

Сохранение фертильности у женщин с BRCA1/2-ассоциированными опухолями: современные подходы, международные рекомендации и мультидисциплинарная тактика

С. И. Михайлов^{1✉}, Е. Г. Новикова¹, Д. Ш. Джабраилова¹, И. М. Онофрийчук¹, Э. К. Сарибекян¹,
А. С. Золотухина¹, М. А. Ревкова¹, П. А. Шаталов¹, К. В. Максимов¹,
Н. В. Аблицова¹, Ф. С. Хугаева¹, И. С. Дуадзе¹, В. В. Ефанов¹, Н. Д. Замалдинов¹,
Э. А. Лисицина¹, А. Д. Зикиряходжаев^{1,2,3}

¹ Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация

² Российский университет дружбы народов, г. Москва, Российская Федерация

³ Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), г. Москва, Российская Федерация

✉ dr-mih-s@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Наследственные мутации в генах BRCA1/BRCA2 существенно повышают риск развития рака молочной железы и яичников у женщин репродуктивного возраста, формируя клинический и социально-экономический вызов из-за потери фертильности на фоне противоопухолевого лечения и профилактических вмешательств.

Цель исследования. Обобщить и проанализировать современные достижения, клинические рекомендации и нерешенные вопросы по сохранению репродуктивной функции у женщин-носителей мутаций BRCA1/BRCA2.

Материалы и методы. Выполнен систематизированный поиск в PubMed/MEDLINE, Embase, Cochrane Library и Web of Science, а также анализ международных руководств Европейского общества репродукции человека и эмбриологии (ESHRE), Американского общества клинической онкологии (ASCO), Американского общества репродуктивной медицины (ASRM), Национальной комплексной онкологической сети (NCCN), Европейского общества медицинской онкологии (ESMO). Ключевые слова: «BRCA1», «BRCA2», «fertility preservation», «oocyte cryopreservation», «embryo cryopreservation», «ovarian tissue cryopreservation», «PGT-M», «PARP inhibitors», «chemotherapy gonadotoxicity». Период: 2005–2025 гг. Исключались работы с неполными данными, обзоры низкого методологического качества, серии случаев <10 наблюдений; приоритет отдавался метаанализам, RCT, крупным когортам и консенсусам.

Результаты. Включенные исследования охватывали онкологических пациенток до начала лечения и после него, носительниц BRCA с профилактическими стратегиями и без них, а также когорты ЭКО/ИКСИ с криоконсервацией. Показано, что алкилирующие агенты и таксаны повышают риск преждевременной недостаточности яичников, тогда как агонисты ГнРГ частично снижают риск овариальной токсичности. Эффективность криоконсервации ооцитов и эмбрионов у BRCA сопоставима с популяционной при оптимизации стимуляции (антагонисты ГнРГ, летрозол-содержащие протоколы). Криоконсервация овариальной ткани применима у срочных пациенток, но требует онкобезопасной оценки. PGT-M обеспечивает отбор эмбрионов без мутации. Мультидисциплинарные маршруты повышают своевременность направления и долю завершенных программ сохранения фертильности.

Заключение. Ранняя идентификация носительниц BRCA и интеграция онкогинеколога, репродуктолога и генетика обеспечивают персонализированный выбор стратегии: криоконсервация гамет/эмбрионов, овариальная ткань, фармакопротекция, PGT-M. Необходимы стандартизованные протоколы стимуляции и тайминга относительно терапии, долгосрочные данные о безопасности и деторождениях, а также экономические модели доступа. Совершенствование биотехнологий и маршрутизация пациентов улучшают репродуктивные исходы и качество жизни.

Ключевые слова: BRCA1, BRCA2, фертильность, рак молочной железы, рак яичников, криоконсервация, онкорепродуктология, преимплантационная генетическая диагностика, мультидисциплинарный подход, наследственный рак, овариальный резерв, репродуктивное консультирование

Для цитирования: Михайлов С. И., Новикова Е. Г., Джабраилова Д. Ш., Онофрийчук И. М., Сарибекян Э. К., Золотухина А. С., Ревкова М. А., Шаталов П. А., Максимов К. В., Аблицова Н. В., Хугаева Ф. С., Дуадзе И. С., Ефанов В. В., Замалдинов Н. Д., Лисицина Э. А., Зикиряходжаев А. Д. Сохранение фертильности у женщин с BRCA1/2-ассоциированными опухолями: современные подходы, международные рекомендации и мультидисциплинарная тактика. Южно-Российский онкологический журнал. 2025; 6(4): 46-58. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2025-6-4-5> EDN: GXIPDC

Для корреспонденции: Михайлов Станислав Игоревич – врач-онколог, аспирант отделения онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
Адрес: 125284, Российская Федерация, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3
E-mail: dr-mih-s@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4022-6963>, eLibrary SPIN: 3645-1607, AuthorID: 1244439

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Статья поступила в редакцию 23.08.2025; одобрена после рецензирования 10.11.2025; принята к публикации 28.11.2025.

© Михайлов С. И., Новикова Е. Г., Джабраилова Д. Ш., Онофрийчук И. М., Сарибекян Э. К., Золотухина А. С., Ревкова М. А., Шаталов П. А., Максимов К. В., Аблицова Н. В., Хугаева Ф. С., Дуадзе И. С., Ефанов В. В., Замалдинов Н. Д., Лисицина Э. А., Зикиряходжаев А. Д., 2025

Fertility preservation in women with BRCA1/2-related cancers: contemporary strategies, international recommendations, and a multidisciplinary approach

S. I. Mikhailov¹✉, E. G. Novikova¹, D. Sh. Dzhabrailova¹, I. M. Onofriyчук¹, E. K. Saribekian¹, A. S. Zolotukhina¹, M. A. Revkova¹, P. A. Shatalov¹, K. V. Maksimov¹, N. V. Ablitsova¹, F. S. Khugaeva¹, I. S. Duadze¹, V. V. Efanov¹, N. D. Zamaldinov¹, E. A. Lisitsyna¹, A. D. Zikiryakhodzhaev^{1,2,3}

¹ P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation

² Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russian Federation

³ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

✉ dr-mih-s@yandex.ru

ABSTRACT

Inherited mutations in the BRCA1/BRCA2 genes significantly increase the risk of breast and ovarian cancer in women of reproductive age, posing a clinical and socioeconomic challenge due to loss of fertility during cancer treatment and preventive interventions. The expansion of genetic testing programs is shifting the focus to proactive management of reproductive potential, requiring the integration of oncology, reproductive medicine, and medical genetics. The novelty of this review lies in its comprehensive synthesis of data on the impact of treatment and prevention of BRCA-associated cancer on fertility and a critical assessment of the effectiveness of fertility preservation strategies.

Purpose of the study. To summarize and analyze current advances, clinical guidelines, and unresolved issues related to preserving reproductive function in women carrying BRCA1/BRCA2 mutations.

Materials and methods. A systematic search of PubMed/MEDLINE, Embase, the Cochrane Library, and Web of Science was performed, along with an analysis of international guidelines (ESHRE (European Society of Human Reproduction and Embryology), ASCO (American Society of Clinical Oncology), ASRM (American Society for Reproductive Medicine), NCCN (National Comprehensive Cancer Network), ESMO (European Society for Medical Oncology)). Keywords: "BRCA1," "BRCA2," "fertility preservation," "oocyte cryopreservation," "embryo cryopreservation," "ovarian tissue cryopreservation," "PGT-M," "PARP inhibitors," and "chemotherapy gonadotoxicity," in the period of 2005–2025. Studies with incomplete data, duplicates, reviews of low methodological quality, and case series with fewer than 10 observations were excluded. Priority was given to meta-analyses, RCTs, large cohorts, and consensus reports.

Results. The included studies included cancer patients before and after treatment, BRCA carriers with and without prophylactic strategies, and IVF/ICSI cohorts with cryopreservation. Alkylating agents and taxanes have been shown to increase the risk of premature ovarian failure, while GnRH agonists partially reduce the risk of ovarian toxicity. The efficacy of oocyte and embryo cryopreservation in BRCA-positive women is comparable to the population-based efficacy with optimized stimulation (GnRH antagonists, letrozole-containing protocols). Ovarian tissue cryopreservation is applicable in urgently needed patients but requires oncoprotective assessment. PGT-M ensures the selection of mutation-free embryos. Multidisciplinary pathways improve the timelines of referrals and the completion rate of fertility preservation programs

Conclusion. Early identification of BRCA-positive women and the integration of a gynecologic oncologist, reproductive specialist, and geneticist enable personalized strategy selection: gamete/embryo cryopreservation, ovarian tissue, pharmacoprotection, and PGT-M. Standardized stimulation protocols and therapy timing, long-term safety and fertility data, and economic access models are needed. Improvements in biotechnology and patient pathways improve reproductive outcomes and quality of life.

Keywords: BRCA1, BRCA2, fertility, breast cancer, ovarian cancer, cryopreservation, oncoreproductology, preimplantation genetic diagnosis, multidisciplinary approach, hereditary cancer, ovarian reserve, reproductive counseling

For citation: Mikhailov S. I., Novikova E. G., Dzhabrailova D. Sh., Onofriyчук I. M., Saribekian E. K., Zolotukhina A. S., Revkova M. A., Shatalov P. A., Maksimov K. V., Ablitsova N. V., Khugaeva F. S., Duadze I. S., Efanov V. V., Zamaldinov N. D., Lisitsyna E. A., Zikiryakhodzhaev A. D. Fertility preservation in women with BRCA1/2-associated tumors: modern approaches, international recommendations, and multidisciplinary tactics. South Russian Journal of Cancer. 2025; 6(4): 46-58. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2025-6-4-5> EDN: GXIPDC

For correspondence: Stanislav I. Mikhailov – MD, oncologist, postgraduate researcher at the Department of Breast and Skin Oncology and Reconstructive Plastic Surgery, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation
Address: 3, 2nd Botkin passage, Moscow 125284, Russian Federation
E-mail: dr-mih-s@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4022-6963>, eLibrary SPIN: 3645-1607, AuthorID: 1244439

Funding: this work was not funded.

Conflict of interest: the authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

The article was submitted 23.08.2025; approved after reviewing 10.11.2025; accepted for publication 28.11.2025.

АКТУАЛЬНОСТЬ

BRCA-мутации – это наследственные вариации в генах BRCA1 (Breast Cancer Susceptibility Gene 1) и BRCA2 (Breast Cancer Susceptibility Gene 2), играющих фундаментальную роль в обеспечении геномной стабильности клетки посредством высокоэффективных механизмов репарации двухцепочечных разрывов ДНК, осуществляемой по пути гомологичной рекомбинации [1]. Дисфункция этих генов, возникающая вследствие наличия патогенных мутаций, приводит к существенному снижению эффективности механизмов репарации ДНК, что, в свою очередь, значительно повышает риск развития злокачественных новообразований, среди которых наибольшую клиническую значимость имеют рак молочной железы (РМЖ) и рак яичников (РЯ). Согласно современным данным, носительство патогенных аллелей гена BRCA1 сопряжено с реализацией пожизненного риска развития РМЖ, достигающего 65–80 %, а также РЯ – до 40–60 % [2]. Для мутаций в гене BRCA2 аналогичные показатели составляют 45–60 % и 10–20 % соответственно. Следует особо отметить, что наследственная предрасположенность, связанная с наличием мутаций в генах BRCA1 и BRCA2, может встречаться как у лиц женского, так и мужского пола. Однако клиническое значение этих мутаций существенно выше у женщин, что обусловлено значительно более высоким базовым риском развития ассоциированных злокачественных новообразований [3].

Выявление у пациентки мутаций в генах BRCA1 или BRCA2 служит основанием для направления на специализированное генетическое консультирование, которое носит комплексный характер и включает ряд ключевых задач. В первую очередь, целью такого консультирования является информирование пациента и ближайших членов семьи о вероятности развития опухолевых заболеваний, связанных с выявленной мутацией, об особенностях молекулярно-генетического дефекта, а также о современных возможностях индивидуализированного наблюдения, профилактики и ранней диагностики злокачественных новообразований. Помимо этого, при подтверждении наследственной природы опухолевого процесса генетическое консультирование способствует формированию персонализированной тактики лечения, что включает обсуждение профилактических хирургических вмешательств. Также исключительно важной со-

ставляющей консультирования является оценка репродуктивных перспектив пациентки и детальное обсуждение рисков передачи мутаций будущему потомству, что требует привлечения специалистов в области репродукции и рассмотрения методов сохранения фертильности [4].

Особую актуальность проблема сохранения фертильности приобретает у молодых женщин репродуктивного возраста, которым вследствие наличия BRCA-мутаций и ранней диагностики опухолевого процесса зачастую требуется проведение интенсивного хирургического вмешательства и/или агрессивной системной терапии. Применение лекарственного лечения, а также выполнение профилактической сальпингоофорэктомии сопряжены с высоким риском истощения овариального резерва и развитием преждевременной менопаузы, что существенно ограничивает возможности сохранения детородной функции [5]. В подобных клинических ситуациях проведение своевременного и содержательного обсуждения с пациенткой вариантов сохранения фертильности должно начинаться уже на этапе постановки диагноза – до инициации специфического противоопухолевого лечения.

С учетом увеличения числа выявленных случаев BRCA-ассоциированных мутаций, внедрения современных методов молекулярно-генетического тестирования и расширяющихся возможностей вспомогательных репродуктивных технологий, вопросы сохранения фертильности у женщин с наследственными формами РМЖ и РЯ приобретают все большую клиническую и социальную значимость [6]. Комплексное решение данной задачи требует не только медицинской, но и мультидисциплинарной грамотной оценки, охватывающей этические, правовые и психологические аспекты, а также проведения дальнейших исследований, направленных на совершенствование тактики ведения и повышения качества жизни молодых пациенток с выявленными BRCA-мутациями, находящимися перед необходимостью лечения, способного негативно отразиться на репродуктивном потенциале [7].

Международные рекомендации по сохранению фертильности у пациенток с BRCA1/2-мутацией

Вопрос сохранения фертильности у женщин с BRCA1/2-мутациями отражен во многих международных рекомендациях, включая руководства Европейского общества репродукции человека

и эмбриологии (ESHRE)¹, Американского общества клинической онкологии (ASCO)², Американского общества репродуктивной медицины (ASRM)³, а также ведущих онкологических и генетических профессиональных обществ, таких как: Европейское общество медицинской онкологии (ESMO)⁴, Национальная комплексная онкологическая сеть (NCCN)⁵, Международная федерация гинекологии и акушерства (FIGO)⁶, Европейское общество генетики человека (ESHG)⁷, Американский колледж медицинской генетики и геномики (ACMG)⁸. Современный мультидисциплинарный подход требует не только индивидуализации стратегии репродуктивного сохранения, но и учета специфики генетических рисков данной группы пациенток [8].

Согласно обновленным рекомендациям ESHRE и ASCO, всем женщинам фертильного возраста с выявленными BRCA1/2-мутациями или имеющим высокий риск их наличия вследствиеотягощенного семейного анамнеза, должно быть обеспечено своевременное информирование о возможностях и ограничениях методов сохранения фертильности. В руководствах ASCO отмечается, что консультирование по вопросам сохранения фертильности должно быть проведено всем пациенткам до начала потенциально гонадотоксичной терапии вне зависимости от конечного решения женщины относительно реализации сохраненных гамет или тканей в будущем [9].

ESHRE акцентирует внимание на важности генетического консультирования до проведения процедур экстракорпорального оплодотворения (ЭКО)

¹ European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) [Internet]. Доступно по: <https://www.eshre.eu> – Прим. науч. ред.

² American Society of Clinical Oncology (ASCO) [Internet]. Доступно по: <https://www.asco.org> – Прим. науч. ред.

³ American Society for Reproductive Medicine (ASRM) [Internet]. Доступно по: <https://www.asrm.org> – Прим. науч. ред.

⁴ European Society for Medical Oncology (ESMO) [Internet]. Доступно по: <https://www.esmo.org> – Прим. науч. ред.

⁵ National Comprehensive Cancer Network (NCCN) [Internet]. Доступно по: <https://www.nccn.org> – Прим. науч. ред.

⁶ International Federation on Gynecology and Obstetrics (FIGO) [Internet]. Доступно по: <https://www.figo.org> – Прим. науч. ред.

⁷ European Society of Human Genetics (ESHG) [Internet]. Доступно по: <https://www.eshg.org/home> – Прим. науч. ред.

⁸ American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) [Internet]. Доступно по: <https://www.acmg.net> – Прим. науч. ред.

и криоконсервации ооцитов/эмбрионов, а также обсуждения возможности преимплантационной генетической диагностики (PGT-M) с целью предупреждения передачи мутации потомству. Оба общества также рекомендуют рассматривать криоконсервацию ооцитов или эмбрионов как стандартный, наиболее эффективный метод, тогда как криоконсервация овариальной ткани может предлагаться в исключительных случаях с обязательной оценкой онкологического статуса пациентки и потенциальных рисков реимплантации мутированной ткани. ASRM также подчеркивает ограничения использования аутоимплантированной овариальной ткани именно у пациенток с BRCA1/2 из-за теоретически повышенного риска малигнизации или заноса микрометастазов [10].

В ряде консенсусных документов (NCCN, ESMO) подчеркивается необходимость интеграции обсуждения перспектив сохранения фертильности на этапе определения онкологической тактики, а также обеспечения междисциплинарного взаимодействия между онкологами и репродуктологами.

Рекомендация по реализации протоколов сохранения фертильности выносятся всем пациенткам фертильного возраста до старта химио- или лучевой терапии, которая может иметь гонадотоксический эффект, а также до проведения профилактической двусторонней овариэктомии или аднексэктомии, рекомендованной носительницам BRCA-мутаций с профилактической целью после завершения репродуктивного периода. Принципиально важно не упускать окно возможностей между постановкой диагноза и началом лечения.

У носительниц мутаций в генах BRCA1/2 наблюдаются отличия не только в тактике базового онкологического лечения и профилактики, но и в стратегии сохранения фертильности. У данной группы пациенток часто отмечается более низкий овариальный резерв уже к моменту постановки диагноза, что диктует необходимость раннего консультирования и быстрого принятия решения о сохранении фертильности.

Методы сохранения репродуктивного потенциала при BRCA-ассоциированных заболеваниях

Современная онкорепродуктология предлагает ряд эффективных стратегий для сохранения фертильности у женщин с BRCA-мутациями, что особенно актуально с учетом неблагоприятного про-

гноза естественной репродуктивной функции при необходимости проведения агрессивной терапии. Выбор метода индивидуализируется на основании онкологического диагноза, времени, доступного до начала основного лечения, возраста пациентки, овариального резерва, а также ее репродуктивных планов [11].

Криоконсервация ооцитов является современным и общепринятым методом сохранения фертильности для женщин репродуктивного возраста. Процедура предполагает проведение контролируемой стимуляции с использованием гонадотропинов, после чего зрелые ооциты извлекаются трансвагинально под ультразвуковым контролем и подвергаются витрификации (ультрабыстрой заморозке), что обеспечивает максимальную сохранность структуры и функционального потенциала яйцеклеток при последующем криосохранении. Этот метод особенно предпочтителен для пациенток, не имеющих постоянного партнера или не готовых к оплодотворению на момент постановки диагноза. Криоконсервация ооцитов эффективна и безопасна, а также диагностически не связана с повышением риска злокачественного перерождения при BRCA-мутациях [12].

В исследовании, проведенном Собо А. и соавт., был осуществлен сравнительный анализ эффективности криоконсервации ооцитов методом витрификации у двух групп пациенток. В исследовании были включены 5289 здоровых женщин и 1073 женщины с онкологическими заболеваниями. Результаты исследования продемонстрировали статистически значимые различия в исходах между группами. В когорте здоровых женщин показатель выживаемости ооцитов после размораживания составил 91,4 %, тогда как у пациенток с онкологической патологией данный показатель был существенно ниже и составил 81,2 %. Частота наступления клинической беременности также значительно различалась между группами: 65,9 % в группе здоровых женщин против 42,8 % у пациенток онкологического профиля. Авторы установили, что у женщин в возрасте до 35 лет включительно фертильные показатели были значительно выше в группе здоровых пациенток. Однако после 35 лет статистически значимых различий между группами выявлено не было, что может свидетельствовать о доминирующем влиянии возрастного фактора на репродуктивные исходы в старшей возрастной когорте [13].

Что касается пациенток, которые являются носительницами мутаций в генах BRCA1/2, в рамках метаанализа, выполненного Corrado G. и соавт., был проведен анализ шести исследований, посвященных влиянию мутаций на исходы процедур сохранения фертильности. Общая выборка составила 1848 пациенток, из которых 265 являлись носительницами мутаций в гене BRCA1/2. Результаты анализируемых исследований демонстрируют противоречивые данные относительно овариального ответа на гонадотропную стимуляцию. В большей части исследований отмечался сниженный овариальный резерв и худший ответ на стимуляцию у BRCA-позитивных пациенток, что проявлялось меньшим количеством полученных ооцитов и эмбрионов. Другие работы не выявили значимых различий в эффективности процедур между носительницами мутаций и контрольной группой [14].

Еще одно французское исследование Corrado G. и соавт., проведенное с целью сравнительного анализа между 57 пациентками с мутациями в гене BRCA и 277 пациенток контрольной группы без мутаций, в котором сравнивался показатель созревания незрелых ооцитов *in vitro*. Статистически значимых различий в показателях созревания ооцитов между группами выявлено не было. Средний процент созревания ооцитов составил 68,4 % в группе BRCA-позитивных пациенток против 71,2 % в контрольной группе ($p = 0,287$). Качество получаемых ооцитов также не различалось между группами: доля ооцитов с нормальной морфологией была сопоставимой (82,1 % vs 84,5 %, $p = 0,412$). Интересно, что в данном исследовании при анализе подгрупп не было выявлено различий в эффективности созревания в зависимости от типа мутации (BRCA1 vs BRCA2) или возраста пациенток. Время культивирования до достижения метафазы II также было сходным в обеих группах (24–26 часов). Данные результаты склоняются в сторону того, что мутации BRCA не влияют на способность ооцитов к созреванию *in vitro*, что является обнадеживающим фактором для программ сохранения фертильности у данной категории пациенток [14].

Криоконсервация эмбрионов – метод выбора для пациенток, имеющих постоянного полового партнера и/или четкие репродуктивные планы. На этапе экстракорпорального оплодотворения выращенные эмбрионы подвергаются криоконсервации и хранятся до момента, когда женщина будет готова к беременности. Этот способ демон-

стрирует наивысшую эффективность среди всех ассистируемых репродуктивных технологий, однако организационно требует больше времени, что не всегда возможно при необходимости срочно начать онкологическую терапию [15, 16]

Криоконсервация овариальной ткани – инновационный, активно развивающийся метод, потенциально интересный для пациенток, которым требуется немедленное начало лечения или невозможно проведение контроля суперовуляции из-за особенностей опухолевого процесса. Суть метода заключается в лапароскопическом заборе фрагментов коркового слоя яичника с последующим их криохранением и возможной автотрансплантацией после завершения онкотерапии. Реимплантация позволяет восстановить не только фертильность, но и гормональную функцию яичников. Однако у носительниц BRCA-мутаций потенциальным риском является возврат опухолевых клеток при трансплантации ткани. Поэтому международные рекомендации рассматривают криоконсервацию овариальной ткани у пациенток с BRCA-мутациями как опцию с ограниченной применимостью, и вопрос о ее реализации требует очень взвешенного индивидуального подхода, акцентируя междисциплинарное консультирование [17].

Использование агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона (аГнРГ) во время химиотерапии – подход, основанный на временной медикаментозной «отключке» яичников с целью минимизации повреждающего действия цитостатиков на фолликулярный аппарат. Агонисты ГнРГ индуцируют транзиторную супрессию гонадотропной оси, тем самым переводя яичники в функционально «покойное» состояние. Крупные метаанализы и рандомизированные исследования подтверждают, что данный метод уменьшает риск преждевременной овариальной недостаточности и сохраняет вероятность спонтанной беременности после завершения лечения, но не заменяет полноценные криопротоколы, а служит дополнительной стратегией при невозможности или отказе от криоконсервации [18]. Отдельного внимания требует уточнение статуса опухоли, поскольку использование аГнРГ противопоказано при некоторых гестационно независимых неоплазиях. Протокол стимуляции с аГнРГ предполагает предварительную оценку овариального резерва посредством определения уровня антимюллерова гормона (АМГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и подсчета антральных

фолликулов, после чего инициируется стимуляция гонадотропинами с последующим мониторингом уровня эстрадиола и ультразвуковой фолликулометрией. Согласно результатам крупных рандомизированных исследований POEMS (Prevention of Early Menopause Study), SWOGS0230 и PROMISE (Prevention of Chemotherapy-Induced Menopause), проведенных у больных РМЖ, установлено, что добавление агонистов ГнРГ к стандартной химиотерапии достоверно предотвращает развитие недостаточности яичников по сравнению с применением только химиотерапии и обеспечивает статистически значимо более высокий уровень наступления беременности в последующем. Однако важно подчеркнуть, что терапия агонистами ГнРГ не может рассматриваться в качестве замены существующих методов сохранения фертильности и должна применяться как дополнительная стратегия гонадопротекции в комплексном подходе к сохранению репродуктивной функции [19].

Еще один метод – использование донорских ооцитов, рассматривается как резервный вариант для женщин, утративших овариальный резерв вследствие проведенного лечения либо имеющих исходно низкие шансы на успех ЭКО со своими собственными яйцеклетками. Использование донорских ооцитов дает возможность реализовать потенциал гестации и рождения ребенка даже при полной утрате собственной фертильности, но сопряжено с психологическими, этическими и юридическими аспектами, которые должны обсуждаться с будущими родителями. Кроме того, использование донорских гамет полностью устраняет риск передачи BRCA-мутации потомству.

Разработка и создание искусственных, или биоинженерных яичников, представляют собой одну из наиболее перспективных областей исследований. Под искусственным яичником подразумевают трехмерную биосовместимую матрицу, на которую засеваются фолликулярные клетки и незрелые ооциты пациентки либо донорский материал. Такие конструкции теоретически решают проблему возврата злокачественных клеток и могут сочетать восстановление эндокринной функции и фертильности. В перспективе исследуются новые молекулярные цели для фармакологической защиты женской репродуктивной системы. Разрабатываются препараты, способные селективно блокировать апоптотический каскад или оказывать цитопротекторное действие непосредственно на овариальные фолликулы [20].

Следует подчеркнуть, что своевременное направление пациентки на консультацию к репродуктологу и подбор индивидуальной стратегии сохранения фертильности являются неотъемлемой частью современного мультидисциплинарного подхода к ведению женщин с BRCA-мутациями, что позволяет поддерживать их право на реализацию репродуктивных планов и улучшает качество жизни в долгосрочной перспективе.

Генетический скрининг на BRCA-мутации для предотвращения передачи потомству

Гены BRCA1 и BRCA2 являются высокопенетрантными супрессорами опухолей. Мутации в этих генах наследуются по аутосомно-доминантному типу. Это означает, что каждая беременность женщин, являющихся носителями патогенной мутации в генах BRCA1 или BRCA2, сопряжена с 50 % риском передачи этой мутации ребенку, вне зависимости от его пола. Мутации одинаково передаются как по материнской, так и по отцовской линии – наследственная предрасположенность реализуется через гомологичный дефектный аллель, и даже при наличии одной нарушенной копии гена существенно увеличивается риск развития ассоциированных с BRCA опухолей [21].

На сегодняшний день важным инструментом снижения риска передачи потомству патогенной BRCA-мутации является технология преимплантационной генетической диагностики (PGT-M). Эта процедура производится в рамках программ ЭКО. На стадии бластоцисты проводится биопсия нескольких клеток трофобласта, после чего анализ ДНК позволяет точно определить наличие или отсутствие мутации BRCA1/2 в каждом отдельном эмбрионе [22]. На основании полученных данных к переносу в полость матки отбираются только эмбрионы, не унаследовавшие мутацию [23].

Существует еще один метод исследования BRCA-мутаций методом забора крови из пуповины. Пуповинная кровь рассматривается как один из возможных источников ДНК, особенно в неонатальном периоде. Пуповинная кровь содержит достаточное количество ядерных клеток, позволяющее выделить генетический материал для проведения анализа на наличие известных наследственных мутаций, включая BRCA1 и BRCA2. Такой подход может быть применен, например, если требуется определить носительство мутации у новорожденного в рамках семейного генетического скрининга

или по показаниям в неонатологии. Кроме того, генетический анализ пуповинной крови имеет преимущество неинвазивного сбора сразу после рождения, что обеспечивает высокую безопасность и информативность [24, 25].

Репродуктивное консультирование пациентов с носительством BRCA-мутаций должно включать обсуждение рисков передачи дефектного аллеля потомству и информирование о современных возможностях преимплантационной генетической диагностики как этически, так и клинически значимого способа прерывания аутосомно-доминантной передачи предрасположенности к злокачественным заболеваниям [26]. Это позволяет дать семье право осознанного выбора в вопросах планирования здорового потомства.

Репродуктивные потери при BRCA-ассоциированной терапии

Комплексное лечение злокачественных заболеваний у пациенток с BRCA-мутацией оказывает выраженное негативное воздействие на репродуктивную функцию, что в первую очередь отражается на состоянии овариального резерва и гормональной активности. Ключевые компоненты современной противоопухолевой терапии, такие как химиотерапия, лучевая терапия и хирургические вмешательства, по отдельности и в сочетании существенно повышают риск преждевременной овариальной недостаточности.

Химиотерапия является одним из основных факторов, приводящих к потере овариального резерва. Препараты, используемые для лечения РМЖ и РЯ, обладают выраженным гонадотоксичным действием. Токсичность обусловлена прямым повреждением пролиферирующих гранулезных клеток и индуцированием апоптоза растущих фолликулов [27]. Развитие связанной с лечением аменореи (treatment-related amenorrhea – TRA) у онкологических пациентов определяется комплексом взаимосвязанных факторов, среди которых ключевое значение имеют возраст пациентки, исходный состав овариального резерва до начала терапии и наличие патогенных вариантов генов BRCA. Химиотерапевтические схемы, включающие циклофосфамид, доксорубицин и таксаны, демонстрируют высокую гонадотоксичность, приводя к развитию TRA в 83,6 % случаев с характерным снижением уровня АМГ, который, однако, показывает тенденцию к восстановлению через три года после завершения лечения. Возрастная стра-

тификация риска развития TRA выявляет четкую корреляцию: пациенты старше 35 лет имеют в три раза более высокую вероятность развития данного состояния. Восстановление репродуктивной функции после TRA характеризуется относительно благоприятным прогнозом: приблизительно у 70 % пациенток менструальная функция восстанавливается в течение первого года, а у 90 % – в течение двух лет после завершения химиотерапии. Носители мутаций BRCA демонстрируют дополнительные особенности репродуктивного старения, включая более раннее наступление менопаузы на 1–3 года по сравнению с общей популяцией [28].

Вопрос об изначальном уровне АМГ у пациенток с мутациями в гене BRCA представляет особый интерес в контексте оценки овариального резерва. Множественные исследования были направлены на изучение того, характеризуются ли носительницы герминальных патогенных вариантов BRCA1/2 с реализованным РМЖ более низким исходным уровнем АМГ и/или сниженным ответом на контролируемую стимуляцию яичников по сравнению с пациентками без данных мутаций. Анализ накопленных данных демонстрирует значительную гетерогенность результатов, что создает определенные сложности в интерпретации и формулировании единых клинических рекомендаций [29].

Одной из дилемм современной онкологии является потенциальный конфликт между стремлением сохранить репродуктивную функцию молодых женщин и необходимостью своевременного начала противоопухолевого лечения. Процедуры сохранения фертильности, требующие дополнительного времени на планирование и проведение, могут отсрочить назначение химиотерапии, что теоретически способно негативно повлиять на онкологический прогноз.

Ретроспективное исследование Greer A. и соавт., в котором приняли участия 272 женщины больных РМЖ 0–III стадии показало, что процедура сохранения фертильности у 123 пациенток увеличили время до начала лечения, в среднем на 10 дней по сравнению с контрольной группой (149 пациенток). Несмотря на задержку, онкологические исходы остались сопоставимыми: трехлетняя выживаемость без прогрессирования 85,4 % против 79,4 % ($p = 0,411$), общая выживаемость 95,5 % против 93,5 % ($p = 0,854$) [30].

В современной репродуктивной медицине применяется концепция случайного старта стимуляции

яичников (Random Start), позволяющая инициировать стимуляцию в любой день менструального цикла без ущерба для качества получаемых ооцитов, что особенно актуально для онкологических пациенток, нуждающихся в немедленном начале химиотерапии. У пациенток с гормонположительным РМЖ применяется комбинированный протокол с ингибиторами ароматазы, поскольку стандартная стимуляция яичников приводит к супрафизиологическому повышению уровня эстрадиола, что может негативно влиять на прогрессирование заболевания. В связи с этим одновременно с началом введения гонадотропинов назначается ингибитор ароматазы для подавления роста уровня эстрадиола, при этом прием препарата продолжается в течение 7 дней после извлечения ооцитов до снижения уровня эстрадиола ниже 50 пг/мл. В качестве финального этапа стимуляции используется «двойной триггер», представляющий собой одновременное применение хорионического гонадотропина человека и агониста ГнРГ, где хорионический гонадотропин человека (ХГЧ) действует непосредственно на фолликулы, стимулируя их финальное созревание, а агонист ГнРГ способствует повышению уровня лютеинизирующего гормона в гипофизе, что особенно эффективно у больных РМЖ в протоколах с ингибиторами ароматазы при риске низкой скорости созревания или низком ожидаемом выходе ооцитов вследствие сниженного овариального резерва [31].

Гормональная терапия, как правило, не оказывает прямого разрушающего действия на яичники и не вызывает угнетения овариального резерва в традиционном понимании. Однако особенности ее применения следует учитывать при планировании семьи, так как стандартная продолжительность терапии обычно составляет от 5 до 10 лет. За этот период, особенно у женщин репродуктивного возраста, естественным образом уменьшается овариальный резерв и повышается риск развития возрастного бесплодия, что зачастую значительно снижает их перспективы наступления беременности после завершения лечения [32].

Лучевая терапия, особенно при облучении области малого таза или брюшной полости, также неблагоприятно сказывается на репродуктивной функции. Яичники высокочувствительны к ионизирующему облучению, и даже относительно низкие дозы радиации могут приводить к необратимому повреждению фолликулярного резерва. Нарушение

функции яичников проявляется снижением уровня эстрогенов, повышением ФСГ и клиническими признаками ятрогенной менопаузы. Характер и степень повреждения зависят от радиационной дозы и объема облучаемых тканей [33, 34].

Хирургические методы лечения при BRCA-ассоциированных онкологических заболеваниях часто предполагают выполнение радикальных вмешательств – двусторонней овариэктомии (удаление яичников) или сальпингоофорэктомии (удаление яичников с маточными трубами). Такие операции, даже если они носят профилактический характер, влекут за собой мгновенную потерю овариальной функции с развитием клиники ятрогенной менопаузы, вторичной аменореи и невозможности самостоятельного зачатия. Также, дополнительно особого внимания заслуживает профилактическая мастэктомия. Хотя данное вмешательство не приводит к прямой утрате репродуктивного потенциала, молочная железа играет значительную биологическую роль в процессе репродукции. Молочная железа является не только символом женственности, но и критически важна для грудного вскармливания новорожденного, что непосредственно влияет на формирование материнско-детских связей, на питание и иммунную защиту ребенка [35]. К тому же, потеря молочных желез зачастую сопровождается выраженными психоэмоциональными переживаниями, связанными с изменением образа тела и ощущением собственной женской идентичности, что может негативно влиять на решение о будущем материнстве. Вопрос о целесообразности и сроках проведения профилактических хирургических вмешательств у женщин с выявленными патогенными мутациями в BRCA1 и BRCA2, но еще не реализовавших свой репродуктивный потенциал и не имеющих клинических проявлений опухолевого процесса, остается предметом оживленной научной дискуссии и требует индивидуального подхода. Проведение профилактической мастэктомии у носителей патогенных вариантов генов BRCA1 и BRCA2 приводит к снижению вероятности развития РМЖ примерно на 90–95 %. Профилактическая двусторонняя сальпинго-оофорэктомия позволяет уменьшить риск возникновения РЯ и маточных труб более чем на 80–90 % [36].

Международные клинические рекомендации, опирающиеся на консенсус ведущих онкологических и генетических обществ (NCCN, ESMO, SGO, ASCO и др.), подтверждают, что профилактическая

двусторонняя мастэктомия и/или двусторонняя сальпингоофорэктомия значительно снижают риск развития РМЖ и РЯ у носительниц BRCA-мутаций. Однако вопросы о сроках выполнения данных вмешательств, особенно у молодых женщин, остаются открытыми. Ранняя профилактическая операция, несомненно, минимизирует кумулятивный риск реализации опухолевого заболевания, однако сопряжена с выраженными последствиями для качества жизни, детородной функции, психоэмоционального фона, а также гормонального баланса. Ряд рекомендаций (NCCN, ESMO) указывает на возможность отсроченного выполнения профилактической операции до завершения деторождения – как правило, до возраста 35–40 лет для BRCA1 и 40–45 лет для BRCA2, при условии тщательного онкологического диспансерного наблюдения [37].

Таким образом, все основные компоненты комплексного лечения злокачественных новообразований у пациенток с BRCA-мутацией, в той или иной степени, сопряжены с риском выраженного нарушения репродуктивной функции. Это обуславливает критическую необходимость раннего, еще до начала специфического лечения, обсуждения со специалистом вопросов сохранения фертильности и индивидуального планирования репродуктивной тактики у каждой пациентки данной группы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема сохранения фертильности у женщин с патогенными мутациями в генах BRCA1 и BRCA2 является одной из наиболее остро стоящих на стыке онкологии, репродуктивной медицины и медицинской генетики. Эта категория пациенток находится в зоне крайне высокого онкологического риска, а современные методы лечения – хирургические вмешательства, химио- и лучевая терапия – сопряжены с угрозой утраты овариального резерва и развитием преждевременной менопаузы, что фактически приводит к инфертильности, нарушает гормональный баланс и снижает качество жизни в долгосрочной перспективе.

Всесторонняя оценка репродуктивных рисков, проведение комплексного генетического консультирования, а также целенаправленное информирование пациентки о существующих методах сохранения фертильности являются неотъемлемой частью мультидисциплинарного подхода. В современных рекомендациях подчеркивается критиче-

ская важность раннего направления пациентки к специалистам по репродукции: оптимизация сроков диагностики и лечения позволяет реализовать эффективные стратегии криоконсервации ооцитов или эмбрионов, что обеспечивает возможность рождения биологически родного ребенка даже после завершения противоопухолевой терапии. Кроме того, активное внедрение преимплантационного генетического тестирования (PGT-M) значительно снижает риск передачи патогенной BRCA-мутации потомству, что этически и клинически важно для семей с обремененным анамнезом наследственных опухолей. Важным направлением развития является совершенствование биотехнологических и медикаментозных методик защиты яичникового резерва, включая создание искусственных яичников и фармакологическую профилактику гонадотоксического действия системной терапии. Эффективность и долгосрочная безопасность этих инновационных подходов в настоящее время являются предметом пристального научного интереса, что обуславливает необходимость дальнейших фундаментальных и клинических исследований.

Не менее значимой задачей остается оптимизация тактики проведения профилактических вме-

шательств (мастэктомии, сальпингоофорэктоми) у носительниц BRCA-мутаций при не реализованном онкологическом заболевании. Современные данные свидетельствуют о допустимости отсрочки радикальных вмешательств до завершения реализации репродуктивных планов в сочетании с динамическим специализированным наблюдением, что позволяет сохранить шанс на рождение ребенка без значимого увеличения онкологического риска при условии строгого соблюдения индивидуальных схем скрининга.

Таким образом, практическая реализация мультидисциплинарной и персонализированной стратегии ведения женщин с BRCA1/2-мутациями, ориентированной не только на профилактику и своевременное лечение злокачественных опухолей, но и на сохранение и восстановление репродуктивного здоровья, должна стать приоритетом современной клинической медицины. Только такой комплексный подход, включающий медицинские, генетические, психологические и этико-правовые аспекты, способен существенно повысить качество жизни пациенток, предоставив им возможность осознанного выбора относительно будущего материнства и благополучия последующих поколений.

Список источников

1. Safi LA, Al-Safi ZA. Fertility counseling for patients with hereditary breast and ovarian cancer syndrome. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2025 Aug 1;37(4):188–192. <https://doi.org/10.1097/gco.0000000000001038>
2. Шегай П. В., Шаталов П. А., Шинкаркина А. П., Райгородская М. П., Федюшкина И. В., Болотина Л. В., и др. Молекулярно-генетические исследования в онкологии. Учебно-методическое пособие. Обнинск, 2023.
3. Lambertini M, Blondeaux E, Tomasello LM, Agostinetto E, Hamy AS, Kim HJ, et al. Clinical Behavior of Breast Cancer in Young BRCA Carriers and Prediagnostic Awareness of Germline BRCA Status. *J Clin Oncol*. 2025 May 10;43(14):1706–1719. <https://doi.org/10.1200/jco-24-01334>
4. Павлова Н. В., Дёмин С. С., Чурносков М. И., Пономаренко И. В. Современный взгляд на роль генетических факторов в этиопатогенезе рака молочной железы. *Успехи молекулярной онкологии*. 2024;11(2):50–62. <https://doi.org/10.17650/2313-805x-2024-11-2-50-62>
5. Ahmad MF, Sugishita Y, Suzuki-Takahashi Y, Sawada S, Iwahata H, Shiraiishi E, et al. Case Report: Young Adults With Breast Cancer: A Case Series of Fertility Preservation Management and Literature Review. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Aug 6;8:670872. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.670872>
6. Baltacı E, Kazancı F, Şahin Fİ. BRCA, infertility, and fertility preservation: a review for counseling. *J Assist Reprod Genet*. 2023 Mar;40(3):465–472. <https://doi.org/10.1007/s10815-023-02725-y>
7. Arab S, Tulandi T, Buckett W. Hereditary breast cancer and fertility preservation outcomes. *J Assist Reprod Genet*. 2022 May;39(5):1163–1168. <https://doi.org/10.1007/s10815-022-02486-0>
8. Magaton IM, Arecco L, Mariamidze E, Jankovic K, Stana M, Buzzatti G, et al. Fertility and Pregnancy-Related Issues in Young BRCA Carriers With Breast Cancer. *Breast Cancer (Auckl)*. 2024 Jun 14;18:11782234241261429. <https://doi.org/10.1177/11782234241261429>

9. Dervin T, Ranisavjevic N, Laot L, Mayeur A, Duperier C, Steffann J, et al. Knowledge, acceptability and personal attitude toward pre-implantation 1 genetic testing (PGT) and pre-natal diagnosis (PND) for females carrying BRCA pathogenic variant according to fertility preservation experience. *J Assist Reprod Genet.* 2023 Jun;40(6):1381–1390. <https://doi.org/10.1007/s10815-023-02798-9>
10. Шаталов П. А., Веселовский Е. М., Райгородская М. П., Шинкаркина А. П., Мурзаева А. В., и др. Интеграция NGS-тестирования со стандартными методами молекулярно-генетических исследований в онкологии. *Онкология. Журнал им. П. А. Герцена.* 2024;13(6):84–90.
11. Park SY, Jeong K, Cho EH, Chung HW. Controlled ovarian hyperstimulation for fertility preservation in women with breast cancer: Practical issues. *Clin Exp Reprod Med.* 2021 Mar;48(1):1–10. <https://doi.org/10.5653/cerm.2020.03594>
12. Lambertini M, Goldrat O, Ferreira AR, Dechene J, Azim HA Jr, Desir J, et al. Reproductive potential and performance of fertility preservation strategies in BRCA-mutated breast cancer patients. *Ann Oncol.* 2018 Jan 1;29(1):237–243. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx639>
13. Cobo A, García-Velasco J, Domingo J, Pellicer A, Remohí J. Elective and Onco-fertility preservation: factors related to IVF outcomes. *Hum Reprod.* 2018 Dec 1;33(12):2222–2231. <https://doi.org/10.1093/humrep/dey321>
14. Corrado G, Marchetti C, Trozzi R, Scambia G, Fagotti A. Fertility preservation in patients with BRCA mutations or Lynch syndrome. *Int J Gynecol Cancer.* 2021 Mar;31(3):332–338. <https://doi.org/10.1136/ijgc-2020-002071>
15. Arecco L, Perachino M, Damassi A, Latocca MM, Soldato D, Vallome G, et al. Burning Questions in the Oncofertility Counseling of Young Breast Cancer Patients. *Breast Cancer (Auckl).* 2020 Sep 4;14:1178223420954179. <https://doi.org/10.1177/1178223420954179>
16. Oktay KH, Turan V. Ovarian stimulation and oocyte cryopreservation in females with cancer. *Curr Opin Oncol.* 2023 Sep 1;35(5):412–419. <https://doi.org/10.1097/cco.0000000000000977>
17. Nahshon C, Lavie O, Oron G. Attitude of BRCA1/2 mutation carriers towards fertility preservation, family planning and pre-implantation genetic testing for primary prevention of breast and ovarian cancer in the next generation. *J Assist Reprod Genet.* 2023 Dec;40(12):2835–2842. <https://doi.org/10.1007/s10815-023-02954-1>
18. Lambertini M, Blondeaux E, Agostinetti E, Hamy AS, Kim HJ, Di Meglio A, et al. Pregnancy After Breast Cancer in Young BRCA Carriers: An International Hospital-Based Cohort Study. *JAMA.* 2024 Jan 2;331(1):49–59. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.25463>
19. Razeti MG, Soldato D, Arecco L, Levaggi A, Puglisi S, Solinas C, Agostinetti E, Spinaci S, Lapuchesky L, Genova C, Massarotti C, Lambertini M. Approaches to Fertility Preservation for Young Women With Breast Cancer. *Clin Breast Cancer.* 2023 Apr;23(3):241–248. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2023.01.006>
20. Dias Nunes J, Demeestere I, Devos M. BRCA Mutations and Fertility Preservation. *Int J Mol Sci.* 2023 Dec 22;25(1):204. <https://doi.org/10.3390/ijms25010204>
21. Kim SW, Kim TH, Han JY, Kim SK, Lee JR, Jee UC, Suh CS, Kim SH. Impact of BRCA mutations and hormone receptor status on reproductive potential in breast cancer patients undergoing fertility preservation. *Gynecol Endocrinol.* 2022 Mar;38(3):227–230. <https://doi.org/10.1080/09513590.2021.2002294>
22. Fabiani C, Guarino A, Meneghini C, Licata E, Paciotti G, Miriello D, et al. Oocyte Quality Assessment in Breast Cancer: Implications for Fertility Preservation. *Cancers (Basel).* 2022 Nov 21;14(22):5718. <https://doi.org/10.3390/cancers14225718>
23. Buonomo B, Massarotti C, Dellino M, Anserini P, Ferrari A, Campanella M, et al. Reproductive issues in carriers of germline pathogenic variants in the BRCA1/2 genes: an expert meeting. *BMC Med.* 2021 Sep 10;19(1):205. <https://doi.org/10.1186/s12916-021-02081-7>
24. Knabben L, Siegenthaler F, Imboden S, Mueller MD. Fertility in BRCA mutation carriers: counseling BRCA-mutated patients on reproductive issues. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2020 Oct 6;43(2):171–177. <https://doi.org/10.1515/hmbci-2020-0005>
25. Huber D, Seitz S, Kast K, Emons G, Ortmann O. Use of fertility treatments in BRCA1/2 mutation carriers and risk for ovarian and breast cancer: a systematic review. *Arch Gynecol Obstet.* 2020 Sep;302(3):715-720. <https://doi.org/10.1007/s00404-020-05690-4>
26. Dellino M, D'Amato A, Battista G, Cormio G, Vimercati A, Loizzi V, et al. Reproductive outcomes in women with BRCA 1/2 germline mutations: A retrospective observational study and literature review. *Open Med (Wars).* 2024 Aug 20;19(1):20249999. <https://doi.org/10.1515/med-2024-9999>
27. Shapira M, Sella T, Safrai M, Villain E, Lifshitz D, Orvieto R, et al. Long-term safety of controlled ovarian stimulation for fertility preservation before chemotherapy treatment in patients with breast cancer. *Fertil Steril.* 2025 Mar;123(3):477–487. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2024.10.014>
28. Macklon KT, Bülow N, Christensen H, Hartwell D, Kirkegaard K, Kristensen SG, et al. Nedfrysning af oocytter som fertilitetsbevaring på benign medicinsk og social indikation [Freezing of oocytes as fertility preservation for benign medical and social indication]. *Ugeskr Laeger.* 2025 Jan 6;187(2):V07240478. Danish. <https://doi.org/10.61409/v07240478>

29. Silvestris E, Cormio G, Loizzi V, Corrado G, Arezzo F, Petracca EA. Fertility Preservation in BRCA1/2 Germline Mutation Carriers: An Overview. *Life (Basel)*. 2024 May 10;14(5):615. <https://doi.org/10.3390/life14050615>
30. Greer AC, Lanes A, Poorvu PD, Kennedy P, Thomas AM, Partridge AH, Ginsburg ES. The impact of fertility preservation on the timing of breast cancer treatment, recurrence, and survival. *Cancer*. 2021 Oct 15;127(20):3872–3880. <https://doi.org/10.1002/cncr.33601>
31. Laot L, Sonigo C, Nobre J, Benachi A, Dervin T, El Moujahed L, et al. Should Preimplantation Genetic Testing (PGT) Systematically Be Proposed to BRCA Pathogenic Variant Carriers? *Cancers (Basel)*. 2022 Nov 24;14(23):5769. <https://doi.org/10.3390/cancers14235769>
32. Калинин О. Б., Тезиков Ю. В., Липатов И. С., Майорова М. О., Николаева Н. А. Особенности тактики ведения при носительстве мутаций в генах BRCA у женщин. *Пульс*. 2024;26(5):12–18.
33. Dias Nunes J, Demeestere I, Devos M. BRCA Mutations and Fertility Preservation. *Int J Mol Sci*. 2023 Dec 22;25(1):204. <https://doi.org/10.3390/ijms25010204>
34. Новикова О. В., Новикова Е. Г., Волченко Н. Н., Лозовая Ю. А., Авасова Ч. А., Скрепцова Н. С., Чархифалакян А. В. Лечение рецидивов атипичной гиперплазии и начального рака эндометрия после самостоятельной гормонотерапии. *Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение*. 2018;1(19):68–76.
35. Михайлов С. И., Зирияходжаев А. Д., Онофрийчук И. М., Запиров Г. М., Замалдинов Н. Д. Взаимосвязь гормон-положительного статуса опухоли у больных РМЖ с носительством мутации в гене BRCA2. *Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии*. 2025;25(1):41–52.
36. Краснопольская К. В., Новикова О. В., Гарина А. О., Дунаева Е. А., Исакова К. М., Ершова И. Ю., и др. Первый в России опыт проведения программы эко и рождения ребенка после комбинированного лечения рака шейки матки с транспозицией яичников. *Онкогинекология*. 2024;2(50):49–59.
37. Lambertini M, Blondeaux E, Agostinetti E, Hamy AS, Kim HJ, Di Meglio A, et al. Pregnancy After Breast Cancer in Young BRCA Carriers: An International Hospital-Based Cohort Study. *JAMA*. 2024 Jan 2;331(1):49–59. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.25463>

Информация об авторах:

Михайлов Станислав Игоревич ✉ – врач-онколог, аспирант отделения онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4022-6963>, eLibrary SPIN: 3645-1607, AuthorID: 1244439

Новикова Елена Григорьевна – д.м.н., профессор, руководитель гинекологического отделения отдела опухолей репродуктивных и мочевыводящих органов Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2768-5698>, eLibrary SPIN: 2143-9975, AuthorID: 103741, Scopus Author ID: 7102446296

Джабраилова Джамиля Шринбековна – врач-онколог общеклинического отделения Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7283-2530>, eLibrary SPIN: 7557-6089, AuthorID: 1065769, Scopus Author ID: 57346739500

Онофрийчук Ирина Михайловна – к.м.н., научный сотрудник отделения онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1742-3205>, eLibrary SPIN: 2577-4539, AuthorID: 885003, Scopus Author ID: 57828851200

Сарибекян Эрик Карлович – д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0827-7998>, eLibrary SPIN: 3491-0586, AuthorID: 722452, Scopus Author ID: 55901022200

Золотухина Алина Сергеевна – врач-онколог отделения онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8509-7758>, eLibrary SPIN: 7857-2028, AuthorID: 1299365

Ревкова Мария Александровна – врач-генетик Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-7944-0521>, eLibrary SPIN: 2083-9457, AuthorID: 1211597

Шаталов Петр Алексеевич – врач-генетик, руководитель отдела молекулярно-биологических исследований Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5374-8547>, eLibrary SPIN: 1346-1353, AuthorID: 673418, Scopus Author ID: 56712430900, WoS ResearcherID: HPH-0799-2023

Максимов Кирилл Владимирович – врач отделения онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8783-9738>, eLibrary SPIN: 6265-8170, AuthorID: 1064283, Scopus Author ID: 57990902800

Аблицова Наталья Валерьевна – к.м.н., врач-онколог отделения онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9509-1931>, eLibrary SPIN: 7989-9604, AuthorID: 721312

Хугаева Фатима Славиковна – к.м.н., научный сотрудник отделения онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9749-0445>, eLibrary SPIN: 3643-0421, AuthorID: 1065404

Дуадзе Илона Селимовна – к.м.н., научный сотрудник отделения онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9577-584X>, eLibrary SPIN: 4663-9473, AuthorID: 1101806, Scopus Author ID: 57347062700

Ефанов Виктор Владимирович – к.м.н., врач отделения онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6604-2698>, eLibrary SPIN: 2024-5600, AuthorID: 248496, Scopus Author ID: 57220129011

Замалдинов Надир Дамирович – врач-онколог общеклинического отделения Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5839-0510>, eLibrary SPIN: 7113-0169, AuthorID: 1249660

Лисицина Элина Александровна – врач-онколог, аспирант Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0870-4857>

Зикирхаджаев Азиз Дильшодович – д.м.н., заведующий отделением онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация; доцент кафедры онкологии, радиотерапии и пластической хирургии Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), г. Москва, Российская Федерация; профессор кафедры онкологии и рентгенодиагностики ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7141-2502>, eLibrary SPIN: 8421-0364, AuthorID: 701248, Scopus Author ID: 57188717273

Вклад авторов:

Михайлов С. И. – написание исходного текста обзора, сбор и обработка публикаций, первичный анализ материалов, формирование общей концепции обзора;

Новикова Е. Г. – научное руководство, редактирование исходного текста обзора, доработка аргументации;

Джабраилова Д. Ш. – научное руководство, редактирование исходного текста обзора, доработка аргументации;

Онофрийчук И. М. – обработка и систематизация источников, участие в итоговых выводах.

Сарибекян Э. К. – развитие методологии обзора, критерии включения/исключения, оценка согласованности результатов, итоговые выводы;

Золотухина А. С. – библиографический поиск, оформление ссылок и списка литературы;

Ревкова М. А. – проверка корректности ссылок и цитат, техническое редактирование;

Шаталов П. А. – научное руководство, методология сравнения исследований, итоговые выводы;

Максимов К. В. – обработка и агрегирование данных обзора;

Аблицова Н. В. – оценка качества включенных исследований;

Хугаева Ф. С. – поиск источников на русском языке, унификация терминов и переводов, вычитка текста на предмет терминологической согласованности;

Дуадзе И. С. – оценка качества включенных исследований;

Ефанов В. В. – анализ практических выводов, формулировка ограничений и перспектив;

Замалдинов Н. Д. – библиографический поиск, оформление ссылок и списка литературы;

Лисицина Э. А. – финальное научное редактирование текста обзора, унификация стиля и ссылок;

Зикирхаджаев А. Д. – научное руководство, развитие методологии поиска и отбора, итоговые выводы.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку статьи и утвердили окончательный вариант, одобренный к публикации.