one follicle reaches ovulation, while the rest activated follicles undergo atresia. Over the course of a woman's life, approximately 400–500 follicles

Одним из ключевых критериев оценки состояния репродуктивной системы является овариальный резерв (ОР).

ОР – это функциональный резерв яичников, который определяет способность последних к развитию здорового фолликула с полноценной яйцеклеткой и оценивается по количеству антральных фолликулов (КАФ) (по данным ультразвукового исследования (УЗИ)) и уровню антимюллерова гормона (АМГ). ОР отражает количество находящихся в яичниках фолликулов и зависит как от физиологических, так и от патологических факторов.

К физиологическим факторам, определяющим ОР, относится в первую очередь количество примордиальных фолликулов, находящихся в яичниках девочки к становлению менструальной функции. В норме оно составляет 270 000–470 000 фолликулов, большая часть которых находится в «дремлющем» состоянии. При каждом менструальном цикле в фазу созревания вступают несколько фолликулов, при этом в норме только один фолликул доходит до овуляции, а остальные активированные фолликулы подвергаются атрезии. На протяжении жизни у женщины до овуляции доходят около 400–500 фолликулов. Сам же фолликулогенез состоит из трех периодов.

Первый является гормон-независимым – в течение этого периода фолликулы растут до стадии вторичных. Эта стадия роста проходит в аваскулярной зоне и в условиях отсутствия гипофизарных гонадотропинов. К настоящему моменту не существует достоверных маркеров, отражающих показатели этой фазы.

Второй период – рост от стадии вторичного до стадии большого антрального фолликула (1–2 мм в диаметре). Этот период непосредственно зависит от уровня гипофизарных гонадотропинов, в первую очередь фолликулостимулирующего гормона (ФСГ). Этот период длится около 100–120 дней (3–4 менструальных цикла) и называется гормон-чувствительным. Фактором, отражающим состояние этой фазы, является АМГ. Как было сказано выше, это один из основных показателей функционального состояния яичников. Несмотря на то, что АМГ является лишь косвенным маркером, так как отражает количество растущих примордиальных фолликулов начиная с преантральной стадии до стадии больших антральных фолликулов, в настоящий момент не существует другого сывороточного маркера, напрямую отражающего количество примордиальных фолликулов. АМГ синтезируется

reach ovulation. Folliculogenesis itself consists of three periods.

The first is hormone-independent: during this period, follicles grow to the secondary stage. This stage occurs in the avascular zone and in the absence of pituitary gonadotropins. Currently, there are no reliable markers for assessment of this phase.

The second period is growth from the secondary follicle to the large antral follicle (1–2 mm in diameter). This period is directly dependent on the level of pituitary gonadotropins, primarily follicle-stimulating hormone (FSH). This period lasts approximately 100–120 days (3–4 menstrual cycles) and is called the hormone-sensitive period. AMH is a factor reflecting the state of this phase. As mentioned above, it is one of the main indicators of ovarian function. Although AMH is only an indirect marker, as it reflects the number of growing primordial follicles from the preantral stage to the large antral follicle stage, there is currently no other serum marker that directly reflects the primordial follicle count. AMH is synthesized by granulosa cells before the growth of antral follicles up to 8 mm in diameter. After the follicle becomes larger than 8 mm, the level of AMH decreases sharply, and aromatase and estrogen activity rises. In girl's ovaries, the first signs of AMH production appear during the prenatal period (32–36 weeks of pregnancy), and its blood levels slowly increase with age, peaking at 20–30 years of age. Afterward, the level of AMH gradually declines, reaching zero by menopause.

The third, hormone-dependent period begins at the end of the luteal phase of the menstrual cycle, when a group of antral follicles is formed. After regression of the corpus luteum and a decrease in estradiol, progesterone, and inhibin A levels, FSH production by the pituitary gland increases according to the feedback principle. Under its influence, antral follicles grow. Simultaneously, the granulosa cells of the antral follicles begin to produce inhibin B, which, in turn, suppresses FSH synthesis, that is necessary to prevent the simultaneous development of an excessive number of follicles. At the same time, the changing level of FSH also reduces inhibin B production. A complex but also balanced relationship between these hormones regulates the course of the hormone-dependent stage. Markers of this phase are FSH, estradiol, luteinizing hormone, as well as antral follicle count and ovarian volume, assessed by ultrasound imaging [6].

Thus, OR is determined by a woman's physiological characteristics and decreases with age. However, primordial follicle count can decrease more rapidly under the influence of exogenous factors, one of which

клетками гранулёзы до этапа роста антральных фолликулов – до 8 мм в диаметре. После того как фолликул становится больше 8 мм, уровень АМГ резко падает и возрастает активность ароматазы и эстрогенов. В яичниках девочки первые признаки продукции АМГ появляются в пренатальный период (32–36 нед беременности), и его уровень в крови медленно повышается с возрастом, достигая максимального в возрасте 20–30 лет, после чего постепенно снижается и к состоянию менопаузы достигает нуля.

Третий, гормонозависимый период начинается в конце лютеиновой фазы цикла, когда формируется группа антральных фолликулов. После регресса желтого тела и падения уровня эстрадиола, прогестерона и ингибина А, наблюдается увеличение продукции ФСГ гипофизом по принципу обратной связи. Под его воздействием происходит рост антральных фолликулов. Параллельно с этим процессом клетки гранулёзы антральных фолликулов начинают продуцировать ингибин В, который, в свою очередь, подавляет синтез ФСГ, что необходимо для предотвращения одновременного развития слишком большого количества фолликулов. В то же время меняющийся уровень ФСГ также снижает уровень выработки ингибина В. Сложное и вместе с тем сбалансированное соотношение этих гормонов регулирует течение гормонозависимой стадии. Маркерами этой фазы являются: ФСГ, эстрадиол, лютеинизирующий гормон, а также число антральных фолликулов и объем яичников, определяемые по результатам УЗИ [6].

Таким образом, ОР определяется физиологическими особенностями женщины и снижается с возрастом. Вместе с тем уменьшение числа примордиальных фолликулов может происходить быстрее под действием экзогенных факторов, одним из которых является противоопухолевая терапия. Особенно чувствительными показателями гонадотоксичности являются ФСГ, АМГ и КАФ [7].

ПРОБЛЕМА СОХРАНЕНИЯ ФЕРТИЛЬНОСТИ У ПАЦИЕНТОК ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ

S. Lie Fong et al. проанализировали показатели АМГ в сыворотке крови у 25 пациенток с онкогематологическими заболеваниями до и после химиотерапии. Установлено, что уровень АМГ у них значительно снижался по сравнению с таковым в контрольной группе. У 13 пациенток после полихимиотерапии, несмотря на восстановление менструального цикла, уровень АМГ

is anticancer therapy. FSH, AMH, and AFC are particularly reliable markers of gonadotoxicity [7].

THE PROBLEM OF FERTILITY PRESERVATION IN ONCOHEMATOLOGICAL FEMALE PATIENTS

Lie Fong et al. analyzed serum AMH in 25 patients with hematologic malignancies prior to and after chemotherapy. They found that AMH concentrations in these patients decreased significantly compared to those in the control group. In 13 patients, after multi-drug chemotherapy, despite the restoration of menstrual cyclicity, AMH levels were lower than in the control group, indicating a decrease in primordial follicle count [8].

Most chemotherapeutic drugs have a systemic, non-selective effect on cells with high mitotic activity, so their targets are both tumor tissue and healthy structures of the body, and in particular cells of the bone marrow, mucous membranes, hair follicles and the reproductive system.

Cytotoxic therapy causes atresia of primordial follicles, suppressing secretion of estradiol and inhibin B. This, in turn, contributes to increased FSH concentrations due to negative feedback. Elevated FSH levels cause excessive follicle recruitment and, consequently, increased drug-induced follicle apoptosis. Furthermore, the preservation of menstrual function after chemotherapy does not exclude the fact of ovarian damage. Partial loss of the primordial follicle reserve can lead to premature or early menopause. The number of oocytes determines both woman's fertility and ovary function. In the case of premature ovarian failure, typical menopausal symptoms may be presented in patients even before the onset of menstrual irregularities. A close relationship has been established between female sex hormone deficiency and vasomotor symptoms (hot flashes, sweating, chills), sleep disturbances and insomnia, vaginal dryness and burning, dyspareunia, dysuria, mood lability, depression, cognitive impairment, and decreased bone mineral density. There is also evidence of an increased risk of cardiovascular disease and visceral obesity. All of these factors negatively impact woman's health, psychoemotional state, and performance, demonstrating the significant influence of the ovaries on the female body as a whole, and not just on reproductive function [9].

In addition to the toxic effects on follicles, gonadotoxic therapy has also been shown to have negative impact on the ovarian stroma. In recent years, increasing research has demonstrated that the ovarian microenvironment largely determines their func-

был ниже, чем в контрольной группе, что свидетельствует о снижении пула примордиальных фолликулов [8].

Большинство химиотерапевтических препаратов оказывают системное неселективное действие на клетки с высокой митотической активностью, поэтому их мишенью являются как ткань опухоли, так и здоровые структуры организма, и в особенности клетки костного мозга, слизистых оболочек, волосяных фолликулов и репродуктивной системы.

При цитотоксической терапии происходит атрезия первичных фолликулов, что ведет к снижению секреции эстрадиола и ингибина В. Это, в свою очередь, способствует повышению концентрации ФСГ вследствие отрицательной обратной связи. Повышенный уровень ФСГ вызывает избыточный рекрутинг фолликулов и соответственно их усиленную гибель под действием препаратов. Более того, сохранение менструальной функции после химиотерапии не отрицает факта повреждения яичников. Частичная потеря резерва примордиальных фолликулов может привести к преждевременной или ранней менопаузе. От количества ооцитов зависит не только фертильность женщины, но и функциональное состояние яичников. При развитии преждевременной недостаточности яичников типичные симптомы менопаузы могут наблюдаться у пациенток еще до начала нарушений менструального цикла. Установлена тесная взаимосвязь между дефицитом женских половых гормонов и вазомоторными симптомами (приливы жара, потливость, ознобы), нарушениями сна и бессонницей, сухостью и жжением во влагалище, диспареунией, дизурией, лабильностью настроения, депрессией, расстройствами когнитивной функции и снижением минеральной плотности костной ткани. Также имеются данные о повышенном риске сердечно-сосудистых заболеваний и висцерального ожирения. Все эти факторы негативно отражаются как на здоровье женщины, так и на ее психоэмоциональном состоянии и работоспособности, что свидетельствует о существенном влиянии яичников на женский организм в целом, а не только на репродуктивную функцию [9].

Помимо токсического воздействия на фолликулы, также выявлено негативное влияние гонадотоксичной терапии на строму яичников. В последние годы все больше исследований свидетельствуют о том, что микроокружение яичников во многом определяет их функциональный потенциал. Внеклеточный матрикс обеспечивает

титуальную резервуар. Экстраклеточный матрикс (ECM) способствует развитию фолликулов и запускает внутриклеточные сигнальные пути, участвующие в поддержании гомеостаза и регуляции формирования, роста, и овуляции. ECM содержит примерно 46 основных матричных белков и 39 белков, участвующих в стромальном перестроении и регуляции. Овариальные стромальные клетки относятся к различным субпопуляциям, основными из которых являются фибробластоподобные клетки, которые составляют большинство стромальных клеток, эпителиальноподобные клетки, и нейроноподобные клетки. По мере развития фолликулов, некоторые клетки из фибробластной субпопуляции трансформируются в текальные клетки и миофибробласты. Первые поддерживают целостность фолликулярной структуры, синтезируют андрогены, и регулируют пролиферацию и апоптоз клеток гранулозы. Последние производят ECM и участвуют в формировании капилляров. Кроме того, овариальные стромальные клетки синтезируют цитокины. Стромальный фактор-1 (SDF-1/CXCL12) и его рецептор, CXCR4, были обнаружены в овариальной строме и фолликулах. Мышь с мутацией в SDF-1 показала задержку миграции и уменьшение количества примордиальных фолликулов [10]. В фолликулярной жидкости женщин, проходящих *in vitro* оплодотворение, показатели восстановления ооцитов показали прямую корреляцию с концентрацией SDF-1 [11]. Результаты этих исследований указывают на значительную роль SDF-1 в овуляции и созревании фолликулов.

Микроокружающие клетки также синтезируют костноморфогенетические белки 4 и 7, которые играют ключевую роль в стимуляции фолликулярного роста и выживания. Кроме того, они влияют на клетки гранулозы, в частности регулируя выработку эстрадиола и прогестерона и подавляя апоптоз, ингибируя высвобождение DNase [12].

Было обнаружено, что овариальные стромальные клетки производят лейкоингибирующий фактор (LIF), который влияет на фолликулогенез и овуляцию и имплантацию эмбриона. Vagnini et al. показали, что концентрация LIF снижена у пациенток с синдромом поликистозных яичников, а частота мутаций в *LIF* геноме у женщин с бесплодием значительно выше, чем у фертильных женщин [13]. Масс-спектрометрия человеческого фолликулярного жидкостного стромального происхождения выявила 97 белков, связанных со стрессом, регуляцией апоптоза, и имплантацией эмбриона [14].

Кровь и лимфатические сосуды являются еще одним важным компонентом овариальной стромы. Поддержание фолликулярной сосудистой сети и обеспечение адекватного кровоснабжения являются важными для доминирования фолликулов, овуляции, и формирования желтого тела. Повреждение эндотелиальных клеток или формирование неадекватной капиллярной сети приводит к атрезии или апоптозу фолликулярных клеток.

развитие фолликулов и запускает внутриклеточные сигнальные пути, вовлеченные в поддержание гомеостаза, регуляцию формирования, роста и овуляции фолликулов. Внеклеточный матрикс насчитывает порядка 46 основных матриксных белков и 39 белков, участвующих в перестройке и регуляции стромы. Стромальные клетки яичников принадлежат к различным популяциям, основные из них – фибробластоподобные, составляющие основную часть стромальных клеток, эпителиальноподобные и нейроподобные. По мере развития фолликулов часть клеток из семейства фибробластов трансформируется в тека-клетки и миофибробласты. Первые поддерживают целостность структуры фолликула, синтезируют андрогены, регулируют пролиферацию и апоптоз клеток гранулёзы. Вторые продуцируют внеклеточный матрикс и участвуют в формировании капилляров. Помимо этого, клетки стромы яичников синтезируют цитокины. В строме и фолликулах яичников обнаружен стромальный фактор роста-1 (SDF-1/CXCL12) и его рецептор – CXCR4. У мышей с мутацией SDF-1 наблюдалась задержка миграции и уменьшение пула примордиальных фолликулов [10]. В фолликулярной жидкости женщин в ходе процедуры экстракорпорального оплодотворения скорость извлечения ооцитов показала прямую корреляцию с концентрацией SDF-1 [11]. Результаты данных исследований свидетельствуют о большом значении SDF-1 для процесса овуляции и развития фолликулов.

Также клетками микроокружения синтезируются костные морфогенетические белки 4 и 7, которые играют важную роль в стимуляции роста фолликулов и их выживаемости. Помимо этого, они влияют на клетки гранулёзы, а именно регулируют выработку эстрадиола и прогестерона, подавляют апоптоз за счет торможения высвобождения ДНКазы [12].

Установлено, что стромальные клетки яичников вырабатывают лейкемия-ингибирующий фактор (LIF), который влияет как на фолликулогенез, так и на овуляцию и имплантацию эмбриона. L.D. Vagnini et al. показали, что концентрация LIF снижена у пациенток с синдромом поликистозных яичников, а частота мутаций гена *LIF* у женщин с бесплодием значительно выше, чем у женщин без такого диагноза [13]. При масс-спектрометрических исследованиях стромальных клеток фолликулярной жидкости человека выявлено 97 белков, связанных с реакцией на стресс, с регуляцией апоптоза и имплантацией эмбриона [14].

To date, the function of the lymphatic system in the ovaries has not been definitively determined, but it appears to play a key role in maintaining the fluid balance and facilitating hormone transport. The primary mechanism of lymphangiogenesis regulation is the VEGFC/VEGFR3 signaling pathway, where vascular endothelial growth factor type C (VEGF-C) binds to its receptor (VEGFR3). A mouse model has demonstrated that VEGFR3 antagonists effectively prevent lymphangiogenesis of mature ovarian follicles. Impaired lymphatic system formation in ovarian tissue during the experiment resulted in a decrease in the number of secondary follicles, a decrease in pregnancy rates, a slowdown in fetal growth, and an increase in the number of miscarriages [15].

According to the literature, fibrosis is one of the main common effects of chemotherapy on the ovarian stroma. Under the influence of chemotherapeutics, stromal cells proliferate and differentiate into myofibroblasts, which begin to excessively synthesize extracellular matrix components, collagen types I and III, fibronectin, CTGF, α -SMA, etc. Ovarian fibrosis leads to changes in its mechanical properties, thereby impairing the conditions for normal follicular development. Among other things, chemotherapy leads to a decrease in vascular density, an increase in the level of proinflammatory cytokines, immune cell infiltration, and excessive production of reactive oxygen species (ROS), which also contributes to ovarian degeneration and atrophy. Oxidative stress is characterized by ROS hyperproduction and/or weakening of antioxidant defense. On the one hand, ROS operate as signaling molecules that promote follicle growth, ovulation, and corpus luteum formation; on the other hand, in the case of imbalance between free radicals and antioxidants, oxidative stress develops, which leads to follicular atresia and a decrease in the number and quality of oocytes.

Another side effect of anticancer drugs is accelerated cellular senescence, including in ovarian tissue. Senescent cells begin to produce numerous proinflammatory factors, chemokines, and growth factors. The accumulation of senescent cells leads to cell cycle arrest, creates a pro-inflammatory environment, and limits regenerative capacity [16, 17].

The antiangiogenic effects of chemotherapy contribute to inadequate nutrition and damage to the cells of microenvironment, which ultimately leads to apoptosis and degeneration of some of them.

Drugs with high gonadotoxicity include: alkylating agents, nitrogen isothiocyanates, cyclophosphamide, melphalan, chlorambucil, nitrosourea derivatives, disulfonic acid esters, methylhydrazine deriva-

Другим важным компонентом стромы яичников являются кровеносные и лимфатические сосуды. Поддержание фолликулярной сосудистой сети и обеспечение достаточного кровоснабжения необходимо для установления фолликулярного доминирования, процесса овуляции и формирования желтого тела. При повреждении эндотелиальных клеток сосудов или при недостаточном формировании капиллярной сети происходит атрезия или гибель фолликулов.

К настоящему времени функция лимфатической системы в яичниках окончательно не определена, но, по всей видимости, она играет ведущую роль в поддержании баланса жидкости и способствует транспортировке гормонов. Основным механизмом, регулирующим лимфангиогенез, является сигнальный путь VEGFC/VEGFR3, в котором фактор роста эндотелия сосудов типа С (VEGF-C) связывается со своим рецептором (VEGFR3). На модели мышей показано, что антагонисты VEGFR3 эффективно предотвращают лимфангиогенез зрелых фолликулов в яичниках. Нарушение формирования лимфатической системы в ткани яичников в эксперименте привело к уменьшению количества вторичных фолликулов, снижению частоты наступления беременности, замедлению роста плода и увеличению числа аборт [15].

По данным литературы, фиброз является одним из основных распространенных эффектов химиотерапии, оказываемых на строму яичников. Под воздействием химиопрепаратов клетки стромы пролиферируют и дифференцируются в миофибробласты, которые начинают чрезмерно синтезировать компоненты внеклеточного матрикса, коллаген I и III типов, фибронектин, CTGF, α -SMA и др. Фиброзирование яичника приводит к изменению его механических свойств, нарушая тем самым условия для нормального развития фолликулов. Помимо прочего химиотерапия приводит к снижению плотности сосудов, повышению уровня провоспалительных цитокинов, инфильтрации иммунными клетками и избыточной выработке активных форм кислорода (АФК), что также способствует дегенерации и атрофии яичников. Окислительный стресс характеризуется гиперпродукцией АФК и/или ухудшением антиоксидантной защиты. С одной стороны, АФК функционируют как сигнальные молекулы, способствующие росту фолликулов, овуляции и формированию желтого тела; с другой – при нарушении баланса между свободными радикалами и антиоксидантами развивается окислительный стресс, который приводит к атре-

tives, triazine; with moderate gonadotoxicity: platinum complexes (cisplatin, carboplatin), anthracycline antibiotics (doxorubicin); with low gonadotoxicity: folic acid antagonists (methotrexate), pyrimidine antagonists, actinomycins (vincristine).

One of the common treatment regimens for lymphomas is CHOP and its modification R-CHOP, including doxorubicin, cyclophosphamide, vincristine, prednisolone, and all of the above plus rituximab, respectively.

Below, the drugs used in the CHOP and R-CHOP regimens are examined more thoroughly.

Cyclophosphamide (CP) is a drug with significant gonadotoxicity, used in many treatment regimens. As an alkylating agent, CP does not affect the cell cycle, leading to the development of oxidative stress in all tissues. In the ovaries, CP can destruct the follicular subpopulation, causing primary ovarian insufficiency (POI), which is closely associated with the development of the CP-induced ferroptosis in granulosa cells, and fibrosis of the ovarian cortex [18].

Ferroptosis is a form of programmed cell death in which essentials are excessive accumulation of free iron molecules and the associated process of reactive oxygen production, which damages the cellular proteins and lipids, triggering apoptosis, since the cell cannot utilize iron and oxygen.

Doxorubicin belongs to a group of antitumor antibiotics called anthracyclines. It induces cellular senescence in ovarian tissue, as evidenced by DNA damage, hyperactivation of primordial follicles, increased apoptosis, and oxidative stress.

Administration of a clinically significant dose of doxorubicin (10 mg/kg) to 8-week-old mice resulted in decreased body weight, ovarian weight, and the ratio of ovarian weight to body weight. Irregular menstrual cycles were observed compared to the control group receiving saline. Mice from the doxorubicin group also demonstrated significantly decreased AMH and estrogen levels, while serum FSH levels, on the contrary, were increased which, taken together, indicate the decline in ovarian reserve. These findings are confirmed by a reduction in the number of primordial, primary, secondary, and antral follicles, along with a simultaneous increase in the number of interstitial glands, as observed during morphological study.

To assess doxorubicin-induced cellular senescence, expression of the enzyme SA-beta-gal (senescence-associated β -galactosidase) was analyzed. The reaction to SA- β -gal was positive. Immunohistochemical staining of cyclin-dependent kinase inhibitors p16 and p21 also showed results suggesting cellular senescence [19].

зии фолликулов, снижению количества и качества ооцитов.

Другим побочным эффектом противоопухолевых препаратов является ускоренное клеточное старение, в том числе и в ткани яичников. Стареющие клетки начинают вырабатывать множество провоспалительных факторов, хемокинов и факторов роста. Накопление стареющих клеток приводит к остановке клеточного цикла, создает провоспалительную среду и ограничивает регенераторную способность [16, 17].

Антиангиогенные эффекты химиотерапии способствуют недостаточному питанию и повреждению клеток микроокружения, что в итоге приводит к апоптозу и дегенерации части из них.

К препаратам с высокой гонадотоксичностью относят: алкилирующие агенты, азотистые изотиоцианаты, циклофосфамид, мелфалан, хлорамбуцил, производные нитрозомочевины, эфиры дисульфоновых кислот, дериваты метилгидразина, триазин; со средней гонадотоксичностью: комплексные соединения платины (цисплатин, карбоплатин), антрациклиновые антабиотики (доксорубин); с низкой гонадотоксичностью: антагонисты фолиевой кислоты (метотрексат), антагонисты пиримидина, актиномицины (винкристин).

Одной из распространенных схем лечения лимфом является СНОР и ее модификация R-СНОР, включающие в себя доксорубин, циклофосфамид, винкристин, преднизолон и всё вышеперечисленное плюс ритуксимаб соответственно.

Рассмотрим препараты схем СНОР и R-СНОР более подробно.

Циклофосфамид (ЦФ) является одним из препаратов с выраженной гонадотоксичностью, который используется во многих протоколах лечения. Будучи алкилирующим агентом, ЦФ не оказывает влияния на клеточный цикл, что приводит к развитию окислительного стресса во всех тканях. В яичниках ЦФ может разрушать фолликулярный пул, вызывая первичную недостаточность яичников (ПНЯ), что тесно связано с развитием процессов ферроптоза в гранулёзных клетках и фиброза кортикального слоя яичников, запускаемых данным препаратом [18].

Ферроптоз – это форма программируемой гибели клеток, в которой ключевую роль играет избыточное накопление молекул свободного железа и связанный с ним процесс выработки активного кислорода, который повреждает белки и липиды клетки, что и приводит к запуску про-

Vincristine is an alkaloid of *Catharanthus roseus*, former *Vinca rosea*, belonging to cytostatic chemotherapeutic agents.

An experimental model of vincristine exposure *in vitro* and *in vivo* in mice confirmed the presence of negative effects of this drug, namely: *in vitro* experiments showed impaired oocyte maturation, spindle assembly defects, SAC activation, oxidative stress, mitochondrial dysfunction, and early apoptosis. *In vivo*, vincristine caused aneuploidy, led to a decrease in the ability of oocytes to bind to spermatozoa, and also contributed to a decrease in the number of cortical granules in the cortical layer of mouse oocytes, which indicates both meiotic arrest and a decrease in oocyte quality [20].

Rituximab is an antitumor agent belonging to the monoclonal antibody family. It is a synthetic (genetically engineered) chimeric mouse/human monoclonal antibody that specifically binds to the CD20 antigen, located on the surface of normal and malignant B lymphocytes. Animal studies have shown no effects of rituximab on the reproductive system.

There are a number of methods for fertility preservation that have proven their effectiveness and offer a chance to preserve the fertility of cancer patients. However, not all of them are able to stop accelerated menopause and have a number of limitations. The main approaches to fertility preservation in cancer patients are pharmacological ovarian protection and assisted reproductive technologies.

Pharmacological strategies for ovarian protection:

1. Oral contraceptives (OC).

A study of the use of oral contraceptives during chemotherapy showed both the absence of a protective effect on ovarian tissue and an increased risk of thromboembolic complications.

A study by Longhi et al. analyzed the data from two groups of patients receiving high-dose chemotherapy. The first group (31 female patients) had oral contraceptives included in their treatment regimen. The second group (90 female patients) received chemotherapy without OC. Early menopause caused by chemotherapy occurred in 3 of 19 postpubertal patients receiving OC and in 3 of 71 postpubertal patients in the group without OC. In the OC group, 2 cases of thrombophlebitis were recorded [21].

2. Gonadotropin-releasing hormone agonists (GnRH-a).

It was found that during prepubertal period the ovaries are more resistant to cytostatic drugs compared to the ovaries of adult women. For this reason,

граммы гибели, поскольку клетка не может утилизировать железо и кислород.

Доксорубин относится к группе противоопухолевых антибиотиков антрациклинового ряда. Вызывает старение клеток в ткани яичников, о чем свидетельствуют выявленные в ходе исследований повреждения ДНК, чрезмерная активация примордиальных фолликулов, усиление апоптоза и окислительного стресса.

При введении 8-недельным мышам клинически значимой дозы доксорубина (10 мг/кг) зафиксировано снижение массы тела, массы яичников и отношения массы яичников к массе тела. Регистрировался нерегулярный менструальный цикл по сравнению с контрольной группой, получавшей физиологический раствор. Также у группы, получавшей инъекции доксорубина, значительно снизился уровень АМГ и эстрогена, а уровень ФСГ в сыворотке крови, наоборот, вырос, что в совокупности свидетельствует о снижении овариального резерва. Подтверждением этого факта служит обнаруженное при морфологическом исследовании сокращение числа примордиальных, первичных, вторичных и антральных фолликулов с одновременным увеличением количества атретических тел.

Для оценки клеточного старения, обусловленного доксорубином, анализировали экспрессию фермента SA- β -gal (ассоциированная со старением β -галактозидаза). Реакция на SA- β -gal была положительной. Иммуногистохимическое окрашивание ингибиторов циклинзависимых киназ p16 и p21 также показало результаты, свидетельствующие о клеточном старении [19].

Винкристин – алкалоид барвинка розового, относится к цитостатическим химиотерапевтическим средствам.

Экспериментальная модель воздействия винкристина *in vitro* и *in vivo* у мышей подтвердила наличие негативных эффектов данного препарата, а именно: *in vitro* выявлены нарушение созревания ооцитов, дефекты в сборке веретена деления, активация SAC, окислительный стресс, митохондриальная дисфункция и ранний апоптоз. *In vivo* винкристин вызывал анеуплоидию, приводил к снижению способности ооцитов к связыванию со сперматозоидами, а также способствовал уменьшению количества кортикальных гранул в кортикальном слое ооцитов мышей, что свидетельствует как об остановке мейоза, так и о снижении качества ооцитов [20].

Ритуксимаб – противоопухолевое средство из группы моноклональных антител. Представ-

а number of experiments have been aimed at modeling the state of the female reproductive system before menarche.

The main purpose of including GnRH-a in chemotherapy regimens is temporary drug-induced ovarian suppression.

When this hormone is used, hypoestrogenism is observed, which contributes to reduced blood flow in the ovarian tissue. Increased perfusion, in turn, reduces the penetration of chemotherapeutics into the ovaries. Furthermore, GnRH-a reduces FSH levels, thereby preventing the chemotherapy-induced enhanced recruitment of follicles [22].

A direct effect of GnRH-a on the ovaries in the form of suppression of apoptosis is also suggested. Female gonads contain GnRH receptors, the activation of which inhibits apoptosis [23].

Three major phase III randomized controlled trials (POEMS–SWOG/So230, PROMISE-GIM6, and OPTION) demonstrated a statistically significant decrease in the incidence of premature ovarian insufficiency and a significant increase in pregnancy rates in the GnRH-a-treated groups [24–26].

Available data indicate a significant advantage for patients receiving GnRH-a in terms of ovarian function and fertility preservation. However, the use of this hormone does not completely exclude the development of gonadotoxic chemotherapy-induced infertility and the need for assisted reproductive technologies [27].

3. GnRH antagonists (GnRH-an).

There are very few studies evaluating the protective effect of these drugs. It is assumed that the combination of these drugs with GnRH-a provides a more reliable and prolonged reduction in gonadotropin production [28].

The use of GnRH-an also facilitates ovarian desensitization prior to gonadotoxic therapy. Since protocols for the management of these patients often include preliminary gamete/embryo cryopreservation, ovarian stimulation is used to increase the number of oocytes harvested, making them more sensitive to toxic effects. Administration of GnRH-an for 3–4 days from the time of ovarian puncture facilitated rapid resolution of ovarian hyperstimulation syndrome [29].

It should be noted that there is currently insufficient data on the effect of GnRH-an on the fertility of cancer patients.

ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES

Currently, the most common method of fertility preservation in the treatment of oncological diseases

ляет собой синтетические (генно-инженерные) химерные моноклональные антитела мыши/человека, которые специфически связываются с антигеном CD20, который находится на поверхности нормальных и малигнизированных В-лимфоцитов. Исследования на животных не выявили влияния ритуксимаба на органы репродуктивной системы.

Существует ряд методов сохранения репродуктивной функции, которые доказали свою эффективность и дают шанс сохранить фертильность онкопациентов. В то же время не все они способны остановить ускоренную менопаузу и имеют ряд ограничений. Основными направлениями поддержания онкофертильности являются фармакологическая защита яичников и вспомогательные репродуктивные технологии.

Фармакологическая защита яичников:

1. Оральные контрацептивы (ОК).

Изучение применения ОК при химиотерапии показало не только отсутствие протективного влияния на ткань яичников, но и увеличение рисков тромбоэмболических осложнений.

В исследовании A. Longhi et al. проанализированы данные двух групп пациенток, получавших высокодозную химиотерапию. Первой группе (31 пациентка) в схему лечения включили прием ОК. Вторая группа (90 пациенток) получала химиотерапию без ОК. Ранняя менопауза, вызванная химиотерапией, наступила у 3 из 19 пациенток в постпубертатном периоде, получавших ОК, и у 3 из 71 пациентки в постпубертатном периоде из группы без ОК. В группе с приемом ОК зарегистрировано 2 случая тромбофлебита [21].

2. Агонисты гонадотропин-рилизинг гормона (а-ГнРГ).

Выявлено, что яичники в препубертатном возрасте более устойчивы к действию цитостатических препаратов по сравнению с яичниками взрослых женщин. По этой причине ряд экспериментов был направлен на моделирование состояния женской репродуктивной системы перед менархе.

Основная цель включения а-ГнРГ в схемы химиотерапии заключается во временной медикаментозной супрессии яичников.

При применении данного гормона наблюдается гипострогения, способствующая снижению кровотока в тканях яичников. Снижение перфузии, в свою очередь, уменьшает проникновение химиопрепаратов в яичники. Кроме того, а-ГнРГ снижают уровень ФСГ, предотвращая тем самым усиленный рекрутинг фолликулов, развивающийся под действием химиопрепаратов [22].

is cryopreservation – freezing at low temperatures: a) embryos after *in vitro* fertilization; b) oocytes; c) ovarian tissue [30].

1. Embryo cryopreservation prior to gonadotoxic antitumor treatment has shown the best results in preserving genetic material, as evidenced by the high survival rate of embryos after thawing, amounting to >95%, using the method of vitrification [31]. However, this method is not widely accessible due to following reasons: the need to delay chemotherapy for the procedure; hormone-dependent tumor, in which hormonal stimulation can lead to progression of tumor growth; immaturity of the reproductive system; absence of a partner and unwillingness to use donor sperm.

2. Oocyte cryopreservation may be the only feasible method for the preservation of genetic material in women who are unpartnered at the time of cancer diagnosis. This technique was experimental for a long time, but technological advances and experience have reduced the loss of material during thawing, making it possible to move this procedure into clinical routine. There are reports of over 900 children born after oocyte cryopreservation. No significant differences in health have been reported between these children and children conceived naturally. However, this fertility preservation technique has a significant drawback: a low pregnancy rate [32].

3. Ovarian tissue cryopreservation and transplantation. In 2019, the American Society for Reproductive Medicine moved this method from experimental due to accumulating data on the safety of obtaining, freezing, and subsequent orthotopic ovarian tissue transplantation.

The procedure involves laparoscopic or laparotomic extraction of ovarian cortical tissue before the administration of gonadotoxic drugs. Experts from the PanCareLIFE and the International Guideline Harmonization Group agree that the technical risks associated with ovarian tissue resection are minimal and similar to those associated with any laparoscopic procedure. Furthermore, this procedure can be performed simultaneously with other surgical procedures. The obtained ovarian tissue is minced and cryopreserved using one of two methods: slow freezing or vitrification. The first method has become more wide-spread and has demonstrated the best results in terms of live birth rates. However, there are a number of challenges in implementing this procedure into standard protocols. When using this method, approximately two-thirds of immature follicles survive, most of which retain their normal morphology. However, electron microscopy reveals damage to mitochondria, cell membranes, and the for-

Также предполагается и прямое воздействие а-ГнРГ на яичники в виде угнетения апоптоза. В женских гонадах имеются рецепторы ГнРГ, активация которых тормозит апоптоз [23].

Три крупных рандомизированных контролируемых исследования III фазы (POEMS–SWOG/S0230, PROMISE-GIM6 и OPTION) продемонстрировали статистически значимое снижение частоты преждевременной недостаточности яичников и значительное увеличение частоты наступления беременности в группах, получавших а-ГнРГ [24–26].

Имеющиеся данные свидетельствуют о значительном преимуществе пациенток, получавших а-ГнРГ, для функции яичников и сохранения фертильности. В то же время применение данного гормона полностью не исключает возможность развития бесплодия вследствие приема гонадотоксичных химиопрепаратов, как и необходимости использования вспомогательных репродуктивных технологий [27].

3. Антагонисты ГнРГ (ан-ГнРГ).

Работ, в которых оценивается защитное действие этих препаратов, крайне мало. Предполагается, что комбинация этих препаратов с а-ГнРГ обеспечивает более надежное и пролонгированное снижение продукции гонадотропина [28].

Применение ан-ГнРГ также способствует десенситизации яичников перед проведением гонадотоксичной терапии. Так как нередко протоколы ведения пациенток включают предварительное сохранение гамет/эмбрионов, для увеличения количества подлежащих забору ооцитов используют стимуляцию яичников, что делает их более чувствительными к токсическим эффектам. Введение ан-ГнРГ с момента пункции яичников в течение 3–4 дней способствовало быстрому купированию синдрома гиперстимуляции яичников [29].

Следует отметить, что в настоящее время недостаточно данных о влиянии ан-ГнРГ на фертильность онкопациенток.

ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ РЕПРОДУКТИВНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

В настоящее время наиболее распространенным методом сохранения фертильности при лечении онкологических заболеваний является криоконсервация – заморозка при низких температурах: а) эмбрионов после экстракорпорального оплодотворения; б) ооцитов; в) ткани яичников [30].

1. Криоконсервация эмбрионов до проведения гонадотоксического противоопухолевого лече-

ния cytoplasmic vacuoles in these follicles, which indicates the imperfection of existing methods and the need for their further optimization. The second method involves the use of high concentrations of cryoprotectants for ultra-rapid freezing, which, in turn, prevents the formation of ice crystals, reducing the risk of mechanical damage to cells. Shi et al. performed a meta-analysis to compare the effectiveness of vitrification and slow freezing. Both methods demonstrated comparable results in terms of the density and morphology of primordial follicles. However, vitrification showed superior results in terms of preserving the integrity of ovarian DNA and stroma. At the same time, the wide-spread implementation of this method is hampered by the need to use high concentrations of cryoprotectants, which necessitates the search for a precisely calculated short exposure time to avoid detrimental effects on the cells. To date, no generally accepted protocol for vitrification of ovarian tissue has been developed [33].

Also, autotransplantation of ovarian tissue in cancer patients, despite its potential, gives serious causes for concern among specialists due to the possibility of ovarian tissue contamination by malignant cells in the case of ovarian carcinomas or malignant neoplasms that can metastasize to the ovaries (stomach, breast, and colon cancer). According to several studies, meta-analyses, and systematic reviews, all types of ovarian cancer and leukemias are absolute contraindications to this procedure due to the high risk of tumor recurrence. In malignant neoplasms that can metastasize to the ovaries, autotransplantation of ovarian tissue has a moderate risk and is debatable [34].

CONCLUSION

The relevance of studying oncofertility is growing as the quality of diagnosis and treatment of cancer female patients improves. This is due to the rising proportion of female patients with tumors detected at an earlier age and an increased life expectancy after anti-cancer therapy. Simultaneously, modern lifestyles are forcing many women to postpone having children. Currently, no methods have been found to protect follicles from effects of gonadotoxic chemotherapy, and fertility preservation in cancer female patients is largely achieved through assisted reproductive technologies, which are quite advanced, although they have a number of limitations. This indicates the need to search for possible methods of protecting the reproductive system during chemotherapy.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

ния показала лучшие результаты в сохранении генетического материала, что подтверждается высоким уровнем выживаемости эмбрионов после оттаивания, составляющим >95 %, при использовании метода витрификации [31]. Однако этот метод доступен не всем по следующим причинам: необходимость отсрочить химиотерапию для проведения процедуры; гормонозависимый тип опухоли, при котором стимуляция гормонами может привести к прогрессированию опухолевого роста; незрелость репродуктивной системы; отсутствие партнера, а также нежелание использовать донорскую сперму.

2. Криоконсервация ооцитов может оказаться единственным возможным методом сохранения генетического материала у женщин, не имеющих партнера на момент постановки диагноза онкологического заболевания. Длительное время эта методика была экспериментальной, однако совершенствование технологии и накопление опыта способствовало уменьшению потери материала при размораживании и позволило перевести эту процедуру в разряд клинических. Есть отчеты о рождении более 900 детей после криоконсервации ооцитов. Причем у таких детей и детей, зачатых естественным путем, не зарегистрировано существенных различий в состоянии здоровья. В то же время у данной методики сохранения фертильности имеется существенный недостаток – низкая частота наступления беременности [32].

3. Криоконсервация и трансплантация ткани яичников. В 2019 г. Американское общество репродуктивной медицины перенесло этот метод из разряда экспериментальных в связи с накоплением данных о безопасности получения, замораживания и последующего проведения ортотопической трансплантации ткани яичников.

Процедура предполагает лапароскопическое или лапаротомическое извлечение кортикальной ткани яичников перед введением гонатотоксичных препаратов. Эксперты проекта PanCare-LIFE и International Guideline Harmonization Group сходятся во мнении, что технические риски, связанные с резекцией ткани яичников, минимальны и аналогичны рискам, связанным с любой лапароскопической процедурой. Кроме того, данную процедуру можно провести параллельно с другой хирургической операцией. После получения ткань яичников измельчают и подвергают криоконсервации одним из двух способов: путем медленной заморозки или витрифи-

кации. Первый способ получил более широкое распространение и показал наилучшие результаты в плане количества живорождений. Одновременно с этим имеется ряд сложностей для внедрения этой процедуры в стандартные протоколы. При использовании этого метода выживает примерно 2/3 незрелых фолликулов, большинство из которых сохраняют своё нормальное морфологическое строение. Тем не менее при электронной микроскопии в этих фолликулах выявляются повреждения митохондрий, клеточных мембран и образование цитоплазматических вакуолей, что свидетельствует о несовершенстве существующих методов и необходимости их дальнейшей оптимизации. Второй способ предполагает использование высоких концентраций криопротекторов для сверхбыстрого замораживания, что, в свою очередь, предотвращает образование кристаллов льда, снижая риск механического повреждения клеток. Q. Shi et al. провели мета-анализ, чтобы сравнить эффективность витрификации и медленного замораживания. Оба метода продемонстрировали сопоставимые результаты относительно плотности и морфологии примордиальных фолликулов. Однако в отношении сохранения целостности ДНК и стромы яичников витрификация показала лучшие результаты. Тем не менее внедрению этого метода в широкую практику препятствует необходимость использования высоких концентраций криопротекторов, что предполагает поиск точно рассчитанного короткого времени воздействия во избежание пагубного влияния на клетки. К настоящему времени общепринятого протокола для витрификации ткани яичников не разработано [33].

Также, несмотря на свою перспективность, аутооттрансплантация овариальной ткани у онкологических больных вызывает серьезную озабоченность специалистов в связи с возможностью заражения ткани яичников злокачественными клетками в случае карцином яичников или злокачественных новообразований, которые могут давать метастазы в яичники (рак желудка, молочной железы, кишечника). Согласно нескольким исследованиям, мета-анализам и систематическим обзорам, все типы рака яичников и лейкозы являются абсолютным противопоказанием к данной процедуре вследствие высокого риска рецидива опухолевого роста. При злокачественных новообразованиях, которые могут давать метастазы в яичники, аутооттрансплантация ткани яичников имеет умеренный риск и является дискутабельной [34].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Актуальность изучения онкофертильности возрастает по мере улучшения качества диагностики и лечения пациенток со злокачественными новообразованиями. Это связано с ростом доли онкопациенток с новообразованиями, выявленными в более раннем возрасте, и увеличением продолжительности жизни после противоопухолевой терапии. Одновременно с этим, современный образ жизни заставляет большое количество женщин отодвигать вопрос рождения детей. В настоящее время способов защиты фолликулов

от гонадотоксичной химиотерапии не найдено, и сохранение фертильности онкопациенток в большей степени обеспечивается за счет вспомогательных репродуктивных технологий, которые находятся на достаточно высоком уровне развития, хотя и имеют ряд ограничений, что свидетельствует о необходимости поиска возможных методов защиты репродуктивной системы во время химиотерапии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2024 году / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2025. 275 с.
2. Доброхотова Ю.Э., Лысенко М.А., Грабовский В.М. и др. Проблема сохранения фертильности у онкогематологических пациенток репродуктивного возраста // РМЖ. Мать и дитя. 2023;6(4):362-367. DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-4-6.
3. Di Tucci C., Galati G., Mattei G. et al. Fertility after cancer: risks and successes // *Cancers (Basel)*. 2022;14(10):2500. DOI: 10.3390/cancers14102500.
4. Ehrbar V., Germeyer A., Nawroth F. et al. Long-term effectiveness of an online decision aid for female cancer patients regarding fertility preservation: Knowledge, attitude, and decisional regret // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2021;100(6):1132-1139. DOI: 10.1111/aogs.14108.
5. Лавринович О.Е., Карицкий А.П., Котив Х.Б. Актуальность и правовые основы сохранения фертильности онкологических больных: опыт учреждения и обзор литературы // *Вопросы онкологии*. 2024;7(2):368-376. DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-2-368-376.
6. Боярский К.Ю., Гайдуков С.Н., Чинчаладзе А.С. Факторы, определяющие овариальный резерв женщины // *Журнал акушерства и женских болезней*. 2009;58(2):65-71.
7. Su H.I. Measuring ovarian function in young cancer survivors // *Minerva Endocrinol.* 2010;35(4):259-270.
8. Lie Fong S., Lugtenburg P.J., Schipper I. et al. Anti-müllerian hormone as a marker of ovarian function in women after chemotherapy and radiotherapy for haematological malignancies // *Hum. Reprod.* 2008;23(3):674-678. DOI: 10.1093/humrep/dem392.
9. Блинов Д.В., Хасан П.Л., Мнацакян А.Н. и др. Ранняя менопауза и преждевременная недостаточность яичников: проблемы и перспективы // *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2020;14(3):328-345. DOI: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2020.173.
10. Ara T., Nakamura Y., Egawa T. et al. Impaired colonization of the gonads by primordial germ cells in mice lacking a chemokine, stromal cell-derived factor-1 (SDF-1) // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2003;100(9):5319-5323. DOI: 10.1073/pnas.0730719100.
11. Nishigaki A., Okada H., Okamoto R. et al. Concentrations of stromal cell-derived factor-1 and vascular endothelial

REFERENCES

1. Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. (2025). The state of oncological care for the population of Russia in 2024. Moscow: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute. 275 p. (In Russ.)
2. Dobrokhotova Yu.E., Lysenko M.A., Grabovsky V.M. et al. Fertility preservation problem in oncohematological patients of reproductive age. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2023;6(4):362-367. DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-4-6. (In Russ.)
3. Di Tucci C., Galati G., Mattei G. et al. Fertility after cancer: risks and successes. *Cancers (Basel)*. 2022;14(10):2500. DOI: 10.3390/cancers14102500.
4. Ehrbar V., Germeyer A., Nawroth F. et al. Long-term effectiveness of an online decision aid for female cancer patients regarding fertility preservation: Knowledge, attitude, and decisional regret. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2021;100(6):1132-1139. DOI: 10.1111/aogs.14108.
5. Lavrinovich O.E., Karitsky A.P., Kotiv Kh.B. Relevance and legal basis for fertility preservation of cancer patients: institutional experience and literature review. *Problems in Oncology*. 2024;7(2):368-376. DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-2-368-376. (In Russ.)
6. Boyarsky C.Yu., Gaidukov S.N., Chinchaladze A.S. Factors which can predict ovarian reserve. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2009;58(2):65-71. (In Russ.)
7. Su H.I. Measuring ovarian function in young cancer survivors. *Minerva Endocrinol.* 2010;35(4):259-270.
8. Lie Fong S., Lugtenburg P.J., Schipper I. et al. Anti-müllerian hormone as a marker of ovarian function in women after chemotherapy and radiotherapy for haematological malignancies. *Hum. Reprod.* 2008;23(3):674-678. DOI: 10.1093/humrep/dem392.
9. Blinov D.V., Hasan P.L., Mnatsakanyan A.N. et al. Early menopause and premature ovarian insufficiency: problems and perspectives. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2020;14(3):328-345. DOI: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2020.173. (In Russ.)
10. Ara T., Nakamura Y., Egawa T. et al. Impaired colonization of the gonads by primordial germ cells in mice lacking a chemokine, stromal cell-derived factor-1 (SDF-1).

- growth factor in relation to the diameter of human follicles // *Fertil. Steril.* 2011;95(2):742-746. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2010.10.028.
12. Петров И.А., Дмитриева М.Л., Тихоновская О.А. и др. Тканевые и молекулярные основы фолликулогенеза. Механизмы раннего фолликулярного роста // *Проблемы репродукции.* 2017;23(5):33-41. DOI: 10.17116/repro201723533-41.
 13. Vagnini L.D., Renzi A., Petersen B. et al. Association between estrogen receptor 1 (ESR1) and leukemia inhibitory factor (LIF) polymorphisms can help in the prediction of recurrent implantation failure // *Fertil. Steril.* 2019;111(3):527-534. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.11.016.
 14. Skliutė G., Vaigauskaitė-Mažeikienė B., Kaupinis A. et al. The effects of the follicle-stimulating hormone on human follicular fluid-derived stromal cells // *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24(3):2450. DOI: 10.3390/ijms24032450.
 15. Guo Y., Xue L., Tang W. et al. Ovarian microenvironment: challenges and opportunities in protecting against chemotherapy-associated ovarian damage // *Hum. Reprod. Update.* 2024;30(5):614-647. DOI: 10.1093/humupd/dmae020.
 16. Xu Z., Takahashi N., Harada M. The role of cellular senescence in cyclophosphamide-induced primary ovarian insufficiency // *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24(24):17193. DOI: 10.3390/ijms242417193.
 17. Dai X., Yi X., Wang Y. et al. PQQ dietary supplementation prevents alkylating agent-induced ovarian dysfunction in mice // *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2022;13:781404. DOI: 10.3389/fendo.2022.781404.
 18. Chen H., Nie P., Li J. et al. Cyclophosphamide induces ovarian granulosa cell ferroptosis via a mechanism associated with HO-1 and ROS-mediated mitochondrial dysfunction // *J. Ovarian Res.* 2024;17(1):107. DOI: 10.1186/s13048-024-01434-z.
 19. Gao Y., Wu T., Tang X. et al. Increased cellular senescence in doxorubicin-induced murine ovarian injury: effect of senolytics // *Geroscience.* 2023;45(3):1775-1790. DOI: 10.1007/s11357-023-00728-2.
 20. Chang H., Cheng S., Xing G. et al. Vincristine exposure impairs mouse oocyte quality by inducing spindle defects and early apoptosis // *IUBMB Life.* 2024;76(6):345-356. DOI: 10.1002/iub.2797.
 21. Longhi A., Pignotti E., Versari M. et al. Effect of oral contraceptive on ovarian function in young females undergoing neoadjuvant chemotherapy treatment for osteosarcoma // *Oncol. Rep.* 2003;10:151-155.
 22. Brancati S., Gozzo L., Longo L. et al. Fertility preservation in female pediatric patients with cancer: a clinical and regulatory issue // *Front. Oncol.* 2021;11:641450. DOI: 10.3389/fonc.2021.641450.
 23. Blumenfeld Z., von Wolff M. GnRH-analogues and oral contraceptives for fertility preservation in women during chemotherapy // *Hum. Reprod. Update.* 2008;14(6):543-552. DOI: 10.1093/humupd/dmno22.
 24. Moore H.C.F., Unger J.M., Phillips K.A. et al. Final analysis of the Prevention of Early Menopause Study (POEMS)/SWOG Intergroup So230 // *J. Natl. Cancer Inst.* 2019;111(2):210-213. DOI: 10.1093/jnci/djy185.
 25. Del Mastro L., Boni L., Michelotti A. et al. Effect of the gonadotropin-releasing hormone analogue triptorelin on the occurrence of chemotherapy-induced early menopause in premenopausal women with breast cancer: a randomized trial // *JAMA.* 2011;306(3):269-276. DOI: 10.1001/jama.2011.991.
 - Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. 2003;100(9):5319-5323. DOI: 10.1073/pnas.0730719100.
 11. Nishigaki A., Okada H., Okamoto R. et al. Concentrations of stromal cell-derived factor-1 and vascular endothelial growth factor in relation to the diameter of human follicles. *Fertil. Steril.* 2011;95(2):742-746. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2010.10.028.
 12. Petrov I.A., Dmitrieva M.L., Tikhonovskaya O.A. et al. The tissue and molecular basis of folliculogenesis. Mechanisms of early follicular growth. *Russian Journal of Human Reproduction.* 2017;23(5):33-41. DOI: 10.17116/repro201723533-41. (In Russ.)
 13. Vagnini L.D., Renzi A., Petersen B. et al. Association between estrogen receptor 1 (ESR1) and leukemia inhibitory factor (LIF) polymorphisms can help in the prediction of recurrent implantation failure. *Fertil. Steril.* 2019;111(3):527-534. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.11.016.
 14. Skliutė G., Vaigauskaitė-Mažeikienė B., Kaupinis A. et al. The effects of the follicle-stimulating hormone on human follicular fluid-derived stromal cells. *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24(3):2450. DOI: 10.3390/ijms24032450.
 15. Guo Y., Xue L., Tang W. et al. Ovarian microenvironment: challenges and opportunities in protecting against chemotherapy-associated ovarian damage. *Hum. Reprod. Update.* 2024;30(5):614-647. DOI: 10.1093/humupd/dmae020.
 16. Xu Z., Takahashi N., Harada M. The Role of cellular senescence in cyclophosphamide-induced primary ovarian insufficiency. *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24(24):17193. DOI: 10.3390/ijms242417193.
 17. Dai X., Yi X., Wang Y. et al. PQQ dietary supplementation prevents alkylating agent-induced ovarian dysfunction in mice. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2022;13:781404. DOI: 10.3389/fendo.2022.781404.
 18. Chen H., Nie P., Li J. et al. Cyclophosphamide induces ovarian granulosa cell ferroptosis via a mechanism associated with HO-1 and ROS-mediated mitochondrial dysfunction. *J. Ovarian Res.* 2024;17(1):107. DOI: 10.1186/s13048-024-01434-z.
 19. Gao Y., Wu T., Tang X. et al. Increased cellular senescence in doxorubicin-induced murine ovarian injury: effect of senolytics. *Geroscience.* 2023;45(3):1775-1790. DOI: 10.1007/s11357-023-00728-2.
 20. Chang H., Cheng S., Xing G. et al. Vincristine exposure impairs mouse oocyte quality by inducing spindle defects and early apoptosis. *IUBMB Life.* 2024;76(6):345-356. DOI: 10.1002/iub.2797.
 21. Longhi A., Pignotti E., Versari M. et al. Effect of oral contraceptive on ovarian function in young females undergoing neoadjuvant chemotherapy treatment for osteosarcoma. *Oncol. Rep.* 2003;10:151-155.
 22. Brancati S., Gozzo L., Longo L. et al. Fertility preservation in female pediatric patients with cancer: a clinical and regulatory issue. *Front. Oncol.* 2021;11:641450. DOI: 10.3389/fonc.2021.641450.
 23. Blumenfeld Z., von Wolff M. GnRH-analogues and oral contraceptives for fertility preservation in women during chemotherapy. *Hum. Reprod. Update.* 2008;14(6):543-552. DOI: 10.1093/humupd/dmno22.
 24. Moore H.C.F., Unger J.M., Phillips K.A. et al. Final analysis of the Prevention of Early Menopause Study (POEMS)/SWOG Intergroup So230. *J. Natl. Cancer Inst.* 2019;111(2):210-213. DOI: 10.1093/jnci/djy185.

26. Leonard R.C.F., Adamson D.J.A., Bertelli G. et al. GnRH agonist for protection against ovarian toxicity during chemotherapy for early breast cancer: The Anglo Celtic Group OPTION trial // *Ann. Oncol.* 2017;28(8):1811-1816. DOI: 10.1093/annonc/mdx184.
27. Lee J.H., Choi Y.S. The role of gonadotropin-releasing hormone agonists in female fertility preservation // *Clin. Exp. Reprod. Med.* 2021;48(1):11-26. DOI: 10.5653/term.2020.04049.
28. Дмитриева И.Е., Назаренко Т.А., Хохлова С.В. Защита яичников перед гонадотоксичной терапией – проблема онкологии и репродуктивной медицины // *Акушерство и гинекология.* 2020;11:13-19. DOI: 10.18565/aig.2020.11.13-19.
29. Lee D., Kim S.J., Hong Y.H. et al. Gonadotropin releasing hormone antagonist administration for treatment of early type severe ovarian hyperstimulation syndrome: a case series // *Obstet. Gynecol. Sci.* 2017;60(5):449-454. DOI: 10.5468/ogs.2017.60.5.449.
30. Yang E.H., Strohl H.B., Su H.I. Fertility preservation before and after cancer treatment in children, adolescents, and young adults // *Cancer.* 2024;130(3):344-355. DOI: 10.1002/cncr.35108.
31. Nagy Z.P., Shapiro D., Chang C.C. Vitrification of the human embryo: a more efficient and safer in vitro fertilization treatment // *Fertil Steril.* 2020;113(2):241-247. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2019.12.009.
32. Шмаков Р.Г., Демина Е.А. Методы защиты и сохранения репродуктивной функции при противоопухолевом лечении // *Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучение.* 2014;2(4):43-49.
33. Shi Q., Xie Y., Wang Y., Li S. Vitrification versus slow freezing for human ovarian tissue cryopreservation: a systematic review and meta-analysis // *Sci Rep.* 2017;7(1):8538. DOI: 10.1038/s41598-017-09005-7.
34. Петров И.А., Чуркин Е.О., Архипова Я.И. и др. Современные вопросы онкофертильности и онко-репродукции // *Опухоли женской репродуктивной системы.* 2024;20(1):131-138. DOI: 10.17650/1994-4098-2024-20-1-131-138.
25. Del Mastro L., Boni L., Michelotti A. et al. Effect of the gonadotropin-releasing hormone analogue triptorelin on the occurrence of chemotherapy-induced early menopause in premenopausal women with breast cancer: a randomized trial. *JAMA.* 2011;306(3):269-276. DOI: 10.1001/jama.2011.991.
26. Leonard R.C.F., Adamson D.J.A., Bertelli G. et al. GnRH agonist for protection against ovarian toxicity during chemotherapy for early breast cancer: The Anglo Celtic Group OPTION trial. *Ann. Oncol.* 2017;28(8):1811-1816. DOI: 10.1093/annonc/mdx184.
27. Lee J.H., Choi Y.S. The role of gonadotropin-releasing hormone agonists in female fertility preservation. *Clin. Exp. Reprod. Med.* 2021;48(1):11-26. DOI: 10.5653/term.2020.04049.
28. Dmitrieva I.Ye., Nazarenko T.A., Khokhlova S.V. Ovarian protection before gonadotoxic therapy is a problem of oncology and reproductive medicine. *Akusherstvo i Ginekologiya.* 2020;11:13-19. DOI: 10.18565/aig.2020.11.13-19.
29. Lee D., Kim S.J., Hong Y.H. et al. Gonadotropin releasing hormone antagonist administration for treatment of early type severe ovarian hyperstimulation syndrome: a case series. *Obstet. Gynecol. Sci.* 2017;60(5):449-454. DOI: 10.5468/ogs.2017.60.5.449.
30. Yang E.H., Strohl H.B., Su H.I. Fertility preservation before and after cancer treatment in children, adolescents, and young adults. *Cancer.* 2024;130(3):344-355. DOI: 10.1002/cncr.35108.
31. Nagy Z.P., Shapiro D., Chang C.C. Vitrification of the human embryo: a more efficient and safer in vitro fertilization treatment. *Fertil Steril.* 2020;113(2):241-247. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2019.12.009.
32. Shmakov R.G., Demina E.A. Methods of protection and preservation of reproductive function during anti-neoplastic therapy. *Obstetrics and gynecology: News. Views. Education.* 2014;2(4):43-49. (In Russ.)
33. Shi Q., Xie Y., Wang Y., Li S. Vitrification versus slow freezing for human ovarian tissue cryopreservation: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2017;7(1):8538. DOI: 10.1038/s41598-017-09005-7.
34. Petrov I.A., Churkin E.O., Arkhipova Ya.I. et al. Modern issues of oncofertility and oncoreproduction. *Tumors of Female Reproductive System.* 2024;20(1):131-138. DOI: 10.17650/1994-4098-2024-20-1-131-138. (In Russ.)

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Абрамкина Альбина Александровна – ординатор кафедры патологической анатомии с курсом судебной медицины ФГБОУ ВО «Амурская государственная медицинская академия» Минздрава России, Благовещенск, Россия. ORCID: 0009-0000-8418-6823.

Макаров Игорь Юрьевич – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии с курсом судебной медицины ФГБОУ ВО «Амурская государственная медицинская академия» Минздрава России, Благовещенск, Россия. ORCID: 0000-0001-7243-6282.

Абрамкин Эдуард Эдуардович – ассистент кафедры патологической анатомии с курсом судебной медицины ФГБОУ ВО «Амурская государственная медицинская академия» Минздрава России, Благовещенск, Россия. ORCID: 0009-0004-8116-0707.

Меньщикова Наталья Валерьевна – канд. мед. наук, доцент кафедры патологической анатомии с курсом судебной медицины ФГБОУ ВО «Амурская государственная медицинская академия» Минздрава России, Благовещенск, Россия. ORCID: 0000-0003-4427-1737.

ABOUT THE AUTHORS

Albina A. Abramkina – Medical Resident, Department of Pathological Anatomy with a Course in Forensic Medicine, Amur State Medical Academy, Blagoveshchensk, Russia. ORCID: 0009-0000-8418-6823.

Igor Yu. Makarov – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of Pathological Anatomy with a Course in Forensic Medicine, Amur State Medical Academy, Blagoveshchensk, Russia. ORCID: 0000-0001-7243-6282.

Eduard E. Abramkin – Assistant, Department of Pathological Anatomy with a Course in Forensic Medicine, Amur State Medical Academy, Blagoveshchensk, Russia. ORCID: 0009-0004-8116-0707.

Natalia V. Menshchikova – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Pathological Anatomy with a Course in Forensic Medicine, Amur State Medical Academy, Blagoveshchensk, Russia. ORCID: 0000-0003-4427-1737.