

Українська академія наук
Полтавський державний медичний університет



ВІСНИК ПРОБЛЕМ БІОЛОГІЇ І МЕДИЦИНИ

**BULLETIN OF PROBLEMS
IN BIOLOGY AND MEDICINE**

Випуск 4 (162)

DOI 10.29254
ISSN 2077-4214
E-ISSN 2523-4110

ВІСНИК ПРОБЛЕМ БІОЛОГІЇ І МЕДИЦИНИ BULLETIN OF PROBLEMS IN BIOLOGY AND MEDICINE

Український
науково-практичний журнал
засновано у листопаді 1993 року

ЖУРНАЛ
виходить 1 раз на квартал

Випуск 4 (162)

Рекомендовано до друку
Вченою радою
Полтавського державного
медичного університету
Протокол № 3 від 08.12.2021 р.

Включений до індексу цитування
Google Scholar.
Розміщений на онлайн-базах даних
CrossRef, Ulrichsweb, Proquest, DOAJ,
Index Copernicus.

*Відповідно до постанови
президії ДАК України
від 11 жовтня 2000 р. №1-03/8,
від 13 грудня 2000 р. №1-01/10,
від 14.10.2009 р. №1-05/4,
від 29.09.2014 №1081,
від 07.05.2019 р. №612,
від 28.12.2019 р. №1643.
журнал пройшов перереєстрацію
і внесений до списку друкованих періодичних
видань, що включаються до переліку наукових
фахових видань України (Категорія Б),
в якому можуть публікуватися результати
дисертаційних робіт
на здобуття наукових ступенів*

© ПДМУ (м. Полтава), 2021
Підписано до друку 17.12.2021 р.
Замовлення № 3121
Тираж 200 примірників

Біологія, медицина,
стоматологія, педіатрія

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

ЖДАН В. М., д. мед. н.
– головний редактор (м. Полтава)
ПРОНІНА О. М., д. мед. н.
– відповідальний секретар (м. Полтава)
БІЛАШ С. М., д. біол. н.
– відповідальний секретар (м. Полтава)
ЧАЙКОВСЬКИЙ Ю. Б., д. мед. н. (м. Київ)
КІКАЛІШВІЛІ Л. А., д. мед. н. (Тбілісі, Грузія)
ПОХОДЕНЬКО-ЧУДАКОВА І. О., д. мед. н. (Мінськ, Білорусь)
TIMO ULRICHS, Prof. Dr. Med. Dr. PH. (Akkon, Germany)
MICHAL SARUC, Prof. Dr. Hab. (Wroclaw, Poland)
PEREZ-SAYANS MARIO, PhD, PhD, DDS
(Santiago de Compostela, Spain)

РЕДАКЦІЙНА РАДА

АВЕТІКОВ Д. С., д. мед. н. (м. Полтава)
БЕЗКОРОВАЙНА І. М., д. мед. н. (м. Полтава)
БЕЗШАПОЧНИЙ С. Б., д. мед. н. (м. Полтава)
БОБИРЬОВА Л. Є., д. мед. н. (м. Полтава)
БУМЕЙСТЕР В. І., д. біол. н. (м. Суми)
ГАСЮК П. А., д. мед. н. (м. Тернопіль)
ДЕЛЬВА М. Ю., д. мед. н. (м. Полтава)
ДУДЧЕНКО М. О., д. мед. н. (м. Полтава)
КАТЕРЕНЧУК І. П., д. мед. н. (м. Полтава)
ЛОБАНЬ Г. А., д. мед. н. (м. Полтава)
ЛУЦЕНКО Р. В., к. мед. н. (м. Полтава)
ЛЯХОВСЬКИЙ В. І., д. мед. н. (м. Полтава)
НЕБЕСНА З. М., д. біол. н. (м. Тернопіль)
НЕПОРАДА К. С., д. мед. н. (м. Полтава)
ОЛІЙНИК І. Ю., д. мед. н. (м. Чернівці)
ПОХИЛЬКО В. І., д. мед. н. (м. Полтава)
СКРИПНИКОВ А. М., д. мед. н. (м. Полтава)
СТАРЧЕНКО І. І., д. мед. н. (м. Полтава)
ТАРАСЕНКО К. В., д. мед. н. (м. Полтава)
ТКАЧЕНКО І. М., д. мед. н. (м. Полтава)
ТКАЧЕНКО П. І., д. мед. н. (м. Полтава)
УДОД О. А., д. мед. н. (м. Краматорськ)
ФЕДОНЮК Л. Я., д. мед. н. (м. Тернопіль)

ВІСНИК ПРОБЛЕМ БІОЛОГІЇ І МЕДИЦИНИ

ЗАСНОВНИКИ:

Українська академія наук (м. Київ)
Полтавський державний медичний університет (м. Полтава)
Порядковий номер випуску і дата його виходу в світ:
Випуск 4 (162) від 24.12.2021 р.

Адреса редакції:

36011, м. Полтава, вул. Шевченка, 23, ПДМУ
кафедра клінічної анатомії і оперативної хірургії

Свідцтво про Державну реєстрацію:

КВ №10680 від 30.11.2005 р.

Відповідальний за випуск: **О. М. Проніна**

Технічний секретар: **Я. О. Олініченко**

Комп'ютерна верстка: **А. І. Кушпільов**

Художнє оформлення та тиражування: **Ю. В. Мирон**

Інформаційна служба журналу:

м. Полтава, тел. (0532) 60-95-84, 60-96-12, (050) 668-68-51,
(098) 202-34-31

Зміст / Contents

ЮВІЛЕЙНА ДАТА		
Ждан В. М., Лисак В. П., Дворник В. М., Кайдашев І. П., Аветіков Д. С., Ксьонз І. В., Лобурець В. В., Безега М. І., Ряднова В. В. Професор Безшапочний Сергій Борисович (до 75-річчя з дня народження)	8	Zhdan V. M., Lysak V. P., Dvornyk V. M., Kaydashev I. P., Avetikov D. S., Ks'onz I. V., Loburets' V. V., Bezeha M. I., Ryadnova V. V. Professor Bezshapochny Sergiy Borysovych (to the 50-th anniversary of birth)
ОГЛЯДИ ЛІТЕРАТУРИ		
Заєць С. М. Ризик контамінації медперсоналу при лапароскопії у пацієнтів, хворих на COVID-19 інфекцією	10	Zayac S. M. Modern views on the risk of contamination to medical personnel in laparoscopy in patients with COVID-19
Капустник Ю. О. Профілактика і лікування пароксизмальних тахіаритмій серця в амбулаторно-поліклінічних умовах	16	Kapustnyk Yu. O. Prophylaxis and treatment of paroxysmal tachyarrhythmias of heart in out-hospital conditions
Конюшевська А. А., Пархоменко Т. А., Сидоренко Н. В., Вайзер Н. В., Баличевцева І. В. Системна склеродермія. Огляд літератури	29	Koniushevska A. A., Parkhomenko T. A., Sydorenko N. V., Vaizer N. V., Balychevtseva I. V. Systemic sclerodermia. Literature review
Лук'янцева Г. В., Олійник Т. М., Киричек П. В., Моторна Н. В., Луць Ю. П. Сучасний погляд на регуляторні механізми моторної функції товстої кишки	40	Lukyantseva H. V., Oliynyk T. M., Kirichek P. V., Motorna N. V., Luts Yu. P. Modern view of regulatory mechanisms of motor function of the colon
М'якінькова Л. О., Торонченко О. М. Клінічні аспекти гіперкаліємії в сучасній кардіологічній практиці	47	Miakinkova L. O., Toronchenko O. M. Clinical aspects of hyperkalemia in modern cardiological practice
Ошурко А. П. Прогресивність вітчизняних та світових наукових обґрунтувань у реабілітації пацієнтів із атрофією кісткової тканини, ускладненої топографо-анатомічною особливістю каналу нижньої щелепи	55	Oshurko A. P. Progressiveness of domestic and international scientific researches on patient rehabilitation with bone atrophy complicated by the topographical and anatomical peculiarity of the mandibular canal
Попович І. Ю. Вплив виду одонтопрепарування під металокерамічні конструкції на динаміку цитокінового профілю в ротовій та ясенній рідині	61	Popovich I. Yu. Influence of odontopreparation type for metal-ceramic constructions on cytokine profile dynamics in oral and gingival fluid
Слободян О. М., Забродська О. С., Процак Т. В., Цуркан І. М. Сучасні відомості про розвиток і становлення топографії пупкової вени (огляд літератури)	66	Slobodian O. M., Zabrodskaya O. S., Protsak T. V., Tsurkan I. M. Modern information about development and formation of umbilical vein topography (literature review)
Ханюков О. О., Пісоцька Л. А., Сапожниченко Л. В., Пампуха О. О., Вальчук Д. С. Напрямки лікування анемії та дефіциту заліза у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю	70	Khanyukov O. O., Pisotska L. A., Sapozhnychenko L. V., Pampukha O. O., Valchuk D. S. Treatment directions of anemia and iron deficiency in patients with chronic heart failure
БІОЛОГІЯ		
Колосова І. І., Тітов Г. І., Трушенко О. С., Виселко А. Д., Копачька М. В., Лушня Л. М., Макарець М. Ф. Порівняльна характеристика дослідження ембріотоксичної дії кадмію хлориду з цитратами мікроелементів при внутрішньошлунковому введенні лабораторним тваринам	77	Kolosova I. I., Titov G. I., Trushenko O. S., Vyselko A. D., Kopatskaya M. V., Lushnya L. M., Makarets M. F. Comparative characteristics of the study of embryotoxic effect of cadmium chloride with microelement citrates in intragastric introductory
Руденко К. М., Писаревська І. А., Жержова Т. А., Черненко Г. П., Євтушенко Т. В., Бойко О., Мякушко В. А. Показники впливу хлориду кадмію та сукцинату міді на показники смертності в ембріогенезі білих щурів при ентеральному введенні	83	Rudenko K. M., Pisarevskaya I. A., Zherzhova T. A., Chernenko G. P., Yevtushenko T. V., Boyko O., Myakushko V. A. Indices of influence of cadmium chloride and copper succinate on mortality indicators in white rat embryogenesis by enteral introduction
Шамелашвілі К. Л., Черніловська С. В., Копачька М. В., Виселко А. Д., Лушня Л. М., Макарець М. Ф., Давиденко І. В. Експериментальне визначення модифікуючого впливу сукцинату цинку на ембріотоксичність та гепатотоксичність хлориду кадмію у щурів	87	Shamelashvili K. L., Chernilovskaya S. V., Kopatskaya M. V., Vyselko A. D., Lushnya L. M., Makarets M. F., Davydenko I. V. Experimental determination of the modifying effect of zinc succinate on embryotoxicity and hepatotoxicity of cadmium chloride in rats

ГІГІЕНА, ЕКОЛОГІЯ ТА ЕПІДЕМІОЛОГІЯ		
Стрижак О. В., Ломига Л. Л. Еколого-мікроморфологічна характеристика утворення кутан в біогеоценозах середньої третини байраку Глибокого	93	Stryzhak O. V., Lomyha L. L. Ecological-micromorphological characteristics soil-cutaneous formation in biogeocenoses of the middle third ravine Hlybokyi
КЛІНІЧНА ТА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА		
Бондарєва О. О., Федоров С. В. Маркери активації моноцитів у хворих на гострий коронарний синдром та цукровий діабет 2 типу	99	Bondareva O. O., Fedorov S. V. The markers of monocytes activation in patients with acute coronary syndrome and 2 type diabetes mellitus
Вихтюк Т. І., Орел Ю. Г., Савченко А. А. Динаміка імунологічних показників у хворих із інфекцією ділянки хірургічного втручання після реконструктивних операцій з приводу критичної ішемії нижніх кінцівок	103	Vykhtyuk T. I., Orel Yu. G., Savchenko A. A. Dynamics of immunological indicators in patients with surgical site infection after reconstructive operations for critical limb ischemia
Волотовська Н. В. Особливості відповіді імунної системи в ранньому періоді після масивної крововтрати та ішемії-реперфузії кінцівки	109	Volotovska N. V. Peculiarities of the immune system response in the early period after the massive blood loss and limb ischemia-reperfusion
Дрін І. Т., Крижанівська А. Є., Татарин Б. Б., Татарин Л. В. Вживаність хворих на рак яєчника II стадій. Фактори прогнозу	115	Drin I. T., Kryzhanivska A. Ye., Tataryn B. B., Tataryn L. V. Survival of patients with stage 2 ovarian cancer. Prognostic factors
Дунаєвська В. В., Манжалій Е. Г. Склерозуючий лишай вульви як наслідок захворювань шлунково-кишкового тракту у жінок репродуктивного віку	120	Dunaevska V. V., Manzhaliy E. H. Sclerosing villas of the vulva as a consequence of diseases of the gastrointestinal tract in women of reproductive age
Касрашвілі Г. Г. Порівняльний аналіз гуморальних механізмів порушення тканинного метаболізму при декомпенсації хронічної артеріальної та венозної недостатності	124	Kasrashvili G. G. Comparative analysis of humoral mechanisms of tissue metabolism disorders in decompensation of chronic arterial and venous insufficiency
Кравченко С. П., Сухенко Ю. М. Концептуальний аналіз перебігу травматичної хвороби у хворих на фоні політравми	130	Kravchenko S. P., Sukhenko Yu. M. Conceptual analysis of the course of traumatic disease in patients against polytrauma
Насібуллін Б. А., Гоженко А. І., Бурлаченко В. П., Гуца С. Г., Ільїна-Стогнієнко В. Ю., Васюк В. Л., Барбарига С. Н. Особливості показників периферійної крові та структурної характеристики селезінки у хворих з SARS-CoV-2, обумовленою пневмонією	136	Nasibullin B. A., Gozhenko A. I., Burlachenko V. P., Gushcha S. G., Ilina-Stohniienko V. Yu., Vasjuk T. V., Barbariga S. N. Peculiarities of peripheral blood and structural characteristics of the spleen in patients with SARS-COV-2 pneumonia
Нефьодов О. О., М'ясоєд Ю. П., Соломенко М. В., Великородна-Танасійчук О. В., Баклунов В. В., Адегова Л. Я., Кузнецова О. В. Експериментальне вивчення лікування нейропатичного болю за умов моделювання розсіяного склерозу	141	Nefodov O. O., Miasoied Yu. P., Solomenko M. V., Velykorodna-Tanasiichuk O. V., Baklunov V. V., Adehova L. Ya., Kuznetsova O. V. Experimental study of neuropathic pain treatment under multiple sclerosis modeling
Омельченко-Селюкова А. В., Дубівська С. С., Волкова Ю. В. Вивчення використання дексмететомідину при інтенсивній терапії алкогольного делірію у пацієнтів з полі травмою	149	Omelchenko-Seliukova A. V., Dubivska S. S., Volkova Y. V. Study of dexmedetomidine use in intensive therapy of aliphol delirium in patients with polytrauma
Орлова Ю. А., Громова А. М., Шликова О. А. Динамічне визначення макрофагального колонієстимулюючого фактору (CSF-1) при ендометріїдній хворобі у менструальній крові на дооперативному етапі та після послідовного консервативного лікування	155	Orlova Yu. A., Hromova A. M., Shlykova O. A. Dynamic determination of macrophage colony-stimulating factor (CSF-1) in endometrioid disease in menstrual blood at the preoperative stage and after the following conservative treatment

Павликова К. В., Лядова Т. І., Попов М. М., Волобуєва О. В., Дорош Д. М., Саніна К. С. Дослідження рівнів МСР-1 у хворих на інфекційний мононуклеоз викликаний вірусом Епштейна-Барр	159	Pavlikova K. V., Liadova T. I., Popov M. M., Volobuieva O. V., Dorosh D. M., Sanina K. S. Study of MCP-1 levels in patients with infectious mononucleosis caused by Epstein-Barr virus
Риков С. О., Литвиненко С. С., Могілевський С. Ю. Роль системи ангіопоетину у виникненні гемофтальму після вітреоретинальних втручань при діабетичній ретинопатії та цукровому діабет 2 типу	165	Rykov S. O., Lytvynenko S. S., Mohilevskiy S. Yu. The role of angiopoietin system in hemophthalmos emergence after vitreoretinal surgery in cases of diabetic retinopathy and type 2 diabetes mellitus
Савченко А. А., Вихтюк Т. І., Кобза І. І. Зміни кровообігу та пошкодження магістральних судин шиї при розвитку пухлини каротидного вузла	172	Savchenko A. A., Vikhtyuk T. I., Kobza I. I. Changes in blood circulation and damage to the main vessels of the neck with the development of the carotid body tumor
Садикова М. Н. Гендерні відмінності в ремоделюванні серцево-судинної системи при гострому інфаркті міокарда та їх зв'язок з балансом статевих гормонів	177	Sadikova M. N. Gender differences in the remodeling of the cardiovascular system in acute myocardial infarction and their relationship with the balance of sex hormones
Сакович В. М., Дроздов В. О. Якість життя хворих з діабетичним макулярним набряком та їх взаємозв'язок з клінічними і психологічними особливостями	184	Sakovich V. M., Drozdov V. A. Quality of life of patients with a diabetic macular edema and their intercommunication are with clinical and psychological features
Семененко І. В. Корекція розладів психоемоційного характеру методом нейрофідбеку у жінок із безпліддям та перенесеним пренатальним стресом	189	Semenenko I. V. Correction of psychoemotional disorders by neurofeedback method in women with infertility and prenatal stress
Тихонович К. В., Криворучко Т. Д., Береговий С. М., Непорада К. С. Вплив стрептозоцин-індукованої діабетичної нейропатії на слинні залози щурів	194	Tykhonovych K. V., Kryvoruchko T. D., Berehoviy S. M., Naporada K. S. Effect of streptozocin-induced diabetic neuropathy on rat's salivary glands
Ханюков О. О., Заяць І. О., Пісоцька Л. А., Деркач А. К., Башта І. Г. Вплив анемії на тяжкість перебігу ІХС	199	Khaniukov O. O., Zaiats I. O., Pesotskaia L. A., Derkach A. K., Bashta I. G. Influence of anemia on the seriousness of CHD
Ханюков О. О., Смоляннова О. В. Предиктори погіршення функції нирок у хворих з хронічною серцевою недостатністю на фоні артеріальної гіпертензії	204	Khaniukov O. O., Smolianova O. V. Predictors of renal function decline in patients with chronic heart failure on the background of arterial hypertension
Шамрай В. А., Місюрко О. І., Гребенюк Д. І., Таран І. В. Динаміка змін рівнів основних жіночих статевих гормонів при серійному застосуванні 5-фторурацилу в експерименті	209	Shamrai V. A., Misiurko O. I., Grebeniuk D. I., Taran I. V. Dynamics of changes in the levels of main female sex hormones in serial application of 5-fluorouracil in the experiment
Юрик Я. І. Особливості антиоксидантного захисту в тканині серця та крові щурів у посткомпресійному періоді синдрому тривалого стиснення	214	Yuryk Ya. I. Peculiarities of antioxidant protection in heart and blood tissue rats in the postcompression period of crush syndrome
МЕДИЧНА ОСВІТА		
Єрошенко Г. А., Клепеч О. В., Рябушко О. Б., Ваценко А. В., Улановська-Циба Н. А., Передерій Н. О., Шевченко К. В. Походження і дидактичне значення деяких епонімічних термінів в курсі медичної біології	218	Yeroshenko H. A., Klepets O. V., Riabushko O. B., Vatsenko A. V., Ulanovska-Tsyba N. A., Perederii N. O., Shevchenko K. V. Origin and didactic significance of some eponymic terms in the course of medical biology
Кінаш О. В. Актуальність міждисциплінарної інтеграції при вивченні медичної біології та її роль у професійній підготовці фахівців медичної галузі	223	Kinash O. V. The actuality of interdisciplinary integration at the study of medical biology and its role in training of medical professionals
Локес К. П., Аветіков Д. С., Яценко І. В., Розколупа О. О. Особливості викладання навчальних дисциплін на клінічних кафедрах при підготовці лікарів-стоматологів	227	Lokes K. P., Avetikov D. S., Yatsenko I. V., Rozkolupa O. O. Features of teaching educational disciplines at clinical departments in the training of stovatologist

Міщук В. Г., Григорук Г. В., Мізюк Т. М. Методичні підходи до оцінки ефективності засвоєння знань студентами спеціальності 227 «Фізична терапія, ерготерапія» з дисципліни «Моделі надання реабілітаційних послуг»	230	Mishchuk V. G., Grygoruk G. V., Miziuk T. M. Methodical approaches to assessing the effectiveness of knowledge acquisition by students majoring in 227 "Physical Therapy, Occupational Therapy" in the discipline "Models of rehabilitation services"
Севальнев А. І., Куцак А. В., Сушко Ю. Д. Ефективність навчального процесу в умовах дистанційного навчання в медичному університеті	233	Sevalnev A. I., Kutsak A. V., Sushko Yu. D. Efficiency of the educational process in the conditions of distance learning in the medical university
МЕТОДИ І МЕТОДИКИ		
Соловей Ю. М. Спосіб поляризаційної томографії поляризаційної складової плівки крові щурів у визначенні ступеня важкості абдомінального сепсису в експерименті	238	Solovey Yu. M. Method of polarization tomography of polarization constituent of tapes of blood of rats in determination of degree of weight of abdominal sepsis in experiment
МІКРОБІОЛОГІЯ		
Головко Т. В., Лацинська С. А., Дикленко Т. В., Останіна Т. Г., Воронкова О. С. Видове різноманіття мікроорганізмів, що виділяються при бактеріуріях вагітних та з навколоплідних вод	243	Holovko T. V., Latsynska S. A., Dyklenko T.V., Ostanina T. H., Voronkova O. S. Specific diversity of microorganisms isolated during bacteriuria of pregnant women and from amniotic fluid
Ластовецька Л. О., Маслак В. І., Калініченко О. О., Поточилова В. В., Руднева К. Л., Юнгін О. С. Вплив азитроміцину на біоплівки <i>S. aureus</i> на прикладі госпітальних ізолятів, виділених з вмісту гнійних ран	247	Lastovetska L. O., Maslak V. I., Kalinichenko O. O., Potochilova V. V., Rudnieva K. L., Iungin O. S. The effect of azithromycin on <i>S. aureus</i> biofilms ATCC strain and clinical isolates from chronic wounds
МОРФОЛОГІЯ		
Гданська Н. М., Гнатюк М. С., Татарчук Л. В., Монастирська Н. Я. Гістостереометричні аспекти особливостей ремоделювання структур шлуночків серця в умовах пострезекційної портальної гіпертензії	251	Gdanska N. M., Hnatjuk M. S., Tatarchuk L. V., Monastyrskaya N. Ya. Histostereometric aspects of features of remodeling of the ventricular structures of the heart in the conditions of postresection portal hypertension
Герман О. М. Особливості структурних змін в яєчках щурів при тривалому введенні преднізолону у високих дозах та раптовій його відміні	256	Herman O. M. Features of structural changes in the testes of rats with long-term prednisolone in high doses and its sudden withdrawal
Горбаченко О. Б., Швець А. І., Дубровіна О. В., Рожнов В. Г., Гордієнко Л. П., Коптев М. М., Олійніченко Я. О. Антропометричне обґрунтування проведення блокади вушного вузла людини при гангліоніті	262	Horbachenko O. B., Shvets' A. I., Dubrovina O. V., Rozhnov V. H., Hordiyenko L. P., Koptev M. M., Oliinichenko Ya. O. Anthropometric substantiation of the human ear node blockade in ganglionitis
Зац О. С. Імуногістохімічні характеристики амніону у випадку ускладнень вагітності та антеінтранатальної загибелі плода	266	Zats O. S. Immunohistochemical characteristics of amnion in case of complications of pregnancy and anteintranatal fetal death
Пастухова В. А., Лук'янцева Г. В., Титаренко В. М., Дутчак У. М. Зміни гемокapілярного русла надниркових залоз за умов опікової травми	272	Pastukhova V. A., Lukyantseva G. V., Titarenko V. M., Dutchak V. M. Changes of the hemocapillary level of the adrenal glands under conditions of burn injury
Стецук Є. В., Шепітько В. І., Небесна З. М., Борута Н. В., Якушко О. С., Рудь М. В. Електронномікроскопічне обґрунтування популяцій макрофагів інтерстиційного простору сім'яників щурів контрольної та інтактної груп тварин	276	Stetsuk E. V., Shepitko V. I., Nebesna Z. M., Boruta N. V., Yakushko O. S., Rud M. V. Electronic microscopic substantiation of populations of macrophages in interstitial space on the seeds of control and intact rats

Шаторна В. Ф., Абрамов С. В., Сорокін В. О., Давиденко І. В., Черніловська С. В., Копацька М. В., Великородний В. І. Морфогенез печінки під впливом солей кадмію наприкінці ембріогенезу та в постнатальному періоді розвитку та пошук можливих шляхів зниження гепатотоксичності кадмію в експерименті	280	Shatorna V. F., Abramov S. V., Sorokin V. O., Davydenko I. V., Chernilovskaya S. V., Kopatskaya M. V., Velikorodny V. I. Liver morphogenesis under the influence of cadmium salts at the end of embryogenesis and in the postnatal period of development and search for possible ways to reduce the hepatotoxicity of cadmium in experiment
ПАТОМОРФОЛОГІЯ		
Радомичельські І.-М., Піддубний А., Домашенко М., Москаленко Р. Патогістологічні зміни атеросклеротичної аорти як біомеханічні ризики порушення цілісності її стінки	285	Radomychelski I.-M., Piddubnyi A., Domashenko M., Moskalenko R. Pathohistological changes of the atherosclerotic aorta as biomechanical risks of rupture of its wall
Яковцова І. І., Івахно І. В., Григоренко В. Р. Прогностична роль імуногістохімічних маркерів стовбурових пухлинних клітин CD133 та SOX2 у виникненні рецидивів низькодиференційованих серозних карцином яєчників	291	Yakovtsova I. I., Ivakhno I. V., Hryhorenko V. R. Prognosis role of immunohistochemical stem tumor cells markers CD133 and SOX2 in the recurrence of high grade serous ovarian carcinomas
Яковцова І. І., Якименко А. С., Івахно І. В., Данилюк С. В. Особливості епітеліально-мезенхімальної трансформації в колоректальних раках, як критерій прогнозу рецидивування та летального наслідку	297	Yakovtsova I. I., Yakymenko A. S., Ivakhno I. V., Danyliuk S. V. The features of epithelial-mesenchymal transformation in colorectal carcinomas as prognostic criteria of recurrence and lethal outcome
ПЕДІАТРІЯ		
Дичко О. А., Дичко Д. В., Клименко О. А., Мельник І. М., Буров Ю. В., Радзієвський В. П., Дичко В. В. Динаміка роботи кардіоваскулярної системи за тестами фізичної працездатності у дітей із сколіозом	302	Dychko O. A., Dychko D. V., Klymenko O. A., Melnyk I. M., Burov Yu. V., Radziievskiy V. P., Dychko V. V. The dynamics of cardiovascular system work according to the physical performance tests in children with scoliosis
Дружиніна А. Є., Багацька Н. В., Диннік В. О. Екзогенні та ендогенні чинники в сім'ях дівчат з різною масою тіла при олігоменореї	306	Drujinina A. E., Bagatska N. V., Dynnik V. A. Exogenous and endogenous factors in the families of girls with different body weight at oligomenorrhea
СТОМАТОЛОГІЯ		
Когут В. Л., Рожко М. М., Пантус А. В., Ярмошук І. Р. Особливості хірургічного лікування хворих з атрофією коміркового відростка верхньої та частини нижньої щелепи	311	Kohut V. L., Rozhko M. M., Pantus A. V., Yarmoshuk I. R. Features of surgical treatment of patients with atrophy of the alveolar process of the upper and lower jaw parts
Кузь І. О., Шешукова О. В., Акімов О. Є., Костенко В. О., Максименко А. І., Писаренко О. А. Активність маркерних ферментів поляризації макрофагів у ротовій рідині дітей з цукровим діабетом І типу в динаміці лікування хронічного катарального гінгівіту	315	Kuz I. O., Sheshukova O. V., Akimov O. Ye., Kostenko V. O., Maksymenko A. I., Pysarenko O. A. Activity of marker enzymes of macrophages' polarisation in oral fluid of children with type I diabetes mellitus in the dynamics of treatment of chronic catarrhal gingivitis
Мокрик О. Я., Гаврильців С. Т., Уштан С. В., Дмитришин Ю. Б. Застосування селективних анестезій для топічної діагностики сенсорних розладів на обличчі й прозопалгії у хворих із дисфункцією скронево-нижньощелепних суглобів	320	Mokryk O. Ya., Havryltsiv S. T., Ushatan S. V., Dmytryshyn Yu. B. Application of selective anesthesia for topic diagnosis of sensory disorders of the face and prosopalgia in patients with dysfunction of the temporomandibular joints
Хавалкіна Л. М., Коробейнікова Ю. Л., Коробейніков Л. С., Гуржій О. В. Оцінка використання методів іригації та комп'ютерної кристалографії при ранній діагностиці, профілактиці запальних процесів порожнини рота у пацієнтів з ортопедичними конструкціями	325	Khavalkina L. M., Korobeinikova Yu. L., Korobeinikov L. S., Gurzhii O. V. Evaluation of use of irrigation methods and computer crystallography in early diagnosis and prevention of oral inflammatory processes in patients with prosthetic constructions
ФІЗІОЛОГІЯ		
Калиниченко І. О., Щапова А. Ю. Фізичний розвиток дітей 10-17 років із різним характером фізичного навантаження	330	Kalinichenko I. O., Shchapova A. Yu. Physical development of children 10-17 years old with different nature of exercise

ДИНАМІКА ЗМІН РІВНІВ ОСНОВНИХ ЖІНОЧИХ СТАТЕВИХ ГОРМОНІВ ПРИ СЕРІЙНОМУ ЗАСТОСУВАННІ 5-ФТОРУРАЦИЛУ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

¹Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова (м. Вінниця, Україна)

²Подільський регіональний центр онкології (м. Вінниця, Україна)

Doctor.Svo@gmail.com

Стаття присвячена дослідженню 5-фторурацилу в експерименті. Даний препарат широко використовується в якості хіміотерапевтичного засобу та характеризується наявністю різнопланового токсичного впливу на організм. В даному дослідженні вивчалася оваріальна токсичність даного препарату. Вплив даного препарату на функціональний стан яєчників самок щурів вивчався шляхом дослідження гормонального статусу піддослідних тварин із вивченням шляхом імуноферментного аналізу рівнів основних жіночих статевих гормонів – антимюллерового гормону, естрадіолу та фолікулостимулюючого гормону. Рівні досліджуваних гормонів вивчали шляхом імуноферментного аналізу двічі після кожного циклу хіміотерапії. Динаміка змін рівнів антимюллерового гормону та естрадіолу характеризувалася прогресивним зниженням рівнів досліджуваних показників протягом всього терміну дослідження. В той же час динаміка змін рівнів фолікулостимулюючого гормону характеризувалася протилежною динамікою – прогресивним підвищенням рівнів даного показника з часом. Особливістю серійного введення 5-фторурацилу була наявність хвилеподібної динаміки із погіршенням показників безпосередньо після курсу хіміотерапії та частковим їх відновленням протягом періоду між суміжними курсами та появою достовірних відмінностей від референтних значень лише після проведення 4 курсу хіміотерапії. Отримані дані підтверджують та доповнюють літературні відомості щодо оборотності змін у яєчниках, викликаних введенням 5-фторурацилу, проте потребують подальшого дослідження, зокрема, експериментального вивчення динаміки змін основних жіночих статевих гормонів у віддаленому періоді, а також визначення кореляційних зв'язків між показниками функціонального стану яєчників та морфологічними їх характеристиками.

Ключові слова: 5-фторурацил, оваріотоксичність, антимюллерів гормон, естрадіол, фолікулостимулюючий гормон, щурі.

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Дослідження є фрагментом науково-дослідної роботи “Прогнозування та профілактика порушень розвитку та функції жіночої репродуктивної системи в різні вікові періоди та корекція виявлення порушень”, державний реєстраційний номер – 0116U005804.

Вступ. 5-фторурацил є широко застосовуваним хіміотерапевтичним препаратом, який використовується в медичній практиці більше 60 років і став невід'ємною складовою хіміотерапії багатьох онкологічних захворювань [1]. Його ефективність була доведена при лікуванні великої кількості новоутворень

різної локалізації, як, наприклад, плоскоклітинний рак голови та шиї [2], аденокарцинома та плоскоклітинний рак органів шлунково-кишкового тракту [3, 4], плоскоклітинний рак шийки матки [5], рак молочної залози [6].

5-фторурацил часто використовується у поєднанні з новими методами лікування раку, особливо таргетними терапевтичними засобами, включаючи інгібітори фактора росту ендотелію судин [7, 8] та рецепторів епідермального фактора росту [9].

Цитотоксична дія 5-фторурацилу, в основному, індукується через інгібування клітинної тимідилатсинтази, що призводить до запобігання реплікації ДНК [10], а також пригнічення синтезу РНК шляхом інтеграції її метаболітів у РНК після внутрішньоклітинної активації [11].

Токсична дія 5-фторурацилу проявляється у вигляді кардіотоксичності [12], нейротоксичності [13], токсичного ураження шлунково-кишкового тракту [14] та інших.

Хоча в сучасній науковій літературі зустрічаються публікації, що свідчать про незначну оваріальну токсичність даного препарату у віддаленому періоді [15, 16], проте, дане питання висвітлено не досить повно [17]. Зокрема, детального вивчення потребує вплив серійного введення 5-фторурацилу на гормональний фон.

Мета дослідження – визначити динаміку змін основних жіночих статевих гормонів при серійному застосуванні 5-фторурацилу в експерименті.

Об'єкт і методи дослідження. Експериментальне дослідження виконувалося на кафедрі акушерства і гінекології №1 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова на базі віварію університету.

Досліди виконувалися на 45 статевозрілих самках білих щурів масою 160-200 грам (189,24±14,42 грами) віком до 1 року, які знаходились на карантині щонайменше протягом одного тижня перед експериментом, за умов вільного доступу до води та їжі, при контрольованій температурі та 12-годинному циклі зміни темряви та світла.

Відповідно до мети дослідження, для вивчення змін гормонального статусу самок щурів при серійному введенні 5-фторурацилу, визначали рівні антимюллерового гормону (AMH), естрадіолу (E2) та фолікулостимулюючого гормону (FSH).

Для визначення референтних значень досліджуваних показників вивчали гормональний статус у 5 інтактних щурів.

Всі дослідження рівнів гормонів проводили у фазі проєструсу. Визначення фази менструального циклу проводили шляхом мікроскопії мазків із піхви піддо-

слідних тварин відповідно до критеріїв, описаних Fu X.-Y. та співавторами [18].

Забір крові проводили шляхом черезшкірної пункції порожнини лівого шлуночка під кетаміновим наркозом із розрахунку 0,22 мл кетаміну на 100 грам маси тіла піддослідної тварини. Рівні досліджуваних гормонів вивчали шляхом імуноферментного аналізу із використанням наборів Rat anti-Mullerian hormone (AMH) ELISA kit, Rat Estradiol (E2) ELISA Kit та Rat follicle-stimulating hormone (FSH) ELISA Kit (CUSABIO, Китай).

Решті щурів проводили серййне введення 5-фторурацилу у дозі 83,7 мг/кг. Перерахунок людських доз препарату здійснювали за методикою, запропонованою Anroop B. Nair та Shery Jacob [19].

Загалом проводили 4 курси хіміотерапії з інтервалом 3 тижні. Після кожного курсу хіміотерапії двічі вивчали гормональний статус піддослідних тварин: під час першого проєструсу після проведеного курсу (для визначення гострої оваріальної токсичності введеного препарату) та під час останнього проєструсу перед черговим курсом хіміотерапії (для вивчення відновлення функції яєчників). Під час кожного вивчення рівнів гормонів з експерименту виводили по 5 щурів.

Експериментальні дослідження було проведено з дотриманням вимог гуманного ставлення до піддослідних тварин, регламентованих Законом України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (№ 3447-IV від 21.02.2006 р.) та Європейською конвенцією про захист хребетних тварин, які використовуються для дослідних та інших наукових цілей (Страсбург, 18.03.1986 р.).

Одержані дані піддавалися обробці за допомогою пакету статистичних програм SPSS 20.0 for Windows. Достовірність відмінностей параметричних величин оцінювалися із використанням t-критерію Стьюдента.

Результати досліджень та їх обговорення. Динаміка змін основних статевих гормонів при застосуванні 5-Фторурацилу в експерименті наведена на **рисунках 1-3**.

Загалом динаміка змін рівнів антимюллерового гормону при застосуванні 5-Фторурацилу в експе-

рименті характеризувалася прогресивним зниженням рівнів даного гормону протягом всього терміну дослідження. При цьому числові значення досліджуваного показника значно знижувалися при дослідженні під час першого естрального циклу після чергового курсу хіміотерапії та дещо підвищувалися під час останнього естрального циклу перед черговим введенням хіміопрепарату. При цьому, хоча й мало місце зниження рівнів досліджуваного гормону, проте статистично відмінні ($p < 0,05$) його значення у порівнянні із групою контролю мали місце лише при дослідженні після проведення четвертого курсу введення 5-Фторурацилу. Слід зазначити, що як показники групи контролю, так і показники після проведення четвертого курсу хіміотерапії достовірно не відрізнялися ($p > 0,05$) від показників у проміжних часових точках.

В цілому динаміка змін рівнів естрадіолу була подібною до динаміки змін рівнів антимюллерового гормону. Так, при застосуванні 5-Фторурацилу в експерименті рівні естрадіолу прогресивно знижувалися протягом всього дослідження. Також мали місце коливання рівнів досліджуваного показника із зниженням його під час першого естрального циклу після чергового курсу хіміотерапії та незначним підвищенням під час останнього естрального циклу перед черговим введенням хіміопрепарату. Як і при дослідженні рівнів антимюллерового гормону, статистично достовірні відмінності ($p < 0,05$) рівнів естрадіолу від показників контрольної групи мали місце лише після проведення четвертого курсу введення 5-Фторурацилу. Найнижчі рівні естрадіолу були зареєстровані при дослідженні під час першого естрального циклу після проведення четвертого курсу хіміотерапії. В даній часовій точці рівні гормону достовірно відрізнялися ($p < 0,05$) не лише від контрольних значень, а й від значень під час останнього естрального циклу перед другим курсом хіміотерапії.

Динаміка змін рівнів фолікулостимулюючого гормону мала тенденцію протилежну до такої при дослідженні інших двох гормонів, тобто характеризувалася прогресивним підвищенням рівнів досліджуваного показника протягом всього терміну дослідження. При дослідженні під час першого естрального циклу після введення препарату спостерігалося різке підвищення рівнів гормону із наступним частковим відновленням протягом періоду до останнього естрального циклу перед черговим курсом хіміотерапії. Як і при дослідженні рівнів інших гормонів, статистично достовірні відмінності ($p < 0,05$) рівнів фолікулостимулюючого гормону від показників контрольної групи мали місце лише після проведення четвертого курсу введення 5-Фторурацилу. Також слід зазначити, що досліджуваний показник після четвертого курсу хіміотерапії достовірно відрізнявся ($p < 0,05$) також і від аналогічних значень при дослідженні під час першого та другого курсів введення препарату.

Таким чином отримані дані свідчать про наростання токсичного впли-

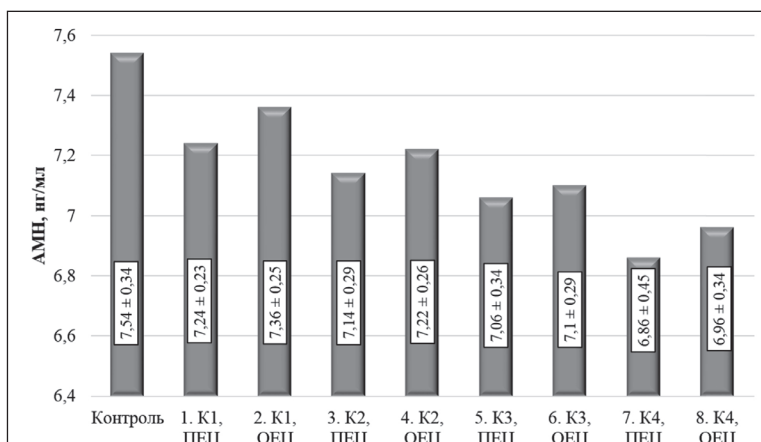


Рисунок 1 – Динаміка змін рівнів антимюллерового гормону при застосуванні 5-Фторурацилу в експерименті.

Примітка: K1-K4 – курси введення препарату; ПЕЦ – перший естральний цикл після відповідного курсу; ОЕЦ – останній естральний цикл після відповідного курсу та перед наступним курсом.

ву 5-фторурацилу після кожного курсу його введення, що проявляється прогресивним зниженням рівнів антимюлерового гормону та естрадіолу, а також зростанням рівнів фолікулоstimулюючого гормону. Такі дані, в цілому, не протирічать даним інших дослідників. Так, зокрема, Stringer J.M. та співавтори [17] довели оваріотоксичний вплив даного препарату в експерименті, продемонструвавши наявність кількісних та якісних змін фолікулярного апарату яєчників. Для більш поглибленого розуміння даного питання доцільним для подальшого дослідження є визначення кореляційних зв'язків між показниками функціонального стану яєчників та морфологічними їх характеристиками.

Як зазначалося у вступі, деякі літературні джерела повідомляють про незначну оваріальну токсичність 5-фторурацилу [15, 16], а найновіші наукові дані свідчать про оборотність змін у яєчниках [20]. Цю тезу частково підтверджують результати нашого дослідження, а саме характерна динаміка змін гормонів із погіршенням показників безпосередньо після курсу хіміотерапії та частковим їх відновленням протягом періоду між суміжними курсами.

Висновки.

Динаміка рівнів основних жіночих статевих гормонів при серійному введенні 5-фторурацилу характеризується хвилюватою динамікою із погіршенням показників безпосередньо після курсу хіміотерапії та частковим їх відновленням протягом періоду між суміжними курсами.

Оваріотоксичність 5-фторурацилу при серійному введенні в терапевтичних дозах в експерименті проявляється достовірними змінами рівнів основних жіночих статевих гормонів лише після проведення четвертого курсу хіміотерапії.

Перспективи подальших досліджень. В подальшому планується експериментальне вивчення ди-

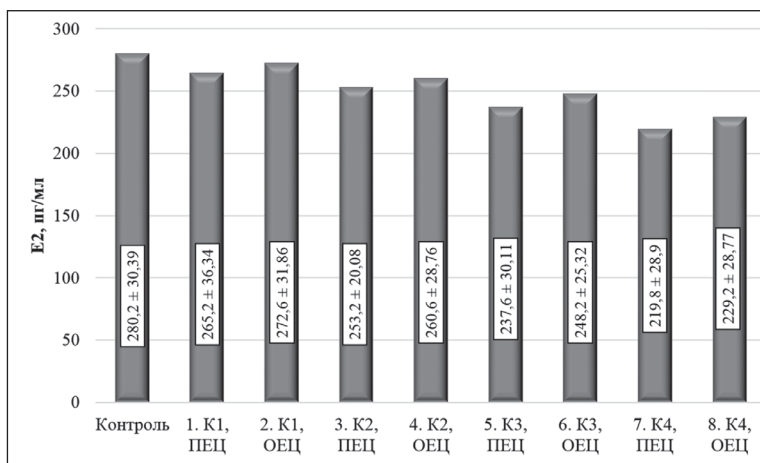


Рисунок 2 – Динаміка змін рівнів естрадіолу при застосуванні 5-Фторурацилу в експерименті

Примітка: K1-K4 – курси введення препарату; ПЕЦ – перший естральний цикл після відповідного курсу; ОЕЦ – останній естральний цикл після відповідного курсу та перед наступним курсом.

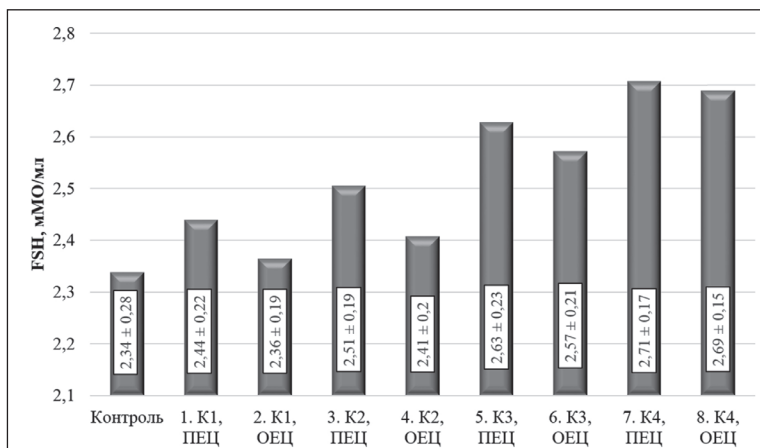


Рисунок 3 – Динаміка змін рівнів фолікулоstimулюючого гормону при застосуванні 5-Фторурацилу в експерименті.

Примітка: K1-K4 – курси введення препарату; ПЕЦ – перший естральний цикл після відповідного курсу; ОЕЦ – останній естральний цикл після відповідного курсу та перед наступним курсом.

наміки змін основних жіночих статевих гормонів у віддаленому періоді після серійного введення 5-фторурацилу, а також визначення кореляційних зв'язків між показниками функціонального стану яєчників та морфологічними їх характеристиками.

Література

- Ghafoori-Fard S, Abak A, Tondro Anamag F, Shoorei H, Fattahi F, Javadinia SA, et al. 5-Fluorouracil: A Narrative Review on the Role of Regulatory Mechanisms in Driving Resistance to This Chemotherapeutic Agent. *Front Oncol.* 2021;11:658636. DOI: 10.3389/fonc.2021.658636.
- Vermorken JB, Remenar E, van Herpen C, Gorlia T, Mesia R, Degardin M, et al. Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer. *N Engl J Med.* 2007 Oct 25;357(17):1695-704. DOI: 10.1056/NEJMoa071028.
- Argilés G, Tabernero J, Labianca R, Hochhauser D, Salazar R, Iveson T, et al. Localised colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2020 Oct;31(10):1291-1305. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.06.022.
- Chen Y, Ye J, Zhu Z, Zhao W, Zhou Y, Wu C, et al. Comparing Paclitaxel Plus Fluorouracil Versus Cisplatin Plus Fluorouracil in Chemoradiotherapy for Locally Advanced Esophageal Squamous Cell Cancer: A Randomized, Multicenter, Phase III Clinical Trial. *J Clin Oncol.* 2019 Jul 10;37(20):1695-1703. DOI: 10.1200/JCO.18.02122.
- Sakai M, Sohda M, Saito H, Kuriyama K, Yoshida T, Kumakura Y, et al. Docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil combination chemoradiotherapy for patients with cervical esophageal cancer: a single-center retrospective study. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2019 Jun;83(6):1121-1126. DOI: 10.1007/s00280-019-03835-0.
- Ponce-Cusi R, Calaf GM. Apoptotic activity of 5-fluorouracil in breast cancer cells transformed by low doses of ionizing α-particle radiation. *Int J Oncol.* 2016 Feb;48(2):774-82. DOI: 10.3892/ijo.2015.3298.
- Van Cutsem E, Joulain F, Hoff PM, Mitchell E, Ruff P, Lakomy R, et al. Aflibercept Plus FOLFIRI vs. Placebo Plus FOLFIRI in Second-Line Metastatic Colorectal Cancer: a Post Hoc Analysis of Survival from the Phase III VELOUR Study Subsequent to Exclusion of Patients who had Recurrence During or Within 6 Months of Completing Adjuvant Oxaliplatin-Based Therapy. *Target Oncol.* 2016 Jun;11(3):383-400. DOI: 10.1007/s11523-015-0402-9.

8. Tabernero J, Yoshino T, Cohn AL, Obermannova R, Bodoky G, Garcia-Carbonero R, et al. Ramucirumab versus placebo in combination with second-line FOLFIRI in patients with metastatic colorectal carcinoma that progressed during or after first-line therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine (RAISE): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2015 May;16(5):499-508. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)70127-0.
9. Van Cutsem E, Peeters M, Siena S, Humblet Y, Hendlisz A, Neyns B, et al. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2007 May 1;25(13):1658-64. DOI: 10.1200/JCO.2006.08.1620.
10. Peters GJ, van der Wilt CL, van Groeningen CJ, Smid K, Meijer S, Pinedo HM. Thymidylate synthase inhibition after administration of fluorouracil with or without leucovorin in colon cancer patients: implications for treatment with fluorouracil. *J Clin Oncol.* 1994 Oct;12(10):2035-42. DOI: 10.1200/JCO.1994.12.10.2035.
11. Silverstein RA, González de Valdivia E, Visa N. The incorporation of 5-fluorouracil into RNA affects the ribonucleolytic activity of the exosome subunit Rrp6. *Mol Cancer Res.* 2011 Mar;9(3):332-40. DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-10-0084.
12. Sara JD, Kaur J, Khodadadi R, Rehman M, Lobo R, Chakrabarti S, et al. 5-fluorouracil and cardiotoxicity: a review. *Ther Adv Med Oncol.* 2018 Jun 18;10:1758835918780140. DOI: 10.1177/1758835918780140.
13. Kim YA, Chung HC, Choi HJ, Rha SY, Seong JS, Jeung HC. Intermediate dose 5-fluorouracil-induced encephalopathy. *Jpn J Clin Oncol.* 2006 Jan;36(1):55-9. DOI: 10.1093/jjco/hyi214.
14. Fata F, Ron IG, Kemeny N, O'Reilly E, Klimstra D, Kelsen DP. 5-fluorouracil-induced small bowel toxicity in patients with colorectal carcinoma. *Cancer.* 1999 Oct 1;86(7):1129-34. DOI: 10.1002/(sici)1097-0142(19991001)86:7<1129::aid-cnrc5>3.0.co;2-4.
15. Ben-Aharon I, Shalgi R. What lies behind chemotherapy-induced ovarian toxicity? *Reproduction.* 2012 Aug;144(2):153-63. DOI: 10.1530/REP-12-0121.
16. Bedoschi G, Navarro PA, Oktay K. Chemotherapy-induced damage to ovary: mechanisms and clinical impact. *Future Oncol.* 2016 Oct;12(20):2333-44. DOI: 10.2217/fon-2016-0176.
17. Stringer JM, Swindells EOK, Zerafa N, Liew SH, Hutt KJ. Multidose 5-Fluorouracil is Highly Toxic to Growing Ovarian Follicles in Mice. *Toxicol Sci.* 2018 Nov 1;166(1):97-107. DOI: 10.1093/toxsci/kfy189.
18. Fu XY, Chen HH, Zhang N, Ding MX, Qiu YE, Pan XM, et al. Effects of chronic unpredictable mild stress on ovarian reserve in female rats: Feasibility analysis of a rat model of premature ovarian failure. *Mol Med Rep.* 2018 Jul;18(1):532-540. DOI: 10.3892/mmr.2018.8989.
19. Nair AB, Jacob S. A simple practice guide for dose conversion between animals and human. *J Basic Clin Pharm.* 2016 Mar;7(2):27-31. DOI: 10.4103/0976-0105.177703.
20. Naren G, Wang L, Zhang X, Cheng L, Yang S, Yang J, et al. The reversible reproductive toxicity of 5-fluorouracil in mice. *Reprod Toxicol.* 2021 Apr;101:1-8. DOI: 10.1016/j.reprotox.2021.02.002.

ДИНАМІКА ЗМІН РІВНІВ ОСНОВНИХ ЖІНОЧИХ СТАТЕВИХ ГОРМОНІВ ПРИ СЕРІЙНОМУ ЗАСТОСУВАННІ 5-ФТОРУРАЦИЛУ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

Шамрай В. А., Місюрко О. І., Гребенюк Д. І., Таран І. В.

Резюме. 5-фторурацил є широко застосовуваним хіміотерапевтичним препаратом, який використовується в медичній практиці більше 60 років і став невід'ємною складовою хіміотерапії багатьох онкологічних захворювань. Цитотоксичність 5-фторурацилу індукується шляхом запобігання реплікації ДНК і пригнічення синтезу РНК та проявляється у вигляді кардіотоксичності, нейротоксичності, токсичного ураження шлунково-кишкового тракту та інших. В той же час питання оваріальної токсичності в сучасній науковій літературі висвітлено не досить повно. Метою дослідження було визначити динаміку змін основних жіночих статевих гормонів при серійному застосуванні 5-фторурацилу в експерименті. Досліди виконувалися на 45 статевозрілих самках білих щурів масою $189,24 \pm 14,42$ грам та віком до 1 року. Вивчали рівні антимюллерового гормону, естрадіолу та фолікулостимулюючого гормону. Рівні досліджуваних гормонів вивчали шляхом імуноферментного аналізу. Загалом проводили 4 курси хіміотерапії з інтервалом 3 тижні. Під час кожного курсу хіміотерапії 5-фторурацил вводили у дозі 83,7 мг/кг. Після кожного курсу хіміотерапії двічі вивчали гормональний статус піддослідних тварин: під час першого проєструсу після проведеного курсу (для визначення гострої оваріальної токсичності введеного препарату) та під час останнього проєструсу перед черговим курсом хіміотерапії (для вивчення відновлення функції яєчників). Отримані дані свідчать про наростання токсичного впливу 5-фторурацилу протягом терміну дослідження, що проявляється прогресивним зниженням рівнів антимюллерового гормону та естрадіолу, а також зростанням рівнів фолікулостимулюючого гормону. Динаміка рівнів досліджуваних статевих гормонів при серійному введенні 5-фторурацилу характеризується хвилювальною динамікою із погіршенням показників безпосередньо після курсу хіміотерапії та частковим їх відновленням протягом періоду між суміжними курсами. Оваріотоксичність 5-фторурацилу при серійному введенні в терапевтичних дозах в експерименті проявлялася достовірними змінами рівнів основних жіночих статевих гормонів лише після проведення 4 курсу хіміотерапії.

Ключові слова: 5-фторурацил, оваріотоксичність, антимюллерів гормон, естрадіол, фолікулостимулюючий гормон, щурі.

DYNAMICS OF CHANGES IN THE LEVELS OF MAIN FEMALE SEX HORMONES IN SERIAL APPLICATION OF 5-FLUOROURACIL IN THE EXPERIMENT

Shamrai V. A., Misiurko O. I., Grebeniuk D. I., Taran I. V.

Abstract. 5-fluorouracil is a widely used chemotherapeutic drug that has been used in medical practice for over 60 years and has become an integral part of chemotherapy for many cancers. Cytotoxicity of 5-fluorouracil is induced by preventing DNA replication and inhibition of RNA synthesis and manifests itself in the form of cardiotoxicity, neurotoxicity, gastrointestinal toxicity others. At the same time, the issue of ovarian toxicity is not fully covered in the modern scientific literature. The aim of the study was to study the dynamics of changes in the main female sex hormones with serial use of 5-fluorouracil in the experiment. The experiments were performed on 45 adult female white rats weighing 189.24 ± 14.42 grams and under 1 year of age. The levels of antimüllerian hormone, estradiol and follicle-stimulating hormone were studied. The levels of the studied hormones were studied by enzyme-linked immunosorbent assay. In total, 4 courses of chemotherapy were performed with an interval of 3 weeks. During each course of chemotherapy, 5-fluorouracil was administered at a dose of 83.7 mg/kg. After each course of

chemotherapy, the hormonal status of the experimental animals was studied twice: during the first proestrus after the course (to determine the acute ovarian toxicity of the drug) and during the last proestrus before the next course of chemotherapy (to study ovarian function restoration). The data obtained indicate an increase in the toxic effects of 5-fluorouracil during the study period, which is manifested by a progressive decrease in levels of antimüllerian hormone and estradiol, as well as an increase in levels of follicle-stimulating hormone. The dynamics of the levels of studied sex hormones with serial administration of 5-fluorouracil is characterized by wavy dynamics with deterioration immediately after chemotherapy and partial recovery during the period between adjacent courses. Ovariotoxicity of 5-fluorouracil at serial administration in therapeutic doses in the experiment was manifested by significant changes in the levels of major female sex hormones only after the 4th course of chemotherapy.

Key words: 5-fluorouracil, ovariotoxicity, antimüllerian hormone, estradiol, follicle-stimulating hormone, rats.

ORCID кожного автора та їх внесок до статті:

Shamrai V. A.: 0000-0001-8226-1455 ^{AEF}

Misiurko O. I.: 0000-0003-2375-3868 ^{ABCD}

Grebeniuk D. I.: 0000-0002-6760-7494 ^{ABCD}

Taran I. V.: 0000-0003-0488-6083 ^B

Конфлікт інтересів:

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Адреса для кореспонденції:

Гребенюк Дмитро Ігорович

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова

Адреса: Україна, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова 56

Тел.: +380675954483

E-mail: Doctor.Svo@gmail.com

A – концепція роботи та дизайн, **B** – збір та аналіз даних, **C** – відповідальність за статичний аналіз, **D** – написання статті, **E** – критичний огляд, **F** – остаточне затвердження статті.

Рецензент – проф. Тарасенко К. В.

Стаття надійшла 04.05.2021 року

Стаття прийнята до друку 10.11.2021 року