

УДК 616.155.302-08:615.28578/579]612.616.2:576.31

DOI: 10.36604/1998-5029-2024-91-98-105

ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТОВ, ПРИМЕНЯЮЩИХСЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ГЕМОБЛАСТОЗОВ НА МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ СПЕРМАТОЗОИДОВ

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

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 103

РЕЗЮМЕ. Введение. Актуальность исследования обусловлена высокой частотой возникновения осложнений после использования лекарств для лечения злокачественных опухолей, что связано с цитотоксическим действием химиопрепаратов, оказываемым как на участки малигнизации, так и на здоровые ткани, в том числе на клетки мужских половых желез. **Цель.** В условиях эксперимента изучить влияние препаратов, предназначенных для лечения гемобластозов на общее количество сперматозоидов, их подвижность и наличие патологических форм. **Материалы и методы.** Проведено исследование по типу «случай-контроль» на 18 самцах крыс в возрасте 90 суток. Группу контроля составили крысы-самцы не получавшие препараты для лечения гемобластозов, второй группе внутрибрюшинно вводили циклофосфамид, гидроксидаунорубин, онковинкристин, преднизолон (далее – СНОР). Зрелые сперматозоиды получали из отпрепарированных придатков семенников, путем их вскрытия на термостол. Содержимое семенных извитых канальцев крыс в количестве 0,02 мл разводили в 0,4 мл 0,9% раствора натрия хлорида, подогретого предварительно до температуры 37°C. Подсчитывали общее, абсолютное и относительное количество сперматозоидов в единице объема (0,4 мл) эпидидимальной суспензии с учетом характера их подвижности по общепринятой системе. При этом активно подвижные и слабо подвижные относили к фертильной фракции, а «дёргающиеся» и неподвижные – к нефертильной фракции эпидидимальных сперматозоидов. Далее вычисляли индекс фертильности, который представляет собой отношение числа фертильных форм к нефертильным. Для определения жизнеспособности сперматозоидов их подсчёт с учётом подвижности проводился в течение первого часа через каждые 15 минут, а в дальнейшем через каждые 30 мин до полной остановки всех сперматозоидов. Для оценки патологических форм сперматозоидов подсчитывали абсолютное и процентное содержание сперматозоидов в единице объема (0,4 мл) эпидидимальной суспензии с дефектами головки, шейки, средней части и хвостиков при световой микроскопии. **Результаты.** Экспериментальное воздействие препаратов схемы СНОР имело следующие эффекты: у самцов крыс экспериментальной группы было выявлено снижение на 37% суммарного количества сперматозоидов, сопровождаемое увеличением количества их патологических форм на 26% по сравнению с группой контроля. **Заключение.** Повышение риска бесплодия, вызванного токсическим действием препаратов, предназначенных для лечения гемобластозов, связано со снижением суммарного количества сперматозоидов, а также с повышением патологических форм, приводящих к снижению числа подвижных клеток.

Ключевые слова: гемобластозы, химиотерапия, СНОР, сперматогенез.

THE EFFECT OF DRUGS USED IN THE TREATMENT OF HEMOBLASTOSIS ON THE MORPHOFUNCTIONAL STATE OF SPERMATOOA

E.E.Abramkin, N.V.Menshikova, I.Y.Makarov

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Amur State Medical Academy» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 103 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

Контактная информация

Эдуард Эдуардович Абрамкин, аспирант, кафедра патологической анатомии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Горького, 103. E-mail: Eduard_Abramkin@mail.ru

Correspondence should be addressed to

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

Для цитирования:

Абрамкин Э.Э., Меньщикова Н.В., Макаров И.Ю. Влияние препаратов, применяющихся при лечении гемобластозов на морфофункциональное состояние сперматозоидов // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2024. Вып.91. С.98–105. DOI: 10.36604/1998-5029-2024-91-98-105

For citation:

Abramkin E.E., Menshikova N.V., Makarov I.Yu. The effect of drugs used in the treatment of hemoblastosis on the morphofunctional state of spermatozoa. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2024; (91):98–105 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2024-91-98-105

SUMMARY. Introduction. The relevance of the study is due to the high frequency of complications after the use of drugs for treating malignant tumors, which is associated with the cytotoxic effect of chemotherapy drugs both on malignancy sites and on healthy tissues, including the cells of male gonads. **Aim.** To study the impact of drugs intended for the treatment of hemoblastoses on the total sperm count, their mobility, and the presence of pathological forms under experimental conditions. **Materials and methods.** A case-control study was conducted on 18 male rats aged 90 days. The control group consisted of male rats that did not receive hemoblastosis treatment drugs, and the second group was intraperitoneally injected with cyclophosphamide, hydroxydaunorubicin, vincristine, prednisolone (hereinafter referred to as CHOP). Mature spermatozoa were obtained from the dissected appendages of the testes, by opening them on a thermal stage. The contents of the rat's seminiferous tubules, in a volume of 0.02 ml, were diluted in 0.4 ml of 0.9% sodium chloride solution, preheated to 37°C. The total, absolute, and relative number of spermatozoa in a unit volume (0.4 ml) of epididymal suspension was counted, taking into account their mobility according to the generally accepted system. Actively mobile and weakly mobile were attributed to the fertile fraction, and "twitching" and immobile - to the infertile fraction of epididymal spermatozoa. Then, the fertility index was calculated, which represents the ratio of the number of fertile forms to infertile ones. To determine the viability of spermatozoa, their count with regard to mobility was conducted within the first hour every 15 minutes, and subsequently every 30 minutes until the complete cessation of all spermatozoa. To assess the pathological forms of spermatozoa, the absolute and percentage content of spermatozoa in a unit volume (0.4 ml) of epididymal suspension with defects in the head, neck, midpiece, and tail was counted under light microscopy. **Results.** The experimental exposure to CHOP group drugs had the following effects: a decrease in the total number of spermatozoa by 37% was observed in the male rats of the experimental group, accompanied by an increase in the number of their pathological forms by 26% compared to the control group. **Conclusion.** The increased risk of infertility, caused by the toxic effect of drugs intended for the treatment of hemoblastoses, is associated with a decrease in the total number of spermatozoa and an increase in pathological forms, leading to a reduction in the number of mobile cells.

Key words: hemoblastoses, chemotherapy, CHOP, spermatogenesis.

За последние годы отмечается увеличение частоты заболеваемости злокачественными новообразованиями, как среди взрослого населения, так и среди детей. По данным ФГБУ НМИЦ Радиологии, в 2022 году было выявлено 624 835 первичных случаев злокачественных новообразований, что на 7,6% выше количества, выявленных в 2021 году [1]. Прирост пациентов со злокачественными новообразованиями по Дальневосточному Федеральному округу за последние 10 лет составил 22,21%, а именно 326,45 – в 2011 году и 387,28 случаев на 100 тысяч населения в 2021 году. В структуре заболеваемости возрастной группы 0-30 лет лидирующую позицию занимают гемобластозы – 32,8%. Удельный вес гемобластозов в структуре заболеваемости лиц молодого возраста 0-30 лет у мужчин выше, чем у женщин и составляет 40,2% и 26,9%, соответственно [1].

Улучшение качества диагностики и раннее начало лечения злокачественных новообразований привело к уменьшению смертности от злокачественных новообразований. Так в 2011 году показатель смертности населения от злокачественных новообразований был на отметке 202,53 случая на 100 тысяч населения, в 2021 году он снизился на 3,09% и составил 191,27 случаев на 100 тысяч населения [1,2]. Тем не менее, несмотря на положительные сдвиги, ведение пациентов после перенесенной химиотерапии остается актуальной проблемой. Одним из серьезных осложнений химиотерапии может быть бесплодие [3]. Возможным вариантом профилактики бесплодия является криоконсервация семенной жидкости, однако данный метод не подходит для пациентов, перенесших гемобластозы в детском возрасте. На данный момент установлено не-

гативное влияние схемы, предназначенной для лечения гемобластозов, состоящей из циклофосфида [4], гидроксидоанурубицина [5], винкристина [6] и преднизолона [7] (далее - CHOP) на здоровые ткани организма. Целью нашего исследования было изучение влияния препаратов, предназначенных для лечения гемобластозов на сперматозоиды, их общее количество, наличие патологических форм и подвижность.

Материалы и методы исследования

Проведено исследование по типу «случай-контроль» на 18 нелинейных самцах крыс в возрасте 90 суток, весом 290-300 грамм для выявления закономерностей повреждения сперматозоидов токсическим действием препаратов, предназначенных для лечения гемобластозов. Было выделено 2 группы: 1-ю группу – контроль (n=3) составили крысы, не получавшие препараты, предназначенные для лечения гемобластозов, 2-я группа – экспериментальная, включала 15 животных. Для достижения поставленной цели животным второй группы дважды внутрибрюшинно с интервалом в 7 дней вводили комплекс препаратов CHOP [8]: циклофосфан (Cyclophosphamide, «Бакстер Онкология ГмбХ» Германия) - 21 мг/кг, доксорубицин (Doxorubicin, «Верофарм» Россия) - 2,1 мг/кг, винкристин (Vincristin, «Верофарм» Россия) - 0,04 мг/кг и преднизолон - 2,1 мг/кг («Элара» Россия). Выбранная доза является 1/5. Далее животных второй группы изучали на 35-е сутки после начала эксперимента. 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» [9].

Животные обеих экспериментальных групп, содержались в одинаковых условиях в виварии ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России, при диапазоне температур 22-24°C и при влажности в диапазоне 50-65%.

С целью исследования мужских половых клеток, зрелые сперматозоиды получали из содержимого извитых канальцев крыс в количестве 0,02 мл и разводили в 0,4 мл 0,9% раствора натрия хлорида, подогретого предварительно до температуры 37°C. Разведение эякулята производили путем многократного пипетирования. Разведенный эякулят вводили в пространство между покровным стеклом и камерой Горяева, так чтобы эякулят заполнил все пространство равномерно. Затем в счетной камере Горяева производили подсчет сперматозоидов на микроскопе Биомед 6 при увеличении $\times 100$ (об. $\times 10$; ок. $\times 10$) по формуле:

$$X = A \times 500000,$$

где X – концентрация сперматозоидов в 1 мл эякулята, A – количество сперматозоидов в 5 больших квадратах по диагонали с последующим пересчетом для определения содержания сперматозоидов в единице объема (0,4 мл) эпидидимальной суспензии [10].

Далее подсчитывали абсолютное и относительное количество сперматозоидов в единице объема (0,4 мл) эпидидимальной суспензии с учетом характера их подвижности. Подвижность оценивали по общепринятой системе, а именно выделяли активно подвижные (прямолинейные поступательные движения со спиральным вращением вокруг своей оси), слабо подвижные (маневренное или круговое движение, при котором сперматозоиды вращаются вокруг своей головки или по небольшому кругу), «дергающиеся» (колебательное, местное движение, когда имеется движение хвоста, но не происходит перемещение сперматозоида), неподвижные (погибшие, сперматозоиды у которых отсутствует движение) сперматозоиды. Расчет малоподвижных и неподвижных производили по формуле:

$$X = A - (B + C),$$

где A – общее количество сперматозоидов, B – количество малоподвижных сперматозоидов, C – количество неподвижных сперматозоидов.

Количество активно подвижных сперматозоидов рассчитывали по формуле и выражали в процентах (%):

$$Y = X \times 100/A.$$

При этом активно подвижные и слабо подвижные относили к фертильной фракции, а «дергающиеся» и неподвижные – к нефертильной фракции эпидидимальных сперматозоидов. Далее вычисляли индекс фертильности, который представляет собой отношение числа фертильных форм к нефертильным [11]. Для определения жизнеспособности сперматозоидов их подсчет с учетом подвижности проводился в течение первого часа через каждые 15 минут, а в дальнейшем через каждые 30 мин до полной остановки всех сперматозоидов. Для оценки патологических форм сперма-

тозоидов подсчитывали абсолютное и процентное содержание сперматозоидов в единице объема (0,4 мл) эпидидимальной суспензии с дефектами головки, шейки, средней части и хвостиков при световой микроскопии при увеличении $\times 100$ (об. $\times 10$; ок. $\times 10$).

Статистический анализ проводили при помощи стандартного пакета Statistica 13.3 for Windows (StatSoft США) и Excel 2021. Учитывая небольшой размер выборок, использовали непараметрические критерии. Результаты представлены в виде медианы (Me), верхнего и нижнего квартиля (Q1; Q3). Сравнение проводили с использованием критерия Манна-Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Согласно результатам исследования, общее количество сперматозоидов в эпидидимальной суспензии у крыс в экспериментальной группе составило 120,01 млн в 1 мл, что ниже на 37%, чем в группе контроля (190,34 млн в 1 мл) ($p < 0,05$). При этом количество патологических форм сперматозоидов было 30 млн в 1 мл ($p < 0,05$), что выше на 26%, чем в группе контроля (22,2 млн в 1 мл) ($p < 0,05$), что могло указывать на снижение активности мужских половых клеток.

Подтверждением явилось снижение в эпидидимальной суспензии у крыс экспериментальной группы содержания фертильных сперматозоидов относительно крыс группы контроля (табл.). Дальнейшие исследования показали, что было общее количество фертильных мужских половых клеток в экспериментальной группе, было снижено на 68% по сравнению с животными группы контроля (табл.).

Динамические исследования двигательной активности сперматозоидов у крыс в экспериментальной группе и в группе контроля представлены на рисунках 1-5. Выявленные изменения двигательной активности сперматозоидов представляют собой данные, полученные при подсчете клеток в эпидидимальной суспензии в первую минуту наблюдения. О жизнеспособности сперматозоидов судили по характеру изменений их двигательной активности на 15-й, 30-й, 45-й, 60-й, 90-й, 120-й, 150-й и 180-й минутах наблюдения. На рисунке 1 показано зависимое от времени снижение количества прогрессивно подвижных сперматозоидов у крыс в экспериментальной группе и в группе контроля. Следует отметить, что у крыс в группе контроля прогрессивно подвижные сперматозоиды сохранились до 90 минуты, в то время как в экспериментальной группе аналогичные значения достигали 1,3% уже на 45 минуте наблюдения.

Несколько иная закономерность наблюдалась со стороны фракции малоподвижных сперматозоидов. С первой по 15 минуты наблюдения, в обеих группах отмечалось повышение фракции слабо подвижных сперматозоидов. Начиная с 15 минуты количество данных форм мужских половых клеток начинало снижаться.

При этом в экспериментальной группе уменьшение их количества происходило быстрее, чем в группе конт-

роля, и приближалась к отметке 0 на 60 минуте наблюдений.

Таблица

Характеристика двигательной активности сперматозоидов животных экспериментальной группы (Ме)

Показатели	Группа контроля	Экспериментальная группа	p
Общее количество сперматозоидов	190,34 (186,17; 194,21)	120,01 (115,31;125,07)	<0,05
Фертильные формы			
Общее количество фертильных форм сперматозоидов	144,01 (140,07; 147,18)	46,41 (43,75; 49,58)	<0,05
% фертильных форм сперматозоидов	75,65 (75,23; 75,78)	38,67 (37,94; 39,64)	
Прогрессивно подвижные формы сперматозоидов	97,92 (93,17; 101,67)	26,87 (24,73; 29,36)	<0,05
% прогрессивно-подвижных форм сперматозоидов	51,44 (50,04; 52,35)	22,38 (21,44; 23,47)	
Слабо подвижные формы сперматозоидов	46,08 (45,51; 49,9)	19,54 (19,02; 20,22)	<0,05
% слабо подвижных форм сперматозоидов	24,21 (23,43;25,19)	16,29 (15,01; 16,17)	
Нефертильные формы			
Общее количество не фертильных форм сперматозоидов	46,09 (45,51; 46,9)	73,59 (73,27; 75,49)	<0,05
% не фертильных форм сперматозоидов	24,28 (24,22; 24,77)	61,31 (60,36; 63,55)	
Общее количество дергающихся форм сперматозоидов	36,49 (35,17; 38,27)	39,98 (39,07; 40,39)	<0,05
% дергающихся форм сперматозоидов	19,17 (18,89; 19,69)	33,31	
Общее количество не подвижных форм сперматозоидов	9,6 (7,92; 10,34)	33,61 (34,2; 35,1)	<0,05
% неподвижных форм сперматозоидов	5,11 (5,07; 5,33)	28 (29,67; 28,07)	

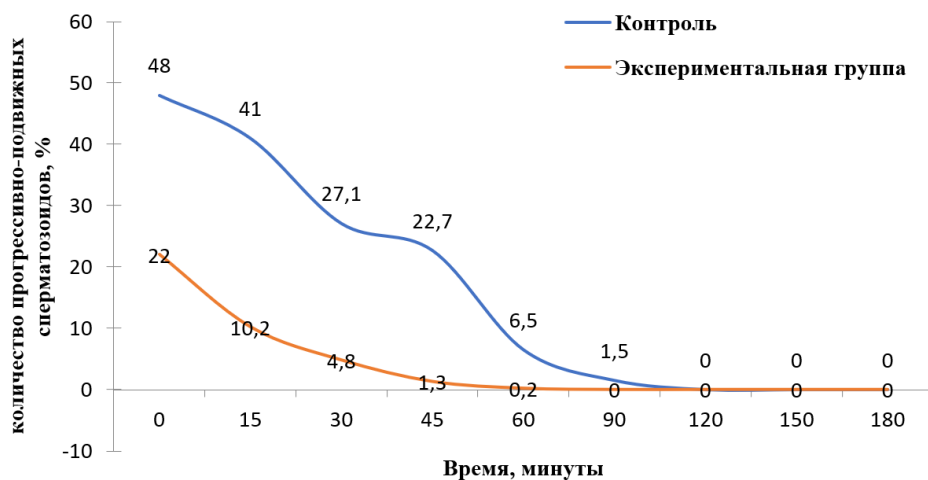


Рис. 1. Динамика содержания прогрессивно подвижных сперматозоидов в эпидидимальной суспензии. Горизонтальная ось — время в минутах (0-180), вертикальная ось — количество прогрессивно подвижных сперматозоидов, выраженное в % (0-60).

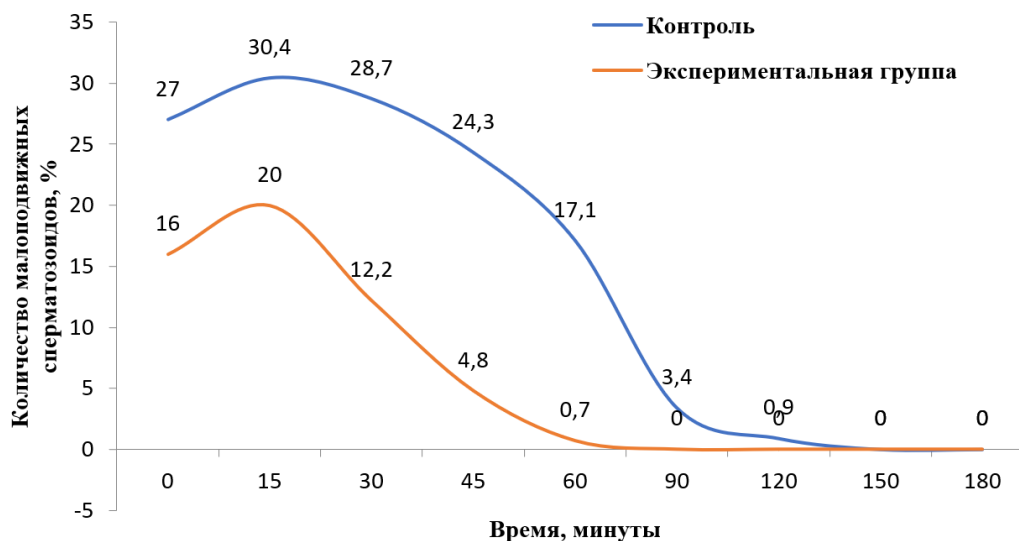


Рис. 2. Динамика содержания малоподвижных сперматозоидов в эпидидимальной суспензии. Горизонтальная ось – время в минутах (0-180), вертикальная ось – количество слабо подвижных сперматозоидов, выраженное в % (0-35).

Как видно из рисунка 3, на большинстве временных промежутков показатель «дергающихся» форм сперматозоидов в экспериментальной группе был выше, чем в группе контроль. Максимально высокое значение было зафиксировано на 45 минуте и составило 48%, к 120 минуте количество «дергающихся» сперматозоидов приблизилось к нулю. Интерес представляют данные, свидетельствующие об изменении количества неподвижных эпидидимальных сперматозоидов. Как видно из рисунка 4, в процессе наблюдения содержание неподвижных сперматозоидов увеличивалось прямо пропорционально уменьшению численности половых клеток из других фракций. В экспериментальной группе с применением химиотерапии показатель

неподвижных сперматозоидов достигал 100% на 120 минуте, в то время как в группе контроль – только к 180 минуте.

Кроме того, если у самцов крыс из группы контроль фертильные сперматозоиды выявлялись на 90 минуте наблюдения и составляли 4,9%, то в группе с применением химиотерапии количество фертильных сперматозоидов было равно 0. Как видно из рисунка 5 у половозрелых самцов крыс экспериментальной группы уже на 90 минуте все сперматозоиды становились нефертильными. Вместе с тем у животных, составивших группу контроль, только на 150 минуте 100% сперматозоидов являлись нефертильными.

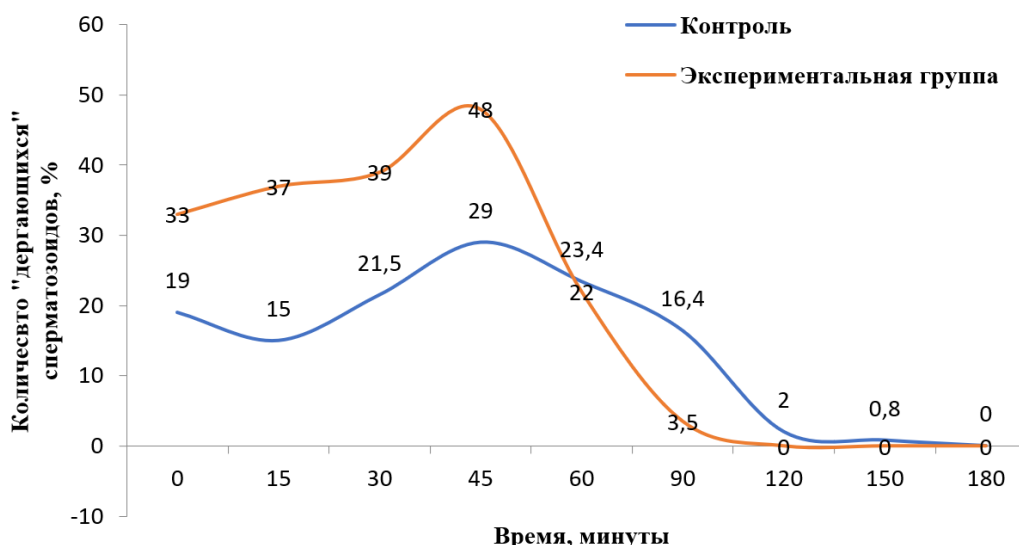


Рис. 3. Динамика содержания «дергающихся» сперматозоидов в эпидидимальной суспензии. Горизонтальная ось – время в минутах (0-180), вертикальная ось – количество «дергающихся» подвижных сперматозоидов, выраженное в % (0-60).

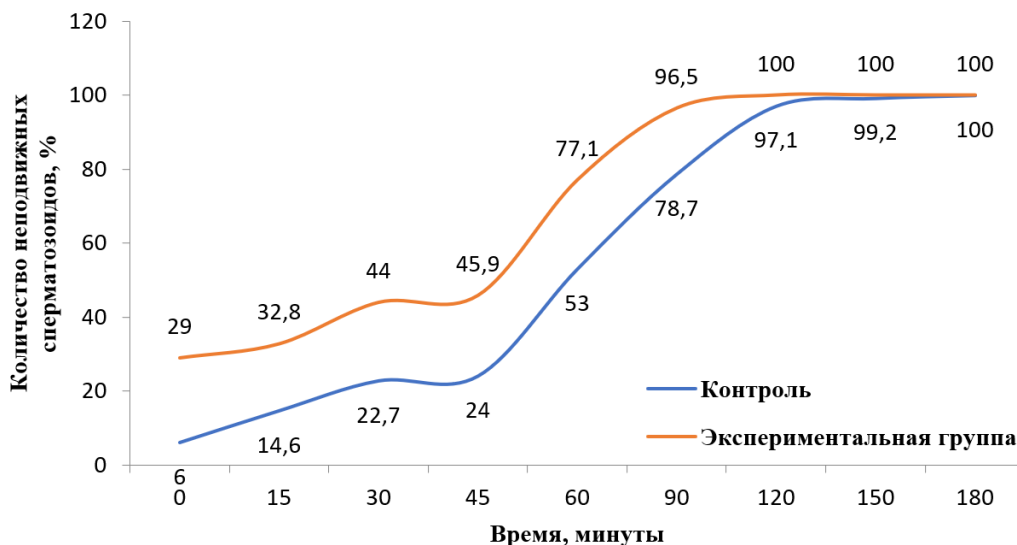


Рис. 4. Динамика содержания неподвижных сперматозоидов в эпидидимальной суспензии. Горизонтальная ось – время в минутах (0-180), вертикальная ось – количество «неподвижных» - подвижных сперматозоидов, выраженное в % (0-100).

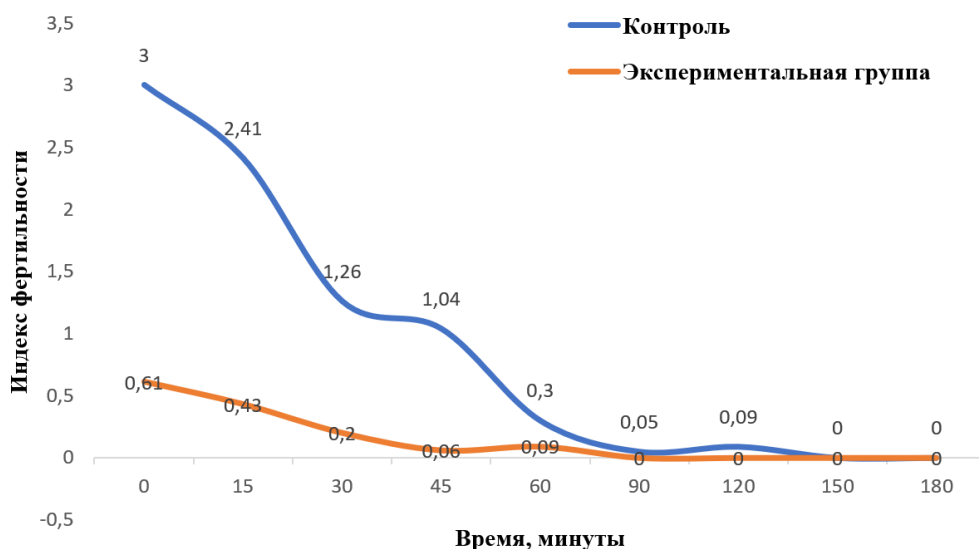


Рис. 5. Динамика изменения индекса фертильности. Горизонтальная ось – время в минутах (0-180), вертикальная ось – индекс фертильности.

Полученные результаты коррелируют с данным других исследователей. Так Дэниэл М. Грин с соавторами в своем исследовании провели анализ семенной жидкости 214 взрослых мужчин, перенесших злокачественные новообразования в детском возрасте. В результате данного исследования азооспермия была выявлена у 53 пациентов, олигоспермия у 59 и нормоспермия у 102 участников исследования [12].

Таким образом, снижение количества сперматозоидов, сопровождающееся тератоспермией, приводящей к снижению подвижности сперматозоидов, наблюдалось уже после первого введения препаратов, входящих в схему СНОР. Описанные патоморфологические изменения, происходящие в сперматозоидах крыс экспериментальной группы после двукратного введения

препаратов, предназначенных для лечения гемобластозов, сохранялись на протяжении всего эксперимента, что может стать причиной стойкого бесплодия.

Закключение

Обобщая полученные результаты, можно заключить, что препараты, предназначенные для лечения гемобластозов, приводят к снижению общего числа мужских половых клеток, что сочетается со снижением количества подвижных форм сперматозоидов. Как было отмечено выше, повышение содержания патологических форм сперматозоидов сопровождалось снижением количества подвижных клеток, что в свою очередь повышает вероятность бесплодия, сохраняющегося вплоть до 35 суток после введения последнего

курса химиопрепаратов. Полученные данные могут стать основой для расширения и модифицирования подходов к сохранению репродуктивной функции мужчин, получавших многокурсовую полихимиотерапию, а также разработки реабилитационных программ для пациентов репродуктивного возраста.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потен-

циальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

Источники финансирования

Исследование проводилось без участия спонсоров

Funding Sources

This study was not sponsored

ЛИТЕРАТУРА

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена–филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2023. 254 с. ISBN 978-5-85502-283-4
2. Голивец Т.П., Коваленко Б.С. Анализ мировых и российских тенденций онкологической заболеваемости в XXI веке // Научный результат. Серия: Медицина и фармация. 2015. Т.1, №4(6). С. 79-86. EDN: VOFHCZ. <https://doi.org/10.18413/2313-8955-2015-1-4-79-86>
3. Kuriyama K., Yokoi R., Kobayashi K., Suda S., Hayashi M., Ozawa S., Kuroda J., Tsujii H. A time-course characterization of male reproductive toxicity in rats treated with methyl methanesulphonate (MMS) // J. Toxicol. Sci. 2005. Vol.30, №2. P. 91-102. <https://doi.org/10.2131/jts.30.91>
4. 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>
5. 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)
6. 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>
7. 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>
8. Агрессивные нефолликулярные лимфомы-диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома, первичная медиастенальная В-лимфома, лимфома Беркитта. Клинические рекомендации. 2020. URL: <https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-agressivnye-nefilikuljarnyelimfomy-diffuznaja-krupnokletochnaja-b-kletochnaja/>
9. ГОСТ 33216-2014. Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Введ. 2016-07-01. URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200127506>
10. Шатохина И.С., Кузнецова В.С. Исследование эякулята. Учебное пособие. М.: МОНИКИ, 2014. 20 с. ISBN 978-5-98511-227-6
11. Галимова Э.Ф., Галимов Ш.Н. Мужская фертильность: модифицируемые и немодифицируемые факторы риска // Проблемы репродукции. 2015. Т.21, №5. С. 89-95. EDN: VIDQBZ. <https://doi.org/10.17116/repro201521589-95>
12. Green D.M., Liu W., Kuttah W.H., Ke R.W., Shelton K.C., Sklar C.A., Chemaitilly W., Ching-Hon P., Klosky J.L., Spunt S.L., Metzger M.L., Srivastava D.K., Ness K.K., Robison L.L., Hudson M.M. Cumulative alkylating agent exposure and semen parameters in adult survivors of childhood cancer: a report from the St Jude Lifetime Cohort Study // Lancet Oncol. 2014. Vol.15, №11. P.1215-1223. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70408-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70408-5)

REFERENCES

1. Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O., editors. [State of oncological care for the population of Russia in 2022]. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena–filial FGBU «NMITs radiologii» Minzdrava Rossii; 2023 (in Russian).
2. Golivets T.P., Kovalenko B.S. Analysis of world and Russian trends in cancer incidence in the twenty-first century. *Nauchnyy rezul'tat. Seriya: Meditsina i farmatsiya* 2015; 1(4(6)): 79–86 (in Russian). <https://doi.org/10.18413/2313-8955-2015-1-4-79-86>
3. Kuriyama K., Yokoi R., Kobayashi K., Suda S., Hayashi M., Ozawa S., Kuroda J., Tsujii H. A time-course characterization of male reproductive toxicity in rats treated with methyl methanesulphonate (MMS). *J. Toxicol. Sci.* 2005;30(2):91–102. <https://doi.org/10.2131/jts.30.91>
4. Anan H.H., Wahba N.S., Abdallah M.A., Mohamed D.A. Histological and immunohistochemical study of cyclo-

phosphamide effect on adult rat testis. *Int. J. Sci. Rep.* 2017; 3(2):39-48. <http://dx.doi.org/10.18203/issn.2454-2156.IntJ-SciRep20170356>

5. 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): 133-48. [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)

6. 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. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmac039>

7. 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; 8(2):111–119. <https://doi.org/10.1530/EC-18-0473>

8. [Aggressive non-follicular lymphomas-diffuse large-cell B-cell lymphoma, primary mediasthenal B-lymphoma, Burkitt's lymphoma: Clinical guidelines]. 2020 (in Russian). Available at: <https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-agressivnye-neflilikuljarnyelimfomy-diffuznaja-krupnokletochnaja-b-kletochnaja/>

9. GOST 33216-2014. Guidelines for the maintenance and care of laboratory animals (in Russian). Available at: <https://docs.cntd.ru/document/1200127506>

10. Shatokhina I.S., Kuznetsova V.S. [Study of ejaculate. Tutorial]. Moscow: MONIKI; 2014 (in Russian). ISBN 978-5-98511-227-6

11. Galimova E.F., Galimov Sh.N. [Male fertility: modifiable and non-modifiable risk factors]. *Russian Journal of Human Reproduction = Problemy Reproduktsii* 2015; 21(5): 89–95 (in Russian). <https://doi.org/10.17116/repro201521589-95>

12. Green D.M., Liu W., Kutteh W.H., Ke R.W., Shelton K.C., Sklar C.A., Chemaitilly W., Ching-Hon P., Klosky J.L., Spunt S.L., Metzger M.L., Srivastava D.K., Ness K.K., Robison L.L., Hudson M.M. Cumulative alkylating agent exposure and semen parameters in adult survivors of childhood cancer: a report from the St Jude Lifetime Cohort Study. *Lancet Oncol.* 2014; 15(11):1215-1223. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70408-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70408-5)

Информация об авторах:

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

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

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

Author information:

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

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

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

Поступила 11.12.2023
Принята к печати 28.02.2024

Received December 11, 2023
Accepted February 28, 2024