

УДК (615.549.19:543)616-08:616-003.93]576.31:612.4/.6

DOI: 10.36604/1998-5029-2021-80-138-149

ВЛИЯНИЕ ЦИКЛОВОЙ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ НА МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПОЛОВЫХ ЖЕЛЁЗ

Э.Э.Абрамкин, И.Ю.Макаров, Н.В.Меньщикова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 95

РЕЗЮМЕ. Цель. Проведён анализ научных публикаций по вопросам лечения злокачественных новообразований, влияния противоопухолевой терапии на морфофункциональное состояние половых желёз. **Результаты.** Лечение злокачественных новообразований часто сопровождается побочными эффектами, напрямую зависящими от возраста пациента, типа рака, схемы лечения и доз, что выдвинуло новую актуальную проблему – состояние здоровья и качество жизни в период ремиссии онкозаболевания или после излечения от него. Так, цитостатически индуцированное поражение яичек приводит к нарушению репродуктивной функции мужчин на «предтестикулярном» (центральная и периферическая нервная система, гипофиз), «тестикулярном» (гонады), «посттестикулярном» (эпидидимисы и др. органы мочеполовой системы, участвующие в спермогенезе) уровнях репродуктивной системы, что особенно актуально на фоне резко снижающейся фертильности современной мужской популяции. Соответственно, понимание закономерностей процессов репаративной регенерации повреждённых тканей важно для разработки реабилитационных программ, сохранение репродуктивной функции и качества жизни у пациентов, перенёсших цитостатическую терапию, особенно у лиц молодого возраста. **Заключение.** Литературный обзор охватывает эпидемиологические и экспериментальные данные о последствиях воздействия химиотерапии на сперматогенез.

Ключевые слова: онкозаболевания, цитостатики, органы мочеполовой системы, гонады, репродуктивная функция, репаративная регенерация.

THE EFFECT OF CYCLIC POLYCHEMOTHERAPY ON THE MORPHOFUNCTIONAL STATE OF THE GONADS

E.E.Abramkin, I.Yu.Makarov, N.V.Menshchikova

Amur State Medical Academy, 95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

SUMMARY. Aim. The analysis of scientific publications on the treatment of malignant neoplasms, the effect of antitumor therapy on the morphofunctional state of the gonads is carried out. **Results.** Treatment of malignant neoplasms is often accompanied by side effects that directly depend on the patient's age, type of cancer, treatment regimen and doses, which has put forward a new urgent problem – the state of health and quality of life during remission of cancer or after recovery from it. Thus, cytostatically induced testicular damage leads to reproductive dysfunction in men on the “pre-testicular” (central nervous system and the peripheral nervous system, pituitary gland), “testicular” (gonads), “post-testicular” (epididymis, etc. organs of the genitourinary system involved in spermatogenesis) levels of the reproductive system, which is especially important against the background of a sharply declining fertility of the modern male population. Accordingly, understanding the regularities of the processes of reparative regeneration of damaged tissues is important for the development of rehabilitation programs, the preservation of reproductive function and quality of life in patients who have undergone cytostatic therapy, especially in young people. **Conclusion.** The literature review covers epidemiological and experimental data on the effects of chemotherapy on spermatogenesis.

Контактная информация

Эдуард Эдуардович Абрамкин, аспирант, кафедра патологической анатомии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Горького, 95. E-mail: Eduard_Abramkin@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Eduard E. Abramkin, Postgraduate Student, Department of Pathology, Amur State Medical Academy, 95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: Eduard_Abramkin@mail.ru

Для цитирования:

Абрамкин Э.Э., Макаров И.Ю., Меньщикова Н.В. Влияние цикловой полихимиотерапии на морфофункциональное состояние половых желёз // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2021. Вып.80. С.138–149. DOI: 10.36604/1998-5029-2021-80-138-149

For citation:

Abramkin E.E., Makarov I.Yu., Menshchikova N.V. The effect of cyclic polychemotherapy on the morphofunctional state of the gonads. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2021; (80):138–149 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2021-80-138-149

Key words: oncological diseases, cytostatics, organs of the genitourinary system, gonads, reproductive function, reparative regeneration.

За последние годы отмечается увеличение частоты заболеваемости онкологическими новообразованиями, как среди взрослых, так и среди детей. Согласно статистике ФГБУ «НМИЦ Радиологии» Минздрава России, в 2017 году по стране зафиксировано 3,63 млн случаев онкологических заболеваний, в 2018 году – 3,76 млн онкобольных, в 2019 году было выявлено 640 тыс. новых случаев злокачественных новообразований, ввиду чего общая численность состоящих на учёте у онкологов составила 3,92 млн пациентов. Заболеваемость раком у женского населения России приходится в первую очередь на опухолевые новообразования молочных желёз. Многие это связывают с высокой чувствительностью молочной железы к эстрогену. У мужского населения больший процент приходится на бронхиальные онкологические заболевания. В первую очередь это связано с наследственностью, возрастом, курением и экологией. Вторыми по значимости являются злокачественные новообразования желудочно-кишечного тракта. По данным официальной российской статистики, за период с 2014 по 2019 гг. «грубый» показатель заболеваемости вырос с 388,9 до 442,9 [1].

По данным 153 регистров злокачественных новообразований в 62 странах, заболеваемость у мужчин выше, чем у женщин. Расчётные данные для человечества среди европейского населения в возрастной категории 0-85 лет, свидетельствуют о том, что порядка 55% злокачественных новообразований приходится на мужской пол, оставшиеся 45 – на женский [2].

К сожалению, возросла и детская заболеваемость. Ежегодно у детей до восемнадцатилетнего возраста выявляют до 20 тыс. случаев рака, причём, если обратить внимание на возрастную категорию 1-5 лет, то на них приходится порядка 15 тыс. случаев. Так в детском возрасте наибольшая частота онкологических заболеваний приходится на лимфобластный лейкоз и равна 29%, следом расположились опухоли центральной нервной системы – 23%, лимфомы – 12% [3].

Однако на сегодняшний день уже доказана возможность излечения большинства злокачественных новообразований, посредством внедрения зарекомендовавших себя противоопухолевых схем лечения, включающих сочетание препаратов с различным токсическим эффектом и механизмом действия: стероидные гормоны, антиметаболиты, противоопухолевые антибиотики, цитостатики. Прорыв, совершенный в качестве диагностики и лечения злокачественных новообразований, привёл к началу терапии на ранних сроках, а также к уменьшению смертности населения от онкологических процессов. Так, например, в 2000 году смертность в России составила 13,4% от общего количества больных онкологическими заболеваниями. А в 2019 году смертность от он-

кологии значительно снизилась и составила 8,9%, но всё так же продолжает занимать вторую строчку в статистике смертности населения в России. И всё же несмотря на снижение смертности населения, современные противоопухолевые препараты отличаются высокой степенью агрессивности, ведь воздействие, оказываемое препаратами данной категории, оказывается не только на участки малигнизации, но и на здоровые ткани. Это связано с тем, что механизм действия противоопухолевых препаратов направлен на блокировку быстрого роста и деления опухолевых клеток. Кроме опухолевых клеток происходит повреждение клеток слизистых оболочек полости рта и желудочно-кишечного тракта, костного мозга, репродуктивной системы и волосяных фолликулов, кроме этого, возможно повреждение практически всех нормальных структур организма.

Таким образом, улучшение качества жизни людей, излечившихся от злокачественного новообразования, становится одной из главных проблем общественного здравоохранения. Токсичность, связанная с применением полихимиотерапии, способна вызывать поздние и долгосрочные побочные эффекты, одним из которых является бесплодие.

Яички выполняют две основные функции: экзокринную – через производство сперматозоидов в семенных канальцах и эндокринную – через секрецию тестостерона клетками Лейдига в интерстициальном компартменте. Таким образом, яичко делится на два взаимосвязанных компартмента: семенные канальцы – место сперматогенеза, и интерстициальную ткань, содержащую клетки Лейдига и кровеносные капилляры [4]. Сперматогенез – процесс деления и дифференцировки клеток, приводящий к образованию сперматозоидов от периода полового созревания, до старения. Данный процесс происходит внутри семенных канальцев в яичке, которые состоят из клеток Сертоли и зародышевых клеток. Весь процесс можно разделить на 4 стадии 1) стадия деления, 2) стадия роста, 3) стадия созревания и 4) стадия формирования. Продолжительность сперматогенеза различна в зависимости от вида: для человека потребуется 74 дня, для крыс – 52 дня [5].

Сперматогониальные стволовые клетки (ССК) обеспечивают непрерывное производство сперматозоидов и поддерживают сперматогенез. Известно, что в семенных канальцах клетки Сертоли поддерживают тесное взаимодействие с ССК и образуют соответствующее микроокружение – так называемую «нишу», необходимую для их самообновления и дифференцировки. Фактически, в младенчестве клетки Сертоли активно пролиферируют, что делает их потенциальной мишенью токсического действия противоопухолевой терапии. Крысы и мыши являются наиболее часто используемыми животными моделями для изучения го-

надотоксичности химиотерапевтических препаратов [6].

Детский возраст часто рассматривают как наиболее спокойный период развития яичек, способствующий защите гонад от неблагоприятного воздействия химиотерапии. Таким образом, имеется мало данных о влиянии химиотерапии в детском возрасте на функции гонад, большинство из них выведено из исследований взрослых. Однако в гонадах в препубертатный период постепенно активируются функции, это связано с увеличением объёма яичек, пролиферацией незрелых клеток Сертоли и увеличением клеток Лейдига. Успешное установление этих физиологических изменений влияет на развитие гонад в пубертатный период, а, следовательно, и на возможность продолжения рода взрослого. Следует отметить, что большинство исследований в данном обзоре, определяет влияние химиотерапии как на мальчиков в препубертатном периоде, так и на подростков, достигших постпубертатного периода.

Бесплодие, наблюдаемое на фоне гонадотоксического действия полихимиотерапии, применяемой для лечения злокачественных новообразований, может быть результатом прямого повреждения половых клеток или косвенного повреждения эндокринного и паракринного контроля соматических клеток [7]. Фактически, в младенчестве клетки Сертоли активно пролиферируют, что делает их потенциальной мишенью токсического воздействия алкилирующих препаратов, входящих в схему лечения злокачественных новообразований у детей [8]. Мало данных о долгосрочном воздействии химиотерапии в детском возрасте на клетки Сертоли. В. Bar-Shira Maymon et al. в 2004 году своим исследованием продемонстрировали наличие незрелых клеток Сертоли (экспрессивный цитокератин-18 обычно отсутствует после полового созревания) у мужчин с азооспермией, прошедших химиотерапию в возрасте 13 лет [9]. Кроме того, N.J. van Casteren et al. [10] и J.H. Brämwig et al. [11] отметили, что снижение количества сперматозоидов, которое можно обнаружить у мужчин, перенёсших онкологию в детском возрасте, было системно связано с повышением уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), косвенно отражающего изменения клеток Сертоли. Исследования *in vitro* с использованием семенников крыс в препубертатном периоде, не показали влияния на количество клеток Сертоли после 48-часового воздействия доксорубицина, цисплатина или циклофосамида.

F. Aslani et al. в своем исследовании выявили устойчивость к гибели клеток Сертоли, выделенных из крыс, находящихся в препубертатном периоде, после 24-часового воздействия цисплатина и этопозида *in vitro* [12]. Выживаемость клеток Сертоли можно объяснить механизмом ингибирования апоптоза и аутофагии. Однако повышенный окислительный стресс был измерен в незрелой клеточной линии Сертоли (Ser-W3) после воздействия доксорубицина [13]. Более того, введение

ингибитора ДНК – топоизомеразы II приводило к морфологическим и ядерным изменениям – вакуолизации цитоплазмы и аномальной конденсации хроматина [14]. Дисфункция клеток Сертоли наблюдалась после воздействия химиотерапевтических препаратов *in vivo* со сниженной продукцией андрогенсвязывающего белка и трансферрина – двух белков, участвующих в регуляции сперматогенеза [15]. Несмотря на их важную роль в поддержании сперматогенеза и ниши ССК, мало внимания уделялось миоидным клеткам и клеткам Лейдига, также ни одно исследование не было сосредоточено на макрофагах. Насколько известно, только в одном экспериментальном исследовании в 2009 году M. Nurmio et al. изучили перитубулярные миоидные клетки и было продемонстрировано, что воздействие доксорубицина *in vitro* не повлияло на пролиферацию миоидных клеток в тестикулярной ткани крыс [16].

Ряд исследований, проведённых в 1990, 1996 и 2001 годах показывают, что функция клеток Лейдига у людей, перенёсших злокачественное новообразование в детском возрасте, нарушена [11, 17, 18]. У ряда пациентов наблюдалось небольшое снижение уровня тестостерона и значительное повышение уровня лютеинизирующего гормона (ЛГ) в плазме крови вследствие усиленного ответа ЛГ на гонадотропин-релизинг-гормон для компенсации дисфункции клеток Лейдига [19]. S. Isaksson et al. установлено негативное влияние химиотерапии на эндокринную функцию гонад [20]. Действительно, дети, пережившие злокачественное новообразование, имеют повышенный риск гипогонадизма по сравнению с общей популяцией. Оценка риска гипогонадизма позволила бы улучшить уход за пациентами и обеспечить лучшую профилактику отдалённых осложнений андрогенного дефицита. Хотя у большинства детей, получавших лечение от онкологии, развиваются вторичные половые признаки и у данной категории людей наступает половое созревание, все же у ряда пациентов может наблюдаться дефицит половых гормонов, задержка наступления полового созревания и малый объём яичек, что предполагает потенциальное нарушение сперматогенеза в дополнение к эндокринной дисфункции яичек. В экспериментальных моделях на животных имеется мало данных о влиянии химиотерапии на клетки Лейдига. Никаких изменений функции и морфологии клеток Лейдига в допубертатном яичке после 48-часового воздействия доксорубицина *in vitro* не наблюдалось. Аналогичным образом, недавние данные показали, что плотность клеток Лейдига не изменялась после 24-часового воздействия *in vitro* цисплатина, циклофосамида и доксорубицина. Хотя никаких изменений в клетках Лейдига у грызунов в исследованиях *in vitro* не наблюдалось, повышение уровня ЛГ, обнаруженное у детей после перенесённой онкологии, может свидетельствовать об изменении клеток Лейдига, имеющиеся немногочисленные исследования в настоящее

время не позволяют сделать выводы о влиянии химиотерапии в детском возрасте на соматические клетки гонад. Влияние химиотерапии на сперматогенез и воздействие алкилирующих агентов на сперматоциты в детском возрасте было особенно связано с повреждениями яичек, характеризующимися только в канальцах клеток Сертоли, уменьшением диаметра канальцев и интерстициальным фиброзом. Более того, установлено длительное снижение пула ССК у пациентов в препубертатном периоде, получающих лечение от злокачественного новообразования, включая алкилирующие препараты, в виду чего риск бесплодия увеличивается с увеличением доли изменённых ССК. В большинстве случаев пул ССК не полностью истощается, а выжившие половые клетки позволяют восстановить сперматогенез. Аналогично, у взрослых крыс, получавших низкие дозы этопозида в препубертатном периоде (30-60 дневные крысы), масса яичек снижается, а ткани яичек демонстрируют серьёзные изменения, причём у 113-дневных крыс сохраняются только канальцы клеток Сертоли [21]. Следует отметить, что большинство данных, касательно токсического действия химиотерапии, основаны на экспериментальном исследовании, проведённом с 25-30 дневными крысами или 14-дневными мышами, соответствующими воздействию во время первой волны сперматогенеза. Очень мало данных имеется о влиянии введения химиотерапии до вступления в мейоз (до 7-8 дня у мыши и около 12 дня у крысы). Таким образом, истощение сперматогонии, характеризующееся только канальцами клеток Сертоли, наблюдалось в тестикулярной ткани 5-дневной мыши, культивированной *in vitro* после воздействия метаболита иринотекана SN38. При тех же условиях культивирования сообщалось о значительной потере ССК после воздействия циклофосфида, винкристина и доксорубина в концентрациях, используемых у человека. Два исследования *in vivo* показали, что ингибиторы тирозинкиназы, такие как мезилат иматиниба, при введении в ранний постнатальный период у грызунов ухудшают формирование пула ССК и снижают пролиферацию сперматогоний типа А. Действительно, это лечение, используемое в качестве первой линии терапии хронического миелолейкоза и желудочно-кишечных стромальных опухолей, ингибирует активность рецептора β -фактора роста тромбоцитов, который играет важную роль в пролиферации и миграции гоноцитов, что является важным шагом для поддержания их выживаемости и формирования пула ССК. Иматиниб не влияет ни на самообновление ССК, ни на их способность колонизировать семенные канальцы и инициировать сперматогенез, что может объяснить нормальное количество сперматозоидов, обнаруженных в эпидидимисе подвергшихся воздействию животных после 11-недельного периода восстановления. Кроме того, анализ DNA-comet assay подчеркивает увеличение разрывов ДНК в клеточной линии с характеристиками ССК после воздействия

доксорубина, который, как считается, имеет умеренный риск для фертильности [22]. Аналогично, кратковременное воздействие химиотерапевтических препаратов, таких как блеомицин, этопозид, доксорубин, цисплатин и циклофосфамид приводит к повреждению ДНК (увеличению экспрессии γ -H2AX) в сперматогонии клеточной линии мыши C18-4 и в культуре препубертатной ткани яичек мышей через 48 и 16 часов, соответственно [23]. На самом деле повреждение ДНК теломер, связанное с ингибированием активности теломеразы, было доказано в клеточной линии C18-4, подвергнутой воздействию цисплатина или циклофосфида. Поскольку эти структуры имеют решающее значение для генетической стабильности, их дисфункция может повлиять на наиболее дифференцированные типы половых клеток и способствовать бесплодию. Более того, накопление повреждений ДНК после введения *in vivo* низкой дозы этопозида препубертатным крысам может привести к активации апоптотического пути и снижению количества первично дифференцированных сперматогоний и сперматоцитов [24]. Кроме того, была выдвинута гипотеза, что нерепарированное повреждение ДНК в ССК, возникающее после воздействия химиотерапии в препубертатный период (т.е. 30-дневный у крыс), может сохраняться в сперматогонии на протяжении всех циклов сперматогенеза и, следовательно, может влиять на качество спермы [25].

Успешное завершение фаз сперматогенеза зависит, в частности, от нормального эндокринного баланса. У мужчин с онкологическим анамнезом оценка функции яичек достигается путем определения уровня гормонов ФСГ, ЛГ и тестостерона в образце крови [26]. Эти биомаркеры были измерены для оценки повреждения яичек в результате лечения рака, особенно в тех случаях, когда анализ спермы был невозможен. В клинической практике измерение сывороточного тестостерона и ЛГ было использовано для оценки нарушения функции клеток Лейдига. Оценить функцию клеток Сертоли сложнее из-за отсутствия надежных измеримых биомаркеров. В большинстве случаев дисфункция клеток Сертоли вычитается из повышения уровня ФСГ, связанного со сперматогенной недостаточностью. Некоторые исследования предполагают, что для оценки используется соотношение ингибин/ФСГ, поскольку клетки Сертоли являются основным источником ингибина в яичке, и он может быть циркулирующим маркером функции клеток Сертоли. После химиотерапии у взрослых мужчин с гематологическими злокачественными новообразованиями наблюдается снижение ингибина В, связанное с повышением уровня ФСГ, что свидетельствует о повреждении клеток Сертоли и потере контроля ФСГ с отрицательной обратной связью [27]. Однако, трудно определить повреждение клеток Сертоли, используя только индекс ингибин/ФСГ, из-за тесного взаимодействия между гонадотропной осью и клетками Сертоли

и Лейдига. Поэтому было бы лучше оценить паттерн сывороточного ингибина/ФСГ в сочетании с другими гормональными факторами, такими как тестостерон и ЛГ.

Введение циклофосфида взрослым мышам приводит к нарушению экспрессии белка в клетках Сертоли. Этот алкилирующий агент, в частности, вызывает снижение продукции нейротрофического фактора глиальных клеток, участвующего в самообновлении ССК и дифференцировке сперматогоний. Кроме того, снижается экспрессия окклюдина, основного компонента плотных соединений, необходимого для функционирования гематоэнцефалического барьера, в то время как повышается экспрессия трансформирующего фактора роста $\beta 3$, нисходящего регулятора плотных соединений. Нарушение экспрессии белка в клетках Сертоли в результате воздействия химиотерапии может ухудшить сперматогенез [28]. Клетки Лейдига, секретирующие тестостерон, часто считались более устойчивыми к химиотерапии, чем зародышевые клетки и клетки Сертоли. Однако было показано, что функция клеток Лейдига может быть нарушена у перенёсших курсовую полихимиотерапию, связано это с повышением уровня ЛГ в крови и низкой или нормальной концентрацией тестостерона. Более того, в 1983 году B.Setchell & K.Galil была выдвинута гипотеза, что изменение семенного эпителия может привести к уменьшению объема яичек и кровотока и, следовательно, ограничению уровня тестостерона, покидающего яичко [29]. Это снижение кровотока может быть компенсировано клетками Лейдига путем увеличения внутриклеточной концентрации тестостерона. Кроме того, снижение артериального кровотока приводит к нарушению паракринного контроля клеток Лейдига и снижению стимулирующего ответа на ЛГ. В яичках взрослых крыс было обнаружено, что химиотерапия блеомицином, этопозидом и цисплатином (ВЕР) индуцирует состояние окислительного стресса, гиперплазию клеток Лейдига и ингибирование транскрипции генов, кодирующих стероидогенные ферменты.

Снижение экспрессии гена CYP19A1 (фермента, участвующего в превращении тестостерона в эстрон и эстрадиол), связанное с увеличением популяции клеток Лейдига, может объяснить низкий/нормальный уровень тестостерона. Как и в препубертатном яичке, данные о влиянии химиотерапии на соматические клетки в основном ограничены клетками Сертоли и Лейдига. Ни в одном исследовании не изучалось влияние противоопухолевой терапии на макрофаги, несмотря на их роль «хранителей фертильности» [30].

Лечение рака у детей обычно содержит алкилирующие агенты. Использование эквивалентной дозы циклофосфида рекомендуется для количественной оценки воздействия алкилирующих агентов, и была зарегистрирована отрицательная корреляция между эквивалентной дозой и концентрацией сперматозоидов в когорте взрослых мужчин, перенёсших рак в детском

возрасте [31]. Исследование, основанное на большой когорте из 214 пациентов, лечившихся от рака в период с 1970 по 2002 год, сообщает, что у 25% взрослых, получавших алкилирующие агенты в детстве, проявляется азооспермия. Кроме того, у нормозооспермических пациентов (48%) наблюдается нарушение подвижности и морфологии сперматозоидов. Другое исследование, включавшее пациентов, получавших лечение в тот же период, что и предыдущее, показало, что процент пациентов с азооспермией достигал 50% у мужчин с диагнозом лимфомы Ходжкина. Более того, у 67% пациентов, получавших стерилизующую дозу алкилирующих агентов, наблюдается азооспермия, но ни одна из них не встречается у выживших после рака, получавших более низкие дозы алкилирующих агентов [32].

Нарушение фертильности зависит не только от типа рака и стадии заболевания, но в основном от схемы терапии.

Токсическое влияние химиотерапии на сперматогонии и сперматоциты трудно исследовать как у мужчин, так и у самцов крыс без биопсии яичек, отсюда имеется мало данных о биомаркерах повреждения сперматогоний и сперматоцитов. Антимюллеров гормон (АМГ) был предложен в качестве маркера индуцированного химиотерапией токсического действия на яички в сочетании с ФСГ, тестостероном и ингибином В.

Так, повышение уровня АМГ в сыворотке крови наблюдалось у пациентов (средний возраст составил 38 лет) через 6 месяцев после лечения алкилирующими агентами, в то время как уровень этого гормона в целом снижался с началом созревания яичек. У взрослых ингибин В состоит из α -субъединицы, продуцируемой клетками Сертоли, и β -субъединицы, продуцируемой сперматоцитами и сперматидами, и снижает продукцию АМГ, ингибируя действие ФСГ на клетки Сертоли. Уменьшение количества сперматоцитов и сперматозоидов, вызванное химиотерапией, снижает выработку ингибина В. Отрицательная обратная связь контроля ФСГ нарушается и, следовательно, вызывает повышение уровня АМГ. Исследования на более крупных когортах необходимы для определения роли АМГ и его использования в качестве биомаркера токсического действия на яички, как это было предложено для оценки токсического действия химиотерапии на яичники. У перенесших химиотерапию в качестве излечения рака, происходит снижение качества спермы (снижение количества и подвижности сперматозоидов, увеличение аномальных форм), которое может сохраняться в течение нескольких лет после завершения лечения рака, что позволяет предположить, что противоопухолевые препараты оказывают долгосрочное токсическое действие на ССК. Разумно предположить, что повреждения ССК могут сохраняться на протяжении всего цикла сперматогенеза. Из-за их редкости и сложности очистки очень немногие исследовали повреждения ССК после действия химиотерапии. Лечение рака

приводит к снижению количества и пролиферативной активности ССК крыс. Кроме того, в сперматогонимальной клеточной линии крыс после воздействия доксорубина была обнаружена повышенная экспрессия CDKN1a, белка, участвующего в остановке клеточного цикла, и экспрессии генов, участвующих в репарации ДНК. Цитотоксические эффекты химиотерапевтических соединений были также оценены при недифференцированном сперматогенезе у крыс. Таким образом, недифференцированные сперматогонии А-выровненные сильно истощаются после введения *in vivo* ВЕР по сравнению с недифференцированными А-изолированными и А-спаренными. Сперматоциты так же чувствительны к цитогенотоксическому действию (то есть к окислительному стрессу, повреждению ДНК, апоптозу) химиотерапевтических соединений. Воздействие препаратов для лечения рака в зрелом возрасте приводит к увеличению числа семенных канальцев, лишенных половых клеток, что связано с уменьшением диаметра семенных канальцев, а вакуолизация эпителия влечет за собой снижение массы яичек у грызунов [33]. Многочисленные химиотерапевтические соединения индуцируют повышенный окислительный стресс в тканях яичек, связанный с понижением регуляции антиоксидантных ферментов, необходимых для предотвращения избыточного образования активных форм кислорода. Этот рост окислительного стресса может привести к повреждению ДНК в зародышевых клетках, а накопление повреждений ДНК обуславливает гибель зародышевых клеток. Циклофосфамид индуцирует апоптоз в сперматогониях и сперматоцитах. Вследствие апоптоза половых клеток может развиваться олигозооспермия или азооспермия, однако апоптоз также предотвращает образование сперматозоидов с повреждениями ДНК и их потенциальную передачу потомству.

Однако на животных, получавших химиотерапию, было показано, что поврежденные половые клетки могут выйти из апоптоза и привести к аномальной выработке сперматозоидов. Была выдвинута гипотеза, что повышенная экспрессия протоонкогена и нарушение контрольных точек клеточного цикла могут объяснить выживаемость аномальных половых клеток после введения схемы ВЕР. Помимо изменения экспрессии генов, некоторые химиотерапевтические агенты также способны вмешиваться в процесс репликации ДНК или сегрегации хромосом. Это относится к этопозиду, ингибитору топоизомеразы II, который предотвращает образование двойных нитей ДНК после репликации, приводя к фрагментации хромосом, и ингибирует нормальную сегрегацию гомологичных хромосом, приводя к анеупloidии в постмейотических клетках мыши.

Небольшое количество исследований посвящены ядерным аномалиям сперматозоидов. Согласно трём исследованиям, касающихся изучения целостности ДНК сперматозоидов у детей, перенесших рак, можно

сделать вывод, что у взрослых, переживших рак в детском возрасте, ДНК сперматозоидов и целостность хроматина, по-видимому, не затрагиваются химиотерапией [34]. Однако воздействие химиотерапии в подростковом возрасте, по-видимому, способствует эпимутациям и изменяет метилирование ДНК в сперматозоидах. Повреждения ДНК были выделены на животных моделях. Аномалии головки почти у 50% сперматозоидов, связанные с нарушением уплотнения хроматина, наблюдались у взрослых мышей, получавших лечение циклофосфамидом в возрасте 14 дней [35]. Кроме того, разрывы цепей ДНК также обнаруживаются в сперматозоидах после лечения доксорубицином 30-дневных крыс. Данные о качестве ядерных сперматозоидов после воздействия химиотерапии в детстве остаются ограниченными как у людей, так и у животных моделей.

В то время как сперматогенез может восстановиться после завершения химиотерапии, стойкие ядерные повреждения обнаруживаются в сперматозоидах большинства выживших после рака. Действительно, значительный уровень повреждений ДНК и хроматина сперматозоидов наблюдался в образцах спермы онкологических больных даже после 24-месячного периода восстановления. Ядерные аномалии, наблюдаемые в эякулированных сперматозоидах, по-видимому, варьируют в зависимости от стадии дифференцировки (сперматогонии, сперматоциты или сперматиды) во время воздействия химиотерапии и используемого противоопухолевого агента. Лечение рака вызывало aberrantную сегрегацию хромосом, что способствовало образованию сперматозоидов с численными хромосомными аномалиями. У пациентов, получавших лечение от рака яичек по схеме ВЕР, общая частота анеупloidии сперматозоидов, оцененная с помощью флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) для хромосом 8, 12, 18, X и Y, значительно увеличилась через 6 месяцев после лечения. Аналогично, другое исследование, включавшее пять пациентов, получавших ВЕР, показало увеличение частоты дисомии и диплоидии для хромосом 16 и 18 в течение периода восстановления от 6 до 18 месяцев. Кроме того, повышенная частота нуллисомии хромосом 13 и 21 наблюдалась у больных раком яичек и лимфомой Ходжкина через 18-24 месяца после начала химиотерапии. Большинство исследований с использованием FISH-анализа сообщают о дисомии половой хромосомы у пациентов после режима CNOP/MOPP-ABV, ABVD или ВЕР. У 40% больных раком яичек не произошло восстановления до нормальных показателей анеупloidии сперматозоидов после лечения, и было бы целесообразно отложить зачатие до 24 месяцев, после более чем двух циклов химиотерапии ВЕР, чтобы предотвратить потенциальный риск анеупloidного зачатия. Химиотерапевтическое лечение оказывает пагубное воздействие на хромосомную конституцию сперматозоидов в зависимости от получаемой терапии и задержки после окончания лечения.

Таким образом, многоцентровое проспективное исследование оценки анеуплоидии сперматозоидов у больных лимфомой показало, что лечение ABVD и СНОР/МОРР-ABV (мехлорэтамин, винкристин, прокарбазин, преднизон-доксорубин, блеомицин, винбластин) приводило к увеличению частоты анеуплоидии через три месяца после завершения лечения. У пациентов, получавших ABVD, показатели анеуплоидии возвращались к более низким значениям, чем до лечения, через один или два года после химиотерапии, тогда как эти показатели оставались относительно высокими до двух лет после лечения у пациентов, получавших СНОР/МОРР-ABV [36]. Эпидемиологические данные по анеуплоидии сперматозоидов совпадают с экспериментальными результатами, полученными на моделях грызунов. Действительно, сообщалось, что лечение этопозидом у мышей приводило к увеличению частоты анеуплоидии сперматозоидов через 49 дней после окончания химиотерапии. По-видимому, воздействие этопозидов на пахитеновые сперматоциты приводило к увеличению частоты хромосомных численных и структурных аномалий (дупликаций и делеций) в сперматозоидах мышей, тогда как воздействие на ССК приводило только к структурным аномалиям хромосом сперматозоидов. После противоопухолевой терапии некоторые исследования не показывают изменения индекса фрагментации ДНК сперматозоидов у пациентов, получавших лечение по поводу опухолей зародышевых клеток яичек, а также лимфом Ходжкина и неХоджкина. Однако повышение оценки фрагментации ДНК сперматозоидов с помощью анализа COMET и TUNEL наблюдается у пациентов с раком яичек и лимфомой Ходжкина после периода восстановления более 24 месяцев. Фрагментация ДНК может быть ответственна за аномальное уплотнение хроматина, обнаруженное при анализе структуры хроматина сперматозоидов у больных раком яичек [37]. Ряд противоопухолевых препаратов, таких как алкилирующие, модифицировали основание ДНК и индуцировали перекрестные связи ДНК, которые были выделены во многих тканях у людей с злокачественными новообразованиями. В яичках крыс аддукты ДНК наблюдались после воздействия цисплатина и могли бы объяснить разрывы цепей ДНК в сперматозоидах. На самом деле, более высокая доля сперматозоидов с одноцепочечными разрывами ДНК и перекрестными связями была зарегистрирована у взрослых крыс, подвергшихся длительному лечению алкилирующими препаратами. Наличие повреждений ДНК сперматозоидов коррелирует с аномальным уплотнением хроматина. Введение ВЕР крысам индуцировало дефектное уплотнение хроматина сперматозоидов при наличии низких уровней протамина 1 и высоких уровней гистонов в ядрах сперматозоидов. Лечение ВЕР нарушает гиперацетилирование гистона 4, которое было необходимо для рекрутирования специфического бромодомен-белка гонад BRDT, необхо-

димого для удаления гистонов и связывания переходных белков и протаминов. Более того, более высокая доля гистона 3, монометилированного на лизине 9 (H3K9me), и сниженная доля тестоспецифического гистона 2В, наблюдаемая после лечения ВЕР, могут предотвратить деконденсацию хроматина в пахитеновых сперматоцитах. Высокая степень упаковки хроматина улучшает подвижность сперматозоидов и играет ключевую роль в защите ДНК, поскольку зрелые сперматозоиды лишены механизмов репарации. Профили метилирования ДНК были нарушены у 46% пациентов с олигозооспермией. Гипометилирование гистона 19, отцовски импринтированного гена, наблюдалось почти через год после первого дня первоначального лечения у одного пациента с диагнозом анапластической олигодендроглиомы. После введения противоопухолевых препаратов сообщалось о снижении экспрессии ДНК-метилтрансфераз и нарушении паттернов метилирования ДНК в сперматозоидах грызунов. Гипометилирование в цитозин-гуаниновых динуклеотидных областях является наиболее частым изменением, наблюдаемым после лечения доксорубицином. Поэтому статус метилирования ДНК этих областей может быть использован для ранней диагностики токсического действия на гонады.

Несколько исследований на моделях грызунов показали, что поддержание метилирования ДНК необходимо для обеспечения успешного развития мужских половых клеток и эмбрионов [38]. Несмотря на стирание эпигенетических сигнатур при перепрограммировании развития, некоторые отцовские эпигенетические aberrации, индуцированные противоопухолевым лечением, сохраняются и могут повлиять на развитие потомства.

Заключение

Таким образом, бесплодие является одним из потенциальных неблагоприятных побочных эффектов лечения рака. Эпидемиологические и экспериментальные исследования многочисленны и четко описывают риск бесплодия после противоопухолевой терапии, особенно у мужчин, которым был поставлен диагноз в зрелом возрасте. Недавние исследования повысили осведомленность о чувствительности незрелой ткани яичек к воздействию химиотерапии и повышенном риске бесплодия у взрослых мужчин, получавших лечение в детстве, по сравнению с общей популяцией. Данный обзор осветил имеющиеся научные данные, имеющиеся в доступных литературных источниках, о влиянии воздействия химиотерапии до полового созревания, особенно в отношении воздействия на соматические клетки, интерстициальную ткань и качество спермы у взрослых людей и на моделях животных.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

Источники финансирования

Исследование проводилось без участия спонсоров

Funding Sources

This study was not sponsored

ЛИТЕРАТУРА

1. ФГБУ «НМИЦ Радиологии» Минздрава России. Статистический сборник. URL: <https://nmicr.ru/nauka/nashi-izdaniya/statisticheskii-sbornik/>
2. Голивец Т.П., Коваленко Б.С. Анализ мировых и российских тенденций онкологической заболеваемости в XXI веке // Научный результат. Серия Медицина и фармация. 2015. Т.1, №4. С.125–131. doi: 10.18413/2313-8955-2015-1-4-125-131
3. Steliarova-Foucher E., Colombet M., Ries L.A.G., Moreno F., Dolya A., Bray F., Hesselting P., Shin H.Y., Stiller C.A. ICCC-3 contributor's International incidence of childhood cancer, 2001–2010: A population-based registry study // Lancet Oncol. 2017. Vol.18, №6. P. 719–731. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30186-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30186-9)
4. Heinrich A., DeFalco T. Essential roles of interstitial cells in testicular development and function // Andrology. 2019. Vol.8, №4. P.903–914. <https://doi.org/10.1111/andr.12703>
5. Clermont Y. Kinetics of spermatogenesis in mammals: Seminiferous epithelium cycle and spermatogonial renewal // Physiol. Rev. 1972. Vol.52, №1. P.198–236. <https://doi.org/10.1152/physrev.1972.52.1.198>
6. Allen C.M., Lopes F., Mitchell R.T., Spears N. How does chemotherapy treatment damage the prepubertal testis? // Reproduction. 2018. Vol.156. №6. R209–R233. <https://doi.org/10.1530/REP-18-0221>
7. Stukenborg J.B., Jahnukainen K., Hutka M., Mitchell R.T. Cancer treatment in childhood and testicular function: The importance of the somatic environment // Endocr. Connect. 2018, Vol.7, №2. R69–R87. <https://doi.org/10.1530/EC-17-0382>
8. Chemes H.E. Infancy is not a quiescent period of testicular development // Int. J. Androl. 2001, Vol.24, №1. P.2–7. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2605.2001.00260.x>
9. Bar-Shira Maymon B., Yogev L., Marks A., Hauser R., Botchan A., Yavetz H. Sertoli cell inactivation by cytotoxic damage to the human testis after cancer chemotherapy // Fertil. Steril. 2004. Vol.81, №5. P.1391–1394. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2003.09.078>
10. van Casteren N.J., van der Linden G.H., Hakvoort-Cammel F.G., Hählen K., Dohle G.R., van den Heuvel-Eibrink M.M. Effect of childhood cancer treatment on fertility markers in adult male long-term survivors // Pediatr. Blood Cancer. 2009. Vol.52, №1. P.108–112. <https://doi.org/10.1002/pbc.21780>
11. Brämwig J.H., Heimes U., Heiermann E., Schlegel W., Nieschlag E., Schellong G. The effects of different cumulative doses of chemotherapy on testicular function. Results in 75 patients treated for Hodgkin's disease during childhood or adolescence // Cancer. 1990. Vol.65, №6. P.1298–1302. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19900315\)65:6<1298::aid-cncr2820650607>3.0.co;2-w](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19900315)65:6<1298::aid-cncr2820650607>3.0.co;2-w)
12. Aslani F., Sebastian T., Keidel M., Fröhlich S., Elsässer H.P., Schuppe H.C., Klug J., Mahavadi P., Fijak M., Bergmann M., Meinhardt A., Bhushan S. Resistance to apoptosis and autophagy leads to enhanced survival in Sertoli cells // Mol. Hum. Reprod. 2017. Vol.23, №6. P.370–380. <https://doi.org/10.1093/molehr/gax022>
13. Tremblay A.R., Delbes G. In vitro study of doxorubicin-induced oxidative stress in spermatogonia and immature Sertoli cells // Toxicol. Appl. Pharmacol. 2018. Vol.348. P.32–42. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2018.04.014>
14. Brillhante O., Okada F.K., Sasso-Cerri E., Stumpp T., Miraglia S.M. Late morfofunctional alterations of the Sertoli cell caused by doxorubicin administered to prepubertal rats // Reprod. Biol. Endocrinol. 2012. Vol.10. Article number: 79. <https://doi.org/10.1186/1477-7827-10-79>
15. Stumpp T., Freymüller E., Miraglia S.M. Sertoli cell function in albino rats treated with etoposide during prepubertal phase // Histochem. Cell. Biol. 2006. Vol.126, №3. P.353–361. <https://doi.org/10.1017/S1431927608080318>
16. Nurmio M., Toppaari J., Kallio J., Hou M., Söder O., Jahnukainen K. Functional in vitro model to examine cancer therapy cytotoxicity in maturing rat testis // Reprod. Toxicol. 2009. Vol.27, №1. P.28–34. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2008.10.004>
17. Heikens J., Behrendt H., Adriaanse R., Berghout A. Irreversible gonadal damage in male survivors of pediatric Hodgkin's disease // Cancer. 1996, Vol.78, №9. P.2020–2024. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0142\(19961101\)78:9<2020::aid-cncr25>3.0.co;2-y](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0142(19961101)78:9<2020::aid-cncr25>3.0.co;2-y)
18. Gerl A., Mühlbayer D., Hansmann G., Mraz W., Hiddemann W. The impact of chemotherapy on Leydig cell function in long-term survivors of germ cell tumors // Cancer. 2001. Vol.91, №7. P.1297–1303. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(20010401\)91:7<1297::aid-cncr1132>3.0.co;2-z](https://doi.org/10.1002/1097-0142(20010401)91:7<1297::aid-cncr1132>3.0.co;2-z)
19. Gerres L., Brämwig J.H., Schlegel W., Jürgens H., Schellong G. The effects of etoposide on testicular function in boys treated for Hodgkin's disease // Cancer. 1998. Vol.83, №19. P. 2217–2222. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0142\(19981115\)83:10<2217::aid-cncr22>3.0.co;2-j](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0142(19981115)83:10<2217::aid-cncr22>3.0.co;2-j)
20. Isaksson S., Bøgefors K., Ståhl O., Eberhard J., Giwereman Y.L., Leijonhufvud I., Link K., Øra I., Romerius P.,

- Bobjer J., Giwercman A. High risk of hypogonadism in young male cancer survivors // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 2018. Vol.88, №3. P.432–441. <https://doi.org/10.1111/cen.13534>
21. Freitas F.E.L., Cordeiro-Mori F., Sasso-Cerri E., Lucas S.R.R., Miraglia S.M. Alterations of spermatogenesis in etoposide-treated rats: A stereological study // *Interciência*. 2002. Vol.27, №5. P. 227–235
22. Beaud H., van Pelt A., Delbes G. Doxorubicin and vincristine affect undifferentiated rat spermatogonia // *Reproduction*. 2017. Vol.153, №6. P.725–735. <https://doi.org/10.1530/REP-17-0005>
23. Liu M., Hales B.F., Robaire B. Effects of four chemotherapeutic agents, bleomycin, etoposide, cisplatin, and cyclophosphamide, on DNA damage and telomeres in a mouse spermatogonial cell line // *Biol. Reprod.* 2014. Vol.90, №4. Article number: 72. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.114.117754>
24. Stumpp T., Sasso-Cerri E., Freymuller E., Miraglia S. Apoptosis and testicular alterations in albino rats treated with etoposide during the prepubertal phase // *Anat. Rec. A Discov. Mol. Cell. Evol. Biol.* 2004. Vol.279, №1. P.611–622. <https://doi.org/10.1002/ar.a.20045>
25. Vendramini V., Robaire B., Miraglia S.M. Amifostine-doxorubicin association causes long-term prepubertal spermatogonia DNA damage and early developmental arrest // *Hum. Reprod.* 2012. Vol.27, №8. P.2457–2466. <https://doi.org/10.1093/humrep/des159>
26. Remenár E., Számel I., Budai B., Vincze B., Gaudi I., Gundy S., Kásler M. Increase of hypophyseal hormone levels in male head and neck cancer patients // *Pathol. Oncol. Res.* 2007. Vol.13, №4. P.341–344. <https://doi.org/10.1007/BF02940314>
27. Wallace E.M., Groome N.P., Riley S.C., Parker A.C., Wu F.C.W. Effects of Chemotherapy-Induced Testicular Damage on Inhibin, Gonadotropin, and Testosterone Secretion: A Prospective Longitudinal Study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997. Vol.82, №9. P.3111–3115. <https://doi.org/10.1210/jcem.82.9.4238>
28. Cao Y., Wang X., Li S., Wang H., Yu L., Wang P. The Effects of l-Carnitine Against Cyclophosphamide-Induced Injuries in Mouse Testis // *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2017. Vol.120, №2. P.152–158. <https://doi.org/10.1111/bcpt.12679>
29. Setchell B., Galil K. Limitations imposed by testicular blood flow on the function of Leydig cells in rats in vivo // *Aust. J. Biol. Sci.* 1983. Vol.36, №3. P.285–293. <https://doi.org/10.1071/BI9830285>
30. Mossadegh-Keller N., Sieweke M.H. Testicular macrophages: Guardians of fertility // *Cell. Immunol.* 2018. Vol.330. P.120–125. <https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2018.03.009>
31. Green D.M., Liu W., Kutteh W.H., Ke R.W., Shelton K.C., Sklar C.A., Chemaitilly W., Pui C.H., Klosky J.L., Spunt S.L., Metzger M.L., Srivastava D., Ness K.K., Robison L.L., Hudson M.M. Cumulative alkylating agent exposure and semen parameters in adult survivors of childhood cancer: A report from the St Jude Lifetime Cohort Study // *Lancet Oncol.* 2014. Vol.15, №11. P.1215–1223. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70408-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70408-5)
32. Romerius P., Ståhl O., Moëll C., Relander T., Cavallin-Ståhl E., Wiebe T., Giwercman Y.L., Giwercman A. High risk of azoospermia in men treated for childhood cancer // *Int. J. Androl.* 2011. Vol.34, №1. P.69–76. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2605.2010.01058.x>
33. Marcon L., Zhang X., Hales B.F., Robaire B., Nagano M.C. Effects of chemotherapeutic agents for testicular cancer on rat spermatogonial stem/progenitor cells // *J. Androl.* 2011. Vol.32, №4. P.432–443. <https://doi.org/10.1111/and.12422>
34. Romerius P., Ståhl O., Moëll C., Relander T., Cavallin-Ståhl E., Gustafsson H., Löfvander Thapper K., Jepson K., Spanò M., Wiebe T., Lundberg Giwercman Y., Giwercman A. Sperm DNA Integrity in Men Treated for Childhood Cancer // *Clin. Cancer Res.* 2010. Vol.16, №15. P.3843–3850. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-10-0140>
35. Nayak G., Vadinkar A., Nair S., Kalthur S.G., D'Souza A.S., Shetty P.K., Mutalik S., Shetty M.M., Kalthur G., Adiga S.K. Sperm abnormalities induced by pre-pubertal exposure to cyclophosphamide are effectively mitigated by *Moringa oleifera* leaf extract // *Andrologia*. 2016. Vol.48, №2. P.125–136. <https://doi.org/10.1111/and.12422>
36. Martinez G., Walschaerts M., Le Mitouard M., Borye R., Thomas C., Auger J., Berthaut I., Brugnon F., Daudin M., Moinard N., Ravel C., Saias J., Szerman E., Rives N., Hennebicq S., Bujan L. Impact of Hodgkin or non-Hodgkin lymphoma and their treatments on sperm aneuploidy: A prospective study by the French CECOS network // *Fertil. Steril.* 2017. Vol.107, №2. P.341–350. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.10.001>
37. O'Flaherty C.M., Chan P.T., Hales B.F., Robaire B. Sperm chromatin structure components are differentially repaired in cancer survivors // *J. Androl.* 2012. Vol.33, №4. P.629–636. <https://doi.org/10.2164/jandrol.111.015388>
38. Maselli J., Hales B.F., Robaire B. The Effects of Chemotherapy with Bleomycin, Etoposide, and Cis-Platinum (BEP) on Rat Sperm Chromatin Remodeling, Fecundity and Testicular Gene Expression in the Progeny // *Biol. Reprod.* 2013. Vol.89, №4. P.1–9. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.113.110759>

REFERENCES

1. National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation. Statistical Compilation. Available at: <https://nmicr.ru/nauka/nashi-izdaniya/statisticheskij-sbornik/> (in Russian).
2. Golivets T.P., Kovalenko B.S. Analysis of world and russian trends in cancer incidence in the twenty-first century.

Research Result. Medicine and Pharmacy Series 2015; 1(4):125–131 (in Russian). doi: 10.18413/2313-8955-2015-1-4-125-131

3. Steliarova-Foucher E., Colombet M., Ries L.A.G., Moreno F., Dolya A., Bray F., Hesselting P., Shin H.Y., Stiller C.A. IICC-3 contributor's International incidence of childhood cancer, 2001–2010: A population-based registry study. *Lancet Oncol.* 2017; 18(6):719–731. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30186-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30186-9)

4. Heinrich A., DeFalco T. Essential roles of interstitial cells in testicular development and function. *Andrology* 2019; 8(4):903–914. <https://doi.org/10.1111/andr.12703>

5. Clermont Y. Kinetics of spermatogenesis in mammals: Seminiferous epithelium cycle and spermatogonial renewal. *Physiol. Rev.* 1972; 52(1):198–236. <https://doi.org/10.1152/physrev.1972.52.1.198>

6. Allen C.M., Lopes F., Mitchell R.T., Spears N. How does chemotherapy treatment damage the prepubertal testis? *Reproduction* 2018; 156(6):R209–R233. <https://doi.org/10.1530/REP-18-0221>

7. Stukenborg J.B., Jahnukainen K., Hutka M., Mitchell R.T. Cancer treatment in childhood and testicular function: The importance of the somatic environment. *Endocr. Connect.* 2018; 7(2):R69–R87. <https://doi.org/10.1530/EC-17-0382>

8. Chemes H.E. Infancy is not a quiescent period of testicular development. *Int. J. Androl.* 2001; 24(1):2–7. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2605.2001.00260.x>

9. Bar-Shira Maymon B., Yogev L., Marks A., Hauser R., Botchan A., Yavetz H. Sertoli cell inactivation by cytotoxic damage to the human testis after cancer chemotherapy. *Fertil. Steril.* 2004; 81(5):1391–1394. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2003.09.078>

10. van Casteren N.J., van der Linden G.H., Hakvoort-Cammel F.G., Hählen K., Dohle G.R., van den Heuvel-Eibrink M.M. Effect of childhood cancer treatment on fertility markers in adult male long-term survivors. *Pediatr. Blood Cancer* 2009; 52(1):108–112. <https://doi.org/10.1002/pbc.21780>

11. Brämwig J.H., Heimes U., Heiermann E., Schlegel W., Nieschlag E., Schellong G. The effects of different cumulative doses of chemotherapy on testicular function. Results in 75 patients treated for Hodgkin's disease during childhood or adolescence. *Cancer* 1990; 65(6):1298–1302. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19900315\)65:6<1298::aid-cncr2820650607>3.0.co;2-w](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19900315)65:6<1298::aid-cncr2820650607>3.0.co;2-w)

12. Aslani F., Sebastian T., Keidel M., Fröhlich S., Elsässer H.P., Schuppe H.C., Klug J., Mahavadi P., Fijak M., Bergmann M., Meinhardt A., Bhushan S. Resistance to apoptosis and autophagy leads to enhanced survival in Sertoli cells. *Mol. Hum. Reprod.* 2017; 23(6):370–380. <https://doi.org/10.1093/molehr/gax022>

13. Tremblay A.R., Delbes G. In vitro study of doxorubicin-induced oxidative stress in spermatogonia and immature Sertoli cells. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2018; 348:32–42. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2018.04.014>

14. Brilhante O., Okada F.K., Sasso-Cerri E., Stumpp T., Miraglia S.M. Late morfofunctional alterations of the Sertoli cell caused by doxorubicin administered to prepubertal rats. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2012; 10:79. <https://doi.org/10.1186/1477-7827-10-79>

15. Stumpp T., Freymüller E., Miraglia S.M. Sertoli cell function in albino rats treated with etoposide during prepubertal phase. *Histochem. Cell. Biol.* 2006; 126(3):353–361. <https://doi.org/10.1017/S1431927608080318>

16. Nurmio M., Toppari J., Kallio J., Hou M., Söder O., Jahnukainen K. Functional in vitro model to examine cancer therapy cytotoxicity in maturing rat testis. *Reprod. Toxicol.* 2009; 27(1):28–34. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2008.10.004>

17. Heikens J., Behrendt H., Adriaanse R., Berghout A. Irreversible gonadal damage in male survivors of pediatric Hodgkin's disease. *Cancer* 1996; 78(9):2020–2024. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0142\(19961101\)78:9<2020::aid-cncr25>3.0.co;2-y](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0142(19961101)78:9<2020::aid-cncr25>3.0.co;2-y)

18. Gerl A., Mühlbayer D., Hansmann G., Mraz W., Hiddemann W. The impact of chemotherapy on Leydig cell function in long-term survivors of germ cell tumors. *Cancer* 2001; 91(7):1297–1303. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(20010401\)91:7<1297::aid-cncr1132>3.0.co;2-z](https://doi.org/10.1002/1097-0142(20010401)91:7<1297::aid-cncr1132>3.0.co;2-z)

19. Gerres L., Brämwig J.H., Schlegel W., Jürgens H., Schellong G. The effects of etoposide on testicular function in boys treated for Hodgkin's disease. *Cancer* 1998; 83(19):2217–2222. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0142\(19981115\)83:10<2217::aid-cncr22>3.0.co;2-j](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0142(19981115)83:10<2217::aid-cncr22>3.0.co;2-j)

20. Isaksson S., Bogefors K., Ståhl O., Eberhard J., Giwercman Y.L., Leijonhufvud I., Link K., Øra I., Romerius P., Bobjer J., Giwercman A. High risk of hypogonadism in young male cancer survivors. *Clin. Endocrinol. (Oxf)* 2018; 88(3):432–441. <https://doi.org/10.1111/cen.13534>

21. Freitas F.E.L., Cordeiro-Mori F., Sasso-Cerri E., Lucas S.R.R., Miraglia S.M. Alterations of spermatogenesis in etoposide-treated rats: A stereological study. *Interciência* 2002; 27(5), 227–235.

22. Beaud H., van Pelt A., Delbes G. Doxorubicin and vincristine affect undifferentiated rat spermatogonia. *Reproduction* 2017; 153(6):725–735. <https://doi.org/10.1530/REP-17-0005>

23. Liu M., Hales B.F., Robaire B. Effects of four chemotherapeutic agents, bleomycin, etoposide, cisplatin, and cyclophosphamide, on DNA damage and telomeres in a mouse spermatogonial cell line. *Biol. Reprod.* 2014; 90(4):Article number: 72. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.114.117754>

24. Stumpp T., Sasso-Cerri E., Freymuller E., Miraglia S. Apoptosis and testicular alterations in albino rats treated with etoposide during the prepubertal phase. *Anat. Rec. A Discov. Mol. Cell. Evol. Biol.* 2004; 279(1):611–622. <https://doi.org/10.1002/ar.a.20045>
25. Vendramini V., Robaire B., Miraglia S.M. Amifostine-doxorubicin association causes long-term prepubertal spermatogonia DNA damage and early developmental arrest. *Hum. Reprod.* 2012. Vol.27, №8. P.2457–2466. <https://doi.org/10.1093/humrep/des159>
26. Remenár E., Számel I., Budai B., Vincze B., Gaudi I., Gundy S., Kásler M. Increase of hypophyseal hormone levels in male head and neck cancer patients. *Pathol. Oncol. Res.* 2007; 13(4):341–344. <https://doi.org/10.1007/BF02940314>
27. Wallace E.M., Groome N.P., Riley S.C., Parker A.C., Wu F.C.W. Effects of Chemotherapy-Induced Testicular Damage on Inhibin, Gonadotropin, and Testosterone Secretion: A Prospective Longitudinal Study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997; 82(9):3111–3115. <https://doi.org/10.1210/jcem.82.9.4238>
28. Cao Y., Wang X., Li S., Wang H., Yu L., Wang P. The Effects of l-Carnitine Against Cyclophosphamide-Induced Injuries in Mouse Testis. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2017; 120(2):152–158. <https://doi.org/10.1111/bcpt.12679>
29. Setchell B., Galil K. Limitations imposed by testicular blood flow on the function of Leydig cells in rats in vivo. *Aust. J. Biol. Sci.* 1983; 36(3):285–293. <https://doi.org/10.1071/BI9830285>
30. Mossadegh-Keller N., Sieweke M.H. Testicular macrophages: Guardians of fertility. *Cell. Immunol.* 2018; 330:120–125. <https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2018.03.009>
31. Green D.M., Liu W., Kutteh W.H., Ke R.W., Shelton K.C., Sklar C.A., Chemaitilly W., Pui C.H., Klosky J.L., Spunt S.L., Metzger M.L., Srivastava D., Ness K.K., Robison L.L., Hudson M.M. Cumulative alkylating agent exposure and semen parameters in adult survivors of childhood cancer: A report from the St Jude Lifetime Cohort Study. *Lancet Oncol.* 2014; 15(11):1215–1223. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70408-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70408-5)
32. Romerius P., Ståhl O., Moëll C., Relander T., Cavallin-Ståhl E., Wiebe T., Giwercman Y.L., Giwercman A. High risk of azoospermia in men treated for childhood cancer. *Int. J. Androl.* 2011; 34(1):69–76. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2605.2010.01058.x>
33. Marcon L., Zhang X., Hales B.F., Robaire B., Nagano M.C. Effects of chemotherapeutic agents for testicular cancer on rat spermatogonial stem/progenitor cells. *J. Androl.* 2011; 32(4):432–443. <https://doi.org/10.1111/and.12422>
34. Romerius P., Ståhl O., Moëll C., Relander T., Cavallin-Ståhl E., Gustafsson H., Löfvander Thapper K., Jepson K., Spanò M., Wiebe T., Lundberg Giwercman Y., Giwercman A. Sperm DNA Integrity in Men Treated for Childhood Cancer. *Clin. Cancer Res.* 2010; 16(15):3843–3850. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-10-0140>
35. Nayak G., Vadinkar A., Nair S., Kalthur S.G., D'Souza A.S., Shetty P.K., Mutalik S., Shetty M.M., Kalthur G., Adiga S.K. Sperm abnormalities induced by pre-pubertal exposure to cyclophosphamide are effectively mitigated by Moringa oleifera leaf extract. *Andrologia.* 2016. Vol.48, №2. P.125–136. <https://doi.org/10.1111/and.12422>
36. Martinez G., Walschaerts M., Le Mitouard M., Borye R., Thomas C., Auger J., Berthaut I., Brugnol F., Daudin M., Moinard N., Ravel C., Saias J., Szerman E., Rives N., Hennebicq S., Bujan L. Impact of Hodgkin or non-Hodgkin lymphoma and their treatments on sperm aneuploidy: A prospective study by the French CECOS network. *Fertil. Steril.* 2017; 107(2):341–350. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.10.001>
37. O'Flaherty C.M., Chan P.T., Hales B.F., Robaire B. Sperm chromatin structure components are differentially repaired in cancer survivors. *J. Androl.* 2012; 33(4):629–636. <https://doi.org/10.2164/jandrol.111.015388>
38. Maselli J., Hales B.F., Robaire B. The Effects of Chemotherapy with Bleomycin, Etoposide, and Cis-Platinum (BEP) on Rat Sperm Chromatin Remodeling, Fecundity and Testicular Gene Expression in the Progeny. *Biol. Reprod.* 2013; 89(4):1–9. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.113.110759>

Информация об авторах:

Эдуард Эдуардович Абрамкин, аспирант кафедры патологической анатомии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: Eduard_Abramkin@mail.ru

Игорь Юрьевич Макаров, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой патологической анатомии с курсом судебной медицины, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: prorektoragma@mail.ru

Author information:

Eduard E. Abramkin, Postgraduate Student, Department of Pathology, Amur State Medical Academy; e-mail: Eduard_Abramkin@mail.ru

Igor Yu. Makarov, Igor Yu. Makarov, MD, PhD, DSc (Med.), Professor, Head of Department of Pathology, Amur State Medical Academy; e-mail: prorektoragma@mail.ru

Наталья Валерьевна Меньщикова, канд. мед. наук, доцент кафедры патологической анатомии с курсом судебной медицины, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: mennatalia@mail.ru

Natalia V. Menshchikova, MD, PhD, Associate Professor, Department of Pathology, Amur State Medical Academy; e-mail: mennatalia@mail.ru

*Поступила 02.06.2021
Принята к печати 11.06.2021*

*Received June 02, 2021
Accepted June 11, 2021*