

© А.П. Карицкий¹, О.Е. Лавринович¹, Ю.А. Татищева¹, С.А. Кулева^{1,2}

Сохранение фертильности у мальчиков с онкологическими заболеваниями препубертатного и пубертатного возраста

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

© Andrey P. Karitsky¹, Olga E. Lavrinovich¹, Julia A. Tatitsheva¹, Svetlana A. Kulyova^{1,2}

Fertility Preservation in Pre-Pubertal and Pubertal Cancer Male Patients

¹N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology, St. Petersburg, the Russian Federation

²St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, the Russian Federation

Введение. *Ex juvantibus* доказано, что противоопухолевое лечение, включающее различные высокотоксичные опции, негативно влияет на репродуктивную функцию. Немногие гонадотоксичные отдаленные последствия несет и терапия, проведенная по поводу злокачественных опухолей в детском возрасте. Существующие методики сохранения фертильности у детей и подростков, а именно широко используемые методы криоконсервации зрелых ооцитов (у девочек) и спермы (у мальчиков) невыполнимы до полового созревания. Например, наиболее распространенным методом сохранения фертильности у мужчин является криоконсервация спермы. У мальчиков препубертатного возраста возможно применение криоконсервации ткани яичка, которая преследует несколько целей: определить краткосрочные и долгосрочные осложнения биопсии яичек у этой группы пациентов; определить влияние потенциально гонадотоксического лечения на последующую репродуктивную функцию и фертильность; адаптировать критерии отбора для будущих пациентов путем постоянной стратификации рисков фертильности на полученные диагнозы и методы лечения; информировать пациентов и их семьи о разработках, которые могут позволить им использовать свои ткани в будущем.

Материалы и методы. Протокол клинического исследования инициирован в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России и одобрен локальным комитетом по этике № 18 от 21.03.2023. Данный анализ представляет собой одноцентровое исследование по сохранению фертильности у мальчиков препубертатного и пубертатного возраста. Популяция исследования — мальчики и юноши до 17 лет с онкологическими заболеваниями.

Заключение. На сегодняшний день методы сохранения фертильности мальчиков препубертатного возраста носят только экспериментальный характер и не имеют стандартов. Данное исследование направлено не только на создание криобанка биологического материала, но и совершенствование методов выделения и культивирования сперматогонимальных стволовых клеток и криоконсервации с целью восстановления сперматогенеза, а также на оценку безопасности самой инцизионной биопсии яичка мальчиков.

Introduction. *Ex juvantibus* confirms that anticancer therapies involving highly toxic agents adversely impact reproductive function. Treatments for childhood malignancies carry equally significant gonadotoxic long-term effects. Current fertility preservation techniques for children and adolescents, particularly the widely used cryopreservation of mature oocytes (in girls) and sperm (in boys), remain unfeasible prior to puberty. In males, sperm cryopreservation represents the most common preservation method. For prepubertal boys, testicular tissue cryopreservation serves multiple purposes: assessing short- and long-term testicular biopsy complications; evaluating the effects of gonadotoxic treatments on future reproductive capacity; refining patient selection criteria through ongoing fertility risk stratification based on diagnosis and treatment protocols; and updating patients and families about scientific advances enabling potential future tissue utilization.

Materials and Methods. The clinical study protocol was developed at the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (Ministry of Health, Russia) and approved by the Local Ethics Committee (Protocol No. 18, March 21, 2023). This single-center study focuses on fertility preservation in prepubertal and pubertal boys aged under 17 years with cancer diagnoses.

Conclusion. Current fertility preservation methods for prepubertal boys remain experimental without established standards. Our study pursues the objective to establish a biological cryobank, to refine techniques for spermatogonial stem cell isolation, cultivation and cryopreservation to restore spermatogenesis, and to evaluate the safety of testicular incisional biopsy in this population.

Ключевые слова: мальчики; юноши; фертильность; противоопухолевое лечение; онкофертильность; криоконсервация ткани яичка; криоконсервация сперматозоидов

Для цитирования: Карицкий А.П., Лавринович О.Е., Татищева Ю.А., Кулева С.А. Сохранение фертильности у мальчиков с онкологическими заболеваниями препубертатного и пубертатного возраста. *Вопросы онкологии*. 2025; 71(4): 00-00.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-4-OF-2148

Keywords: boys; adolescents; anti-cancer therapy; oncofertility; testicular tissue cryopreservation; sperm cryopreservation

For Citation: Andrey P. Karitsky, Olga E. Lavrinovich, Julia A. Tatischeva, Svetlana A. Kulyova. Fertility preservation in pre-pubertal and pubertal cancer male patients. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2025; 71(4): 00-00.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-4-OF-2148

✉ Контакты: Лавринович Ольга Евгеньевна, olgalav1973@mail.ru

Введение

В связи с улучшением результатов лечения во всех странах увеличивается популяция взрослых, которые в детском возрасте были подвергнуты терапии и другим манипуляциям по поводу той или иной формы злокачественного заболевания. Данная популяция представляется уникальной, так как позволяет изучать отдаленные последствия применявшегося противоопухолевого лечения (лучевой терапии (ЛТ), полихимиотерапии (ПХТ), то есть своеобразной «платы за жизнь» по выражению А. Meadows, которая была одной из первых исследователей этой проблемы, организовав Late Effects Study Group [1, 2]. Одной из целей современной противоопухолевой терапии у детей является ее дэскалация в группах с благоприятным прогнозом с целью уменьшения отдаленных последствий, в том числе снижением гонадотоксичности [3, 4].

С рождения и до момента полового созревания в яичках мальчиков можно обнаружить лишь незрелые клетки Сертоли и Лейдига, сперматогонии [5]. Низкий пролиферативный потенциал данных клеток не защищает их от цитотоксического действия химиопрепаратов в случае необходимости их использования. Об этом свидетельствуют публикации группы по изучению выживаемости после рака (CCSS — Childhood cancer survivor study), в которых доказано снижение фертильности именно в когорте пациентов со злокачественными опухолями, диагностированными и пролеченными в возрасте от 15 до 20 лет. Напротив, мальчики, которым в период проведения ПХТ и/или ЛТ было меньше 4 лет, во взрослом возрасте имели гораздо больше проблем с зачатием [6].

В настоящее время уже разработаны способы сохранения гамет (сперматозоидов), эмбрионов, репродуктивных клеток (суспензии тестикулярных клеток) и тканей (ткани тестикул), что позволяет обеспечить долгосрочное хранение биологических образцов (клеток и тканей) вне организма [7, 8].

В рекомендациях ISFP (International society of fertility preservation — Международного общества по сохранению фертильности) предусмотрено обязательное информирование всех детей и их родителей об осложнениях противоопухо-

левого лечения (ранних и поздних), в том числе и о возможности сохранения и/или защиты фертильной функции [9].

На сегодняшний день основным методом сохранения фертильности является криоконсервация спермы, собранной до начала лечебной программы. При использовании криоконсервированной спермы частота оплодотворения и живорождения по литературным данным составляет 62 %, что сопоставимо со здоровой популяцией [10]. Сбор спермы осуществляется путем мастурбации, эффективность которой можно оценить только начиная с возраста 13–14 лет [11].

Критерии отбора для забора и криоконсервации спермы:

- молодые люди, достигшие половой зрелости, находящиеся на стадии Таннера > 2 и имеющие объем яичка > 8–10 мл, в их сперме можно обнаружить зрелые сперматозоиды;
- возможность самостоятельного получения эякулята подростком путем мастурбации.

Экспериментальными для детей методами сохранения фертильности являются электроэякуляции спермы, а также пункция ткани яичка с целью извлечения спермы [12]. Выбор метода оплодотворения определяется показателями эякулята после размораживания (внутриматочная инсеминация, экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО), интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида (ИКСИ).

Для мальчиков в постпубертатном периоде криоконсервация спермы представляет собой надежный метод сохранения фертильности и должен предлагаться в качестве первой линии даже при наличии небольшого количества или единичных сперматозоидов в эякуляте [13].

У пациентов с неясным половым развитием (10–12 лет) целесообразно провести гормональную оценку и физикальное обследование или УЗИ для определения объема яичек. Исследование ночной мочи на наличие сперматозоидов (сперматурия) может использоваться как неинвазивный показатель половой зрелости.

Стандартов и регламента по сохранению репродуктивной функции у мальчиков до наступления пубертатного возраста нет. С 2002 г. в качестве способа сохранения фертильности для данной категории пациентов рассматривается

криоконсервация фрагментов незрелой ткани яичка [14]. Хотя данный метод и по настоящее время остается экспериментальным, он предлагается мировым медицинским сообществом как единственный для сохранения фертильности для мальчиков препубертатного периода [15]. С 2002 г. в 16 центрах Европы, Австралии и США у более чем 3 тыс. пациентов в возрасте до 18 лет со злокачественными (60,4 %) и незлокачественными заболеваниями (39,6 %) криоконсервирована ткань тестикул [16]. Обнадуживает получение положительных результатов исследований на млекопитающих. В 2019 г. аутотрансплантация незрелых тканей яичка макаки способствовала дифференцировке половых клеток, восстановлению репродуктивного гормонального статуса и производству спермы, что привело к рождению детеныша с помощью оплодотворения яйцеклетки методом ИКСИ [10]. В 2024 г. C.F.S. Jensen и соавт. опубликовали отчет об успешной аутотрансплантации фрагментов ткани яичка под кожу мошонки у мужчины 31 года с необструктивной азооспермией после проведенной ранее попытки получения сперматозидов методом микродиссекции (mTESE — *microdissection testicular sperm extraction*) [17]. Гистологический и иммуногистохимический анализ фрагментов ткани, извлеченных через 6 мес., продемонстрировал выживаемость трансплантата с неповрежденными прозрачными каналцами и нормальной организацией клеток. Клетки Сертоли и сперматоциты с нормальной морфологией располагались вблизи базальной мембраны, но восстановления продукции сперматозоидов не наблюдалось, что, по предположению авторов, было связано с уже существующей сперматогенной недостаточностью [17].

Реализация данного метода для детей требует решения этических, юридических, клинических и экспериментальных проблем: согласие ребенка и родителей на экспериментальную процедуру; отсутствие клинических результатов; неопределенный риск потери/утраты еще не реализованной фертильности; оптимизация сбора, транспортировки и криоконсервации биологических образцов; стандартизация протоколов; потенциальный риск контаминации опухолевыми клетками; определение параметров показаний, противопоказаний к реализации методов, режимов интервальной оценки гормонального статуса ребенка; методов выделения, культивации и аутотрансплантации сперматогонимальных стволовых клеток, аутотрансплантации ткани яичек, *in vitro* сперматогенез и многих других [18].

Целью является сохранение фертильности у мальчиков с онкологическими заболеваниями препубертатного и пубертатного возраста. Задачи исследования:

- разработка алгоритма консультирования детей (мальчиков и юношей) и их родителей (опекунов) о рисках потери фертильности в результате противоопухолевой терапии и их маршрутизации;

- оценка востребованности и эффективности методов сохранения фертильности мальчиков препубертатного и пубертатного периода;

- оценка осложнений в результате реализации предлагаемых методов сохранения фертильности у мальчиков;

- гистологическая оценка биологического материала на предмет контаминации опухолевыми клетками;

- гистологическая оценка жизнеспособности ткани для криоконсервации спермы;

- создание криобанка репродуктивного биологического материала мальчиков.

Материалы и методы

Протокол клинического исследования «Сохранение фертильности у мальчиков с онкологическими заболеваниями препубертатного и пубертатного возраста» инициирован в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России и одобрен локальным комитетом по этике № 18 от 23.03.2023.

Настоящая работа представляет собой одноцентровое исследование по сохранению фертильности у мальчиков препубертатного и пубертатного возраста с планируемым проведением высоконадотоксичной противоопухолевой терапии. Общая продолжительность исследования и длительность активного участия пациента в исследовании составит около 12 мес.

Сюда планируется включить примерно 50 пациентов, способных к мастурбации с целью криоконсервации спермы, и 25 пациентов в препубертатном и в пубертатном возрасте, не способных к мастурбации, с целью криоконсервации ткани тестикул. Учитывая риск потери фертильности около 50 % [20] и необходимость достижения более 90 % фертильности с помощью репродуктивных технологий, мультикогортный нерандомизированный характер исследования при уровне альфа-ошибки 0,05 и мощности исследования 80 %, в каждую когорту необходимо включать не менее 25 человек. С учетом постановки задачи отработки алгоритма консультирования пациентов и применения различных технологий, для пациентов пубертатного возраста запланировано две когорты.

Популяция исследования — мальчики и юноши до 17 лет с онкологическими заболеваниями.

При включении в исследование пациенты должны соответствовать всем из перечисленных ниже критериев:

1. Подписанная письменная форма информированного согласия обоих родителей (опекунов).

2. Подписанная письменная форма информированного согласия ребенка, если ему от 15 до 17 лет.

3. Возраст мальчика — от 0 до 17 лет.

4. Возраст мальчика — от 15 до 17 лет, в случае невозможности забора эякулята (анэякуляция) или отсутствия сперматозоидов в эякуляте.

5. Наличие гистологически подтвержденной первичной злокачественной опухоли, необходимость проведения гонадотоксичной терапии.

6. Общее удовлетворительное состояние больного (активность по шкале Лански — 80–100 % (дети до 16 лет), по шкале Карновского — 80–100 % (дети старше 16 лет). ECOG — 0-1), для пациентов с опухолями центральной нервной системы допустимо снижение активности по шкалам Карновского/Лански до 30–40 %.

7. Достаточные кардиопульмональные резервы организма пациента (данные ЭКГ — в пределах нормы, объем форсированного выдоха (ОФВ)₁ > 75 % верхней границы нормы (ВГН);

8. Адекватная функция печени (АЛТ ≤ 2,5 * ВГН, АСТ ≤ 2,5 * ВГН), почек (креатинин < 1,5 * ВГН), красного костного мозга (гранулоциты > 2,0 * 10⁹/л, тромбоциты > 150 * 10⁹/л).

Критериями не включения являются:

1. Тяжелые неконтролируемые сопутствующие хронические или острые заболевания.

2. Наличие острого инфекционного заболевания.

3. Острые психические расстройства.

4. Неудовлетворительные показатели клинического анализа крови (кроме случаев, когда это отклонение связано с поражением костного мозга при основном процессе):

1) уровень гемоглобина < 8,0 г/дл (5,6 ммоль/л);

2) абсолютное число нейтрофилов (АЧН) < 1,0 x 10⁹/л (1000/мкл);

3) количество тромбоцитов < 100 x 10⁹/л (100 000/мкл); допустимо снижение количества тромбоцитов (не ниже 50 x 10⁹/л).

5. Пациенты с тяжелыми (по оценке врача) аутоиммунными цитопениями.

Примечание: пациенты с положительным результатом реакции Кумбса, не имеющие клинических признаков аутоиммунной гемолитической анемии, подходят для включения в исследование.

6. Установленная инфекция вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ).

7. Другие серьезные фоновые медицинские состояния, которые, по мнению исследователя, могут негативно влиять на способность пациента принимать участие в исследовании (например, неконтролируемый сахарный диабет, активное аутоиммунное заболевание).

Пациент подлежит исключению из исследования, если он удовлетворяет любому из представленных ниже критериев.

Любые серьезные медицинские состояния или отклонения от нормы результатов лабораторных исследований, которые, по мнению исследователя, препятствуют безопасному участию пациента в исследовании и его завершению.

Пациенты/родители (опекуны) имеют право прекратить участие в исследовании в любое время и по любой причине. Основную причину прекращения участия в исследовании необходимо зарегистрировать в электронной индивидуальной регистрационной карте.

Исследователь может исключить пациента из исследования по следующим причинам:

— сопутствующее заболевание яичек;

— развитие угрожающих жизни или тяжелых реакций;

— развитие любого клинически значимого нежелательного явления (НЯ), которое ставит под угрозу возможность пациента принимать участие в исследовании;

— необходимость применения запрещенных препаратов или методов лечения;

— несоблюдение требований протокола исследования и/или невыполнение предусмотренных исследованием процедур;

— любой случай, когда исследователь считает, что прекращение участия в исследовании соответствует наилучшим интересам пациента.

После того как будет установлено, что пациент соответствует критериям отбора в исследование, ему будет присвоен идентификационный код.

Визуализационные исследования для оценки состояния яичек будут выполняться на скрининге (УЗИ мошонки).

Методы исследования

УЗИ мошонки является обязательным методом исследования. Цель — исключение образования яичек или других структур мошонки.

Компьютерная томография и/или магнитно-резонансная томография с контрастным усилением относятся к числу необязательных методов обследования у пациентов. Цель — оценка анатомо-функциональных взаимодействий, размеров и объема яичек и их регионарных лимфатических узлов. Исследование будет назначено на усмотрение лечащего врача.

Образцы для указанных ниже лабораторных тестов будут отправлены в лабораторию НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова для анализа.

– Общий анализ крови: количество лейкоцитов, эритроцитов и тромбоцитов, уровень гемоглобина, гематокрит, лейкоцитарная формула (количество нейтрофилов, эозинофилов, базофилов, моноцитов и лимфоцитов).

– Биохимические анализы (сыворотки или плазмы): натрий, калий, магний, хлориды, глюкоза, мочевина, креатинин, общий белок, альбумин, фосфор, кальций, общий билирубин, щелочная фосфатаза, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, лактатдегидрогеназа.

– Анализ крови для определения уровня гонадотропных и половых гормонов в крови: лютеинизирующий гормон (ЛГ, МЕ\л), фолликулостимулирующий гормон (ФСГ, МЕ\л), антимюллеровский гормон (АМГ, нг\мл), тестостерон общий (нмоль\л).

– Коагуляционные тесты: международное нормализованное отношение или активированное частичное тромбопластиновое время.

– Серологический тест на вирус Эпштейна — Барр (IgM к EBV, IgG к EBV и/или ядерный антиген вируса Эпштейна — Барр) и/или полимеразная цепная реакция на вирус Эпштейна — Барр.

– Серологический анализ на ВИЧ.

– Серологический анализ на вирус гепатита В (ВГВ): HBsAg, общие HbcAb и (если имеется отрицательный результат теста на HBsAg и положительный результат теста на общие HbcAb) тест на ДНК ВГВ.

– Серологический анализ на вирус гепатита С (ВГС): антитела на ВГС и (в случае положительного результата теста на антитела к ВГС) РНК ВГС.

– Общий анализ мочи: pH, относительная плотность, содержание глюкозы, белка, кетоновых тел и эритроцитов.

Все пациенты и/или их родители (опекуны) обязаны будут подписать и датировать одобренную локальным этическим комитетом действующую форму информированного согласия до выполнения любых оценок и процедур в рамках исследования. Все нижеперечисленные оценки должны быть выполнены в течение 28 дней до запланированного вмешательства:

- письменное информированное согласие;
- предварительный анализ критериев включения и исключения;
- регистрация демографических данных (дата рождения, пол и расовая/этническая принадлежность);
- регистрация полного медицинского анамнеза;

– подтверждение отсутствия в анамнезе сведений о ВИЧ, гепатите В или С;

– ЭКГ в 12 отведениях;

– подтверждение/документальная регистрация точного диагноза в соответствии с медицинским анамнезом и медицинской документацией;

– стадия заболевания по классификации, принятой для данной нозологической формы.

Дизайн исследования

Подготовка к сдаче спермы:

1. За 3–5 дней подросткам необходимо соблюдать половой покой.

2. Исключить из пищевого рациона жирное, жареное, маринады и кофе.

3. Исключить тяжелые физические и эмоциональные нагрузки.

4. Отменить тепловые процедуры: баню, сауну, УВЧ, солярий и солнечные ванны.

Перед мастурбацией следует опорожнить мочевой пузырь и кишечник. Следует собрать весь эякулят в контейнер, не касаясь стенок. Эякулят в течение 40–60 мин. в термоконтейнере должен быть доставлен в лабораторию. Далее проводится анализ качества биологического материала (объем эякулята, концентрация сперматозоидов, их подвижность). Сперма помещается в особый резервуар до разжижения и проходит обработку на центрифуге для выделения очищенных сперматозоидов, затем она обрабатывается криопротекторными препаратами в течение 10–15 мин. Подготовленный материал помещается в криовials. После этого осуществляется витрификация спермы в жидком азоте при температуре -79°C в течение 120 мин. Пробирки с замороженным биоматериалом помещают в сосуд Дьюара, в котором они хранятся в банке спермы при температуре -196°C .

Подготовка к операции биопсии яичка:

1. За 3–5 дней подросткам необходимо соблюдать половой покой.

2. Побрить волосы на мошонке за 2–3 ч до операции.

3. Накануне операции необходимо пройти осмотр анестезиолога.

Из полученного разреза будет забран небольшой фрагмент ткани, разрез зашит, а полученный материал будет исследован на наличие половых клеток. Будет использована как монофокальная (из одного участка), так и мультифокальная (из 2–3 разрезов) биопсия (аспирация). Небольшой участок ткани яичка будет направлен на гистологическое исследование. Другие фрагменты яичек будут извлечены во время операции и помещены в

транспортную среду при комнатной температуре. При больших расстояниях между операционной и лабораторией ткань яичка может транспортироваться при температуре +4 °С в специализированной среде в течение 3 дней. Участок ткани яичка будет измельчен на мелкие фрагменты, инкубирован в растворе криопротекторов, после чего помещен в криопробирки и подвергнут криоконсервации путем медленного замораживания.

Целью криоконсервации ткани яичка является сохранение сперматогониальных стволовых клеток для последующего восстановления репродуктивной функции.

Возможные осложнения:

- кровотечение из биопсированного участка под кожу мошонки с образованием обширной гематомы или наружное кровотечение;
- гнойное воспаление придатка яичка, яичка или мошонки.

Признаки осложнений:

- появление болезненной опухоли синюшно-багрового цвета в оперированной области;
- яркие кровянистые выделения из послеоперационной раны, продолжающиеся более 10–15 мин.;
- подъем температуры тела выше 37 °С, общее недомогание, слабость, озноб, возможны гнойные выделения из послеоперационной раны.

Анализ гистологических препаратов будет включать в себя следующие аспекты:

- гистологические изменения в каждом отдельно взятом семенном канальце путем оценки наличия клеток (сперматогоний, сперматоцитов, округлых и вытянутых сперматид, клеток Сертоли);
- состояние собственной пластинки (базальной мембраны);
- состояние и состав интерстициальной ткани.

Первичной конечной точкой будет создание криобанка биологического материала.

Статистическая обработка результатов исследования

Вся собранная информация будет внесена в базу данных в программе Excel. Статистическая обработка будет проводиться с использованием программного обеспечения Statistica.

В ходе анализа будут использоваться следующие показатели описательной статистики: среднее значение, стандартное отклонение, медиана, а также минимальные и максимальные значения для непрерывных переменных и частотные и процентные значения для категориальных переменных.

Наблюдение в динамике

Оценка репродуктивной функции будет проводиться после окончания специализированного лечения в период предполагаемого наступления полового созревания (с 12 лет) и включать стадию полового созревания, оценку объема яичек (с помощью орхидометра или УЗИ) и, при необходимости, определение сывороточных гонадотропинов. Также может быть рассмотрена оценка базовой функции клеток Сертоли (анти-мюллеровский гормон, тестостерон, ФСГ, ЛГ).

Задержка полового созревания может быть результатом гипергонадотропного гипогонадизма (высокий уровень гонадотропинов и низкий объем яичек), что указывает на первичную недостаточность гонад. Альтернативно половое созревание может быть задержано в результате гипогонадотропного гипогонадизма, что указывает на центральную причину. У мальчиков с задержкой полового созревания (объем яичек < 3 мл в 14 лет) пубертатная индукция тестостероном должна быть направлена на инициирование и поддержание развития вторичных половых признаков на уровне сверстников.

Оценка фертильности во взрослом возрасте будет включать измерение объема яичек, уровней сывороточных гонадотропинов и тестостерона и анализ спермы.

Обсуждение

Процесс созревания сперматозоидов состоит из нескольких этапов (гоноциты → сперматогонии → сперматоциты → сперматиды → сперматозоиды) и происходит в герминативном эпителии яичка [19]. Клетки Сертоли располагаются на базальной мембране семенных канальцев и являются микроокружением для сперматогониев. Между семенными канальцами находятся клетки Лейдига, являющиеся продуцентами тестостерона. На сперматогенез влияют ЛГ, ФСГ [19].

Оценка риска проводится согласно табл. 1, при этом учитываются как опции лечебной программы, так и сама нозология онкологического заболевания (табл. 2). В случае стратификации пациента в группы среднего, низкого и неопределенного риска гипогонадизма необходим учет таких дополнительных факторов, как прогноз заболевания, возраст и клиническое состояние, а также риск метастазирования опухоли в гонады [20].

Такие химиопрепараты, как алкилирующие агенты (циклофосфамид, мустарген, ифосфамид, прокарбазин, бусульфан, мелфалан, производные нитрозомочевины, производные платины), негативно влияют на сперматогенез, повреждают ДНК клеток, находящихся в активной фазе деления [21]. При этом клетки, находящиеся в фазе митоза G0, не разрушаются [22].

Таблица 1. Риск возникновения бесплодия у детей после химиорадиотерапии

Степень риска	Метод лечения
Высокий риск (> 80 %)	- Тотальное облучение тела - Лучевая терапия >2,5 Гр на яички - Бусульфан (> 600 мг/кг) - Хлорамбуцил (> 1,4 г/м²) - Циклофосфамид (> 19 г/м²) - Ифосфамид (> 52 г/м²) - Прокарбазин (> 4 г/м²) - Мелфалан (> 140 мг/м²) - Цисплатин (> 600 мг/м²) - BCNU (> 1 г/м²) и CCNU (> 500 мг/м²)
Средний риск (40–60 %)	- Краниоспинальное или краниальное облучение ≥ 25 Гр - Локальная лучевая терапия ≥ 40 Гр - Облучение органов брюшной полости или малого таза ≥ 1 Гр - Карбоплатин (> 2 г/м²) - Цисплатин (400–600 мг/м²) - Циклофосфамид (7,5–19 г/м²) - Цитозин-арабинозид (1 г/м²) - Дакарбазин* - Даунорубицин* - Гемцитабин* - Ифосфамид (42–52 г/м²) - Митоксантрон* - Оксалиплатин* - Тиотепа (400 мг/м²) - BCNU (300–1000 мг/м²) - Хлорметин* - Актиномицин Д* - Доксорубицин (> 770 мг/м²)
Низкий риск (< 20 %)	- Азатиоприн* - Блеомицин* - Цитозин-арабинозид (< 1 г/м²) - Этопозид* - Флударабин* - Фторурацил* - Винбластон (50 г/м²) - Винкристин (8 г/м²) - 6-меркаптопурин* - Метотрексат*
Очень низкий риск или отсутствие риска (но могут быть аддитивные эффекты)	- Амсакрин - Даунорубицин - Эпирубицин - Тиогуанин - Преднизолон - Интерферон-α
Неизвестный риск	- Иринотекан - Моноклональные антитела - Ингибиторы тирозинкиназы - Таксаны

* — нет данных о дозе препарата.

Table 1. Risk of infertility in children following chemoradiotherapy

Risk Level	Treatment Method
High risk (>80%)	- Total body irradiation - Testicular radiation >2.5 Gy - Busulfan (>600 mg/kg) - Chlorambucil (>1.4 g/m²) - Cyclophosphamide (>19 g/m²) - Ifosfamide (>52 g/m²) - Procarbazine (>4 g/m²) - Melphalan (>140 mg/m²) - Cisplatin (>600 mg/m²) - BCNU (>1 g/m²) and CCNU (>500 mg/m²)
Moderate risk (40–60%)	- Craniospinal or cranial radiation ≥25 Gy - Local radiation therapy ≥40 Gy - Abdominal/pelvic radiation ≥1 Gy - Carboplatin (>2 g/m²) - Cisplatin (400–600 mg/m²) - Cyclophosphamide (7.5–19 g/m²) - Cytarabine (1 g/m²) - Dacarbazine* - Daunorubicin*

Risk Level	Treatment Method
	Gemcitabine* Ifosfamide (42–52 g/m ²) Mitoxantrone* Oxaliplatin* Thiotepa (400 mg/m ²) BCNU (300–1000 mg/m ²) Chlormethine* Actinomycin D* Doxorubicin (>770 mg/m ²)
Low risk (<20%)	Azathioprine* Bleomycin* Cytarabine (<1 g/m ²) Etoposide* Fludarabine* Fluorouracil* Vinblastine (50 g/m ²) Vincristine (8 g/m ²) 6-Mercaptopurine* Methotrexate*
Minimal/No risk (potential additive effects)	Amsacrine Daunorubicin Epirubicin Thioguanine Prednisolone Interferon-α
Unknown risk	Irinotecan Monoclonal antibodies Tyrosine kinase inhibitors Taxanes

*No available dose-dependent data

Таблица 2. Стратификация риска нарушения фертильности в зависимости от диагноза

Степень риска	%	Нозология
Высокий риск	> 80 %	Лимфома Ходжкина Неходжкинская лимфома Саркома мягких тканей 4-й стадии Метастатическая саркома Юинга
Промежуточный риск	40–80 %	Острый миелобластный лейкоз Нейробластома Саркома мягких тканей 2–3-й стадии Остеосаркома Неметастатическая саркома Юинга Гепатобластома Опухоль ЦНС с дозой облучения > 24 Гр
Низкий риск	< 40 %	Опухоль Вильмса Острый лимфобластный лейкоз Саркома мягких тканей 1-й стадии Ретинобластома Опухоль ЦНС с дозой облучения < 24 Гр Герминогенные опухоли ЦНС

Table 2. Fertility impairment risk stratification by diagnosis

Risk degree	%	Disease
High risk	> 80 %	Hodgkin lymphoma Non-Hodgkin lymphoma Soft tissue sarcoma, stage 4 Ewing's sarcoma, metastatic stage
Intermediate risk	40–80 %	Acute myeloid leukemia Neuroblastoma Soft tissue sarcoma, stage 2–3 Osteosarcoma Non-metastatic Ewing sarcoma Hepatoblastoma CNS tumor with radiation dose > 24 Gy
Low risk	< 40 %	Wilms tumor Acute lymphoblastic leukemia Soft tissue sarcoma, stage 1 Retinoblastoma CNS tumor with radiation dose < 24 Gy CNS germ cell tumors

Кумулятивная доза цитостатика — еще один фактор отрицательного влияния становления/сохранения фертильности у мальчиков. Например, азооспермию вызывают дозы циклофосамида ≥ 6 г/м², прокарбазина — ≥ 4 мг/м², мелфалана — > 140 мг/м², бусульфана — > 600 мг/м², цисплатина — > 500 мг/м² [22]. К стойкой азооспермии приводит высокодозная ПХТ с включенными в режимы кондиционирования препаратами бусульфана, циклофосамида и мелфалана с последующей трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток [21, 22].

Не менее важную роль в снижении фертильности играет лучевая терапия, при этом степень повреждения детородной функции напрямую зависит от дозы облучения: разовая доза в 2 Гр, подведенная непосредственно на ткань яичка, приводит к снижению количества сперматозоидов и сперматид, доза в 6 Гр — уже к необратимым повреждениям сперматогенеза. Тотальная доза облучения, применяемая в качестве режима кондиционирования, также может влиять на фертильность: безопасной считается доза в 15,75 Гр [22].

Современные программы лечения злокачественных опухолей у детей нацелены на снижение кумулятивных доз наиболее опасных гонадотоксичных препаратов — алкилирующих средств, а также на сокращение полей и доз облучения, то есть используются риск-адаптированные режимы противоопухолевой терапии [23, 24].

Опции системного гормонального подавления функции яичек с использованием аналогов или антагонистов гонадотропин-рилизинг гормона, проводимые на взрослой популяции пациентов, не доказали своей эффективности и не нашли применения в клинической практике [25].

Заключение

Препубертатный период мальчиков является самым сложным для создания методов сохранения репродуктивной функции. Единственной экспериментальной методикой можно назвать криоконсервацию ткани яичек. Трансплантация сперматогониальных стволовых клеток, сперматогенез *in vitro* и трансплантация тестикулярной ткани являются тремя разрабатываемыми методами восстановления фертильности криоконсервированной тестикулярной ткани. Ауто-трансплантация клеток в попытке увеличить количество сперматогониальных стволовых клеток — единственная методика, позволяющая осуществить естественное зачатие. Кроме того, криоконсервацию ткани яичка рассматривают с перспективой сперматогенеза *in vitro*. Это метод, который можно использовать у пациентов

со злокачественными гематологическими заболеваниями, при диссеминации опухолевого процесса с вовлечением обоих яичек, для снижения вероятности повторного введения злокачественных клеток обратно в организм. Он может быть применен для сохранения фертильности с учетом отсроченности восстановления фертильности детей.

Эффективность данных процедур пока подтверждена на мышах, и остается открытым вопрос этической приемлемости этого метода в отношении репродукции человека.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен локальным комитетом по этике ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. Протокол № 18 от 21.03.2023.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol received ethical approval from the Institutional Biomedical Ethics Committee of the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (Protocol No. 18, March 21, 2023).

Финансирование

Исследование будет проведено при поддержке Благотворительного фонда Константина Хабенского.

Funding

The study will be performed with the support of the Konstantin Khabensky Charitable Foundation.

Участие авторов

Карицкий А.П. — идея публикации, написание статьи, согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающее надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы;

Лавринович О.Е. — обзор публикаций по теме статьи, техническое редактирование, одобрение финальной версии рукописи, согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающее надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы;

Татищева Ю.А. — обзор публикаций по теме статьи, техническое редактирование, одобрение финальной версии рукописи, согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающее надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы;

Кулева С.А. — обзор публикаций по теме статьи, научное редактирование, одобрение финальной версии рукописи, согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающее надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Authors' Contributions

Karytsky A.P. conceived the study, drafted the manuscript, approved the final version, and agreed to be accountable for all aspects of the work implying proper study and resolution of matters relating to the accuracy or integrity of any part of the work.

Lavrinovich O.E. conducted literature review, performed technical editing, approved the final manuscript, and agreed to be accountable for all aspects of the work implying proper study and resolution of matters relating to the accuracy or integrity of any part of the work.

Tatishcheva Yu.A. reviewed relevant publications, contributed to technical editing, approved the final version, and agreed to be accountable for all aspects of the work implying proper study and resolution of matters relating to the accuracy or integrity of any part of the work.

Kulyova S.A. performed literature review, provided scientific editing, approved the final manuscript, and agreed to be accountable for all aspects of the work implying proper study and resolution of matters relating to the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Meadows A.T., Silber J. Delayed consequences of therapy for childhood cancer. *CA*. 1985; 35(5): 271–286.
- Meadows A.T. Pediatric cancer survivors: Past history and future challenges. *Curr Probl Cancer*. 2003; 27(3): 112–126.-DOI: 10.1016/s0147-0272(03)00025-4.
- Green D.M., Liu W., Kutteh W.H., et al. 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: 1215–1223.
- Skinner R., Mulder R.L., Kremer L.C., et al. Recommendations for gonadotoxicity surveillance in male childhood, adolescent, and young adult cancer survivors: a report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group in collaboration with the PanCareSurFup Consortium. *Lancet Oncol*. 2017; 18: e75–e90.
- Abofoul-Azab M., AbuMadighem A., Lunenfeld E., et al. Development of postmeiotic cells in vitro from spermatogonial cells of prepubertal cancer patients. *Stem Cells Dev*. 2018; 27: 1007–1020.
- Wilhelmsson M., Vatanen A., Borgstrom B., et al. Adult testicular volume predicts spermatogenetic recovery after allogeneic HSCT in childhood and adolescence. *Pediatr Blood Cancer*. 2014; 61: 1094–1100.
- Valli-Pulaski H., Peters K.A., Gassei K., et al. Testicular tissue cryopreservation: 8 years of experience from a coordinated network of academic centers. *Hum Reprod*. 2019; 34: 966–977.
- Ho W.L.C., Bourne H., Gook D., et al. A short report on current fertility preservation strategies for boys. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2017; 87: 279–285.
- Wyns C., Collienne C., Shenfield F., et al. Fertility preservation in the male pediatric population: factors influencing the decision of parents and children. *Hum Reprod*. 2015; 30: 2022–2030.
- Fayomi A.P., Peters K., Sukhwani M., et al. Autologous grafting of cryopreserved prepubertal rhesus testis produces sperm and offspring. *Science*. 2019; 363 (6433): 1314–1319.
- Bahadur G., Ling K.L.E., Hart R., et al. Semen quality and cryopreservation in adolescent cancer patients. *Human Reproduction*. 2002; 17 (12): 3157–3161.
- Faes K., Lahoutte T., Hoorens A., et al. In search of an improved injection technique for the clinical application of spermatogonial stem cell transplantation. *Reprod Biomed Online*. 2017; 34: 291–297.
- Rives N., Courbière B., Almont T., et al. What should be done in terms of fertility preservation for patients with cancer? The French 2021 guidelines. *Eur J Cancer*. 2022; 173: 146–166.
- Braye A., Tournaye H., Goossens E. Setting up a cryopreservation programme for immature testicular tissue: lessons learned after more than 15 years of experience. *Clin Med Insights: Reprod Health*. 2019.-DOI: 10.1177/1179558119886342.
- Mulder R.L., Font-Gonzalez A., Green D.M., et al. PanCareLIFE Consortium. Fertility preservation for male patients with childhood, adolescent, and young adult cancer: recommendations from the PanCareLIFE Consortium and the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *Lancet Oncol*. 2021; 22: e57–e67.
- Duffin K., Neuhaus N., Andersen C.Y., et al. A 20-year overview of fertility preservation in boys: new insights gained through a comprehensive international survey. *Hum Reprod Open*. 2024; 16(2): hoae010.
- Jensen C.F.S., Mamsen L.S., Wang D., et al. Results from the first autologous grafting of adult human testis tissue: a case report. *Hum Reprod*. 2024; 39(2): 303–309.
- Kilcoyne K., Mitchell R. Testicular transplantation for fertility preservation — clinical potential and current challenges. *Reproduction*. 2019; 158: F1–F14.
- Medrano J.V., Vilanova-Perez T., Fornes-Ferrer V., et al. Influence of temperature, serum, and gonadotropin supplementation in short- and long-term organotypic culture of human immature testicular tissue. *Fertil Steril*. 2018; 110: 1045, e1043–1057.
- Кулева С.А., Карицкий А.П., Лавринович О.Ю., Татищева Ю.А. Предпосылки к созданию программы по сохранению фертильности у детей с онкологическими заболеваниями. *Вопросы онкологии*. 2024; 6: 1017–1026.-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-6-1017-1026. [Kuleva S.A., Karitskiy A.P., Lavrinovich O.Yu., Tatishcheva Yu.A. Pre-requisites for the creation of a program to preserve fertility in children with cancer. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 6: 1017-26 (In Rus)].
- Panasjuk A., Nussey S., Veys P., et al. Gonadal function and fertility after stem cell transplantation in childhood: comparison of a reduced intensity conditioning regimen containing melphalan with a myeloablative regimen containing busulfan. *Br J Haematol*. 2015; 170: 719–726.
- Poganitsch-Korhonen M., Masliukaite I., Nurmio M., et al. Decreased spermatogonial quantity in prepubertal boys with leukaemia treated with alkylating agents. *Leukemia*. 2017; 31: 1460–1463.
- Кулева С.А., Курочкина Д.Н., Иванова С.В. Факторный анализ прекоцептивных переменных у детей и подростков с лимфомой Ходжкина. *Евразийский Союз Ученых*. 2019; 4 (61): 31–37. [Kuleva S.A., Kurochkina D.N., Ivanova S.V. Factor analysis of preconceptive variables in children and adolescents with Hodgkin's lymphoma. *Eurasian Union of Scientists*. 2019; 4(61): 31-7 (In Rus)].
- Колыгин Б.А., Кулева С.А. Диагностика и лечение лимфомы Ходжкина. СПб.: Гиппократ. 2009; 208. [Kolygin B.A., Kuleva S.A. Diagnosis and treatment of Hodgkin's lymphoma. Saint Petersburg: Hippocrates. 2009; 208 (In Rus)].
- Kelsey T.W., McConville L., Edgar A.B., et al. Follicle stimulating hormone is an accurate predictor of azoospermia in childhood cancer survivors. *PLoS One*. 2017; 12: e0181377.

Поступила в редакцию / Received / 07.08.2024

Прошла рецензирование / Reviewed / 28.05.2025

Принята к печати / Accepted for publication / 19.06.2025

Сведения об авторах / Authors' Information / ORCID

Андрей Петрович Карицкий / Andrey P. Karitsky / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-0216-2727>; eLibrary AuthorID: 338551.

Ольга Евгеньевна Лавринович / Olga E. Lavrinovich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1886-3993>; SPIN-code: 7239-5933.

Юлия Александровна Татищева / Julia A. Tatischeva / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0000-9472-5704>.

Светлана Александровна Кулева / Svetlana A. Kulyova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0390-8498>; SPIN-code: 3441-4820.

