

УДК 616.69-008.6

І. Т. Гавриш✉

*Івано-Франківський національний медичний університет, Галицька, 2, м. Івано-Франківськ, 76000, Україна*

## **ВПЛИВ РАДІО- ТА ХІМІОТЕРАПІЇ ОНКОХВОРИХ НА РОЗВИТОК ЧОЛОВІЧОГО БЕЗПЛІДДЯ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)**

Висвітлено питання, що відображають патогенез порушень при впливі променевої та хіміотерапії на сперматогенез, розглянуті дози, ефекти, отримані в результаті проведених курсів лікування, групи препаратів, що застосовуються для хіміотерапії, відображені принципи захисту сперматогенезу у онкологічних хворих та методи його відновлення. Обґрунтовано актуальність подальших досліджень.

**Ключові слова:** хіміо-, радіотерапія, хіміотерапія, сперматогенез, фертильність.

*Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2016. Вип. 21. С. 45–63.*

I.T. Gavrysh✉

*Ivano-Frankivsk National Medical University, Galyt'ska, 2, Ivano-Frankivsk, Ukraine*

## **Influence radio and chemotherapy cancer patients to development of male infertility (literature review)**

The questions that reflect the pathogenesis of disorders under the influence of radiation and chemotherapy on spermatogenesis considered dose effects resulting from the course of treatment, a group of drugs used for chemotherapy protection principles reflected spermatogenesis in cancer patients and methods of recovery. Actuality further research.

**Key words:** chemotherapy, radiotherapy, chemotherapy, spermatogenesis, fertility.

*Problems of radiation medicine and radiobiology. 2016;21:45-63.*

✉ Гавриш Ігор Тарасович, e-mail: gavrysh1979@gmail.com

## ВСТУП

Сталий розвиток суспільства будь-якої країни, як і цивілізації вцілому, залежить від демографічних показників та перспектив їх розвитку, які, усвою чергу, залежать від репродуктивного здоров'я населення. Проблему репродуктивного здоров'я і тривалості життя виведено вранг загальнонаціональних, азбереження репродуктивного здоров'я населення виходить зарамки суто медичного питання і стає загальнодержавною, міжсекторальною проблемою (Концепція Державної програми «Репродуктивне здоров'я нації на 2006–2015 рр.») [1].

Сучасні тенденції терапії онкологічних захворювань включають застосування комплексного та комбінованого лікування зі складними полімодальними схемами. Як правило, не вдається обійтися без ускладнень після такого лікування. В першу чергу страждає репродуктивна функція.

Сьогодні серед онкологічних хворих значну частку становлять особи репродуктивного віку, які обгрунтовано розраховують на високу тривалість і якість життя. Приблизно 15% пацієнтів із вперше встановленим діагнозом раку молодші за 55 років, з них близько 26% – молодші за 20 років. Багатьох з цих пацієнтів хвилює питання, як злякисне захворювання і його лікування будуть впливати на майбутнє батьківство [2, 3]

За визначенням ВООЗ, репродуктивне здоров'я відображає стан репродуктивної системи і пов'язаних з нею процесів і функцій протягом усього життя людини. Це означає, що людина здатна вести повноцінне і безпечне статеве життя, може мати дітей і самостійно вирішувати, мати або не мати їх, а якщо мати, то коли і скільки. Сьогодні простежується тенденція до зниження рівня репродуктивного здоров'я. Крім низького сумарного коефіцієнта народжуваності, зниження рівня репродуктивного здоров'я населення обумовлено і зростанням онкологічних захворювань.

За останніми даними Європейського товариства репродуктології та ембріології людини (ESHRE), в Україні на безпліддя страждає близько 1 млн подружніх пар, тобто 15-17% [1]. Цей показник в дійсності може бути ще вищим, оскільки за результатами соціологічних опитувань кількість існуючих випадків безпліддя суттєво перевищує число звернень за медичною допомогою з цього приводу.

У виданні «Керівництва ВООЗ по лабораторному дослідженню еякуляту людини і взаємодії сперматозоїдів з цервікальним слизом» (Cambridge University Press, 1999 рік) запропоновані наступні нормативні показники фертильного еякулята [4]:

## INTRODUCTION

Sustainable development of society in any country both as a whole civilization depends on demographic indices and prospects of their development, which, in turn, depend on reproductive health. The problems of reproductive health and longevity are risen to the rank of common to the whole nation and reproductive health goes beyond the purely medical issue now and is a nationwide, inter-sectoral problem (Concept of the State Program «Reproductive Health of the Nation 2006–2015») [1].

Modern trends in the treatment of cancer include the use of complex and combined treatment with sophisticated polymodal schemes. Typically, you can not do without complications after such treatment. Primarily affected reproductive function.

Today among cancer patients significant proportion of reproductive age people, reasonably rely on the high quality and duration of life. Approximately 15 % of patients with newly diagnosed cancer – under the age of 55 years, of which about 26 % younger than 20 years. Many of these patients are concerned about: a malignant disease and its treatment will affect the future of paternity [2, 3].

According to the WHO definition, a reproductive health reflects the state of the reproductive system and related processes and functions throughout life. This means that the person is able to conduct a complete and safe sex life can have children and decide on his or her own, to have or not to have them. Today there is observed a tendency to reduce the reproductive health level. Besides low total fertility rate, a decreased level of reproductive health in population is stipulated, among other, by an increased cancer incidence and prevalence.

According to the latest European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE), in Ukraine infertility affects about 1 million couples that 15-17 % [1]. This figure may in fact be even higher, since the results of opinion polls the number of existing cases of infertility significantly exceeds the number of requests for medical help in this regard.

The publication «Guidelines WHO laboratory research and human interaction ejaculate sperm cervical mucus» (Cambridge University Press, 1999) offered the following standard rates fertile ejaculate [4]:

**Таблиця 1****Нормативні показники фертильного еякулята (Cambridge University Press, 1999 рік)****Table 1****Regulatory indicators fertile ejaculate (Cambridge University Press, 1999)**

Показник / indicator	Значення / value
Об'єм Volume	2 мл і більше 2 ml or more
pH	7,2 і більше / 7.2 and more
Концентрація сперматозоїдів The concentration of sperm	20 млн / мл і більше 20 million / ml or more
Загальна кількість сперматозоїдів Total sperm count	40 млн і більше 40 million or more
Рухливість сперматозоїдів Sperm motility	50% або більше рухомих (категорії A + B), або 25% або більше з поступальним рухом (категорія A) протягом 60 хв після еякуляції 50 % or more mobile (categories A + B) or 25 % or more of the progressive movement (category A) within 60 minutes after ejaculation
Життєздатність сперматозоїдів Sperm viability	50% і більше живих 50 % or more of living
Концентрація лейкоцитів WBC	Менше 1 млн / мл Less than 1 million / ml
Антиспермальні антитіла Antisperm antibodies	Менше 50% сперматозоїдів, асоційованих з ACAT, виявлених методами MAR, або immunobead Less than 50 % of sperm associated with ACAT identified methods MAR, or immunobead

ВООЗ не надає рекомендацій щодо норми кількості сперматозоїдів з нормальною морфологією, вказуючи на ту обставину, що дослідження нормативних значень сперматозоїдів продовжуються.

У 2010 році Всесвітня Організація Охорони Здоров'я (ВООЗ) внесла нові зміни у референсні значення показників еякуляту, змінивши методику його обробки і дослідження. В останньому, 5-му виданні «WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen», змінені норми кількості і рухливості сперматозоїдів, кількості нормальних форм сперматозоїдів. Так, наприклад, скасована класифікація рухливих спермій за групами a, b, c, d. Замість цього пропонується класифікація сперматозоїдів з прогресивним рухом, непрогресивним рухом і нерухомих.

Нижче наводяться норми показників еякуляту, відповідно до новітніх рекомендацій ВООЗ 2010 року[5]:

WHO does not provide recommendations on the norms quantity of sperm with normal morphology, pointing to the fact that the study of sperm are standard values until the stage of implementation.

In 2010, the World Health Organization (WHO) has made a new change in the reference values of ejaculate, changing the method of processing and investigation. In the last 5 edition «WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen», Changed the rules of the number and mobility of sperm, the number of sperm normal forms. For example, abolished the classification of motile sperm: in group A, B, C, D. Instead, the proposed classification of spermatozoa with progressive movement, non-progressive movement and the vane.

Below are the norm semen parameters, according to the latest WHO 2010[5]:

**Таблиця 2****Норми показників еякуляту, відповідно до рекомендацій ВООЗ 2010 року****Table 2****Standards of performance ejaculate, as recommended by the WHO in 2010**

Показник / indicator	Значення / value
Обсяг еякуляту, мл / the volume of ejaculate, ml	1,5 мл і більше / 1.5 ml and more
Загальна кількість сперматозоїдів, млн / the total number of spermatozoa, million	39 і більше / 39 and over
Концентрація сперматозоїдів, млн в 1 мл / the concentration of spermatozoa, million in 1 ml	15 і більше / 15 or more
Загальна рухливість сперматозоїдів, % / total spermatozoa motility, %	40 і більше / 40 and more
Сперматозоїдів з прогресивним рухом, % / spermatozoa with progressive movement, %	32 і більше / 32 and more
Життєздатність, % / viability, %	58 і більше / 58 and more
Морфологія: нормальних форм, % / morphology: normal forms, %	4 і більше / 4 and more

Сперматогенез триває у людини близько 12 тижнів і є безперервним процесом реплікації та складного перетворення недиференційованих диплоїдних стовбурових клітин у високодиференційовані рухливі гаплоїдні клітини. Сперматозоїди і сперматиди мають гаплоїдний (одинарний) набір хромосом, утворюються з диплоїдних сперматогоній, менш зрілих (тип А) і більш зрілих (тип В) [6, 7]. Через те, що іонізуюча радіація не настільки виражено впливає на сперматогонії класу А (стовбурові клітини), вважається, що променеве лікування порівняно з хімотерапією дає більше шансів у перспективі мати дитину. У тому випадку, коли стовбурові клітини залишилися неушкодженими, через 60–70 днів в еякуляті з'являються сперматозоїди. Великі (більше 400 рад) дози опромінення, які проявляються тяжкою формою променевої хвороби, можуть пошкоджувати і сперматогонії класу А, однак такі дози для лікування онкологічних хворих не застосовуються [8].

Згідно з даними літератури, лише половина чоловіків і жінок репродуктивного віку отримують інформацію від лікарів на етапі діагностики та планування лікування про можливий розвиток безпліддя в майбутньому. Передача такої інформації може бути ускладнена у пацієнтів молодшого віку і дітей, коли батьки можуть захистити їх від обговорення цієї теми. Особливе місце поряд з подоланням ефектів променевої, хіміо-, імунотерапії, наслідків розширених хірургічних втручань, психологічних проблем, завдань соціальної реадaptaції займає відновлення репродуктивної функції колишнього онкологічного хворого. У міжнародній класифікації ВООЗ причин безпліддя у чоловіків, вітчизняних класифікаціях чоловічого безпліддя, безпліддя у онкологічних хворих, які отримують специфічну терапію, окремо не виділяється, може розглядатися як «ятрогенний фактор» або «набуте ураження яєчок» [1, 2].

Частка чоловічої неплідності узагальній кількості випадків неплідності, заданими різними авторами, становить 40–50% [6, 9]. Для ефективного вирішення проблем, пов'язаних із репродуктивним здоров'ям, необхідний пошук нових та впровадження і вдосконалення існуючих допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ).

### ПРОМЕНЕВА ТЕРАПІЯ І СПЕРМАТОГЕНЕЗ

Променева терапія (ПТ) – ефективний засіб лікування злоякісних новоутворень різної локалізації, а також лікування непухлинних захворювань. Вона базується на біологічній дії іонізуючого випромінювання, яка зумовлена здатністю викликати іонізацію і збудження атомів та молекул середовища, і завдяки ланцюговим

Spermatogenesis takes a person about 12 weeks and is a continuous process of replication and complex transformation on diploid undifferentiated stem cells highly differentiated mobile haploid cells. Spermatozoa and spermatids are haploid (single) set of chromosomes are formed from diploid spermatogony less mature (type A) and more mature (type B) [6, 7]. Since ionizing radiation is not as pronounced impact on class A spermatogonia (stem cells), is that radiation therapy compared with chemotherapy gives more chances in the future to have a child. In the case where the stem cells remained intact through 60–70 days appear in the ejaculate sperm. Large (more than 400 councils) dose, which show severe radiation sickness, can damage and spermatogonia class, but these doses for treatment of cancer patients do not apply [8].

According to the literature, only half of the men and women of reproductive age receive information from physicians during diagnosis and treatment planning of infertility may develop in the future. Transmission of this information can be difficult for patients and younger children when parents have the right to protect them from discussing the topic. A special place along with overcoming the effects of radiation, chemotherapy, immunotherapy, surgery enhanced effects, psychological problems, problems of social rehabilitation takes restore reproductive function former cancer patient. In international WHO classification causes of infertility in men, national classifications of male infertility, infertility in cancer patients receiving specific therapy, not allocated separately, may be considered as «iatrogenic factor» or «acquired testicular lesions» [1, 2].

The proportion of male infertility in the total number of infertility cases according to different authors is 40–50 % [6, 9]. To effectively address the problems related to reproductive health, finding new and required implementation and improvement of existing assisted reproductive technology (ART).

### RADIOTHERAPY AND SPERMATOGENESIS

Radiotherapy (RT) – an effective method of various localization malignant tumors treatment and treatment of non-neoplastic diseases. It is based on the biological effects of ionizing radiation, which is caused by the ability to cause ionization and excitation of atoms and molecules of the

реакціям, реалізується у вигляді структурно-функціональних і метаболічних змін в організмі. На сучасному етапі застосовуються різні джерела випромінювання (рентгенівське, гамма-, бета-, джерела високих енергій), які забезпечують максимальне поглинання енергії в пухлині залежно від глибини розташування патологічного вогнища. При рентгенівському випромінюванні максимум поглинутої дози знаходиться на поверхні шкіри людини, тому вона найбільш інтенсивно опромінюється. В глибині тканин доза безперервно і круто спадає і на глибині 10 см складає всього 20% при напрузі генерування 200 кВ. При гамма-випромінюванні максимум поглинутої дози зміщується на глибину 0,5 см від поверхні шкіри, що зменшує її опромінення, а на глибині 10 см залишається близько 50% поверхневої дози, що відносно вище, ніж при рентгенівському випромінюванні [10, 11].

Рентгенівське випромінювання – найкращевивчений і один з перших факторів, про який стало відомо, що він прямо впливає на сперматогенез у людини.

Загальновизнано, що ПТ у низьких дозах менше впливає на сперматогенез, ніж хіміотерапія [1, 12]. Якщо стовбурові клітини герміногенного епітелію непошкоджені, то через 60–70 діб в еякуляті з'являються сперматозоїди.

Експериментальні дані свідчать про найбільшу чутливість до опромінення проліферуючих сперматогоній, причому дози, менше за 10 рад, не чинять істотного впливу на концентрацію статевих клітин та їх якісні характеристики. Пригнічення сперматогенезу спостерігається при дії більше 20 рад, а дози вище 75 рад викликають азооспермію [13, 14]. Чим більше отримані дози, тим повільніше відновлюється сперматогенез. При дозі більше 300 рад пошкодження зберігалися протягом 5 років і могли бути незворотними, що вказує на загибель стовбурових клітин (сперматогонії А типу). Фракціонування дози збільшує загибель зародкових клітин, що відрізняє їх від соматичних [6, 12, 15].

Ушкоджуючий ефект радіотерапії залежить від сумарної дози опромінення і ступеня зрілості репродуктивних органів пацієнтів на момент початку лікування. ПТ призводить до виникнення безпліддя у чоловіків, оскільки страждає тканина передміхурової залози, а іноді і яєчок. Гермінативний епітелій, особливо сперматогонії, на відміну від більшості тканин дуже чутливий до опромінення. Його ураження виявляється вже після відносно низької активності, отриманої при одноразовій терапії, і збільшується за рахунок кумулятивного ефекту при повторних впливах [16–18].

Дисфункція тазових органів – найчастіше ускладнення ПТ, не може пройти безслідно для репродуктив-

medium, and through a chain reaction, realized in the form of structural and functional and metabolic changes in the body. At present there are different sources of radiation (X-ray, gamma, beta, sources of high-energy), which provide maximum energy absorption in tumor depth depending on the location of the pathological focus. In X-ray maximum absorbed dose on the surface of human skin, so it is the most heavily irradiated. Deep tissue dose continuously and sharply decreases and at depth 10 cm is only 20 % at a voltage of 200 kV generation. When gamma radiation absorbed dose maximum shifts to a depth 0,5 cm the surface of the skin, which reduces uu irradiation and at depth 10 cm is about 50 % of the surface dose is relatively higher than the X-ray radiation [10, 11].

X-rays – the best studied and one of the first factors which it became known that it directly affects spermatogenesis in humans.

It is recognized that the RT in low doses less effect on spermatogenesis than chemotherapy [1, 12]. If stem cells germ cell epithelium intact, then after 60–70 days appear in the ejaculate sperm.

Experimental data indicate the most sensitivity to exposure spermatogonia proliferating, with doses of less than 10 councils do not have a significant effect on the concentration of gametes and their qualitative characteristics. Inhibition of spermatogenesis observed in action over 20 councils, and doses above 75 councils cause azoospermia [13, 14]. The higher the dose received, the slower restored spermatogenesis. At a dose of 300 rad injury kept for 5 years and could be irreversible, indicating a loss of stem cells (spermatogonia type A). Fractionation of dose increases the loss of germ cells that distinguishes them from somatic [6, 12, 15].

The damaging effect of radiation therapy depends on the total radiation dose and maturity of patients reproductive organs at the start of treatment. RT leads to infertility in men as suffering from prostate tissue, and sometimes testicular. Germinal epithelium, especially spermatogonia, unlike most tissues are very sensitive to radiation. It's damage detected after relatively low activity obtained after a single treatment, and increases due to the cumulative effect of repeated impact [16–18].

Dysfunction of the pelvic organs – the most common complication of PAs can not pass unno-

них органів людини [19, 20]. За даними літератури [21, 22], найвищий показник розвитку фертильності спостерігається у хворих на рак яєчка. За останні 5 років, за даними світової статистики, захворюваність на рак яєчка зросла в середньому на 30%. Приблизно 90–95% первинних пухлин яєчка припадає на герміногенні (несеміномні і семіномні) пухлини, 5–10% – на негерміногенні (лейдігома, сертоліома, гонадобластома та ін.). Рак яєчка, як і крипторхізм, трохи частіше виникає у правому яєчку. Первинні пухлини яєчка в 1–2% випадків двосторонні. Приблизно у 50% хворих в анамнезі є вказівки на одно- або двосторонній крипторхізм. Первинні двосторонні пухлини можуть виникати як синхронно, так і метакронно, але, як правило, належать до одного гістологічного типу. Із первинних пухлин яєчка найчастіше зустрічається семінома, з вторинних – лімфома [23, 24].

До теперішнього моменту стандартом лікування семіноми стадії ІА/В є ПТ. Доза опромінення при стадіях ІА і ІВ становить приблизно 30 і 36 Гр відповідно. Поля опромінення включають в себе парааортальні і здухвинні лімфатичні вузли (поле у формі «хокейної ключки»). При стадії ІВ бічні межі зони опромінення повинні розташовуватися на 1,0–1,5 см латеральніше уражених заочеревинних лімфатичних вузлів. При використанні такого підходу безрецидивна виживаність становить 92% при стадії ІА і 90% – при стадії ІВ. Загальна виживаність при цьому близька до 100% [10, 24].

Дія ПТ на гонади завжди має негативний ефект, ступінь і вираженість якого залежать від віку, статі і кумулятивної дози. За даними М. J. Rowley однофазова променева дія на гонади в дозі 4–8 Гр призводить до тотальної загибелі сперматид і незворотньої азооспермії [56]. Відновлення сперматогенезу спостерігалось через 9–18 міс. після опромінення гонад в дозі менше 1 Гр. При променевому навантаженні 2–3 Гр відновлення сперматогенезу відбувалося через 30 міс. Вкрай рідко після доз більше 4 Гр сперматогенез відновлювався через 5 років і більше [26, 27].

Перевищення порога у 4 Гр супроводжується довготривалою азооспермією. Одночасно спостерігається підвищення рівня ФСГ і атрофія яєчок [26]. Гермінативні клітини яєчка у віці до статевого дозрівання також дуже радіочутливі [28]. Радіочутливість клітин Лейдіга прямо пропорційна дозі іонізуючого випромінювання і обернено пропорційна віку, коли проводиться ЛТ [28, 29].

Якщо ПТ отримує хлопчик у віці до статевого дозрівання в дозі до 12 Гр (фракціоновано), то визначаються нормальні цифри продукції тестостерону. Од-

тично для репродуктивних органів [19, 20]. According to the literature [21, 22] the highest rate of fertility observed in patients with testicular cancer. Over the past 5 years, according to world statistics, the incidence of testicular cancer has increased on average by 30%. Approximately 90–95% of primary testicular tumors account for germ cell tumors, 5–10% – for nonherminogen. Testicular cancer as cryptorchidism, more often occurs in the right testicle. Primary testicular tumor in 1–2% of cases bilateral. Approximately 50% of patients have a history of instructions for single or bilateral cryptorchidism. Primary bilateral tumors may occur simultaneously but usually belong to the same histological type. Of primary tumors testicular seminoma often occurs with secondary – lymphoma [23, 24].

To date, the standard treatment for seminoma stage ІА / В is PT. The dose of irradiation at stage ІА and ІВ is approximately 30 and 36 Gr respectively. Paul exposure include paraaortal and iliac lymph nodes (in the form field «hockey stick»). In stage ІВ side the zone of exposure should be located in 1,0–1,5 cmlateral retroperitoneal lymph nodes affected. When using this approach unrecedive survival rate is 92% for stage ІА and 90% – with stage ІВ. Overall survival with close to 100% [10, 24].

Action on RT gonads always has a negative effect, extent and severity of which depends on the age, sex and cumulative dose. According to M.J. Rowley disposable radiation effects on the gonads at a dose of 4–8 Gy leads to total destruction and irreversible azoospermia spermatids [25]. Recovery of spermatogenesis was observed by 9–18 months. gonads after irradiation at a dose of less than 1 Gy. In the radiation exposure of 2–3 Gy restore spermatogenesis occurred after 30 months. Very rarely after doses over 4 Gy spermatogenesis recovered after 5 years or more [26, 27].

Exceeding the threshold of 4 Gy accompanied by long-term azoospermia. At the same time there is increased levels of FSH and testicular atrophy [26]. Testicular germ cell under the age of puberty is also very radiosensitive [28]. Radiosensitivity Leydig cells is directly proportional to the dose of ionizing radiation and inversely proportional to the age when held LT [28, 29].

If the RT gets boy under the age of puberty at a dose of 12 Gy (fractionated), the figures determined by normal production of testosterone.

нак підвищена концентрація в плазмі лютеїнізуючого гормону (ЛГ) свідчить про те, що клінічно проявляються пошкодження гермінативних клітин яєчка. Всі хлопчики у віці 12–14 років, яким проводили ПТ головного мозку при гострому лімфобластному лейкозі в дозі 24 Гр, відстають у статевому розвитку і їм необхідна корекція андрогенами [30, 31]. Всі хворі чоловічої статі у віці статевого дозрівання після ПТ в дозах >33 Гр мають дефекти дозрівання клітин Лейдига, а у 50% – відсутні життєздатні сперматозоїди [32, 33].

У пацієнтів з пухлинами яєчка піддіафрагмальна променева терапія застосовується для опромінення заочеревинних лімфатичних вузлів. Використання сучасних методик опромінення і засобів захисту ставить за мету відновлення сперматогенезу незалежно від застосованої променевої терапевтичної дози, що відбувається не раніше, ніж через 6 міс. Надійне екранування яєчок значно послаблює їх ураження при опроміненні таза, але розсіяна доза (зазвичай близько 2% від загальної) часто перевищує поріг пригнічення сперматогенезу (0,5% від загальної дози) [22, 34, 35].

При використанні сучасних захисних технічних пристроїв яєчко отримує <50 мГр при опроміненні пахвинних і клубових лімфатичних вузлів при семіномі. Незважаючи на значне зниження сперматогенезу багатьох пацієнтів протягом першого року після лікування, у більшості з них фертильність відновлюється до початкової протягом 2–3 років після опромінення. У літніх хворих з семіною процес відновлення уповільнений і може бути неповним. У разі опромінення тільки парааортальної зони відновлення сперматогенезу відбувається швидше, якщо доза опромінення гонад була <20 мГр. Опромінення гонад в дозі >8–10 Гр зазвичай призводить до розвитку стійкої азооспермії [36, 37].

Згідно з вітчизняними дослідженнями А. В. Сакало, прямий вплив опромінення на яєчки спостерігали у хворих із тестикулярною інтраепітеліальною неоплазією. Не дивлячись на суттєве підвищення рівня ЛГ у таких пацієнтів, автор стверджує, що негативний вплив променевої терапії на гормональну функцію яєчка є оборотним при сумарній вогнищевій дозі (СВД) до 30 Гр [19]. Автор встановив, що чутливість герміногенного епітелію до іонізуючого випромінювання є надзвичайно високою [19]. Повністю зберегти здорове яєчко від розсіяної радіації під час опромінення заочеревинних, а особливо пахвинно-здухвинних лімфовузлів не вдалося, оскільки 1,25–2% від загальної дози опромінення завжди потрапляло на контралатеральне яєчко [19, 39]. За даними [25, 38], після променевої терапії хворі залишаються з нормальними показниками спермограми до тих пір, поки зрілі герміногенні клітини

However, increased plasma concentrations of luteinizing hormone (LH) indicates that clinically manifest germinal cell testicular damage. All boys aged 12–14 years who underwent RT brain in acute lymphoblastic leukemia in doses of 24 Gy, lagging in sexual development and they need correction androgens [30, 31]. All patients aged males after puberty PA doses >33 Gy defective maturation of Leydig cells and 50 % - there are no viable sperm [32, 33].

Patients with tumors of the testes subdiaphragmatic radiation therapy used for exposure retroperitoneal lymph nodes. Using modern techniques of exposure and protection aims to restore spermatogenesis regardless of the applied radiation therapeutic dose, which is not earlier than 6 months. Reliable screening testicular lesions significantly reduces their pelvic irradiation, but scattered dose (usually about 2 % of the total) often exceeds threshold inhibition of spermatogenesis (0.5 % of dose) [22, 34, 35].

With the use of modern technical devices protecting the testis gets < 50 mGy irradiation inguinal-iliac lymph nodes in seminoma. Despite the significant decrease in spermatogenesis in many patients during the first year after treatment, most of them restored fertility to the initial 2–3 years after exposure. In elderly patients with seminoma slow recovery process and may be incomplete. If the exposure zone only paraaortal restore spermatogenesis is faster if the gonad dose was < 20 mGy. Radiation dose to the gonads >8–10 Gy usually leads to the development of sustainable azoospermia [36, 37].

According to domestic research Sakai A. direct effect of radiation on the testis observed in patients with testicular intraepithelial neoplasia. Despite the significant increase of LH in these patients, the author argues that the negative effect of radiation therapy for testicular hormonal function is reversible with ODS 30 Gy [19]. The author found that germ cell epithelium sensitivity to ionizing radiation is extremely high [19]. Fully maintain a healthy testis from scattered radiation during retroperitoneal exposure and especially inguinal-iliac lymph nodes failed because 1.25–2 % of the total dose always fall on the contralateral testis [19, 39]. According to [25, 38] after radiotherapy patients remain with normal semen parameters as long as mature germ cells continue to divide. Then comes com-

продовжують ділитися. Після цього настає повна стерильність або субфертильність строком на 12–24 міс.

Часто променева терапія при раку яєчка не проводиться через високу чутливість до хіміотерапії [39, 40].

Не менш важливим питанням є виникнення фертильності при ПТ злоякісних лімфом. Злоякісні лімфоми – лімфогрануломатоз (ЛГМ) і неходжкінські лімфоми (НХЛ) – є потенційно виліковними іонізуючою радіацією новоутвореннями внаслідок високої радіочутливості трансформованих лімфоїдних клітин. Так, для клітин лімфоїдного походження D0 лежить в області 0,5 Гр. В даний час встановлено, що як при ЛГМ, так і при НХЛ, пухлинної трансформації зазнає В-лімфоцит. Крім того, лімфоїдні пухлини характеризуються відносно швидким ростом. Для НХЛ час подвоєння їх обсягу знаходиться в межах 20–40 днів (медіана 25 днів), а для лімфоми Ходжкіна – 30–70 днів (медіана 50 днів). Все це обумовлює хороший безпосередній протипухлинний ефект іонізуючої радіації, хоча є можливість прискореної репопуляції злоякісних клітин, в першу чергу, у хворих з несприятливими прогностичними факторами, що сприяє виникненню первинної резистентності і раннього рецидиву, особливо, при НХЛ високого ступеня злоякісності. У зв'язку з цим видається виправданою інтенсифікація курсу променевого лікування з допомогою прискореного мультифракціонування дози радіації [41, 42].

В останні роки значно ускладнилися і стали більш різноманітними радіаційні поля при опроміненні хворих на злоякісні лімфоми. Уявлення про оптимальну сумарну осередковану дозу при ЛГМ дещо змінилися за останню чверть століття. Більшістю центрів Європи і Північної Америки прийнято, що при проведенні тільки променевої терапії для уражених зон 20 Гр забезпечує 50% локальний контроль, 30 Гр – 90%, 36 Гр – 95% і 40 Гр – 95% локального контролю пухлини. Для субклінічних зон ураження 90% локального контролю забезпечує вже 20 Гр, а 95% – 30 Гр. Для пухлинних лімфовузлів >5 см в діаметрі більшість центрів використовують як і раніше 40–44 Гр [43, 44].

При профілактичному опроміненні легень, серця, печінки рекомендується відповідно 15–17, 15 і 22–24 Гр. Рекомендовані разові дози на лімфовузлі при звичайному фракціонуванні складають 1,5–1,8 Гр, на серце – 1,5 Гр, на легені – 0,75–1,5 Гр, на печінку – 1–1,5 Гр [44].

Сучасні методи терапії дозволяють досягти повної ремісії на ранніх стадіях захворювання більш ніж у 80% випадків. Однак проблеми виникнення віддале-

plete sterility or subfertility period of 12–24 months.

Often radiation therapy for testicular cancer is not carried out due to the high sensitivity to chemotherapy [39, 40].

An equally important issue is the emergence of fertility at RT malignant lymphomas. Malignant lymphoma – non-Hodgkin lymphoma and LGM (NHL) – are potentially curable by ionizing radiation due to the high radiosensitivity of tumors transformed lymphoid cells. Thus, for cells of lymphoid origin D0 is in the region of 0.5 Gy. It is now established that as at the foundry, and in the NHL tumor undergoes transformation of B-lymphocytes. In addition, lymphoid tumors are characterized by relatively rapid growth. NHL for a doubling of the amount within 20–40 days (median 25 days), and for Hodgkin's lymphoma – 30–70 days (median 50 days). All this makes a good direct antitumor effect of ionizing radiation, although there is the possibility of accelerated repopulation malignant cells, especially in patients with poor prognostic factors that contributes to early primary resistance and relapse, especially in the NHL high degree of malignancy. In this regard the intensification seems justifiable course of radiation treatment with accelerated multifraction doses of radiation [41, 42].

In recent years, much more complex and become more diverse field of radiation during irradiation of patients with malignant lymphoma. The concept of optimal total dose localized at LGM little changed over the past quarter century. The majority of centers in Europe and North America decided that only during radiation therapy to the affected areas on 20 Gy provides 50 % of local control, 30 Gy- 90 %, 36 Gy- 95 % and 40 %- 95 % local control of the tumor. For areas subclinical lesions 90 % local control provides for 20 Gy, and 95 %- 30 Gy. For malignant lymph nodes > 5 cm diameter majority of centers use still 40–44 Gy [43, 44].

In prophylactic irradiation of the lungs, heart, liver recommended under 15–17 Gy, 15 Gy and 22–24 Gy. Recommended single dose fractionation during normal lymph nodes up 1.5–1.8 Gy to the heart – 1.5 Gy to the lungs – 0,75–1,5 Gy to the liver – 1–1,5 Gy [44].

Current therapies can achieve complete remission in the early stages of the disease by more than 80 % of cases. However, the emergence of the



них наслідків лікування відіграють основну роль серед факторів, які негативно впливають на якість життя [45].

За даними літератури, ще до лікування до 28% чоловіків, хворих на НХЛ, мають порушений сперматогенез, зменшення кількості сперми і зниження рухливості сперматозоїдів [41], а при наявності симптомів інтоксикації ці порушення виявлені у 60% чоловіків [46]. Імовірність розвитку безпліддя стала однією з причин відмови від третього етапу радикальної променевої терапії. Опромінення за межами таза не збільшує ризик стерильності. Однак, за даними [47], показано, що у чоловіків, які вилікувалися від ЛГМ, у 26% випадків виникають проблеми з ерекцією і якістю оргазму, що у свою чергу призводить до безпліддя. Відомо, що відновлення сперматогенезу після низькодозової (0,7 Гр) променевої терапії з приводу НХЛ відбувається через 12–24 місяці [48, 49].

У деяких протоколах лікування з пересадкою кісткового мозку використовується тотальне опромінення, фертильна функція в цьому випадку відновлюється не більше ніж у 35% хворих [47, 48].

Диференційований рак щитоподібної залози (РЩЗ) у молодих дорослих має хороший прогноз з довгостроковим виживанням. Літературні дані вказують, що радіоїодтерапія (РІТ) при РЩЗ може призводити до транзиторних порушень функції гонад [14]. Променева доза, абсорбована тестикулами після одноразового абляційного курсу, значно нижче дози, що призводить до постійного пошкодження гермінативного епітелію, і ризик безпліддя у таких пацієнтів мінімальний. Після проведення повторних курсів терапії з приводу рецидиву або метастазів ризик порушення функції гонад зростає [17]. Небагато даних є щодо дози, поглиненої гонадами, після застосування  $^{131}\text{I}$  для лікування РЩЗ. Побічні ефекти після опромінення безпосередньо пов'язані з кумулятивною дозою, поглиненою гонадами, яку важко оцінити після багаторазових курсів РІТ. Медіана сукупної дози  $^{131}\text{I}$ , дана пацієнтам в дослідженнях [9], становила 3,7 ГБк (від 1,1 до 53,4 ГБк).

Після введення радіоактивного йоду в організм джерелами опромінення гонад є кров, сечовий міхур, кишківник і додатково  $^{131}\text{I}$ , сконцентрований в осередках метастатичного ураження недалеко від гонад. Поглинена гонадами радіаційна доза після орального прийому  $^{131}\text{I}$  у дорослих в стані еутирозу становить 0,086 сГр / 37 МБк. Під час лікування пацієнтів з метастазами РЩЗ, коли вони перебувають у стані гіпотирозу, відзначається зниження кліренсу йодиду, що призводить до більш тривалого радіаційного впливу. В даному випадку радіаційна доза на тестикули вища

problem long-term effects of treatment play a major role among the factors that affect the quality of life [45].

According to the literature, before treatment to 28 % of men NHL patients have impaired spermatogenesis, reduction of sperm and reduced sperm motility [41], and in the presence of symptoms of intoxication these violations detected in 60 % of men [46]. The likelihood of infertility have contributed to the failure of the radical radiotherapy third stage. Radiation outside the pelvis does not increase the risk of sterility. However, according to [47] showed that men who recovered from the foundry, in 26 % of cases there are problems with erection and orgasm quality, which in turn leads to infertility. It is known that the recovery of spermatogenesis low-after (0.7 Gy) radiation therapy for NHL is 12–24 months [48, 49].

Some protocols for the treatment of bone marrow transplant using a total exposure fertile function in this case is reduced by no more than 35 % of patients [47, 48].

Differentiated thyroid cancer (TC) in young adults has a good prognosis with long-term survival. Published data indicate that Radioiodine therapy (RIT) in thyroid cancer may cause transient dysfunction gonads [14]. Radiation dose absorbed testicles after a single ablative rate, much lower doses, resulting in permanent damage to the germinal epithelium, the risk of infertility in these patients is minimal. After repeated courses of therapy for recurrence or metastasis risk increases gonadal dysfunction [17]. Few data are on the dose absorbed by the gonads, after using  $^{131}\text{I}$  treatment of thyroid cancer. Side effects after exposure directly related to the cumulative dose absorbed by the gonads, which is difficult to assess after multiple courses of RIT. The median total dose of  $^{131}\text{I}$ , patients in this study [9] was 3.7 GBq (from 1.1 to 53.4 GBq).

After the introduction of radioactive iodine gonads radiation source is blood, bladder, intestines and additionally  $^{131}\text{I}$ , concentrated in the cells of metastatic lesions near the gonads. Gonadal radiation dose absorbed after oral administration in adults  $^{131}\text{I}$  able eutiroza is 0.086 cGy / 37 MBq. During treatment of patients with metastatic thyroid cancer when they are in a state hipotiroza, a decline in clearance iodide, leading to more prolonged exposure. In this case, the radiation dose to the testicles higher (0.5–1.5

(0,5–1,5 рад) [50]. Таким чином, радіоактивна кумулятивна доза на тестикули, яка при одноразовій стандартній дозі в 3,7 ГБк  $^{131}\text{I}$  становить 50–150 сГр, при багаторазовій терапії або великій одноразовій активності може призводити до серйозних пошкоджень тестикул.

Високодозова променева терапія, що охоплює ділянку тазу – один з компонентів у лікуванні раку передміхурової залози, прямої кишки, сечового міхура і статевого члена. Найвищі розсіяні дози зафіксовані при опроміненні хворих з пухлинами (різними за морфологічною будовою) прямої кишки, у зв'язку з чим ці пацієнти можуть бути віднесені до групи з високим ризиком незворотного пошкодження сперматогенезу. До чинників, що впливають на більш швидке і повне відновлення сперматогенезу, відносяться молодий вік і хороші якісні характеристики сперматозоїдів до початку спеціалізованого лікування [51].

Слід зазначити, що порушення сперматогенезу можуть виникати як принаправленому, так і розсіяному опроміненні тканин, що виходить від порушених пухлинним процесом зон. Наприклад, при опроміненні наддіафрагмальної ділянки або черевної порожнини променеве навантаження на гонади може досягати 0,1% сумарної дози [52] і 1–2% при опроміненні малого таза [18]. Морфологічні порушення і зміни концентрації сперматозоїдів виявляються при одноразовому опроміненні гонад в дозі менше 0,1 Гр. При променевому навантаженні 2–3 Гр спостерігається значне зниження числа сперматоцитів і сперматид.

## ХІМІОТЕРАПІЯ І СПЕРМАТОГЕНЕЗ

З початком ери комбінованої хіміотерапії наукові роботи в даній галузі не втрачали своєї актуальності, викликаючи інтерес багатьох фахівців. Завдяки цьому гонадотоксичні ефекти багатьох цитостатичних препаратів уже відомі, тоді як деякі досі вивчаються. До досліджених можна віднести інгібітори протеїнкіназ, що набули широкого поширення в комбінованих протипухлинних протоколах.

Ізольований вплив інгібіторів протеїнкіназ на репродуктивну функцію підлітків і дорослих практично не вивчений. Нечисленні публікації одиничних випадків не в змозі об'єктивно відобразити їх віддалені ефекти на сперматогенез. Більш того, в рамках монотерапії їх використання вкрай звужене, що певною мірою ускладнює вивчення.

Серед різноманіття застосовуваних цитостатиків окремо можна виділити групу алкілюючих препаратів (АП), в тому числі препаратів платини. Доведено, що АП характеризуються найсильнішим гонадотоксич-

councils) [50]. Thus, the radioactive cumulative dose testicles during a single standard dose of 3.7 GBq  $^{131}\text{I}$  50–150 cGy is that with repeated treatment or a large one-time activity can lead to serious damage to testicles.

High doses radiotherapy, covering the area of the pelvis – a component in the treatment of prostate cancer, rectum, bladder and penis. The highest recorded scattered dose irradiation of patients with tumors (different morphological structure) rectum, and therefore these patients can be assigned to a group at high risk of irreversible damage to spermatogenesis. Factors affecting more rapid and complete recovery of spermatogenesis include young age and good quality sperm characteristics before the specialized treatment [51].

It should be noted that impaired spermatogenesis may occur when directed and diffuse irradiation of tissue that comes from the process of tumor affected areas. For example, irradiation subdiaphragmatic area or abdominal radiation exposure to the gonads can be up to 0.1 % of the total dose [52] and 1–2 % of pelvic irradiation [18]. Morphological disorders and changes in the concentration of sperm found in a single gonad irradiation at a dose of less than 0.1 Gy. In the radiation exposure of 2–3 Gy there is a significant reduction in the number spermatocytes and spermatids.

## CHEMOTHERAPY AND SPERMATOGENESIS

Since the beginning of the era of combination chemotherapy scientific work in this area did not lose its relevance, causing concern to many experts. This gonadotoxic effects of many cytotoxic drugs already known, while some are still being studied. By studied include inhibitors of protein kinases that are widespread in combined anti-cancer protocols.

An isolated protein kinase inhibitors effect on reproductive function adolescents and adults is almost not studied. A few individual cases publication is not able to objectively reflect their long-term effects on spermatogenesis. Moreover, under monotherapy use extremely narrowed, which to some extent makes it difficult to study.

Among the variety of cytotoxic drugs used individually can select a group alkylating drugs (AP), including platinum drugs. Proved that AP characterized strongest gonadotoxic effect. AP

ним ефектом. Вплив АП на клітини реалізується трьома шляхами. Шлях перший: алкіли АП приєднуються до основи ДНК. В процесі репарації відбувається фрагментація ДНК. При цьому АП порушують синтез ДНК і транскрипцію РНК зі зміною ДНК-матриці. Другим механізмом є індукція АП пошкоджень ДНК за рахунок утворення поперечних містків або зшивок між атомами молекули ДНК. За допомогою АП дві підстави зв'язуються одна з одною. Виниклі зшивання перешкоджають розбіжності ниток ДНК при синтезі або транскрипції. Механізм третій- індукція некомплементарного спарювання нуклеотидів, що викликає постійні мутації [42, 53].

Вперше вплив АП на репродуктивну систему описано у 1948 р., пізніше, в зв'язку з широким застосуванням в онкології [54], ефекти АП щодо фертильності докладно вивчалися. В даний час накопичено безліч даних про вплив цитостатичних препаратів на фертильність (табл. 3).

Легко проникаючи в тканину яєчка, АП здатні пошкоджувати функцію гермінативного епітелію [21].

Залежно від кумулятивної дози АП або комбінації АП з іншими цитостатичними агентами в схемах лікування вираженість гонадотоксичності може бути різною.

Уже в дозі 600 мг/м<sup>2</sup> циклофосфамід здатний блокувати сперматогенез у більшості пацієнтів. При подальшому збільшенні дози, препарат індукуює тривалу, частіше необоротну, азооспермію у 68–95% пацієнтів старшого віку і викликає порушення сперматогенезу у понад 30% підлітків у препубертатний період [42]. Поєднання хлорметину (мустарген) і прокарбазину індукуює тривалу азооспермію більш ніж у 85% вилікуваних чоловіків [12, 54].

Особливу роль АП займають у терапії лімфоми Ходжкіна (ЛХ). Після схеми VEBEP (етопозид, епірубіцин, блеоміцин, циклофосфамід, преднізолон) оборотне порушення сперматогенезу спостерігалось у половини пацієнтів [53]. Після лікування за схемою MOPP/ABVD азооспермія встановлена у 90% вилікуваних чоловіків, причому відновлення сперматогенезу відмічено менш ніж у третини повторно обстежених пацієнтів. Сучасні протипухлинні схеми терапії виявляються не менш гонадотоксичні. Наприклад, після лікування за схемою VEASORR-base (VEASORR-базовий, VEASORR-21) азооспермія відзначена у 93% пацієнтів, а після VEASORR-esc – у 87% [46, 53, 54, 59].

Основними показаннями до проведення високодозової хіміотерапії другої лінії визнані перший

Impact on cells implemented in three ways. Path One: AP alkyl join the DNA bases. During the repair of DNA fragmentation occurs. This AP violates DNA synthesis and transcription of RNA from DNA template change. The second mechanism is the AP induction of DNA damage due to formation of cross bridges or crosslinks between the atoms of the DNA molecule. By AP help two grounds are connected with each other. Difficulties stitching prevent differences of DNA strands in the synthesis or transcription. The third mechanism of induction – noncompliment pairing nucleotides, causing permanent mutation [42, 53].

AP first impact on the reproductive system is described in the 1948 later in connection with wide application in oncology [54] AP effects on fertility were subjected to detailed study. Currently, accumulated a lot of data on the effect on fertility cytotoxic drugs (Table 3)

Easy penetrating testicular tissue, AP capable of damaging the function of germinal epithelium [21].

Depending on the cumulative dose of AP or AP combination with other cytotoxic agents in the treatment regimens gonadotoxic severity may be different.

Already at a dose of 600 mg/m<sup>2</sup> cyclophosphamide able to block spermatogenesis in most patients. With further increase the dose, the drug induces long-term, often irreversible, azoospermia 68–95 % in older patients and causes impaired spermatogenesis in over 30 % of teenagers in the prepubertal period [42]. The combination chlormetin (mustarhen) and procarbazine induced azoospermia lasting more than 85 % of men cured [12, 54].

A special role in the treatment of AP occupied in the treatment of LH. After scheme VEBEP reversible disruption of spermatogenesis was observed in half of the patients [53]. After treatment scheme MOPP / ABVD set azoospermia 90 % of men cured, and restore spermatogenesis seen less than a third of re-examined patients. Modern anti-tumor therapies are equally gonadotoxic. For example, after treatment scheme VEASORR-base (VEASORR- base, VEASORR-21) azoospermia was observed in 93 % of patients, and after VEASORR-esc – 87 % [46, 53, 54, 59].

The main indications for the high-dose chemotherapy second line recognized early the first and second relapse. By second-line therapy

**Таблиця 3**  
**Вплив протипухлинних препаратів на сперматогенез**

Тип препарату	Назва	Вплив на фертильність	Джерело
Алкілюючі препарати	Циклофосфамід Хлорметин Хлорамбуцил Мелфалан	Тривала азооспермія	[55]
	Іфосфамід Бусульфан	Часто викликає азооспермію, застосовується в поєднанні з іншими гонадотоксичними препаратами	[55]
	Кармустин	Азооспермія у підлітків після лікування, проведеного в пубертатний період	[55]
	Тіотепа	Викликає тривалу азооспермію в поєднанні з іншими препаратами, тимчасове зниження концентрації сперматозоїдів при монотерапії	[55]
Препарати платини	Цисплатин	Рідко оборотна тривала азооспермія	[12]
	Карбоплатин	Часто викликає азооспермію, застосовується в поєднанні з іншими гонадотоксичними препаратами	[55]
	Оксаліплатин	Тривалість азооспермії визначається дозою препарату. Висока ймовірність відновлення сперматогенезу.	[55]
	Метилгідразин Прокарбазин	Тривала азооспермія	[55]
	Дакарбазин	Тривале порушення продукції сперматозоїдів, можливі незворотні порушення	[55]
Антиметаболіти	Меркаптопурин	Тимчасове зниження продукції сперматозоїдів, можливі непрогнозовані ефекти	[55, 56]
	Флударабін Метотрексат	Тимчасове зниження продукції сперматозоїдів, пошкодження дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК) сперматозоїдів	[55, 57]
	5-Фторурацил	Тимчасове зниження продукції сперматозоїдів, викликає хромосомні аберації і порушення структурної організації хромосом	[55]
	Гемцитабін	Вплив на фертильність, виникнення структурних пошкоджень гонаду мишей	[21]
Цитотоксичні антибіотики та їх аналоги	Дактиномицин Блеоміцин Лаунорубіцин Епірубіцин Мітоксантрон	Тимчасове зниження концентрації сперматозоїдів, у мишей викликає хромосомні аберації в сперматогоніях	[55]
	Доксорубіцин (адріаміцин)	Здатний викликати тривалу азооспермію в поєднанні з іншими препаратами. Тимчасове зниження концентрації сперматозоїдів при монотерапії.	[55]
	Мітоміцин	Інтраперитонеальне застосування у самців мишей знижує концентрацію і рухливість сперматозоїдів, здатний пошкоджувати стовбурові клітини сперматогенезу	[58]
Рослинні алкалоїди та препарати рослинного походження	Вінбластин Вінкрестин	Викликає тривалу азооспермію в поєднанні з іншими препаратами. Тимчасове зниження концентрації сперматозоїдів при монотерапії, можливі непрогнозовані ефекти.	[55]
	Етопозид	Тимчасове зниження концентрації сперматозоїдів, можливі непрогнозовані ефекти	[55]
	Паклітаксел	Зниження фертильності у самців мишей, яка поєднується з тестикулярною дегенерацією	[55]
	Доцетаксел	Тестикулярна дегенерація	[55]
Інгібітори протеїнкінази	Іматинібу мезилат	Зниження концентрації сперматозоїдів у людини, в експериментах на щурах зниження маси гонад і кількості рухливих сперматозоїдів	[38, 55]

ранній і другий рецидиви. До схем другої лінії терапії ЛХ відносяться: DHAP (дексаметазон, цитарабін, цисплатин), ABDIC (доксорубіцин, блеоміцин, дакарбазин, ломустин, преднізолон), Dexam-VEAM (дексаметазон, BCNU, етопозид, цитарабін, мелфалан), ASHAP (доксорубіцин, цисплатин, цитарабін, метилпреднізолон) [53], ICE (іфосфамід, карбоплатин, етопозид), MINE (метилглюксаль, іфосфамід, вінорелбін, етопозид), GVD (гемцитабін, вінорелбін,

LH include: DHAP (dexamethasone, cytarabine, cisplatin), ABDIC (doxorubicin, bleomycin, dakarbazine, lomustine, prednisone), Dexam-VEAM (dexamethasone, BCNU, etoposide, cytarabine, melphalan), ASHAP (doxorubicin, cisplatin, cytarabine, methylprednisolone) [53], ICE (ifosfamide, carboplatin, etoposide), MINE (methylglucosamine, ifosfamide, vinorelbine, etoposide), GVD (hemtsitabin, vinorelbine, liposomal doxorubicin)

**Table 3**  
**Effect of anticancer drugs on spermatogenesis**

Type of drug	Name	Effects on fertility	Source
Alkylating agents	Cyclophosphamide Chlormetin Chlorambucil Melphalan	Long azoospermia	[55]
	Ifosfamide Busulfan	Often causes azoospermia, used in combination with other gonadotoxic drugs	[55]
	Carmustine	Azoospermia in adolescents after treatment in puberty period	[55]
	Thiotepa	It is a long azoospermia in combination with other drugs, temporary reduction in sperm concentration monotherapy	[55]
Platinum drugs	Cisplatin	Sometimes a reversible long azoospermia	[12]
	Carboplatin	Often causes azoospermia, used in conjunction with other gonadotoxic drugs	[55]
	Oxaliplatin	Duration azoospermia defined dose of the drug. High probability of recovery of spermatogenesis.	[55]
	Metilhidrazin Procarbazine	Long azoospermia	[55]
	Dakarbazin	Prolonged abuse sperm production, possible irreversible abuse	[55]
Antimetabolites	Mercaptopurine	A temporary reduction in sperm production, possible unprognosed effects	[55, 56]
	Methotrexate Fludarabine	A temporary reduction in sperm production, damage to deoxyribonucleic acid (DNA) sperm	[55, 57]
	5-Fluorouracil	A temporary reduction in sperm production, causing chromosomal aberrations and violations of the structural organization of chromosomes	[55]
	Gemcitabine	The effect on fertility, the occurrence of structural damage gonads in mice	[21]
Cytotoxic antibiotics and their analogues	Daktinomitsin Bleomycin Launorubitsyn Epirubicin Mitoxantrone	A temporary reduction in the concentration of sperm in mice causes chromosomal aberrations in spermatogony	[55]
	Doxorubicin (Adriamycin)	Can cause long azoospermia in combination with other preparations. It is a temporary reduction in sperm concentration at monotherapy.	[55]
	Mitomycin	Intraperitoneal use in male mice reduces concentration and motility, capable of damaging stem cells spermatogenesis	[58]
Plant alkaloids and herbal products	Vinblastine Vincristine	It is a long azoospermia in combination with other drugs. A temporary reduction in the concentration of sperm in monotherapy, possible unpredictable effects.	[55]
	Etoposide	A temporary reduction in sperm concentration, possible unpredictable effects	[55]
	Paclitaxel	Reduced fertility in male mice, combined with testicular degeneration	[55]
	Docetaxel	Testicular degeneration	[55]
Inhibitors of protein kinases	Imatinib mesylate	Reducing the concentration sperm in humans, experiments in rats gonad weight and number of motile sperm	[38, 55]

ліпосомальний доксорубіцин) [38, 55, 57] та ін. На сьогодні недостатньо даних для аналізу впливу цих схем на фертильність.

Вплив протипухлинної терапії на гонади до початку статевого дозрівання і на ранніх його етапах в повній мірі не вивчений. Деякі дослідники відзначають істотну резистентність гонад у молодших вікових групах порівняно з дорослими [52]. Імовірним об'єктивним поясненням цього може бути велика

бичин)[38, 55, 57]etc. There are currently insufficient data to analyze these schemes influence fertility.

Effect of anticancer therapy in gonads before the puberty and the early stages not fully understood. Some researchers have noted a significant resistance gonads in younger age groups compared with adults [52]. Probably objective explanation for this may be a large number of SCS unit

кількість СКС на одиницю об'єму тканини яєчка до, а також в період статевого дозрівання. Проте в багатьох дослідженнях показано присутність різниці в чутливості до хіміопрепаратів як в препубертатний період, так і на ранніх його етапах [42, 58].

У роботах М. W. Ben Arush і співавт. [60] у підлітків, які отримували хіміотерапію ЛХ за схемами MORP/ABVD, COMP і MORP, азооспермія була найбільш частим ускладненням проведеного лікування. В аналогічному дослідженні B.N.Dhabhar і співавт. [61] у 50% (18 з 26) підлітків, які проходили лікування за схемою MORP, також спостерігалася азооспермія. Гістологічні дослідження зразків тестикулярної тканини підлітків, які отримували лікування в препубертатний і пубертатний періоди за схемою MORP, виявили аплазію гермінативного епітелію [48]. В роботі E. Puscheck і співавт. [62] показано, що, незважаючи на нормальний рівень статевих гормонів (ЛГ, ФСГ, тестостерон), в тканині яєчка визначають структурні зміни, характерні для тяжких токсичних уражень. Подібні порушення виявляють не тільки у вилікованих від ЛХ підлітків, а й у дітей, які отримували лікування з приводу гострого лейкозу і НХЛ.

Також є дані про те, що використання цитостатичних препаратів в період статевого дозрівання порушує диференціювання клітин Сертолі, знижує тестикулярний обсяг і викликає різні дефекти сперматогенезу [12].

Ризик стійкої оліго- і азооспермії зростає, якщо хіміотерапія поєднувалася з променевою терапією. Спроби захистити клітини сперматогенного епітелію від впливу хіміотерапевтичних засобів і опромінення шляхом введення стероїдів та/або аналогів гонадотропін-релізінг-гормону для гальмування функції яєчок дали маловтішні результати як в експерименті, так і в клініці. Однак припускається, що подальші дослідження щодо захисту сперматогенезу повинні зосередитися на застосуванні препаратів тестостерону і ФСГ під час хіміотерапії або ж відразу після неї [22]. Ці рекомендації ґрунтуються на тому, що пригнічення диференціювання сперматогоній відбувається незабаром після хіміотерапії, хоча загибель стовбурових клітин відбувається і під час її проведення.

## МЕТОДИ ЗБЕРЕЖЕННЯ ФЕРТИЛЬНОСТІ

На сьогодні оптимальним для пацієнта є збереження фертильності протягом усього періоду лікування онкологічного захворювання. В рамках цієї концепції обговорюються такі підходи і прийоми:

- a) криоконсервація сім'яної рідини;
- b) у випадках, коли якість сперми незадовільна

volume of testicular tissue before and during puberty. However, many studies have shown the presence of differences in sensitivity to chemotherapy in both prepubertal period and the early stages [42, 58].

In the works MW Ben Arush et al. [60] in adolescents who received chemotherapy LH schemes Morro / ABVD, and SOMR Morra azoospermia was the most common complication of the treatment. In a similar study B. N. Dhabhar et al. [61] 50 % (18 of 26) adolescents who were treated under the scheme Morra also observed azoospermia. Histological study of testicular tissue samples of adolescents receiving treatment in prepubertal and pubertal periods scheme Morra found aplasia of germinal epithelium [48]. The article of E. Puscheck et al. [62] showed that despite normal levels of sex hormones (LH, FSH, testosterone) determined in testicular tissue structure characteristic of severe toxic injuries. Such violations shows not only cured of LH adolescents, but in children receiving treatment for leukemia HL and NHL.

There is evidence that the use of cytotoxic drugs during puberty violates Sertoli cell differentiation, reduced testicular volume and causes various defects in spermatogenesis [12].

The risk of persistent oligo- and azoospermia increases if chemotherapy is combined with radiation therapy. Attempts to protect cells spermatogenic epithelium from the effects of chemotherapeutic agents and radiation by administering steroids and/or analogues of gonadotropin-releasing hormone to inhibit testicular gave poor results both in experiment and in clinic. At the same time, it was suggested that further research to protect spermatogenesis should focus on the use of testosterone and FSH drugs during chemotherapy or immediately after it [22]. These recommendations are based on the fact that inhibition of differentiation spermatogony occurs soon after chemotherapy, although the loss of stem cells occurs during its implementation.

## THE METHODS OF FERTILITY PRESERVATION

Today the best for the patient is to preserve fertility throughout the period of cancer treatment. Within this concept discussed such approaches and techniques:

- a) semen cryopreservation;
- b) where sperm quality is poor even before the

навіть перед початком лікування і далі може погіршуватися у зв'язку з кріоконсервацією, застосування інтрацитоплазматичної ін'єкції сперматозоїда (ІКСІ) є найкращим засобом;

в) захист гонад шляхом надійного екранування яєчок при опроміненні органів тазу;

г) пригнічення секції гіпоталамо-гіпофізарно-гонадальної осі з метою пригнічення сперматогенезу. Передбачається, що «призупинений» сперматогенез менш вразливий для пошкоджуючого ефекту хіміотерапії і радіації, а сперматогонії при цьому більш захищені, бо знаходяться поза стадією поділу;

д) трансплантація стовбурових клітин, кріоконсервація тканини яєчка поки що знаходяться в ряду експериментальних розробок.

У випадках розвитку чоловічого безпліддя необхідно індивідуально використовувати методи відновлення сперматогенезу, оскільки, наприклад, стимуляція сперматогенезу препаратами хоріонічного гонадотропіну при пухлинах яєчка або передміхурової залози проти-показана і загрожує ростом пухлини та розвитком метастатичного процесу. Таким чином, на підставі даних літератури, можна констатувати прямий взаємозв'язок між безпліддям і проведеним лікуванням у онкологічних хворих. Однак, незважаючи на значне число робіт з цієї тематики, багато питань потребують окремого обговорення. Розроблення додаткових способів репродуктивної та сексуальної реабілітації служить завданням підвищення рівня медико-соціальної адаптації та загальної якості життя цієї тяжкої категорії хворих.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Рак в Україні, 2011-2012. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби // Бюл. національного канцер-реєстру України. - 2013. - № 14. - 120 с.
2. Белогурова М.Б. Осложнения противоопухолевой терапии со стороны репродуктивной функции в результате лечения онкологических заболеваний у мальчиков / М.Б. Белогурова, Ю.В. Диникина, А.С. Лисянская // Онкопедиатрия. - 2014. - № 4. - С.40-48.
3. Steliarova-Foucher E. 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 / E. Steliarova-Foucher, C. Stiller, P. Kaatsch [et al.]. - Lancet. - 2004. - Vol. 364, no. 9451. - P.2097-2105.
4. Керівництво ВООЗ по лабораторному дослідженню еякуляту людини і взаємодії сперматозоїдів з цервікальним слизом : пер. з англ. (Cambridge University Press 1999). - 4-е видання. - Москва : МЕДПРЕС, 2001. - 144 с.
5. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen / World Health Organization. - 5th ed. - World Health Organization, 2010. - 287 p.

start of treatment and may deteriorate further due to cryopreservation, use of intracytoplasmic sperm injection is the best way;

c) protection of the gonads through a reliable screening testicular irradiation of the pelvis;

d) suppression section hypothalamic-pituitary-axis gonadal the purpose of spermatogenesis suppression. It is assumed that the «suspended» spermatogenesis is less vulnerable to the damaging effects of chemotherapy and radiation, and spermatogonia thus more protected, because beyond the stage of separation;

e) stem cell transplantation, cryopreservation of testicular tissue while located in a number of experimental projects.

In cases of male infertility must use individual methods of spermatogenesis recovery, as, for example, stimulation of spermatogenesis chorionic gonadotropin drugs in tumors of the testes or prostate contraindicated, and threatens the growth of tumor development and metastatic process. Thus, based on the literature, we can state direct relationship between infertility and the treatment of cancer patients. However, despite the impressive number of works on the subject, many questions require separate discussion. Development of additional ways to reproductive and sexual rehabilitation is the task of heavy patients medical and social adaptation and raising of overall life quality.

## REFERENCES

1. [Cancer in Ukraine, 2011-2012. Morbidity, mortality, cancer service performance]. Bul. National Cancer Registry Ukraine. 2013;(14):120 p. Ukrainian.
2. Belogurova MB, Dinikina Yu, Lisyanskaya A. [Complications of the anticancer therapy by the reproductive function as a result of cancer treatment in boys]. Onkopediatriya. 2014;(4):40-8. Russian.
3. Steliarova-Foucher E, Stiller C, Kaatsch P, Berrino F, Coebergh JW, Lacour B, Parkin M. 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.
4. WHO Guidelines on laboratory studies of human semen and sperm interaction of cervical mucus. 4th Edition. Cambridge University Press; 1999. 144 p.
5. World Health Organization WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. 5th ed. World Health Organization, Switzerland; 2010. 287 p.

6. Canada A.L. Research promoting better patient education on reproductive health after cancer / A. L. Canada, L. R. Shover // J. Natl.Cancer Inst. Monograf. - 2005. - Vol. 34. - P. 98-100.
7. Davar R. Semen parameters of non-infertile smoker and non-smoker men / R. Davar // J. Med. Life. - 2012. - Vol. 5(4). - P. 465-468.
8. Osterberg C. E. Current practices in fertility preservation in male cancer patients / C.E. Osterberg, R.Ramasamy, P. Masson // Urology Ann. - 2014. - Vol. 6(1). - P. 13-17.
9. Giwercman A. Cancer and male infertility / A. Giwercman // Baillie Are's Clinical Endocrinology and Metabolism. - 2000. - Vol. 14(3). - P. 453-471.
10. Винокуров А.А. Профилактика мужского бесплодия при лечении опухолей. Проблемы и решения / А.А. Винокуров, Г.А. Новичкова, А.Г. Румянцев // Российский журнал детской гематологии и онкологии. - 2015. - №.2. - С. 42-50.
11. Ishikawa T. Fertility after high-dose chemotherapy for testicular cancer / T. Ishikawa, S. Kamidono, M. Fujisawa // Urology. - 2004. - Vol. 63(1). - P. 137-140.
12. Testicular function following chemoradiotherapy / G. M. Colpi, G. F. Contalbi, F. Nerva [et al.] // Eur. J. Obstet.Gynecol. Reprod. Biol. - 2004. - Vol. 113, Suppl. 1. - S2-S6.
13. Paternity following treatment for testicular cancer / M. Brydoy, S. D. Fossa, O. Klepp [et al.] // J. Natl.Cancer Inst. - 2005. - Vol. 97(21). - P. 1580-1588.
14. Sexual dysfunction and infertility as late effects of cancer treatment / L. R. Schover, M. van der Kaaij, E. van Dorst, C. Creutzberg // Eur. J. Cancer Suppl. - 2014. - Vol. 12(1). - P. 41-53.
15. Howell S. J. Spermatogenesis after cancer treatment: damage and recovery / S. J. Howell, S. M. Shalet // J. Natl. Cancer Inst. Monographs. - 2005. - Vol. 34. - P. 12-17.
16. Влияние лучевой терапии на фертильность. / Ю.В.Маризина, Е.В. Абакушева, И.А. Пасов [и др.] // Междунар.науч.-практ.конф. "Репродуктивные технологии в онкологии" : сб. тез.- Обнинск, 2015. - С. 57.
17. Hoyes K.P.Environmental radiation and male reproduction / K. P. Hoyes, I. D. Morris // Int. J. Androl.-1996. - Vol. 19(4) . - P. 199-204.
18. Five-year outcomes after prostatectomy or radiotherapy for prostate cancer: the prostate cancer outcomes study / A. L. Potosky, W. W. Davis, R. M. Hoffman [et al.] // J. Natl.Cancer Inst.-2004. - Vol. 96(18). - P. 1358-1367.
19. Сакало А.В. Фертильність після орхіектомії та променевої терапії у хворих із семіноюю яєчка в стадії ІІА-В. / А.В. Сакало // Матеріали конгр. асоціації урологів України. -Київ, 2015. - С.142-143.
20. Fossa S.D. Long-term sequelae after cancer therapy - survivorship after treatment for testicular cancer / S. D. Fossa // Acta Oncol.-2004. - Vol. 43(2). - P. 134-141.
21. Abu-Baker S.O. Gemcitabine impacts histological structure of mice testis and embryonic organs / S. O. Abu-Baker // Pak. J. Biol. Sci. -2009. - Vol. 12(8). - P. 607-615.
22. Testicular cancer and spermatogenesis / A. Botchan, R. Hauser, L. Yogev, R. Gamzu, G. Paz, J. B. Lessing, H. Yavetz //Hum. Reprod. -1997.- Vol. 12(4). - P. 755-758.
6. Canada AL, Shover LR. Research promoting better patient education on reproductive health after cancer. J Natl Cancer Inst Monograf. 2005;34:98-100.
7. Davar R. Semen parameters of non-infertile smoker and non-smoker men. J Med Life. 2012;5(4):465-68.
8. Osterberg CE, Ramasamy R, Masson P. Current practices in fertility preservation in male cancer patients. Urology Ann. 2014;6(1):13-7.
9. Giwercman A. Cancer and male infertility. Baillie Are's Clinical Endocrinology and Metabolism. 2000;14(3):453-71.
10. Vinokurov AA, Novichkova GA, Rumyantsev AG. [Prevention of male infertility in the treatment of tumors. Problems and solutions]. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2015;(2):42-50. Russian.
11. Ishikawa T, Kamidono S, Fujisawa M. Fertility after high-dose chemotherapy for testicular cancer. Urology. 2004;63(1):137-40.
12. Hennies S, Wolff HA, Jung K, Rave-Fr?nk M, Gaedcke J, Ghadimi M, et al. Testicular function following chemoradiotherapy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2004;113(Suppl. 1):S2-6.
13. Brydoy M, Foss? SD, Klepp O, Bremnes RM, Wist EA, Wentzel-Larsen T, Dahl O. Paternity following treatment for testicular cancer. J Natl Cancer Inst. 2005;97(21):1580-8.
14. Schover LR, van der Kaaij M, van Dorst E, Creutzberg C. Sexual dysfunction and infertility as late effects of cancer treatment. Eur J Cancer Suppl. 2014;12(1):41-53.
15. Howell SJ, Shalet SM. Spermatogenesis after cancer treatment: damage and recovery. J Natl Cancer Inst Monographs. 2005;34:12-7.
16. Marizina Yu, Abakusheva EV, Pasov IA, et al. [The effect of radiation therapy on fertility]. In: Proceedings of the International Scientific-practical Conference "Reproductive technologies in oncology". Obninsk, 2015. S. 57. Russian.
17. Hoyes KP, Morris ID. Environmental radiation and male reproduction. Int J Androl. 1996;19(4):199-204.
18. Potosky AL, Davis WW, Hoffman RM, Stanford JL, Stephenson RA, Penson DF, Harlan LC. Five-year outcomes after prostatectomy or radiotherapy for prostate cancer: the prostate cancer outcomes study. J Natl Cancer Inst. 2004;96(18):1358-1367.
19. Sakalo AV. [Fertility after orchiectomy and radiotherapy in patients with testicular seminoma in stage IIA-B]. In: Materials of the Congress of Urology Association of Ukraine. Kyiv; 2015. p. 142-3. Ukrainian.
20. Fossa SD. Long-term sequelae after cancer therapy - survivorship after treatment for testicular cancer. Acta Oncol. 2004;43(2):134-41.
21. Abu-Baker SO. Gemcitabine impacts histological structure of mice testis and embryonic organs. Pak J Biol Sci. 2009;12(8):607-15.
22. Botchan A, Hauser R, Yogev L, Gamzu R, Paz G, Lessing JB, Yavetz H. Testicular cancer and spermatogenesis. Hum Reprod. 1997;12(4):755-8.



23. Fertility, gonadal and sexual function in survivors of testicular cancer / R. A. Huddart, A. Norman, A. R. Moynihan [et al.] // *Br. J. Cancer*. -2005. - Vol. 93(2). - P. 200-207.
24. Testicular doze and fertility in men following I131 therapy thyroid cancer / S. Hyer, L. Vini, M. Ol'Connell [et al.] // *Clin.Endocrin*. -2002. - Vol. 56(6). - P. 755-758.
25. Effect of graded doses of ionizing radiation on the human testis / M. J. Rowley, D. R. Leach, G. A. Warner, C. G. Heller // *Radiat. Res*. -1974. -Vol. 59(3). - P. 665-678.
26. Howell S.J. Spermatogenesis after cancer treatment: damage and recovery / S. J. Howell, S. M. Shalet // *J. Natl. Cancer Inst. Monogr*. -2005. -Vol. 34. - P. 12-17.
27. Long-term follow-up of testicular function following radiation therapy for early-stage Hodgkin's disease / T. J. Kinsella, G. Trivette, J. Rowland [et al.] // *J.Clin. Oncol*. -1989. - Vol. 7(6). - P. 718-724.
28. Petersen P.M. Gonadal function in men with testicular cancer: biological and clinical aspects / P. M. Petersen, N. E. Skakkebaek, A. Giwercman // *APMIS*. -1998. - Vol. 106(1). - P. 24-34.
29. Endocrine function in patients treated for carcinoma in situ in the testis with irradiation / P. M. Petersen, G. Daugaard, M. Rørth, N. E. Skakkebaek // *APMIS*. -2003. - Vol. 111(1). - P. 93-98.
30. Recovery from aspermia induced by low-dose radiation in seminoma patients / E. W. Hahn, S. M. Feingold, L. Simpson, M. Batata // *Cancer*. - 1982. - Vol. 50(2). - P. 337-340.
31. Leydig cell function in patients with testicular cancer during and after chemotherapy / P. H. Willemse, D. T.Sleijfer, H. Schraffordt Koops, J. J. Pratt, W. J. Sluiter, H. Doorenbos // *Int. J. Androl*. - 1983. - Vol. 6(6). - P. 497-508.
32. Localized irradiation of testes with carcinoma in situ: effects on Leydig cell function and eradication of malignant germ cells in 20 patients / A. Giwercman, H. van der Maase, J. G. Berthelsen, M. Rorth, N. E. Skakkebaek // *J. Clin. Endocrinol. Metab*. - 1991. -Vol. 73(3). - P. 596-603.
33. Investigation of suppression of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis to restore spermatogenesis in azoospermic men treated for childhood cancer / A. B. Thomson, R. A. Anderson, D. S. Irvine [et al.] // *Hum.Reprod*. -2002. - Vol. 17(7). - P. 1715-1723.
34. Testicular function following chemo-radiotherapy / G. M.Colpi, G. F. Contalbi, F. Nerva, P. Sagone, G. Piediferro // *Eur. J. Obstet.Gynecol. Reprod. Biol*. - 2004. - Vol. 113, Suppl 1. - P. S2-S6.
35. Gonadal function in patients with testicular germ cell tumors / H. Tomomasa, S. Oshio, Y. Ashizawa, Y. Kamiyama, Y. Okano, T. Iiyama, S. Sato, H. Shimizu, T. Umeda // *Arch. Androl*. - 2002. - Vol. 48(6). - P. 405-415.
36. Spermogram changes and pregnancy rate in Egyptian infertile males before and after varicocelectomy /H. A. Badawy, H. P. El Maleek, A. M. Kamel [et al.] // *J. Am. Science*. - 2012. - Vol. 8(11). - P. 583-586.
37. Long-term recovery of spermatogenesis after radiotherapy in patients with testicular cancer / P. V. Hansen, H. Trykker, I. L. Svennekjaer, J. Hvolby // *Radiother. Oncol*. - 1990. - Vol. 18(2). - P. 117-125.
38. Heim C. Imatinib has deleterious effects on differentiating spermatogonia while sparing spermatogonial stem cell self renewal / C. Heim, K. Minniear, C. Dann // *Reprod.Toxicol*. - 2011. - Vol. 31(4). - P. 454-463.
23. Huddart RA, Norman A, Moynihan C, Horwich A, Parker C, Nicholls E, Dearnaley DP. Fertility, gonadal and sexual function in survivors of testicular cancer. *Br J Cancer*. 2005;93(2):200-7.
24. Hyer S, Vini L, O'Connell M, Pratt B, Harmer C. Testicular doze and fertility in men following I131 therapy thyroid cancer. *Clin Endocrin*. 2002;56(6):755-8.
25. Rowley MJ, Leach DR, Warner GA, Heller CG. Effect of graded doses of ionizing radiation on the human testis. *Radiat Res*. 1974;59(3):665-78.
26. Howell SJ, Shalet SM. Spermatogenesis after cancer treatment: damage and recovery. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2005;34:12-7.
27. Kinsella TJ, Trivette G, Rowland J, Sorace R, Miller R, Fraass B, 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.
28. Petersen PM, Skakkebaek NE, Giwercman A. Gonadal function in men with testicular cancer: biological and clinical aspects. *APMIS*. 1998;106(1):24-34.
29. Petersen PM, Daugaard G, Rørth M, Skakkebaek NE. Endocrine function in patients treated for carcinoma in situ in the testis with irradiation. *APMIS*. 2003;111(1):93-8.
30. Hahn EW, Feingold SM, Simpson L, Batata M. Recovery from aspermia induced by low-dose radiation in seminoma patients. *Cancer*. 1982;50(2):337-40.
31. Willemse PH, Sleijfer DT, Schraffordt Koops H, Pratt JJ, Sluiter WJ, Doorenbos H. Leydig cell function in patients with testicular cancer during and after chemotherapy. *Int J Androl*. 1983;6(6):497-508.
32. Giwercman A, van der Maase H, Berthelsen JG, Rorth M, Skakkebaek NE. 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.
33. Thomson AB, Anderson RA, Irvine DS, Kelnar CJ, Sharpe RM, Wallace WH. Investigation of suppression of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis to restore spermatogenesis in azoospermic men treated for childhood cancer. *Hum Reprod*. 2002;17(7):1715-23.
34. Colpi GM, Contalbi GF, Nerva F, Sagone P, Piediferro G. Testicular function following chemo-radiotherapy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2004;113(Suppl 1):S2-6.
35. Tomomasa H, Oshio S, Ashizawa Y, Kamiyama Y, Okano Y, Iiyama T, Sato S, Shimizu H, Umeda T. Gonadal function in patients with testicular germ cell tumors. *Arch Androl*. 2002;48(6):405-15.
36. Badawy HA, El Maleek HP, Kamel AM, et al. Spermogram changes and pregnancy rate in Egyptian infertile males before and after varicocelectomy. *J Am Science*. 2012;8(11):583-6.
37. Hansen PV, Trykker H, Svennekjaer IL, Hvolby J. Long-term recovery of spermatogenesis after radiotherapy in patients with testicular cancer. *Radiother Oncol*. 1990;18(2):117-25.

39. Сакало А. В. Використання високодозової хіміотерапії в лікуванні хворих на герміногенні пухлини яєчка (огляд). / А. В. Сакало, І. С. Коренькова. // Урологія. - 2013. - Т. 17, № 1. - С. 23-28.
40. Taksey Y. Fertility after chemotherapy for testicular cancer / Y. Taksey, N. K. Bissada, U. B. Chaudhary // Arch.Androl.- 2003. - Vol. 49(5). - P. 389-395.
41. Винокуров А. А. Лимфома Ходжкина и проблемы репродукции у мужчин / А. А. Винокуров // Клиническая онкогематология. - 2013. - Т. 6, № 3. - С. 258-273. 2013;6(3):258-73
42. Винокуров А. А. Гонадотоксичность терапии лимфомы Ходжкина у подростков и молодых мужчин: актуальность проблемы и пути решения (обзор литературы) / А. А. Винокуров, С.П. Варфоломеева, Д.И. Тарусин // Онкогематология. - 2011.- Т. 2. - С.8-12.
43. Результаты лечения лимфогранулематоза по протоколу MOPP-ABVD в сочетании с лучевой терапией (десятилетнее наблюдение). / А.В. Пивник, Н.А. Растрин, Т.Н. Моисеева [и др.] // Терапевтический архив. - 2006.- Т.8. - С. 57-62.
44. Assessment of male fertility in patients with Hodgkins lymphoma treated in the German Hodgkin Study Group (GHSG) clinical trials / M. Sieniawski [et al.] // Ann.Oncology. - 2008. - Vol. 19(10). - P. 1796-1801.
45. Effects of intravezical chemotherapy and immunotherapy on semen analysis / G. Raviv, J. H. Pinthus, S. Shefi [et al.] // Urology.- 2005. - Vol. 65(4). - P. 765-767.
46. Кокаева Л.Э. Состояние репродуктивного здоровья у больных с лимфомами Ходжкина. / Л.Э. Кокаева, Е.Б. Троиц, И.Б. Сергеева // Современные исследования социальных проблем (электронный научный журнал). - 2012. - №9.
47. Фертильность подростков и молодых мужчин, излеченных от лимфомы Ходжкина/ А. А. Винокуров, С.П. Варфоломеева, Д.И. Тарусин [и др.] // Гематология и трансфузиология. - 2013.- Т. 58, №2, - С. 11-18.
48. Лечение распространенных форм лимфомы Ходжкина у подростков и молодых взрослых. Проблема эффективности и токсичности / Ю.В. Ларина, С.В. Миненко, Э.Р. Биячув [и др.]// Онкогематология. - 2014. - № 1.- С. 11-18.
49. Speiser B. Aspermia following lower truncal irradiation in Hodgkin's disease / B. Speiser, P. Rubin, G. Casarett //Cancer. - 1973. - Vol. 32(3). - P. 692-698.
50. Parenthood in survivors after adulthood cancer and perinatal health in their offspring: a preliminary report / S. D. Fossa, H. Magelssen, K. Melve [et al.] // J. Natl.Cancer Inst. Monogr.- 2005. - No. 34. - P. 77-82.
51. Radiation dose to testes and risk of infertility from radiotherapy for rectal cancer / M. Mazonakis, J. Damilakis, H. Varveris, N. Gourtsoiannis //Oncol. Rep. - 2006. - Vol. 15(3). - P. 729-733.
52. Wallace B. Oncofertility and preservation of reproductive capacity in children and young adults / B. Wallace //Cancer. - 2011.- Vol. 2301. - P. 2310.
53. Кулева С.А. Терапия лимфомы Ходжкина у детей и подростков (обзор литературы) / С.А. Кулева, Б.А. Колыгин // Онкология. - 2012. - Т.12. - С. 386-409.
54. Ильин Н. В. Поздние осложнения терапии больных лимфомой Ходжкина / Н. В. Ильин, Ю. Н. Виноградова // Клиническая онкогематология. - 2015. - Т.1, №1. - С.131-135.
38. Heim C, Minniear K, Dann C. Imatinib has deleterious effects on differentiating spermatogonia while sparing spermatogonial stem cell self renewal. *Reprod Toxicol.* 2011;31(4):454-63.
39. Sakalo AV, Korenkova IC. [The use of high-dose chemotherapy in the treatment of patients with testicular germ cell tumors (review)]. *Urology.* 2013;17(1):23-8. Ukrainian.
40. Taksey Y, Bissada NK, Chaudhary UB. Fertility after chemotherapy for testicular cancer. *Arch Androl.* 2003;49(5):389-95.
41. Vinokurov AA. [Hodgkin's lymphoma and reproductive problems in men]. *Clinical oncohematology.* 2013;6(3):258-73. Russian.
42. Vinokurov AA, Varfolomeeva SR, Tarusin DI. [Gonadal-toxicity of treatment of Hodgkin's lymphoma in adolescents and young men: the urgency of the problem and solutions (review)]. *Hematology.* 2011;(2):8-12. Russian.
43. Pivnik AV, Rastrigin NA, Moses TN, et al. [The results of the treatment of Hodgkin's disease protocol Morro AWD in combination with radiation therapy (ten-year follow-up)] *Therapeutic Archives.* 2006;(8):57-62. Russian.
44. Sieniawski M, Reineke T, Josting A, Nogova L, Behringer K, Halbsguth T, Fuchs M, Diehl V, Engert A. Assessment of male fertility in patients with Hodgkins lymphoma treated in the German Hodgkin Study Group (GHSG) clinical trials. *Ann Oncology.* 2008;19(10):1796-801.
45. Raviv G, Pinthus JH, Shefi S, Mor Y, Kaufman-Francis K, Levron J, et al. Effects of intravezical chemotherapy and immunotherapy on semen analysis. *Urology.* 2005;65(4):765-7.
46. Kokaeva LE, Troick EB, Sergeeva IB. [Reproductive health status in patients with Hodgkin's lymphoma]. *Recent studies of social problems (electronic scientific journal).* 2012;(9). Russian.
47. Vinokurov AA, Varfolomeeva SR, Tarusin DI, et al. [Fertility of adolescents and young men are cured of Hodgkin's lymphoma]. *Gematologiya and Hemotransfusion.* 2013;58(2):11-8. Russian.
48. Larin YuV, Minenko SV, Biyachuev ER, et al. [Treatment of extended ones forms of Hodgkin's lymphoma in adolescents and young adults. The problem of the effectiveness and toxicity]. *Hematology.* 2014;(1):11-8. Russian.
49. Speiser B, Rubin P, Casarett G. Aspermia following lower truncal irradiation in Hodgkin's disease. *Cancer.* 1973;32(3):692-8.
50. Foss SD, Magelssen H, Melve K, Jacobsen AB, Langmark F, Skjaerven R. Parenthood in survivors after adulthood cancer and perinatal health in their offspring: a preliminary report. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2005;(34):77-82.
51. Mazonakis M, Damilakis J, Varveris H, Gourtsoiannis N. Radiation dose to testes and risk of infertility from radiotherapy for rectal cancer. *Oncol Rep.* 2006;15(3):729-33.
52. Wallace B. Oncofertility and preservation of reproductive capacity in children and young adults. *Cancer.* 2011;2301:2310.
53. Kuleva SA, Kolygin BA. [Treatment of Hodgkin's lymphoma in children and adolescents (Review of the Literature)]. *Oncology.* 2012;12:386-409. Russian.

55. Meistrich M.L. Adverse effects of treatment: gonadal dysfunction / M. L. Meistrich, R. Vassilopoulou-Sellin, L. I. Lipshultz. - 7 ed. - Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005.
56. Damaging effects of fourteen chemotherapeutic drugs on mouse testis cells / M. L. Meistrich, M. Finch, M. F. da Cunha [et al.] // Cancer Res. - 1982. - Vol. 42(1). - P. 122-131.
57. Testicular and sperm DNA damage after treatment with fludarabine for chronic lymphocytic leukaemia / R. Chatterjee, G. A. Haines, D. M. Perera [et al.] // Hum.Reprod. - 2000. - Vol. 15(4). - P. 762-766.
58. The effect of mitomycin on the fertility and the induction of meiotic chromosome rearrangements in mice and their first generation progeny / N. Savkovic, S. Green, J. Pecevski, N. Maric // Can. J. Genet.Cytol.- 1977. - Vol. 19(3). - P. 387-393.
59. GnRH analog, leuprorelin acetate, promotes regeneration of rat spermatogenesis after severe chemical damage / K. Udagawa, T. Ogawa, T. Watanabe [et al.] // Int. J. Urol.(Australia).- 2001. - Vol. 8(11). - P. 615-622.
60. Male gonadal function in survivors of childhood Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma / M. W. Ben Arush, I. Solt, A. Lightman, S. Linn, A. Kuten //Pediatr.Hematol. Oncol. - 2000. - Vol. 17(3). - P. 239-245.
61. Gonadal function in prepubertal boys following treatment for Hodgkin's disease / B. N. Dhabhar, H. Malhotra, R. Joseph, S. Garde, S. Bhasin, A. Sheth [et al.] //Am. J. Pediatr. Hematol. Oncol. - 1993.- Vol. 15(3). - P. 306-310.
62. Puscheck E. Male fertility preservation and cancer treatment / E. Puscheck, P. A. Philip, R. S. Jeyendran //Cancer Treat. Rev. - 2004. - Vol. 30(2). - P. 173-180.
54. Ilyin NV, Vinogradov YuN. [Late complications of therapy in patients with Hodgkin's lymphoma]. Clinical oncohematology. 2015;1(1):131-5. Russian.
55. Meistrich ML,Vassilopoulou-Sellin R, Lipshultz LI. Adverse effects of treatment: gonadal dysfunction. 7 ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
56. Meistrich ML, Finch M, da Cunha MF, Hacker U, Au WW.Damaging effects of fourteen chemotherapeutic drugs on mouse testis cells. Cancer Res. 1982;42(1):122-31.
57. Chatterjee R, Haines GA, Perera DM, Goldstone A, Morris ID.Testicular and sperm DNA damage after treatment with fludarabine for chronic lymphocytic leukaemia. Hum Reprod. 2000;15(4):762-6.
58. 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.
59. Udagawa K, Ogawa T, Watanabe T, Yumura Y, Takeda M, Hosaka M.GnRH analog, leuprorelin acetate, promotes regeneration of rat spermatogenesis after severe chemical damage. Int J Urol (Australia). 2001;8(11):615-22.
60. Ben Arush MW, 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.
61. Dhabhar BN, Malhotra H, Joseph R, Garde S, Bhasin S, Sheth A, et al. Gonadal function in prepubertal boys following treatment for Hodgkin's disease.Am J Pediatr Hematol Oncol. 1993;15(3):306-10.
62. Puscheck E,Philip PA, Jeyendran RS. Male fertility preservation and cancer treatment. Cancer Treat. Rev. 2004;30(2):173-80.

Стаття надійшла до редакції 19.07.2016

Received: 19.07.2016