

Комплексный подход к сохранению репродуктивного материала у пациенток с онкологической патологией

И.А. Лапина^{✉1,2}, Ю.Э. Доброхотова¹, А.А. Малахова^{1,2}, Ю.А. Сорокин², Т.Г. Чирвон¹, В.М. Гомзикова^{1,2}, В.В. Таранов^{1,2}, М.А. Ольховская¹

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

²АО «Группа компаний „Медси“», Москва, Россия

Аннотация

Обоснование. Ежегодно увеличивается число пациенток, которые сталкиваются с онкологическим заболеванием, не успев реализовать свою репродуктивную функцию. Ввиду этого растет необходимость в разработке и улучшении различных способов сохранения фертильности у данной категории пациентов. Наиболее распространенными методиками являются созревание ооцитов in vitro и контролируемая овариальная стимуляция с последующей витрификацией ооцитов и эмбрионов. Трансвагинальная пункция (ТВП) при этом имеет риск развития таких осложнений, как кровотечение или инфекционный процесс. Нарушения микрофлоры влагалища также повышают вероятность возникновения воспалительных заболеваний. В связи с этим коррекция дисбиоза влагалища является неотъемлемой частью в протоколах вспомогательных репродуктивных технологий перед проведением ТВП.

Цель. Разработка комплексного подхода к сохранению репродуктивного материала у пациенток с онкологической патологией.

Материалы и методы. Провели проспективное рандомизированное исследование 39 женщин с выявленным онкологическим процессом и бактериальным вагинозом. Пациенток разделили на 2 группы: к терапии клиндамицином в группе 1 добавляли пероральный пробиотик, в группе 2 – вагинальный. Всем исследовали овариальный резерв, провели определение качественного состава микрофлоры влагалища, pH-метрию и консультации специалистов при необходимости.

Результаты. Пациентки сопоставимы по возрасту и овариальному резерву. При применении перорального пробиотика отмечали улучшение качественного состава микрофлоры за счет снижения условно-патогенной флоры (*Gardnerella vaginalis*) и увеличения количества лактобактерий. Вагинальный пробиотик демонстрировал сопоставимые результаты, однако частота рецидивов при этом составила 28%, в то время как в группе 1 – 18%. Отметим, что при приеме «Энтеролактис Дуо» уменьшаются симптомы, связанные с химиотерапевтическим лечением. В ходе исследования получено 396 ооцитов, из них 212 пригодны для витрификации и оплодотворения.

Заключение. В настоящее время разработка методов онкофертильности и их усовершенствование остаются одной из актуальных проблем. Прием перорального пробиотика помогает нормализовать микрофлору влагалища, нивелировать риски инфекционных осложнений при ТВП, снизить вероятность рецидивирования дисбиоза и развития нежелательных явлений, связанных с химиотерапией. Применение стимуляции овуляции демонстрирует более высокие показатели по сравнению с созреванием in vitro. Однако можно применять комбинацию данных процедур для увеличения количества получаемого материала, используемого в последующем в протоколах вспомогательных репродуктивных технологий.

Ключевые слова: онкофертильность, бактериальный вагиноз, пробиотики, энтеролактис, репродуктивная функция, онкопатология

Для цитирования: Лапина И.А., Доброхотова Ю.Э., Малахова А.А., Сорокин Ю.А., Чирвон Т.Г., Гомзикова В.М., Таранов В.В., Ольховская М.А. Комплексный подход к сохранению репродуктивного материала у пациенток с онкологической патологией. Consilium Medicum. 2024;26(7):420–426. DOI: 10.26442/20751753.2024.7.202838

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Информация об авторах / Information about the authors

✉Лапина Ирина Александровна – д-р мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», Клинико-диагностический центр на Солянке АО «ГК „Медси“». E-mail: doclapina@mail.ru

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

Малахова Анастасия Александровна – аспирант каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», Клинико-диагностический центр на Солянке АО «ГК „Медси“». E-mail: anastasimed@yandex.ru

Сорокин Юрий Александрович – рук. Центра репродуктивного здоровья Клинико-диагностического центра на Солянке АО «ГК „Медси“»

Чирвон Татьяна Геннадьевна – аспирант каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: tkoltinova@gmail.com

Гомзикова Валерия Михайловна – аспирант каф. акушерства и гинекологии ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», Клинико-диагностический центр на Солянке АО «ГК „Медси“». E-mail: gomzval1402@gmail.com

Таранов Владислав Витальевич – аспирант каф. акушерства и гинекологии ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», Клинико-диагностический центр на Солянке АО «ГК „Медси“». E-mail: vlastaranov@mail.ru

Ольховская Мария Алексеевна – ординатор каф. акушерства и гинекологии ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: mashulchka@mail.ru

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

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

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

Yury A. Sorokin – Department Head, Medsi group JSC. ORCID: 0000-0001-9305-323X

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

Valeriia M. Gomzikova – Graduate Student, Pirogov Russian National Research Medical University, Medsi group JSC. E-mail: gomzval1402@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6297-8811

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

Mariya A. Olkhovskaya – Resident, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: mashulchka@mail.ru; ORCID: 0009-0005-0754-710X

An integrated approach to the preservation of reproductive material in patients with oncological pathology

Irina A. Lapina^{✉1,2}, Yulia E. Dobrokhotova¹, Anastasiya A. Malakhova^{1,2}, Yury A. Sorokin², Tatiana G. Chirvon¹, Valeriia M. Gomzikova^{1,2}, Vladislav V. Taranov^{1,2}, Mariya A. Olkhovskaya¹

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

²Medsi group JSC, Moscow, Russia

Abstract

Background. Every year, the number of patients who face cancer without having time to realize their reproductive function increases. In view of this, there is a growing need to develop and improve various ways to preserve fertility in this category of patients. The most common techniques are in vitro maturation of oocytes and controlled ovarian stimulation followed by vitrification of oocytes and embryos. At the same time, transvaginal puncture (TVP) has a risk of developing complications such as bleeding or an infectious process. Disorders of the vaginal microflora also increase the likelihood of inflammatory diseases. In this regard, the correction of vaginal dysbiosis is an integral part of the protocols of assisted reproductive technologies before the TVP.

Aim. Development of an integrated approach to the preservation of reproductive material in patients with oncological pathology.

Materials and methods. A prospective randomized study of 39 women with an identified oncological process and bacterial vaginosis was conducted. The patients were divided into 2 groups: oral probiotic was added to clindamycin therapy in group 1, and vaginal probiotic in group 2. The ovarian reserve was examined for everyone, the qualitative composition of the vaginal microflora was determined, pH-metry was performed and related specialists were consulted if necessary.

Results. The patients are comparable in age and ovarian reserve. When using an oral probiotic, an improvement in the qualitative composition of the microflora was noted due to a decrease in opportunistic flora (*Gardnerella vaginalis*) and an increase in the number of lactobacilli. The vaginal probiotic showed comparable results, but the recurrence rate was 28%, while in group 1 it was 18%. It was noted that when taking Enterolactis Duo, the symptoms associated with chemotherapy treatment decrease. During the study, 396 oocytes were obtained, of which 212 are suitable for vitrification and fertilization.

Conclusion. Currently, the development of oncofertility methods and their improvement remain one of the urgent problems. Taking an oral probiotic helps to normalize the vaginal microflora, neutralize the risks of infectious complications in TVP, reduce the likelihood of recurrence of dysbiosis and the development of adverse events associated with chemotherapy. The use of ovulation stimulation demonstrates higher rates compared to in vitro maturation. However, a combination of these procedures can be used to increase the amount of material obtained, which is subsequently used in assisted reproductive technology protocols.

Keywords: oncofertility, bacterial vaginosis, probiotics, enterolactis, reproductive function, oncopathology

For citation: Lapina IA, Dobrokhotova YuE, Malakhova AA, Sorokin YuA, Chirvon TG, Gomzikova VM, Taranov VV, Olkhovskaya MA. An integrated approach to the preservation of reproductive material in patients with oncological pathology. Consilium Medicum. 2024;26(7):420–426.

DOI: 10.26442/20751753.2024.7.202838

Введение

Одной из важных задач медицинской практики является обеспечение улучшения качества жизни онкологических больных. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения ежегодно растет число пациентов репродуктивного возраста, которые сталкиваются со злокачественными новообразованиями (ЗНО). Вероятность наступления беременности у данной категории пациенток гораздо ниже, что связано с гонадотоксическим воздействием специфической терапии [1, 2]. При химиотерапии наблюдаются повреждения репродуктивной функции, в первую очередь ятрогенная преждевременная недостаточность яичников и бесплодие. В связи с этим актуальной является разработка путей решения данной проблемы [3–5]. Сохранение фертильности включает в себя все необходимые шаги для достижения шанса реализации репродуктивной функции.

С целью получения репродуктивного материала может быть использовано несколько методик, например созревание ооцитов in vitro (IVM) и контролируемая овариальная стимуляция (КОС). При этом Американское общество репродуктологов (ASRM) и Европейское общество репродукции человека (ESHRE) рекомендуют криоконсервацию именно яйцеклеток или эмбрионов, а не всей ткани яичника [3, 6]. Каждая из данных процедур подразумевает проведение трансвагинальной пункции (ТВП) фолликулов, что сопряжено с риском развития различных осложнений, в частности инфекционных.

Бактериальный вагиноз (БВ) – одно из самых распространенных невоспалительных заболеваний, которое склонно к рецидивированию, может стать фоном для хро-

нических воспалительных и инфекционных заболеваний, а также послеоперационных осложнений [7–9]. Следует отметить, что более чем в 50% случаев дисбиоз микрофлоры наблюдается и в кишечнике. Это подтверждает ряд исследований, и взаимосвязь данных биотопов свидетельствует о едином дисбиотическом процессе в организме и необходимости одновременной их коррекции [10]. Изменения микроценоза кишечника могут наблюдаться при большинстве заболеваний человека, в зависимости от их тяжести, и при чувствительности к специфической терапии [10, 11]. По данным литературы применение пероральных пробиотиков, содержащих *Lactobacillus paracasei*, приводит к улучшению репродуктивного микробиома, а также помогает излечить БВ и нормализовать кишечную микрофлору [12, 13]. Исследования свидетельствуют об актуальности изучения методов коррекции сопутствующих нарушений в организме женщины перед проведением программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) для снижения риска развития осложнений и отсрочки будущего гонадотоксичного лечения.

Цель исследования – разработка комплексного подхода к сохранению репродуктивного материала у пациенток с онкологической патологией.

Материалы и методы

Проведено проспективное рандомизированное исследование с участием 39 женщин репродуктивного периода с выявленными ЗНО и нарушением микрофлоры влагалища. Дизайн исследования представлен на рис. 1.

Все пациентки с выявленным дисбиозом влагалища (n=39) разделены на 2 группы: группа 1 получала стандартную схему лечения с добавлением перорального пробио-

Таблица 1. Клинико-анамнестическая характеристика исследуемых групп		
Критерии	Группа 1	Группа 2
Возраст, лет	35±1,6	34±2,3
Индекс массы тела, кг/м ²	25±3,2	27±4,1
Антимюллеров гормон, нг/мл	1,2±0,63	1,17±0,81
Количество антральных фолликулов в обоих яичниках суммарно, шт.	7±3,2	8±3,5
Длительность менструального цикла, дней	30,7±1,2	31±1
День пункции фолликулов	18,2±2,4	14,8±1,4
Примечание. Статистически значимые различия не выявлены ($p>0,05$).		

тика, группа 2 – с добавлением вагинальных свечей, содержащих лактобактерии. Терапия БВ проводилась согласно клиническим рекомендациям: клиндамицин (свечи 300 мг) 1 раз в день 3 дня.

Всех пациенток обследовали согласно приказу Минздрава России от 31 июля 2020 г. №803н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению». Провели консультации онколога и психолога. Участницы подписали добровольное информированное согласие.

Критерии включения: возраст пациенток от 18 до 45 лет, достаточный овариальный резерв (антимюллеров гормон >1,2 нг/мл, количество антральных фолликулов более 5 в обоих яичниках суммарно), онкологическое заболевание до проведения химиотерапии, время до начала химиотерапевтического лечения не менее 14 дней, диагностированный дисбиоз влагалищной флоры по результатам полимеразной цепной реакции (ПЦР), отсутствие воспалительных заболеваний нижнего полового тракта специфической и неспецифической этиологии, планирование вступить в программы ВРТ, согласие принять участие в исследовании.

Критерии исключения: бедный овариальный резерв, тяжелая соматическая патология, распространенный онкологический процесс, непереносимость компонентов препарата «Энтеролакис Duo», наличие противопоказаний к проведению ТВП, наличие инфекционных заболеваний нижнего полового тракта.

Исследование включало проведение трех визитов. В 0-й визит проводили оценку жалоб, критериев включения. Делали забор материала для микроскопии и ПЦР-исследования, рН-метрию и аминотест. Через 14 дней оценивали текущую терапию и ТВП фолликулов. Следует отметить, что некоторым пациенткам совместно с приемом пробиотика назначали препараты для стимуляции. Через 3 мес проходил повторный осмотр с оценкой частоты рецидивирования БВ и инфекционных осложнений после ТВП.

После окончания терапии пациенткам проводили ТВП, часть женщин проходили КОС (n=19), для остальных использовали метод ИВМ (n=20). Все незрелые ооциты помещались в специальную среду для созревания с по-

Рис. 1. Дизайн исследования.

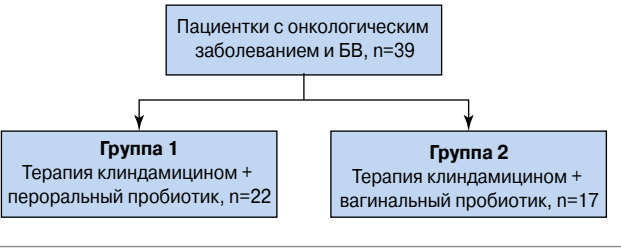
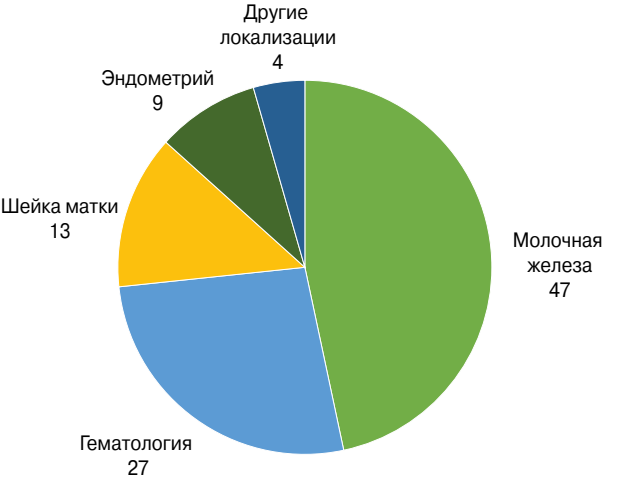


Рис. 2. Локализация онкологического процесса у исследуемых, %.



следующей их оценкой. По желанию пациентки витрифицированию подвергались либо ооциты, либо эмбрионы.

Статистический анализ полученных данных делали с помощью программы StatSoft STATISTICA 10.

Результаты исследования

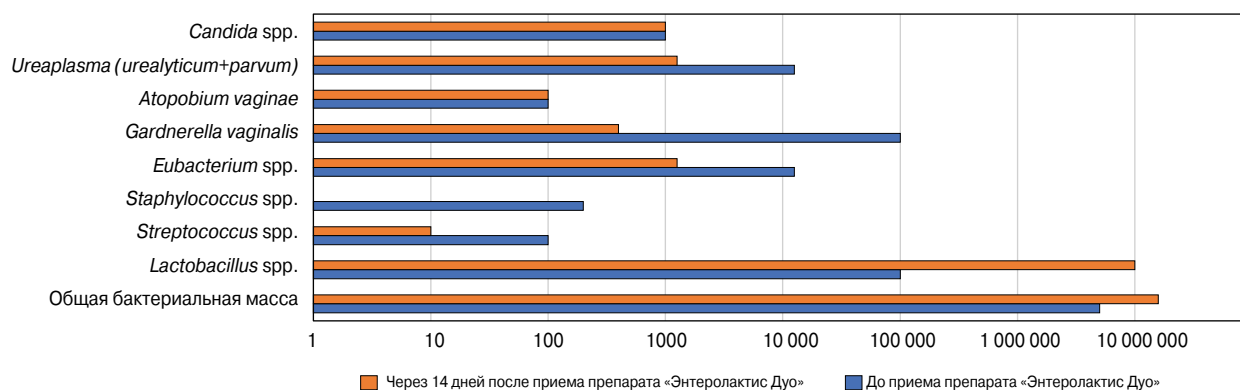
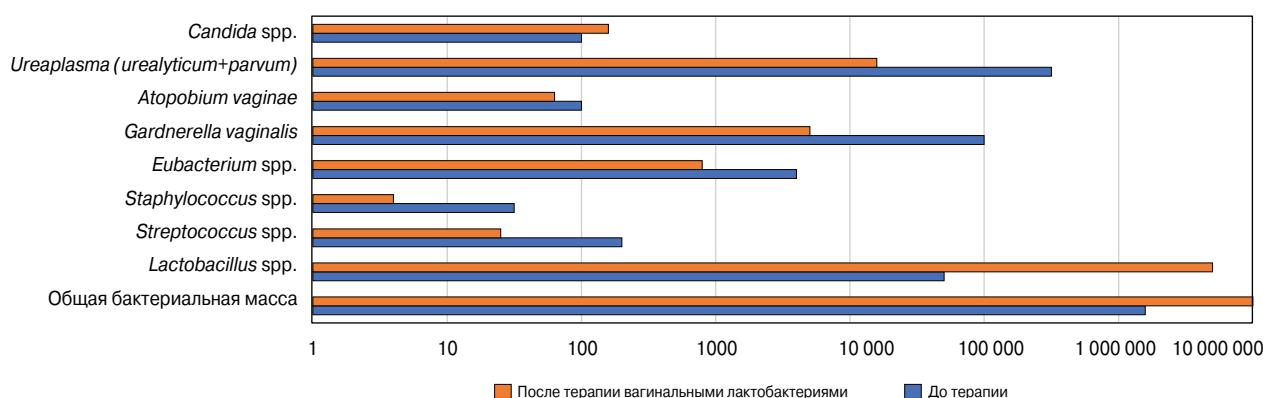
В исследование включены 39 женщин репродуктивного периода с ЗНО различной локализации. Как видно из табл. 1, участницы обеих групп сопоставимы по возрасту, овариальному резерву и менструальной функции. Статистически значимых различий не выявлено ($p>0,05$).

Структура заболеваемости представлена на рис. 2. Среди онкологического процесса наиболее распространенными были рак молочной железы (РМЖ) и гематология. В единичных случаях наблюдался онкологический процесс репродуктивных органов (шейки матки, эндометрия), а также других локализаций. Следует отметить, что пациенткам с РМЖ наиболее часто рекомендована процедура ИВМ вместо гормональной стимуляции.

Главным этапом исследования стала терапия нарушений микрофлоры влагалища перед вступлением пациенток в программу сохранения фертильности. На визите 1

Таблица 2. Оценка критериев БВ в исследуемых группах

Параметр	Визит 0		Визит 1	
	Группа 1	Группа 2	Группа 1	Группа 2
Выделения	обильные, с неприятным запахом	обильные, с неприятным запахом	без особенностей	без особенностей
рН влагалища	5,67 [5,12; 6,48]	5,89 [5,56; 6,74]	4,12 [3,76; 4,32]	4,16 [3,85; 4,46]
Аминовый тест	положительный	положительный	отрицательный	отрицательный
«Ключевые» клетки	присутствуют	присутствуют	отсутствуют	отсутствуют
Примечание. Статистически значимых различий не выявлено ($p>0,05$).				

Рис. 3. Изменения состава влагалищной микрофлоры в результате приема перорального пробиотика.**Рис. 4. Изменения состава влагалищной микрофлоры в результате приема лактобактерий в виде влагалищных суппозиторий.**

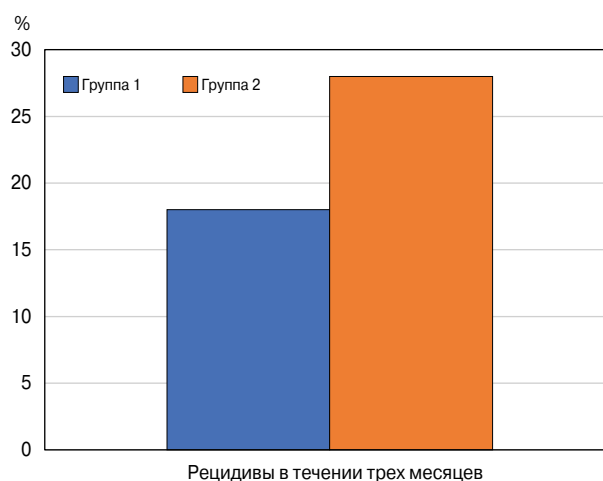
оценивали жалобы, наиболее частыми были зуд, жжение и обильные выделения с неприятным запахом, проводили рН-метрию. Статистически значимых различий в ходе исследования между группами не выявлено ($p>0,05$). Результаты по оценке критериев БВ представлены в табл. 2.

Через 14 дней в обеих группах отметили нормализацию микрофлоры влагалища, отсутствие жалоб и нормальные показатели рН-метрии. Видовой состав микробиома на фоне приема пробиотика «Энтеролактис Дуо» представлен на рис. 3. Отметим, что количество лактобактерий увеличилось по сравнению с исходными данными, а условно-патогенные микроорганизмы в большей степени элиминировались.

После применения вагинальных свечей, содержащих лактобактерии (группа 2), также отмечалась нормализация видового состава микрофлоры. Однако обращало на себя внимание то, что количество лактобактерий несколько меньше, чем после приема препарата «Энтеролактис Дуо», элиминация условно-патогенной флоры также была ниже. Статистически значимых различий при этом не выявлено ($p>0,05$). Данные представлены на рис. 4.

Следует отметить, что через 3 мес на контрольном приеме у пациенток, принимавших пероральный пробиотик, рецидивы наблюдались реже, чем без его приема. Так, в группе 2 признаки БВ зарегистрированы в 28% случаев, тогда как в группе 1 только в 18% (рис. 5). Частота жалоб на нарушения стула в связи с проводимой химиотерапией на 30% ниже в группе 1, что согласуется с данными исследований по влиянию приема пробиотиков до и во время лечения ЗНО на развитие дисбактериоза кишечника [14].

Развитие осложнений в ходе проведения программ онкофертильности в обеих группах наблюдалось с одинаковой частотой и не превышало общую статистику по ВРТ. Прогрессирования онкологического процесса ни в

Рис. 5. Частота рецидивирования в исследуемых группах.

Примечание. Выявлены статистически значимые различия ($p<0,05$).

одном случае не отметили. Наиболее часто наблюдались кровотечения из места пункции. Инфекционные осложнения нивелировались предварительной коррекцией микрофлоры влагалища. В ходе исследования получено 396 ооцитов на разной стадии развития. При выполнении КОС результаты были статистически значимо выше (220 против 176; $p>0,05$). ИВМ позволило витрифицировать 43,9% яйцеклеток, пригодных для дальнейшего использования, при КОС этот показатель составил 61,2%. Ооциты дегенерировали при ИВМ в 15,1% случаев, а при КОС — всего в 6,3% случаев.

Обсуждение результатов

Проблема сохранения фертильности у онкологических пациенток имеет важное значение в практике врача – акушера-гинеколога и онколога. Пункция фолликулов является одним из этапов программ онкофертильности для нескольких методов, в том числе для КОС и ИВМ. Поэтому совершенствование данных методов является одним из актуальных направлений онкогинекологии.

Важным аспектом является нормализация микрофлоры влагалища с целью снижения риска инфекционных осложнений, которые могут отсрочить лечение онкологической патологии. При анализе результатов ПЦР-диагностики мы отметили, что при приеме перорального пробиотика наблюдается улучшение микробиома, уменьшение количества условно-патогенных микроорганизмов, таких как *Gardnerella* с $10^{5.0}$ до $10^{2.6}$. При этом *Lactobacillus* наоборот увеличиваются с 10^5 до 10^7 . Наши данные согласуются с результатами мировых исследований. R. Koirala и соавт. в 2020 г. изучали влияние перорального приема *Lactobacillus paracasei* на поддержание вагинального эубиоза. Отмечалось значительное снижение рода *Gardnerella* во влагалищном отделяемом после приема препарата [13]. Еще в одной работе подчеркивалось, что при пероральном приеме лактобактерий снижается риск развития БВ и наблюдается снижение частоты рецидивирований [12]. Таким образом, полученные нами результаты свидетельствуют об улучшении исходов программ сохранения в результате использования программ ВРТ при применении препарата «Энтеролактис Дуо». Данная терапия помогает снизить риски развития дисбактериоза кишечника во время прохождения химиотерапии. Результаты подтверждаются и в исследовании А. Мансуровой и соавт. в 2022 г. [15].

В ходе исследования среднее количество ооцитов, полученных путем применения ИВМ, составило 5,4 [4,6; 7,2], что сопоставимо с мировыми исследованиями. Однако Н. El Nachem и соавт. получили следующие результаты – $5,2 \pm 4,2$ зрелой яйцеклетки. Они несколько выше в связи с возможным использованием прайминга хорионическим гонадотропином человека перед проведением процедуры [16]. При использовании КОС результаты значительно выше: среднее количество материала, пригодного для криоконсервации, составило $10,3 \pm 1,8$. А. Marklund и соавт. продемонстрировали схожие данные при изучении зависимости от фазы менструального цикла – 12,2. Однако при добавлении летрозоло к протоколу КОС у пациенток с РМЖ несколько ухудшались данные показатели – 9,7 [17].

Следует отметить, что увеличения количества витрифицированного материала у пациенток с онкологией можно достичь сочетание ИВМ с овариэктомией или биопсией яичников, что в условиях эмбриологической лаборатории позволит получить большее количество комплексов ооцит-кумулус, а также комбинированием КОС и ИВМ [18, 19]. Данные меры помогут улучшить исходы программ сохранения генетического материала у женщин с ЗНО.

Заключение

Разработка методов онкофертильности и их усовершенствование остаются одной из актуальных проблем науки. Большинство пациенток к моменту диагностированного онкологического заболевания не успевают реализовать свою репродуктивную функцию по ряду социально-экономических причин. Для таких женщин крайне важным является качество их жизни в будущем.

При применении препарата «Энтеролактис Дуо» нормализуется состав влагалищной микрофлоры, уменьшаются симптомы, связанные с развитием БВ. Для некоторых пациенток пероральный прием является более комфортным по сравнению с вагинальным введением лактобактерий. Благодаря лечению БВ пероральным ме-

тодом возможно снижение рисков развития инфекционных осложнений во время проведения ТВП в рамках программ ВРТ, а также дальнейшее улучшение качества жизни. Соответственно, мы можем нивелировать возможность отсрочки терапии онкологического заболевания и дополнительного назначения антибактериальной терапии после проведения ТВП.

КОС показывает высокие результаты, однако не всем пациенткам разрешен этот метод лечения. ИВМ является альтернативой КОС и демонстрирует свою эффективность. Однако количества получаемого материала не всегда достаточно для сохранения фертильности. В связи с этим возможна комбинация этих методов для увеличения результативности, а также дальнейшая разработка технологий ИВМ.

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

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

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

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

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

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

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (№213 от 13.12.2021). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской декларации.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Pirogov Russian National Research Medical University (№213 dated 13.12.2021). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

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

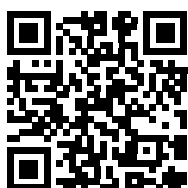
Литература/References

- Lambertini M, Del Mastro L, Pescio MC, et al. Cancer and fertility preservation: international recommendations from an expert meeting. *BMC Med.* 2016;14:1. DOI:10.1186/s12916-015-0545-7
- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-49. DOI:10.3322/caac.21660
- ESHRE Guideline Group on Female Fertility Preservation; Anderson RA, Amant F, Braat D, et al. ESHRE guideline: female fertility preservation. *Hum Reprod Open.* 2020;2020(4):hoaa052. DOI:10.1093/hropen/hoaa052
- Dolmans MM, Manavella DD. Recent advances in fertility preservation. *J Obstet Gynaecol Res.* 2019;45(2):266-79. DOI:10.1111/jog.13818

5. Meirou D, Dor J, Kaufman B, et al. Cortical fibrosis and blood-vessels damage in human ovaries exposed to chemotherapy. Potential mechanisms of ovarian injury. *Hum Reprod.* 2007;22(6):1626-33. DOI:10.1093/humrep/dem027
6. Practice Committees of the American Society for Reproductive Medicine, Society for Reproductive Biologists and Technologists, and Society for Assisted Reproductive Technology. Cryostorage of reproductive tissues in the in vitro fertilization laboratory: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2020;114(3):486-91. DOI:10.1016/j.fertnstert.2020.06.019
7. Савичева А.М., Будилковская О.В., Тапильская Н.И. Роль пероральных пробиотических лактобацилл в поддержании гомеостаза вагинального микробиома. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение.* 2023;11(1):33-42 [Savicheva AM, Budilovskaya OV, Tapilskaya NI. Role of oral probiotic lactobacilli in maintaining vaginal microbiome homeostasis. *Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training.* 2023;11(1):33-42 (in Russian)]. DOI:10.33029/2303-9698-2023-11-1-33-42
8. Ших Е.В. Клинико-фармакологические аспекты применения пероральных препаратов лактобактерий в лечении вагинальных дисбиозов. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение.* 2021;9(2):82-91 [Shikh EV. Pharmacological and clinical aspects of oral preparations of lactobacilli usage in treatment of vaginal dysbiosis. *Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training.* 2021;9(2):82-91 (in Russian)]. DOI:10.33029/2303-9698-2021-9-2-82-91
9. Larsson PG, Bergström M, Forsum U, et al. Bacterial vaginosis. Transmission, role in genital tract infection and pregnancy outcome: an enigma. *APMIS.* 2005;113(4):233-45. DOI:10.1111/j.1600-0463.2005.apm_01.x
10. Радзинский В.Е., Соловьева А.В., Кузнецова О.А., Смирнова Т.В. Пероральные пробиотики: механизм двойного действия в коррекции дисбиозов. Что известно? *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение.* 2023;11(Спецвыпуск):85-90 [Radzinsky VE, Solovieva AV, Kuznetsova OA, Smirnova TV. Oral probiotics: a dual action mechanism in correction of dysbiosis. What is known? *Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training.* 2023;11(Suppl.):85-90 (in Russian)]. DOI:10.33029/2303-9698-2023-11-suppl-85-90
11. Hall AB, Tolonen AC, Xavier RJ. Human genetic variation and the gut microbiome in disease. *Nat Rev Genet.* 2017;18(11):690-9. DOI:10.1038/nrg.2017.63
12. Falagas ME, Betsi GI, Athanasiou S. Probiotics for the treatment of women with bacterial vaginosis. *Clin Microbiol Infect.* 2007;13(7):657-64. DOI:10.1111/j.1469-0691.2007.01688.x
13. Koirala R, Gargari G, Arioli S, et al. Effect of oral consumption of capsules containing *Lactobacillus paracasei* LPC-501 on the vaginal microbiota of healthy adult women: a randomized, placebo-controlled, double-blind crossover study. *FEMS Microbiol Ecol.* 2020;96(6):faa084. DOI:10.1093/femsec/faa084
14. Lu D, Yan J, Liu F, et al. Probiotics in preventing and treating chemotherapy-induced diarrhea: a meta-analysis. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2019;28(4):701-10. DOI:10.6133/apjcn.201912_28(4).0005
15. Мансурова А.С., Войццкий В.Е., Красильников С.Э., и др. Роль пробиотиков в коррекции нежелательных явлений на фоне химиотерапии у пациенток со злокачественными новообразованиями яичников. *Journal of Siberian Medical Sciences.* 2022;6(4):15-24 [Mansurova AS, Voitsitsky VE, Krasilnikov SE, et al. The role of probiotics in the correction of adverse events during chemotherapy in patients with ovarian malignancies. *Journal of Siberian Medical Sciences.* 2022;6(4):15-24 (in Russian)]. DOI:10.31549/2542-1174-2022-6-4-15-24
16. El Hachem H, Sonigo C, Benard J, et al. Comparison of GnRH agonist and hCG for priming in vitro maturation cycles in cancer patients undergoing urgent fertility preservation. *PLoS One.* 2018;13(12):e0208576. DOI:10.1371/journal.pone.0208576
17. Marklund A, Eloranta S, Wikander I, et al. Efficacy and safety of controlled ovarian stimulation using GnRH antagonist protocols for emergency fertility preservation in young women with breast cancer – a prospective nationwide Swedish multicenter study. *Hum Reprod.* 2020;35(4):929-38. DOI:10.1093/humrep/deaa029
18. Delattre S, Segers I, Van Moer E, et al. Combining fertility preservation procedures to spread the eggs across different baskets: a feasibility study. *Hum Reprod.* 2020;35(11):2524-36. DOI:10.1093/humrep/deaa193
19. Wang X, Gook DA, Walters KA, et al. Improving fertility preservation for girls and women by coupling oocyte in vitro maturation with existing strategies. *Womens Health (Lond).* 2016;12(3):275-8. DOI:10.2217/whe-2016-0019

Статья поступила в редакцию / The article received: 18.06.2024

Статья принята к печати / The article approved for publication: 27.08.2024



OMNIDOCTOR.RU