

Hodgkin's lymphoma and male fertility disorders

A.A. Vinokurov

ABSTRACT

This literature review is focused on the mechanisms of the impact that cytotoxic drugs cause in male reproductive cells and the rate of infertility induced by the various regimens of combined chemotherapy for Hodgkin's lymphoma. The specific endocrine abnormalities associated with antitumor treatment are described in detail and, also, routine and experimental methods for fertility preservation in cancer patients are presented.

Keywords: Hodgkin's lymphoma, male infertility, sperm cryopreservation, male fertility preservation.

Federal Clinical-and-Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology n.a. Dmitry Rogachev
117997, ul. Samory Mashela, d.1, GSP-7, Moscow, Russian Federation

A.A. Vinokurov, Scientific worker, Department of optimization of therapy for pediatric malignancies
a_vinokurov@inbox.ru

Correspondence should be sent to

117997, ul. Samory Mashela, d. 1, GSP-7, Moscow, Russian Federation
Tel: +7(495)2876597

Корреспондентский адрес:

117997, ул. Саморы Машела, д. 1, ГСП-7, Москва, Российская Федерация
Тел: +7(495)2876597

Принято в печать: 9 мая 2013 г.

Лимфома Ходжкина и проблемы репродукции у мужчин

A.A. Винокуров

РЕФЕРАТ

В обзоре литературы подробно рассмотрены механизмы влияния цитостатических препаратов и их комбинаций на мужские репродуктивные клетки. Показана частота бесплодия, индуцированная комбинированной противоопухолевой терапией лимфомы Ходжкина. Даны подробные описания характерных эндокринных нарушений, возникающих после противоопухолевого лечения, представлены методы сохранения фертильности.

Ключевые слова:

лимфома Ходжкина, мужское бесплодие, криоконсервация спермы, сохранение фертильности.

ВВЕДЕНИЕ

За последние три десятилетия наблюдается рост заболеваемости злокачественными новообразованиями на 1% в год у детей до 14 лет и 1,5% в год у подростков 15–18 лет [1]. Согласно исследованиям, проведенным в рамках международного проекта GLOBOCAN (организован Международным агентством по изучению рака и ВОЗ), прогнозируется сохранение этой тенденции в будущем [2, 3].

Лимфома Ходжкина (ЛХ) — одна из наиболее часто встречающихся злокачественных опухолей лимфоидной ткани. Заболеваемость ЛХ в России составляет 2,1 случая на 100 000 населения в год (3164 больных с впервые диагностированной ЛХ) [4, 5]. В странах Европы и США показатели заболеваемости составляют 2,8 и 2,2 случая на 100 000 населения соответственно [6, 7].

ЛХ может диагностироваться в любом возрасте. В настоящее время выделяют один пик заболеваемости, приходящийся на возраст 16–35 лет с максимумом 25 лет [8, 9].

Еще в середине XX в. общая 5-летняя выживаемость пациентов

с ЛХ едва достигала 5% и болезнь считалась фатальной. Ситуация кардинально изменилась в конце 1970-х годов с внедрением в клиническую практику новых цитостатических препаратов и их комбинаций. Тогда же ЛХ перешла в разряд излечиваемых злокачественных опухолей [10]. Создание и внедрение современных программ терапии за последние 20 лет существенно улучшили результаты лечения как у детей и подростков, так и у взрослых. Оптимизация и стандартизация химиолучевого лечения, широкое использование в клинической практике современных методов диагностики (компьютерная томография, позитронно-эмиссионная томография) позволили повысить 5-летнюю выживаемость у пациентов до 70–90%, а 20-летнюю безрецидивную выживаемость — до 60% [6, 11–13].

Тем не менее лечение продолжает оставаться токсичным и характеризуется развитием отсроченных побочных эффектов. К основным из них относятся развитие вторых злокачественных новообразований (лейкозы, неходжкинские лимфомы, солидные опухоли), кардиотоксичность (ранний корона-

росклероз и др.), легочная токсичность (острые лучевые пневмониты, хронические рестриктивные фиброзы), дисфункции щитовидной железы, нарушения иммунной системы и связанные с этим инфекционные осложнения, а также нарушение фертильности у мужчин и женщин [6, 12, 14–19].

Фертильность (от лат. *fertilis* — плодородный, плодovitый) — способность половозрелого организма производить жизнеспособное потомство.

**НОРМАЛЬНЫЙ СПЕРМАТОГЕНЕЗ.
РЕГУЛЯЦИЯ СПЕРМАТОГЕНЕЗА**

Рост и созревание сперматозоидов происходят в герминативном эпителии. В процессе эмбрионального развития регуляция роста и пролиферации стволовых клеток сперматогенеза (СКС), а также мейотического деления осуществляются благодаря экспрессии гена SRY [20]. СКС, взаимодействуя с соматическими клетками развивающихся гонад, формируют тестикулярные тяжи, которые позднее трансформируются в гоноциты. В сперматогонии гоноциты дифференцируются в период препубертатного развития и в дальнейшем функционируют, продуцируя мужские половые клетки (рис. 1) [21, 22].

Необходимо отметить, что тонкости регуляции клеточных циклов в сперматогенном эпителии человека и животных до сих пор остаются не до конца изученными. Так, например, исследования, проведенные на мышах, показали, что примордиальные стволовые клетки, изолированные от эмбрионального эпибласта, как и опухолевые клетки тератокарциномы, сохраняют потенциал к функционированию в качестве стволовых клеток. При

определенных условиях это позволяет примордиальным клеткам генерировать СКС [24, 25]. Эти данные свидетельствуют о том, что возможность перехода от примордиальных клеток к дифференцирующимся СКС определяется тестикулярным микроокружением, формирующим уникальные условия для СКС [26–30].

Интересно, что у макаков резусов всего существует 2 типа А сперматогониев (темные, серые) и 4 типа В сперматогониев (В1–В4). А-темные являются СКС, А-серые не дифференцируются, В1–В4 — дифференцирующиеся сперматогонии [31–35].

У мышей известно 9 типов сперматогониев: 7 типов сперматогониев А и 1 тип сперматогониев В [36, 37]. У человека же известно лишь 3 типа сперматогониев: А-темные, А-серые и одно поколение В-сперматогониев.

Различия в организации сперматогониев у грызунов и приматов заключаются не только в количестве или подтипах клеток, но и в том, что у приматов сперматогонии А-темные являются истинным резервом стволовых клеток, а сперматогонии А-серые — клетками-предшественницами. У грызунов обе эти функции выполняет один тип клеток — А-сингл (single). Вероятно, по этой причине влияние цитотоксинов и лучевой терапии на тестикулярную ткань грызунов, высших приматов и людей часто оказывается несопоставимым [38].

У человека сперматогенез начинается с деления стволовых клеток и заканчивается образованием зрелых сперматозоидов (рис. 2).

В семенном канальце различные зародышевые клетки группируются в соответствии со стадиями своего созревания (стадиями сперматогенеза). **Весь процесс сперматогенеза разделен на три фазы:** 1) митотическая пролиферация и дифференцировка зародышевых клеток (сперматогониев); 2) мейотическое деление зародышевых клеток (сперматоцитов); 3) трансформация за-

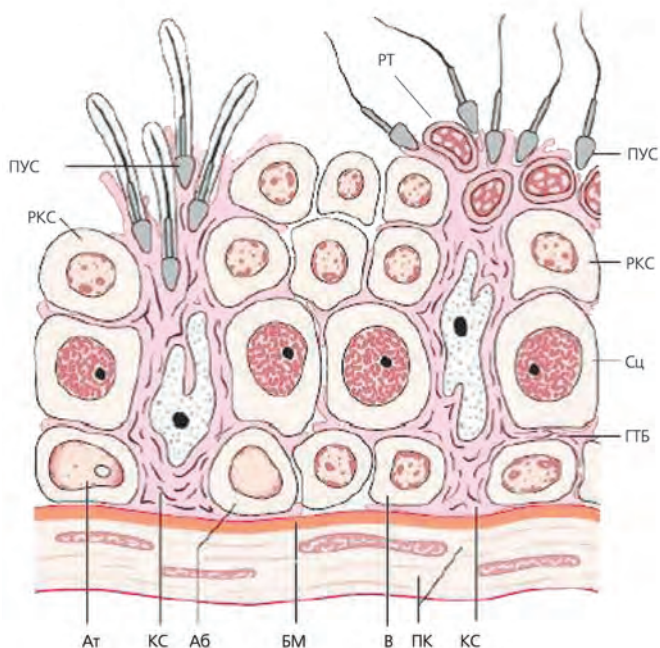


Рис. 1. Схематическое изображение эпителия семявыносящего канальца (цит. по [23]). Стенка канальца сформирована несколькими слоями перитубулярных клеток (ПК) и базальной мембраной (БМ) Аб — сперматогонии типа А-бледные; Ат — сперматогонии типа А-темные; В — сперматогонии В-типа; ГТБ — гематотестикулярный барьер, сформированный связями клеток Сертоли; КС — клетки Сертоли; ПУС — поздние (удлиняющиеся) и удлиненные сперматиды; РКС — ранние (круглые) сперматиды; РТ — резидуальное тельце; Сц — сперматоциты.

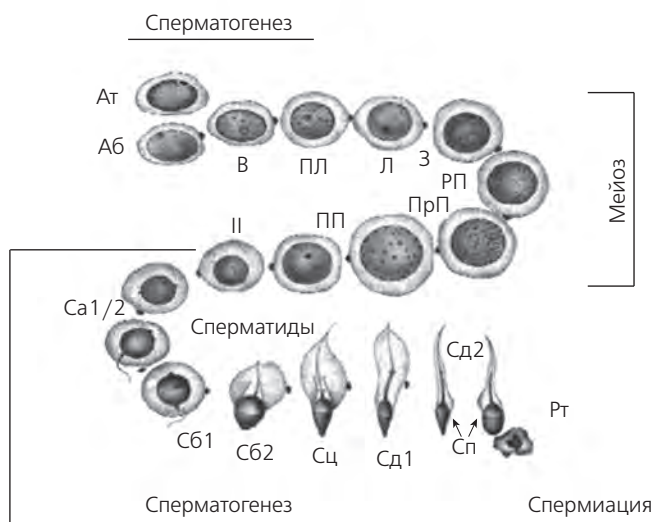


Рис. 2. Схематическое изображение типов стволовых клеток в сперматогенном эпителии человека (цит. по [39]) II — второе мейотическое деление; Ат — сперматогонии типа А-темные; Аб — сперматогонии типа А-бледные; В — сперматогонии типа В; З — сперматоциты на стадии зиготены; Л — сперматоциты на стадии лептотены; ПЛ — сперматоциты на стадии прелептотены; ПП — сперматоциты на стадии поздней пахитены; ПрП — сперматоциты на стадии промежуточной пахитены; РП — сперматоциты на стадии ранней пахитены; РТ — резидуальное тельце; Са1/2, Сд1/2 — стадии развития сперматид; Сп — сперматозоиды; Сц — сперматоциты.

родышевых клеток (сперматид) в зрелые сперматозоиды (спермиогенез). Как уже было упомянуто, у человека сперматогонии представлены клетками двух типов (А и В). Клетки А-типа разделяются на два вида: Ат (темные) и Аб (бледные) сперматогонии. Ат-клетки могут считаться стволовыми, при этом в нормальных условиях они лишены пролиферативной активности. Однако при резком уменьшении общего количества сперматогониев (например, вследствие облучения) в Ат-клетках начинаются митозы. В отличие от них Аб-сперматогонии делятся, и каждая клетка превращается в два сперматогония В-типа. С помощью межклеточных мостиков материнские и дочерние клетки сохраняют между собой тесный контакт. Тетраплоидные зародышевые клетки (сперматоциты) проходят различные фазы мейоза, в результате образуя гаплоидные зародышевые клетки — сперматиды. Сперматиды — круглые митотически неактивные клетки, которые в процессе созревания трансформируются в дифференцированные удлиненные сперматиды и сперматозоиды. Эти процессы включают конденсацию и структурное оформление клеточного ядра, появление жгутика и освобождение от большей части цитоплазмы. Выход сперматозоидов в просвет канальца называют спермацией. На процесс спермации оказывают особое влияние гормоны, температура и токсины. Общая продолжительность дифференцировки сперматогониев типа А в зрелые сперматозоиды у человека составляет не менее 64 дней. Продукция андрогенов и развитие сперматозоидов регулируются

гипоталамусом и гипофизом по механизму обратной связи (рис. 3).

Эндокринная регуляция сперматогенеза осуществляется посредством лютеинизирующего (ЛГ; лютеотропин, или лютропин) и фолликулостимулирующего гормонов (ФСГ; фоллитропин). Синтез и секреция ЛГ и ФСГ находятся под контролем гипоталамического гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ; гонадорелин, или гонадолиберин).

Клетки Лейдига располагаются между семенными канальцами. Под влиянием ЛГ клетки Лейдига синтезируют и секретируют тестостерон. Тестостерон стимулирует созревание зародышевых клеток в семенных канальцах.

Секретированный ФСГ действует непосредственно на семенные канальцы. В зародышевом эпителии рецепторы тестостерона и ФСГ присутствуют только на клетках Сертоли. Считается, что трофическое влияние тестостерона и ФСГ на сперматогенез осуществляется через клетки Сертоли. Яички и гипоталамо-гипофизарная система взаимодействуют с помощью стероидных и белковых гормонов. Тестостерон ингибирует секрецию ГнРГ и гонадотропинов (ЛГ и ФСГ).

Ингибин В и фоллистатин избирательно подавляют секрецию ФСГ гипофизом, тогда как активин стимулирует этот процесс. Продукция ингибина В напрямую связана с наличием СКС и зрелых сперматид [40, 41].

Помимо влияния на сперматогенез тестостерон играет важную роль в процессах роста волос, костного метаболизма, формирования мышечной массы и по-

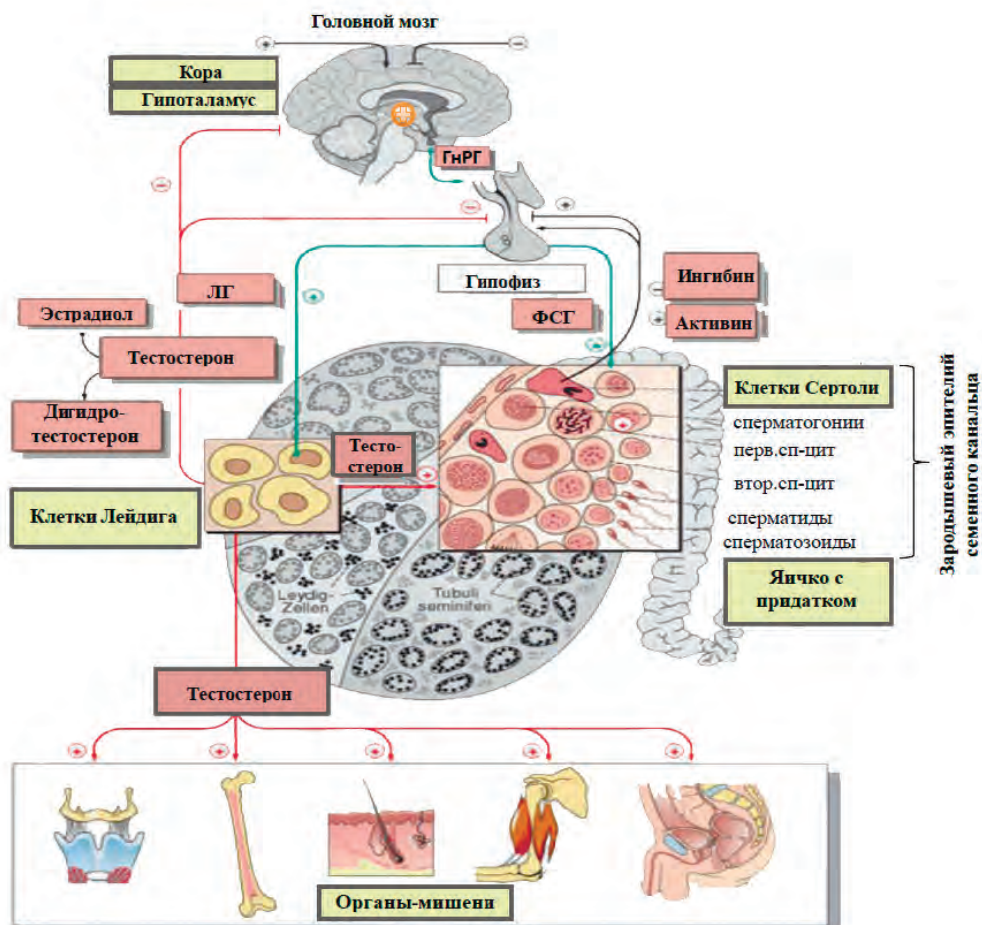


Рис. 3. Гормональная регуляция сперматогенеза (цит. по [39])

+ — положительная связь, — — отрицательная связь; ГнРГ — гонадотропин-рилизинг гормон; ЛГ — лютеинизирующий гормон; ФСГ — фолликулостимулирующий гормон; перв.сп-цит — первичный сперматоцит; втор.сп-цит — вторичный сперматоцит.

явления вторичных половых признаков, равно как и в деятельности мужских половых органов [42].

ПРИЧИНЫ И МЕХАНИЗМЫ ВЛИЯНИЯ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА НА СПЕРМАТОГЕНЕЗ

В ряде исследований отмечена связь опухолевого процесса с показателями сперматогенеза. Особенно часто нарушения сперматогенеза наблюдаются при ЛХ и опухолях яичка [43, 44].

Инициальные нарушения сперматогенеза при ЛХ встречаются, по разным данным, с частотой от 25 до 70 % в зависимости от стадии заболевания [45–49]. Среди наиболее характерных первичных нарушений выделяют снижение подвижности, концентрации и морфологии сперматозоидов [50–52]. В редких случаях индуцированные ЛХ нарушения могут проявляться азооспермией. В работе М.А. Van der Kaaij и соавт. [49] описано два случая восстановления сперматогенеза до нормальных параметров, наблюдавшиеся у пациентов с исходной азооспермией.

Отмечен ряд факторов, способных отрицательно влиять на рост и развитие сперматозоидов у больных ЛХ. Среди них выделяют аутоиммунный механизм, продукцию неспецифических факторов воспаления, локализацию опухолевого очага по отношению к тестикулярной ткани и др.

Предполагается, что аутоиммунный механизм реализуется за счет изменения баланса между субпопуляциями Т-лимфоцитов на фоне течения заболевания [53]. Неспецифические факторы воспаления, продуцируемые опухолью, отрицательно влияют на сперматогенный эпителий, нарушая процесс сперматогенеза [54–60]. Не последняя роль отводится изменению эндокринной регуляции ЦНС и возникновению системных нарушений, сопутствующих опухолевому процессу [61–63].

ВЛИЯНИЕ АЛКИЛИРУЮЩИХ АГЕНТОВ И ДРУГИХ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ (ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ) НА СПЕРМАТОГЕНЕЗ

Алкилирующие препараты и гонадотоксичность

Впервые влияние алкилирующих препаратов (АП) на репродуктивную систему описано в 1948 г. [64]. Позднее в связи с широким применением в онкологии [65] эффекты АП в отношении фертильности подверглись подробному изучению. В настоящее время накоплено множество данных о влиянии цитостатических препаратов на фертильность (табл. 1).

Влияние АП на делящиеся клетки реализуется тремя путями. Путь первый: алкильные группы АП присоединяются к основаниям ДНК. В процессе репарации происходит замена измененных оснований и фрагментация ДНК. При этом алкилированные основания нарушают синтез ДНК и транскрипцию РНК с измененной ДНК-матрицы. Вторым механизмом является индукция АП повреждений ДНК за счет образования поперечных мостиков или сшивков между атомами молекулы ДНК. Посредством АП два основания связываются друг с другом. Возникшие сшивки препятствуют расхождению нитей ДНК при синтезе или транскрипции. Механизм третий — индуцирование некоплементарного спаривания нуклеотидов, что вызывает постоянные мутации [19, 73, 74].

Неклассические АП, такие как дакарбазин и прокарбазин, превращаются из неактивного соединения в активное непосредственно внутри клетки. Например, прокарбазин трансформируется в печени в активное соединение. Его последующее воздействие на быстро делящиеся клетки реализуется образованием множественных одонитевых разрывов, фрагментацией ДНК, генотоксическим эффектом, накоплением нерепарируемых повреждений, что в конечном счете приводит к индукции апоптоза [75, 76].

Прокарбазин, бусульфан, циклофосфамид, хлорамбуцил, мелфалан и другие служат неотъемлемой частью большинства терапевтических схем, известных или применяемых сегодня в онкогематологии (табл. 2).

Легко проникая в ткань яичка, АП способны в значительной степени повреждать функцию герминативного эпителия [71].

В зависимости от кумулятивной дозы АП или комбинаций АП с другими цитостатическими агентами в схемах лечения выраженность гонадотоксичности может различаться (табл. 3 и 4).

Уже в дозе 600 мг/м² циклофосфамид способен блокировать сперматогенез у большинства пациентов. При последующем увеличении дозы, препарат индуцирует длительную, чаще необратимую, азооспермию у 68–95 % пациентов старшего возраста и вызывает нарушения сперматогенеза у более 30 % подростков в препубертатный период [95]. Сочетание хлорметина (Мустарген) и прокарбазина в схеме МОРР индуцирует длительную азооспермию более чем у 85 % излеченных мужчин [89, 90, 96]. Терапия ChlVPP или COPP (6–8 циклов) приводит к продолжительной или необратимой азооспермии у 99–100 % излеченных пациентов [97, 98]. Наименьшее отрицательное влияние на репродукцию оказывает схема ABVD. У мужчин, получивших 6–8 циклов ABVD, восстановление сперматогенеза наблюдалось в 100 % случаев [85, 91].

Особую роль в терапии ЛХ занимают интенсивные схемы, используемые при распространенных стадиях заболевания, а также у пациентов, имеющих значительный риск рецидивов. После схемы VЕВЕР (этопозид, эпирубицин, блеомицин, циклофосфамид, преднизолон) обратимое нарушение сперматогенеза наблюдалось у половины пациентов [99]. После лечения по схеме МОРР/ABVD азооспермия установлена у 90 % излеченных мужчин, причем восстановление сперматогенеза отмечено менее чем у 1/3 повторно обследованных пациентов [92]. Современные противоопухолевые схемы терапии оказываются не менее гонадотоксичными. Например, после лечения по схеме ВЕАСОРР-base (син.: ВЕАСОРР-базовый, ВЕАСОРР-21) азооспермия отмечена у 93 % пациентов, а после ВЕАСОРР-esc (эскалированный) — у 87 % [100].

Основными показаниями к проведению высокодозной химиотерапии второй линии признаны первый ранний и второй рецидивы. К схемам второй линии терапии ЛХ относятся: ДНАР (дексаметазон, цитарабин, цисплатин), ABDIC (доксорубицин, блеомицин, дакарбазин, ломустин, преднизолон), Деха-ВЕАМ (дексаметазон, BCNU, этопозид, цитарабин, мелфалан, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор), АШАР (доксорубицин, цисплатин, цитарабин, метилпреднизолон) [77], ICE (ифосфамид, карбоплатин, этопозид), МINE (метилгли-

Таблица 1. Влияние противоопухолевых препаратов на сперматогенез (цит. по [66])

Тип препаратов	Название	Влияние на фертильность	Механизм действия	Литературный источник
Алкилирующие агенты	Циклофосфамид	Длительная азооспермия	A	[19]
	Хлорметин			
	Хлорамбуцил			
	Мелфалан			
	Прокарбазин		G	
	Ифосфамид	Часто вызывают азооспермию, применяются в сочетании с прочими гонадотоксичными препаратами		
	Бусульфан			
	Кармустин	Азооспермия у подростков после лечения в пубертатном периоде		
Антиметаболиты	Тиотепа	Вызывает длительную азооспермию в сочетании с другими препаратами, временное снижение концентрации сперматозоидов при монотерапии		
	Дакарбазин	Временное снижение концентрации сперматозоидов при дозах препарата, используемых в стандартных протоколах, однако возможны непрогнозируемые эффекты	B	
	Меркаптопурин	Временное снижение концентрации сперматозоидов при дозах препарата, используемых в стандартных протоколах, однако возможны непрогнозируемые эффекты	B	[19, 67]
	Азатиоприн	Влияние на фертильность не изучено		[68]
	Флударабин	Временное снижение концентрации сперматозоидов при дозах препаратов, используемых в стандартных протоколах, однако возможны непрогнозируемые эффекты	C	[19]
	Метотрексат		D	
	Фторурацил		E	
Противоопухолевые антибиотики и близкие к ним препараты	Гемцитабин	На мышях показано переменное влияние на фертильность		[69]
	Цитарабин	Способен вызывать длительную азооспермию в сочетании с другими препаратами, временное снижение концентрации сперматозоидов при монотерапии	F	[19]
	Дактиномицин	Часто вызывает азооспермию, применяется в сочетании с прочими гонадотоксичными препаратами	H	[19]
	Блеомицин		I	
	Даунорубицин	Временное снижение концентрации сперматозоидов при дозах препаратов, используемых в стандартных протоколах, однако возможны непрогнозируемые эффекты	J	
	Эпирубицин			
Комплексные соединения платины	Митоксантрон			
	Доксорубицин	Способен вызывать длительную азооспермию в сочетании с другими препаратами, временное снижение концентрации сперматозоидов при монотерапии		
	Митомицин	Интраперитонеальное применение у самцов мышей снижает продукцию, концентрацию и подвижность сперматозоидов	K	[70]
	Цисплатин	Редко обратимая длительная азооспермия	L	[71]
	Карбоплатин	Часто вызывает азооспермию, применяется в сочетании с прочими гонадотоксичными препаратами		[19]
Моноклональные антитела (таргетные препараты)	Оксалиплатин	Длительность азооспермии определяется дозой препарата. Высокая вероятность восстановления сперматогенеза		
	Алемтузумаб	Предполагается возможность нарушения созревания сперматозоидов, однако влияние на фертильность человека не изучено	M	[72]
	Ритуксимаб	Влияние на фертильность не изучено	N	
	Гемтузумаб озогамин		O	
Препараты растительного и природного происхождения	Бевацизумаб		P	
	Винбластин	Способны вызывать длительную азооспермию в сочетании с другими препаратами. Временное снижение концентрации сперматозоидов при дозах препаратов, используемых в стандартных протоколах, однако возможны непрогнозируемые эффекты	Q	[19]
	Винкрестин			
	Этопозид	Временное снижение концентрации сперматозоидов при дозах препарата, используемых в стандартных протоколах, однако возможны непрогнозируемые эффекты	R	
	Паклитаксел	Отмечено значительное снижение фертильности у самцов мышей, сочетающееся с тестикулярной дегенерацией	S	
Ингибиторы протеинкиназ (таргетные препараты)	Доцетаксел	Значительного влияния на фертильность крыс не выявлено. Однако отмечена тестикулярная дегенерация		
	Сорафениб	Влияние на фертильность не изучено	T	
	Дазатиниб		V	
Ферментные препараты	Иматиниб	В экспериментах на крысах отмечено снижение массы гонад, а также процента подвижных сперматозоидов	U	
	L-аспарагиназа	Влияние на фертильность не изучено	W	

Продолжение таблицы

ПРИМЕЧАНИЯ:

- A. В результате связывания АП возможны фрагментация ДНК, нарушение транскрипции/синтеза ДНК либо появление большого числа нерепарируемых мутаций (пояснения в тексте).
- B. Нарушает обмен пуринов, способен ингибировать синтез ДНК, РНК и белков.
- C. Метаболиты угнетают синтез ДНК.
- D. Угнетает синтез редуктазы фолиевой кислоты, приводит к угнетению синтеза ДНК и остановке клеточной репликации.
- E. Антиметаболиты. В результате конкурентных отношений с эндогенными аналогами, ингибируют биохимические процессы. Вызывают нарушения функции клеток и торможение клеточного роста.
- F. Ингибирует ДНК-полимеразу. Встраивается в структуру ДНК и вызывает ее повреждения (действует преимущественно в быстро делящихся клетках).
- G. Ингибирует синтез белков, ДНК и РНК, нарушая процессы метилирования — переноса метильных радикалов с метионина на тРНК. Образует свободные радикалы кислорода, воздействующие на сульфгидрильные группы белков, связанные с ДНК.
- H. Обратимо связывается с ДНК, нарушая синтез РНК и белков.
- I. Индуцирует одно- и двунитевые разрывы ДНК.
- J. Влияет на делящиеся и неделящиеся клетки путем нарушения синтеза и репарации ДНК, интеркаляции ДНК, ингибирования топоизомераз II типа.
- K. Би- и трифункциональные АП. Индуцируют межнитевые сшивки и угнетают синтез и функцию ДНК.
- L. Связываются алкильными группами с основаниями ДНК, что приводит к ее фрагментации при репарации ферментами, пытающимися заменить алкилированные основания. Нарушают синтез ДНК, транскрипцию 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.
- M. Антитела. Связывается с CD52.
- N. Связывается с антигеном CD20. Индукция апоптоза.
- O. Действует на CD33+ клетки. После связывания и проникновения в клетку дериваты соединяются с ДНК, что приводит к возникновению двойных разрывов ДНК и гибели клетки.
- P. Связывается с VEGF (эндотелиальный фактор роста сосудов) и предотвращает взаимодействие с его рецепторами (Flt-1 и KDR).
- Q. Угнетает митоз в метафазе путем нарушения синтеза белковых микротрубочек в веретенах деления, что приводит к кристаллизации микротрубочек, остановке митоза и гибели клетки.
- R. Ингибирует ДНК топоизомеразу II, индуцируя гибель клеток в G-фазе и поздней S-фазе митотического цикла.
- S. Стабилизирует микротрубочки, угнетая их распад. Приводит к повреждению цитоскелета клетки.
- T. Взаимодействует со множеством внутри- и внеклеточных киназ.
- U. Ингибитор протеин-тирозинкиназ. Угнетает пролиферацию и вызывает апоптоз Bcr-Abl-позитивных клеток.
- V. Ингибитор тирозинкиназ.
- W. Разрушает аспарагин, попадающий в клетку.

Таблица 2. Схемы первой линии полихимиотерапии при лимфоме Ходжкина [77]

Схема полихимиотерапии	Препарат	Доза и путь введения	День введения
ABVD (цикл возобновляют на 28-й день)	Доксорубицин	25 мг/м ² в/в	1-й и 14-й
	Блеомицин	10 мг/м ² в/в	1-й и 14-й
	Винбластин	6 мг/м ² в/в	1-й и 14-й
	Дакарбазин	375 мг/м ² в/в	1-й и 14-й
BEACOPP-14 (цикл возобновляют на 15-й день)	Циклофосфамид	650 мг/м ² в/в	1-й
	Доксорубицин	25 мг/м ² в/в	1-й
	Этопозид	100 мг/м ² в/в	1–3-й
	Прокарбазин	100 мг/м ² в/в	1–7-й
	Преднизолон	40 мг/м ² внутрь	1–7-й
	Винкристин (Онковин)	1,4 мг/м ² в/в (≤ 2 мг)	8-й
	Блеомицин	10 мг/м ² в/в	8-й
Г-КСФ	300 мкг п/к	9–14-й	
BEACOPP (эскалированный) (цикл возобновляют на 21-й день)	Циклофосфамид	1250 мг/м ² в/в	1-й
	Доксорубицин	35 мг/м ² в/в	1-й
	Этопозид	200 мг/м ² в/в	1–3-й
	Прокарбазин	100 мг/м ² внутрь	1–7-й
	Преднизолон	40 мг/м ² внутрь	1–8-й
	Винкристин (Онковин)	1,4 мг/м ² в/в (≤ 2 мг)	8-й
	Блеомицин	10 мг/м ² в/в	8-й
Г-КСФ	300 мкг п/к	С 10-го дня до восстановления числа лейкоцитов до 3000	

Г-КСФ — гранулоцитарный колонистимулирующий фактор.

Таблица 3. Препараты и их кумулятивные дозы, оказывающие длительное отрицательное воздействие на сперматогенез (цит. по [19])

Препарат (кумулятивная доза)	Эффект	Литературный источник
Бусульфан (600 мг/кг)	Длительная азооспермия	[78]
Хлорамбуцил (1,4 г/м ²)		[79]
Циклофосфамид (19 г/м ²)		[80]
Прокарбазин (4 г/м ²)		[81]
Мелфалан (140 мг/м ²)		[82]
Цисплатин (500 мг/м ²)		[83]
Кармустин (BCNU) (1 г/м ²)	Азооспермия возникает как при лечении до наступления половой зрелости, так и в зрелом возрасте	[84]
Ломустин (CCNU) (500 мг/м ²)	Изолированно не используется. Почти всегда вызывает азооспермию в комбинации с другими	[84]
Ифосфамид (42 г/м ²)	цитостатиками	[19]
Кармустин (BCNU) (300 мг/м ²)		[82]

Таблица 4. Гонадотоксичность различных схем терапии лимфомы Ходжкина

Схема терапии	Число обследованных пациентов	Число пациентов с длительной азооспермией	Медиана (диапазон) наблюдения после окончания химиотерапии, мес.	Литературный источник
ABVD	26	1 (4%)	34 (12–68)	[85]
BEACOPP-base	108	14 (93%)	17,4 (1–94)	[87]
BEACOPP-esc		20 (87%)		
COPP + ABVD ¹		27 (56%)		
COPP + ABVD ²		10 (91%)		
COPP	92	92 (100%)	72 (12–204)	[94]
COPP + ABV	11	7 (63%)	78 (18–252)	[88]
ChIVPP	12	11 (92%)	10 (42–180)	[93]
VAPEC-B	7	1 (14%)	13,5 (5–30)	[86]
MVPP	49	42 (86%)	43 (6–96)	[90]
MOPP	29	28 (97%)	8 (2–37)	[91]

¹ 2 курса COPP + ABVD.

² 4 курса COPP + ABVD.

оксаль, ифосфамид, винорелбин, этопозид), GVD (гемци-табин, винорелбин, липосомальный доксорубин) [101, 102] и др. К настоящему времени недостаточно данных для анализа влияния этих схем на фертильность.

Восстановление сперматогенеза после полихимиотерапии лимфомы Ходжкина

Длительность развившихся нарушений у излеченных пациентов, а также возможность восстановления сперматогенеза интенсивно изучаются. Предполагается, что вероятность восстановления сперматогенеза соотносится с возрастом, количеством уцелевших сперматогониев, а также со способностью клеток-предшественниц к дальнейшему росту и дифференцировке [103–105]. На грызунах показана связь клеточного окружения сперматогониев с их последующим потенциалом к делению [106]. Известно, что скорость восстановления сперматогенеза зависит от интенсивности реколонизации СКС семенных канальцев. Считается, что повторное заселение сперматогенного эпителия человека после суммарной дозы облучения 1 Гр наблюдается через 9–18 мес., при облучении более 10 Гр — через 4 года и более [107, 108].

Наряду с лучевой терапией высокотоксичные схемы полихимиотерапии также вызывают нарушения сперматогенеза, длящиеся годами или десятилетиями. Например, у больных, получавших лечение по схеме MOPP, в 14% случаев признаки восстановления сперматогенеза наблюдались в интервале от 1,5 до 10 лет после окончания терапии [89].

Терапия по схеме ChIVPP или COPP (6–8 циклов) также вызывает длительные нарушения сперматогенеза. Даже спустя 10 лет после лечения признаки восстановления сперматогенеза наблюдаются не у всех пациентов [97, 98].

Примечательно, что после лечения по схеме ABVD восстановление сперматогенеза до нормальных показателей у большинства пациентов наблюдалось через 12–18 мес. [52, 109–111]. Необходимо отметить, что до сих пор нет однозначного мнения о факторах риска азооспермии. Предполагается, что наличие В-симптомов, низкие исходные показатели сперматогенеза, распространенность заболевания (III–IV стадия) [45], значительный объем опухолевого очага, старшие возрастные группы пациентов, повышение СОЭ, а также продолжительность терапии связаны с риском азооспермии [19, 49, 100, 112].

Гонадотоксичность терапии лимфомы Ходжкина у подростков

Влияние противоопухолевой терапии на гонады до начала полового созревания и на ранних его этапах в полной мере не изучено. Некоторые исследователи отмечают существенную резистентность гонад в младших возрастных группах по сравнению со взрослыми [113]. Вероятным объяснением этого может быть обилие СКС на единицу объема ткани яичка до, а также в период полового созревания.

Тем не менее во многих исследованиях показано отсутствие разницы в чувствительности к химиопрепаратам как в препубертатный период, так и на ранних его этапах [93, 114].

В работах M.W. Ben Agush и соавт. [115] у подростков, получавших химиотерапию ЛХ по схемам MOPP/ABVD, COMP и MOPP, азооспермия была наиболее частым осложнением проведенного лечения. В аналогичном исследовании B.N. Dhabhar и соавт. [116] у 50% (18 из 26) подростков, проходивших лечение по схеме COPP/MOPP, также наблюдалась азооспермия. Гистологические исследования образцов тестикулярной ткани подростков, получавших лечение в препубертатный и пубертатный периоды по схеме MOPP, выявили аплазию герминативного эпителия [117, 118]. В работе E. Puscheck и соавт. [95] 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. Сходные нарушения выявляются не только у излеченных от ЛХ подростков, но и у детей, получавших лечение по поводу острого лимфобластного лейкоза и неходжкинских лимфом.

ВЛИЯНИЕ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ НА СПЕРМАТОГЕНЕЗ

Нарушения сперматогенеза могут возникать как при направленном, так и рассеянном облучении тканей, исходящем от затронутых опухолевым процессом зон. Например, при облучении наддиафрагмальной области или брюшной полости лучевая нагрузка на гонады может достигать 0,1% суммарной дозы [119] и 1–2% при облучении малого таза [17, 120].

Морфологические нарушения и изменения концентрации сперматозоидов выявляются при однократном облучении гонад в дозе менее 0,1 Гр. При лучевой нагрузке

2–3 Гр отмечается значительное снижение числа сперматозоидов и сперматид. По разным данным, однократное лучевое воздействие на гонады в дозе 4–8 Гр приводит к тотальной гибели сперматид и необратимой азооспермии [121, 122]. Восстановление сперматогенеза наблюдалось через 9–18 мес. после облучения гонад в дозе менее 1 Гр. При лучевой нагрузке 2–3 Гр восстановление сперматогенеза происходило через 30 мес. Крайне редко после доз более 4 Гр сперматогенез восстанавливался через 5 лет и более (рис. 4) [123, 124].

Фракционированное облучение (ФО) в дозе 1,4–2,6 Гр индуцирует азооспермию у всех мужчин, без признаков восстановления сперматогенеза через 17–43 мес. У отдельных больных после облучения гонад в разовой дозе 1,2 Гр сперматогенез восстанавливался [125]. Малые дозы ФО (< 0,2 Гр) вызывают повышение уровня ФСГ в сочетании с непродолжительным нарушением сперматогенеза. В дозе 0,2–0,7 Гр ФО стимулирует транзиторное повышение уровня ФСГ, сочетающееся со снижением концентрации сперматозоидов на 1–2 года [121]. Тотальное облучение тела, проводимое перед трансплантацией костного мозга, на продолжительное время индуцирует азооспермию более чем у 80 % мужчин [126].

ЭНДОКРИННЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ, СВЯЗАННЫЕ С ГОНАДОТОКСИЧНОСТЬЮ ХИМИОТЕРАПИИ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА

Вследствие различной митотической активности чувствительность клеток Лейдига и клеток Сертоли к токсическим воздействиям различается. Клетки Сертоли активно функционируют, поэтому химиопрепараты, проникшие через гематотестикулярный барьер, повреждают герминативный эпителий. Замечено, что у мужчин старшего возраста активность клеток Сертоли снижается, что делает их особенно уязвимыми к токсическим повреждениям [127]. В клетках Лейдига обменные процессы идут менее интенсивно, что снижает их восприимчивость к токсическому воздействию и позволяет сохранять функцию и жизнеспособность продолжительное время [17, 19, 128].

Принято считать, что клетки Сертоли организуют процесс сперматогенеза пространственно и функционально; согласно последним данным, роль зародышевых

клеток в регуляции клеток Сертоли также крайне важна. Разрыв межклеточных взаимодействий сперматогониев и клеток Сертоли, вызванный проводимым лечением, способен приводить к необратимому нарушению сперматогенеза и бесплодию у пациента [129]. Гибель стволовых клеток герминативного эпителия или значительное их повреждение наиболее часто проявляются уменьшением объема гонад, снижением секреции ингибина В и резким увеличением секреции ФСГ [110, 130]. Характерные изменения (снижение) уровня ингибина В в ответ на токсическое влияние на гонады позволили использовать этот показатель в качестве одного из дополнительных маркеров тестикулярной недостаточности [128, 131]. Тем не менее уровень ингибина В может оставаться в пределах нормы, несмотря на отсутствие сперматогенеза. Данный факт был зафиксирован при обследовании 46 мужчин с азооспермией, у 6 из которых уровень ингибина В находился в пределах нормы при отсутствии сперматозоидов в материале биопсии [132].

Как уже указывалось, повреждение герминативного эпителия характеризуется не только нарушением сперматогенеза, но и изменением уровня половых гормонов. Например, после окончания терапии ЛХ по схеме МОРР или ChIVPP увеличение показателей ФСГ отмечалось у 89 %, ЛГ — у 24 % [97, 98]. После лечения по схеме BEACOPP-base повышение уровня ФСГ и ЛГ выявлялось у 93 и 21 % пациентов соответственно, а снижение тестостерона — у 57 % [100].

Предполагается, что низкие показатели скорости кровотока в яичке при гибели герминативного эпителия приводят к снижению стимулирующего действия ЛГ на клетки Лейдига. Это, в свою очередь, влечет за собой уменьшение синтеза тестостерона и выхода его в кровь. Сокращение объема яичек после лечения также может оказывать влияние на активность клеток Лейдига вследствие изменения паракринного контроля их функции [133, 134].

Необходимо отметить, что даже в подростковом возрасте низкий уровень тестостерона может сопровождаться не только снижением минерализации костной ткани, уменьшением мышечной массы, но и ослаблением либидо, а в случаях значительной гипотестостеронемии — эректильной дисфункцией. По этой причине

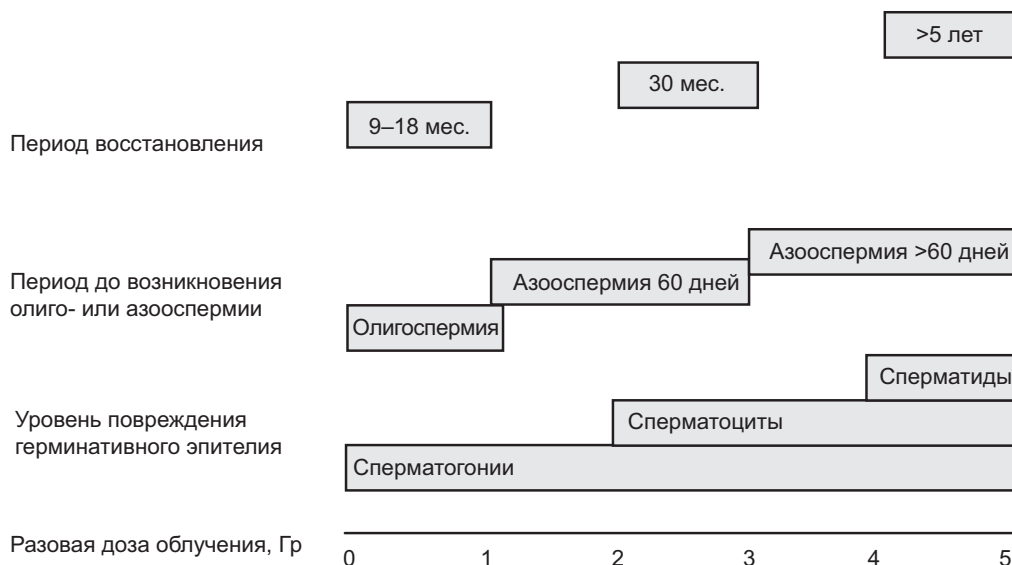


Рис. 4. Повреждение сперматогенеза после однократного облучения. Влияние дозы радиации на повреждение стволовых клеток сперматогенеза (цит. по [123])

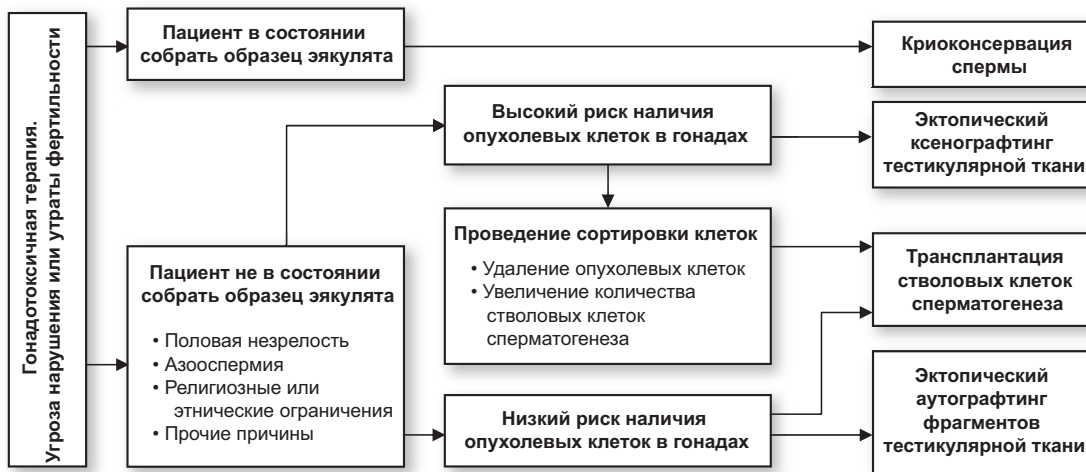


Рис. 5. Алгоритм выбора способа сохранения фертильности у мужчин со злокачественными новообразованиями (цит. по [138])

существует мнение, что молодые пациенты с явлениями гипотестостеронемии на фоне увеличения ЛГ нуждаются в андроген-заместительной терапии [135–137].

ОСНОВНЫЕ ПОДХОДЫ К СОХРАНЕНИЮ ФЕРТИЛЬНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ

В настоящее время методы сохранения и восстановления фертильности у мужчин претерпевают период активного развития. Существующие алгоритмы по выбору способов сохранения фертильности учитывают экспериментальные методы, пока не используемые в широкой практике (рис. 5).

Методы сохранения фертильности можно разделить на две основные группы: применяемые и экспериментальные. Существующие методы представлены низкотемпературным сохранением половых клеток в жидком азоте (криоконсервация спермы) и применением низкотоксичных схем химиотерапии, не вызывающих нарушения фертильности. К экспериментальным можно отнести все методы трансплантации тестикулярной ткани и СКС, а также медикаментозные методы протекции гонад (табл. 5).

Применяемые методы сохранения фертильности

Криоконсервация спермы

Проблема развития бесплодия у мужчин со злокачественными новообразованиями нашла свое решение в

возможности криоконсервации спермы (КС) до начала химиотерапии. Указанная методика в настоящее время считается единственным действенным способом сохранения репродуктивных клеток перед началом противоопухолевой терапии [139, 140]. Считается, что объем гонад, равный 10–12 мл, служит косвенным признаком наличия сперматогенеза [141, 142]. Описаны работы, в которых авторы подчеркивают целесообразность проведения КС у подростков с наступления периода полового созревания (12–14 лет) [143–145].

Как уже упоминалось, процесс сперматогенеза у пациентов, страдающих злокачественными новообразованиями, зачастую может иметь ряд отклонений от допустимых нормальных значений. В некоторых ситуациях это может послужить поводом к отказу от выполнения процедуры КС пациенту. Стоит подчеркнуть, что в настоящее время допускается проведение КС даже при крайне низких показателях сперматогенеза, вплоть до единичных половых клеток в эякуляте [146–148].

Вследствие высокой эффективности и надежности КС получила широкое распространение в мире. Основой низкотемпературного сохранения гамет стало использование криопротектора, позволяющего сохранить клеткам жизнеспособность после замораживания и оттаивания. Большинство используемых в настоящее время криопротекторов сочетает в себе комбинации глицерина, яичного желтка и буферных растворов. Впервые защитные

Таблица 5. Обзор методик сохранения фертильности у мужчин (цит. по [138])

Показатель	Применение низкотоксичной химиотерапии	Криоконсервация спермы	Медикаментозная протекция гонад	Трансплантация стволовых клеток сперматогенеза	Ксенографтинг тестикулярной ткани	Аутографтинг тестикулярной ткани
Пациенты	Все	Взрослые	Дети и взрослые			Новорожденные и дети
Планируемый эффект лечения	Спонтанное восстановление сперматогенеза	Сохранение малого резерва гамет	Улучшение восстановления сперматогенеза	Стимуляция восстановления сперматогенеза	Генерация ограниченного числа гамет	
Способ достижения беременности	Естественным путем	ВРТ	Естественным путем	Естественным путем или ВРТ		ВРТ
Риски	Низкая эффективность терапии опухоли	Нет	Задержка противоопухолевого лечения, может оказаться неэффективной	Инвазивная процедура забора ткани, опасность переноса опухолевых клеток	Инвазивная процедура забора ткани	Инвазивная процедура забора ткани, опасность переноса опухолевых клеток
Этап изучения	В процессе совершенствования	Рутинная процедура		Экспериментальные процедуры		

ВРТ — вспомогательные репродуктивные технологии.

свойства глицерина были открыты в 1940 г., когда было установлено, что сперматозоиды животных, смешанные с глицерином и замороженные при температуре -79°C , способны выживать после размораживания. Тогда же стало известно, что криопротекторы уменьшают образование кристаллического льда внутри клетки, а поскольку концентрация внутриклеточной воды в сперматозоиде равна приблизительно 50 %, при замораживании не происходит полного разрушения клеточного содержимого. В дальнейшем использование жидкого азота для проведения КС дало начало развитию этой технологии в разных странах [149–152]. Но даже ступенчатое замораживание в жидком азоте не исключает возникновения повреждений после оттаивания, проявляющихся гибелью как минимум 50 % сперматозоидов [153–156]. Влияние КС на целостность хроматина ядра сперматозоидов обсуждается [157, 158]. Достоверно известно, что фрагментация или деконденсация хроматина вследствие проведенной химиотерапии отрицательно влияют на возможность естественного оплодотворения [159].

Клинический потенциал альтернативных способов сохранения сперматозоидов (лиофилизация, витрификация) изучается [155, 156]. Оптимизация технологии КС будет способствовать снижению степени повреждений структур сперматозоидов и наследственного материала, что положительно скажется на количестве жизнеспособных клеток после оттаивания и позволит увеличить вероятность наступления беременности [160]. В процессе подготовки к КС может потребоваться отсрочка начала терапии на 2–4 дня. Этот период обусловлен необходимостью повторного сбора материала [161]. Следует отметить, что на поздних этапах созревания наследственный материал в ядре сперматозоида практически полностью сформирован. Высокая степень компактности хроматина обеспечивает непродолжительную устойчивость к цитостатическим препаратам. В некоторых случаях это позволяет провести КС сразу после или спустя несколько недель от начала полихимиотерапии. Получение половых клеток после начала химиотерапии увеличивает число непригодных для вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) сперматозоидов и снижает устойчивость клеток к замораживанию. Также возрастает риск неудач в дальнейших циклах ВРТ из-за обилия повреждений наследственного материала. Предполагается, что предельный период сохранения процесса сперматогенеза может достигать 2 мес. от начала цитостатического лечения [162].

Учитывая необходимость длительного хранения образцов спермы, вопрос влияния длительного замораживания на оплодотворяющую способность (фертильность) спермы представляется весьма актуальным. Проведенные исследования показали, что даже длительное хранение (до 30 лет) не снижает оплодотворяющей способности сперматозоидов [163–167]. Нельзя не упомянуть о положительном психологическом эффекте КС для пациентов. В ряде работ отмечена значимость данной процедуры как дающей уверенность пациенту в возможности появления потомства и в целом положительном исходе терапии [168, 169].

Экспериментальные методы сохранения фертильности

Недостатки существующих способов сохранения фертильности уже скоро удастся компенсировать с помощью

развивающихся экспериментальных ВРТ. В настоящее время активно изучаются альтернативные методы восстановления естественной фертильности у мужчин. К ним относятся: трансплантация СКС и трансплантация ткани яичка. Кроме перечисленных особого внимания заслуживают методы воздействия на эндокринную регуляцию сперматогенеза.

Трансплантация стволовых клеток сперматогенеза

Процедура трансплантации заключается в получении СКС из биоптата или гомогенизированного фрагмента ткани яичка подростка или взрослого пациента. Известно, что в ткани яичка до начала полового созревания находится значительное количество СКС, что позволяет использовать ее с целью получить и в последующем пересадить стволовые клетки в герминативный эпителий. Пересаженные стволовые клетки заселяют ниши на базальных мембранах семявыносящих протоков, что в конечном итоге приводит к восстановлению популяции зрелых стволовых клеток и возобновлению сперматогенеза.

Методика аутологичной трансплантации СКС перспективна ввиду значительной устойчивости клеток к криоконсервации и размораживанию [170, 171], а также применимости стандартных подходов, используемых при подготовке соматических клеток и тканей [172–175]. В исследованиях J. Radford и соавт. показаны способы получения СКС эпителия из биоптатов яичка. В своей работе авторы продемонстрировали успешную трансплантацию и приживание суспензии клеток, полученных путем биопсии из яичка до противоопухолевого лечения. Стоит также отметить, что трансплантированные клетки до процедуры находились в замороженном состоянии. В эксперименте у каждого из доноров наблюдалось восстановление колонии сперматогенных клеток с возобновлением пролиферации и дифференцировки [175–177]. Возможность трансплантации суспензии СКС в семенники приматов и семенники мужчин была продемонстрирована в исследованиях S. Schlatt и соавт. [178]. В последние годы достигнуты значительные успехи в выращивании СКС *in vitro* [28, 179]. В работе S. Yang и соавт. показана возможность роста и дифференцировки суспензии полипотентных СКС *in vitro*, а также их потенциал к заселению семявыносящих протоков яичка [180].

Трансплантация тестикулярной ткани (графтинг)

Процедура графтинга заключается в подсадке ткани яичка пациента к эктопической ткани (например, под кожу или брюшину животным или самому пациенту). При графтинге трансплантация интактных СКС происходит непосредственно в собственных нишах. Графтная тестикулярная ткань реваскуляризуется и спустя некоторое время начинает продуцировать клетки сперматогенеза.

Эффективность графтинга ткани яичка продемонстрирована на мышах. В биоптате графта показано развитие удлинённых сперматид, пригодных для получения потомства. Аналогичный результат достигнут у различных животных, в т. ч. приматов [181–187]. Продолжаются работы по оптимизации протоколов криоконсервации и хранения ткани яичка человека [174, 175].

Изучение эффективности графтинга сопряжено со сложностью в определении маркеров функционирования трансплантата. Малый объем образца накладывает

существенные ограничения на возможность контроля за динамикой приживаемости, а также процессом сперматогенеза в эктопированной ткани. Кроме того, замечено, что в отличие от тканей молодых пациентов пересадка ткани яичка взрослого оказывается менее перспективной [185] ввиду меньшего количества СКС на единицу объема [188, 189].

Методика сбора и трансплантации гонадной ткани и СКС у пациентов со злокачественными новообразованиями может сопровождаться значительным риском осложнений. Предполагается, что при биопсии гематотестикулярный барьер будет поврежден и опухолевые клетки окажутся в кровяном русле. Также возможен обратный перенос опухолевых клеток, попавших в биоптат, что вызовет рецидив основного заболевания. Указанный исход трансплантации СКС был продемонстрирован на мышах с лейкозом [190].

Медикаментозное воздействие на эндокринную регуляцию сперматогенеза

Попытки применения препаратов тестостерона с целью блокировать рост и созревание сперматозоидов у здоровых мужчин начали предприниматься довольно давно. В настоящее время проведены работы, показавшие эффективность инъекций высоких доз тестостерона в сочетании с синтетическим прогестагеном (левоноргестрелом) с целью прекратить сперматогенез.

Однако до сих пор не накоплено достаточного количества данных, оценивающих отдаленные эффекты используемых схем на последующий рост и созревание сперматозоидов [191, 192].

Применение методов эндокринного контроля сперматогенеза с целью его протекции до начала полихимиотерапии имеет огромное значение для клинической практики. В надежде найти решение данной задачи проведено множество экспериментов [106, 193, 194]. Все методы гормональной супрессии сперматогенеза, оказавшиеся эффективными у животных, у человека оказались не столь эффективны [195, 196]. Из 7 масштабных клинических исследований лишь в одном удалось добиться защитного действия гормональных препаратов у мужчин до, во время и после лечения циклофосфамидом [197, 198]. Вероятно, в ближайшем будущем и фармакологический контроль сперматогенеза, и трансплантация СКС, а также ткани гонад будут внедрены в широкую клиническую практику. Пока же описанные методики применяются только в рамках клинических исследований.

МЕТОДИКИ ПОЛУЧЕНИЯ СПЕРМАТОЗОИДОВ

В большинстве случаев пациенту удается собрать материал для криоконсервации самостоятельно. Но иногда вследствие тяжести состояния или других причин получить эякулят не представляется возможным. В таких ситуациях прибегают к вспомогательным методам — электростимуляции эякуляции или хирургическим методикам извлечения сперматозоидов [199]. Вследствие низкой эффективности процедуры и необходимости использования общего наркоза электростимуляция эякуляции практически не применяется. Альтернативой стала открытая биопсия яичка с последующей экстракцией сперматозоидов (TESE — testicular sperm extraction), аспирация содержимого придатка яичка (MESA — microsurgical sperm aspiration), а также чрескожная аспирационная биопсия

придатка яичка (PESA — percutaneous epididymal sperm aspiration) или яичка (TESA — testicular sperm aspiration), реже — извлечение сперматозоидов из удаленного яичка (тестикулярная микродиссекция) [200]. Указанные методы не требуют общей анестезии и весьма эффективны при получении половых клеток, в т. ч. и при исходном отсутствии сперматозоидов в сперме [201].

В случае необструктивной азооспермии, возникшей после противоопухолевого лечения, хирургические методики экстракции сперматозоидов также находят свое применение. Примечательно, что у половины онкологических пациентов с исходной азооспермией хирургическая экстракция сперматозоидов оказывается результативной [202].

В том случае, если у пациента с азооспермией после полихимиотерапии все же удастся хирургически получить сперматозоиды, результативность их применения в процедурах ВРТ оказывается малоуспешной. В исследованиях P.T. Chan и соавт. после 20 процедур TESE, проведенных у 17 пациентов после полихимиотерапии, сперматозоиды были получены у 9 (45 %) мужчин, достичь биохимически подтвержденной беременности удалось у 4 из 9 пар, клинической беременности — у 3 из 9 пар. В результате лишь у 2 из 9 пар родилось 3 здоровых ребенка [203]. В работе M. Meseguer и соавт. из 12 человек с секреторной азооспермией после химиотерапии с помощью TESE сперматозоиды были получены у 5 (42 %). После 9 циклов ИКСИ (ICSI — Intra Cytoplasmic Sperm Injection, внутрицитоплазматическое введение сперматозоида в яйцеклетку) у 5 пар была достигнута 1 беременность [199]. Лишь в одном исследовании сперматозоиды определялись более чем в половине случаев, и у 10 из 15 пар наступила беременность с рождением 10 здоровых детей [204]. Одной из основных причин прерывания беременности после проведения ЭКО ИКСИ (экстракорпоральное оплодотворение с использованием метода ИКСИ) у излеченных от злокачественных новообразований пациентов бывает остановка развития эмбриона [205].

Как правило, в случае тотального гиалиноза семявыносящих протоков или наличия в биоптате только клеток Сертоли шансы обнаружить сперматозоиды ничтожно малы и бесплодие считается необратимым [206, 207].

ОТДАЛЕННЫЕ ГЕНОТОКСИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ХИМИОТЕРАПИИ. РИСК ВЛИЯНИЯ ХИМИОПРЕПАРАТОВ НА ПОТОМСТВО

В настоящее время известно более 100 препаратов, оказывающих токсическое действие на сперматогенез. Однако их вклад в риск генетических или наследственных аномалий у последующих поколений изучен недостаточно [208].

Способность повреждать мейотические и постмейотические СКС человека выражена у мелфалана, митомицина С, прокарбазина и меркаптопурина [217]. Считается, что нарушение наследственного материала СКС увеличивает риск передачи аномалий последующим поколениям [209–211].

Эффект воздействия препарата на СКС не всегда одинаков и определяется этапом деления клетки [212]. Максимальная частота повреждений ДНК сперматозоидов определяется от нескольких недель до 3 мес. и более после окончания химиотерапии [213, 214] и от 2 лет и более после лучевой терапии [98, 215–217].

Сохранение повреждений СКС подтверждается обнаружением хромосомных аномалий и повреждений

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Автор подтверждает отсутствие скрытых конфликтов интересов.

ЛИТЕРАТУРА

ДНК сперматозоидов через 5 лет после окончания химиотерапии [218]. Изменение числа хромосом в сперматозоидах (анеуплоидия) может наблюдаться в течение 4–18 мес. после химиотерапии. Позднее частота нарушений снижается до нормальных значений [209, 210, 219, 220].

Оценить риск возникновения мутаций у потомства излеченных от опухолей мужчин затруднительно ввиду малого количества накопленных на этот счет данных [214]. Но, несмотря на опасность возникновения наследственных аномалий и генетических заболеваний [221], частота врожденной патологии у потомства пациентов, получавших противоопухолевую терапию, оказывается сравнима с общей популяцией [222–229].

Уровень современных методов молекулярной диагностики уже сейчас позволяет своевременно диагностировать нарушения наследственного материала, что особенно актуально как до зачатия, так и на ранних этапах эмбрионального развития. Таким образом, вероятность передачи наследственных аномалий потомству и рождения детей с аномалиями развития может быть существенно снижена [230, 231].

НАБЛЮДЕНИЕ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ ИЗЛЕЧЕННЫХ ПАЦИЕНТОВ С ЛИМФОМой ХОДЖКИНА

Нарушение функции клеток Лейдига после химиотерапии характеризуется латентно протекающим и редко диагностируемым гипогонадизмом [124]. Несмотря на отсутствие значимых клинических проявлений, по мнению ряда авторов, латентный гипогонадизм может отрицательно влиять на качество жизни излеченных пациентов. Необходимость терапевтической коррекции определяется в соответствии с клинической картиной или жалобами пациента. Идеально оценивать уровень половых гормонов до и после химиотерапии. Данный подход позволит установить степень повреждающего воздействия химиотерапии и индивидуализировать необходимость терапевтической коррекции у каждого пациента [232].

Использование ультразвуковых методов диагностики необходимо при оценке объема простаты, гонад и их структуры, а также показателей перфузии крови [110, 233, 234]. Показано, что уменьшение объема яичек, сочетающееся с низкой скоростью паренхиматозного кровотока, коррелирует с нарушением сперматогенеза [235, 236]. Регулярный контроль указанных параметров актуален для всех излеченных пациентов, особенно с разившейся инфертильностью.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Курабельность лимфомы Ходжкина и сопутствующая частота репродуктивных нарушений указывают на необходимость заботы о фертильности данной группы пациентов. Важность дальнейшего изучения репродуктивных изменений у излеченных пациентов также продиктована разнообразием препаратов и внедряемых на их основе терапевтических подходов. Будущее — за альтернативными способами сохранения фертильности. В настоящее время важно, чтобы лечащий врач своевременно информировал пациента о возможных последствиях лечения лимфомы Ходжкина, что позволит избежать осложнений, снижающих качество жизни.

1. *Steliarova-Foucher E., Stiller C., Kaatsch P. et al.* Geographical patterns and time trends of cancer incidence and survival among children and adolescents in Europe since the 1970s (the ACCIS project): an epidemiological study. *Lancet* 2004; 364(9451): 2097–105.
2. *Ferlay J., Shin H.R., Bray F. et al.* Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int. J. Cancer* 2010; 127(12): 2893–917.
3. *Parkin D.M., Bray F., Ferlay J., Pisani P.* Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J. Clin.* 2005; 55(2): 74–108.
4. *Давыдов М.И., Аксель Е.М.* Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения России странах СНГ в 2004 г. *Вестн. РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН* 2006; 17(3, прил. 1): 45–77.
Davydov M.I., Aksel Ye.M. Zabolevayemost zlokachestvennyimi novoobrazovaniyami naseleniya Rossii stranakh SNG v 2004 g. [*Cancer incidence in population of Russia and CIS in 2004. In: Bullet. of N.N. Blokhin RCC, RAMS. Vestn. RONTs im. N.N. Blokhina RAMN* 2006; 17(3, pril. 1): 45–77.
5. *Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В.* Злокачественные новообразования в России в 2010 г. (Заболеваемость и смертность). М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» МЗ РФ, 2012.
Chissov V.I., Starinskiy V.V., Petrova G.V. Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2010 g. (Zabolevayemost i smertnost) [*Cancer in Russia in 2010. (Incidence and mortality)*]. М.: FGBU «MNI OI im. P.A. Gertsena» MZ RF, 2012.
6. *Evens A.M., Antillon M., Aschebrook-Kilfoy B., Chiu B.C.* Racial disparities in Hodgkin's lymphoma: a comprehensive population-based analysis. *Ann. Oncol.* 2012; 23(8): 2128–37.
7. *Miller B.A., Chu K.C., Hankey B.F., Ries L.A.* Cancer incidence and mortality patterns among specific Asian and Pacific Islander populations in the U.S. *Cancer Causes Control* 2008; 19(3): 227–56.
8. *Волкова М.А.* Клиническая онкогематология: Руководство для врачей, 2-е изд. М.: Медицина, 2007: 679–80.
Volkova M.A. Klinicheskaya onkogematologiya: Rukovodstvo dlya vrachey, 2-e izd [*Clinical oncohematology: manual for medical practitioners. 2nd ed.*]. М.: Meditsina, 2007: 679–80.
9. *Bleyer A., Viny A., Barr R.* Cancer in 15- to 29-year-olds by primary site. *Oncologist* 2006; 11(6): 590–601.
10. *Armitage J.O.* Early-stage Hodgkin's lymphoma. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363(7): 653–62.
11. *Hewitt M.W.* Childhood Cancer survivorship: improving care and quality of life. Washington DC: The National Academy Press, 2003.
12. *Пивник А.В., Растрингин Н.А., Моисеева Т.Н. и др.* Результаты лечения лимфогранулематоза по протоколу MOPP-ABVD в сочетании с лучевой терапией (десятилетнее наблюдение). *Тер. арх.* 2006; 8: 57–62.
Pivnik A.V., Rasstrigin N.A., Moiseyeva T.N. i dr. Rezultaty lecheniya limfogranulematoza po protokolu MORR-AVD v sochetanii s luchevooy terapiyey (desyatiletneye nablyudeniye) [*Outcomes of Hodgkin's disease treated according to MOPP-ABVD protocol in combination with radiotherapy (10-year observations)*]. In: *Ther. arch.* 2006; 8: 57–62.
13. *Donaldson S.S., Link M.P.* Combined modality treatment with low-dose radiation and MOPP chemotherapy for children with Hodgkin's disease. *J. Clin. Oncol.* 1987; 5(5): 742–9.
14. *Куприна И.В.* Состояние щитовидной железы и особенности липидного обмена у больных лимфогранулематозом молодого и среднего возраста после комбинированной химиолучевой терапии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2008.
Kuprina I.V. Sostoyaniye shchitovidnoy zhelezy i osobennosti lipidnogo obmena u bolnykh limfogranulematozom mladogo i srednego vozrasta posle kombinirovannoy khimioluchevooy terapii: Avtoref. dis. ... kand. med. nauk [State of thyroid gland and lipid metabolism in young and middle-aged patients with Hodgkin's disease after combination chemoradiotherapy. Author's summary of dissertation for the degree of PHD]. М., 2008.
15. *Насибов О.М.* Фиброз легких, кардиопатии и вторичные опухоли у лиц в длительной ремиссии лимфогранулематоза: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2000.
Nasibov O.M. Fibroz legkikh, kardiopatii i vtorichnye opukholi u lits v dlitelnoy remissii limfogranulematoza: Avtoref. dis. ... kand. med. nauk [Pulmonary fibrosis, cardiopathies and secondary tumors during Hodgkin's disease in long remission. Author's summary of dissertation for the degree of PHD]. М., 2000.
16. *Шилин Д.Е., Пивник А.В., Растрингин Н.А., Игнашина Е.В., Марголин О.В.* Профилактика репродуктивных нарушений, возникающих в процессе химиотерапии у женщин детородного возраста, страдающих болезнью Ходжкина. *Тер. арх.* 1998; 7: 49–53.
Shilin D.Ye., Pivnik A.V., Rasstrigin N.A., Ignashina Ye.V., Margolin O.V. Profilaktika reproduktivnykh narusheniy, voznikayushchikh v protsesse khimioterapii u zhenshchin detородного vozrasta, stradayushchikh boleznью Khodzhhkina [Prevention of chemotherapy-related reproductive disorders in women of reproductive age with Hodgkin's disease. In: *Ther. arch.*]. *Ter. arch.* 1998; 7: 49–53.

17. Schrader M., Muller M., Straub B., Miller K. The impact of chemotherapy on male fertility: a survey of the biologic basis and clinical aspects. *Reprod. Toxicol.* 2001; 15(6): 611–7.
18. Myrehaug S., Pintilie M., Yun L. *et al.* A population-based study of cardiac morbidity among Hodgkin lymphoma patients with preexisting heart disease. *Blood* 2010; 116(13): 2237–40.
19. Meistrich M.L., Vassilopoulou-Sellin R., Lipshultz L.I. Adverse effects of treatment: gonadal dysfunction, 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005.
20. Tilmann C., Capel B. Cellular and molecular pathways regulating mammalian sex determination. *Rec. Prog. Horm. Res.* 2002; 57: 1–18.
21. Bendel-Stenzel M., Anderson R., Heasman J., Wylie C. The origin and migration of primordial germ cells in the mouse. *Semin. Cell Dev. Biol.* 1998; 9(4): 393–400.
22. Meachem S., von Schonfeldt V., Schlatt S. Spermatogonia: stem cells with a great perspective. *Reproduction* 2001; 121(6): 825–34.
23. Nieschlag E., Behre H. *Andrology. Male Reproductive Health and Dysfunction*, 3d ed. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 2010: 35–6.
24. Chuma S., Kanatsu-Shinohara M., Inoue K. *et al.* Spermatogenesis from epiblast and primordial germ cells following transplantation into postnatal mouse testis. *Development* 2005; 132(1): 117–22.
25. Nayermia K., Drabent B., Meinhardt A. *et al.* Triple knockouts reveal gene interactions affecting fertility of male mice. *Mol. Reprod. Dev.* 2005; 70(4): 406–16.
26. Creemers L.B., den Ouden K., van Pelt A.M., de Rooij D.G. Maintenance of adult mouse type A spermatogonia in vitro: influence of serum and growth factors and comparison with prepubertal spermatogonial cell culture. *Reproduction* 2002; 124(6): 791–9.
27. Feng L., Chen Y., Dettin L. *et al.* Generation and in vitro differentiation of a spermatogonial cell line. *Science* 2002; 297(5580): 392–5.
28. Geijsen N., Horoschak M., Kim K. *et al.* Derivation of embryonic germ cells and male gametes from embryonic stem cells. *Nature* 2004; 427(6970): 148–54.
29. Nagano M., Shinohara T., Avarbock M., Brinster R. Retrovirus-mediated gene delivery into male germ line stem cells. *FEBS Lett.* 2000; 475(1): 7–10.
30. van Pelt A.M., Roepers-Gajadien H.L., Gademan I.S., Creemers L.B., de Rooij D.G. Establishment of cell lines with rat spermatogonial stem cell characteristics. *Endocrinology* 2002; 143(5): 1845–50.
31. Clermont Y., Antar M. Duration of the cycle of the seminiferous epithelium and the spermatogonial renewal in the monkey *Macaca arctoides*. *Am. J. Anat.* 1973; 136(2): 153–65.
32. Fouquet J.P., Dadoune J.P. Renewal of spermatogonia in the monkey (*Macaca fascicularis*). *Biol. Reprod.* 1986; 35(1): 199–207.
33. Hermann B., Sukhwani M., Simorangkir D., Chu T., Orwig K. Molecular dissection of the male germ cell lineage identifies putative spermatogonial stem cells in rhesus macaques. *Hum. Reprod.* 2009; 24(7): 1704–16.
34. Kluin P.M., Kramer M.F., de Rooij D.G. Testicular development in *Macaca* virus after birth. *Int. J. Androl.* 1983; 6(1): 25–43.
35. Zhengwei Y., McLachlan R., Bremner W., Wreford N. Quantitative (steriological) study of the normal spermatogenesis in the adult monkey (*Macaca fascicularis*). *J. Androl.* 1997; 18(6): 681–7.
36. de Rooij D.G. The spermatogonial stem cell niche. *Microsc. Res. Tech.* 2009; 72(8): 580–5.
37. Dettin L., Ravindranath N., Hofmann M., Dym M. Morphological characterization of the spermatogonial subtypes in the neonatal mouse testis. *Biol. Reprod.* 2003; 69(5): 1565–71.
38. Jahnukainen K., Ehmcke J., Soder O., Schlatt S. Clinical potential and putative risks of fertility preservation in children utilizing gonadal tissue or germline stem cells. *Pediatr. Res.* 2006; 59(4 Pt. 2): 40R–7R.
39. Nieschlag E., Behre H. *Andrology. Male Reproductive Health and Dysfunction*, 3d ed. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 2010: 16–7.
40. Allenby G., Foster P.M., Sharpe R.M. Evidence that secretion of immunoreactive inhibin by seminiferous tubules from the adult rat testis is regulated by specific germ cell types: correlation between in vivo and in vitro studies. *Endocrinology* 1991; 128(1): 467–76.
41. Pineau C., Sharpe R.M., Saunders P.T., Gerard N., Jegou B. Regulation of Sertoli cell inhibin production and of inhibin alpha-subunit mRNA levels by specific germ cell types. *Mol. Cell Endocrinol.* 1990; 72(1): 13–22.
42. Нишлаг Э., Бере Г. Андрология. Мужское здоровье и дисфункция репродуктивной системы, 2-е изд. М.: МИА, 2005: 40–1.
Nishlag E., Bere G. Андрология. Мужское здоровье и дисфункция репродуктивной системы, 2-е изд. [Andrology. Men's health and reproductive system dysfunctions. 2nd ed.]. М.: МИА, 2005: 40–1.
43. Chung K., Irani J., Kneeg 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.
44. Williams D., Karpman E., Sander J., Spiess P., Pisters L. Pretreatment semen parameters in men with cancer. *J. Urol.* 2009; 181(2): 736–40.
45. Bahadur G., Ozturk O., Muneer A. *et al.* Semen quality before and after gonadotoxic treatment. *Hum. Reprod.* 2005; 20(3): 774–81.
46. 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.
47. Rofeim O., Gilbert B. Normal semen parameters in cancer patients presenting for cryopreservation before gonadotoxic therapy. *Fertil. Steril.* 2004; 82(2): 505–6.
48. 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.
49. van der Kaaij M., Heutte N., van Echten-Arends J. *et al.* Sperm quality before treatment in patients with early stage Hodgkin's lymphoma enrolled in EORTC-GELA Lymphoma Group trials. *Haematologica* 2009; 94(12): 1691–7.
50. 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.
51. 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.
52. 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.
53. Barr R.D., Clark D.A., Booth J.D. Dyspermia in men with localized Hodgkin's disease. A potentially reversible, immune-mediated disorder. *Med. Hypotheses* 1993; 40(3): 165–8.
54. Buch J.P., Kolon T.F., Maulik N., Kreutzer D.L., Das D.K. Cytokines stimulate lipid membrane peroxidation of human sperm. *Fertil. Steril.* 1994; 62(1): 186–8.
55. Dousset B., Hussenet F., Daudin M., Bujan L., Foliguet B. 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.
56. Fedder J., Ellerman-Eriksen S. Effect of cytokines on sperm motility and ionophore-stimulated acrosome reaction. *Arch. Androl.* 1995; 35(3): 173–85.
57. Gruschwitz M.S., Brezinschek R., Brezinschek H.P. Cytokine levels in the seminal plasma of infertile males. *J. Androl.* 1996; 17(2): 158–63.
58. Huleihel M., Lunenfeld E., Levy A., Potashnik G., Glezerman M. Distinct expression levels of cytokines and soluble cytokine receptors in seminal plasma of fertile and infertile men. *Fertil. Steril.* 1996; 66(1): 135–9.
59. Schulte H.M., Bamberger C.M., Eisen H., Herrmann G., Bamberger A.M. Systemic interleukin-1 alpha and interleukin-2 secretion in response to acute stress and to corticotropin-releasing hormone in humans. *Eur. J. Clin. Invest.* 1994; 24(11): 773–7.
60. Shimonovitz S., Barak V., Zacut D., Ever-Hadani P., Ben C.A. High concentration of soluble interleukin-2 receptors in ejaculate with low sperm motility. *Hum. Reprod.* 1994; 9(4): 653–5.
61. Agarwal A., Allamaneni S.S. Disruption of spermatogenesis by the cancer disease process. *J. Natl. Cancer Inst. Monogr.* 2005; 34: 9–12.
62. Ho G.T., Gardner H., De Wolf W.C., Loughlin K.R., Morgentaler A. Influence of testicular carcinoma on ipsilateral spermatogenesis. *J. Urol.* 1992; 148(3): 821–5.
63. Skakkebaek N.E., Jorgensen N., Main K.M. *et al.* Is human fecundity declining? *Int. J. Androl.* 2006; 29(1): 2–11.
64. Spitz S. The histological effects of nitrogen mustards on human tumors and tissues. *Cancer* 1948; 1(3): 383–98.
65. Magelssen H., Brydoy M., Fossa S.D. The effects of cancer and cancer treatments on male reproductive function. *Nat. Clin. Pract. Urol.* 2006; 3(6): 312–22.
66. 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.
67. Meistrich M.L., Finch M., da Cunha M.F., Hacker U., Au W.W. Damaging effects of fourteen chemotherapeutic drugs on mouse testis cells. *Cancer Res.* 1982; 42(1): 122–31.
68. DeJaco C., Mittermaier C., Reinisch W. *et al.* Azathioprine treatment and male fertility in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2001; 121(5): 1048–53.
69. Abu-Baker S.O. Gemcitabine impacts histological structure of mice testis and embryonic organs. *Pak. J. Biol. Sci.* 2009; 12(8): 607–15.
70. 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.
71. Colpi G.M., Contalbi G.F., Nerva F., Sagone P., Piediferro G. Testicular function following chemo-radiotherapy. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2004; 113(Suppl. 1): S2–6.
72. Kirchhoff C. CD52 is the 'major maturation-associated' sperm membrane antigen. *Mol. Hum. Reprod.* 1996; 2(1): 9–17.
73. Vogel E.W., Nivard M.J. International Commission for Protection Against Environmental Mutagens and Carcinogens. The subtlety of alkylating agents in reactions with biological macromolecules. *Mutat. Res.* 1994; 305(1): 13–32.
74. Vogel E.W., Barbin A., Nivard M.J., Bartsch H. Nucleophilic selectivity of alkylating agents and their hypermutability in *Drosophila* as predictors of carcinogenic potency in rodents. *Carcinogenesis* 1990; 11(12): 2211–7.
75. Angerer J., Ewers U., Wilhelm M. Human biomonitoring: state of the art. *Int. J. Hyg. Environ. Health* 2007; 210(3–4): 201–28.
76. Ehrenberg L. Covalent binding of genotoxic agents to proteins and nucleic acids. *IARC Sci. Publ.* 1984; 59: 107–14.
77. Волкова М.А. Клиническая онкогематология: Руководство для врачей, 2-е изд. М.: Медицина, 2007: 699–700.
Volkova M.A. Клиническая онкогематология: Руководство для врачей, 2-е изд. [Clinical oncematology: manual for medical practitioners. 2nd ed.]. М.: Meditsina, 2007: 699–700.
78. Sanders J.E., Hawley J., Levy W. *et al.* Pregnancies following high-dose cyclophosphamide with or without high-dose busulfan or total-body irradiation and bone marrow transplantation. *Blood* 1996; 87(7): 3045–52.

79. Marina S., Barcelo P. Permanent sterility after immunosuppressive therapy. *Intern. J. Androl.* 1979; 2: 6–13.
80. Buchanan J.D., Fairley K.F., Barrie J.U. Return of spermatogenesis after stopping cyclophosphamide therapy. *Lancet* 1975; 2(7926): 156–7.
81. da Cunha M.F., Meistrich M.L., Fuller L.M. et al. Recovery of spermatogenesis after treatment for Hodgkin's disease: limiting dose of MOPP chemotherapy. *J. Clin. Oncol.* 1984; 2(6): 571–7.
82. Jacob A., Barker H., Goodman A., Holmes J. Recovery of spermatogenesis following bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 1998; 22(3): 277–9.
83. Hansen P.V., Trykker H., Helkjoer P.E., Andersen J. Testicular function in patients with testicular cancer treated with orchiectomy alone or orchiectomy plus cisplatin-based chemotherapy. *J. Natl. Cancer Inst.* 1989; 81(16): 1246–50.
84. Ahmed S.R., Shalet S.M., Campbell R.H., Deakin D.P. Primary gonadal damage following treatment of brain tumors in childhood. *J. Pediatr.* 1983; 103(4): 562–5.
85. Kulkarni S.S., Sastry P.S., Saikia T.K., Parikh P.M., Gopal R. Gonadal function following ABVD therapy for Hodgkin's disease. *Am. J. Clin. Oncol.* 1997; 20(4): 354–7.
86. Radford J.A., Clark S., Crowther D., Shalet S.M. Male fertility after VAPEC-B chemotherapy for Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *Br. J. Cancer* 1994; 69: 379–81.
87. Sieniawski M., Reineke T., Josting A. et al. Assessment of male fertility in patients with Hodgkin's lymphoma treated in the German Hodgkin Study Group (GHSG) clinical trials. *Ann. Oncol.* 2008; 19(10): 1795–801.
88. Hobbie W.L., Ginsberg J.P., Ogle S.K., Carlson C.A., Meadows A.T. Fertility in males treated for Hodgkin's disease with COPP/ABV hybrid. *Pediatr. Blood Cancer* 2005; 44(2): 193–6.
89. Marmor D., Duyck F. Male reproductive potential after MOPP therapy for Hodgkin's disease: a long-term survey. *Andrologia* 1995; 27(2): 99–106.
90. Whitehead E., Shalet S.M., Blackledge G., Todd I., Crowther D. The effects of Hodgkin's disease and combination chemotherapy on gonadal function in the adult male. *Cancer* 1982; 49(3): 418–22.
91. Viviani S., Santoro A., Ragni G., Bonfante V., Bonadonna G. Gonadal toxicity after combination chemotherapy for Hodgkin's disease. Comparative results of MOPP vs ABVD. *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.* 1985; 21(5): 601–5.
92. Anselmo A.P., Carloni C., Bellantuono P., Maurizi-Enrici R., Aboulkair N. Risk of infertility in patients with Hodgkin's disease treated with ABVD vs MOPP vs ABVD/MOPP. *Haematologica* 1990; 75(2): 155–8.
93. 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.
94. Charak B.S., Gupta R., Mandrekar P. et al. Testicular dysfunction after cyclophosphamide-vincristine-procarbazine-prednisolone chemotherapy for advanced Hodgkin's disease. A long-term follow-up study. *Cancer* 1990; 65(9): 1903–6.
95. Puscheck E., Philip P.A., Jeyendran R.S. Male fertility preservation and cancer treatment. *Cancer Treat. Rev.* 2004; 30(2): 173–80.
96. Chapman R.M., Sutcliffe S.B., Rees L.H., Edwards C.R., Malpas J.S. Cyclical combination chemotherapy and gonadal function. Retrospective study in males. *Lancet* 1979; 1(8111): 285–9.
97. Brougham M.F., Kelnar C.J., Sharpe R.M., Wallace W.H. Male fertility following childhood cancer: current concepts and future therapies. *Asian J. Androl.* 2003; 5(4): 325–37.
98. Thomson A.B., Critchley H.O., Kelnar C.J., Wallace W.H. Late reproductive sequelae following treatment of childhood cancer and options for fertility preservation. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002; 16(2): 311–34.
99. Viviani S., Bonfante V., Santoro A. et al. Long-term results of an intensive regimen: VEBEP plus involved-field radiotherapy in advanced Hodgkin's disease. *Cancer J. Sci. Am.* 1999; 5(5): 275–82.
100. Sieniawski M., Reineke T., Nogova L. et al. Fertility in male patients with advanced Hodgkin lymphoma treated with BEACOPP: a report of the German Hodgkin Study Group (GHSG). *Blood* 2008; 111(1): 71–6.
101. Ferme C., Bastion Y., Lepage E. et al. The MINE regimen as intensive salvage chemotherapy for relapsed and refractory Hodgkin's disease. *Ann. Oncol.* 1995; 6(6): 543–9.
102. Bartlett N.L., Niedzwiecki D., Johnson J.L. et al. Gemcitabine, vinorelbine, and pegylated liposomal doxorubicin (GVD), a salvage regimen in relapsed Hodgkin's lymphoma: CALGB 59804. *Ann. Oncol.* 2007; 18(6): 1071–9.
103. Hansen P.V., Trykker H., Svennekjaer I.L., Hvolby J. Long-term recovery of spermatogenesis after radiotherapy in patients with testicular cancer. *Radiother. Oncol.* 1990; 18(2): 117–25.
104. Meistrich M.L. Quantitative Correlation Between Testicular Stem Cell Survival, Sperm Production, and Fertility in the Mouse After Treatment With Different Cytotoxic Agents. *J. Androl.* 1982; 3(1): 58–68.
105. van Alphen M.M., van de Kant H.J., de Rooij D.G. Repopulation of the seminiferous epithelium of the rhesus monkey after X irradiation. *Radiat. Res.* 1988; 113(3): 487–500.
106. Zhang Z., Shao S., Meistrich M.L. The radiation-induced block in spermatogonial differentiation is due to damage to the somatic environment, not the germ cells. *J. Cell Physiol.* 2007; 211(1): 149–58.
107. Anserini P., Chiodi S., Spinelli S. et al. Semen analysis following allogeneic bone marrow transplantation. Additional data for evidence-based counselling. *Bone Marrow Transplant.* 2002; 30(7): 447–51.
108. Hahn E.W., Feingold S.M., Simpson L., Batata M. Recovery from aspermia induced by low-dose radiation in seminoma patients. *Cancer* 1982; 50(2): 337–40.
109. Bonadonna G., Santoro A., Viviani S., Lombardi C., Ragni G. Gonadal damage in Hodgkin's disease from cancer chemotherapeutic regimens. *Arch. Toxicol. Suppl.* 1984; 7: 140–5.
110. Muller H.L., Klinkhammer-Schalke M., Seelbach-Gobel B., Hartmann A.A., Kuhl J. Gonadal function of young adults after therapy of malignancies during childhood or adolescence. *Eur. J. Pediatr.* 1996; 155(9): 763–9.
111. Tal R., Botchan A., Hauser R., Yogev L., Paz G. Follow-up of sperm concentration and motility in patients with lymphoma. *Hum. Reprod.* 2000; 15(9): 1985–8.
112. van Dorp W., van Beek R.D., Laven J.S., Pieters R., de Muinck Keizer-Schrama S.M. Long-term endocrine side effects of childhood Hodgkin's lymphoma treatment: a review. *Hum. Reprod. Update* 2012; 18(1): 12–28.
113. 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.
114. Aubier F., Flamant F., Brauner R., Caillaud J.M., Chaussain J.M. Male gonadal function after chemotherapy for solid tumors in childhood. *J. Clin. Oncol.* 1989; 7(3): 304–9.
115. Ben Arush M.W., Solt I., Lightman A., Linn S., Kuten A. Male gonadal function in survivors of childhood Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma. *Pediatr. Hematol. Oncol.* 2000; 17(3): 239–45.
116. 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.
117. 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.
118. 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.
119. Ash P. The influence of radiation on fertility in man. *Br. J. Radiol.* 1980; 53(628): 271–8.
120. Lee S.J., Schover L.R., Partridge A.H. et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24(18): 2917–31.
121. 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.
122. Rowley M.J., Leach D.R., Warner G.A., Heller C.G. Effect of graded doses of ionizing radiation on the human testis. *Radiat. Res.* 1974; 59(3): 665–78.
123. Howell S.J., Shalet S.M. Spermatogenesis after cancer treatment: damage and recovery. *J. Natl. Cancer Inst. Monogr.* 2005; 34: 12–7.
124. Giwercman A., von der Maase H., Berthelsen J.G., Rorth M., Skakkebaek N.E. 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.
125. 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.
126. Socie G., Salooja N., Cohen A. et al. Nonmalignant late effects after allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 2003; 101(9): 3373–85.
127. Howell S.J., Radford J.A., Ryder W.D., Shalet S.M. Testicular function after cytotoxic chemotherapy: evidence of Leydig cell insufficiency. *J. Clin. Oncol.* 1999; 17(5): 1493–8.
128. Petersen P.M., Andersson A.M., Rorth M., Daugaard G., Skakkebaek N.E. Undetectable inhibin B serum levels in men after testicular irradiation. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999; 84(1): 213–5.
129. Нишлаг Э., Бере Г.М. Андрология. Мужское здоровье и дисфункция репродуктивной системы, 2-е изд. М.: МИА, 2005: 32–4.
130. Bohring C., Krause W. Serum levels of inhibin B in men with different causes of spermatogenic failure. *Andrologia* 1999; 31(3): 137–41.
131. van Beek R.D., Smit M., van den Heuvel-Eibrink M.M. et al. Inhibin B is superior to FSH as a serum marker for spermatogenesis in men treated for Hodgkin's lymphoma with chemotherapy during childhood. *Hum. Reprod.* 2007; 22(12): 3215–22.
132. Halder A., Fauzdar A., Kumar A. Serum inhibin B and follicle-stimulating hormone levels as markers in the evaluation of azoospermic men: a comparison. *Andrologia* 2005; 37(5): 173–9.
133. Carreau S. Paracrine control of human Leydig cell and Sertoli cell functions. *Folia Histochem. Cytobiol.* 1996; 34(3–4): 111–9.
134. Huhtaniemi I., Toppari J. Endocrine, paracrine and autocrine regulation of testicular steroidogenesis. *Adv. Exp. Med. Biol.* 1995; 377: 33–54.
135. Castillo L.A., Craft A.W., Kernahan J., Evans R.G., Aynsley-Green A. Gonadal function after 12-Gy testicular irradiation in childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Med. Pediatr. Oncol.* 1990; 18(3): 185–9.
136. Hobbie W.L., Schwartz C.L. Endocrine late effects among survivors of cancer. *Semin. Oncol. Nurs.* 1989; 5(1): 14–21.
137. Shalet S.M., Horner A., Ahmed S.R., Morris-Jones P.H. Leydig cell damage after testicular irradiation for lymphoblastic leukaemia. *Med. Pediatr. Oncol.* 1985; 13(2): 65–8.

- 138. Orwig K.E., Schlatt S.** Cryopreservation and transplantation of spermatogonia and testicular tissue for preservation of male fertility. *J. Natl. Cancer Inst. Monogr.* 2005; 34: 51–6.
- 139. Res U., Res P., Kastelic D., Stanovnik M., Kmetec A.** Birth after treatment of a male with seminoma and azoospermia with cryopreserved-thawed testicular tissue. *Hum. Reprod.* 2000; 15(4): 861–4.
- 140. Dohle G.R., Colpi G.M., Hargreave T.B., Papp G.K., Jungwirth A.** EAU guidelines on male infertility. *Eur. Urol.* 2005; 48(5): 703–11.
- 141. Hirsch M., Lunenfeld B., Modan M., Ovadia J., Shemesh J.** Spermatogenesis: the age of onset of sperm emission. *J. Adolesc. Health Care* 1985; 6(1): 35–9.
- 142. 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.
- 143. Kamischke A., Jurgens H., Hertle L., Berdel W.E., Nieschlag E.** Cryopreservation of sperm from adolescents and adults with malignancies. *J. Androl.* 2004; 25(4): 586–92.
- 144. Hagenas I., Jorgensen N., Reznitzer C. et al.** Clinical and biochemical correlates of successful semen collection for cryopreservation from 12–18-year-old patients: a single-center study of 86 adolescents. *Hum. Reprod.* 2010; 25(8): 2031–8.
- 145. Bahadur G., Ling K.L., Hart R. et al.** Semen quality and cryopreservation in adolescent cancer patients. *Hum. Reprod.* 2002; 17(12): 3157–61.
- 146. Naysmith T.E., Blake D.A., Harvey V.J., Johnson N.P.** Do men undergoing sterilizing cancer treatments have a fertile future? *Hum. Reprod.* 1998; 13(11): 3250–5.
- 147. Park Y.S., Lee S.H., Song S.J., Jun J.H., Koong M.K.** Influence of motility on the outcome of in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection with fresh vs. frozen testicular sperm from men with obstructive azoospermia. *Fertil. Steril.* 2003; 80(3): 526–30.
- 148.** Cryopreservation of spermatozoa. Laboratory manual for the examination and processing of human semen, 5th ed. Geneva: World Health Organization press, 2010: 169–71.
- 149. Perloff W.H., Steinberger E., Sherman J.K.** Conception with human spermatozoa frozen by nitrogen vapor technic. *Fertil. Steril.* 1964; 15: 501–4.
- 150. David G., Czyglik F., Mayaux M.J., Schwartz D.** The success of A.I.D. and semen characteristics: study on 1489 cycles and 192 ejaculates. *Int. J. Androl.* 1980; 3(6): 613–9.
- 151. Clarke G.N., Bourne H., Hill P. et al.** Artificial insemination and in-vitro fertilization using donor spermatozoa: a report on 15 years of experience. *Hum. Reprod.* 1997; 12(4): 722–6.
- 152. Leibo S.P., Picton H.M., Gosden R.G.** Cryopreservation of human spermatozoa. In: *Current Practices and Controversies in Assisted Reproduction*. Ed. by E. Vayena, P.J. Rowe et al. Geneva: World Health Organization, 2002: 152–65.
- 153. Keel B.A., Webster B.W.** Semen analysis data from fresh and cryopreserved donor ejaculates: comparison of cryoprotectants and pregnancy rates. *Fertil. Steril.* 1989; 52(1): 100–5.
- 154. Watson P.F.** Recent developments and concepts in the cryopreservation of spermatozoa and the assessment of their post-thawing function. *Reprod. Fertil. Dev.* 1995; 7(4): 871–91.
- 155. Bagchi A., Woods E.J., Critser J.K.** Cryopreservation and vitrification: recent advances in fertility preservation technologies. *Expert. Rev. Med. Devices* 2008; 5(3): 359–70.
- 156. Sherman G.K.** Cryopreservation of human semen. In: *Handbook of Laboratory Diagnosis and Treatment of Infertility*, 1st ed. Ed. by D.F. Keel, B.W. Webster. CRC-Press, 1990: 229–59.
- 157. Vutyavanich T., Piromlertamorn W., Nunta S.** Rapid freezing versus slow programmable freezing of human spermatozoa. *Fertil. Steril.* 2010; 93(6): 1921–8.
- 158. Zribi N., Feki C.N., El E.H., Gargouri J., Bahloul A.** Effects of cryopreservation on human sperm deoxyribonucleic acid integrity. *Fertil. Steril.* 2010; 93(1): 159–66.
- 159. O'Flaherty C., Hales B.F., Chan P., Robaire B.** Impact of chemotherapeutics and advanced testicular cancer or Hodgkin lymphoma on sperm deoxyribonucleic acid integrity. *Fertil. Steril.* 2010; 94(4): 1374–9.
- 160. Woods E.J., Benson J.D., Agca Y., Critser J.K.** Fundamental cryobiology of reproductive cells and tissues. *Cryobiology* 2004; 48(2): 146–56.
- 161. Shin D., Lo K.C., Lipshultz L.I.** Treatment options for the infertile male with cancer. *J. Natl. Cancer Inst. Monogr.* 2005; 34: 48–50.
- 162. Meistrich M.L.** Male gonadal toxicity. *Pediatr. Blood Cancer* 2009; 53(2): 261–6.
- 163. Feldschuh J., Brassel J., Durso N., Levine A.** Successful sperm storage for 28 years. *Fertil. Steril.* 2005; 84(4): 1017.
- 164. Horne G., Atkinson A.D., Pease E.H., Logue J.P., Brison D.R.** Live birth with sperm cryopreserved for 21 years prior to cancer treatment: case report. *Hum. Reprod.* 2004; 19(6): 1448–9.
- 165. 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.
- 166. 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.
- 167. Saito K., Suzuki K., Iwasaki A., Yumura Y., Kubota Y.** Sperm cryopreservation before cancer chemotherapy helps in the emotional battle against cancer. *Cancer* 2005; 104(3): 521–4.
- 168. Schover L.R., Brey K., Lichtin A., Lipshultz L.I., Jeha S.** Knowledge and experience regarding cancer, infertility, and sperm banking in younger male survivors. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20(7): 1880–9.
- 169. Janssens P.M., Beerendonk C.C., Blokzijl E., Braat D.D., Westphal J.R.** Cryopreservation of semen of adolescents and young adult men with cancer. *Ned. Tijdschr. Geneesk.* 2004; 148(40): 1981–4.
- 170. Brinster R.L., Nagano M.** Spermatogonial stem cell transplantation, cryopreservation and culture. *Semin. Cell Dev. Biol.* 1998; 9(4): 401–9.
- 171. Nagano M., Patrizio P., Brinster R.L.** Long-term survival of human spermatogonial stem cells in mouse testes. *Fertil. Steril.* 2002; 78(6): 1225–33.
- 172. Avarbock M.R., Brinster C.J., Brinster R.L.** Reconstitution of spermatogenesis from frozen spermatogonial stem cells. *Nat. Med.* 1996; 2(6): 693–6.
- 173. Brook P.F., Radford J.A., Shalet S.M., Joyce A.D., Gosden R.G.** Isolation of germ cells from human testicular tissue for low temperature storage and autotransplantation. *Fertil. Steril.* 2001; 75(2): 269–74.
- 174. Keros V., Rosenlund B., Hultenby K., Aghajanova L., Levkov L.** Optimizing cryopreservation of human testicular tissue: comparison of protocols with glycerol, propanediol and dimethylsulphoxide as cryoprotectants. *Hum. Reprod.* 2005; 20(6): 1676–87.
- 175. Kvist K., Thorup J., Byskov A.G., Hoyer P.E., Mollgard K.** Cryopreservation of intact testicular tissue from boys with cryptorchidism. *Hum. Reprod.* 2006; 21(2): 484–91.
- 176. Radford J., Shalet S., Lieberman B.** Fertility after treatment for cancer. Questions remain over ways of preserving ovarian and testicular tissue. *BMJ* 1999; 319(7215): 935–6.
- 177. Radford J.** Restoration of fertility after treatment for cancer. *Horm. Res.* 2003; 59(Suppl. 1): 21–3.
- 178. Schlatt S., Rosiepen G., Weinbauer G.F., Rolf C., Nieschlag E.** Germ cell transfer into rat, bovine, monkey and human testes. *Hum. Reprod.* 1999; 14(1): 144–50.
- 179. Toyooka Y., Tsunekawa N., Akasu R., Noce T.** Embryonic stem cells can form germ cells in vitro. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2003; 100(20): 11457–62.
- 180. Yang S., Bo J., Hu H. et al.** Derivation of male germ cells from induced pluripotent stem cells in vitro and in reconstituted seminiferous tubules. *Cell Prolif.* 2012; 45(2): 91–100.
- 181. Honaramooz A., Snedaker A., Boiani M., Dobrinski I., Schlatt S.** Sperm from neonatal mammalian testes grafted in mice. *Nature* 2002; 418(6899): 778–81.
- 182. Honaramooz A., Li M.W., Penedo M.C., Meyers S., Dobrinski I.** Accelerated maturation of primate testis by xenografting into mice. *Biol. Reprod.* 2004; 70(5): 1500–3.
- 183. Ma P., Ge Y., Wang S., Ma J., Xue S.** Spermatogenesis following syngeneic testicular transplantation in Balb/c mice. *Reproduction* 2004; 128(2): 163–70.
- 184. Oatley J.M., de Avila D.M., Reeves J.J., McLean D.J.** Spermatogenesis and germ cell transgene expression in xenografted bovine testicular tissue. *Biol. Reprod.* 2004; 71(2): 494–501.
- 185. Schlatt S., Kim S.S., Gosden R.** Spermatogenesis and steroidogenesis in mouse, hamster and monkey testicular tissue after cryopreservation and heterotopic grafting to castrated hosts. *Reproduction* 2002; 124(3): 339–46.
- 186. Schlatt S., Honaramooz A., Boiani M., Scholer H.R., Dobrinski I.** Progeny from sperm obtained after ectopic grafting of neonatal mouse testes. *Biol. Reprod.* 2003; 68(6): 2331–5.
- 187. Shinohara T., Inoue K., Ogonuki N. et al.** Birth of offspring following transplantation of cryopreserved immature testicular pieces and in-vitro micro-insemination. *Hum. Reprod.* 2002; 17(12): 3039–45.
- 188. Shinohara T., Orwig K.E., Avarbock M.R., Brinster R.L.** Remodeling of the postnatal mouse testis is accompanied by dramatic changes in stem cell number and niche accessibility. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2001; 98(11): 6186–91.
- 189. Ryu B.Y., Orwig K.E., Avarbock M.R., Brinster R.L.** Stem cell and niche development in the postnatal rat testis. *Dev. Biol.* 2003; 263(2): 253–63.
- 190. Jahnukainen K., Hou M., Petersen C., Setchell B., Soder O.** Intratesticular transplantation of testicular cells from leukemic rats causes transmission of leukemia. *Cancer Res.* 2001; 61(2): 706–10.
- 191. Gui Y.L., He C.H., Amory J.K. et al.** Male hormonal contraception: suppression of spermatogenesis by injectable testosterone undecanoate alone or with levonorgestrel implants in Chinese men. *J. Androl.* 2004; 25(5): 720–7.
- 192. Nieschlag E., Vorona E., Wenk M., Hemker A.K., Kamischke A.** Hormonal male contraception in men with normal and subnormal semen parameters. *Int. J. Androl.* 2011; 34(6 Pt. 1): 556–67.
- 193. Meistrich M.L., Zhang Z., Porter K.L.** Prevention of adverse effects of cancer treatment on the germline. In: *Male-mediated developmental toxicity*. Ed. by D. Anderson, M.H. Brinkworth. Royal Society of Chemistry, 2007: 114–23.
- 194. Dobrinski I., Ogawa T., Avarbock M.R., Brinster R.L.** Effect of the GnRH-agonist leuprolide on colonization of recipient testes by donor spermatogonial stem cells after transplantation in mice. *Tissue Cell* 2001; 33(2): 200–7.
- 195. Meistrich M.L., Shetty G.** Inhibition of spermatogonial differentiation by testosterone. *J. Androl.* 2003; 24(2): 135–48.
- 196. Meistrich M.L., Shetty G.** Hormonal suppression for fertility preservation in males and females. *Reproduction* 2008; 136(6): 691–701.
- 197. Shetty G., Meistrich M.L.** Hormonal approaches to preservation and restoration of male fertility after cancer treatment. *J. Natl. Cancer Inst. Monogr.* 2005; 34: 36–9.

- 198.** Howell S.J., Shalet S.M. Fertility preservation and management of gonadal failure associated with lymphoma therapy. *Curr. Oncol. Rep.* 2002; 4(5): 443–52.
- 199.** Meseguer M., Garrido N., Remohi J. et al. Testicular sperm extraction (TESE) and ICSI in patients with permanent azoospermia after chemotherapy. *Hum. Reprod.* 2003; 18(6): 1281–5.
- 200.** Binsaleh S., Sircar K., Chan P.T. Feasibility of simultaneous testicular microdissection for sperm retrieval and ipsilateral testicular tumor resection in azoospermic men. *J. Androl.* 2004; 25(6): 867–71.
- 201.** Baniel J., Sella A. Sperm extraction at orchiectomy for testis cancer. *Fertil. Steril.* 2001; 75(2): 260–2.
- 202.** Schrader M., Muller M., Sofikitis N. et al. "Onco-tese": testicular sperm extraction in azoospermic cancer patients before chemotherapy—new guidelines? *Urology* 2003; 61(2): 421–5.
- 203.** Chan P.T., Palermo G.D., Veeck L.L., Rosenwaks Z., Schlegel P.N. Testicular sperm extraction combined with intracytoplasmic sperm injection in the treatment of men with persistent azoospermia postchemotherapy. *Cancer* 2001; 92(6): 1632–7.
- 204.** Damani M.N., Master V., Meng M.V. et al. Postchemotherapy ejaculatory azoospermia: fatherhood with sperm from testis tissue with intracytoplasmic sperm injection. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20(4): 930–6.
- 205.** Zorn B., Virant-Klun I., Stanovnik M., Drobnic S., Meden-Vrtovec H. Intracytoplasmic sperm injection by testicular sperm in patients with aspermia or azoospermia after cancer treatment. *Int. J. Androl.* 2006; 29(5): 521–7.
- 206.** de Rooij D.G., van de Kant H.J., Dol R. et al. Long-term effects of irradiation before adulthood on reproductive function in the male rhesus monkey. *Biol. Reprod.* 2002; 66(2): 486–94.
- 207.** Hibi H., Ohori T., Yamada Y., Honda N., Hashiba Y. Testicular sperm extraction and ICSI in patients with post-chemotherapy non-obstructive azoospermia. *Arch. Androl.* 2007; 53(2): 63–5.
- 208.** Wyrobek A.J., Gordon L.A., Burkhart J.G. et al. An evaluation of human sperm as indicators of chemically induced alterations of spermatogenic function. A report of the U.S. Environmental Protection Agency Gene-Tox Program. *Mutat. Res.* 1983; 115(1): 73–148.
- 209.** Robbins W.A., Meistrich M.L., Moore D. et al. Chemotherapy induces transient sex chromosomal and autosomal aneuploidy in human sperm. *Nat. Genet.* 1997; 16: 74–8.
- 210.** Frias S., Van H.P., Meistrich M.L. et al. NOVP chemotherapy for Hodgkin's disease transiently induces sperm aneuploidies associated with the major clinical aneuploidy syndromes involving chromosomes X, Y, 18, and 21. *Cancer Res.* 2003; 63(1): 44–51.
- 211.** Meistrich M.L. Effects of chemotherapy and radiotherapy on spermatogenesis. *Eur. Urol.* 1993; 23(1): 136–41.
- 212.** Wyrobek A.J., Schmid T.E., Marchetti F. Relative susceptibilities of male germ cells to genetic defects induced by cancer chemotherapies. *J. Natl. Cancer Inst. Monogr.* 2005; 34: 31–5.
- 213.** Chatterjee R., Haines G.A., Perera D.M., Goldstone A., Morris I.D. Testicular and sperm DNA damage after treatment with fludarabine for chronic lymphocytic leukaemia. *Hum. Reprod.* 2000; 15(4): 762–6.
- 214.** Meistrich M.L. Potential genetic risks of using semen collected during chemotherapy. *Hum. Reprod.* 1993; 8(1): 8–10.
- 215.** Stahl O., Eberhard J., Jepson K. et al. Sperm DNA integrity in testicular cancer patients. *Hum. Reprod.* 2006; 21(12): 3199–205.
- 216.** Spermon J.R., Ramos L., Wetzels A.M. et al. Sperm integrity pre- and post-chemotherapy in men with testicular germ cell cancer. *Hum. Reprod.* 2006; 21(7): 1781–6.
- 217.** Dubrova Y.E., Grant G., Chumak A.A., Stezhka V.A., Karakasian A.N. Elevated minisatellite mutation rate in the post-Chernobyl families from Ukraine. *Am. J. Hum. Genet.* 2002; 71(4): 801–9.
- 218.** Brandriff B.F., Meistrich M.L., Gordon L.A., Carrano A.V., Liang J.C. Chromosomal damage in sperm of patients surviving Hodgkin's disease following MOPP (nitrogen mustard, vincristine, procarbazine, and prednisone) therapy with and without radiotherapy. *Hum. Genet.* 1994; 93(3): 295–9.
- 219.** Tempest H.G., Ko E., Chan P., Robaire B., Rademaker A. Sperm aneuploidy frequencies analysed before and after chemotherapy in testicular cancer and Hodgkin's lymphoma patients. *Hum. Reprod.* 2008; 23(2): 251–8.
- 220.** De M.P., Daudin M., Vincent M.C. et al. Increased aneuploidy in spermatozoa from testicular tumour patients after chemotherapy with cisplatin, etoposide and bleomycin. *Hum. Reprod.* 2001; 16(6): 1204–8.
- 221.** Winther J.F., Boice J.D. Jr., Mulvihill J.J. et al. Chromosomal abnormalities among offspring of childhood-cancer survivors in Denmark: a population-based study. *Am. J. Hum. Genet.* 2004; 74(6): 1282–5.
- 222.** Blatt J. Pregnancy outcome in long-term survivors of childhood cancer. *Med. Pediatr. Oncol.* 1999; 33(1): 29–33.
- 223.** 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.
- 224.** Dodds L., Marrett L.D., Tomkins D.J., Green B., Sherman G. Case-control study of congenital anomalies in children of cancer patients. *BMJ* 1993; 307(6897): 164–8.
- 225.** 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.
- 226.** 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.
- 227.** 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.
- 228.** Senturia Y.D., Peckham C.S. Children fathered by men treated with chemotherapy for testicular cancer. *Eur. J. Cancer* 1990; 26(4): 429–32.
- 229.** 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.
- 230.** Tiemann-Boege I., Navidi W., Grewal R. et al. The observed human sperm mutation frequency cannot explain the achondroplasia paternal age effect. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2002; 99(23): 14952–7.
- 231.** Glaser R.L., Broman K.W., Schulman R.L. et al. The paternal-age effect in Apert syndrome is due, in part, to the increased frequency of mutations in sperm. *Am. J. Hum. Genet.* 2003; 73(4): 939–47.
- 232.** Giwercman A. Gonadotoxic cancer treatment in males—a reason for andrological counselling? *Radiother. Oncol.* 2003; 68(3): 213–5.
- 233.** Pierik F.H., Dohle G.R., van Muiswinkel J.M., Vreeburg J.T., Weber R.F. Is routine scrotal ultrasound advantageous in infertile men? *J. Urol.* 1999; 162(5): 1618–20.
- 234.** Pierik F.H., Van Ginneken A.M., Dohle G.R., Vreeburg J.T., Weber R.F. The advantages of standardized evaluation of male infertility. *Int. J. Androl.* 2000; 23(6): 340–6.
- 235.** Wang J., Galil K.A., Setchell B.P. Changes in testicular blood flow and testosterone production during aspermatogenesis after irradiation. *J. Endocrinol.* 1983; 98(1): 35–46.
- 236.** Setchell B.P., Galil K.A. Limitations imposed by testicular blood flow on the function of Leydig cells in rats in vivo. *Aust. J. Biol. Sci.* 1983; 36(3): 285–93.

