

СОСТОЯНИЕ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ У МУЖЧИН БОЛЬНЫХ ГЕМОБЛАСТОЗАМИ НА РАЗЛИЧНЫХ ЭТАПАХ ИНДУКЦИИ РЕМИССИИ

Е.В. Зенкова, И.А. Бондарь, Т.И. Поспелова

*ГОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет»
(г. Новосибирск)*

Проведенное исследование состояния репродуктивной системы у мужчин больных гемобластозами показало отсутствие изменений до начала противоопухолевой терапии. Прямая взаимосвязь обнаружена между проводимой противоопухолевой терапией и развитием функциональных и клинических нарушений со стороны репродуктивной системы мужчин на завершающем этапе индукции ремиссии. В отдаленный период клинико-гематологической ремиссии обнаружено снижение уровня тестостерона, которое проявлялось клинически снижением либидо и потенции.

Ключевые слова: гипоандрогения, гипогонадизм, лимфогранулематоз, неходжкинская злокачественная лимфома, химиотерапия

Зенкова Елена Валерьевна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры эндокринологии ГОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет Росздрава», рабочий телефон; (383) 346-14-12

Бондарь Ирина Аркадьевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой эндокринологии ГОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет Росздрава», рабочий телефон (383) 346-05-76

Поспелова Татьяна Ивановна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой терапии ФПК и ППВ ГОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет Росздрава», рабочий телефон (383) 272-20-00

Введение. Гипогонадизм у мужчин – это патологическое состояние, обусловленное уменьшением уровня андрогенов в организме или снижением чувствительности к ним. В настоящее время выделяют первичный гипогонадизм, вызванный нарушением функции самих половых желез, и вторичный гипогонадизм, возникший в результате снижения секреции гонадотропинов [5]. В основе этиологической классификации первичного гипогонадизма могут лежать как врожденные, так и приобретенные факторы. К приобретенному первичному гипогонадизму можно отнести: гипогонадизм, вызванный инфекционно-воспалительными заболеваниями, опухолями, травмами яичек, а также гипогонадизм, развившийся вследствие воздействия неблагоприятных факторов внешней

среды [5]. Одним из таких факторов, повреждающих яички, можно считать противоопухолевые препараты и радиационное воздействие [3, 7].

Основной пул тестостерона секретируется в яичках (95–98 %). На периферии тестостерон превращается в эстрон и эстрадиол. Как и между другими эндокринными органами существует обратная связь между секрецией тестостерона и гипоталамо-гипофизарной системой. Лютеинизирующий гормон (ЛГ) регулирует продукцию и секрецию тестостерона в клетках Лейдига, а фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) индуцирует процессы сперматогенеза. Выработка ЛГ и ФСГ напрямую зависит от уровня тестостерона, вырабатываемого в гонадах (обратная связь) [6]. На долю активного тестостерона приходится около 43 % общего тестостерона (1–3% составляет свободный тестостерон, 40 % – связанный).

Известен достаточно широкий спектр эффектов, оказываемых тестостероном на мужской организм: андрогенный, анаболический, репродуктивный, психофизиологический, антигонадотропный, стимуляция выработки эритропоэтина, поддержание плотности костной ткани [6].

Противоопухолевая терапия может нарушать структуру яичек и сетчатую зону надпочечников, где происходит выработка андрогенов и, как следствие, влиять на функцию яичек и надпочечников [4, 5, 12, 15]. Причем, яички наиболее уязвимый орган для действия химиопрепаратов и лучевого воздействия по сравнению с надпочечниками (так как в яичках быстро делящиеся клетки). При снижении функции яичек наблюдается активизация выработки надпочечниковых андрогенов. К надпочечниковым андрогенам относят дегидроэпиандростерон (ДГЭА), дегидроэпиандростерон-сульфат (ДГЭА-С) и андростендион. В периферических тканях надпочечниковые андрогены способны превращаться в тестостерон [4, 7].

В литературе обсуждается вопрос сохранения репродуктивной функции у мужчин, подвергшихся противоопухолевой и лучевой терапии по поводу онкологических заболеваний, поскольку современные схемы лечения позволяют продлить жизнь данной категории больных. Группа пациентов, больных лимфогранулематозом (ЛГМ) и неходжкинской злокачественной лимфомой (НХЛ), нами была выбрана неслучайно: чаще эти заболевания возникают в молодом и среднем возрасте, то есть в репродуктивном периоде. Продолжительность жизни больных ЛГМ и НХЛ (благодаря совершенствованию схем химиотерапии и сочетанию ее с лучевой терапией) увеличивается. Так пятилетняя выживаемость при 1–2 стадиях ЛГМ составляет 100 %, а полных ремиссий достигают 93–98 % пациентов. При НХЛ – пятилетняя выживаемость варьирует от 30 до 70 % в зависимости от морфологического варианта опухоли [2].

Изменения, происходящие в эндокринных железах больных лимфомами в период клинко-гематологической ремиссии, напоминают изменения, происходящие в организме человека при старении. Возрастное изменение гипоталамо-гипофизарно-тестикулярной системы проявляется снижением как общего, так и свободного тестостерона, а также снижением уровня эстрадиола, что влечет за собой повышение уровня ЛГ [10]. На втором месте после изменения секреции тестостерона стоят выраженные изменения секреции надпочечниковых андрогенов. Причем в процессе старения как функциональные, так и морфологические изменения в различных зонах коры надпочечников развиваются неравномерно. Сведения о возрастных изменениях клубочковой зоны, продуцирующей преимущественно минералокортикоиды, противоречивы. Наряду с указаниями о ее сохранении, имеются убедительные данные о снижении функции надпочечников: при этом уровень альдостерона в крови и экскреция его с мочой зависят не только от возраста, но и от пола. В отношении пучковой зоны, синтезирующей преимущественно гормоны

глюкокортикоидного типа, большинство исследователей [8] отмечают относительную стабильность функции; функция сетчатой зоны, продуцирующей андрогены, с возрастом снижается. Снижение функции коры надпочечников приводит к повышенной выработке АКТГ, растет реактивность, но снижается реакционная способность, уменьшаются потенциальные резервы, быстрее наступает истощение [7, 8].

Как было показано Е. Д. Гольдберг, Т. Г. Боровской (2000), многие химиопрепараты вызывают бесплодие как у мужчин, так и у женщин. Так у мужчин под действием химиотерапии и облучения происходит гибель быстроделющихся клеток.

Существенное значение имеет тип проводимой химиотерапии. По данным S. Viviani (1991), при комбинированной химиотерапии ЛГМ по схеме МОРР (эмбихин, винкристин, прокарбазин, преднизолон), почти у всех мужчин наступает стерилизация, а при применении схемы АВВД (адриамицин, блеомицин, винбластин, дакарбазин) не выявлено стойких нарушений функции гонад. Имеются данные об отчетливой дозовой зависимости гонадотоксического эффекта, а также от продолжительности цитотоксической терапии [9]. Наиболее выраженным токсическим действием на мужскую репродуктивную систему, по данным клинических наблюдений, обладают хлорбутин, циклофосфан, бисульфат. Антиметаболиты, производные пиримидина (фторурацил, цитарабин), противоопухолевые антибиотики, в том числе и антрациклинового ряда (карминомицин, адриамицин), тоже способны вызывать нарушения мужской репродуктивной системы [14].

Цель. Оценить уровень тестостерона у пациентов, страдающих гемобластозами, на различных схемах полихимиотерапии и проанализировать выявленные изменения.

Материалы и методы исследования. Группу наблюдения составили 54 мужчины больных ЛГМ и НХЛ. Средний возраст обследуемых составил $36,1 \pm 2,34$ года, среди которых 65 % страдали ЛГМ и 35 % – НХЛ. В группе больных ЛГМ – $30,6 \pm 1,13$ года, в группе больных НХЛ, поражающей чаще людей старшего возраста, $41,05 \pm 1,85$ года.

Больные обследовались на различных этапах заболевания: до начала лечения – 18,9 % больных ЛГМ и НХЛ (средний возраст $37,1 \pm 3,02$ года); во время проведения полихимио- и лучевой терапии (через 4–6 курсов ПХТ) – 19,6 % больных (средний возраст $40 \pm 2,57$ года); в стадии клинико-гематологической ремиссии 53,1 % больных (средний возраст $39,8 \pm 1,17$ года). Контрольную группу составили 20 здоровых человек (средний возраст $32,8 \pm 2,22$ года).

Все больные в период индукции ремиссии получали сочетанное лечение: полихимиотерапию (ПХТ) по протоколам СОРР (циклофосфан, винкристин, прокарбазин, преднизолон), СНОР (циклофосфан, адриабластин, винкристин, преднизолон) СНОЕР (циклофосфан, адриабластин, этопозид, винкристин, преднизолон), АВВД, СОР-bleo (циклофосфан, винкристин, преднизолон, блеомицин) (цитостатические препараты и антрациклиновые антибиотики) по 4–8 курсов и облучение пораженных лимфоузлов выше и (или) ниже диафрагмы: в средней очаговой дозе $30,7 \pm 7,4$ Гр на области выше уровня диафрагмы и $20,8 \pm 3,4$ Гр на области ниже диафрагмы. В группе больных, находящихся в ремиссии, все на момент обследования получили не менее 4–8 курсов ПХТ, у 65-ти из них ПХТ сочеталась с телегамматерапией (ТГТ).

С целью верификации диагноза гемобластоза у всех больных использовались современные методы диагностики – подсчет гемограммы, миелограммы, проводилась трепанобиопсия, УЗИ органов брюшной полости, рентгенографическое исследование грудной клетки, компьютерная и ядерно-магнитная томография внутригрудных,

абдоминальных и забрюшинных лимфоузлов, легких, печени, селезенки, при необходимости рентгенограммы костей. Всем пациентам с болезнью Ходжкина и НХЛ диагноз ставился на основании морфологического исследования биопсированного лимфоузла, костного мозга, трепаната подвздошной кости. Кроме этого, проводилось цитологическое исследование отпечатков биоптата. У большей части больных было выполнено иммунофенотипирование. Идентификацию морфологического варианта лимфом осуществляли в соответствии с классификацией НХЛ по REAL и ВОЗ. Стадия заболевания при болезни Ходжкина и НХЛ определялась согласно классификации Ann-Arbor (1971) [2].

Всем больным проводилось исследование уровня тестостерона, ДЭА-с, ЛГ, ФСГ, пролактина, рассчитывался индекс массы тела [1]. Статистическая обработка проводилась с использованием пакета статистических программ путем расчета среднеарифметических величин (М) и ошибки средней арифметической (m), среднеквадратичного отклонения (G). Различия показателей рассчитывалось с помощью двухвыборочного критерия Колмагорова-Смирнова, результаты считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. В группе мужчин до начала и в начале противоопухолевой терапии (2–3 курса) индекс массы тела находился в пределах нормальных значений и составил $23,37 \pm 1,02$ кг/м². При клиническом анализе у пятерых больных был выявлен пониженный уровень тестостерона, трое из этих мужчин наблюдались после 2-х – 3-х курсов ПХТ по схемам СНОР, СНОЕР, АВВД. Необходимо отметить, что схемы СНОР и СНОЕР в литературе описаны как схемы, обладающие повреждающим действием на репродуктивную систему [14, 16]. У двух мужчин наблюдалось гиноидное ожирение, которое сопровождалось повышенными уровнями прогестерона (действует как антиандроген). Однако ни один из этих больных не предъявлял жалобы на снижение либидо и потенции.

Таким образом, у основной массы мужчин больных ЛГМ и НХЛ до начала противоопухолевой терапии не было обнаружено патологических изменений со стороны репродуктивной системы.

Сравнение средних величин гормонов репродуктивной системы у мужчин во время индукции ремиссии с контрольной группой выявило значительные достоверные различия по многим показателям (табл. 1).

Таблица 1

Уровень гормонов репродуктивной системы мужчин, больных лимфомами во время индукции ремиссии

Признак, единицы измерения	Группа мужчин во время проведения ПХТ и ТГТ М ± m (1)	Контрольная группа М ± m (2)	P1-2
ЛГ, МЕ/л	$7,05 \pm 0,74$	$3,25 \pm 0,66$	$P < 0,004$
ФСГ, МЕ/л	$18,97 \pm 2,92$	$5,07 \pm 0,78$	$P < 0,001$
Пролактин, мМЕ/л	$375,6 \pm 63,06$	$64,66 \pm 19,5$	$P < 0,02$
Прогестерон, нмоль/л	$1,44 \pm 0,3$	$1,2 \pm 0,28$	$P > 0,05$
Эстрадиол, нг/мл	$43,9 \pm 8,85$	$12,29 \pm 3,36$	$P < 0,006$
Тестостерон, нмоль/л	$10,04 \pm 2,45$	$13,9 \pm 2,24$	$P < 0,04$

Достоверность результатов при $P < 0,05$

Было обнаружено различие в уровне тестостерона, который достоверно отличался от контрольной группы ($p < 0,04$) и был ниже допустимых значений. Было выявлено достоверное повышение уровня ЛГ у мужчин в период индукции ремиссии по сравнению с группой контроля ($p < 0,004$), а также уровня ФСГ ($p < 0,001$), Е2 ($p < 0,006$). При сборе анамнеза было выявлено, что двое мужчин в наблюдаемой группе, имеющие гормональные нарушения, в прошлом контактировали с химическими реактивами, токсическими веществами и радиацией на производстве и в период службы в армии. Другие 2 пациента находились в старшей возрастной группе (старше 55-ти лет на момент осмотра). Эти же пациенты предъявляли жалобы на снижение потенции. Все мужчины, составляющие данную группу, получали противоопухолевую терапию по схемам: СОРР, СНОР, СНОЕР и имели в 50 % случаев рецидивы заболевания. Различия в уровне Е2 у мужчин наблюдаемой группы с контрольной можно объяснить нарушением образования тестостерона за счет непосредственного действия цитостатических средств, а также повреждающего действия противоопухолевой терапии на печень.

Таким образом, можно сделать вывод о том, что проводимая противоопухолевая терапия оказала отрицательное влияние на репродуктивную систему мужчин больных гемобластозами. Выявленные гормональные изменения носили характер первичного гипогонадизма.

При анализе изменений, возникших у мужчин, находящихся в отдаленном периоде клинико-гематологической ремиссии, было выявлено, что лишь трое из них не имели нарушений гормонального статуса и клинических проявлений гипогонадизма после прохождения курсов ПХТ по схемам СОРР, СОР.

У 12-ти мужчин был понижен уровень тестостерона, эти мужчины получали ПХТ по схемам СНОР, СОРР, АСОР. У 10-ти мужчин был выявлен повышенный уровень ФСГ, у шестерых из них он сочетался с повышенными цифрами ЛГ, у двух – с пониженным уровнем тестостерона, у одного – с высоким прогестероном, а у двух – с повышенным пролактином. Мужчины получали ПХТ по схемам СНОР, СОРР, веа-СОРР, АВВД, СНОЕР, АСОР. Двум больным проводилась лучевая терапия на паховые лимфоузлы. У трех был выявлен повышенный уровень пролактина после лечения по схемам СНОР, СОРР. Однако, по литературным данным, повышенный уровень Е2 (возможно избыточное образование жировой ткани) может потенцировать повышение уровня пролактина и в дальнейшем повышение уровня ЛГ [7]. Все больные в данной группе отмечали снижение потенции и либидо, снижение мышечной силы и депрессии.

Заключение. Таким образом, проведенное исследование показало, что в группе мужчин больных лимфомами до начала противоопухолевой терапии не было выявлено изменений со стороны репродуктивной системы. Прямая взаимосвязь обнаруживалась между проводимой противоопухолевой терапией и развитием функциональных и клинических нарушений со стороны репродуктивной системы мужчин на завершающем этапе индукции ремиссии (рис. 1).

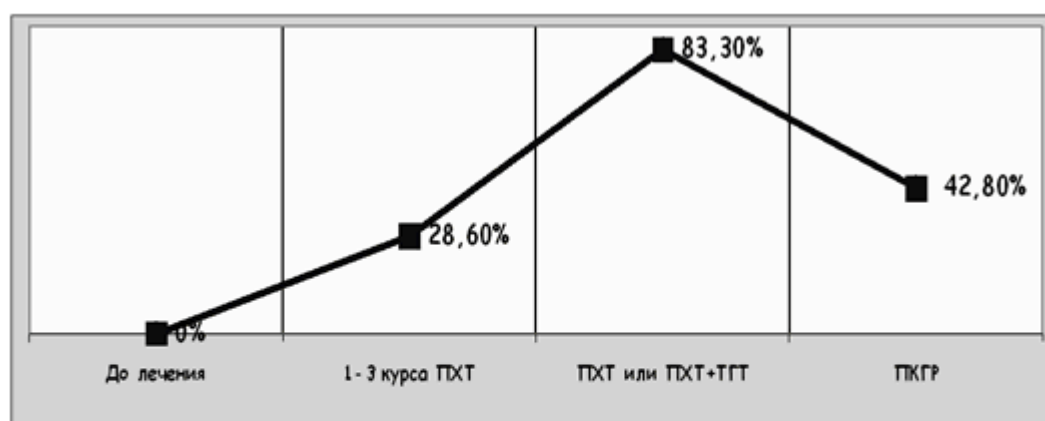


Рис. 1. Структура клинко-функциональных изменений репродуктивной системы мужчин в различные периоды наблюдения. До начала противоопухолевой терапии – 0 %. После 1–3 курсов ПХТ – 28,6 % (первичный гипогонадизм). После 4–6 курсов ПХТ и/или ПХТ + ТГТ – 83,3 % (эректильная дисфункция, первичный гипогонадизм). В период клинко-гематологической ремиссии – 42,8 % (эректильная дисфункция, первичный гипогонадизм, бесплодие)

Так во время проведения ПХТ и ТГТ были зафиксированы достоверно более высокие цифры ЛГ ($p < 0,004$), ФСГ ($p < 0,001$), Е2 ($p < 0,008$). Было выявлено достоверное снижение уровня тестостерона ($p < 0,04$). У мужчин снижение уровня тестостерона проявлялось клинически снижением либидо и потенции.

Полученные данные подтверждают развитие первичного гипогонадизма. Было выявлено неодинаково токсическое действие различных схем ПХТ, используемых для лечения больных ЛГМ и НХЛ. Наименее агрессивной является схема АВВД [11]. Наибольшим повреждающим действием на репродуктивную систему мужчин обладают схемы СНОР, СОРР, АСОР. В отдаленный период ПКГР было обнаружено, что возникшие ранее изменения имели стойкий характер.

Учитывая последующую продолжительность жизни пациентов, молодой возраст, выявленные нами изменения со стороны репродуктивной системы, данная группа больных нуждается в наблюдении эндокринолога и андролога, определении в динамике уровня тестостерона, а при его снижении своевременном назначении заместительной терапии препаратами тестостерона.

Список литературы

1. Алиев Б. М. Пяти-, десятилетние результаты лечения и отдаленные исследования лучевой терапии по радикальной программе больных лимфогранулематозом II–III стадий / Б. М. Алиев [и др.] // *Вопр. онкологии*. – 1984. – Том XXX, № 6. – С. 41–47.
2. Воробьев А. И. Руководство по гематологии : в 2-х т. / А. И. Воробьев. – М. : Ньюдиамед, 2003. – Т. 2. – 277 с.
3. Гольдберг Е. Д. Гонадотоксические эффекты противоопухолевых препаратов / Е. Д. Гольдберг, Т. Г. Боровская. – Томск : STT, 2000. – 110 с.
4. Гончаров Н. П. Кортикостероиды : метаболизм, механизм действия и клиническое применение / Н. П. Гончаров, Г. С. Колесникова. – М. : «Алмаз», 2002. – 180 с.
5. Дедов И. И. Эндокринология / И. И. Дедов, Г. А. Мельниченко, В. В. Фадеев. – М. : Медицина, 2000. – 632 с.
6. Дедов И. И. Возрастной андрогенный дефицит у мужчин / И. И. Дедов, С. Ю. Калиниченко. – М. : Практическая медицина, 2006. – 240 с.

7. Лушникова Е. Л. Надпочечники : ультраструктурная реорганизация при экстремальных воздействиях и старении / Е. Л. Лушникова, Л. М. Непомнящих, Е. В. Колдышева, О. П. Молодых. – М. : Изд-во РАМН, 2009. – 336 с.
8. Хмельницкий О. К. Функциональная морфология эндокринной системы при атеросклерозе и старении / О. К. Хмельницкий, А. С. Ступина. – Л. : Медицина, 1989. – 248 с.
9. Chapman R. M. Male gonadal dysfunction in Hodgkin's disease. A prospective study / R. M. Chapman [et al.] // JAMA. – 1981. – N 3. – 245(13). – P. 1323–8.
10. Ferrini R. L. Sex Hormones and age: a cross-sectional study of testosterone and estradiol and their bioavailable fractions in community-dwelling men / R. L. Ferrini, E. Barreft-Connor // Am. J. Epidemiol. – 1998. – Apr 15. – Vol. 147 (8). – P. 750–4.
11. Marleen A. E. Sperm quality before treatment in patients with early stage Hodgkins lymphoma enrolled in EORTC-GELA Lymphoma Group trials / A. E. Marleen [et al.] // Hematologica. – 2009. – Vol. 94 (12). – P. 1691–1697.
12. Oddens B. J., Berging W. E. // in Androgens and the ageing male // Oddens B., Vermeulen A. (eds). – NY-London, 1996. – P. 167–191.
13. Sieniawski M. Assessment of male fertility in patients with Hodgkins lymphoma treated in the German Hodgkin Study Group (GHSg) clinical trials / M. Sieniawski [et al.] // Annals of Oncology. – 2008. – Vol. 19, N 10. – P. 1796–1801.
14. Sieniawski M. Fertility in male patients with advanced Hodgkin lymphoma treated with BEACOPP : a report of the German Hodgkin Study Group (GHSg) / M. Sieniawski [et al.] // Blood. – 1 January. – 2008. – Vol. 111, N 1. – P. 71–76.
15. Vermeulen A. In Androgens and the ageing male / A. Vermeulen. – NY-London, 1996. – P. 5–15.
16. Viviani S. Testicular dysfunction in Hodgkins disease before and after treatment / S. Viviani [et al.] // Eur. J. Cancer. – 1991. – Vol. 27. – P. 1389–1392.

REPRODUCTIVE SYSTEM STATE IN MEN WITH HEMOBLASTOSIS REMISSION REDUCTION OF DIFFERENT STAGES

E.V. Zenkova, I.A. Bondar, T.I. Pospelova

SEE HPE «Novosibirsk State Medical University» (c. Novosibirsk)

There are no changes in reproductive state of men with hemoblastosis until chemotherapy and X-ray therapy. The final remission induction stage shows the direct connection between this therapy and functional-clinical disturbance development. The far clinical-hematological period reveals testosterone level reduction, resulting in both potential and libido reduction.

Keywords: hypoandrogenology, hypogonadism, lymphagranulomatosis, non-Hodgkin lymphoma, chemotherapy

Zenkova Elena Valerievna - medical sciences candidate, endocrinology department assistant
SEE HPE «Novosibirsk State Medical University Rushealth», office telephone: (383) 346-14-12

Bondar` Irina Arkadjevna - doctor of medical sciences, professor, head of endocrinology department, SEE HPE «Novosibirsk State Medical University Rushealth», office telephone: (383) 346-05-76

Pospelova Tatiana Ivanovna - doctor of medical sciences, professor, head of therapy department, FPQ RPD SEE HPE «Novosibirsk State Medical University Rushealth», office telephone: (383) 272-20-00

List of the Literature:

1. Aliev B.M. 5- , 10-year treatment results and X-ray therapy remote researches on radical program for II-III stages lymphagranulomatosis patients / B.M. Aliev [et al.] // Oncology questions. – 1984. Volume XXX, № 6. – P. 41-47.
2. Vorobjev A.I. Manual on hematology: in 2 vol. / A.I. Vorobjev. – M.: Newdiamed, 2003. – V. 2. – 277p.
3. Goldberg E.D. Gonadotoxic effects of anti-malignant medicine / E.D. Goldberg, T.G. Borovskaia. – Tomsk: STT, 2000. – 110p.
4. Goncharov N.P. Corticosteroids: metabolism, action mechanism and clinical use / N.P. Goncharov, G.S. Kolesnikova. – M.: «Admant'», 2002. – 180p.
5. Dedov I.I. Endocrinology / I.I. Dedov, G.A. Melnichenko, V.V. Fadeev. - M.: Medicine, 2000. – 632p.
6. Dedov I.I. Androgen age deficit in men / I.I. Dedov, S.Y. Kalinichenko. - M.: Practical medicine, 2006. – 240p.
7. Lushnikova E.L. Adrenal glands: ultrastructural reorganization in extreme age influence / E.L. Lushnikova, L.M. Nepomniashchikh, E.V. Koldysheva, O.P. Molodykh. - M.: Publ-rs RAMS, 2009. – 336p.
8. Khmelnitsky O.K. Endocrine system functional morphology in atherosclerosis and aging / O.K. Khmelnitsky, A.S. Stupina. – L.: Medicine, 1989. – 248p.
9. Chapman R. M. Male gonadal dysfunctiol in Hodgkin's disease. A prospective study/ R. M. Chapman [et al.] // JAMA. – 1981. – N 3. – 245(13). – P. 1323–8.
10. Ferrini R. L. Sex Hormones and age: a cross-sectional study of testosterone and estradiol and their bioavailable fractions in community-dwelling men / R. L. Ferrini, E. Barreft-Connor // Am. J. Epidemiol. – 1998. –Apr 15. – Vol. 147 (8). – P. 750–4.
11. Marleen A. E. Sperm quality before treatment in patients with early stage Hodgkins lymphoma enrolled in EORTC-GELA Lymphoma Group trials / A. E. Marleen [et al.] // Hematologica. – 2009. – Vol. 94 (12). – P. 1691–1697.
12. Oddens B. J., Berging W. E. // in Androgens and the ageing male // Oddens B., Vermeulen A. (eds). – NY-London, 1996. – P. 167–191.
13. Sieniawski M. Assessment of male fertility in patients with Hodgkins lymphoma treated in the German Hodgkin Study Group (GHSG) clinical trials / M. Sieniawski [et al.] // Annals of Oncology. – 2008. – Vol. 19, N 10. – P. 1796–1801.
14. Sieniawski M. Fertility in male patients with advanced Hodgkin lymphoma treated with BEACOPP : a report of the German Hodgkin Study Group (GHSG) / M. Sieniawski [et al.] // Blood. – 1 January. – 2008. – Vol. 111,N 1. – P. 71–76.
15. Vermeulen A. In Androgens and the ageing male / A. Vermeulen. – NY-London, 1996. – P. 5–15.
16. Viviani S. Testicular disfunction in Hodgkins disease befor and after treatment / S. Viviani [et al.] // Eur. J. Cancer. – 1991. – Vol. 27. – P. 1389–1392.