

©О.В. Вододюк

ЗАКОНОМІРНОСТІ ВИНИКНЕННЯ ПЕРЕДЧАСНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ ЯЄЧНИКІВ ПІСЛЯ ХІМІОТЕРАПІЇ ТА ЗАСОБИ ЇХ ПОПЕРЕДЖЕННЯ

*Центр реконструктивної та відновної медицини
Одеський національний медичний університет*

ЗАКОНОМІРНОСТІ ВИНИКНЕННЯ ПЕРЕДЧАСНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ ЯЄЧНИКІВ ПІСЛЯ ХІМІОТЕРАПІЇ ТА ЗАСОБИ ЇХ ПОПЕРЕДЖЕННЯ. Хіміотерапія значно поліпшила прогноз для пацієнтів із злоякісними і деякими доброякісними захворюваннями. Але токсична дія хіміотерапії на яєчники викликає розвиток різноманітних симптомів гіпоестрогенемії. Проблема проявів естрогенної недостатності у пацієток, що перенесли хіміотерапію стає все більш актуальною із зростанням кількості таких хворих. Тому вивчення механізмів пошкоджуючої дії хіміопрепаратів на оваріальний резерв та можливі шляхи запобігання цьому процесу викликають інтерес дослідників. У огляді проаналізовано можливі механізми розвитку порушення функції яєчників після хіміотерапії, основні фактори ризику, що сприяють більш глибоким ураженням фолікулярного апарату. Вивчено ефективність захисту яєчників від хіміотерапевтичного впливу з використанням аналогів ГнРГ, що призначаються одночасно з хіміотерапією. Визначені напрямки наступних досліджень.

ЗАКОНОМЕРНОСТИ ВОЗНИКНОВЕННЯ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ЯИЧНИКОВ ПОСЛЕ ХИМИОТЕРАПИИ И СРЕДСТВА ИХ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ. Химиотерапия значительно улучшила прогноз для пациентов с злокачественными и некоторыми доброкачественными заболеваниями. Но токсическое действие химиотерапии на яичники вызывает развитие разнообразных симптомов гипоестрогенемии. Проблема проявлений эстрогенной недостаточности у пациенток, которые перенесли химиотерапию становится все более актуальной с ростом количества таких больных. Поэтому изучение механизмов повреждающего действия химиопрепаратов на овариальный резерв и возможные пути предотвращения этого процесса вызывают интерес исследователей. В обзоре проанализированы возможные механизмы развития нарушения функции яичников после химиотерапии, основные факторы риска, которые способствуют более глубоким поражениям фолликулярного аппарата. Изучена эффективность защиты яичников от химиотерапевтического воздействия с использованием аналогов ГнРГ, которые назначаются одновременно с химиотерапией. Определены направления последующих исследований.

MECHANISMS OF DEVELOPMENT OF PREMATURE INSUFFICIENCY OF OVARIES AFTER A CHEMOTHERAPY AND FACILITIES OF THEIR PREVENTION. Chemotherapy considerably improved prognosis for patients with malignant and nonmalignant diseases. But the toxic operating of chemotherapy on ovaries causes development of various symptoms of hypoeestrogenism. Patients that carried a chemotherapy becomes all more actual with the increase of amount of such patients with estrogen-deficiency. Therefore the studies of mechanisms of damaging action of chemotherapy on ovarian reserve and possible ways of prevention of this process cause interest of researchers. In a review the possible mechanisms of development of hypofunction of ovaries after a chemotherapy, basic risk factors that promote the deeper defeat of follicle vehicle are analysed. Efficiency of defence of ovaries by GnRH-analogues that is appointed simultaneously with a chemotherapy from chemotherapeutic influence is studied. Certain directions of next researches.

Ключові слова: аменорея, хіміотерапія.

Ключевые слова: аменорея, химиотерапия

Key words: amenorea, chemotherapy

Хіміотерапія значно поліпшила прогноз для пацієнтів із злоякісними, в тому числі раком молочної залози, лімфомами та гінекологічним раком, і деякими доброякісними захворюваннями, такими як ревматоїдний артрит і системний червоний вовчак. Але токсична дія хіміотерапії на яєчники викликає розвиток різноманітних симптомів гіпоестрогенемії.

Проблема проявів естрогенної недостатності у пацієток, що перенесли хіміотерапію стає все більш актуальною із зростанням кількості таких хворих. Тому вивчення механізмів пошкоджуючої дії хіміопрепаратів на оваріальний резерв та можливі шляхи запобігання цьому процесу викликають інтерес дослідників.

Дослідження на тваринах показали, що циклофосфамід є найбільш частою причиною пошкодження фолікулів [1]. Біопсія яєчників виявляє повну відсутність яйцеклітин або невелику кількість неактивних яйцеклітин з фіброзом при відсутності будь-яких ознак дозрівання фолікулів у пацієнтів, які отримували циклофосфамід у складі хіміотерапії [2,3]. Пошкодження

яєчників викликане хіміотерапією розвивається не за принципом "все або нічого" і може проявлятися різними симптомами, такими як нерегулярні менструації, аменорея і безпліддя, і в кінцевому рахунку призвести до передчасної недостатності яєчників (ПНЯ) [4,5,6,7,8].

ПНЯ це стан, при якому яєчники перестають працювати. Тим не менш, ПНЯ не те ж саме що передчасна менопауза, коли у жінки менструальний цикл закінчується у віці до 40 років. Пропущені менструації, як правило, перша ознака ПНЯ, але у деяких жінок з ПНЯ, можливо ще проходження нерегулярних менструацій [9]. Виявлено, що ототожнення менопаузи і аменореї, пов'язаної з хіміотерапією (АПХ) не є вірним і тому відсоток АПХ у хворих на рак молочної залози коливається від 20 % до 100 %.

Сонографічні (об'єм яєчників, підрахунок фолікулів) і ендокринні (сироваткові рівні ЛГ, естрадіолу) зміни також припускають порушення функції яєчників у пацієнтів зі збереженим менструальним циклом [10],

так само як регулярні менструації незабаром після хіміотерапії не виключають розвиток ПНЯ, яка може згодом виникнути. Відновлення менструації після АПХ також можливо [11,7].

Дослідження на мишах показали, що частота овуляцій і вагітностей не змінюється після впливу доз хіміотерапії достатньо сильних, для знищення половину початкового запасу яєчників [1]. Відстрочена фертильність, однак, все ще може бути порушена у зв'язку з ПНЯ.

Фактори, які можуть вплинути на ризик, викликаного хіміотерапією пошкодження яєчників включають вік пацієнта і тип хіміотерапії. Довгострокове спостереження за 240 дівчатами (15 років іменше), які отримали хіміотерапію з приводу хвороби Ходжкіна виявило ПНЯ у 13 % дівчат, у порівнянні з азооспермією у 83 % хлопчиків [12]. Аналогічні результати були отримані і іншими дослідниками [13,10,14], вказуючи, на те, що пременопаузальні гонади жінок набагато менш уразливі до хіміотерапії, ніж пубертатні гонади чоловіків. Яєчники, однак, стають більш чутливими до хіміотерапевтичних агентів у літніх пацієнтів [15,16,17,18]. Середня частота розвитку АПХ для ЦМФ-схеми хіміотерапії є 40 % для жінок у віці менше 40 років і 76 % для тих, хто старше 40 років [9]. Ушкодження яєчників, викликані хіміотерапією, бути суттєво різними у жінок у віці до 35 років, у порівнянні з 35–40-річними і старшими 40 років. Повне припинення функції яєчників і абсолютне безпліддя настає частіше у жінок старшого віку [19,9,20].

Більшість хіміотерапевтичних препаратів можуть бути класифіковані як алкілюючі агенти, рослинні алкалоїди, протипухлинні антибіотики, антиметаболіти, інгібітори топоізомерази та інші. Хіміотерапевтичні препарати часто використовуються в комбінації, отже, важко оцінити ризик ПНЯ в кожного окремого агента. Є кілька повідомлень, що дозволяють зробити висновок, що алкілюючі агенти, цисплатин і адриаміцин є одними з найбільш токсичних речовин, в той час як 5-фторурацил, метотрексат, дакціноміцин, блеоміцин, вінбластин і меркаптопурин є одними з найменш токсичних [21,22]. Алкілюючі агенти, які не цикл-специфічні і діють на проліферуючі клітини на всіх стадіях, можуть пошкоджувати ооцити і, можливо, пременопаузальні клітини премордальних фолікулів. Це може викликати порушення фолікулярного дозрівання або виснаження премордальних фолікулів, або і те і інше, і в результаті приводити до тимчасової або постійної аменореї [9,23,24]. Є повідомлення, що у 10 %–33 % пацієнтів з раком молочної залози, які отримували один цикл ЦПФ-терапії, наступила аменорея. Цей показник збільшився до 33 %–81 % після шести циклів лікування (сумарна доза циклофосфаміду: 8400 мг/м²) і до 61% - 95% після 12 циклів (кумулятивна доза циклофосфаміду: 16800 мг/м²) [24,25]. Є повідомлення, що сумарна доза та інтенсивність дози були безпосередньо пов'язані з частотою ПНЯ, у той час як тривалість лікування була постійною.

Гонадотропін-релізінг гормон (ГнРГ), також відомий як релізінг гормон лютеїнізуючого гормону, є пептидним гормоном, відповідальним за звільнення гонадотропінів: фолікулостимулюючого (ФСГ) і лю-

теїнізуючого гормону (ЛГ). ГнРГ синтезується і звільняється з гіпоталамуса, і передається в гіпофіз, де він активує ГнРГ-рецептори і стимулює синтез і секрецію ЛГ та ФСГ. Активність ГнРГ, що відповідає за репродуктивну функцію, є дуже низькою в дитинстві і активізується в період статевого дозрівання. Частота імпульсів змінюється протягом менструального циклу. Низькі частоти ГнРГ-імпульсів призводять до стимуляції ФСГ, в той час як високі частоти імпульсів ГнРГ стимулюють звільнення ЛГ.

ГнРГ аналоги – синтетичні пептидні препарати, модельовані за зразком ГнРГ, розроблені для взаємодії з рецепторами ГнРГ і регуляції звільнення гонадотропінів. Два типи аналогів були розроблені: агоністи ГнРГ та антагоністи ГнРГ.

Агоністи ГнРГ не розпадаються швидко і не дисоціюють з ГнРГ-рецептором швидко. Як результат, вони викликають початкове збільшення ФСГ і ЛГ секреції, а потім глибокий гіпогонадізм через зниження функції рецепторів [26,27]. Антагоністи ГнРГ є похідними природного ГнРГ-декапептида з декількома амінокислотними замінами. Конкуруючи з ГнРГ за його рецептор, антагоністи ГнРГ зменшують або блокують дію ГнРГ, щоб припинити вихід ФСГ і ЛГ протягом декількох годин [26,27,28]. Тим не менше, їх дія недовговічна, з поверненням ендogenousного ФСГ і ЛГ рівня через близько 40 годин після припинення введення ГнРГ-антагоністів. Тому для підтримки ефекту необхідні щоденні їх ін'єкції. Побічні ефекти ГнРГ аналогів – ознаки гіпоестрогенемії, в тому числі припливи, головні болі і втрата кісткової маси.

Запропоновано декілька гіпотетичних механізмів дії аналогів ГнРГ:

1. Зниження рівня гонадотропінів, для створення пременопаузального гормонального середовища, і таким чином оберігання премордальних фолікулів від дозрівання і, отже зменшення числа фолікулів, які є більш уразливими до хіміотерапії [21].
2. Зниження матково-яєчничкової перфузії, в результаті чого знижується вплив на яєчники хіміотерапевтичних препаратів [29,30].
3. Пряма активація рецепторів ГнРГ на яєчниках [29,30].
4. Активація статевих антиапоптозних молекул, таких як сфінгозин-1-фосфат [29].
5. Захист недиференційованих герміногенних стовбурових клітин [29]

У підлітків і молодих людей, які отримують хіміотерапевтичні препарати, ПНЯ викликає симптоми дефіциту естрогенів і зниження фертильності, таким чином суттєво впливаючи на якість життя і почуття власної гідності. Аналоги ГнРГ - легко доступні препарати, введення їх просте і має небагато побічних ефектів. Можливість запровадження ад'ювантної терапії аналогами ГнРГ може звести до мінімуму пошкодження яєчників, заподіяне успішною в іншому сенсі хіміотерапією. Це може бути перспективним клінічним вирішенням проблеми.

Для вивчення захисного впливу аналогів ГнРГ на яєчники були проведені дослідження на тваринах [31]. Агоністи ГнРГ виявилися ефективними для захисту мишей-самців від уражень статевих клітин, викликаних циклофосфамідом. Є повідомлення, що агоністи ГнРГ запобігають фолікулярним втратам, викликаним хіміотерапією у щурів [32,33]. Було також встановле-

но, що агоністи ГнРГ захищають самок щурів від викликаного хіміотерапією зниження народжуваності шляхом збільшення частоти настання вагітностей і кількості імплантацій, тим самим зменшуючи необхідність повторного спаровування [34]. Проспективні дослідження, проведені у макак-резус показали, що агоністи ГнРГ захищають яєчники від циклофосфамід-індукованого uszkodження, значно зменшуючи число втрачених фолікулів [5].

В клінічних дослідженнях агоністи ГнРГ були використані для захисту яєчників від хіміотерапевтичного пошкодження в пременопаузі у хворих на рак молочної залози [35,36,37], гематологічних пацієнтів [38,39] та пацієнтів з аутоімунними захворюваннями [39].

Антагоністи ГнРГ приводили до зменшення пошкодження яєчників, викликаного циклофосфамідом у мишей [1] та виснаження примордіальних фолікулів в мишачої моделі [40]. Але іншими дослідниками вказуються дещо суперечливі результати, в яких антагоністи ГнРГ не здійснили захисного ефекту на яйники у щурів при лікуванні циклофосфамідом [41].

Поєднання ГнРГ антагоністів і агоністів було використано щоб викликати тривале і надійне пригнічення секреції гонадотропінів, що дозволяє розпочати хіміотерапію без зволікання [42]. Антагоністи ГнРГ можуть допомогти агоністам ГнРГ швидше досягти зниження секреції гонадотропінів у порівнянні з агоністами ГнРГ окремо [43,44].

Ми не знайшли ніяких досліджень для антагоністів ГнРГ поодиночі.

У проаналізованих дослідженнях брали до уваги первинні результати та вторинні наслідки. Первинні: 1. Менструації: наявність (нормальні чи олігоменорея) або відсутність менструації, з або без чітких доказів овуляції (підтверджується, наприклад, УЗД яєчників) 2. Вагітності – частота настання.

Вторинні наслідки 1. Наявність інших клінічних симптомів ПНЯ (вазомоторні симптоми) 2. УЗД яєчників (розмір яєчників, підрахунок фолікулів) 3. Рівень гормонів (ФСГ, ЛГ, естрадіол, інгібіни) 4. Вплив на протиракову ефективність (п'ятирічна виживаність). 5. Побічні ефекти (симптоми гіпоестрогенемії, такі як припливи, головні болі і остеопороз).

Три дослідження виявили, що відносна частота відновлення менструацій була майже в два рази вища у груп, що отримували внутрішньом'язово або підшкірно ГнРГ-агоністи у порівнянні з іншими групами, які отримували лише хіміотерапію [45,46,47]. Встановлено, що агоністи ГнРГ введені інтраназально не мали захисного впливу на менструальну функцію [48]. Відмічено, що внутрішньом'язове або підшкірне введення агоністів ГнРГ в два з половиною рази рідше призводить до ановуляції у порівнянні із застосуванням тільки хіміотерапії [45] та сприяє збільшенню частоти настання вагітностей в майбутньому [47].

Найбільш неоднозначно виглядають повідомлення про вплив агоністів ГнРГ на рівні гормонів – від констатації відсутності істотної різниці в рівнях ФСГ та ЛГ [47] до свідчень про захисний вплив агоністів у відношенні ФСГ, ЛГ та естрадіолу [46,49]. Співвідношення ФСГ/ЛГ зазвичай використовуються як маркер ПНЯ. Хоча високий рівень ФСГ, як правило, пов'язаний

з погіршенням функції яєчників, але має недостатню чутливість для визначення функції яєчників [47]. Дехто з дослідників не уточнюють рівні ФСГ і ЛГ, але заявляють, що середні рівні ФСГ і ЛГ були значно нижче в групах з агоністом ГнРГ через шість місяців після лікування [45].

Виявлено, що не було ніяких істотних відмінностей рівня інгібіну В та антимюлерового гормону у груп, що отримували агоністи ГнРГ з хіміотерапією та тільки хіміотерапію [47]. Інгібіни розглядаються як ранні маркери для тимчасового або передчасного згасання функції яєчників. Інгібін А виділяється домінуючим фолікулом і жовтим тілом, а інгібін В виділяється преантральними та малими антральними фолікулами, що розвиваються. Низький рівень інгібінів типовий для жінок в постменопаузі [50,51]. Рівні інгібінів можуть бути альтернативним показником ПНЯ, ніж рівні ЛГ та ФСГ, для яких є істотні циклічні зміни і мінливості серед пацієнтів.

Відновлення менструацій після АПХ можливе, але потрібен тривалий період спостереження, щоб встановити чи розвинеться ПНЯ згодом [11,7]. Тим не менш, більшість дослідників свідчать, що наступні менструації відновлюються менш ніж за рік.

В дослідженнях не вказуються побічні ефекти ін'єкцій ГнРГ, такі як вазомоторні симптоми, припливи, головні болі, порушення сну, пітливість, депресія, перепади настрою, або біль у місці ін'єкції. Ці прояви можливо є менш вираженими на фоні побічних ефектів хіміотерапії.

Оскільки прийом аналогів ГнРГ може призвести до зниження матково-яєчничової перфузії та експозиції яєчників для хіміотерапії, це може мати як позитивні так і негативні наслідки.

Проаналізовані дослідження не змогли уточнити чи призначення аналогів ГнРГ до або паралельно до хіміотерапії впливає на протипухлинний ефект хіміотерапії.

Хіміотерапевтичні засоби часто використовуються в комбінації і тому важко оцінити ризик ПНЯ для кожного препарату. Деякі доповідачі прийшли висновку, що алкілюючі агенти, цисплатин і адриаміцин є одними з найбільш токсичних речовин [21,22]. В дослідженнях вказуються препарати що є найбільш токсичними у відношенні функції яєчників, тривалістю лікування, як правило, більше шести курсів, і вводились препарати, як правило, внутрішньовенно. Однак, не було можливо отримати розуміння співвідношення ефектів аналогів ГнРГ і схеми лікування у відношенні кумулятивної дози, інтенсивності дози, тривалості і шляху введення.

Було показано, що ультразвуковий підрахунок кількості антральних фолікулів є кращим методом оцінки оваріального резерву [52]. Виявлено, що не було ніяких істотних відмінностей в ультразвуковій кількості антральних фолікулів між групами ГнРГ і хіміотерапії та хіміотерапії окремо [47]

ВИСНОВОК. Таким чином призначення агоністів ГнРГ слід розглядати для практики у жінок репродуктивного віку, що отримують хіміотерапію. Внутрішньом'язове і підшкірне введення ГнРГ аналогів є ефективним для захисту яєчників під час хіміотерапії з точки зору відновлення менструацій. Недостатньо даних для

свідчень на користь захисної дії агоністів ГнРГ стосовно подальшої фертильності.

Надалі має бути вивчений захисний ефект аналогів ГнРГ при проведенні хіміотерапії різних вікових груп

і з різними схемами хіміотерапії. Крім того, дослідження повинні бути більш тривалими для вивчення фертильності, протипухлинної ефективності при комбінації хіміотерапії та ГнРГ.

ЛІТЕРАТУРА

1. Meiorow D Subclinical depletion of primordial follicular reserve in mice treated with cyclophosphamide: clinical importance and proposed accurate investigative tool / Meiorow D, Lewis H, Nugent D, Epstein M. // *Human Reproduction* 1999;14:1903–7.
2. Koyama H Cyclophosphamide-induced ovarian failure and its therapeutic significance in patients with breast cancer / Koyama H, Wada T, Nishizawa Y, Iwanaga T, Aoki Y. // *Cancer* 1977;39:1403–9.
3. Warne GL Cyclophosphamide-induced ovarian failure / Warne GL, Fairley KF, Hobbs JB, Martin FI // *New England Journal of Medicine* 1973;289:1159–62.
4. Ataya K Chemotherapy-induced premature ovarian failure: mechanisms and prevention. / Ataya K, Moghissi K. // *Steroids* 1989; 54:607–26.
5. Ataya K Luteinizing hormone-releasing hormone agonist inhibits cyclophosphamide-induced ovarian follicular depletion in rhesus monkeys / Ataya K, Rao LV, Lawrence E, Kimmel R. // *Biology of Reproduction* 1995;52:365–72.
6. Blumenfeld Z Prevention of irreversible chemotherapy-induced ovarian damage in young women with lymphoma by a gonadotrophin-releasing hormone agonist in parallel to chemotherapy / Blumenfeld Z, Avivi I, Linn S, Epelbaum R, Ben-Shahar M, Haim N. // *Human Reproduction* 1996;11(8):1620–6.
7. Lutchman Singh K Fertility in female cancer survivors: pathophysiology, preservation and the role of ovarian reserve testing / Lutchman Singh K, Davies M, Chatterjee R. // *Human Reproduction Update* 2005;11:69–89.
8. Meiorow D The effects of radiotherapy and chemotherapy on female reproduction. / Meiorow D, Nugent D // *Human Reproduction Update* 2001;7:535–43.
9. Bines J. Ovarian function in premenopausal women treated with adjuvant chemotherapy for breast cancer / Bines J, Oleske DM, Cobleigh MA. // *Journal of Clinical Oncology* 1996;14: 1718–29.
10. Larsen EC Reduced ovarian function in long-term survivors of radiation- and chemotherapy-treated childhood cancer / Larsen EC, Muller J, Schmiegelow K, Rechnitzer C, Andersen AN. // *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2003;88(11):5307–14.
11. Byrne J Early menopause in long-term survivors of cancer during adolescence. / Byrne J, Fears TR, Gail MH, Pee D, Connelly RR, Austin DF, et al. // *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1992;166:788–93.
12. Ortin TT Gonadal status and reproductive function following treatment for Hodgkin's disease in childhood: the Standard experience. / Ortin TT, Shostak CA, Donaldson SS. // *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 1990;19: 873–80.
13. Chiarelli AM Early menopause and infertility in females after treatment for childhood cancer diagnosed in 1964–1988 in Ontario, Canada. / Chiarelli AM, Marrett LD, Darlington G. // *American Journal of Epidemiology* 1999;150:245–54.
14. Tangir J Reproductive function after conservative surgery and chemotherapy for malignant germ cell tumors of the ovary. / Tangir J, Zelterman D, Ma W, Schwartz PE. // *Obstetric and Gynecology* 2003;101:251–7.
15. Chapman RM Cytotoxic induced ovarian failure in women with Hodgkin's disease. / Chapman RM, Sutcliffe SB, Malpas JS. // *JAMA* 1979;242:1877–81.
16. Goodwin PJ Risk of menopause during the first year after breast cancer diagnosis. / Goodwin PJ, Ennis M, Pritchard KI, Trudeau M, Hood N. // *Journal of Clinical Oncology* 1999;17:2365–70.
17. Kreuser ED Reproductive and endocrine gonadal capacity in patients treated with COPP chemotherapy for Hodgkin's disease. / Kreuser ED, Xiros N, Hetzel WD, Heimpel H. // *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology* 1987;113: 260–6.
18. Rivkees SA. The relationship of gonadal activity and chemotherapy-induced gonadal damage. / Rivkees SA, Crawford JD // *JAMA* 1988;259:2123–5.
19. Behringer K, Breuer K, Reineke T, May M, Nogova L, Klimm B, et al. A report from the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. Secondary amenorrhea after Hodgkin's lymphoma is influenced by age at treatment, stage of disease, chemotherapy regimen and the use of oral contraceptives during therapy. *Journal of Clinical Oncology* 2005;23:7555–64.
20. Moore HC. Following treatment for breast cancer. The incidence of treatment-related amenorrhea is related to patient age and to the treatment regimen. *Current Oncology Reports* 2000;2:587–93.
21. Blumenfeld Z Preservation of fertility and ovarian function and minimizing chemotherapy-induced gonadotoxicity in young women. / Blumenfeld Z, Avivi I, Ritter M, Rowe JM. // *Journal of the Society for Gynecologic Investigation* 1999;6: 229–39.
22. Falcone T Fertility preservation and pregnancy outcome after malignancy. / Falcone T, Bedaiwy MA. // *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology* 2005;17:21–6.
23. Sobrinho LG, Levine RA, DeConti RC. Amenorrhea in patients with Hodgkin's disease treated with antineoplastic agents. *American Journal of Obstetric and Gynecology* 1971;109:135–9.
24. Goldhirsch A, Gelber RD, Castiglione M. The magnitude of endocrine of adjuvant chemotherapy for premenopausal breast cancer patients. *Annals of Oncology* 1990;1:183–8.
25. Brincker H Evidence of castration mediate effect of adjuvant cytotoxic chemotherapy in premenopausal breast cancer. / Brincker H, Rose C, Rank F, Mouridsen HT, Jakobsen A, Dombrowsky P, et al. // *Journal of Clinical Oncology* 1987;5:1771–8.
26. Couzinet B, Lahlou N, Thomas G, Thalabard JC, Bouchard P, Roger M, et al. Effects of gonadotrophin releasing hormone antagonist and agonist on the pulsatile release of gonadotrophins and alpha-subunit in postmenopausal women. *Clinical Endocrinology* 1991;34:477–83.
27. Matikainen T Differing responses of plasma bioactive and immunoreactive follicle-stimulating hormone antagonist and agonist treatments in postmenopausal women. / Matikainen T, Ding YQ, Vergara M, Huhtaniemi I, Couzinet B, Schaison G. // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1992;75:820–5.
28. Rabinovici J Endocrine effects and pharmacokinetic characteristics of a potent new gonadotropin-releasing hormone

- antagonist (Ganirelix) with minimal histamine-releasing properties: studies in postmenopausal women. / Rabinovici J, Rothman P, Monroe SE, Nerenberg C, Jaffe RB. // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1992;75:1220–5.
29. Blumenfeld Z. How to preserve fertility in young women exposed to chemotherapy? The role of GnRH agonist co-treatment in addition to cryopreservation of embryos, oocytes, or ovaries. *The Oncologist* 2007;12:1044–54.
30. Imai A Direct protection by a gonadotropin-releasing hormone analog from doxorubicin-induced granulosa cell damage. / Imai A, Sugiyama M, Furui T, Tamaya T, Ohno T. // *Gynecologic and Obstetric Investigation* 2007;63:102–6.
31. Glode LM, Robinson J, Gould SF. Protection from cyclophosphamide-induced testicular damage with an analogue of gonadotropin-releasing hormone. *Lancet* 1981; 1:1132–4.
32. Ataya M A luteinizing hormone-releasing hormone agonist for the prevention of chemotherapy-induced ovarian follicular loss in rats. / Ataya M, McKanna JA, Weintraub AM, Clark MR, LeMaire WJ. // *Cancer Research* 1985;45:3651–6.
33. Bokser L Protective effects of DTrp6- luteinising hormone-releasing hormone microcapsules against cyclophosphamide-induced gonadotoxicity in female rats. / Bokser L, Szende B, Schally AV. // *British Journal of Cancer* 1990;61:861–5.
34. Ataya K Reproductive performance of female rats treated with cyclophosphamide and/or LHRH agonist. / Ataya K, Ramahi-Ataya A. // *Reproductive Toxicology* 1993;7:229–35.
35. Del Mastro L Prevention of chemotherapy-induced menopause by temporary ovarian suppression with goserelin in young, early breast cancer patients. / Del Mastro L, Catzeddu T, Boni L, Bell C, Sertoli MR, Bighin C, et al. // *Annals of Oncology* 2006;17(1):74–8.
36. Recchia F, Saggio G, Amiconi G, Di Blasio A, Cesta A, Candeloro G, et al. Gonadotropin-releasing hormone analogues added to adjuvant chemotherapy protect ovarian function and improve clinical outcomes in young women with early breast carcinoma. *Cancer* 2006;106(3):514–23.
37. Urruticochea A Ovarian protection with goserelin during adjuvant chemotherapy for pre-menopausal women with early breast cancer (EBC). / Urruticochea A, Arnedos M, Walsh G, Dowsett M, Smith I. // *Breast Cancer Research and Treatment* 2008; 110(3):411–6.
38. Blumenfeld Z, Avivi I, Eckman A, Epelbaum Rowe JM, Dann EJ. Gonadotropin-releasing hormone agonist decreases chemotherapy-induced gonadotoxicity and premature ovarian failure in young female patients with Hodgkin lymphoma. *Fertility and Sterility* 2008;89:166–73.
39. Huser M Prevention of ovarian function damage by a GnRH analogue during chemotherapy in Hodgkin lymphoma patients. / Huser M, Crha I, Ventruba P, Hudecek R, Zakova J, Smardova L, et al. // *Human Reproduction* 2008;23:863–8.
39. Somers EC, Marder W, Christman GM, Ognenovski V, McCune WJ. Use of a gonadotropin-releasing hormone analog for protection against premature ovarian failure during cyclophosphamide therapy in women with severe lupus. *Arthritis and Rheumatism* 2005;52:2761–7.
40. Danforth DR, Arbogast LK, Friedman CI. Acute depletion of murine primordial follicle reserve by gonadotropin-releasing hormone antagonists. *Fertility and Sterility* 2005; 83:1333–8.
41. Peng P Effects of gonadotropin releasing hormone analogues on chemotherapy-induced ovarian function damage in rats. / Peng P, Yang DZ, Zheng CY, Mo YQ, He YM, Zhang QX. // *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2007;42:546–50.
42. Mardesic T Mardesic T, Snajderova M, Sramkova L, Keslova P, Sedlacek P, Stary J. Protocol combining GnRH agonists and GnRH antagonists for rapid suppression and prevention of gonadal damage during cytotoxic therapy. *European Journal of Gynaecological Oncology* 2004;25: 90–2.
43. Blumenfeld Z, Avivi I, Eckman A, Epelbaum R, Rowe JM, Dann EJ. Gonadotropin releasing hormone agonist decreases chemotherapy induced gonadotoxicity and premature ovarian failure in young female patients with Hodgkin lymphoma. *Fertility and Sterility* 2008;89:166–73.
44. Blumenfeld Z GnRH-analogues and oral contraceptives for fertility preservation in women during chemotherapy. / Blumenfeld Z, Von Wolff M. // *Human Reproduction Update* 2008;14: 543–52.
45. Badawy A Gonadotropin-releasing hormone agonists for prevention of chemotherapy-induced ovarian damage: prospective randomized study. / Badawy A, Elnashar A, El-Ashry M, Shahat M. // *Fertility and Sterility* 2009;91:694–7.
46. Gilanni MM Ovarian preservation with gonadotropin-releasing hormone analog during chemotherapy. / Gilanni MM, Hasanzadeh M, Ghaemmaghami F, Ramazanzadeh F. // *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology* 2007;3:79–83.
47. Giuseppe L Ovarian function after cancer treatment in young women affected by Hodgkin disease (HD). / Giuseppe L, Attilio G, Edoardo DN, Loredana G, Cristina L, Vincenzo L. // *Hematology* 2007;12:141–7.
48. Waxman JH Failure to preserve fertility in patients with Hodgkin's disease. / Waxman JH, Ahmed R, Smith D, Wrigley PFM, Gregory W, Shalet S, et al. // *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* 1987;19:159–62.
49. Пылова И.В. Эффективность защиты яичников при проведении химиотерапии у женщин с лимфомой Ходжкина / Пылова И.В., Р.Г. Шмаков, Е.А. Демина, Н.В. Любимова, В.П. Сметник, Т.Е. Самойлова, Е.Е. Махова // *Акушерство и гинекология* 2011; 7-1:40–46
50. De Koning CH Elevated FSH concentrations in imminent ovarian failure are associated with higher FSH and LH pulse amplitude and response to GnRH. / De Koning CH, Popp-Snijders C, Schoemaker J, Lambalk CB. // *Human Reproduction* 2000;15(7):1452–6.
51. Luborsky J Ovarian antibodies, FSH and inhibin B: Independent markers associated with unexplained infertility. / Luborsky J, Llanes B, Roussev R, Coulam C. // *Human Reproduction* 2000;15(5):1046–51.
52. Hendriks DJ Antral follicle count in the prediction of poor ovarian response and pregnancy after in vitro fertilization: a metaanalysis and comparison with basal follicle-stimulating hormone level. / Hendriks DJ, Mol BW, Bancsi LF, Te Velde ER, Broekmans FJ. // *Fertility and Sterility* 2005;83(2):291–330.

Отримано 28.02.2013