

Морфофункциональное состояние эндокринного аппарата семенников крыс после перенесенной противоопухолевой химиотерапии

Э.Э. Абрамкин¹, И.Ю. Макаров¹, Н.В. Меньщикова¹, А.А. Абрамкина¹, А.П. Надеев²,
А.Б. Логинова³

¹ФГБОУ ВО «Амурская государственная медицинская академия» Минздрава России, Благовещенск, Россия

²ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

В в е д е н и е . Улучшение качества диагностики и раннее начало лечения злокачественных новообразований привело к уменьшению показателя смертности от них. Однако токсичность, связанная с применением химиотерапии, способна вызвать поздние и долгосрочные побочные эффекты, одним из которых является бесплодие. На данный момент недостаточно изучены механизмы повреждения, вызванные токсическим действием препаратов, предназначенных для лечения гемобластозов.

Ц е л ь . Изучить морфофункциональное состояние эндокринного аппарата семенников крыс после введения химиопрепаратов.

М а т е р и а л ы и м е т о д ы . Проведено исследование по типу «случай-контроль» на 50 крысах линии Wistar в возрасте 3 мес массой 270–300 г. Группу контроля ($n = 10$) составили крысы, не получавшие препараты для лечения гемобластозов, опытную группу ($n = 40$) – крысы, которым внутривенно вводили циклофосфамид, гидроксидоанурубицин, онковинкристин, преднизолон (схема СНОР). Всем крысам определяли уровень тестостерона и лютеинизирующего гормона на иммуноферментном анализаторе. Измеряли массу и рассчитывали массовый индекс семенников крыс, проводили морфометрию клеток Лейдига.

Р е з у л ь т а т ы . После двукратного введения препаратов группы СНОР на 14-е сутки у крыс опытной группы отмечалось снижение массы и массового индекса семенников. Результаты морфометрии свидетельствовали об уменьшении количества эндокриноцитов, количества клеток Лейдига средних и больших размеров и увеличении количества малых форм этих клеток. Концентрация тестостерона в плазме крови снижалась. К 35-м суткам исследованные показатели у крыс опытной группы соответствовали контролю.

З а к л ю ч е н и е . Двукратное применение противоопухолевых препаратов комплекса СНОР (7-е и 14-е сутки) у крыс сопровождалось снижением массы семенников, дистрофическими и атрофическими изменениями в интерстициальных островках, клетках Лейдига, уменьшением концентрации тестостерона в плазме крови. К 35-м суткам эксперимента развивались компенсаторно-приспособительные реакции, характеризующиеся восстановлением массы семенников, увеличением средних и больших форм эндокриноцитов и уровня тестостерона в плазме крови.

Ключевые слова: эндокриноциты, клетки Лейдига, химиотерапия, СНОР, морфометрия, крысы.

Образец цитирования: Абрамкин Э.Э., Макаров И.Ю., Меньщикова Н.В., Абрамкина А.А., Надеев А.П., Логинова А.Б. Морфофункциональное состояние эндокринного аппарата семенников крыс после перенесенной противоопухолевой химиотерапии // Journal of Siberian Medical Sciences. 2024;8(3):102-114. DOI: 10.31549/2542-1174-2024-8-3-102-114

Поступила в редакцию 09.07.2024
Прошла рецензирование 19.07.2024
Принята к публикации 10.08.2024

Автор, ответственный за переписку
Надеев Александр Петрович: ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52.
E-mail: nadeevngma@mail.ru

Received 09.07.2024
Revised 19.07.2024
Accepted 10.08.2024

Corresponding author
Alexander P. Nadeev: Novosibirsk State Medical University, 52, Krasnyy prosp., Novosibirsk, 630091, Russia.
E-mail: nadeevngma@mail.ru

Morphofunctional state of the endocrine apparatus of rat testicles after anti-tumor chemotherapy

E.E. Abramkin¹, I.Yu. Makarov¹, N.V. Menshchikova¹, A.A. Abramkina¹, A.P. Nadeev², A.B. Loginova³

¹Amur State Medical Academy, Blagoveshchensk, Russia

²Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

³National Medical Research Center for Hematology, Moscow, Russia

ABSTRACT

I n t r o d u c t i o n . Improvements in the quality of diagnosis and early treatment of malignant neoplasms have led to a decrease in the mortality rate. However, chemotherapy-induced toxicity can cause late and long-term side effects, one of which is infertility. At the moment, the mechanisms of damage caused by the toxic effect of drugs designated for the treatment of hematologic malignancies have not been sufficiently studied.

A i m . To study the morphofunctional state of the endocrine apparatus of rat testicles after the administration of chemotherapeutic agents.

M a t e r i a l s a n d m e t h o d s . A case-control study on 50 Wistar rats aged 3 months weighing 270–300 g was performed. The control group ($n = 10$) consisted of rats which did not receive drugs for the treatment of hematologic malignancies, the experimental group ($n = 40$) comprised rats which were intraperitoneally administered cyclophosphamide, hydroxydaunorubicin, vincristine, prednisolone (CHOP regimen). Testosterone and luteinizing hormone levels in rats were measured by enzyme immunoassay. The weight of rat testicles was measured, and the testicular mass index was calculated, as well as morphometry of Leydig cells was performed.

R e s u l t s . After a twofold administration of chemotherapeutic drugs (CHOP regimen), on the 14th day, the rats of the experimental group showed a decrease in the weight and mass index of the testicles. Results of morphometry indicated a decrease in the number of endocrine cells, number of medium- and large-size Leydig cells, and an increase in the number of small forms of these cells. Concentration of testosterone in blood plasma decreased. By the 35th day, the studied parameters in the rats of the experimental group corresponded to the controls.

C o n c l u s i o n . A twofold administration of chemotherapeutic drugs (CHOP regimen) on 7th and 14th days in rats was accompanied by a decrease in testicular weight, degenerative and atrophic changes in islets of interstitial (Leydig) cells, and a decrease in testosterone concentration in blood plasma. By the 35th day of the experiment, compensatory and adaptive responses were developing, characterized by the restoration of testicular weight, an increase in the number of medium- and large-size endocrine cells and testosterone level in blood plasma.

Keywords: endocrine cells, Leydig cells, chemotherapy, CHOP, morphometry, rats.

Citation example: Abramkin E.E., Makarov I.Yu., Menshchikova N.V., Abramkina A.A., Nadeev A.P., Loginova A.B. Morphofunctional state of the endocrine apparatus of rat testicles after anti-tumor chemotherapy. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2024;8(3):102-114. DOI: 10.31549/2542-1174-2024-8-3-102-114

ВВЕДЕНИЕ

За последние годы отмечается увеличение частоты заболеваемости злокачественными новообразованиями. В возрасте до 30 лет наиболее часто встречаются гемобластозы – 32.8 % [1–3]. Современные противоопухолевые препараты, применяемые для лечения гемобластозов, отличаются высокой степенью агрессивности, так как оказывают воздействие не только на атипичные клетки, но и на нормальные ткани и клетки. Токсичность, связанная с применением химиотерапии, способна вызывать ранние, поздние и долгосрочные побочные

INTRODUCTION

In recent years, there has been an increase in the incidence of malignant neoplasms. In people under 30 years of age, hematologic malignancies are most common – 32.8% [1–3]. Modern anti-tumor drugs for the treatment of hematologic malignancies are highly aggressive, as they affect not only atypical cells, but also normal tissues and cells. The chemotherapy-related toxicity can cause early, late and long-term side effects [4]. Diseases and pathological conditions caused by the use of cytostatic drugs, as a rule, develop in a long-term period and are characterized by a chronic course [5]. Frequent manifesta-

эффекты [4]. Заболевания и патологические состояния, обусловленные применением цитостатических препаратов, развиваются, как правило, в отдаленный период и характеризуются хроническим течением [5]. Частыми проявлениями отдаленных последствий применения цитостатических препаратов являются повторные онкологические заболевания, заболевания сердечно-сосудистой системы, нервной системы, эндокринопатии, патология глаз, женское и мужское бесплодие и др. [6, 7]. Риск летальных исходов у данной категории пациентов выше в 9–11 раз в сравнении с общей популяцией, при этом чуть более половины смертей (62.2 %) связаны с рецидивами первичного опухолевого процесса, а 22.4 % являются следствием проводившегося противоопухолевого лечения (вторые опухоли, сердечно-сосудистые заболевания и прочие поздние ятрогенные эффекты) [8].

В России общее количество мужчин с бесплодием увеличилось за период с 2000 по 2018 годы в 2.1 раза, при этом имеются региональные различия. Так, в Дальневосточном федеральном округе самые низкие показатели заболеваемости мужским бесплодием в России. Причины развития мужского бесплодия разнообразны: врожденные и приобретенные аномалии органов мочеполовой системы, инфекции мочевых и половых путей, повышение температуры в мошонке (варикоцеле), эндокринные нарушения, генетические аномалии и иммунологические факторы. Однако в 40–60 % случаев имеется единственная аномалия – патологическая спермограмма, а при объективном и лабораторном исследовании других аномалий не определяется. «Необъяснимые» формы мужского бесплодия могут быть вызваны такими факторами, как хронический стресс, эндокринные нарушения вследствие загрязнения окружающей среды, генетические аномалии и др. [9, 10]. Среди причин развития мужского бесплодия может быть прием лекарственных препаратов, особенно противоопухолевых средств и антибиотиков [11].

Вместе с тем механизмы повреждения половых желез у мужчин, вызванные токсическим действием препаратов, предназначенных для лечения гемобластозов: циклофосфамида [12], гидроксидаунорубина [13], винкристина [14] и преднизолона [15] (по схеме CHOP) – остаются недостаточно изученными.

tions of the late effects of the use of cytostatic drugs are recurrent cancers, diseases of the cardiovascular and nervous systems, endocrinopathies, ophthalmic pathology, female and male infertility, etc. [6, 7]. The risk of fatal outcome in this category of patients is 9–11 times higher compared to the general population, while a little over the half of deaths (62.2%) are associated with relapses of primary neoplastic process, and 22.4% are consequences of the anti-tumor treatment (second tumors, cardiovascular diseases and other late iatrogenic effects) [8].

In Russia, the total number of men with infertility increased by 2.1 times between 2000 and 2018, with regional differences. Thus, the Far Eastern Federal District has the lowest incidence of male infertility in Russia. The causes of male infertility are diverse: congenital and acquired genitourinary system abnormalities, urinary and genital tract infections, scrotal temperature rise (varicocele), endocrine disorders, genetic abnormalities and immunological factors. However, in 40–60% of cases there is a single anomaly – an abnormal spermogram, and no other abnormalities are revealed during clinical examination and lab tests. Unidentified forms of male infertility can be caused by such factors as chronic stress, endocrine disorders because of environmental pollution, genetic abnormalities, etc. [9, 10]. Among the causes of male infertility may be medication, especially use of anti-tumor drugs and antibiotics [11].

At the same time, the mechanisms of damage to male gonads because of the toxicity of drugs intended for the treatment of hematologic malignancies (cyclophosphamide [12], hydroxydaunorubicin [13], vincristine [14] and prednisolone [15] – CHOP regimen) remain insufficiently studied.

AIM OF THE RESEARCH

To study the effect of chemotherapeutic agents on the morphological and functional state of the endocrine apparatus of testicles in experiment.

MATERIALS AND METHODS

A case-control study was performed on 50 male Wistar rats aged 3 months and weighing 270–300 g. The animals were divided into 2 groups: group 1 included rats that did not receive chemotherapeutic agents (control group, $n = 10$); group 2 (experimental) included rats, which received chemotherapeutic agents (CHOP regimen) for the treatment of hematologic malignancies ($n = 40$). Group 2 rats received chemotherapeutic agents twice – on the 1st and 7th day [16]: cyclophosphamide (Cyclophosphamide, Baxter Oncology GmbH, Germany) – 21 mg/kg, hydroxydaunorubicin (Doxorubicin, Veropharm

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение влияния химиопрепаратов на морфофункциональное состояние эндокринного аппарата семенников в эксперименте.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено исследование по типу «случай-контроль» на 50 крысах-самцах линии Wistar в возрасте 3 мес массой 270–300 г. Животных разделили на 2 группы: в 1-ю группу вошли крысы, не получавшие СНОР (группа контроля, $n = 10$); во 2-ю (опытную) группу – крысы, получавшие комплекс химиопрепаратов группы СНОР, предназначенных для лечения гемобластозов ($n = 40$). Крысам 2-й группы химиопрепараты вводили дважды – на 1-е и 7-е сутки [16]: циклофосфамид (Cyclophosphamide, «Бакстер Онкология ГмбХ», Германия) – 21 мг/кг, гидроксиданурубицин (Doxorubicin, АО «Верофарм», Россия) – 2.1 мг/кг, винкристин (Vero-vincristine, АО «Верофарм», Россия) – 0.04 мг/кг и преднизолон (Россия) – 2.1 мг/кг.

Работа с животными осуществлялась в соответствии с ГОСТ 33216-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами». Животные обеих групп содержались в одинаковых условиях вивария Амурской государственной медицинской академии при температуре 22–24 °C и влажности 50–65 %.

Эвтаназия животных проводилась методом декапитации под анестезией с соблюдением этических норм. Протокол эксперимента исследования на этапах содержания, моделирования и выведения животных из эксперимента соответствовал принципам биологической этики, изложенным в «Международных рекомендациях по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» (CIOMS, Страсбург, 1985), «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях» (Совет Европы, Страсбург, 1986), приказу Министерства здравоохранения РФ от 19.06.2003 № 267 «Об утверждении правил лабораторной практики».

У животных 2-й опытной группы забор крови и семенников проводили на 7-е ($n = 10$), 14-е ($n = 10$), 21-е ($n = 10$) и 35-е ($n = 10$) сутки. Образцы крови были помещены в вакуумные пробирки (Китай). Для иммуноферментных исследований использовали плазму крови, полученную цен-

JSC, Russia) – 2.1 мг/кг, vincristine (Vero-vincristine, Veropharm JSC, Russia) – 0.04 мг/кг and prednisolone (Russia) – 2.1 мг/кг.

The experiment was carried out in accordance with the GOST 33216-2014 “Guidelines for the maintenance and care of laboratory animals. Rules for the maintenance and care of laboratory rodents and rabbits”. The animals of both groups were kept in the same conditions of the vivarium of the Amur State Medical Academy at a temperature of 22–24°C and humidity of 50–65%.

Euthanasia of animals was performed by decapitation under anesthesia in compliance with ethical standards. The study protocol at the stages of keeping, modeling and removing animals from the experiment corresponded to the principles of biological ethics of the International Ethical Guidelines for Biomedical research involving animals (CIOMS, Strasbourg, 1985), European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental or for Other Scientific Purposes (Council of Europe, Strasbourg, 1986), Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 267 dated 06/19/2003 “On approval of the Rules of Laboratory Practice”.

In animals of the 2nd group, the sampling of blood and testicles was performed on the 7th ($n = 10$), 14th ($n = 10$), 21st ($n = 10$) and 35th ($n = 10$) days. Blood samples were placed in vacuum tubes (China). For enzyme immunoassay, blood plasma was centrifuged for 10 minutes at 1300 g. All blood plasma samples were stored at –20°C before the tests. Concentrations of luteinizing hormone and testosterone were measured in blood plasma (CHEMA LLC, Russia). The study was performed on an Immunochem-2100 (USA) microplate reader as specified by manufacturer.

The prepared testicles (right and left separately) were weighed on a torsion balance. Next, the mass index (relative weight of testicles) was determined which is the ratio of the weight of the organ to the body weight of the animal expressed as a percentage.

Testicular samples were fixed in 10% neutral formalin, dehydrated in alcohols of increasing concentration (up to 100%). The material obtained was embedded being oriented in paraffin blocks in parallel to the section plane. The blocks were cut on a HistSafe MicroCut-SA rotary microtome (China). Sections of 5 µm thickness were stained with hematoxylin and eosin according to the conventional technique. Then the material was examined on a Biomed 6 microscope (Russia) at magnifications ×100 and ×400. The images were processed in the Aperio ImageScope x64 program (Switzerland).

трифугированием в течение 10 мин при 1300 g. Все образцы плазмы крови хранили при -20°C до проведения анализов. В плазме крови определяли показатели лютеинизирующего гормона и тестостерона (ООО «ХЕМА», Россия). Исследование проводили на иммуноферментном анализаторе Immunochem-2100 (США) в соответствии с требованиями производителя.

Отпрепарированные семенники (по отдельности правый и левый) взвешивали на торсионных весах. Далее определяли массовый индекс (относительную массу мужских половых желез), который представляет собой отношение массы органа к массе тела животного, выраженное в процентах.

Образцы семенников фиксировали в 10% нейтральном формалине, обезжизняли в спиртах восходящей концентрации (до 100 %). Полученный материал заливали в парафиновые блоки, ориентируя фрагменты параллельно плоскости среза. Производили резку готовых блоков на ротационном микротоме HistoSafe MicroCut-SA (Китай). Срезы толщиной 5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином по общепринятой методике. Затем материал исследовали на микроскопе «Биомед 6» (Россия), при увеличении $\times 100$ и $\times 400$. Полученные изображения обрабатывали в программе Aperio ImageScope $\times 64$ (Швейцария).

О состоянии эндокринного аппарата семенников судили на основании анализа интерстициальных эндокриноцитов. Производили подсчет суммарного содержания клеток Лейдига, расположенных в межканальцевой соединительной ткани, в зависимости от их морфофункциональных типов, в том числе доли активных (больших и средних форм) и неактивных (малых) эндокриноцитов. Определяли объем клеток Лейдига (V_n) по формуле и выражали в мкм^3 :

$$V_n = 0.52 \times d_1^2 \times d_2,$$

где d_1 – диаметр по короткой оси, мкм;

d_2 – диаметр по длинной оси, мкм.

Вычисляли коэффициент морфофункциональной активности клеток Лейдига (K_a) по формуле, предложенной И.Ю. Макаровым, который показывает отношение функционально активных клеток Лейдига к неактивным:

$$K_a = (B + C) / M,$$

где B – процент больших клеток Лейдига;

C – процент средних клеток Лейдига;

M – процент малых клеток Лейдига.

Статистический анализ результатов исследования проводили при помощи стандартного

The state of the endocrine apparatus of testicles was assessed based on the analysis of interstitial endocrine cells (Leydig cells). We counted the total content of Leydig cells located in the intertubular connective tissue depending on their morphofunctional types, including the proportion of active (large- and medium-sized) and inactive (small-size) endocrine cells. The volume of Leydig cells (V_n) was determined using the formula and expressed in μm^3 :

$$V_n = 0.52 \times d_1^2 \times d_2,$$

where d_1 – diameter along the short axis, μm ;

d_2 – diameter along the long axis, μm .

The coefficient of morphofunctional activity of Leydig cells (K_a) which shows the ratio of functionally active Leydig cells to inactive cells was calculated according to the formula proposed by I.Yu. Makarov:

$$K_a = (L + M) / S,$$

where L – percentage of large-size Leydig cells;

M – percentage of medium-size Leydig cells;

S – percentage of small-size Leydig cells.

Statistical analysis of the study results was performed using Statistica 13.3 for Windows (StatSoft, USA) and Excel 2021. Given the small sample size and the lack of normal distribution of variables, the results are presented as median (Me) and upper and lower quartiles (Q_1 ; Q_3). Quantitative data were compared using the Mann-Whitney test. Differences were considered statistically significant at $p < 0.01$, $p < 0.05$.

RESULTS AND DISCUSSION

On the 7th day after a single administration of chemotherapeutic agents, in rats of the 2nd (experimental) group, the weight of testicles decreased compared with the same indicator in rats of the 1st (control) group by 2.32%; the difference in testicular weight between rats of the 2nd (experimental) group on the 7th and 14th days was 15.97%. Repeated administration of chemotherapeutic agents led to a significant testicular weight loss, which remained until the 21st day, while from the 21st day, an increase in their weight was observed. On day 35th, the weight of testicles in rats of the 2nd (experimental) group was 3.67% lower compared to the same indicator in rats of this group on the 21st day of the experiment (Table 1).

On histological examination of rats' testicles after a single administration of chemotherapeutic agents, the thickening of the membrane of proteins, congestion and edema of the stroma, thickening of blood vessel walls, frequently destruction of the elastic layer, edema of the interstitial cell islets, and diffuse

пакета Statistica 13.3 for Windows (StatSoft, США) и Excel 2021. Учитывая небольшой размер выборки и отсутствие нормальности распределения признаков, результаты представлены как медиана (Me) и верхний и нижний квартили (Q1; Q3). Сравнение количественных данных проводили с использованием критерия Манна – Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0.01$, $p < 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У крыс во 2-й (опытной) группе после однократного введения химиопрепаратов масса семенников снижалась на 7-е сутки по сравнению с аналогичным показателем у крыс 1-й группы (контроль) на 2.32 %; разница в массе семенников между крысами 2-й (опытной) группы на 7-е и 14-е сутки составила 15.97 %. Повторное введение химиопрепаратов привело к значительной потере в массе семенников, сохранившейся вплоть до 21-х суток, а с 21-х суток наблюдалось увеличение их массы. На 35-е сутки масса семенников у крыс 2-й (опытной) группы в сравнении с аналогичным показателем у крыс этой же группы на 21-е сутки эксперимента была меньшей на 3.67 % (табл. 1).

При гистологическом исследовании семенников крыс после однократного введения комплекса химиопрепаратов наблюдалось утолщение белочной оболочки, полнокровие и отек стромы, утолщение стенок кровеносных сосудов, эластический слой часто подвергался разрушению, наблюдался отек в интерстициаль-

connective tissue overgrowth were observed. In the interstitium, endocrine cells (Leydig cells) in the form of clusters comprising 8–24 cells of various morphofunctional types (small-, medium-, large-size, among which small-size Leydig cells predominated) were identified (Fig. 1, 2). According to the literature, medium- and large-size Leydig cells are actively involved in steroid hormone production, whereas small-size cells represent an involutive and inactive form in relation to hormone production [17, 18].

Lipofuscin inclusions in individual Leydig cells were observed (Fig. 3), which confirmed the presence of atrophic changes in cells and could indicate inhibition of their functional activity.

Dynamic changes in the concentration of testosterone and luteinizing hormone in blood plasma of rats of the 1st (control) and 2nd (experimental) groups are presented in Table 2.

During the experiment, on the 7th day in rats of the 2nd (experimental) group after administration of chemotherapeutic drugs, a decrease in the total number of Leydig cells, in the diameter of their nucleus and their volume, and the accumulation of lipofuscin were registered, which correlated with an increase in the population of small-size cells by 4%. On the contrary, the number of functionally active medium- and large-size cells was reduced (Fig. 2).

After repeated administration of chemotherapeutic agents on the 14th day, a decrease in the number of medium-size Leydig cells by 5%, an increase in small-size cells by 4% and large-size cells – by 1% was revealed in rats of the 2nd (experimental) group

Таблица 1. Масса половых желез крыс после введения противоопухолевых препаратов в динамике (Me)
Table 1. Weight of male gonads of rats after the administration of anti-tumor drugs in dynamics (Me)

Показатель Indicator	Группа 2 (опытная) / Group 2 (experimental)				Группа 1 (контроль) Group 1 (control)	$p_{1,2,3,4,1-2}$
	7-е сутки 7th day	14-е сутки 14th day	21-е сутки 21st day	35-е сутки 35th day		
Размер выборки (n) Sample size (n)	10	10	10	10	10	
Масса животных (г) Animal weight (g)	276.5 (274.5; 280.5)	272 (269.25; 274)	274.5 (271.25; 275.75)	277 (275.25; 281.75)	286 (284.25; 297.25)	<0.01
Масса семенников (г) Testicular weight (g)	1.685 (1.672; 1.697)	1.55 (1.532; 1.587)	1.6 (1.582; 1.63)	1.625 (1.582; 1.655)	1.74 (1.72; 1.76)	<0.01
Массовый индекс (%) Mass index (%)	0.609 (0.608; 0.610)	0.570 (0.569; 0.579)	0.590 (0.584; 0.593)	0.577 (0.574; 0.585)	0.599 (0.583; 0.623)	<0.01

П р и м е ч а н и е . $p_{1,2,3,4,1-2}$: p_1 – достоверность различий между величинами показателей у крыс 2-й группы на 7-е сутки и крыс 1-й группы; p_2 – у крыс 2-й группы на 14-е сутки и крыс 1-й группы; p_3 – у крыс 2-й группы на 21-е сутки и крыс 1-й группы; p_4 – у крыс 2-й группы на 35-е сутки и крыс 1-й группы; p_{1-2} – значимость различий между величинами показателей крыс 2-й группы на 7-е и 14-е сутки.

N o t e . $p_{1,2,3,4,1-2}$: p_1 – significance of differences between the values of the 2nd group on the 7th day and the 1st group; p_2 – between the 2nd group on the 14th day and the 1st group; p_3 – between the 2nd group on the 21st day and group 1; p_4 – between the 2nd group on the 35th day and the 1st group; p_{1-2} – significance of differences between the values of the 2nd group on the 7th and 14th days.

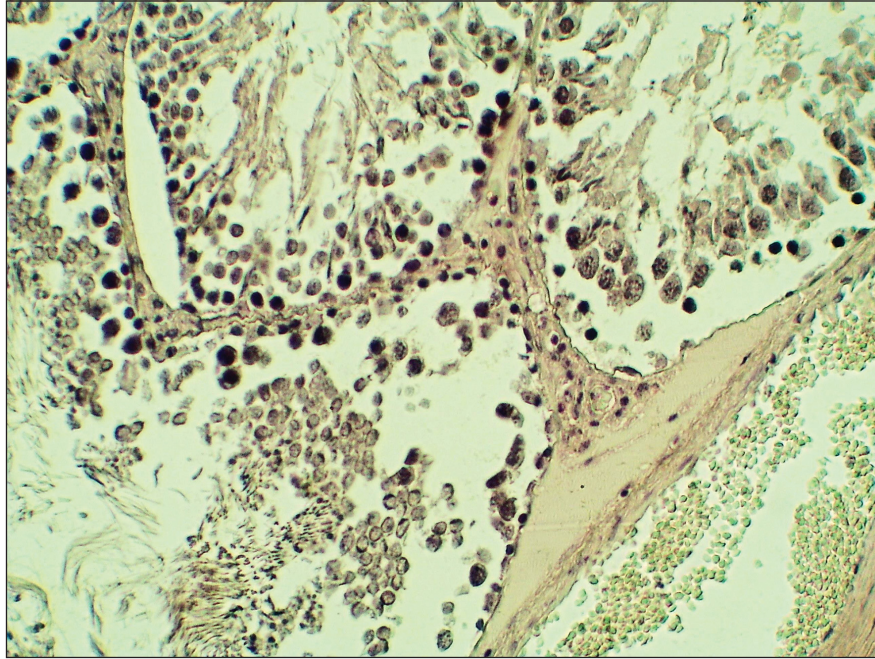


Рис. 1. Семенники крыс 2-й (опытной) группы на 7-е сутки. Выраженный отек стромы, отслоение оболочки канальцев от сперматогенного эпителия, разрыхление и истончение сперматогенного эпителия. Уменьшение количества клеток Лейдига, сопровождающееся кариопикнозом.

Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 50$

Fig. 1. Testicles of rats of the 2nd (experimental) group on the 7th day. Pronounced edema of the stroma, detachment of the tubular membrane from the seminiferous epithelium, loosening and thinning of the seminiferous epithelium. A decrease in the number of Leydig cells, accompanied by karyopycnosis. Stained with hematoxylin and eosin. Magnification $\times 50$

ных островках, диффузное разрастание соединительной ткани. В интерстиции определяли эндокриноциты (клетки Лейдига) в виде скоплений, состоящих из 8–24 клеток, различных морфофункциональных типов: малые, средние, большие, среди которых преобладали клетки Лейдига малых размеров (рис. 1, 2). Согласно литературным данным, клетки Лейдига средних и крупных размеров принимают

(Fig. 2). However, on the 21st day of the experiment, rats of the 2nd (experimental) group showed an increase in the number of medium- and large-size cells by 2%, compared with animals of the 2nd (experimental) group after repeated administration of chemotherapeutic drugs on the 14th day. On the 35th day of the experiment, in comparison with the 21st day, in rats of the 2nd (experimental) group, the number of small-size Leydig cells decreased by 9%,

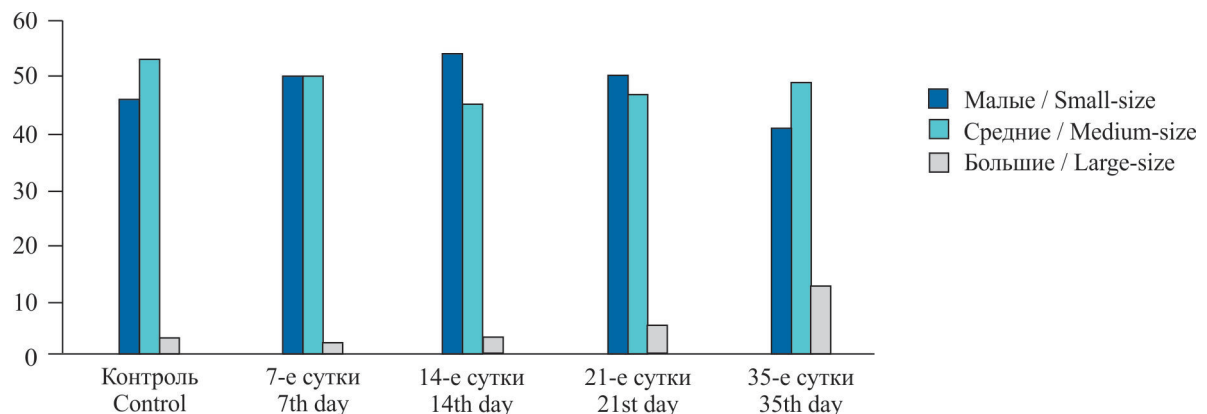


Рис. 2. Динамика изменений количества морфофункциональных форм клеток Лейдига (%)

Fig. 2. Dynamics of changes in the number of morphofunctional forms of Leydig cells (%)

Таблица 2. Динамика изменения концентрации половых гормонов в крови у крыс после введения противоопухолевых препаратов (Ме)**Table 2.** Dynamics of changes in the concentration of reproductive hormones in blood of rats after the administration of anti-tumor drugs (Me)

Показатель Indicator	Группа 2 (опытная) / Group 2 (experimental)				Группа 1 (контроль) Group 1 (control)	$p_{1, 2, 3, 4, 1-2}$
	7-е сутки 7th day	14-е сутки 14th day	21-е сутки 21st day	35-е сутки 35th day		
Размер выборки (n) Sample size (n)	10	10	10	10	10	
Лютеинизирующий гормон (МЕ/л) Luteinizing hormone (IU/l)	16.692 (15.458; 17.926)	14.029 (12.041; 16.017)	5.633 (4.226; 7.041)	5.979 (4.874; 7.083)	22.346 (20.825; 23.867)	<0.01
Тестостерон (нмоль/л) Testosterone (nmol/l)	4.340 (4.192; 4.344)	2.714 (2.385; 2.942)	3.196 (2.491; 4.051)	3.971 (3.008; 4.934)	9.116 (8.146; 9.801)	<0.01

П р и м е ч а н и е . $p_{1,2,3,4,1-2}$: p_1 – достоверность различий между величинами показателей у крыс 2-й группы на 7-е сутки и крыс 1-й группы; p_2 – у крыс 2-й группы на 14-е сутки и крыс 1-й группы; p_3 – у крыс 2-й группы на 21-е сутки и крыс 1-й группы; p_4 – у крыс 2-й группы на 35-е сутки и крыс 1-й группы; p_{1-2} – значимость различий между величинами показателей крыс 2-й группы на 7-е и 14-е сутки.

N o t e . $p_{1,2,3,4,1-2}$: p_1 – significance of differences between the values of the 2nd group on the 7th day and the 1st group; p_2 – between the 2nd group on the 14th day and the 1st group; p_3 – between the 2nd group on the 21st day and group 1; p_4 – between the 2nd group on the 35th day and the 1st group; p_{1-2} – significance of differences between the values of the 2nd group on the 7th and 14th days.

активное участие в продуцировании стероидных гормонов, тогда как клетки малых размеров представляют собой инволюционную и малоактивную форму в отношении продукции гормонов [17, 18].

В отдельных клетках Лейдига отмечались вкрапления липофусцина (рис. 3), что подтверждало наличие атрофических изменений клеток и

medium- and large-size increased by 2 and 7%, respectively (Fig. 2).

The results of the morphometric study showed that in Leydig cells in rats of the 2nd (experimental) group on the 7th day of the experiment cell volume decreased by 18.96% in comparison with the same indicator in rats of the 1st (control) group, while the nucleus diameter decreased by 1.92% (Table 3). The

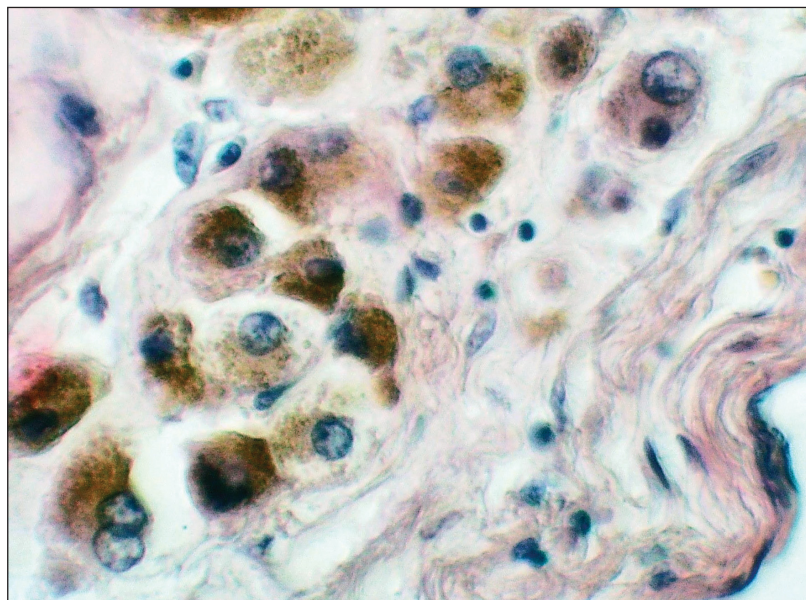


Рис. 3. Семенники крыс 2-й (опытной) группы на 21-е сутки эксперимента. Интерстициальный островок представлен клетками Лейдига малых и больших форм с кариопикнозом, массивными отложениями липофусцина. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 400$

Fig. 3. Testicles of rats of the 2nd (experimental) group on the 21st day of the experiment.

The interstitial islet is represented by small and large Leydig cells with karyopycnosis, massive deposits of lipofuscin. Stained with hematoxylin and eosin. Magnification $\times 400$

могло указывать на угнетение их функциональной активности.

Динамические изменения содержания тестостерона и лютеинизирующего гормона в плазме крови крыс в 1-й (контрольной) и 2-й (опытной) группах представлены в табл. 2.

В ходе эксперимента на 7-е сутки у крыс 2-й (опытной) группы после введения комплекса химиопрепаратов было отмечено снижение общего количества клеток Лейдига, уменьшение диаметра их ядра и объема, накопление липофусцина, что коррелировало с увеличением популяции клеток малых форм на 4 %. Число функционально активных клеток средних и больших размеров, наоборот, было снижено (см. рис. 2).

После повторного введения химиопрепаратов на 14-е сутки у крыс 2-й (опытной) группы было выявлено уменьшение количества клеток Лейдига средних размеров на 5 %, увеличение малых размеров – на 4 % и больших форм – на 1 % (см. рис. 2). Однако на 21-е сутки эксперимента у крыс 2-й (опытной) группы отмечалось увеличение количества клеток средних и больших размеров на 2 % в сравнении с животными 2-й (опытной) группы после повторного введения химиопрепаратов на 14-е сутки. На 35-е сутки эксперимента в сравнении с 21-ми сутками у крыс 2-й (опытной) группы количество малых форм клеток Лейдига уменьшалось на 9 %, средних и больших размеров увеличивалось соответственно на 2 и 7 % (см. рис. 2).

Результаты морфометрического исследования показали, что в клетках Лейдига у крыс 2-й (опытной) группы на 7-е сутки эксперимента уменьшился объем клетки на 18.96 % в сравнении с аналогичным показателем у крыс 1-й контрольной группы, при уменьшении диаметра ядра на 1.92 % (табл. 3). Общее количество клеток Лейдига снижалось на 4.7 %, что сопровождалось снижением концентрации тестостерона на 52.4 % (см. табл. 2), что коррелировало со снижением коэффициента активности (см. табл. 3).

На 14-е сутки у крыс 2-й (опытной) группы диаметр ядра уменьшался на 2.09 %, объем клетки – на 19.97 %, а концентрация тестостерона в плазме крови – на 28.77 %, что было значительно меньшим в сравнении с величиной показателя у крыс 1-й (контрольной) группы. Коэффициент активности клеток Лейдига был снижен. По мере нарастания дистрофических нарушений в клетках Лейдига происходило снижение уровня тестостерона – вплоть до 2.385 нмоль/л (см. табл. 2). Стоит отметить, что на фоне резкого снижения уровня тестостерона показатель лютеинизирующего гор-

total number of Leydig cells decreased by 4.7%, accompanied by a 52.4% decrease in testosterone concentration (Table 2), which correlated with a decrease in the coefficient of Leydig cell activity (Table 3).

On the 14th day in rats of the 2nd (experimental) group the nucleus diameter decreased by 2.09 %, cell volume – by 19.97 %, and the testosterone concentration in blood plasma – by 28.77 %, which was significantly lower in comparison with the value of the 1st (control) group. The coefficient of Leydig cell activity was reduced. As the degenerative impairments in Leydig cells increased, the testosterone level reduced to 2.385 nmol/l (Table 2). It should be noted that amid a sharp decrease in the testosterone level, the luteinizing hormone level value was also decreased by 37.21%, which could indicate degenerative processes in the endocrine apparatus of the testicles.

In the animals of the 2nd (experimental) group, on the 21st day there was a gradual increase in the volume and diameter of Leydig cells, thereby, the difference between the rats of the 1st and the 2nd groups on the 21st day was 9.28 μm^3 . Despite the insignificant difference in the size of Leydig cells between the animals of the 1st and 2nd groups on the 21st day, the difference in the testosterone values was significant and amounted to 65.1%, luteinizing hormone – 74.78%, which can be associated with a 21.3% decrease in the total number of Leydig cells and an increase in small-size Leydig cells. At the same time, the coefficient of Leydig cell activity amounted to 1.04.

On the 35th day, in rats of the 2th (experimental) group we had the following figures: the volume and nucleus diameter of Leydig cells increased by 9.392 μm^3 , however, it should be noted that with the increase in the nucleus diameter and volume of endocrine cells, simultaneously, a decrease in the total number of Leydig cells by 25% takes place. In animals of the 2nd (experimental) group, on the 35th day compared to the 21st day, there was an increase in the testosterone level. The coefficient of Leydig cell activity amounted to 1.136, which correlated with higher testosterone levels during this period (3.971 nmol/l) (Table 2). Thus, the difference of the testosterone concentration between 21st and 35th days in the 2nd (experimental) group was 24.4%, on the 35th day, in rats of the 2nd (experimental) group and animals of the 1st (control) group the difference was 56.4%.

During the morphofunctional study of the endocrine apparatus of the rat testicles, it was found that the severity of degenerative and atrophic processes increases with the growth of the chemotherapeutic

Таблица 3. Результаты морфометрического исследования клеток Лейдига семенников крыс при применении противоопухолевой химиотерапии (Me)**Table 3.** Results of morphometric study of testicular Leydig cells after the administration of anti-tumor drugs (Me)

Показатель Indicator	Группа 2 (опытная) / Group 2 (experimental)				Группа 1 (контроль) Group 1 (control)	p
	7-е сутки 7th day	14-е сутки 14th day	21-е сутки 21st day	35-е сутки 35th day		
Размер выборки (n) Sample size (n)	10	10	10	10	10	
Диаметр ядра клетки Лейдига (мкм) Leydig cell nucleus diameter (μm)	6.115 (6.082; 6.142)	6.08 (6.035; 6.127)	6.16 (6.122; 6.177)	6.235 (6.185; 6.295)	6.21 (6.182 6.285)	$p_1 < 0.01$ $p_2 < 0.01$ $p_3 < 0.01$
Объем клетки Лейдига (мкм ³) Leydig cell volume (μm ³)	38.349 (31.783; 39.082)	37.685 (31.012; 40.4)	38.035 (33.345; 41.43)	47.427 (40.584; 53.107)	47.315 (46.905; 48.818)	$p_1 < 0.01$ $p_2 < 0.01$ $p_3 < 0.01$
Относительное количество клеток Лейдига (n) Relative number of Leydig cells (n)	10.3 (9.7; 10.6)	10.8 (10.4; 11.2)	8.5 (8.1; 8.8)	8.1 (7.7; 8.8)	10.8 (10.4; 11.2)	$p_1 < 0.05$ $p_3 < 0.01$ $p_4 < 0.01$ $p_{1-2} < 0.01$
Коэффициент активности клеток Лейдига Coefficient of Leydig cell activity	1.043 (1.015; 1.102)	1.015 (1.012; 1.037)	1.091 (1.047; 1.118)	1.136 (1.113; 1.21)	1.189 (1.171; 1.215)	$p_1 < 0.01$ $p_2 < 0.01$ $p_3 < 0.01$

мона также был снижен на 37.21 %, что могло свидетельствовать о дистрофических процессах в эндокринном аппарате семенников.

У животных 2-й опытной группы на 21-е сутки отмечалось постепенное увеличение объема и диаметра клеток Лейдига, вследствие чего разница между крысами 1-й и 2-й группы на 21-е сутки составила 9.28 мкм³. Несмотря на незначительную разницу в размере клеток Лейдига между животными 1-й и 2-й группы на 21-е сутки, разница в показателях тестостерона была значительной и составила 65.1 %, лютеинизирующего гормона – 74.78 %, что можно связать с уменьшением общего количества клеток Лейдига на 21.3 % и увеличением клеток Лейдига малого размера. При этом коэффициент активности клеток Лейдига составил 1.04.

На 35-е сутки у крыс 2-й (опытной) группы отмечается следующая картина: объем клеток Лейдига и диаметр ядра увеличивался на 9.392 мкм³, однако стоит отметить, что одновременно с увеличением диаметра ядер и объема эндокриноцитов происходит уменьшение общего количества клеток Лейдига на 25 %. У животных 2-й опытной группы на 35-е сутки в сравнении с 21-ми сутками отмечалось увеличение уровня тестостерона. Коэффициент активности клеток Лейдига составил 1.136, что соотносилось с более высокими показателями тестостерона в этой

agent concentration in the body, which unequivocally indicates the depression of hormone-producing function of these cells. The toxic effect of the chemotherapeutic drugs (CHOP regimen) led to pathomorphological changes (atrophic processes) in the clusters of Leydig cells, a decrease in the size of nuclei and volume of endocrine cells, as well as a decrease in the total number of cells already on the 7th day after administration of chemotherapeutic agents, which correlated with a decrease in the testosterone concentration in blood plasma. From the 21st day on, the compensatory and adaptive changes occur in the endocrine apparatus of the testicles – an increase in the number of large-size endocrine cells with the persisting high number of small-size ones, which, in our opinion, leads to an increase in the coefficient of Leydig cell activity and gradual restoration of hormone-producing function, therefore, an increase in the testosterone concentration, despite the reduced relative number of Leydig cells, as well as the remaining small size of the nuclei and the cell volume. On the 35th day, changes in the form of accumulation of lipofuscin in endocrine cells were observed, which could occur because of hypoxia due to the vascular wall thickening and the luminal occlusion of the vessels of the microcirculatory bed. On the 35th day, there was a decrease in the number of small-size Leydig cells and an increase in medium- and large-size endocrine cells,

период наблюдения (3,971 нмоль/л) (см. табл. 2). Таким образом, разница уровня концентрации тестостерона между 21-ми сутками и 35-ми сутками во 2-й опытной группе составила 24.4 %, к 35-м суткам разница между крысами 2-й (опытной) группы и животными 1-й группы (контроль) составила 56.4 %.

При морфофункциональном исследовании эндокринного аппарата семенников крыс было установлено, что степень выраженности дистрофических и атрофических процессов усиливается с повышением концентрации химиопрепаратов в организме, что однозначно указывает на угнетение гормонпродуцирующей функции этих клеток. Токсическое действие комплекса препаратов СНОР приводило к патоморфологическим изменениям в интерстициальных островках в виде атрофических процессов, уменьшения размера ядер и объема эндокриноцитов, а также к уменьшению общего количества клеток уже на 7-е сутки после введения химиопрепаратов, что, в свою очередь, коррелировало с уменьшением концентрации тестостерона в плазме крови. Начиная с 21-х суток в эндокринном аппарате семенников возникают компенсаторно-приспособительные изменения в виде увеличения количества больших форм эндокриноцитов на фоне высокого показателя количества малых форм, что, по нашему мнению, приводит к повышению коэффициента активности клеток Лейдига и постепенному восстановлению гормонпродуцирующей функции с увеличением концентрации тестостерона в плазме крови, несмотря на сниженное относительное количество клеток Лейдига, а также сохраняющийся малый размер ядер и сниженный объем клеток. На 35-е сутки отмечались изменения в виде накопления в эндокриноцитах липофусцина, что могло возникнуть на фоне гипоксии, возникшей вследствие утолщения стенки и уменьшения просвета сосудов микроциркуляторного русла. На 35-е сутки происходило уменьшение количества клеток Лейдига малых форм и увеличение средних и больших форм эндокриноцитов, что, в свою очередь, коррелировало с увеличением уровня тестостерона в плазме крови.

Результаты экспериментального исследования, полученные в ходе изучения морфометрических показателей клеток Лейдига и уровня гормонов, не противоречат данным исследований [10, 19]. Дальнейшее изучение влияния химиотерапии открывает перспективы для способов коррекции последствий препаратов группы СНОР на организм, в частности, на репродуктивную функцию.

which in turn correlated with an increase in serum testosterone levels.

The results of the experiment obtained during the study of morphometric parameters of Leydig cells and hormone levels do not contradict the previous research data [10, 19]. Further study of the effect of chemotherapy opens up prospects for ways to correct the negative influence of CHOP chemotherapy on the body, in particular, on reproductive function.

CONCLUSION

The performed study allows us to draw the following conclusions:

1. A twofold administration of anti-tumor drugs in the CHOP regimen (7th and 14th days) in rats was accompanied by a decrease in testicular weight, degenerative and atrophic changes in islets of interstitial (Leydig) cells, and a decrease in the testosterone concentration in blood plasma.

2. By the 35th day of the experiment, rats of the experimental group developed compensatory and adaptive reactions characterized by a relative restoration of testicular weight, an increase in medium- and large-size Leydig cells and the testosterone level in blood plasma.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование позволяет сделать следующие выводы:

1. Двукратное применение противоопухолевых препаратов комплекса СНОР (7-е и 14-е сутки) у крыс сопровождалось снижением массы семенников, дистрофическими и атрофическими изменениями в островках интерстициальных клеток (Лейдига), уменьшением концентрации тестостерона в плазме крови.

2. К 35-м суткам эксперимента у крыс опытной группы развивались компенсаторно-приспособительные реакции, характеризующиеся относительным восстановлением массы семенников, увеличением средних и больших форм эндокриноцитов (клеток Лейдига) и уровня тестостерона в плазме крови.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Poorvu P.D., Feraco A.M., Frazier L. et al. Cancer treatment-related infertility: a critical review of the evidence // *JNCI Cancer Spectr.* 2019;3(1):pkz008. DOI: 10.1093/jncics/pkz008.
2. Moreno F., Stelianova-Foucher E., Colombet M. et al. International incidence of childhood cancer, 2001–10: a population-based registry study // *Lancet Oncol.* 2017;18(6):719–731. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30186-9.
3. ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. Статистический сборник. URL: <https://nmicr.ru/nauka/nashi-izdaniya/statisticheskiy-sbornik/> (дата обращения: 20.08.2024).
4. Zraik I.M., Heß-Busch Y. Management of chemotherapy side effects and their long-term sequelae // *Urologe A.* 2021;60(7):862–871. DOI: 10.1007/s00120-021-01569-7.
5. Жуковская Е.В. Коморбидная патология у пациентов, излеченных от гемобластозов, на этапах реабилитации // *Российский журнал детской гематологии и онкологии.* 2019;6(51):145.
6. Борисевич М.В., Кальченко К.О., Быданов О.И. Отдаленные последствия противоопухолевого лечения детей с рабдомиосаркомой в Республике Беларусь // *Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа.* 2021;7(4):405–415. DOI: 10.34883/PI.2021.7.4.001.
7. Bhakta N., Liu Q., Ness K.K. et al. The cumulative burden of surviving childhood cancer: an initial report from the St Jude Lifetime Cohort Study (SJLIFE) // *Lancet.* 2017;390(10112):2569–2582. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31610-0.
8. Колыгин Б.А., Кулева С.А. Отдаленные последствия противоопухолевой терапии, проведенной в детском и подростковом возрасте // *Medline.ru. Российский биомедицинский журнал.* 2011;12:50–68.
9. Лебедев Г.С., Голубев Н.А., Шадеркин И.А. и др. Мужское бесплодие в Российской Федерации: статистические данные за 2000–2018 годы // *Экспериментальная и клиническая урология.* 2019;4:4–13. DOI: 10.29188/2222-8543-2019-11-4-4-12.
10. Жебентяев А.А. Мужское бесплодие // *Вестник Витебского государственного медицинского университета.* 2008;7(2):76–83.
11. Пятакова Е.И., Баландин А.Н., Рябыкина А.В. и др. О нерациональном применении антибиотиков как одной из причин мужского бесплодия // *Общественное здоровье и здравоохранение.* 2009;2(22):44–46.
12. Anan H.H., Wahba N.S., Abdallah M.A., Mohamed D.A. Histological and immunohistochemical study of cyclophosphamide effect on adult rat testis // *Int. J. Sci. Rep.* 2017;3(2):39–48. DOI: 10.18203/issn.2454-2156.IntJSciRep20170356.
13. Sjöblom T., West A., Lähdetie J. Apoptotic response of spermatogenic cells to the germ cell mutagens etoposide, adriamycin, and diepoxybutane // *Environ. Mol. Mutagen.* 1998;31(2):133–148. DOI: 10.1002/(sici)1098-2280(1998)31:2<133::aid-em5>3.0.co;2-n.
14. Clark I., Brougham M.F.H., Spears N., Mitchell R.T. The impact of vincristine on testicular development and function in childhood cancer // *Hum. Reprod.*

REFERENCES

1. Poorvu P.D., Feraco A.M., Frazier L. et al. Cancer treatment-related infertility: a critical review of the evidence. *JNCI Cancer Spectr.* 2019;3(1):pkz008. DOI: 10.1093/jncics/pkz008.
2. Moreno F., Stelianova-Foucher E., Colombet M. et al. International incidence of childhood cancer, 2001–10: a population-based registry study. *Lancet Oncol.* 2017;18(6):719–731. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30186-9.
3. National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation. Statistical book. URL: <https://nmicr.ru/nauka/nashi-izdaniya/statisticheskiy-sbornik/> (accessed 20.08.2024).
4. Zraik I.M., Heß-Busch Y. Management of chemotherapy side effects and their long-term sequelae. *Urologe A.* 2021;60(7):862–871. DOI: 10.1007/s00120-021-01569-7.
5. Zhukovskaya E.V. Comorbidities in patients – hematologic malignancy survivors during rehabilitation. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology.* 2019;6(51):145. (In Russ.)
6. Borisevich M.V., Kalchenko K.O., Bydanov O.I. Late effects of cancer therapy in children with rhabdomyosarcoma in Belarus. *Hematology. Transfusiology. Eastern Europe.* 2021;7(4):405–415. DOI: 10.34883/PI.2021.7.4.001. (In Russ.)
7. Bhakta N., Liu Q., Ness K.K. et al. The cumulative burden of surviving childhood cancer: an initial report from the St Jude Lifetime Cohort Study (SJLIFE). *Lancet.* 2017;390(10112):2569–2582. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31610-0.
8. Kolygin B.A., Kulyova S.A. Late effects of childhood and adolescent cancer therapy. *Medline.ru. Russian Biomedical Journal.* 2011;12:50–68. (In Russ.)
9. Lebedev G.S., Golubev N.A., Shaderkin I.A. et al. Male infertility in the Russian Federation: statistical data for 2000–2018. *Experimental and Clinical Urology.* 2019;4:4–13. DOI: 10.29188/2222-8543-2019-11-4-4-12. (In Russ.)
10. Zhebentyaev A.A. Male infertility. *Vitebsk Medical Journal.* 2008;7(2):76–83. (In Russ.)
11. Pyatakova E.I., Balandin A.N., Ryabykina A.V. et al. About irrational use of antibiotics as one of the reasons of male sterility. *Public Health and Health Care.* 2009;2(22):44–46. (In Russ.)
12. Anan H.H., Wahba N.S., Abdallah M.A., Mohamed D.A. Histological and immunohistochemical study of cyclophosphamide effect on adult rat. *Int. J. Sci. Rep.* 2017;3(2):39–48. DOI: 10.18203/issn.2454-2156.IntJSciRep20170356.
13. Sjöblom T., West A., Lähdetie J. Apoptotic response of spermatogenic cells to the germ cell mutagens etoposide, adriamycin, and diepoxybutane. *Environ. Mol. Mutagen.* 1998;31(2):133–148. DOI: 10.1002/(sici)1098-2280(1998)31:2<133::aid-em5>3.0.co;2-n.
14. Clark I., Brougham M.F.H., Spears N., Mitchell R.T. The impact of vincristine on testicular development and function in childhood cancer. *Hum. Reprod. Update.* 2023;29(2):233–245. DOI: 10.1093/humupd/dmac039.
15. Tacey A., Parker L., Yeap B.B. et al. Single-dose prednisolone alters endocrine and haematologic responses

- Update. 2023;29(2):233-245. DOI: 10.1093/humupd/dmac039.
15. Tacey A., Parker L., Yeap B.B. et al. Single-dose prednisolone alters endocrine and haematologic responses and exercise performance in men // *Endocr. Connect.* 2019;8(2):111-119. DOI: 10.1530/EC-18-0473.
 16. Fisher R.I., Gaynor R.E., Dahlberg S. et al. Comparison of standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. *N. Engl. J. Med.* 1993;328(14):1002-1006. DOI: 10.1056/NEJM199304083281404.
 17. Bergh A. Local differences in Leydig cell morphology in the adult rat testis: evidence for a local control of Leydig cells by adjacent seminiferous tubules // *Int. J. Androl.* 1982;5(3):325-330. DOI: 10.1111/j.1365-2605.1982.tb00261.x.
 18. Mori H., Christensen A.K. Morphometric analysis of Leydig cells in the normal rat testis // *J. Cell. Biol.* 1980;84(2):340-354. DOI: 10.1083/jcb.84.2.340.
 19. Абрамкин Э.Э., Меньщикова Н.В., Макаров И.Ю. Влияние препаратов, применяющихся при лечении гемобластозов, на морфофункциональное состояние сперматозоидов // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания.* 2024;91:98-105. DOI: 10.36604/1998-5029-2024-91-98-105.
 - and exercise performance in men. *Endocr. Connect.* 2019;8(2):111-119. DOI: 10.1530/EC-18-0473.
 16. Fisher R.I., Gaynor R.E., Dahlberg S. et al. Comparison of standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. *N. Engl. J. Med.* 1993;328(14):1002-1006. DOI: 10.1056/NEJM199304083281404.
 17. Bergh A. Local differences in Leydig cell morphology in the adult rat testis: evidence for a local control of Leydig cells by adjacent seminiferous tubules. *Int. J. Androl.* 1982;5(3):325-330. DOI: 10.1111/j.1365-2605.1982.tb00261.x.
 18. Mori H., Christensen A.K. Morphometric analysis of Leydig cells in the normal rat testis. *J. Cell. Biol.* 1980;84(2):340-354. DOI: 10.1083/jcb.84.2.340.
 19. Abramkin E.E., Menshikova N.V., Makarov I.Y. The effect of drugs used in the treatment of hemoblastosis on the morphofunctional state of spermatozoa. *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration.* 2024;91:98-105. DOI: 10.36604/1998-5029-2024-91-98-105. (In Russ.)

ABOUT THE AUTHORS

Eduard E. Abramkin – Assistant, Departments of Pathological Anatomy with a Course in Forensic Medicine, Amur State Medical Academy, Blagoveshchensk, Russia. ORCID: 0009-0004-8116-0707.

Igor Yu. Makarov – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Departments of Pathological Anatomy with a Course in Forensic Medicine, Amur State Medical Academy, Blagoveshchensk, Russia. ORCID: 0000-0001-7243-6282.

Natalia V. Menshchikova – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Departments of Pathological Anatomy with a Course in Forensic Medicine, Amur State Medical Academy, Blagoveshchensk, Russia. ORCID: 0000-0003-4427-1737.

Albina A. Abramkina – Post-graduate Student, Departments of Pathological Anatomy with a Course in Forensic Medicine, Amur State Medical Academy, Blagoveshchensk, Russia. ORCID: 0009-0000-8418-6823.

Alexander P. Nadeev – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of Pathological Anatomy, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0003-0400-1011.

Anastasia B. Loginova – Post-graduate Student, National Medical Research Center for Hematology, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0003-2876-4566.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Абрамкин Эдуард Эдуардович – ассистент кафедры патологической анатомии с курсом судебной медицины ФГБОУ ВО «Амурская государственная медицинская академия» Минздрава России, Благовещенск, Россия. ORCID: 0009-0004-8116-0707.

Макаров Игорь Юрьевич – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии с курсом судебной медицины ФГБОУ ВО «Амурская государственная медицинская академия» Минздрава России, Благовещенск, Россия. ORCID: 0000-0001-7243-6282.

Меньщикова Наталья Валерьевна – канд. мед. наук, доцент кафедры патологической анатомии с курсом судебной медицины ФГБОУ ВО «Амурская государственная медицинская академия» Минздрава России, Благовещенск, Россия. ORCID: 0000-0003-4427-1737.

Абрамкина Альбина Александровна – ординатор кафедры патологической анатомии с курсом судебной медицины ФГБОУ ВО «Амурская государственная медицинская академия» Минздрава России, Благовещенск, Россия. ORCID: 0009-0000-8418-6823.

Надеев Александр Петрович – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0003-0400-1011.

Логонова Анастасия Борисовна – ординатор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва, Россия. ORCID: 0000-0003-2876-4566.