



Оригинальное исследование
УДК 616-091.811-616.1/9
<http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2024-4-13>

ОЦЕНКА МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЭНДОКРИННОГО АППАРАТА СЕМЕННИКОВ КРЫС ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ДИГИДРОКВЕРЦИТИНА НА ФОНЕ АНТИГЕМОБЛАСТОЗНОЙ ТЕРАПИИ

Эдуард Эдуардович Абрамкин^{1✉}, Игорь Юрьевич Макаров², Наталья Валерьевна Меньщикова³,
Альбина Александровна Абрамкина⁴

¹⁻⁴Амурская государственная медицинская академия, Благовещенск, Россия

^{1✉}eduard_abramkin@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0004-8116-0707>

²prorektoragma@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7243-6282>

³mennatalia@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4427-1737>

⁴fablina048@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0000-8418-6823>

Аннотация. Улучшение качества диагностики и раннее начало лечения злокачественных новообразований привело к уменьшению показателя смертности. Однако токсичность, связанная с применением химиотерапии, способна вызывать поздние и долгосрочные побочные эффекты, одним из которых является бесплодие. На данный момент недостаточно изучены механизмы защиты от повреждающего действия, вызванного токсическим действием препаратов, предназначенных для лечения гемобластозов. Цель – в условиях эксперимента изучить морфофункциональное состояние эндокринного аппарата семенников крыс после введения химиопрепаратов в комплексе с дигидрокверцитином. Проведено исследование по типу «случай-контроль» на 50 лабораторных крысах линии Wistar в возрасте 90 суток и весом в диапазоне от 270 до 300 граммов. Из них выделили: группу контроля – крысы не получавшие препараты для лечения гемобластозов, экспериментальную группу № 1 – крысы, которым внутривенно вводили циклофосфамид, гидроксидаунорубин, онковинкрестин, преднизолон (далее – СНОР), экспериментальную группу № 2 – крысы, которым в комплексе с химиопрепаратами ежедневно с кормом добавляли дигидрокверцитин в дозировке 100 мг/кг массы тела. У всех животных определяли уровень тестостерона и лютеинизирующего гормона на иммуноферментном анализаторе. Измеряли вес и рассчитывали весовой индекс семенников крыс (по отдельности правый и левый). Проводили гистологическую оценку микропрепаратов семенников, окрашенных гематоксилином и эозином. После двукратного введения препаратов группы СНОР, на 14-е сутки у самцов крыс экспериментальной группы отмечалось снижение веса семенников и весового индекса. При гистологическом исследовании после двукратного введения химиопрепаратов наблюдалось утолщение белочной оболочки, полнокровие и отек стромы. При обзорной микроскопии снижалось количество эндокриноцитов в поле зрения, а также количество клеток Лейдига средних и больших размеров и увеличивалось количество малых форм, что коррелировало со снижением уровня тестостерона и лютеинизирующего гормона в сыворотке крови. В ходе экспериментального исследования морфофункционального состояния эндокринного аппарата семенников крыс было установлено, что токсическое действие химиопрепаратов приводит к дистрофическим изменениям интерстициальных островков в виде необратимых атрофических процессов, уменьшению размера ядер и объема эндокриноцитов, накоплению в них липофусцина, что в свою очередь, сопровождалось угнетением эндокринной функции половых желез. Приведенные в данной работе результаты патоморфологических и биохимических исследований свидетельствуют о снижении токсического действия в группе с комбинированным применением дигидрокверцитина и химиотерапии, что дает основание для целесообразности проведения дальнейших исследований.

Ключевые слова: гемобластозы, химиотерапия, СНОР, эндокриноциты, клетки Лейдига, антиоксиданты, дигидрокверцитин

Для цитирования: Оценка морфофункционального состояния эндокринного аппарата семенников крыс при применении дигидрокверцитина на фоне антигемобластозной терапии / Э.Э. Абрамкин, И.Ю. Макаров, Н.В. Меньщикова и др. // Дальневосточный медицинский журнал. – 2024. – № 4. – С. 81-86. <http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2024-4-13>.



ASSESSMENT OF THE MORPHOFUNCTIONAL STATE OF THE ENDOCRINE APPARATUS OF RAT TESTICLES USING DIHYDROQUERCETIN AT THE BACKGROUND OF ANTIHEMOBLASTIC THERAPY

Eduard E. Abramkin¹, Igor Yu. Makarov², Natalya V. Menshchikova³, Albina A. Abramkina⁴

¹⁻⁴Amur State Medical Academy, Blagoveshchensk, Russia

¹✉eduard_abramkin@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0004-8116-0707>

²prorektoragma@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7243-6282>

³mennatalia@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4427-1737>

⁴falbina048@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0000-8418-6823>

Abstract. Improving the quality of diagnostics and early initiation of treatment of malignant neoplasms has led to a decrease in the mortality rate. However, the toxicity associated with the use of chemotherapy can cause late and long-term side effects, one of which is infertility. At the moment, the mechanisms of protection against the damaging effect caused by the toxic effect of drugs intended for the treatment of hemoblastosis have not been sufficiently studied.

Under experimental conditions, the morphofunctional state of the endocrine apparatus of the testicles of rats after administration of chemotherapy drugs in combination with dihydroquercetin was studied.

A case-control study was conducted on 50 Wistar laboratory rats aged 90 days and weighing in the range from 270 to 300 grams. Several groups were formed. The control group – rats who did not receive drugs for the treatment of hemoblastosis, experimental group № 1 – rats who were intraperitoneally injected with cyclophosphamide, hydroxydaunorubicin, oncovinristine, prednisolone (hereinafter – CHOP), experimental group № 2 – rats who, in combination with chemotherapy drugs, were daily fed with dihydroquercetin at a dosage of 100 mg/ kg of body weight. The level of testosterone and luteinizing hormone was determined in all animals on an enzyme immunoassay. The weight was measured and the weight index of the testicles of rats was calculated (right and left separately). Histological evaluation of micro-preparations of testes stained with hematoxylin and eosin was performed.

After double administration of drugs of the CHOP group, on the 14th day, male rats of the experimental group showed a decrease in testicular weight and weight index during macroscopic examination. Histological examination after double administration of chemotherapy drugs showed thickening of the protein membrane, fullness and edema of the stroma. Under review microscopy, the number of endocrinocytes in the field of view decreased, the number of medium and large Leydig cells increased, and the number of small forms increased, which correlated with a decrease in the level of testosterone and luteinizing hormone in the blood serum.

During an experimental study of the morphofunctional state of the endocrine apparatus of the testicles of rats, it was found that the toxic effect of chemotherapy drugs leads to dystrophic changes in the interstitial islets in the form of irreversible atrophic processes, a decrease in the size of nuclei and volume of endocrinocytes, accumulation of lipofuscin in them, which in turn was accompanied by inhibition of the endocrine function of the gonads. The results of pathomorphological and biochemical studies presented in this work indicate a decrease in the toxic effect in the group with the combined use of dihydroquercetin and chemotherapy, confirming the necessity of further research.

Keywords: hemoblastoses, chemotherapy, CHOP, endocrinocytes, Leydig cells, antioxidants, dihydroquercetin

For citation: Assessment of the morphofunctional state of the endocrine apparatus of rat testicles using dihydroquercetin at the background of antihemoblastic therapy / E.E. Abramkin, I. Yu. Makarov, N.V. Menshchikova, et al. // Far Eastern medical journal. – 2024. – № 4. – P. 81-86. <http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2024-4-13>.

Согласно отчету ФГБОУ «НМИЦ Радиологии» Минздрава России, 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 здоровые ткани. Токсичность, связанная с применением химиотерапии, способна вызвать поздние и долгосрочные побочные эффекты [4], одним из которых является мужское бесплодие.

Одной из приоритетных задач лечения пациентов с злокачественным новообразованием является улучшение качества жизни, что приводит к поиску средств вспомогательного лечения для устранения токсических эффектов химиотерапии [5, 6].

Цель нашего исследования – установить биологическую активность антиоксиданта дигидрокверцетина в отношении морфофункционального состояния эндокринного аппарата семенников крыс и обосновать возможность его применения в качестве сопроводительной терапии при лечении злокачественных новообразований.



Материалы и методы

Проведено исследование по типу «случай-контроль» на 50 лабораторных крысах линии Wistar в возрасте 90 суток, весом в диапазоне от 270 до 300 граммов для выявления закономерностей повреждения эндокринного аппарата семенников токсическим действием препаратов, предназначенных для лечения гемобластозов. Из них выделили: группу контроля – крысы не получавшие препараты для лечения гемобластозов, экспериментальную группу № 1 – крысы (n=20), которым внутривентриально вводили циклофосфамид, гидроксиданурубицин, онковинкрестин, преднизолон (далее – СНОР), экспериментальную группу № 2 – крысы (n=20), которым в комплексе с химиопрепаратами ежедневно с кормом добавляли дигидрокверцитин в дозировке 10 мг/кг массы тела. Крысам экспериментальной группы химиопрепараты вводили дважды на 1-е и 7-е сутки [7]: циклофосфан [8] (Cyclophosphamide, «Бакстер Онкология ГмбХ», Германия) – 21 мг/кг, доксорубин [9] (Doxorubicin, «Верофарм», Россия) – 2,1 мг/кг, винкрестин [10] (Vero-vincristin, «Верофарм», Россия) – 0,04 мг/кг и преднизолон [11] (Россия) – 2,1 мг/кг. Далее животных экспериментальной группы изучали на 14-е сутки.

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 экспериментальных групп, содержались в одинаковых условиях вивария ФГБОУ ВО «Амурская ГМА» Минздрава России, при температуре 22-24 °С и влажности 50-65 %.

Эвтаназия животных проводилась методом декапитации 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» (ЕЭС, Страсбург, 1985), «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях» (ЕЭС, Страсбург, 1986), приказу Министерства здравоохранения РФ № 267 от 19.06.2003 «Об утверждении правил лабораторной практики». Далее производили забор крови и семенников. Образцы крови были помещены в вакуумные пробирки (Китай). Для иммуноферментных исследований использовали плазму крови, полученную центрифугированием в течение 10 минут при 1300 g. Все образцы плазмы крови хранили при -20 °С до проведения анализов. В плазме крови определяли показатели лютеинизирующего гормона и тестостерона (ООО «ХЕМА», Москва). Исследование проводили на иммуноферментном анализаторе

Immunochem-2100 (США) в соответствии с требованиями от производителя.

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

Для гистологических исследований семенники фиксировали в нейтральном 10% забуференном формалине в течение нескольких суток в зависимости от размера органов, обезжовивали в спиртах восходящей крепости (до 100%). Полученный материал заливали в парафиновые блоки, ориентируя фрагменты параллельно плоскости среза. Производили резку готовых блоков на ротационном микротоме HistoSafe Micro-Cut-SA (Китай). Срезы толщиной 5 мкм монтировали на стекла, окрашивали гематоксилином и эозином по общепринятой методике. Затем материал исследовали на микроскопе Биомед 6 (Россия), при увеличении ×100 и ×400. Полученные изображения обрабатывали в программе Aregio ImageScore x64 (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 фракции активных и неактивных эндокриноцитов. Далее определяли объем клеток Лейдига (Vn) по формуле и выражали в мкм³:

$$Vn=0,52 \times d_1^2 \times d_2,$$

где d_1 – диаметр по короткой оси в микрометрах, d_2 – диаметр по длинной оси в микрометрах.

Далее вычисляли коэффициент морфофункциональной активности клеток Лейдига (Ka), по формуле, предложенной Макаровым И.Ю., который показывает отношение функционально активных клеток Лейдига к неактивным и вычислялся по формуле:

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

где B – процент больших клеток Лейдига, C – процент средних клеток Лейдига, M – процент малых клеток Лейдига.

Статистический анализ результатов исследования проводили при помощи стандартного пакета Statistica 13.3 for Windows (StatSoft, США) и Excel 2021. Учитывая небольшой размер выборок 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

В ходе эксперимента было установлено, что у крыс экспериментальной группы выявлялись следующие

особенности в показателях веса животных, массы половых желез и весового индекса, которые



представлены в таблице 1. Согласно полученным результатам, в первой и второй экспериментальных группах после двукратного введения химиопрепаратов, было выявлено незначительное снижение веса животных в 1,05 и в 1,03 раза соответственно, показатели веса экспериментальных животных при сравнении групп 1 и 2 значимо не изменялись. О токсическом действии на семенники можно судить исходя из уменьшения массы семенников в 1,21 и в 1,13 раза, при сравнении групп 1 и 2 – в 1,17. Уменьшение массы и размеров семенников привело к снижению объема семенников в 1,42 и в 1,16 раза, при сравнении групп 1 и 2 – в 1,22 раза. Такой показатель как весовой индекс, отражающий отношение массы семенников к весу животных, был снижен в группах 1 и 2 в 1,23 и 1,13 соответственно, при сравнении групп 1 и 2 – в 1,08 раза.

Таблица 1 – Весовые параметры половых желез крыс контрольной и экспериментальных групп (Ме)

| Показатель | Группа контроля (n=10) | Группа 1 (n=20) | Группа 2 (n=20) |
|------------------------|-------------------------|--|---|
| Вес животных, г | 286 (284,25; 297,25) | 272 (269,25; 274) $P_1 < 0,01$, $P_2 < 0,05$ | 276,5 (272,5; 279,5) $P_1 < 0,01$ |
| Масса семенников, г | 1,73 (1,70; 1,76) | 1,42 (1,39; 1,45) $P_1 < 0,01$, $P_2 < 0,05$ | 1,53 (1,50; 1,55) $P_1 < 0,01$ |
| Весовой индекс | 0,58 (0,57; 0,59) | 0,47 (0,46; 0,48) $P_1 < 0,01$, $P_2 < 0,05$ | 0,51 (0,50; 0,52) |
| Объем, мм ³ | 2178 (1 296; 3 276) | 1530 (1 152; 1 980) $P_1 < 0,01$, $P_2 < 0,01$ | 1872 (1 360; 2 280) $P_1 < 0,01$ |

Примечание. p_1 – значимость различий по сравнению с группой контроля, p_2 – значимость различий между группами 1 и 2.

При обзорной микроскопии семенников крыс обеих экспериментальных групп после двукратного введения комплекса химиопрепаратов наблюдалось утолщение белочной оболочки, полнокровие и отек стромы. Кровеносные сосуды претерпевали следующие изменения: стенка их утолщалась, просвет сужался. На микропрепаратах, окрашенных гематоксилином и эозином отмечались следующие изменения: эластический слой часто подвергался разрушению, наблюдался отек в интерстициальных островках, диффузное разрастание соединительной ткани. В строме выявлялось присутствие эндокриноцитов различных морфофункциональных типов: малые, средние, большие, среди которых преобладали клетки Лейдига малых размеров. Эндокриноциты располагались в интерстициальной ткани в виде скоплений, состоящих из 8-12 клеток. В единичных клетках Лейдига при окраске гематоксилином и эозином отмечались вкрапления липофусцина, что подтверждало, по нашему мнению, наличие атрофических изменений

и могло указывать на угнетение их функциональной активности.

После двукратного введения комплекса препаратов для лечения гемобластозов в группах 1 и 2 было отмечено снижение общего количества клеток Лейдига, уменьшение диаметра их ядра в 1,021 и 1,014 соответственно. Так же происходило и уменьшение объема эндокриноцитов относительно контроля в 1,25 и 1,20 раза соответственно, что коррелировало с увеличением популяции клеток малых форм. Число функционально активных клеток средних и больших размеров, наоборот, было снижено, что коррелировало со снижением индекса активности в группах 1 и 2 относительно группы контроля в 1,17 и 1,11 соответственно, при сравнении групп 1 и 2 – в 1,05 раза. На рисунке можно увидеть распределение эндокриноцитов. Результаты морфометрического исследования представлены в таблице 2.

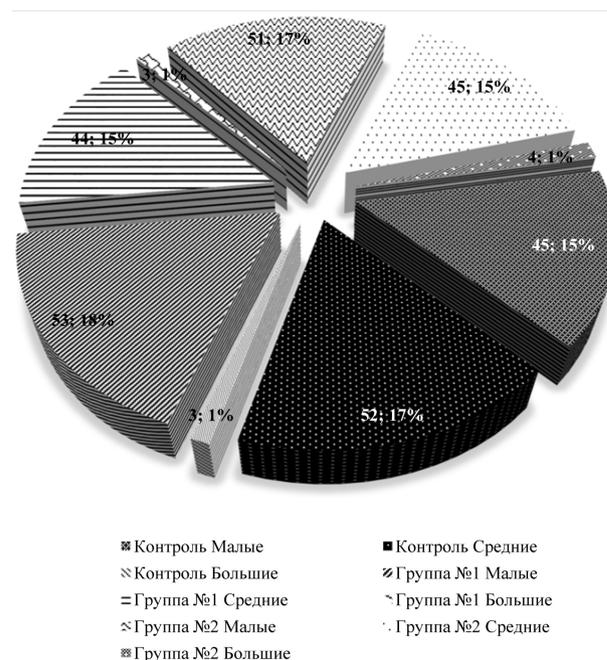


Рис. Распределение морфофункциональных форм клеток Лейдига (%), $p \leq 0,05$

Согласно литературным данным, клетки Лейдига средних и крупных размеров принимают активное участие в продуцировании стероидных гормонов, тогда как клетки малых размеров, представляют собой involuционную и малоактивную форму в отношении продукции гормонов [12, 13].

Изменение морфометрических параметров клеток Лейдига приводило к снижению концентрации гормонов в крови. Так, на 14 сутки после двукратного введения комплекса препаратов для лечения гемобластозов уровень тестостерона был снижен в обеих экспериментальных группах относительно контроля в 3,35 и 2,89 раза, разница между 1 и 2 экспериментальными группами – в 1,15 раза. При биохимическом исследовании лютеинизирующего гормона, было выявлено его снижение в 1 и 2 экспериментальных группах



относительно группы контроля в 1,42 и 1,33 раза соответственно, при сравнении групп 1 и 2 – в 1,06 раза.

Изменение количества тестостерона и лютеинизирующего гормона в плазме крови крыс в контрольной и экспериментальной группах отображены в таблице 3.

Таким образом, на основании проведенного исследования можно сделать вывод, что токсическое действие комплекса препаратов СНОР приводило к патоморфологическим изменениям в интерстициальных островках в виде необратимых атрофических процессов, уменьшения размера ядер и объема эндокриноцитов, а также к уменьшения общего количества клеток, сочетающееся с увеличением количества малых форм эндокриноцитов, что коррелировало с уменьшением концентрации тестостерона и лютеинизирующего гормона в плазме крови. Результаты экспериментального исследования *in vivo*, полученные в ходе изучения морфометрических показателей клеток Лейдига и уровня гормонов не противоречат данным наших предыдущих исследований [14]. Применение дигидрокверцетина в комплексе с препаратами, предназначенными для лечения гемобластозов приводило к снижению токсического действия на эндокринный аппарат семенников. Приведенные в данной работе результаты патоморфологических и биохимических исследований свидетельствуют об эффективности дигидрокверцетина и целесообразности проведения дальнейших исследований.

Таблица 2 – Морфометрические характеристики клеток Лейдига в контрольной и экспериментальных группах (Ме)

| Показатели | Группа контроля (n=10) | Группа 1 (n=20) | Группа 2 (n=20) |
|---|----------------------------|---|--|
| Диаметр ядра клетки Лейдига (мкм) | 6,21 (6,182; 6,285) | 6,08 (6,035; 6,127) $P_1 < 0,01$ | 6,12 (6,085; 6,157) $P_1 < 0,01$ |
| Объем клетки Лейдига (мкм ³) | 47,315 (46,905; 48,818) | 37,685 (31,012; 40,4) $P_1 < 0,01$ | 39,142 (37,501; 42,139) $P_1 < 0,01$ |
| Относительное количество клеток Лейдига (n) | 10,8 (10,4; 11,2) | 10,3 (9,7; 10,6) $P_1 < 0,05$ | 10,7 (10,3; 11,1) |
| Индекс активности клеток Лейдига | 1,189 (1,171; 1,215) | 1,015 (1,012; 1,037) $P_1 < 0,01$, $P_2 < 0,05$ | 1,067 (1,015; 1,091) $P_1 < 0,01$ |

Примечание. p_1 – значимость различий по сравнению с группой контроля, p_2 – значимость различий между группами 1 и 2.

Таблица 3 – Распределение половых гормонов (Ме)

| Показатели | Группа контроля (n=10) | Группа 1 (n=20) | Группа 2 (n=20) |
|-------------------------------|----------------------------|--|--|
| Лютеинизирующий гормон (МЕ/л) | 20,266 (19,789; 20,731) | 14,2715 (13,760; 15,026) $P_1 < 0,01$ | 15,145 (14,135; 16,080) $P_1 < 0,01$ |
| Тестостерон (нмоль/л) | 9,116 (8,146; 9,801) | 2,714 (2,385; 2,942) $P_1 < 0,01$, $P_2 < 0,05$ | 3,145 (2,881; 3,422) $P_1 < 0,01$ |

Примечание. p_1 – значимость различий по сравнению с группой контроля, p_2 – значимость различий между группами 1 и 2.

Список источников

- Poorvu P.D, Feraco A.M., Frazier L., Manley P.E // Cancer Treatment-Related Infertility: A Critical Review of the Evidence April 2019 JNCI Cancer Spectrum 3(1): pkz008 <https://doi.org/10.1093/jncics/pkz008>.
- Moreno F., Dolya A., Bray F., Hesselting P., Shin H.Y., Stiller C.A. ICCC-3 contributor's international incidence of childhood cancer, 2001–2010: A population-based registry study // Lancet Oncol. – 2017. – № 18. – P. 719-731. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30186-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30186-9).
- ФГБУ «НМИЦ Радиологии» Минздрава России <https://nmicr.ru/nauka/nashi-izdaniya/statisticheskij-sbornik>, FSBI «NMRC of Radiology» of the Ministry of Health of the Russian Federation <https://nmicr.ru/nauka/nashi-izdaniya/statisticheskij-sbornik>.
- Zraik I.M., He Y. β -Busch Management of chemotherapy side effects and their long-term sequelae // Urologe A. – 2021. Jul; № 60 (7). – P. 862-871. <https://doi.org/10.1007/s00120-021-01569-7>.
- Oyenihi A.B. Are polyphenol antioxidants at the root of medicinal plant anticancer success? / A.B. Oyenihi, C. Smith // Journal of Ethnopharmacology. – 2019. – Т. 229. – С. 54-72. 257.
- Özyurt H. [и др.]. Quercetin protects radiation-induced DNA damage and apoptosis in kidney and bladder tissues of rats // Free Radical Research. – 2014. – Т. 48. – № 10. – С. 1247-1255.
- Fisher R.I., Gaynor R.E., Dahlberg S., Oken M.M., Grogan T.M., Mize E.M., Glick J.H., Coltman Jr C.A., Miller T.P. Three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma // N Engl J Med. – 1993. – Apr 8; № 328 (14). – P. 1002-1006. <https://doi.org/10.1056/NEJM199304083281404>.
- 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. – Vol. 3, № 2. – P. 39-48. <https://doi.org/10.18203/issn.2454-2156.IntJSciRep20170356>.
- Sjöblom T., West A., Lähdetie J. Apoptotic response of spermatogenic cells to the germ cell mutagens etoposide, adriamycin, and diepoxybutane // Environ. Mol. Mutagen. – 1998. – Vol. 31, № 2. – P. 133-148. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1098-2280\(1998\)31:2<133::aid-em5>3.0.co;2-n](https://doi.org/10.1002/(sici)1098-2280(1998)31:2<133::aid-em5>3.0.co;2-n).



10. 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. – Vol. 29, № 2. – P. 233-245. [https://doi.org/ 10.1093/humupd/dmac039](https://doi.org/10.1093/humupd/dmac039).
11. Tacey A., Parker L., Yeap B.B., Joseph J., Lim E.M., Garnham A., Hare D.L., Brennan-Speranza T., Levinger I. Single-dose prednisolone alters endocrine and haematologic responses and exercise performance in men // Endocr. Connect. – 2019. – Vol. 8, № 2. – P. 111-119. <https://doi.org/10.1530/EC-18-0473>.
12. 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. Jun; № 5 (3). – P. 325-330. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2605.1982.tb00261.x>.
13. Mori H., Christensen A.K. Morphometric analysis of Leydig cells in the normal rat testis // J Cell Biol. – 1980. Feb; № 84 (2). – P. 340-354. [doi:10.1083/jcb.84.2.340](https://doi.org/10.1083/jcb.84.2.340).
14. 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. – С. 98-105. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2024-91-98-105>.
Abramkin E.E., Menshchikova N.V., Makarov I. Yu. The effect of drugs used in the treatment of hemoblastosis on the morphofunctional state of spermatozoa // Bulletin of Physiology and Pathology of Respiration. – 2024. – № 91. – P. 98-105. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2024-91-98-105>.

Вклад авторов: все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Contribution of the authors: the authors contributed equally to this article.

The authors declare no conflicts of interests.

Статья принята к публикации 12.10.2024.

The article was accepted for publication 12.10.2024.

