

## Профилактика мужского бесплодия при лечении опухолей. Проблемы и решения

А.А. Винокуров, Г.А. Новичкова, А.Г. Румянцев

ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева»  
Минздрава России; Россия, 117198, Москва, ул. Саморы Машела, 1

Контактные данные: Алексей Алексеевич Винокуров a\_vinokurov@inbox.ru

Одним из основных побочных эффектов противоопухолевой терапии является мужское бесплодие. В статье рассмотрены причины, механизмы и нарушения, возникающие после лечения цитостатическими препаратами, а также способы сохранения репродуктивной функции. Представлен опыт Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева в решении данной проблемы.

**Ключевые слова:** мужское бесплодие, химиотерапия, криоконсервация спермы, онкофертильность, гонадотоксичность, онкология у подростков и молодых взрослых, лимфома Ходжкина, острый лимфобластный лейкоз, опухоль яичка, алкилирующие препараты, сперматогенез, цитостатики, бесплодие после химиотерапии, бесплодие у подростков, лучевая терапия

DOI: 10.17650/2311-1267-2015-2-4-42-50

### Prevention of male infertility in the treatment of tumors. Problems and solutions

A.A. Vinokurov, G.A. Novichkova, A.G. Rumyantsev

Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitriy Rogachev,  
Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow, 117198, Russia

One of the main side effects of anticancer therapy is male infertility. The article deals with the causes, mechanisms and effects, occurring after treatment with cytotoxic drugs, as well as ways to preserve the reproductive function. The experience of the Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev in solving this problem.

**Key words:** male infertility, chemotherapy, sperm cryopreservation, oncofertility, gonadal toxicity, adolescent and young adult oncology, Hodgkin's lymphoma, acute lymphoblastic leukemia, testicular cancer, alkylating agents, spermatogenesis, cytostatics, infertility after chemotherapy, infertility in adolescent, radiation therapy

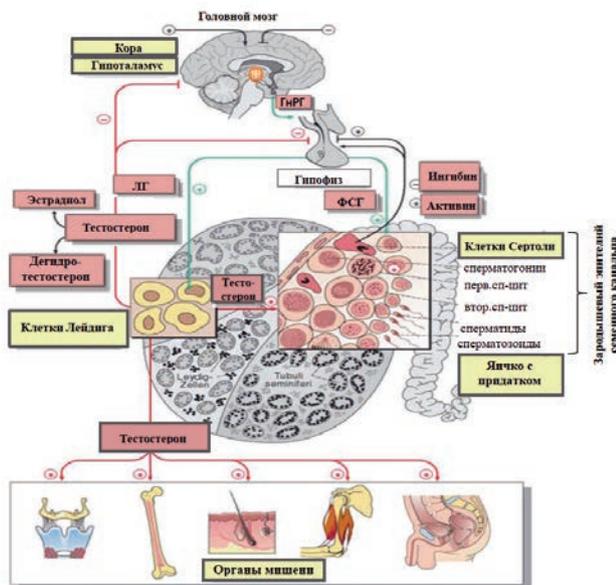
#### Введение

За последние годы число пациентов, полностью излечившихся от опухоли, стремительно растет и качество жизни после противоопухолевой терапии приобретает особую значимость. Несмотря на это, проблемы отдаленной токсичности по-прежнему остаются нерешенными до конца. Основной причиной отдаленных и отсроченных нарушений является низкая специфичность полихимиотерапии (ПХТ). Влияние большинства цитостатических препаратов распространяется не только на опухолевые клетки, но и на все быстрообновляющиеся клетки организма, к которым также относятся репродуктивные ткани. В статье будут рассмотрены основные причины и способы сохранения мужской репродуктивной функции перед началом противоопухолевой терапии, а также способы профилактики бесплодия.

#### Регуляция сперматогенеза. Причины и механизмы возникновения бесплодия после химиотерапии

Рассматривая индуцированные нарушения сперматогенеза, нельзя не уделить внимание процессам регуляции и роста мужских половых клеток, объединенных термином «сперматогенез». Продукция мужских половых клеток начинается с 13–13,5 лет при достижении гонадами объема 10–12 мл [1, 2]. До начала полового созревания сперматозоиды не вырабатываются, а клетки сперматогенеза пребывают в толще герминативного (зародышевого) эпителия в дремлющем состоянии. Гистологическая структура яичка представлена различными типами клеток, обеспечивающими рост сперматозоидов и выработку стероидных гормонов. Сперматогенез и стероидогенез протекают в 2 функционально различных отделах яичка, но при этом неразрывно связаны друг с другом. Основные

функции яичек и их отделов, прежде всего, зависят от гипоталамических структур и гипофиза (эндокринная регуляция) (рис. 1), а также местных регуляторных механизмов (паракринных и аутокринных).



**Рис. 1.** Гормональная регуляция сперматогенеза (цитируется по [3]): + показывает положительную связь; – обозначает отрицательную связь; ГнРГ – гонадотропин-рилизинг гормон; ЛГ – лютеинизирующий гормон; ФСГ – фолликулостимулирующий гормон; перв.сп-цит – первичный сперматоцит; втор.сп-цит – вторичный сперматоцит

В яичке находятся 2 типа наиболее важных для сперматогенеза клеток: клетки Лейдига и клетки Сертоли. Клетки Лейдига находятся в интерстиции яичка и непрерывно синтезируют тестостерон, не имея возможности его запастись. Скорость их пролиферации низка, что делает их менее уязвимыми для цитостатиков. Регуляция активности и пролиферации клеток Лейдига осуществляется при помощи ЛГ. Повышение или снижение уровня ЛГ в плазме крови свидетельствует о нарушении работы клеток Лейдига.

Клетки Сертоли располагаются в канальцевом отделе яичка, в толще герминативного эпителия, где происходит сперматогенез. Основная функция клеток Сертоли – поддержание роста и созревания сперматозоидов из стволовых клеток сперматогенеза. У каждой клетки Сертоли с помощью межклеточных связей (эктоплазматических выростов) сформированы контакты с определенным числом сперматозоидов и зародышевых клеток. У человека на 1 клетку Сертоли приходится 10 зародышевых и около 2 сперматозоидов [4]. Клетки Сертоли управляют и регулируют процессы, происходящие до окончательного созревания сперматозоида и выхода его в просвет семявыносящего канальца.

Между собой клетки Сертоли образуют плотные контакты, формирующие гематотестикулярный барьер.

Функция барьера в защите зародышевых клеток от иммунной системы и создании особых условий для деления и созревания сперматозоидов. Гематотестикулярный барьер непроницаем лишь для некоторых молекул токсичных метаболитов, образующихся на периферии или в интерстициальном пространстве. Большинство цитостатических препаратов без труда проникают сквозь его толщу, нарушая функцию и межклеточные связи. Гибель клеток Сертоли и остановка сперматогенеза возникают не сразу, а спустя непродолжительное время, и по этой причине после начала цитостатического лечения сперматозоиды еще могут продуцироваться и определяться в эякуляте [5, 6].

Использование цитостатических препаратов в период полового созревания нарушает дифференцировку клеток Сертоли, снижает тестикулярный объем и вызывает различные дефекты сперматогенеза [7].

ФСГ регулирует функцию клеток Сертоли. Уровни ФСГ и ингибина В в сыворотке крови косвенно отражают активность клеток Сертоли, что широко используется в клинической практике в качестве маркера различных нарушений сперматогенеза [8].

#### Влияние опухолевого процесса на сперматогенез

Неоднократно было замечено, что собственно опухолевый процесс способен нарушать сперматогенез, в редких случаях вызывая транзиторную опухоль-ассоциированную азооспермию. Чаще нарушения сперматогенеза наблюдаются при лимфоме Ходжкина (ЛХ), неходжкинской лимфоме (НХЛ), остром лимфобластном лейкозе (ОЛЛ), опухолях яичка [9, 10] и проявляются снижением показателей спермограммы [11–13]. По разным данным, инициальные нарушения сперматогенеза встречаются от 25 до 70 % при ЛХ и других опухолях [6, 14–17]. Неспецифическое влияние опухоли на сперматогенез происходит при длительном субфебрилитете, потере веса, значительной распространенности опухолевого процесса или очага и других системных нарушениях [18–20]. Благодаря развитию вспомогательных методов оплодотворения в настоящее время даже крайне низкие показатели сперматогенеза не являются ограничением для сохранения половых клеток до начала лечения [21].

#### Влияние цитостатиков на сперматогенез

Среди многообразия применяемых цитостатиков отдельно можно выделить группу алкилирующих препаратов, в том числе препаратов платины. Доказано, что алкилирующие препараты характеризуются самым сильным гонадотоксическим эффектом. Изучение алкилирующих препаратов началось в 40-х годах прошлого века, когда впервые было отмечено их влияние на мужскую репродуктивную систему [22]. И по сей день они ввиду своей высокой противоопухолевой эффективности применяются практически повсеместно.

С началом эры комбинированной химиотерапии научные работы в данной области не теряли своей актуальности, вызывая интерес многих специалистов. Благодаря этому гонадотоксические эффекты многих цитостатических препаратов уже известны, тогда как некоторые до сих пор изучаются (таблица). К изучаемым можно отнести ингибиторы протеинкиназ, получивших широкое распространение в комбинированных противоопухолевых протоколах. Изолированное влияние ингибиторов протеинкиназ

на репродуктивную функцию подростков и взрослых практически не изучено. Немногочисленные публикации единичных случаев не в состоянии объективно отразить их отдаленные эффекты на сперматогенез. Более того, в рамках монотерапии их использование крайне сужено, что в известной степени затрудняет изучение. Тем не менее авторы единогласны, утверждая, что таргетные препараты способны существенно нарушать сперматогенез при длительном применении [23, 24].

Влияние противоопухолевых препаратов на сперматогенез (цитируется по [25] (дополненная))

Тип препарата	Название	Влияние на фертильность	Механизм влияния	Источник
Алкилирующие препараты	Циклофосфамид Хлорметин Хлорамбуцил Мелфалан	Длительная азооспермия	A	[26]
	Ифосфамид Бусульфан	Часто вызывает азооспермию, применяется в сочетании с прочими гонадотоксичными препаратами	A	[26]
	Кармустин	Азооспермия у подростков после лечения, проводимого в пубертатный период	A	[26]
	Тиотепа	Вызывает длительную азооспермию в сочетании с другими препаратами, временное снижение концентрации сперматозоидов при монотерапии	A	[26]
Препараты платины	Цисплатин	Редко обратимая длительная азооспермия	B	[27]
	Карбоплатин	Часто вызывает азооспермию, применяется в сочетании с прочими гонадотоксичными препаратами	B	[26]
	Оксалиплатин	Длительность азооспермии определяется дозой препарата. Высокая вероятность восстановления сперматогенеза	B	[26]
	Метилгидразин Прокарбазин	Длительная азооспермия	C	[26]
	Дакарбазин	Длительное нарушение продукции сперматозоидов, возможны необратимые нарушения	C	[26]
Антиметаболиты	Меркаптопурин	Временное снижение продукции сперматозоидов, возможны непрогнозируемые эффекты	D	[26, 28]
	Флударабин Метотрексат	Временное снижение продукции сперматозоидов, повреждение дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) сперматозоидов	E F	[26, 29]
	5-Фторурацил	Временное снижение продукции сперматозоидов, вызывает хромосомные aberrации и нарушения структурной организации хромосом	G	[26]
	Гемцитабин	Влияние на фертильность, возникновение структурных повреждений гонад у мышей	G	[30]

Влияние противоопухолевых препаратов на сперматогенез (цитируется по [25] (дополненная)) (окончание таблицы)

Тип препарата	Название	Влияние на фертильность	Механизм влияния	Источник
Цитотоксические антибиотики и их аналоги	Дактиномицин Блеомицин Даунорубин Эпирубицин Митоксантрон	Временное снижение концентрации сперматозоидов, у мышей вызывает хромосомные aberrации в сперматогониях	H I J	[26]
	Доксорубин (адриамицин)	Способен вызывать длительную азооспермию в сочетании с другими препаратами. Вызывает временное снижение концентрации сперматозоидов при монотерапии	J	[26]
	Митомицин	Интраперитонеальное применение у самцов мышей снижает концентрацию и подвижность сперматозоидов, способен повреждать стволовые клетки сперматогенеза	K	[31]
Растительные алкалоиды и препараты растительного происхождения	Винбластин Винкристин	Вызывает длительную азооспермию в сочетании с другими препаратами. Временное снижение концентрации сперматозоидов при монотерапии, возможны непрогнозируемые эффекты	L	[26]
	Этопозид	Временное снижение концентрации сперматозоидов, возможны непрогнозируемые эффекты	M	[26]
	Паклитаксел	Снижение фертильности у самцов мышей, сочетающееся с тестикулярной дегенерацией	N	[26]
	Доцетаксел	Тестикулярная дегенерация	N	[26]
Ингибиторы протеинкиназы	Иматиниба мезилат	Снижение концентрации сперматозоидов у человека, в экспериментах на крысах снижение массы гонад и количества подвижных сперматозоидов	O	[26, 32]

\* *Примечание. А – в результате связывания алкилирующих препаратов возможно возникновение фрагментации ДНК, нарушение транскрипции/синтеза ДНК, либо возникновение большого числа нерепарируемых мутаций (пояснения в тексте); В – связываются алкильными группами с основаниями ДНК, что приводит к фрагментации ДНК при репарации ферментами, пытающимися заменить алкилированные основания. Нарушают синтез ДНК, транскрипцию рибонуклеиновой кислоты (РНК) с поврежденной ДНК. Повреждение ДНК путем образования поперечных сшивок блокирует возможность ее расхождения для синтеза или транскрипции. Выпадение нуклеотидов при репарации приводит к возникновению мутаций; С – повреждает ДНК за счет образования свободных радикалов кислорода, воздействующих на сульфгидрильные группы белков, связанных с ДНК; D – нарушает обмен пуринов, способен ингибировать синтез ДНК, РНК и белков; E – внутри клетки рефосфорилируется дезоксицитидинкиназой до активного трифосфата (основного метаболита). Последний ингибирует рибонуклеотидредуктазу, ДНК-полимеразу (альфа, дельта и эpsilon), ДНК-праймазу, ДНК-лигазу и блокирует синтез ДНК. Частично связывает РНК-полимеразу II и тормозит синтез белка (главным образом в S-фазе клеточного цикла). Активирует механизм фрагментации ДНК и апоптоз лимфоцитов; F – угнетает синтез редуктазы фолиевой кислоты, приводит к угнетению синтеза ДНК и остановке клеточной репликации; G – противоопухолевая активность обусловлена превращением основного вещества в активные метаболиты в тканях. Действие метаболитов связано с блокадой реакции метилирования, что приводит к дефициту тимидина (фторурацила) и ингибированию синтеза ДНК. 5-фторуридина трифосфат встраивается в РНК вместо уридина трифосфата, что приводит к нарушению процессинга РНК и синтеза белка; H – интеркалирует между парами азотистых оснований гуанин-цитозин ДНК и препятствует движению РНК-полимеразы, нарушая таким образом транскрипцию. Имеются сведения об ингибирующем влиянии на топоизомеразу II. Противоопухолевый эффект не зависит от фазы клеточного цикла; I – подавляет синтез нуклеиновых кислот (преимущественно ДНК) и белка. Взаимодействие с ДНК сопровождается индукцией лабильности ее молекулы, разрывом одной или обеих цепочек с последующим образованием свободных радикалов. Комплексы с ДНК влияют на функцию топоизомеразы II, нарушают третичную структуру ДНК; J – подавляет синтез ДНК и РНК: интеркалирует в двойную спираль ДНК между парами азотистых оснований (нарушается матрица и изменяется пространственная структура), вызывает расщепление ДНК вследствие образования свободных радикалов. Помимо этого, противоопухолевое действие возможно обусловлено измене-*

нием клеточных функций в результате связывания с липидами клеточных мембран и взаимодействием с топоизомеразой II; K – после проникновения в клетку проявляет свойства би- и трифункционального алкилирующего агента и избирательно ингибирует синтез ДНК. В высоких концентрациях вызывает супрессию синтеза клеточной РНК и белка, особенно в поздних ( $G_1$  и S) фазах митоза. Обладает относительно слабой иммунодепрессивной активностью, оказывает миелосупрессивное действие с относительно поздним токсическим влиянием на все 3 ростковых элемента костного мозга (поздняя форма токсических эффектов проявляется в поражении стволовых клеток); L – связывается с тубулином, тормозит образование митотического веретена и останавливает митотическое деление клеток на стадии метафазы. После внутривенного введения быстро распределяется в ткани; M – оказывает фазоспецифичное цитотоксическое действие (влияет на клетки в поздние S- и  $G_2$ -фазы клеточного цикла). Действие на клетки является дозозависимым. В высоких концентрациях (10 мкг/мл и более) вызывает лизис клеток, входящих в стадию митоза. В низких концентрациях (0,3–10 мкг/мл) тормозит вступление клеток в профазу митоза. Преобладающим макромолекулярным эффектом этопозида является влияние на ДНК. Ингибирует активность топоизомеразы II, воздействуя на пространственную (топологическую) структуру фермента, тем самым нарушает процесс репликации ДНК, тормозит клеточный цикл, задерживает пролиферацию клеток. Может подавлять транспорт нуклеотидов, препятствуя таким образом синтезу и восстановлению ДНК; N – оказывает цитотоксическое антимитотическое действие. Активирует сборку микротрубочек из тубулиновых димеров и стабилизирует их, предохраняя от деполимеризации. Вследствие этого ингибирует динамическую реорганизацию микротубулярной сети в интерфазе и в период митоза. Индуцирует аномальное расположение микротрубочек в виде пучков на протяжении всего клеточного цикла и множественных звездчатых сгущений (астеров) в течение митоза; O – подавляет пролиферацию и индуцирует апоптоз Vcr-Abl-позитивных клеточных линий, а также молодых лейкоэмических клеток с положительной филадельфийской хромосомой при хроническом миелолейкозе (ХМЛ). В исследованиях по образованию колоний, проведенных *ex vivo*, показано, что иматиниб ингибирует Vcr-Abl-позитивные колонии, полученные от больных ХМЛ. В исследованиях *in vivo* ингибирует опухолевый рост Vcr-Abl мышинных миелоидных клеток, подвергшихся трансфекции, и Vcr-Abl-позитивных лейкозных линий, полученных от больных ХМЛ при бластном кризе. Иматиниб ингибирует также рецепторы тирозинкиназы тромбоцитарного фактора роста (PDGF) и фактора стволовых клеток (SCF), c-Kit (Kit, CD117), а также подавляет клеточные реакции, опосредуемые этими факторами. *In vitro* иматиниб ингибирует пролиферацию и индуцирует апоптоз клеток стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта, экспрессирующих c-Kit-мутации.

### Гонадотоксичность противоопухолевой терапии у подростков

Влияние ПХТ на репродуктивную функцию подростков и взрослых существенно не отличается. Возникновение бесплодия тесно связано с кумулятивной дозой алкилирующих препаратов, длительностью терапии и схемой лечения.

Некоторые исследователи полагают, что проведение противоопухолевой терапии до наступления по-

лового созревания не оказывает существенного влияния на репродукцию, подчеркивая большую резистентность гонад к химиотерапии у подростков, по сравнению с взрослыми [33]. Однако имеющиеся наблюдения за пациентами после терапии ЛХ, свидетельствуют обратное, показывая, что химиотерапия до наступления полового созревания может приводить к полной и необратимой утрате репродуктивных функций [34–37]. Сходные нарушения сперматогене-

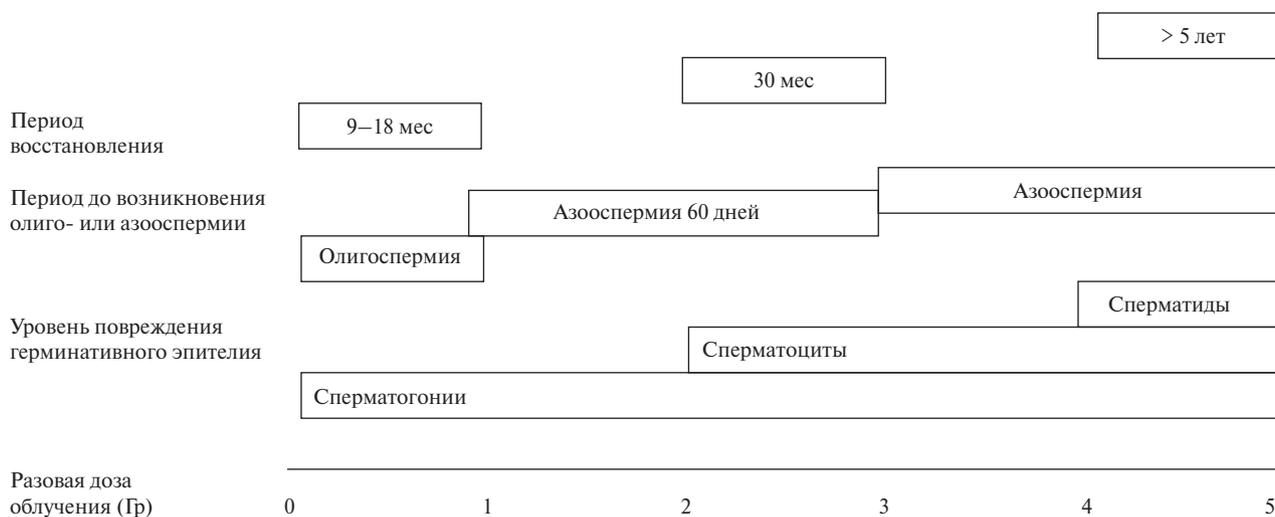


Рис. 2. Повреждение сперматогенеза после однократного облучения; эффект дозы радиации на повреждение стволовых клеток сперматогенеза (цитируется по [48])

за выявлены и у подростков, получавших лечение по поводу ОЛЛ [38], сарком [39], опухолей центральной нервной системы [40].

Гистологические исследования образцов тестикулярной ткани подростков, получавших лечение в препубертатный и пубертатный периоды, выявили аплазию герминативного эпителия [41, 42]. В работе E. Puscheck et al. [43] показано, что, несмотря на нормальный уровень половых гормонов (ЛГ, ФСГ, тестостерон), в ткани яичка определяются структурные изменения (интерстициальный фиброз и повреждение семявыносящих канальцев), характерные для тяжелых токсических повреждений.

После проведения лучевой терапии изменения основных показателей сперматогенеза выявляются при однократном облучении гонад дозами менее 0,1 Гр, при лучевой нагрузке 2–3 Гр повреждаются сперматоциты и сперматиды, после доз 4–8 Гр наблюдается необратимая азооспермия [44, 45].

Фракционированное облучение в дозах до 1 Гр вызывает снижение концентрации сперматозоидов на 1–2 года, дозы от 1 до 3 Гр приводят к азооспермии у большинства мужчин [46]. Тотальное облучение тела перед трансплантацией костного мозга вызывает азооспермию у 80–90 % мужчин [47] (рис. 2).

#### **Способы сохранения репродукции перед химиотерапией. Криоконсервация половых клеток**

В настоящее время не существует эффективного способа медикаментозной протекции гонад. Исследования, ставившие целью замедление или полную остановку сперматогенеза, не достигли результата [49, 50]. По этой причине криоконсервация спермы остается единственным действенным и безопасным методом сохранения сперматозоидов перед началом химиолучевого лечения. В криоконсервированном состоянии, при условии соблюдения всех необходимых температурных требований, сперматозоиды способны храниться десятилетиями, практически не теряя оплодотворяющую способность [51–55].

Проведенная криоконсервация половых клеток производит значительный психологический эффект, вселяя в пациента уверенность в завтрашнем дне, будущем отцовстве и существенно усиливая веру в положительный исход терапии [56, 57].

Кроме перечисленного, криоконсервация исключает повреждения наследственного материала в процессе ПХТ. Как уже было отмечено, цитостатические препараты оказывают повреждающее воздействие на наследственный материал сперматозоидов, приводя к длительной нестабильности сперматогенеза или бесплодию. Заранее сохраненный наследственный материал защищен от любых токсических воздействий и даже при условии самостоятельного (спонтанного) восстановления имеет ряд преимуществ.

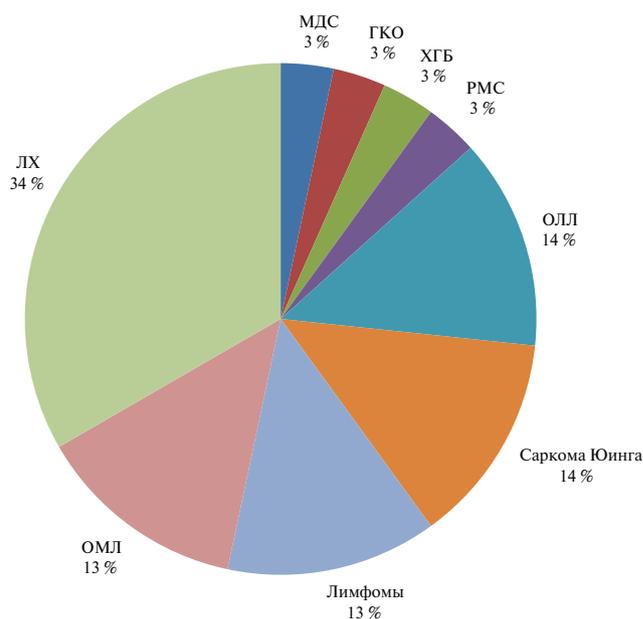
Стоит отметить, что спонтанное восстановление сперматогенеза, наблюдаемое у пациентов, излеченных от опухолей, редко можно трактовать как полноценное возвращение к норме. Чаще восстановление сопровождается нарушениями, существенно снижающими естественную оплодотворяющую способность клеток. Однако рождение здоровых детей без наследственной патологии и зачатых естественным путем — не редкость [6]. Оценки отдаленных генотоксических эффектов у потомства излеченных пациентов в сравнении с популяцией не выявили значимых различий [58–65].

#### **Опыт ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева в сохранении репродукции пациентов**

В 2012 г. при поддержке руководства ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева была начата работа по сохранению репродуктивных клеток юношей и девушек с опухолевыми заболеваниями. В ее процессе был получен уникальный опыт, внедренный в практику и реализуемый на сегодняшний день.

Репродуктивные нарушения и сопутствующие им клинические проявления у девушек-подростков описаны в публикациях Л.И. Папуши и др. [66, 67], юношей-подростков — в публикациях А.А. Винокурова и др. [5, 6, 68].

За весь период из клинических отделений ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева были направлены на криоконсервацию 30 человек, средний возраст которых составил 16 (15–17) лет. Криоконсервация была



**Рис. 3.** Соотношение пациентов, направленных на криоконсервацию половых клеток: ОМЛ — острый миелоидный лейкоз; МДС — миелодиспластический синдром; ГКО — герминогенноклеточные опухоли; ХГБ — хроническая гранулематозная болезнь; РМС — рабдомиосаркома

проведена в 80 % случаев (24 пациента), в криоконсервации было отказано 20 % (6 человек) больных: по причине цитостатической терапии в анамнезе (вторичная азооспермия) – 2 пациента, либо исходного отсутствия сперматогенеза (первичная азооспермия) – 6 юношей. Заболевания, при которых была рекомендована криоконсервация половых клеток, и их соотношение представлены на рис. 3.

Работа над проблемой сохранения фертильности у юношей сопряжена с трудностями, которые условно можно разделить на несколько групп: связанные с информированием, клиническими, физиологическими, юридическими, этическими и финансовыми ограничениями.

В рамках проводимой работы удалось сформировать прочное взаимодействие с сотрудниками клинических отделений ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, благотворительными организациями, а также медицинскими учреждениями, реализующими хранение и транспортировку биологического материала; ведется работа по исследованию репродуктивных нарушений у излеченных пациентов.

Сегодня, получив направление лечащего врача, пациент имеет возможность бесплатно и максимально быстро сдать половые клетки на хранение, не тратя время на самостоятельный поиск криобанка, и получить информацию о репродуктивных нарушениях после окончания терапии. Среднее время, требующееся для проведения криоконсервации, составляет 1–2 дня, что существенно сокращает период задержки противоопухолевого лечения.

### Заключение

Накопленные знания о гонадотоксичности цитостатиков являются не только подтверждением, но и обоснованием необходимости проведения криоконсервации. Большинство руководств по противоопухолевой терапии содержат данные о риске бесплодия и четкие рекомендации о необходимости информирования больных об этом до начала терапии. Однако до сих пор низкая информированность пациентов приводит к значительной распространенности проблемы. Эффективность и доступность криоконсервации позволяет большинству молодых людей сохранить половые клетки, сводя риск вторичного бесплодия к минимуму. Информирование пациентов старших возрастных групп не вызывает особых затруднений, тогда как работа с юношами-подростками является несравненно более сложной и трудновыполнимой задачей, требующей комплексного подхода.

Сегодня, благодаря отработанной системе и слаженной работе специалистов различных отделений ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, мы способны не только излечивать пациентов от опухоли, но и заботиться о возможности сохранения их важнейшей функции – способности к деторождению.

*Отдельно хочется поблагодарить врачей отделения гематологии-онкологии старшего возраста и нейроонкологии за существенный вклад в проводимую работу, руководителей структурных подразделений (Н.В. Мякову, П.Е. Трахтмана, А.В. Пшонкина), сотрудников криобанка Biologic и всех тех, кто остается безразличен к решению данной проблемы.*

## СПИСОК РЕКОМЕНДУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

- Hirsch M., Lunenfeld B., Modan M. et al. Spermarche the age of onset of sperm emission. *J Adolesc Health Care* 1985;6(1):35–9.
- Nielsen C.T., Skakkebaek N.E., Richardson D.W. et al. Onset of the release of spermatozoa (spermarche) in boys in relation to age, testicular growth, pubic hair, and height. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;62(3):532–5.
- Nieschlag E., Behre H. *Andrology. Male Reproductive Health and Dysfunction*. 3 ed. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2010. Pp. 16–17.
- Zhengwei Y., McLachlan R., Bremner W., Wreford N. Quantitative (stereological) study of the normal spermatogenesis in the adult monkey (*Macaca fascicularis*). *J Androl* 1997;18(6):681–7.
- Винокуров А.А. Лимфома Ходжкина и проблемы репродукции у мужчин. *Клиническая онкогематология* 2013;6(3):258–73. [Vinokurov A.A. Hodgkin's lymphoma and male fertility disorders. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical oncohematology* 2013;6(3):258–73. (In Russ.)].
- Винокуров А.А., Варфоломеева С.П., Тарусин Д.И., Моисеева Т.Н. Оценка гонадотоксичности терапии по схеме ВЕАСОПР-14 у молодых мужчин, излеченных от лимфомы Ходжкина. *Клиническая онкогематология* 2011;4(3):235–9. [Vinokurov A.A., Varfolomeeva S.P., Tarusin D.I., Moiseeva T.N. Assessment of gonadal toxicity of Hodgkin's lymphoma in young males treated by ВЕАСОПР-14 protocol. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical oncohematology* 2011;4(3):235–9. (In Russ.)].
- Steger K., Rey R., Louis F. et al. Reversion of the differentiated phenotype and maturation block in Sertoli cells in pathological human testis. *Hum Reprod* 1999;14(1):136–43.
- von Eckardstein S., Simoni M., Bergmann M. et al. Serum inhibin B in combination with serum follicle-stimulating hormone (FSH) is a more sensitive marker than serum FSH alone for impaired spermatogenesis in men, but cannot predict the presence of sperm in testicular tissue samples. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(7):2496–501.
- Chung K., Irani J., Knee G. et al. Sperm cryopreservation for male patients with cancer: an epidemiological analysis at the University of Pennsylvania. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004;113 Suppl 1:S7–11.
- Williams D., Karpman E., Sander J. et al. Pretreatment semen parameters in men with cancer. *J Urol* 2009;181(2):736–40.
- Marmor D., Elefant E., Dauchez C., Roux C. Semen analysis in Hodgkin's disease before the onset of treatment. *Cancer* 1986;57(10):1986–7.
- Padron O.F., Sharma R.K., Thomas A.J. Jr, Agarwal A. Effects of cancer

- on spermatozoa quality after cryopreservation: a 12-year experience. *Fertil Steril* 1997;67(2):326–31.
13. Viviani S., Ragni G., Santoro A. et al. Testicular dysfunction in Hodgkin's disease before and after treatment. *Eur J Cancer* 1991;27(11):1389–92.
14. Bahadur G., Ozturk O., Muneer A. et al. Semen quality before and after gonadotoxic treatment. *Hum Reprod* 2005;20(3):774–81.
15. Gandini L., Lombardo F., Salacone P. et al. Testicular cancer and Hodgkin's disease: evaluation of semen quality. *Hum Reprod* 2003;18(4):796–801.
16. Rofeim O., Gilbert B. Normal semen parameters in cancer patients presenting for cryopreservation before gonadotoxic therapy. *Fertil Steril* 2004;82(2):505–6.
17. Rueffer U., Breuer K., Josting A. et al. Male gonadal dysfunction in patients with Hodgkin's disease prior to treatment. *Ann Oncol* 2001;12(9):1307–11.
18. Buch J.P., Kolon T.F., Maulik N. et al. Cytokines stimulate lipid membrane peroxidation of human sperm. *Fertil Steril* 1994;62(1):186–8.
19. Dousset B., Husenet F., Daudin M. et al. Seminal cytokine concentrations (IL-1beta, IL-2, IL-6, sR IL-2, sR IL-6), semen parameters and blood hormonal status in male infertility. *Hum Reprod* 1997;12(7):1476–9.
20. Fedder J., Ellerman-Eriksen S. Effect of cytokines on sperm motility and ionophore-stimulated acrosome reaction. *Arch Androl* 1995;35(3):173–85.
21. Meistrich M.L. Male gonadal toxicity. *Pediatr Blood Cancer* 2009;53(2):261–6.
22. Spitz S. The histological effects of nitrogen mustards on human tumors and tissues. *Cancer* 1948;1(3):383–98.
23. Seshadri T., Seymour J.F., McArthur G.A. Oligospermia in a patient receiving imatinib therapy for the hypereosinophilic syndrome. *N Engl J Med* 2004;351(20):2134–5.
24. Mariani S., Basciani S., Fabbri A. et al. Severe oligozoospermia in a young man with chronic myeloid leukemia on long-term treatment with imatinib started before puberty. *Fertil Steril* 2011;95(3):1120.e15–7.
25. Trottmann M., Becker A.J., Stadler T. et al. Semen quality in men with malignant diseases before and after therapy and the role of cryopreservation. *Eur Urol* 2007;52(2):355–67.
26. Meistrich M.L., Vassilopoulou-Sellin R., Lipshultz L.I. Adverse effects of treatment: gonadal dysfunction. 7 ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005.
27. Colpi G.M., Contalbi G.F., Nerva F. et al. Testicular function following chemoradiotherapy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004;113 Suppl 1:S2–S6.
28. Meistrich M.L., Finch M., da Cunha M.F. et al. Damaging effects of fourteen chemotherapeutic drugs on mouse testis cells. *Cancer Res* 1982;42(1):122–31.
29. Chatterjee R., Haines G.A., Perera D.M. et al. Testicular and sperm DNA damage after treatment with fludarabine for chronic lymphocytic leukaemia. *Hum Reprod* 2000;15(4):762–6.
30. Abu-Baker S.O. Gemcitabine impacts histological structure of mice testis and embryonic organs. *Pak J Biol Sci* 2009;12(8):607–15.
31. Savkovic N., Green S., Pecevski J., Maric N. The effect of mitomycin on the fertility and the induction of meiotic chromosome rearrangements in mice and their first generation progeny. *Can J Genet Cytol* 1977;19(3):387–93.
32. Heim C., Minniear K., Dann C. Imatinib has deleterious effects on differentiating spermatogonia while sparing spermatogonial stem cell self renewal. *Reprod Toxicol* 2011;31(4):454–63.
33. Heikens J., Behrendt H., Adriaanse R., Berghout A. Irreversible gonadal damage in male survivors of pediatric Hodgkin's disease. *Cancer* 1996;78(9):2020–4.
34. Shafford E.A., Kingston J.E., Malpas J.S. et al. Testicular function following the treatment of Hodgkin's disease in childhood. *Br J Cancer* 1993;68(6):1199–204.
35. Aubier F., Flamant F., Brauner R. et al. Male gonadal function after chemotherapy for solid tumors in childhood. *J Clin Oncol* 1989;7(3):304–9.
36. Ben Arush M.W., Solt I., Lightman A. et al. Male gonadal function in survivors of childhood Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma. *Pediatr Hematol Oncol* 2000;17(3):239–45.
37. Dhabhar B.N., Malhotra H., Joseph R. et al. Gonadal function in prepubertal boys following treatment for Hodgkin's disease. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1993;15(3):306–10.
38. Nurmiö M., Keros V., Lähteenmäki P. et al. Effect of childhood acute lymphoblastic leukemia therapy on spermatogonia populations and future fertility. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(6):2119–22.
39. Meistrich M.L. Impact of cyclophosphamide on long-term reduction in sperm count in men treated with combination chemotherapy for Ewing and soft tissue sarcomas. *Cancer* 1992;70(11):2703–12.
40. Reinmuth S., Hohmann C., Rendtorff R. et al. Impact of chemotherapy and radiotherapy in childhood on fertility in adulthood: the FeCT-survey of childhood cancer survivors in Germany. *J Cancer Res Clin Oncol* 2013;139(12):2071–8.
41. Sherins R.J., Olweny C.L., Ziegler J.L. Gynecomastia and gonadal dysfunction in adolescent boys treated with combination chemotherapy for Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1978;299(1):12–6.
42. Green D.M., Brecher M.L., Lindsay A.N. et al. Gonadal function in pediatric patients following treatment for Hodgkin disease. *Med Pediatr Oncol* 1981;9(3):235–44.
43. Puscheck E., Philip P.A., Jeyendran R.S. Male fertility preservation and cancer treatment. *Cancer Treat Rev* 2004;30(2):173–80.
44. Kinsella T.J., Trivette G., Rowland J. et al. Long-term follow-up of testicular function following radiation therapy for early-stage Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1989;7(6):718–24.
45. Giwercman A., von der Maase H., Berthelsen J.G. et al. Localized irradiation of testes with carcinoma in situ: effects on Leydig cell function and eradication of malignant germ cells in 20 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;73(3):596–603.
46. Hahn E.W., Feingold S.M., Nisce L. Aspermia and recovery of spermatogenesis in cancer patients following incidental gonadal irradiation during treatment: a progress report. *Radiology* 1976;119(1):223–5.
47. Socie G., Salooja N., Cohen A. et al. Nonmalignant late effects after allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 2003;101(9):3373–85.
48. Howell S.J., Shalet S.M. Spermatogenesis after cancer treatment: damage and recovery. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2005;(34):12–7.
49. Meistrich M.L., Shetty G. Inhibition of spermatogonial differentiation by testosterone. *J Androl* 2003;24(2):135–48.
50. Meistrich M.L., Shetty G. Hormonal suppression for fertility preservation in males and females. *Reproduction* 2008;136(6):691–701.
51. Feldschuh J., Brassel J., Durso N., Levine A. Successful sperm storage for 28 years. *Fertil Steril* 2005;84(4):1017.
52. Horne G., Atkinson A.D., Pease E.H. et al. Live birth with sperm cryopreserved for 21 years prior to cancer treatment: case report. *Hum Reprod* 2004;19(6):1448–9.
53. Clarke G.N., Liu D.Y., Baker H.W. Recovery of human sperm motility and ability to interact with the human zona pellucida after more than 28 years of storage in liquid nitrogen. *Fertil Steril* 2006;86(3):721–2.
54. Agarwal A., Ranganathan P., Kattal N. et al. Fertility after cancer: a prospective review of assisted reproductive outcome with banked semen specimens. *Fertil Steril* 2004;81(2):342–8.
55. Saito K., Suzuki K., Iwasaki A. et al. Sperm cryopreservation before cancer chemotherapy helps in the emotional battle against cancer. *Cancer* 2005;104(3):521–4.
56. Schover L.R., Brey K., Lichtin A. et al. Knowledge and experience regarding cancer, infertility, and sperm banking in younger male survivors. *J Clin Oncol* 2002;20(7):1880–9.
57. Janssens P.M., Beerendonk C.C., Blokzijl E. et al. Cryopreservation of semen of adolescents and young adult men with cancer. *Ned Tijdschr Geneesk* 2004;148(40):1981–4.
58. Blatt J. Pregnancy outcome in long-term survivors of childhood cancer. *Med Pediatr Oncol* 1999;33(1):29–33.
59. Byrne J., Rasmussen S.A., Steinhorn S.C. et al. Genetic disease in offspring of long-

- term survivors of childhood and adolescent cancer. *Am J Hum Genet* 1998;62(1):45–52.
60. Dodds L., Marrett L.D., Tomkins D.J. et al. Case-control study of congenital anomalies in children of cancer patients. *BMJ* 1993;307(6897):164–8.
61. Green D.M., Whitton J.A., Stovall M. et al. Pregnancy outcome of partners of male survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 2003;21(4):716–21.
62. Kenney L.B., Nicholson H.S., Brasseux C. et al. Birth defects in offspring of adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. A Childrens Cancer Group/ National Institutes of Health Report. *Cancer* 1996;78(1):169–76.
63. Meistrich M.L., Byrne J. Genetic disease in offspring of long-term survivors of childhood and adolescent cancer treated with potentially mutagenic therapies. *Am J Hum Genet* 2002;70(4):1069–71.
64. Senturia Y.D., Peckham C.S. Children fathered by men treated with chemotherapy for testicular cancer. *Eur J Cancer* 1990;26(4):429–32.
65. Signorello L.B., Mulvihill J.J., Green D.M. et al. Congenital anomalies in the children of cancer survivors: a report from the childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol* 2012;30(3):239–45.
66. Папуша Л.И., Младова Е.С., Хилькевич Л.В. и др. Сохранение фертильности у пациенток, перенесших трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток. *Гематология и трансфузиология* 2012;57(3):70. [Papusha L.I., Mladova E.S., Khilkevich L.V. et al. Preservation of fertility in of patients after hematopoietic stem cell transplantation. *Gematologiya i transfuziologiya = Hematology and Transfusiology* 2012;57(3):70. (In Russ.)].
67. Поварова А.А., Гаврилов В.М., Младова Е.С. и др. Возможности ВРТ у пациен-
- ток с онкологическими заболеваниями. Международная научно-практическая конференция «Репродуктивные технологии в онкологии – 2015». Сборник материалов конференции. С. 35. [Povarova A.A., Gavrilov V.M., Mladova E.S. et al. Features of assisted reproductive technology in patients with cancer. International scientific-practical conference “Reproductive Technologies in Oncology – 2015”. Conference materials. P. 35. (In Russ.)].
68. Винокуров А.А., Варфоломеева С.Р., Тарусин Д.И. и др. Фертильность подростков и молодых мужчин, излеченных от лимфомы Ходжкина. *Гематология и трансфузиология* 2013;58(2):11–8. [Vinokurov A.A., Varfolomeeva S.R., Tarusin D.I. et al. Fertility of adolescents and young men treated for Hodgkin’s lymphoma. *Gematologiya i transfuziologiya = Hematology and Transfusiology* 2013;58(2):11–8. (In Russ.)].