

ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
ІМ. М.І. ПИРОГОВА  
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

Кваліфікаційна наукова праця  
на правах рукопису

**МІСЮРКО ОЛЕСЬ ІВАНОВИЧ**

УДК 618.11-008.64:618.19-006.6:612.08

**ДИСЕРТАЦІЯ**

**КОРЕКЦІЯ ХІМІОІНДУКОВАНОЇ ПЕРЕДЧАСНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ  
ЯЄЧНИКІВ У ПАЦІЄНТОК ІЗ РАКОМ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ  
(КЛІНІКО-ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ)**

222 «Медицина»

22 «Охорона здоров'я»

Подається на здобуття ступеня доктора філософії з галузі

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,  
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

\_\_\_\_\_(Підписано ЕП)\_\_\_\_ О.І. Місюрко

Науковий керівник: Шамрай Володимир Анатолійович,  
доктор медичних наук, доцент

Вінниця – 2023

## АНОТАЦІЯ

*Місюрко О.І.* Корекція хіміоіндукованої передчасної недостатності яєчників у пацієнток із раком молочної залози (клініко-експериментальне дослідження). – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 “Охорона здоров’я” за спеціальністю 222 “Медицина”. – Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова МОЗ України, Вінниця, 2023.

Дисертаційна робота присвячена вивченню можливостей корекції хіміоіндукованої передчасної недостатності яєчників у пацієнток із раком молочної залози. В ході виконання даного дослідження було вивчено вікові, анамнестичні та клініко-терапевтичні особливості пацієнток зі злоякісними новоутвореннями молочної залози, які проходили лікування у Подільському регіональному центрі онкології, а також досліджено динаміку змін основних показників репродуктивного здоров’я жінок, які отримували хіміотерапію. На основі отриманих клінічних даних було визначено найбільш часто застосовувану в обстеженому контингенті пацієнток схему хіміотерапії. В подальшому в експерименті було вивчено динаміку змін основних гормональних та морфологічних маркерів оваріального резерву в умовах застосування даної схеми хіміотерапії, а також окремих її компонентів. Останнім етапом даного дослідження було експериментальне дослідження можливості та ефективності корекції хіміоіндукованої передчасної недостатності яєчників плазмою, збагаченою тромбоцитами.

Рак молочної залози займає друге місце у структурі захворюваності на онкопатологію у світі та являється найпоширенішим онкологічним захворюванням серед жінок. Хіміотерапія є одним із видів системного лікування раку молочної залози. Незважаючи на те, що хіміотерапія вважається ефективною, її застосування дуже часто призводить до ряду

побічних ефектів, включаючи порушення менструального циклу та проблеми з фертильністю, що є особливо актуальним у молодих жінок.

Клітини фолікулів мають високу прихильність до апоптозу, викликаного багатьма хіміотерапевтичними засобами. Серед основних запропонованих механізмів, які лежать в основі хіміоіндукованої гонадотоксичності, найважливішими є безпосередня оваріальна токсичність, оваріальна токсичність, опосередкована гострим судинним ураженням, оксидативний стрес.

Проблема збереження репродуктивної функції у молодих жінок, які отримують хіміотерапію, є надзвичайно актуальною. Слід зазначити, що всі існуючі стратегії мають на меті збереження оваріального резерву у даного контингенту пацієнток, проте жодна із них не направлена на відновлення вже частково втраченої функції яєчників.

Одним із потенційних засобів, що можуть виконувати таку роль, на нашу думку, є плазма, збагачена тромбоцитами.

На першому етапі дослідження було проаналізовано вибірку пацієнток із злоякісними новоутвореннями молочної залози, які протягом 2015-2017 років проходили лікування у Подільському регіональному центрі онкології. Таких пацієнток було 2173. Серед усього досліджуваного контингенту пацієнток, нами було виділено та проаналізовано дані 1504 пацієнток, яким проводилися курси хіміотерапії, як складова комплексного лікування захворювання. Загальна кількість жінок репродуктивного віку становила 536 (24,7%) осіб. Із них 433 (19,9% від загальної кількості) жінки отримували хіміотерапію.

Враховуючи природне згасання функції яєчників, а також те, що відповідно до мети та завдань дослідження заплановане спостереження повинно було тривати 3 роки, для подальшого вивчення було вирішено створити вибірку пацієнток віком 15-36 років із гормон-незалежним раком молочної залози. Таких пацієнток було 32.

У даній вибірці пацієток нами було вивчено розвиток та характер порушень менструального циклу, планування та перебіг вагітності протягом всього терміну дослідження. Крім того, в динаміці вивчали морфофункціональний стан яєчників (рівні антимюллерового гормону, естрадіолу та фолікулостимулюючого гормону, а також об'єм яєчників та кількість антральних фолікулів).

Як і очікувалося після аналізу літературних даних, результати досліджень демонстрували прогресивне згасання функції яєчників, генез якого, на нашу думку, є мультифакторним. Досліджуваний контингент пацієток характеризувався наявністю порушень менструального циклу, при цьому мало місце прогресування даних порушень протягом досліджуваного періоду. Крім того, мало місце прогресивне погіршення показників оваріального резерву як гормональних (зниження рівнів антимюллерового гормону та естрадіолу, зростання рівнів фолікулостимулюючого гормону), так і структурних (зменшення показників як об'єму яєчників, так і кількості антральних фолікулів).

При опрацюванні інформації також було визначено, що в більшості випадків (43,31%) пацієткам призначалася САФ-схема хіміотерапії (Циклофосфамід + Доксорубіцин + 5-Фторурацил).

В подальшому дана схема хіміотерапії досліджувалася в експерименті.

Експериментальне дослідження складалося із двох серій експериментів.

Метою першої серії експериментів було вивчити динаміку змін основних маркерів оваріального резерву при застосуванні даної схеми хіміотерапії та окремих її компонентів. Строки введення препаратів САФ-схеми, а також їх дозування відповідали аналогічним показникам при застосуванні препаратів у людей. Окремо препарати вводилися в аналогічних дозуваннях і в аналогічні терміни, як і при комбінованому застосуванні препаратів. Вивчали гормональний статус піддослідних тварин та морфологічні особливості їх яєчників.

У всіх групах піддослідних тварин динаміка рівнів гормональних показників оваріального резерву при серійному введенні препаратів характеризується хвилеподібною динамікою із погіршенням показників безпосередньо після курсу хіміотерапії та частковим їх відновленням протягом періоду між суміжними курсами. Проте, ступінь вираженості змін варіював, в залежності від використовуваного препарату. Морфологічне дослідження також продемонструвало прогресивне згасання функції яєчників, що проявлялося зниженням кількості та зменшенням діаметру преантральних і антральних фолікулів, а також зменшенням маси та об'єму яєчників (загального об'єму яєчників, а також об'ємів їх коркового і мозкового шарів). За результатами дослідів, по вираженості змін структури яєчників досліджувані препарати та їх комбінацію можна розташувати у наступному порядку (від найменш оваріотоксичного до найбільш оваріотоксичного): 5-Фторурацил → Доксорубіцин → Циклофосфамід → САФ-схема.

Результати першої серії експериментів підтвердили що серійне застосування препаратів веде до більш вираженого погіршення гормональних та морфологічних маркерів оваріального резерву, ніж при однократному застосуванні у дослідженнях, описаних в літературі.

Метою другої серії експериментів було вивчити динаміку змін основних маркерів оваріального резерву після САФ схеми хіміотерапії при застосуванні плазми, збагаченої тромбоцитами.

Вибір саме плазми, збагаченої тромбоцитами, як біологічного агента для відновлення функціонального стану яєчників був аргументований тим, що її біологічні ефекти забезпечуються через регенеративні механізми, включаючи гемостаз, запалення, ангиогенез і синтез позаклітинного матриксу.

Динаміка рівнів досліджуваних гормональних маркерів оваріального резерву під час та після виконання серії із 3 локальних інтра- та периоваріальних ін'єкцій плазми збагаченої тромбоцитами продемонструвала покращення функцію яєчників із достовірним підвищенням рівнів антимюллерового гормону та естрадіолу та зниженням рівнів

фолікулостимулюючого гормону, хоча й без досягнення рівнів у контрольній групі.

Аналогічну тенденцію до достовірного покращення морфофункціонального стану яєчників піддослідних тварин продемонструвало морфологічне дослідження, під час якого було виявлено достовірне, відносно показників після хіміотерапії, збільшення кількості та діаметру преантральних і антральних фолікулів, а також збільшення маси та об'єму яєчників (загального об'єму яєчників, а також об'ємів їх коркового і мозкового шарів).

На нашу думку, такий ефект плазми збагаченої тромбоцитами, імовірно, можна пояснити стимуляцією процесів неоангіогенезу, покращенням трофіки тканини яєчників та активізацією фолікулярного апарату яєчників.

Часткове відновлення морфофункціонального стану яєчників піддослідних тварин за рахунок активізації власних резервів після припинення токсичного впливу хіміотерапевтичних препаратів або за рахунок травматизації тканин при виконанні ін'єкцій, якщо й мало місце, то було мінімальним, про що свідчили дані результатів двох груп порівняння.

Результати нашого дослідження є попередніми та демонструють, що ми знаходимося лише в самому початку шляху по розробці та оптимізації біологічних способів стимуляції яєчників у пацієток із хіміоіндукованою оваріальною недостатністю, проте, принаймні часткова, ефективність плазми, збагаченої тромбоцитами в експерименті та потенційна можливість її застосування у даному контингенті пацієток не викликає сумнівів.

**Ключові слова:** рак, рак молочної залози, хіміотерапія, токсичність, репродуктивне здоров'я, репродуктивний вік, передчасна недостатність яєчників, менструальний цикл, овуляторна функція, овуляторна дисфункція, жіночі статеві гормони, структура яєчників, морфометричні показники, біологічна стимуляція, плазма збагачена тромбоцитами.

## ANNOTATION

*Misiurko O.I.* Correction of chemo-induced premature ovarian failure in patients with breast cancer (clinical-experimental study). – Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

Dissertation for obtaining a degree of Doctor of Philosophy in the field of study 22 “Health Care”, in specialty 222 “Medicine”. – National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya Ministry of Health of Ukraine, Vinnytsya, 2023.

The dissertation is devoted to the study of the possibilities of correction of chemo-induced premature ovarian failure in patients with breast cancer. In the course of this study, the age, anamnestic, and clinical and therapeutic characteristics of patients with malignant breast tumors who were treated at the Podillia Regional Oncology Center were studied, as well as the dynamics of changes in the main indicators of reproductive health of women who received chemotherapy. Based on the obtained clinical data, the most frequently used chemotherapy scheme in the examined contingent of female patients was determined. Later, the experiment studied the dynamics of changes in the main hormonal and morphological markers of the ovarian reserve in the conditions of application of this scheme of chemotherapy, as well as its individual components. The last stage of this study was an experimental study of the possibility and effectiveness of the correction of chemo-induced premature ovarian failure with platelet-rich plasma.

Breast cancer occupies the second place in the structure of the incidence of oncology in the world and is the most common oncological disease among women. Chemotherapy is one of the types of systemic treatment of breast cancer. Although chemotherapy is considered effective, its use very often leads to a number of side effects, including menstrual disorders and fertility problems, which are especially relevant in young women.

Follicular cells are highly susceptible to apoptosis induced by many chemotherapeutic agents. Among the main proposed mechanisms underlying

chemo-induced gonadotoxicity, the most important are spontaneous ovarian toxicity, ovarian toxicity mediated by acute vascular injury, oxidative stress.

The problem of preserving reproductive function in young women receiving chemotherapy is extremely urgent. It should be noted that all existing strategies aim to preserve the ovarian reserve in this contingent of patients, but none of them is aimed at restoring the already partially lost function of the ovaries.

One of the potential agents that can perform such a role, in our opinion, is platelet-rich plasma.

At the first stage of the study, a sample of patients with malignant neoplasms of the breast who were treated in the Podilsk Regional Oncology Center during 2015-2017 was analyzed. There were 2173 such patients. Among the entire studied contingent of patients, we selected and analyzed the data of 1504 patients who underwent chemotherapy courses as a component of complex treatment of the disease. The total number of women of reproductive age was 536 (24.7%). Of them, 433 (19.9% of the total) women received chemotherapy.

Taking into account the natural decline of ovarian function, as well as the fact that, according to the aim and objectives of the study, the planned follow-up should last 3 years, it was decided to create a sample of patients aged 15-36 years with hormone-independent breast cancer for further study. There were 32 such patients.

In this sample of patients, we studied the development and nature of menstrual cycle disorders, the planning and course of pregnancy during the entire period of the study. In addition, the morphofunctional state of the ovaries (levels of anti-Müllerian hormone, estradiol and follicle-stimulating hormone, as well as the volume of the ovaries and the number of antral follicles) were studied in dynamics.

As expected after the analysis of literature data, the research results showed a progressive fading of ovarian function, the genesis of which, in our opinion, is multifactorial. The studied contingent of female patients was characterized by the presence of menstrual cycle disorders, while the progression of these disorders occurred during the studied period. In addition, there was a progressive deterioration of ovarian reserve indicators, both hormonal (decrease in anti-Müllerian hormone



and estradiol levels, increase in follicle-stimulating hormone levels) and structural (decrease in indicators of both ovarian volume and the number of antral follicles).

When processing the information, it was also determined that in most cases (43.31%) patients were prescribed the CAF scheme of chemotherapy (Cyclophosphamide + Doxorubicin + 5-Fluorouracil).

Later, this scheme of chemotherapy was studied in an experiment.

The experimental study consisted of two series of experiments.

The purpose of the first series of experiments was to study the dynamics of changes in the main markers of the ovarian reserve when applying this scheme of chemotherapy and its individual components. The terms of administration of drugs of the CAF scheme, as well as their dosage, corresponded to similar indicators for the use of drugs in humans. Separately, the drugs were administered in similar dosages and in similar terms, as with the combined use of drugs. The hormonal status of experimental animals and the morphological features of their ovaries were studied.

In all groups of experimental animals, the dynamics of the levels of hormonal indicators of the ovarian reserve during serial administration of drugs is characterized by wave-like dynamics with deterioration of indicators immediately after a course of chemotherapy and their partial recovery during the period between adjacent courses. However, the severity of the changes varied, depending on the drug used. The morphological study also demonstrated a progressive fading of ovarian function, which was manifested by a decrease in the number and diameter of preantral and antral follicles, as well as a decrease in the mass and volume of the ovaries (the total volume of the ovaries, as well as the volumes of their cortical and medullary layers). According to the results of experiments, according to the severity of changes in the structure of the ovaries, the studied drugs and their combination can be arranged in the following order (from the least ovariotoxic to the most ovariotoxic): 5-Fluorouracil → Doxorubicin → Cyclophosphamide → CAF scheme.

The results of the first series of experiments confirmed that the serial use of drugs leads to a more pronounced deterioration of hormonal and morphological markers of the ovarian reserve than with single use in studies described in the literature.

The purpose of the second series of experiments was to study the dynamics of changes in the main markers of the ovarian reserve after the CAF scheme of chemotherapy with the use of platelet-rich plasma.

The choice of platelet-rich plasma as a biological agent to restore the functional state of the ovaries was justified by the fact that its biological effects are provided through regenerative mechanisms, including hemostasis, inflammation, angiogenesis, and extracellular matrix synthesis.

The dynamics of the levels of the studied hormonal markers of the ovarian reserve during and after a series of 3 local intra- and periovarian injections of platelet-rich plasma showed an improvement in ovarian function with a significant increase in the levels of anti-Mullerian hormone and estradiol and a decrease in the levels of follicle-stimulating hormone, although without reaching the levels in the control group.

A similar trend towards a reliable improvement in the morphofunctional state of the ovaries of experimental animals was demonstrated by a morphological study, during which a reliable increase in the number and diameter of preantral and antral follicles, as well as an increase in the mass and volume of the ovaries (the total volume of the ovaries, as well as volumes of their cortical and medullar layers).

In our opinion, this effect of platelet-rich plasma can probably be explained by stimulation of neoangiogenesis processes, improvement of ovarian tissue trophism and activation of ovarian follicular apparatus.

Partial restoration of the morphofunctional state of the ovaries of experimental animals due to the activation of their own reserves after the cessation of the toxic effect of chemotherapeutic drugs or due to traumatization of tissues during injections, if it occurred, was minimal, as evidenced by the results of the two comparison groups.

The results of our study are preliminary and demonstrate that we are only at the very beginning of the way to develop and optimize biological methods of ovarian stimulation in patients with chemo-induced ovarian failure, however, at least in part, the efficacy of platelet-rich plasma in the experiment and its potential application in this contingent of female patients is beyond doubt.

**Key words:** cancer, breast cancer, chemotherapy, toxicity, reproductive health, reproductive age, premature ovarian failure, menstrual cycle, ovulatory function, ovulatory dysfunction, female sex hormones, ovarian structure, morphometrics, biological stimulation, platelet-rich plasma.

### Список публікацій здобувача за темою дисертації

**Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:**

1. Шамрай, В. А., Місюрко, О. І., Гребенюк, Д. І. (2021). Вікові, анамнестичні та клініко-терапевтичні особливості пацієнток зі злоякісними новоутвореннями молочної залози. *Вісник Вінницького національного медичного університету*, 3(25), 447–453. [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2021-25\(3\)-18](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2021-25(3)-18) (Фахове видання України категорії «Б»).
2. Шамрай, В. А., Місюрко, О. І., Гребенюк, Д. І., Таран, І. В. (2021). Вплив серійного введення доксорубіцину на рівні основних жіночих статевих гормонів в експерименті. *Вісник Вінницького національного медичного університету*, 4(25), 531–534. [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2021-25\(4\)-02](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2021-25(4)-02) (Фахове видання України категорії «Б»).
3. Шамрай, В. А., Місюрко, О. І., Гребенюк, Д. І., Таран, І. В. (2021). Динаміка змін гормональних показників оваріального резерву при серійному застосуванні циклофосфаміду в експерименті. *Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія*, 3–4(93), 48–53. <https://doi.org/10.25040/ecpb2021.03-04.048> (Фахове видання України категорії «Б»).

4. Шамрай, В. А., **Місюрко, О. І.**, Гребенюк, Д. І., Таран, І. В. (2021). Динаміка змін рівнів основних жіночих статевих гормонів при серійному застосуванні 5-фторурацилу в експерименті. *Вісник проблем біології і медицини*, 4(162), 209–213. <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2021-4-162-209-213> (**Фахове видання України категорії «Б»**).
5. Shamrai, V. A., **Misiurko, O. I.**, Grebeniuk, D. I., Taran, I. V. (2022). Ovarian toxicity of fac chemotherapy in rats and possibility of its correction with platelet-rich plasma. *Experimental Oncology*, 3(44), 239–242. <https://doi.org/10.32471/exp-oncology.2312-8852.vol-44-no-3.18393> (**Фахове видання України категорії «А», включене до наукометричної бази Scopus**).

**Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:**

6. Shamrai, V. A., **Misiurko, O. I.**, Grebeniuk, D. I. (2021). Dynamics of changes in the main indicators of reproductive health of women receiving chemotherapy for malignant breast tumors. *Biomedical and Biosocial Anthropology*, 43, 5–12. <https://doi.org/10.31393/bba43-2021-01> (**Фахове видання Польщі**).

**Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:**

7. Герасимова, В. В., Алієва, Г., Софу, С., **Місюрко О. І.** (2020). Зміни гормонального фону у щурів із хіміоіндукованим ураженням яєчників. *Матеріали XIII міжнародної наукової конференції студентів та молодих вчених “Перший крок в науку – 2020” (8–10 квітня 2020 року, Україна, м. Вінниця)*, 450–451. (**Тези у матеріалах конференції**).
8. Shamrai, V. A., **Misiurko, O. I.**, Grebeniuk, D. I. (2021). Features of patients who received chemotherapy for breast cancer. *Proceedings of VII International Scientific and Practical Conference “Modern directions of scientific research development” (22–24 December 2021, USA, Chicago)*, 80–85. (**Стаття у матеріалах конференції**).

9. Shamrai, V. A., **Misiurko, O. I.**, Grebeniuk, D. I. (2021). Changes in the reproductive health of patients after chemotherapy for breast cancer. *Proceedings of VI International Scientific and Practical Conference “Eurasian scientific discussions” (3–5 July 2022, Spain, Barcelona)*, 25–29. **(Стаття у матеріалах конференції).**
10. Shamrai, V. A., **Misiurko, O. I.**, Grebeniuk, D. I. (2021). Dynamics of changes in the main ultrasound markers of ovarian reserve in patients after chemotherapy for breast cancer. *Proceedings of XIII International Scientific and Practical Conference “International scientific innovations in human life” (6–8 July 2022, United Kingdom, Manchester)*, 65–69. **(Стаття у матеріалах конференції).**

## ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ .....	2
ЗМІСТ .....	14
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ .....	17
ВСТУП .....	18
РОЗДІЛ 1. ОВАРІАЛЬНА ТОКСИЧНІСТЬ ХІМІОТЕРАПІЇ РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ ТА ПОТЕНЦІЙНА МОЖЛИВІСТЬ ЇЇ КОРЕКЦІЇ ПЛАЗМОЮ ЗБАГАЧЕНОЮ ТРОМБОЦИТАМИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ) .....	24
1.1. Епідеміологія раку молочної залози .....	24
1.2. Оваріальна токсичність хіміотерапії раку молочної залози .....	27
1.2.1. Загальні механізми розвитку хіміоіндукованої оваріальної токсичності .....	28
1.2.2. Механізми розвитку хіміоіндукованої оваріальної токсичності при застосуванні окремих класів хіміопрепаратів .....	30
1.3. Можливості збереження оваріального резерву у пацієнток, які отримують хіміотерапію .....	39
1.4. Плазма, збагачена тромбоцитами, як біологічний стимулятор регенерації .....	40
1.4.1. Механізми дії, репаративні можливості та сфери застосування плазми, збагаченої тромбоцитами .....	41
1.4.2. Можливості застосування плазми, збагаченої тромбоцитами для покращення функціонального стану яєчників .....	44
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ .....	48
2.1. Матеріали та методи клінічної частини дослідження .....	48
2.2. Матеріали та методи експериментальної частини дослідження .....	50
2.3. Методи статистичної обробки результатів проведених досліджень .....	54

РОЗДІЛ 3. ВІКОВІ, АНАМНЕСТИЧНІ ТА КЛІНІКО-ТЕРАПЕВТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПАЦІЄНТОК ЗІ ЗЛОЯКІСНИМИ НОВОУТВОРЕННЯМИ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ .....	56
3.1. Вікові, анамнестичні та клініко-терапевтичні особливості досліджуваного контингенту пацієнток .....	56
3.2. Вікові, анамнестичні та клініко-терапевтичні особливості контингенту пацієнток, які отримували хіміотерапію .....	70
РОЗДІЛ 4. ДИНАМІКА ЗМІН ОСНОВНИХ ПОКАЗНИКІВ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВ'Я ЖІНОК, ЯКІ ОТРИМУВАЛИ ХІМІОТЕРАПІЮ .....	83
4.1. Вікові, анамнестичні та клініко-терапевтичні особливості досліджуваної вибірки жінок репродуктивного віку .....	83
4.2. Морфофункціональний стан яєчників жінок, які отримували хіміотерапію .....	88
4.3. Кореляційні зв'язки між досліджуваними показниками морфофункціонального стану яєчників жінок, які отримували хіміотерапію .....	93
РОЗДІЛ 5. ДИНАМІКА ЗМІН ОСНОВНИХ МАРКЕРІВ ОВАРІАЛЬНОГО РЕЗЕРВУ В УМОВАХ ЗАСТОСУВАННЯ РІЗНИХ СХЕМ ХІМІОТЕРАПІЇ В ЕКСПЕРИМЕНТІ .....	97
5.1. Динаміка змін рівнів основних жіночих статевих гормонів при застосуванні різних схем хіміотерапії в експерименті .....	97
5.2. Загальні тенденції морфологічних змін яєчників при застосуванні різних схем хіміотерапії в експерименті .....	109
5.3. Динаміка змін основних кількісних морфологічних показників стану яєчників при застосуванні різних схем хіміотерапії в експерименті .....	117

РОЗДІЛ 6. ЕФЕКТИВНІСТЬ КОРЕКЦІЇ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ХІМІОІНДУКОВАНОЇ ПЕРЕДЧАСНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ ЯЄЧНИКІВ ПЛАЗМОЮ ЗБАГАЧЕНОЮ ТРОМБОЦИТАМИ .....	145
6.1. Динаміка змін рівнів основних жіночих статевих гормонів при локальному застосуванні плазми збагаченої тромбоцитами .....	145
6.2. Загальні тенденції морфологічних змін яєчників при локальному застосуванні плазми збагаченої тромбоцитами .....	153
6.3. Динаміка змін основних кількісних морфологічних показників стану яєчників при локальному застосуванні плазми збагаченої тромбоцитами .....	156
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ .....	163
ВИСНОВКИ .....	172
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ЛІТЕРАТУРИ .....	174
ДОДАТКИ .....	213



**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ**

5-FU	–	5-Фторурацил
AMH	–	Антимюллерів гормон
CAF	–	Циклофосфамід + Доксорубіцин + 5-Фторурацил
Cy	–	Циклофосфамід
Dox	–	Доксорубіцин
E2	–	Естрадіол
FSH	–	Фолікулостимулюючий гормон
ДН	–	Доброякісне новоутворення
ЗН	–	Зляякісне новоутворення
Л/в	–	Лімфатичні вузли
МЗ	–	Молочна залоза
УЗД	–	Ультразвукове дослідження

## ВСТУП

**Обґрунтування вибору теми дослідження.** Рак молочної залози є другим у структурі захворюваності на онкопатологію у світі та найпоширенішим онкологічним захворюванням серед жінок [139]. Навіть у розвинених країнах кожна восьма жінка ризикує захворіти на дану патологію [48]. Частота захворюваності на рак молочної залози варіює в різних частинах світу, коливаючись від 27 на 100000 у Середній Африці та Східній Азії до 92 на 100000 у Північній Америці [72, 73]. Для більш розвинених регіонів даний показник становить 74,1, для менш розвинених – 31,3. Слід зауважити, що захворюваність на дану патологію продовжує зростати не дивлячись на успіхи у її діагностиці та лікуванні. Враховуючи теперішні темпи росту, рівень захворюваності на рак молочної залози може сягнути 3,2 млн до 2050 року [90].

Хіміотерапія є одним із видів системного лікування раку молочної залози. Незважаючи на те, що хіміотерапія вважається ефективною, її застосування дуже часто призводить до ряду побічних ефектів [126], включаючи порушення менструального циклу та проблеми з фертильністю, що є особливо актуальним у молодих жінок.

Клітини фолікулів мають високу прихильність до апоптозу, викликаного багатьма хіміотерапевтичними засобами. Хіміоіндукована недостатність функції яєчників залежить від віку, при цьому літній вік пов'язаний із більшою втратою оваріального резерву. Це пов'язано з сильним негативним кореляційним зв'язком між віком та незростаючим пулом фолікулів, що представляє оваріальний резерв [8, 222]. Серед основних запропонованих механізмів, які лежать в основі хіміоіндукованої гонадотоксичності, найважливішими є безпосередня оваріальна токсичність, оваріальна токсичність, опосередкована гострим судинним ураженням, оксидативний стрес.

Проблема збереження репродуктивної функції у молодих жінок, які отримують хіміотерапію, є надзвичайно актуальною. Слід зазначити, що всі існуючі стратегії мають на меті збереження оваріального резерву у даного контингенту пацієнток, проте жодна із них не направлена на відновлення вже частково втраченої функції яєчників.

Вимогами до лікувальної тактики направленої на відновлення функції яєчників, є її безпечність та можливість принаймні часткової редукції всіх механізмів розвитку оваріальної токсичності хіміопрепаратів.

Одним із потенційних засобів, що можуть виконувати таку роль, на нашу думку, є плазма, збагачена тромбоцитами.

Плазма збагачена тромбоцитами є фракцією плазми аутологічної крові з високою концентрацією тромбоцитів та широко використовується у регенеративній медицині [10, 86]. Тромбоцити містять в альфа-гранулах повний набір факторів згортання, росту та диференціації (інсуліноподібний фактор росту, тромбоцитарний фактор росту, трансформуючий фактор росту, фактор росту ендотелію судин, епідермальний фактор росту, фактор росту фібробластів), які й сприяють процесу регенерації [43]. Вплив плазми збагаченої тромбоцитами проявляється у зменшенні запальної реакції, активації клітинних елементів, що веде до неоангіогенезу та підвищення трофіки тканин [164].

Враховуючи особливий статус пацієнток із раком молочної залози, генез передчасної недостатності яєчників та можливі ризики розвитку рецидиву та поширення первинного захворювання, для оцінки можливості та ефективності застосування плазми, збагаченої тромбоцитами з метою стимуляції функції яєчників необхідно проведення ретельно спланованого дослідження.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.**  
Дисертаційна робота виконана у відповідності з планами науково-дослідних робіт кафедри акушерства і гінекології №1 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова МОЗ України “Прогнозування та профілактика порушень розвитку та функції жіночої репродуктивної системи

в різні вікові періоди та корекція виявлених порушень” (№ державної реєстрації 0116U005804) та “Прогнозування, діагностика та профілактика порушень репродуктивної функції у жінок та дівчат в сучасних умовах”, що несуть загрозу здоров’ю людини та розробка засобів боротьби з ними» (№ держреєстрації 0122U002435).

**Мета наукового дослідження.** Покращити морфофункціональні характеристики яєчників із хіміоіндукованою передчасною недостатністю шляхом локальної біологічної стимуляції.

**Завдання дослідження:**

1. Вивчити вікові, анамнестичні та клініко-терапевтичні особливості пацієнток зі злоякісними новоутвореннями молочної залози, які проходили лікування у Подільському регіональному центрі онкології.
2. Вивчити динаміку змін основних показників репродуктивного здоров’я жінок, які отримували хіміотерапію.
3. Вивчити в експерименті динаміку змін основних маркерів оваріального резерву в умовах застосування найбільш поширеної схеми хіміотерапії та окремих її компонентів.
4. Вивчити ефективність корекції експериментальної хіміоіндукованої передчасної недостатності яєчників плазмою, збагаченою тромбоцитами.

**Об’єкт досліджень** – хіміоіндукована передчасна недостатність яєчників.

**Предмет досліджень** – локальне введення плазми збагаченої тромбоцитами, як метод корекції морфофункціональних характеристик яєчників із хіміоіндукованою передчасною недостатністю.

**Методи досліджень:** експериментальні, клінічні, лабораторні, інструментальні, морфологічні, статистичні.

**Наукова новизна одержаних результатів.** В дисертаційній роботі викладені оригінальні дані результатів наукових досліджень можливості та ефективності застосування плазми, збагаченої тромбоцитами в корекції хіміоіндукованої передчасної недостатності яєчників.

Дисертантом вивчено вікові, анамнестичні та клініко-терапевтичні особливості пацієток зі злоякісними новоутвореннями молочної залози, які проходили лікування у Подільському регіональному центрі онкології у 2015-2017 роках.

Вивчено динаміку змін основних показників репродуктивного здоров'я жінок репродуктивного віку, які отримували хіміотерапію, як складову комплексного лікування раку молочної залози.

Вперше досліджено в експерименті динаміку змін основних маркерів оваріального резерву в умовах застосування САФ схеми хіміотерапії та окремих її компонентів.

Вперше вивчено ефективність корекції експериментальної хіміоіндукованої передчасної недостатності яєчників плазмою, збагаченою тромбоцитами.

**Практичне значення дисертаційного дослідження.** Результати дисертаційного дослідження є внеском у стратегію підтримки та відновлення репродуктивного здоров'я жінок, що входить до пріоритетних напрямків роботи Всесвітньої організації охорони здоров'я.

Результати клінічної частини дослідження дають змогу оцінити ступінь та поширеність порушень функції яєчників серед жінок Подільського регіону, які страждають на рак молочної залози та знаходяться у репродуктивному віці.

Одержані дані можуть стати основою для подальшого розроблення та широкого впровадження способів біологічної стимуляції функції яєчників при їх хіміоіндукованій передчасній недостатності.

Матеріали дисертаційних досліджень використовуються в лекційному курсі та при проведенні практичних занять на кафедрах акушерства і гінекології №1 та №2, кафедрі променевої діагностики, променевої терапії та онкології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова МОЗ України.

**Особистий внесок здобувача.** Автор самостійно провів патентно-інформаційний пошук, проаналізував та узагальнив наявні у науковій

літературі дані за темою дисертаційного дослідження, за участю наукового керівника сформулював мету та завдання, а також розробив план виконання клінічних та експериментальних досліджень.

Автор самостійно працював із досліджуваним контингентом жінок, збирав систематизував та обробляв отримані клінічні дані.

Автор самостійно виконував основні етапи експериментального дослідження як по вивченню динаміки змін основних маркерів оваріального резерву в умовах застосування САФ схеми хіміотерапії та окремих її компонентів, так і по вивченню ефективності корекції експериментальної хіміоіндукованої передчасної недостатності яєчників плазмою, збагаченою тромбоцитами.

Дисертантом самостійно узагальнено результати досліджень, сформульовано висновки, підготовлено матеріали для публікацій, власноруч написано усі розділи дисертаційної роботи.

**Апробація результатів дисертації.** Основні наукові положення дисертації було представлено, обговорено та позитивно оцінено на XIII міжнародній науковій конференції студентів та молодих вчених “Перший крок в науку – 2020” (Україна, м. Вінниця, 8–10 квітня 2020 року); VII International Scientific and Practical Conference “Modern directions of scientific research development” (USA, Chicago, 22-24 December 2021); VI International Scientific and Practical Conference “Eurasian scientific discussions” (Spain, Barcelona, 3-5 July 2022); XIII International Scientific and Practical Conference “International scientific innovations in human life” (United Kingdom, Manchester, 6-8 July 2022)..

**Публікації.** За темою дисертації опубліковано 10 наукових робіт. Серед них 1 стаття опублікована у виданні, що індексується наукометричною базою Scopus, 4 статті – у наукових фахових виданнях України категорії Б, 1 стаття – у науковому фаховому журналі країни ЄС (Польща), 3 статті та 1 тези у матеріалах міжнародних та всеукраїнських науково-практичних конференцій.

**Обсяг та структура дисертації.** Робота викладена українською мовою на 218 сторінках комп’ютерного тексту, складається з анотації, вступу, огляду

літератури, розділу матеріалів та методів досліджень, 4 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, списку використаних джерел літератури, що включає 251 найменування, додатків. Робота ілюстрована 31 таблицею та 25 рисунками.

## РОЗДІЛ 1

# ОВАРІАЛЬНА ТОКСИЧНІСТЬ ХІМІОТЕРАПІЇ РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ ТА ПОТЕНЦІЙНА МОЖЛИВІСТЬ ЇЇ КОРЕКЦІЇ ПЛАЗМОЮ ЗБАГАЧЕНОЮ ТРОМБОЦИТАМИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

### 1.1. Епідеміологія раку молочної залози

За даними ВООЗ, злоякісні новоутворення є найбільшим тягарем для жінок у всьому світі та загалом оцінюються у 107,8 мільйонів років життя з поправкою на непрацездатність (Disability-Adjusted Life Years, DALYs), з яких 19,6 мільйонів років припадає на рак молочної залози [226].

Рак молочної залози є другим у структурі захворюваності на онкопатологію у світі та найпоширенішим онкологічним захворюванням серед жінок [139]. Навіть у розвинених країнах кожна восьма жінка ризикує захворіти на дану патологію [48].

Частота захворюваності на рак молочної залози варіює в різних частинах світу, коливаючись від 27 на 100000 у Середній Африці та Східній Азії до 92 на 100000 у Північній Америці [73, 74]. Для більш розвинених регіонів даний показник становить 74,1, для менш розвинених – 31,3. Для Західної Європи захворюваність на 100000 населення становить 96,0, для Північної Америки – 91,6, для Північної Європи – 89,4, для Австралії та Нової Зеландії – 85,8, для Південно-Центральної Азії – 28,2, для Східної Азії – 27,0 [207].

Майже чверть усіх випадків даної патології припадає на Азіатсько-Тихоокеанський регіон, причому найвищі показники спостерігаються в Китаї, Японії та Індонезії [73, 74, 231]. В період з 1988 до 2006 року найбільша поширеність раку молочної залози зареєстрована у Корея, а в період з 1988 по 2013 рік – у Південно-Східній Азії [76]. Так, у 2012 році було діагностовано 277054 нових випадків раку молочної залози у Східній Азії, 107545 – у Південно-Східній Азії та 223899 – у Південно-Центральній Азії [65].



Згідно з даними GLOBOCAN 2020, рак молочної залози є однією з найбільш поширених діагностованих форм раку із щорічною кількістю нових випадків приблизно 2,3 мільйона [198]. Враховуючи теперішні темпи росту, рівень захворюваності на рак молочної залози може сягнути 3,2 млн до 2050 року [90].

Щодо структури захворюваності на рак молочної залози, то, наприклад, у Сполучених Штатах Америки у 2017 році було діагностовано приблизно 252710 нових випадків інвазивного раку молочної залози та 6341 випадків раку молочної залози *in situ* [48].

Завдяки високій доступності сучасних діагностичних та лікувальних процедур у розвинених загальна виживаємість в даному контингенті постійно зростає, а 5-річна виживаємість сягає 89% [174]. Однорічна виживаємість в Європі коливається 94,1% у Шотландії до 97,1% в Італії [224]. В той же час серед африканських жінок рівень виживаємість значно нижчий [1].

Щодо смертності від раку молочної залози то антирекорд для країн, що розвиваються було встановлено у 2012 році, коли дана патологія вийшла на п'яте місце у структурі смертності від онкозахворювань із 324000 летальних випадків. В той же час у розвинених країнах даний показник поступався лише летальності від раку легень та складав 197000 або 15,4% усіх летальних випадків в онкології [65]. Хоча поширеність раку молочної залози вища в розвинених країнах, вищі показники смертності спостерігаються у менш розвинених регіонах [72].

Завдяки високому рівню медицини у Сполучених Штатах у 2017 році 89% летальних випадків від раку молочної залози припадали на жінок у віці 50 років і старше [35, 48]. Рівень смертності коливається від 6 випадків на 100000 осіб у Східній Азії до 20 випадків на 100000 осіб у Західній Африці [139]. Для більш розвинених регіонів даний показник становить 14,9, для менш розвинених – 11,5. Для Західної Європи смертність на 100000 населення становить 16,2, для Північної Америки – 14,8, для Північної Європи – 16,4, для Австралії та Нової Зеландії – 14,5, для Південно-Центральної Азії – 13,5, для

Східної Азії – 6,1 [207]. Коефіцієнт співвідношення смертності та захворюваності для Північної Америки становить 0,16, а в Азії коливається від 0,23 до 0,48 [108].

Слід також зауважити, що постійно зростає відсоток гормон-залежного раку молочної залози. В даний час його частка за різними даними складає близько 70-80% у структурі всіх злоякісних новоутворень молочної залози при щорічній захворюваності у 97-105 нових випадків на 100 000 населення [95, 100, 110, 180].

За даними Національного канцер-реєстру України у 2020 році [247] загальна кількість випадків захворювання на рак молочної залози серед жінок складала 12736 випадків. Серед пацієнтів із вперше діагностованим захворюванням, у 0,5% випадків діагноз був встановлений посмертно. На профілактичних оглядах було виявлено загалом 33,3% хворих.

Захворюваність на 100 000 населення складала: грубий показник – 67,1, стандартизований показник – 39,5. При цьому, слід відмітити, що зміна показника захворюваності у 2020 році у порівнянні з 2019 роком складала 12,5% у бік зменшення (при оцінці відповідно до українського стандарту).

Загальна кількість померлих жінок від раку молочної залози у 2020 році складала 4960 особи. Смертність на 100 000 населення складала: грубий показник – 26,1, стандартизований показник – 12,7. Вживаємість менше 1 року серед вперше виявлених випадків захворювання у 2020 році складала 8,7%.

Також за даними Національного канцер-реєстру України у 2020 році [247] у Вінницькій області захворюваність на 100 000 населення складала: грубий показник – 60,1, стандартизований показник – 35,2. При цьому смертність на 100 000 населення складала: грубий показник – 26,2, стандартизований показник – 12,3.

## 1.2. Оваріальна токсичність хіміотерапії раку молочної залози

Хіміотерапія є одним із видів системного лікування раку молочної залози і може бути або неoad'ювантною, або ад'ювантною. Вибір найбільш підходящого варіанту здійснюється індивідуально відповідно до характеристик пухлини молочної залози. Ад'ювантна хіміотерапія показана більшості пацієнток із пухлинами починаючи з I стадії та розмірами більше 1 см [75]. Неoad'ювантна хіміотерапія застосовується при локально поширеному раку молочної залози, запальному раку молочної залози, для зниження стадії великих пухлин, з метою створення умов для виконання органозберігаючих операцій, а також при невеликих пухлинах із прогностично несприятливими молекулярними підтипами (HER2 або TNBC). Правильний підбір комбінації хіміотерапевтичних засобів є надзвичайно важливим, оскільки різні підтипи раку молочної залози по різному реагують на неoad'ювантну хіміотерапію [175]. За своїм ефектом неoad'ювантна хіміотерапія є співставною з ад'ювантною хіміотерапією [66].

Незважаючи на те, що хіміотерапія вважається ефективною, її застосування дуже часто призводить до ряду побічних ефектів [126], включаючи випадання волосся, нудоту, блювоту, діарею, виразкування в ротовій порожнині, втому, підвищену сприйнятливість до інфекцій, пригнічення кісткового мозку в поєднанні з лейкопенією, анемією, а також тромбоцитопенією, яка часто маніфестує кровотечами. Інші менш часті побічні ефекти включають кардіоміопатію, нейропатію, порушення психічних функцій. У молодих жінок також можуть виникнути порушення менструального циклу та проблеми з фертильністю.

Вплив протипухлинної терапії на жіночу фертильність залежить від віку жінки на момент лікування, протоколу хіміотерапії, тривалості та загальної кумулятивної дози препаратів.

Висока чутливість яєчників до хіміоіндукованої токсичності походить від фізіологічного зниження кількості ооцитів від народження до менопаузи.

Приблизно 90% ооцитів жіночого яєчника зазнають фізіологічного апоптозу під час внутрішньоутробного або постнатального періоду [101]. Клітини фолікулів мають високу прихильність до апоптозу, викликаного багатьма хіміотерапевтичними засобами. Хіміоіндукована недостатність функції яєчників залежить від віку, при цьому літній вік пов'язаний із більшою втратою оваріального резерву. Це пов'язано з сильним негативним кореляційним зв'язком між віком та незростаючим пулом фолікулів, що представляє оваріальний резерв [8, 222]. Оцінка оваріального резерву у молодих пацієнток може бути складною через підвищення рівня антимюллерового гормону до піку приблизно у віці 25 років. Тим не менш, дослідження, із залученням дівчат препубертатного та постпубертатного віку, які отримували хіміотерапію, показало, що антимюллерів гормон може бути використаний як клінічно значимий маркер пошкодження оваріального резерву [32].

### **1.2.1. Загальні механізми розвитку хіміоіндукованої оваріальної токсичності**

Раніше вважалося, що патогенез оваріальної токсичності, викликаной хіміотерапією, включає втрату оваріального резерву, що було продемонстровано у кількох дослідженнях, які пов'язували вплив хіміотерапії з механізмом первинної оваріальної недостатності, коли втрата оваріального резерву прискорюється [53, 57].

Дослідження Domingo та співавторів продемонструвало, що функція яєчників у хворих на рак пацієнток, які пройшли контрольовану гіперстимуляцію яєчників перед хіміотерапією, знижується ще навіть до початку специфічного протипухлинного лікування [55].

Серед основних запропонованих механізмів, які лежать в основі хіміоіндукованої гонадотоксичності, найважливішими є безпосередня

оваріальна токсичність, оваріальна токсичність, опосередкована гострим судинним ураженням, оксидативний стрес.

### ***Безпосередня оваріальна токсичність***

У ряді доклінічних досліджень було детально вивчено структуру ураження яєчників, здебільшого після впливу алкілюючих агентів. Результати гістологічних досліджень виявили апоптоз примордіальних фолікулів і, в першу чергу, апоптоз прегранульозних клітин [127, 128, 131, 148, 158]. При цьому, спостережуване зменшення популяції примордіальних фолікулів було дозозалежним [127, 131]. Гранульозні клітини, які діляться та заповнюють антральні фолікули, піддаються негативному впливу хіміотерапії в першу чергу. В той же час, вплив на сплячі примордіальні фолікули є перемінним. Швидке тимчасове припинення менструацій у багатьох пацієнок свідчить про токсичний вплив саме на зрілі фолікули. Прямий вплив на ооцити можна пов'язати із здатністю деяких хіміотерапевтичних препаратів проникати через гематофолікулярний бар'єр та досягати ооцитів, які знаходяться всередині фолікулів [21, 159]. Також було запропоновано теорію “вигорання”, як альтернативний механізм для пояснення перемінної втрати фолікулярних резервів. Відповідно до цієї теорії, руйнування ростучих фолікулів після хіміотерапії призводить до зменшення паракринних факторів росту (такі як антимюллерів гормон), які пригнічують примордіальні фолікули. Це може призвести до посиленого залучення сплячих фолікулів у пул активно зростаючих фолікулів, що, в свою чергу, призводить до зменшення пулу примордіальних фолікулів [129].

### ***Оваріальна токсичність, опосередкована гострим судинним ураженням***

У ряді досліджень було продемонстровано наявність ознак фіброзу кортикальної стромы та змін в капілярах яєчників, які піддавалися впливу хіміотерапії [127, 130, 152]. Використовуючи сучасні методи молекулярної візуалізацію в режимі реального часу дослідники мали змогу спостерігати

різке зниження кровотоку в яєчниках, а також деструкцію судинної стінки після введення доксорубіцину *in vivo*. Це явище було унікальним для доксорубіцину та в набагато меншій мірі спостерігалось при вивченні інших хіміотерапевтичних засобів [22, 24].

### *Оксидативний стрес*

У науковій літературі є обмежені дані, отримані на моделях мишей щодо ініціації окислювального стресу після хіміотерапії та опромінення. Було продемонстровано, що антиоксидантні ферменти можуть відігравати важливу роль у виживанні фолікулів. Оксидативний стрес асоціювався з токсичністю циклофосфаміду в гранульозних клітинах зрілих фолікулів [38, 52]. Активний метаболіт циклофосфаміду, 4-гідроксициклофосфамід, який утворюється після окислення циклофосфаміду ферментами цитохрому P450, спонтанно перетворюється на реакційноздатний метаболіт фосфорамід іприт. Лікування циклофосфамідом призводить до виснаження глутатіону, важливого клітинного антиоксиданту, а також до зростання рівнів активних форм кисню, які опосередковують апоптоз у гранульозних клітинах [49, 210].

### **1.2.2. Механізми розвитку хіміоіндукованої оваріальної токсичності при застосуванні окремих класів хіміопрепаратів**

#### *Алкілюючі агенти*

Циклофосфамід є алкілюючим агентом, який служить основою багатьох хіміотерапевтичних схем і вважається одним із найбільш гонадотоксичних препаратів. Основний вплив циклофосфаміду не розповсюджується на клітинний цикл а, отже, даний препарат може вражати клітини, які активно не діляться, як, наприклад, оцити або примордіальні фолікули. Було продемонстровано, що препарат викликає тимчасову або постійну аменорею та може знижувати фертильність або викликати безпліддя. Вік є основним визначальним фактором ризику розвитку аменореї при застосуванні

хіміотерапевтичних протоколів, що включають циклофосфамід. Частота розвитку аменореї зростає у віці понад 35 років та досягають значень у 80% для жінок старше 40 років [156]. Так, одне із досліджень, яке мало на меті тривале спостереження за пацієнтами з лімфомою Ходжкіна, демонструвало збільшення ризику розвитку передчасної недостатності яєчників на 23% на кожен рік віку пацієток (коефіцієнт ризику склав 1,23) під час лікування із застосуванням алкілюючих агентів [216].

Як у доклінічних, так і у клінічних дослідженнях повідомлялося про руйнування фолікулів на всіх стадіях розвитку в залежності від дози препаратів. У мишей навіть мінімальний вплив циклофосфаміду призводить до значної анігіляції примордіальних фолікулів [127, 131]. Використовуючи модель із використанням ксенографтів для вивчення впливу хіміотерапії на резерв примордіальних фолікулів людини, було продемонстровано, що одна ін'єкція циклофосфаміду призводила до різкого зниження щільності примордіальних фолікулів [170]. Аналогічні прояви оваріальної токсичності, викликані циклофосфамідом, також були задокументовані в інших дослідженнях [15, 127, 131]. У експериментальному дослідженні на мишах, яке оцінювало тератогенність циклофосфаміду та його вплив на репродуктивну здатність яєчників, було припущено, що вплив циклофосфаміду на гамети залежить від стадії дозрівання ооцитів під час впливу агента. Раннє запліднення після хіміотерапії призводило до вищих показників невиношування та вад розвитку.

### *Антрацикліни*

Антрацикліни широко включені в різноманітні схеми протипухлинної терапії. Доксорубіцин є ключовим препаратом серед антрациклінів. Він накопичується як в ядрі, так і в мітохондріях, ініціює оксидативний стрес і індукує облітерацію хромосом шляхом інгібування топоізомерази-II. У клінічних та когортних дослідженнях повідомляється про широке розповсюдження випадків аменореї після застосування хіміотерапевтичних

протоколів на основі доксорубіцину. Слід зауважити, що дані повідомлення свідчать також і про тісний зв'язок між віком пацієнток та погіршенням оваріотоксичного ефекту доксорубіцину. У той час як у жінок віком від 40 до 49 років схеми, що містять доксорубіцин, асоціювалися з частотою аменореї в 96% [29], у молодих жінок кумулятивні показники аменореї коливалися в межах від 10% [33, 216, 236] до 34% [42, 60]. У пацієнток, у яких менструація відновилася після лікування, кумулятивний ризик передчасної недостатності яєчників не залежав від віку на момент лікування.

В той же час, доклінічні дослідження демонструють виражену гонадотоксичну дію доксорубіцину. Результати ряду досліджень продемонстрували, що доксорубіцин індукує апоптоз в ооцитах ссавців і значно знижує їх виживання *in vitro* [158, 159, 199, 204]. Більшість досліджень проводили на ооцитах у метафазі II в період овуляції. Було продемонструвано, що доксорубіцин проникає через гематофолікулярний бар'єр і безпосередньо впливає на ооцити зародкових пухирців, які представляють більш точну фізіологічну модель ооцитів, які піддаються впливу хіміотерапії у пацієнтів. Спостерігалася більша чутливість зародкових пухирців до впливу доксорубіцину, ніж ооцитів у метафазі II, що проявлялося більшою інтенсивністю апоптотичної відповіді. Доксорубіцин проявляє свою токсичну дію на ооцити через мітохондрії, що супроводжується його відомим впливом на хромосоми, індукцією стресу ендоплазматичного ретикулуму та можливим підвищенням концентрації внутрішньоклітинних іонів кальцію, що в сукупності призводить до апоптозу [21]. Аналогічний каскад клітинних реакцій раніше був продемонстрований для кардіоміоцитів [99]. Також результати дослідження свідчили про гостру оваріальну токсичність, спричинену доксорубіцином, яка поряд із різким зниженням частоти овуляції, що частково відновлювалася на більш пізніх фазах, проявлялася гістологічно значним зменшенням популяції вторинних та примордіальних фолікулів через 1 місяць після лікування.



При використанні магнітно-резонансної томографії *in vivo* було продемонстровано зменшення розміру яєчників і виражений періоваріальний набряк [24]. Проведення ультразвукової мікроскопії з контрастним підсиленням мікробульбашками дозволило візуалізації гострий ефект доксорубіцину на судинну систему яєчників та виявити зменшення об'єму крові в яєчниках на 33% вже через 3 хвилини після введення препарату. При візуалізації мікроциркуляторного русла яєчників за допомогою флуоресцентної оптичної системи, оснащеної конфокальним оптоволоконним мікроскопом дозволила було виявлено ознаки гострого пошкодження судин, яке проявлялося деформацією їх стінки та поступовим зниженням амплітуди сигналу флуоресценції в дрібних судинах [22]. Поряд із продемонстрованою у дослідженнях *in vitro* та *in vivo* ендотеліальною токсичністю доксорубіцину, різке зниження гонадного та стегнового кровотоку та пошкодження стінки кровоносних судин можуть бути посередниками токсичної дії препарату на яєчники.

### *Антиметаболіти*

Широко використовуваними препаратами з групи антиметаболітів є фторпіримідини – 5-фторурацил та капецитабін, які впливають переважно на клітини, які активно синтезують ДНК (S-фаза клітинного циклу). Клінічні дані щодо впливу фторпіримідинів на фертильність обмежені головним чином через старший вік пацієнтів, яким вони призначаються, та, відповідно, невелику кількість пацієнтів у період до менопаузи у дослідженнях. Вважається, що стандартна хіміотерапія на основі 5-фторурацилу має мінімальний вплив на жіночу фертильність. Проте є ряд повідомлень про передчасне виснаження яєчників після ад'ювантної терапії даним препаратом [17, 212]. Призначення 5-фторурацилу в схемі з іншими хіміопрепаратами не асоціювалося зі збільшенням частоти виникнення аменореї. Так, у той час як частота розвитку аменореї при застосуванні 5-фторурацилу та метотрексату в якості ад'ювантної терапії досягала 9%, частота розвитку даного порушення

менструації у стандартних схемах із застосуванням циклофосфаміду, 5-фторурацилу та метотрексату становила 69% [29].

Експериментальні дослідження на мишах, пролили світло на можливу кореляцію між потенційним токсичним ефектом 5-фторурацилу на функцію яєчників та циркадним часом введення агента. Коли 5-фторурацил вводили під час естральної фази (відразу після овуляції) менструального циклу, фертильність самок мишей в подальшому страждала в більшій мірі (зниження частоти успішної вагітності), ніж у піддослідних тварин, яким препарат вводили під час метеструсу, диеструсу або проеструсу стадії [92].

### *Сполуки платини*

Сполуки на основі платини є наріжним каменем сучасних антинеопластичних методів лікування різних видів раку та є специфічними індукторами різних типів хромосомних пошкоджень та крослінкінгу ДНК [30]. Цисплатин є прототипом і найбільш детально вивченим членом даної групи препаратів. Докази індукованої платиною оваріальної токсичності були опубліковані лише щодо цисплатину. Клінічні дані дуже обмежені, вони свідчать про появу легкої або помірної аменореї після лікування із застосуванням цисплатину [121, 128, 149]. Патерн ураження яєчників вивчали на моделі людської тканини *in vitro*. Результати дослідження демонстрували гістологічні та імуногістохімічні зміни, що супроводжують деструкцію примордіальних фолікулів: набухання прегранульозних клітин із помітним накопиченням цитокератину, набухання ядер прегранульозних клітин, порушення архітектури примордіальних фолікулів із зникненням просвіту та ооцитів [77, 128]. Ряд досліджень, які оцінювали токсичний вплив цисплатину на різні тканини, продемонстрували, що фаза клітинного циклу є вирішальним параметром для пошкодження, викликаного цисплатином, оскільки реплікація ДНК необхідна для прояву цитотоксичного ефекту препарату [88]. Було також продемонстровано, що цисплатин викликає зниження частоти овуляції у щурів, а також зниження рівнів антимюллерового гормону та інгібіну-А [88,

229, 227]. Індукована цисплатином оваріальна токсичність може бути наслідком зниження рівня активованих гіперполяризацією катіонних каналів в клітинних структурах яєчників [228]. Інший запропонований механізм індукованої цисплатином оваріальної токсичності полягає в тому, що цисплатин призводить до накопичення або активації протеїну рб3, що в рещті призводить до загибелі ооцитів. Було припущено, що пошкодження ДНК, викликане цисплатином, активує c-Abl тирозинкіназу, оскільки лікування цисплатином індукує 1,5-кратне збільшення рівнів c-Abl мРНК, а також ядерне накопичення та розщеплення c-Abl. Передбачувана роль c-Abl у патогенезі пошкодження, спричиненого цисплатином, раціоналізувала пригнічення активності c-Abl за допомогою іматинібу (дивись нижче), що призводило до значного збереження пулу первинних та примордіальних фолікулів в яєчниках, у пацієнтів, які лікувалися одночасно цисплатином та іматинібом [77].

### *Таксани*

Таксани широко використовуються при лікуванні злоякісних пухлин різної локалізації та походження і стали одним із ключових елементів у ад'ювантній терапії раку молочної залози, замінюючи в окремих випадках схеми на основі алкілюючих агентів. Паклітаксел і доцетаксел впливають переважно на цитоскелет: вони стабілізують мікротрубочки і порушують процес нормальної полімеризації/деполімеризації, що призводить до зупинки клітин на фазі G2-M клітинного циклу. Докази потенційної гонадотоксичності таксанів на даний час є обмеженими та суперечливими. Кілька клінічних досліджень не виявили додаткового зростання частоти розвитку аменореї у жінок, які отримували лікування за схемами, що містять таксани, або помірного зростання частоти випадків зворотньої аменореї [1, 27, 46, 160, 170]. Тим не менш, декілька проспективних досліджень продемонстрували, що частота виникнення аменореї при схемах хіміотерапії на основі таксанів була вищою, ніж у схемах хіміотерапії на основі антрациклінів [67, 81, 151]. Жінки

старше 40 років мали більший ризик аменореї з більшою ймовірністю незворотності, ніж молоді жінки [161, 203].

У експериментальних дослідженнях на щурах лікування паклітакселом призводило до зниження кількості примордіальних фолікулів порівняно з групою контролю [234], що вказує на наявність у даного препарату гонадотоксичного ефекту. Крім того, щури, які отримували високі дози паклітакселу, демонстрували втрату фертильності, яка проявлялася блокуванням овуляції, хоча при подальшому спостереженні не відмічалось значної різниці в кількості плодів, місцях імплантації та резорбції, що свідчить про принаймні часткову оборотність оваріотоксичного ефекту паклітакселу [102]. Інші дослідження продемонстрували, що паклітаксел індукує апоптоз головним чином у зрілих фолікулах і, меншою мірою, в менш зрілій їх популяції, що проявлялося зниження сироваткових рівнів естрадіолу [202]. Аргументи щодо відсутності оваріотоксичного ефекту паклітакселу з'явилися, при вивченні його впливу на зрілі ооцити свиней *in vitro*. Так, було продемонстровано значний позитивний вплив на морфологію, розподіл та ультраструктуру мітохондрій і ліпідних крапель в ооцитах [69]. На відміну від доксорубіцину, механізм потенційної токсичності яєчників, спричиненої паклітакселом, не опосередковується гострим судинним ураженням [22].

### ***Вінкаалкалоїди***

У пацієнтів, які отримували рослинні алкалоїди не було виявлено підвищеного ризику розвитку недостатності яєчників [128, 239]. Незважаючи на це, у ряді досліджень повідомлялося, що вінкрисин є індуктором анеуплоїдії [127, 131].

### ***Біологічні хіміотерапевтичні агенти***

Іматинібу мезилат є високоефективним цільовим агентом, який широко використовується для лікування філадельфійсько-позитивної лейкемії та діє шляхом селективного інгібування тирозинкіназ при деяких інших видах раку.

Лікування може займати тривалий час, забезпечуючи при цьому тривалу ремісію. Незважаючи на те, що яєчники ссавців експресують кілька кіназ як c-kit, c-abl, а також рецептори для тромбоцитарного фактора росту, які інгібуються іматинібом [96], його вплив на здатність до запліднення остаточно не з'ясований. Клінічні докази потенційного гонадотоксичного ефекту є суперечливими та представлені у науковій літературі лише як звіти про випадки, а не як проспективне дослідження [41, 85, 120, 235]. Одне із досліджень на моделі лейкемії у мишей продемонструвало, що іматиніб мезилат у терапевтичних дозах не впливає ні на фолікулогенез, ні на сперматогенез, що, принаймні частково, свідчить про те, що препарат не знижує фертильність [178]. Крім того, було припущено, що іматиніб може створювати протективний вплив при хіміоіндукованій гонадотоксичності. Як було наведено вище, цисплатин швидко сприяє накопиченню протеїну p63 у тканині яєчників, що в решті-решт викликає загибель клітин. Експресія протеїну p63 корелює із радіочутливістю ооцитів і має важливе значення для подальшої загибелі примордіальних фолікулів, спричиненої пошкодженням ДНК у клітинах [197]. Лікування іматинібом компенсує такі ефекти, спричинені цисплатином, і ще більше послаблює спричинене цисплатином виснаження фолікулярного резерву, що свідчить про подальші дослідження іматинібу як потенційного засобу захисту від гонадотоксичності, спричиненої хіміотерапією [77]. Проте слід уникати застосування іматинібу до або під час вагітності через вищий ризик появи вроджених вад розвитку. Хоча, потенційний вплив інших інгібіторів тирозинкінази ще не достатньо досліджено, проте ряд повідомлень про клінічні випадки свідчать про відсутність впливу даної групи препаратів на фертильність [44, 153].

Трастузумаб є препаратом, дія якого спрямована на позаклітинний домен білка HER2. Призначення його у поєднанні з хіміотерапією з наступним тривалим періодом лише ад'ювантного лікування трастузумабом, покращує виживаємість у жінок з раннім або метастатичним раком молочної залози. Достовірних даних щодо впливу трастузумабу на фертильність на даний час

немає. Дані токсикологічного дослідження, проведеного на мавпах *syngoligus*, не виявили ознак порушення фертильності після впливу високих доз трастузумабу. У іншому клінічному дослідженні пацієнтів з раком молочної залози додавання трастузумабу до хіміотерапії не впливало на частоту виникнення аменореї [1]. Матеріали іншого дослідження демонстрували не лише здатність трастузумабу, призначеного під час вагітності, призводити до олігогідрамніону, але й наслідки цього у вигляді гіпоплазії легенів, аномалій скелета та неонатальної смерті [225].

Бевацизумаб є блокатором фактора росту ендотелію судин (Анти-VEGF препарат). Жодне опубліковане дослідження не демонструвало вплив бевацизумабу на фертильність. У клінічному звіті двох пацієток, які отримували бевацизумаб у зв'язку з хоріоїдальною меланомою, описана транзиторна аменорея після проведеного лікування [147]. Інші результати демонструють, що частота недостатності яєчників була вищою у жінок у пременопаузі, які отримували бевацизумаб у поєднанні з ад'ювантною хіміотерапією, порівняно з тими, хто отримував лише хіміотерапію для ад'ювантної терапії колоректального раку – 34% проти 2%, відповідно.

Тамоксифен – селективний модулятор естрогенових рецепторів – широко використовується при гормонально-чутливому раку молочної залози. Даний препарат модулює механізм тканиноспецифічної активації або інгібування сигналізації естрогену. У більшості досліджень клінічні дані щодо впливу тамоксифену на фертильність є упередженими через його подальше застосування після хіміотерапії. Тим не менш, новітні технології генетичного профілювання дозволяють відбирати пацієнтів з раком молочної залози, що реагує на гормони, яким призначається ендокринне лікування лише в якості “спеціалізованої” терапії. Доклінічні дані також є суперечливими. Ряд досліджень продемонстрували, що додавання тамоксифену до циклофосфаміду призвело до зменшення втрати фолікулів і покращення репродуктивної функції у щурів [106, 204]. Інше токсикологічне дослідження на щурах, у якому застосовували вищу дозу тамоксифену, продемонструвало

порушення естрального циклу та зменшення кількості вагітних щурів, що, як вважалося, було пов'язано із гістопатологічними змінами яєчників [211]. Два клінічних дослідження продемонстрували, що тамоксифен може впливати на фолікулярний пул, що призводить до відстроченого зниження рівнів антимюллерового гормону у групі пацієток, які отримували тамоксифен і гoserелін. Рівні антимюллерового гормону продовжували знижуватися, що не можна було пояснити лише фізіологічним процесом пов'язаним із природнім старінням [9, 239]. В іншому дослідженні менструальної функції у жінок у пременопаузі з інвазивним раком молочної залози, які отримували ад'ювантну хіміотерапію з тамоксифеном або без нього, пацієтки, які отримували терапію тамоксифеном, мали вдвічі більше шансів на розвиток аменореї, порівняно з тими, хто не отримував тамоксифен. Однак цей зв'язок не був статистично значущим серед жінок віком до 40 років на момент встановлення діагнозу [1].

### **1.3. Можливості збереження оваріального резерву у пацієток, які отримують хіміотерапію**

На даний час кріоконсервація ооцитів/ембріонів/тканини яєчників є стандартною стратегією для збереження фертильності, яка пропонується молодим жінкам, зацікавленим у майбутньому плануванні сім'ї [51, 58, 63, 78, 107, 114, 150, 179, 194, 220], але основна проблема полягає у тому, що дана стратегія не дозволяє захистити функцію статевих залоз під час хіміотерапії.

Іншим перспективним напрямком є концепція деескалації гонадотоксичності хіміотерапії, при якій проводять індивідуальний пошук і підбір типу та інтенсивності системної терапії [113, 138, 176, 205, 206, 217, 218, 233]. При цьому одночасно намагаються балансувати між індивідуальним ризиком розвитком рецидиву захворювання та токсичністю складових лікування.

З метою запобігання передчасній оваріальній недостатності, спричиненій хіміотерапією, застосування агоністів гонадотропін-рилізінг-гормону під час хіміотерапії на сьогоднішній день є єдиною лікувальною стратегією, доступною для клінічного використання [62, 109, 115]. На сьогоднішній день механізми, що лежать в основі захисної ролі пригнічення функції яєчників за допомогою агоністів гонадотропін-рилізінг-гормону під час хіміотерапії, до кінця не вивчені [165], що є головною причиною тривалої дискусії навколо ролі даної стратегії [54]. Проте кілька рандомізованих досліджень підтвердили його ефективність і безпеку, особливо у жінок у пременопаузі з раннім раком молочної залози [118, 140, 141, 237, 238].

Слід зазначити, що всі існуючі стратегії мають на меті збереження оваріального резерву у пацієнток, які отримують хіміотерапію, проте жодна із них не направлена на відновлення вже частково втраченої функції яєчників.

Вимогами до лікувальної тактики направленої на відновлення функції яєчників, є її безпечність та можливість принаймні часткової редукції всіх механізмів розвитку оваріальної токсичності хіміопрепаратів.

Одним із потенційних засобів, що можуть виконувати таку роль, на нашу думку, є плазма, збагачена тромбоцитами (Platelet-rich plasma, PRP).

#### **1.4. Плазма, збагачена тромбоцитами, як біологічний стимулятор регенерації**

Плазма, збагачена тромбоцитами – це аутологічний продукт крові, який містить концентрацію тромбоцитів у 2-7 разів вищу за середні значення [164]. Процес підготовки починається із забору крові, отриманої шляхом венепункції. Після центрифугування зразка відбувається екстракція плазми, збагаченої тромбоцитами.

Тромбоцити утворюються в результаті фрагментації мегакаріоцитів у кістковому мозку. Вони мають найменший розмір з усіх клітин крові, який



складає лише близько 2 мкм [45]. У будь-який момент часу кількість тромбоцитів в крові становить приблизно від  $150$  до  $450 \times 10^9$  на літр.

#### **1.4.1. Механізми дії, репаративні можливості та сфери застосування плазми, збагаченої тромбоцитами**

Історично вважалося, що тромбоцити проявляють виключно гемостатичну активність. Гемостаз досягається шляхом комбінування процесів агрегації, адгезії та активації тромбоцитів [154]. Секреторні гранули тромбоцитів виділяють фактори, стимулюють процес коагуляції та впливають на його перебіг [124].

Однак дослідження останніх десятиліть демонструють, що роль тромбоцитів у організмі є більш важливою та різноплановою. Тромбоцити містять три основні типи гранул – щільні гранули,  $\alpha$ -гранули та лізосоми [193]. Так,  $\alpha$ -гранули тромбоцитів містять різноманітні життєво важливі для процесів загоєння фактори росту та цитокіни, до основних із яких відносять трансформуючий фактор росту- $\beta$  (Transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ ), епідермальний фактор росту (Epidermal growth factor, EGF), фактор росту ендотелію судин (Vascular endothelial growth factor, VEGF), тромбоцитарний факторами росту (Platelet-derived growth factor, PDGF), фактор росту фібробластів (Fibroblast growth factor, FGF) та інсуліноподібний фактор росту (Insulin-like growth factor, IGF-1), фактор росту сполучної тканини (Connective tissue growth factor, CTGF) [43].

Секретований тромбоцитами та макрофагами TGF- $\beta$  відіграє антипроліферативну роль у здорових епітеліальних клітинах [133, 213]. TGF- $\beta$  націлений на стовбурові клітини кісткового мозку, фібробласти та преостеобласти. Основна роль цих клітин полягає в тому, щоб сприяти регенерації кісток із активацією остеобластів та пригніченням функції остеокластів. TGF- $\beta$  також бере участь у рості епітеліальних та ендотеліальних клітин, а також впливає на процеси утворення колагену.

EGF стимулює проліферацію та диференціацію клітин, використовуючи рецептор епідермального фактора росту [39]. Крім того, EGF також відіграє важливу роль у ангиогенезі та загоєнні ран [26].

VEGF є сигнальним білком, який регулює диференціацію клітин-попередників у зрілі ендотеліальні клітини [12, 172]. Також даний фактор сприяє остаточному формуванню капілярів.

PDGF – це глікопротеїн, який впливає на рецептори в клітинній мембрані клітини-мішені та активує високоенергетичні фосфатні зв'язки [84, 230]. Цей процес активує сигнальні білки для ініціації мітогенезу, ангиогенезу, активації макрофагів і продукції колагену.

FGF бере участь у міграції фібробластів і, отже, відіграють важливу роль у продукції колагену та відновленні тканин [25, 56].

IGF-1 також приймає участь у процесі росту та загоєння клітин [103, 200].

CTGF є секретованим матрицелюлярним білком, функцією якого залежить від взаємодії з іншими молекулами. CTGF зазвичай не експресується в нормальних тканинах, однак він з'являється у великих концентраціях під час загоєння ран [40, 169]. Його функція також тісно пов'язана з ангиогенезом.

Біологічні ефекти плазми, збагаченої тромбоцитами лише з одного забезпечуються секретуванням та вивільненням факторів росту та цитокінів. З іншого боку, значну роль відіграє участь тромбоцитів у гемостазі та утворенні фібрину, який, в даному випадку, діє як локальний транспортний засіб та депо секретованих та вивільнених факторів росту та цитокінів. Біологічні ефекти плазми, збагаченої тромбоцитами забезпечуються через регенеративні механізми, включаючи гемостаз, запалення, ангиогенез і синтез позаклітинного матриксу [10].

В сучасній науковій літературі можна знайти величезна кількість даних, що демонструють успішне використання плазми, збагаченої тромбоцитами, як в експериментальній, так і у клінічній медицині.

Так, плазма, збагачена тромбоцитами продемонструвала свою ефективність у ряді досліджень при патологіях опорно-рухового апарату, зокрема, при гонартрозах та коксартрозах II–III ст., тендинітах, лігаментитах, епікондилітах, плече-лопатковому періартриті, субакроміальному синдромі, плантарному фасциїті та інших захворюваннях [19, 28, 80, 89, 97, 104, 111, 190]. Значних успіхів було досягнуто при використанні PRP у спортивній медицині, наприклад, прискорення періоду реабілітації після спортивних травм [14, 86, 134, 135].

У щелепно-лицьовій хірургії введення плазми, збагаченої тромбоцитами застосовують, зокрема, з метою регенерації кісткових дефектів, для прискорення процесів остеоінтеграції та зниження ризику відторгнення зубних імплантатів, лікування пародонтиту, швидкого припинення кровоточивості десен, зміцнення тканин пародонта, попередження випадіння зубів, скорочення періоду реабілітації після щелепно-лицьових операцій [11, 16, 68, 91, 136, 142, 171, 195].

В науковій літературі зустрічається величезна кількість досліджень, присвячених вивченню ефективності плазми збагаченої тромбоцитами у загоєнні хронічних ран та трофічних виразок шкіри різної етіології [168, 177, 188, 191, 214, 219].

В нейрохірургії та неврології дана методика дозволяє зняти запальний процес, прискорити регенерацію пошкоджених нервових стовбурів, покращити трофічні та регенеративні процеси у міжхребцевих дисках [6, 37, 105, 223, 240, 241].

Плазма, збагачена тромбоцитами знайшла своє застосування також і у гінекології (стимуляція відновлення слизової оболонки при ерозіях, лейкоплакії, ендocerвіцитах, вагінітах, краурозах, покращення результатів реконструктивних операцій), репродуктивній медицині (покращення результатів екстракорпорального запліднення), хірургії плода, урології (відновлення слизової оболонки при циститах, уретритах, реконструктивна урологія, лікування еректильної дисфункції) [5, 31, 47, 112, 119, 167, 209, 196].

В науковій літературі зустрічаються публікації щодо ефективності застосування локальних інтрагастральних ін'єкцій плазми, збагаченої тромбоцитами при лікуванні виразок шлунка, які довго не загоюються [243, 244, 245, 246].

Застосування локальних ін'єкцій плазми, збагаченої тромбоцитами в естетичній медицині, зокрема, у пластичній хірургії, косметології та трихології дозволило доповнити арсенал лікарів методикою покращення обмінних процесів у шкірі, лікування рубців, зменшення випадіння волосся та покращення його структури [7, 18, 36, 71, 83, 87, 137, 145].

#### **1.4.2. Можливості застосування плазми, збагаченої тромбоцитами для покращення функціонального стану яєчників**

Протягом терміну виконання даної наукової роботи, а саме її експериментальної частини, присвяченої інтраоваріальному введенню плазми, збагаченої тромбоцитами при хіміоіндукованій недостатності яєчників, у фаховій літературі почали з'являтися повідомлення про можливість та ефективність клінічного використання аналогічної методики в лікуванні патологічних станів, асоційованих із недостатністю функції яєчників.

На даний момент існує зовсім небагато досліджень, присвячених застосуванню даної методики при низькому оваріальному резерві [98, 132, 155, 163, 189, 192], проте жодне із них не є рандомізованим та плацебо-контрольованим, а загальна кількість пацієнток у кожному із досліджень невелика. Покращення маркерів оваріального резерву (збільшення рівнів антимюллерового гормону у сироватці крові, та/або кількості антральних фолікулів, та/або зниження рівнів фолікулостимулюючого гормону у сироватці крові) мало місце у всіх дослідженнях, крім роботи Singh та співавторів [192], які не продемонстрували покращення показників. Значне збільшення частоти виникнення вагітності було продемонстровано у

дослідженнях, проведених Mello та співавторами [132] і Petryk та співавторами [163].

Серед досліджень, присвячених вивченню ефективності інтраоваріальних ін'єкцій плазми, збагаченої тромбоцитами у пацієток із слабкою відповіддю яєчників на стимуляцію [4, 64, 181] також не було знайдено жодного рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження. Всі три дослідження включали загалом 41 пацієтку. У всіх випадках було продемонстровано покращенням відповіді яєчників на стимуляцію.

На момент написання огляду літератури було знайдено 8 досліджень, присвячених застосуванню плазми, збагаченої тромбоцитами у пацієток із передчасною недостатністю яєчників [4, 20, 34, 59, 94, 93, 155, 182]. Дослідження загалом включали 373 і також не були рандомізованим та плацебо-контрольованим. У більшості досліджень не оцінювалися такі характеристики, як клінічна частота вагітності, частота викиднів та частота живонародження.

Дослідження Sakiroglu та співавторів [34] виявили, що жінки, у яких на момент виконання маніпуляції були відсутні антральні фолікули, рідше реагували на лікування порівняно з тими, хто мав один або два антральні фолікули. Аналогічно жінки з найнижчим квантилем показників сироваткового антимюллерового гормону та найвищим квантилем рівнів сироватковим фолікулостимулюючого гормону мали меншу ймовірність відповіді на запропоноване лікування. Автори прийшли до висновків, що плазма, збагачена тромбоцитами може допомогти активувати існуючі преантральні та/або ранні антральні фолікули, а також і що кількість фолікулів, що залишилися в яєчниках жінок з передчасною недостатністю яєчників, ймовірно, визначає ступінь їх реакції на запропоноване лікування.

Дослідження Varad та співавторів [20] включало 2 групи пацієток. Першу групу складали пацієтки із передчасною недостатністю яєчників (аменорея та рівні FSH  $> 40,0$  мМО/мл, однак у пацієток спорадично спостерігалися менструації та у деяких випадках наставала спонтанна

вагітність). Другу групу склали пацієнтки із прихованою первинною недостатністю яєчників (більш легка форма недостатності яєчників, що характеризується аномально високим рівнем FSH ( $\leq 40,0$  мМО/мл) і аномально низьким рівнем АМН). Жінкам обох груп виконували інтраоваріальні ін'єкції плазми, збагаченої тромбоцитами. У першій групі не було виявлено змін рівнів E2 або FSH протягом 60 днів, хоча у 20% пацієнток мав місце ріст фолікулів при ультразвуковому дослідженні. У пацієнток другої групи спостерігалось значне падіння рівнів сироваткового E2 та підвищення рівнів сироваткового FSH протягом перших 30 днів, хоча надалі мала місце зворотна тенденція із статистичною достовірністю відмінностей у рівнях досліджуваних гормонів.

У дослідженні Aflatoonian та співавторів [4], в якому приймали участь 9 пацієнток із передчасною недостатністю яєчників суттєвої різниці у рівнях сироваткового фолікулостимулюючого або лютеїнізуючого гормонів до та після маніпуляції виявлено не було.

В той же час нами не було знайдено жодного дослідження, присвяченого вивченню можливості та ефективності інтраоваріальних ін'єкцій плазми, збагаченої тромбоцитами у пацієнток із хіміоіндукованою передчасною недостатністю яєчників.

Загалом, проблема раку молочної залози, його лікування та ускладнень є надзвичайно актуальною. Проаналізовані літературні дані демонструють широке розповсюдження хіміоіндукованої передчасної недостатності яєчників у контингенті жінок, що отримували хіміотерапію, як компонент лікування основного захворювання. Звісно, стимуляція функції яєчників у пацієнток із гормон-залежним раком молочної залози, навіть у випадку розвитку стійкої ремісії, є питанням неоднозначним і дискусійним. Проте, враховуючи, що частка гормон-незалежного раку складає близько 20-30%, а більшість жінок у даному контингенті знаходяться у репродуктивному віці, пошук безпечних, бажано біологічних, способів стимуляції функції яєчників є надзвичайно актуальним.

В той же час перші дослідження із застосування плазми, збагаченої тромбоцитами у пацієнок із передчасною недостатністю яєчників іншого генезу демонструють досить обнадійливі результати.

Враховуючи особливий статус пацієнок із раком молочної залози, генез передчасної недостатності яєчників та можливі ризики розвитку рецидиву та поширення первинного захворювання, для оцінки можливості та ефективності застосування плазми, збагаченої тромбоцитами для стимуляції функції яєчників нами було вирішено перш за все провести ретельно сплановане експериментальне дослідження.

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 2.1. Матеріали та методи клінічної частини дослідження

Проспективне дослідження проводилося на кафедрі акушерства і гінекології №1 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова на базі Подільського регіонального центру онкології.

Дослідження проводилося з дозволу Комітету з біоетики Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова та не суперечило основним біоетичним нормам Гельсінської декларації прийнятої Генеральною асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1977 рік), відповідним положенням ВООЗ, Міжнародної ради медичних наукових товариств, Міжнародному кодексу медичної етики (1983 рік).

Протягом 2015-2017 років у Подільському регіональному центрі онкології було проліковано 2173 пацієнтки із злоякісними новоутвореннями молочної залози.

Нами було проведено детальний аналіз характеристик даного контингенту пацієток із вивченням вікової структури, класифікації злоякісних новоутворень молочної відповідно до МКХ-10, структури супутніх новоутворень, стадії онкопроцесу на момент виявлення захворювання, наявності та локалізації метастатичного поширення процесу, структури проведених лікувальних заходів.

В подальшому, серед усього досліджуваного контингенту пацієток із злоякісними новоутвореннями молочної залози, нами було виділено та проаналізовано дані 1504 пацієток, яким проводилися курси хіміотерапії, як складова комплексного лікування захворювання.

Аналогічного до аналізу всього досліджуваного контингенту пацієток, вивчали вікову структуру, класифікацію злоякісних новоутворень молочної



відповідно до МКХ-10, структуру супутніх новоутворень, стадію онкопроцесу на момент виявлення захворювання, наявність та локалізацію метастатичного поширення процесу, структуру проведених лікувальних заходів.

У досліджуваному континенті загальна кількість жінок репродуктивного віку становила 536 (24,7%) осіб. Із них 433 (19,9% від загальної кількості) жінки отримували хіміотерапію, як компонент комплексного лікування з приводу злоякісного новоутворення молочної залози.

Вік 40-45 років є періодом менопаузального переходу, коли відбувається природне згасання функції яєчників. Враховуючи цей факт, а також те, що відповідно до мети та завдань дослідження заплановане спостереження повинно було тривати 3 роки, для подальшого дослідження було вирішено створити вибірку пацієнток віком 15-36 років.

Протягом досліджуваного періоду було відібрано 75 пацієнток (23 у 2015 році, 21 у 2016 році та 31 у 2017 році), відповідали вищенаведеним критеріям. Проте, у даній вибірці були присутні жінки як із гормон-залежним, так із гормон-незалежним раком молочної залози.

При гормон-залежному раку молочної залози часто застосовують гормоносупресію, що кардинально змінює гормональний фон пацієнток. Тому, нами було вирішено досліджувати цільовий контингент жінок із гормон-незалежним раком молочної залози. Таких жінок у досліджуваному контингенті було 32 (13 у 2015 році, 12 у 2016 році та 7 у 2017 році) і їх було включено до основної групи.

Відповідно до мети та завдань дослідження вивчали репродуктивне здоров'я пацієнток до проведення хіміотерапії, а також через один, два та три роки після завершення хіміотерапії.

Вивчали розвиток та характер порушень менструального циклу, планування та перебіг вагітності. Крім того, вивчали морфофункціональний стан яєчників. Для цього визначали рівні антимюллерового гормону (АМН), естрадіолу (Е2) та фолікулостимулюючого гормону (FSH) шляхом імуноферментного аналізу із використанням наборів Human anti-Mullerian

hormone (AMH) ELISA kit (CSB-E12756h), Human Estradiol, E2 ELISA Kit (CSB-E05108h) та Human follicle-stimulating hormone, FSH ELISA Kit (CSB-E06867h) виробництва компанії CUSABIO (Китай).

Рівні антимюллерового та фолікулостимулюючого гормонів визначали на 3-5 добу менструального циклу, естрадіолу – на 5-7 добу менструального циклу.

Ультразвукове дослідження яєчників проводили на 2-3 добу менструального циклу на апараті компанії Toshiba (Японія). Визначали об'єм яєчників та кількість антральних фолікулів.

Для визначення референтних значень досліджуваних показників аналогічні дослідження одноразово проводилися в умовно здорових жінок репродуктивного віку, які склали контрольну групу (n=32).

## **2.2. Матеріали та методи експериментальної частини дослідження**

Експериментальне дослідження проводилося на базі віварію Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова.

Всі дослідження виконували згідно “Положення про використання тварин в біомедичних дослідженнях” з дозволу комітету з біоетики та у відповідності до положень Директива 2010/63/EU Європейського парламенту та Ради Європейського Союзу від 22 вересня 2010 року “Про захист тварин, що використовуються в наукових цілях”.

У дослідження були включені 210 статевозрілих самок щурів лінії Wistar віком до 1 року та вагою від 160,0 до 223,0 грам ( $190,01 \pm 14,57$  грам), 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.

Так як, за результатами клінічної частини дослідження було встановлено, що у досліджуваному контингенті пацієнток в більшості випадків (43,31%) призначалися САФ схему хіміотерапії (Циклофосфамід +

Доксорубіцин + 5-Фторурацил), то в експериментальній частині було вирішено проводити дослідження саме цієї схеми та її компонентів.

Дослідження складалося із двох серій експериментів.

Метою першої серії експериментів було вивчити динаміку змін основних маркерів оваріального резерву при застосуванні САФ схеми хіміотерапії та її компонентів.

Щурів було випадковим чином розподілено на 5 груп.

Контрольну групу склали 5 інтактних щурів, у яких дослідження основних маркерів оваріального резерву проводили з метою визначення референтних значень досліджуваних показників.

Групу 5-FU склали 40 щурів, яким проводили серійне введення 5-Фторурацилу у дозі 83,7 мг/кг.

Групу Dox склали 40 щурів, яким проводили серійне введення Доксорубіцину у дозі 8,37 мг/кг.

Групу Cy склали 40 щурів, яким проводили серійне введення Циклофосфаміду у дозі 83,7 мг/кг.

Групу САФ склали 85 щурів, яким проводили серійне введення комбінації Циклофосфамід + Доксорубіцин + 5-Фторурацил у вищевказаних дозах.

Перерахунок людських доз препаратів здійснювали за методикою, запропонованою Anoop V. Nair та Shery Jacob [143].

Всі препарати вводили інтраперитонеально, що відповідає внутрішньовенному введенню препаратів у людей. Загалом проводили 4 курси хіміотерапії з інтервалом 3 тижні.

Відповідно до мети дослідження, для вивчення динаміки змін гормонального статусу самок щурів при серійному введенні запропонованих препаратів, визначали рівні антимюллерового гормону (АМН), естрадіолу (E2) та фолікулостимулюючого гормону (FSH).

Після кожного курсу хіміотерапії двічі вивчали гормональний статус піддослідних тварин: під час першого проєструсу після проведеного курсу

(для визначення гострої оваріальної токсичності введених препаратів) 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 із кожної групи.

Всі дослідження рівнів гормонів проводили у фазі проєструсу. Визначення фази менструального циклу проводили шляхом мікроскопії мазків із піхви піддослідних тварин відповідно до критеріїв, описаних Fu X.-Y. та співавторами [70].

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).

Крім того, відповідно до мети дослідження, також вивчали динаміку морфологічних змін яєчників самок щурів при серійному введенні запропонованих препаратів.

Морфологічне дослідження проводили двічі – під час останнього проєструсу після 2 курсу хіміотерапії та під час останнього проєструсу після 4 курсу хіміотерапії (інтервал 3 тижні після курсу). В контрольній групі морфологічне дослідження проводили одноразово.

Після забору крові для дослідження рівнів гормонів, щурам виконували серединну лапаротомію та видаляли яєчники. Після видалення яєчники зважували з наступною фіксацією їх у 10% розчині нейтрального формаліну. Після фіксації протягом 3 діб, препарати яєчників готували за стандартною методикою. Парафінові зрізи товщиною 5-7 мкм фарбували гематоксиліном та еозином. Мікроскопію та фотографування гістологічних препаратів проводили за допомогою світлового мікроскопа OLIMPUS BX 41 при збільшеннях в 40, 100, 200, 400 та 1000 разів. При мікроскопії оцінювали стан тканини яєчників, наявність та характер патологічних і компенсаторно-

приспосувальних змін у них. Отримували та обробляли знімки, проводили морфометрію та статистичну обробку за допомогою програми «Quick PHOTO MICRO 2.3». Гістоморфометрично визначали: кількість і діаметр преантральних і антральних фолікулів. Крім того, визначали поперечні розміри яєчника та товщину коркового і мозкового шару яєчників для наступного визначення загального об'єму яєчника, а також об'ємів його коркового і мозкового шарів.

Метою другої серії експериментів було вивчити динаміку змін основних маркерів оваріального резерву після САФ схеми хіміотерапії при застосуванні плазми, збагаченої тромбоцитами.

Дослідження проводили на 45 щурах, які залишилися в групі САФ після проведення першої серії експериментів.

Щурів було випадковим чином розподілено на 3 групи – по 15 в кожній групі.

Щурам групи САФ не виконували жодних маніпуляцій і лише спостерігали за динамікою змін основних маркерів оваріального резерву після проведення хіміотерапії.

Щурам групи САФ + 0,9% NaCl (sham група) виконували локальне інтра- та периоваріальне введення 0,9% NaCl об'ємом 0,1 мл на кожен яєчник.

Щурам групи САФ + PRP виконували локальне інтра- та периоваріальне введення плазми збагаченої тромбоцитами об'ємом 0,1 мл на кожен яєчник.

Для введення препаратів у другій та третій групах, щурам під кетаміновим наркозом із розрахунку 0,22 мл кетаміну на 100 грам маси тіла піддослідної тварини виконували середньо-серединну лапаротомію. В операційну рану виводили матку з придатками. Весь об'єм препарату вводили інсуліновим шприцом із голкою 32g довжиною 4 мм у 4 точках (дві периоваріально поруч із протилежними полюсами та дві інтраоваріально по передній та задній поверхні), розподіляючи його рівномірно між ними. Після цього дану маніпуляцію повторювали ще двічі з інтервалом в 1 тиждень між процедурами.

Приготування плазми, збагаченої тромбоцитами виконували за методикою Petrushenko V.V. та співавторів [162].

Дослідження рівнів досліджуваних гормонів проводили у фазі проеструсу циклу, найближчого до наступного введення препарату, а також через два тижні після останнього введення препарату. Під час останнього забору крові також проводили забір яєчників для морфологічного дослідження.

Забір крові та яєчників, а також дослідження гормонального статусу та морфологічне дослідження проводили аналогічно до методик, описаних у першій серії експериментів.

### **2.3. Методи статистичної обробки результатів проведених досліджень**

Одержані дані піддавалися обробці за допомогою пакету статистичних програм SPSS 20.0 for Windows. Дані, отримані при виконанні досліджень, вводилися у спеціальні таблиці та, в подальшому, піддавалися автоматичному аналізу.

Для всіх показників обчислювалися середні арифметичні величини та стандартні відхилення.

Достовірність відмінностей параметричних величин із нормальним розподілом оцінювали за допомогою t-критерію Стьюдента. Якщо величина t-критерію дорівнює 2,0 та більше, то можна стверджувати, що різниця показників не випадкова, залежить від певної причини, імовірність помилки виявити неіснуючі відмінності не перевищує 5% ( $p < 0,05$ ).

При необхідності порівняння даних у більше ніж двох групах використовували дисперсний аналіз (ANOVA), якщо групи були незалежними, та дисперсійний аналіз із повторними вимірюваннями (Repeated Measures ANOVA), якщо групи були залежними.

Достовірність відмінностей непараметричних величин у великих групах оцінювали за допомогою критерію  $\chi^2$ . У невеликих групах або у випадку, коли окремі частоти були в проміжку від 6 до 20 включно, для оцінки достовірності використовували критерій  $\chi^2$  з поправкою Йетса на безперервність. У випадку порівняння груп із кількістю спостережень меншою ніж 20, або у випадку, коли окремі частоти були меншими або дорівнювали 5, для оцінки достовірності використовували точний двосторонній критерій Фішера.

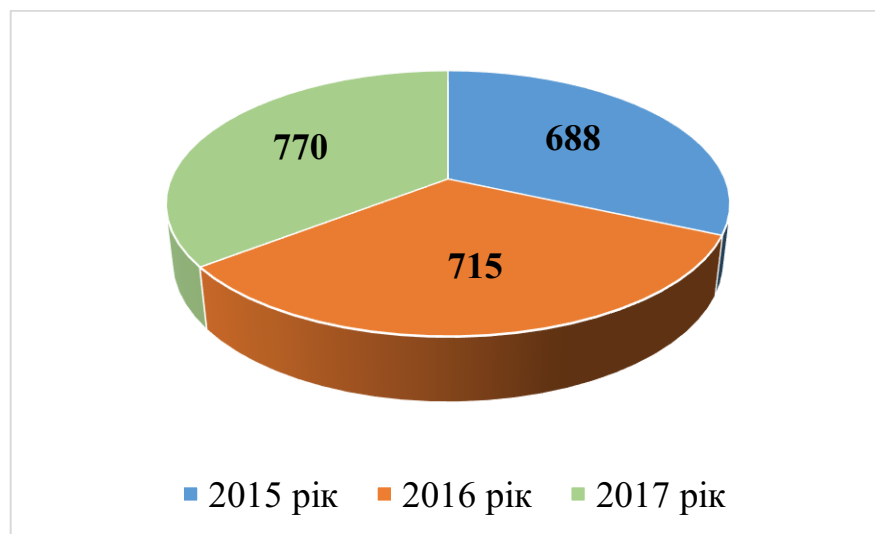
### РОЗДІЛ 3

## ВІКОВІ, АНАМНЕСТИЧНІ ТА КЛІНІКО-ТЕРАПЕВТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПАЦІЄНТОК ЗІ ЗЛОЯКІСНИМИ НОВОУТВОРЕННЯМИ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

### 3.1. Вікові, анамнестичні та клініко-терапевтичні особливості досліджуваного контингенту пацієнток

Нами було проаналізовано дані 2173 пацієнток із злоякісними новоутвореннями молочної залози.

Розподіл пацієнток відповідно до року діагностики злоякісного новоутворення наведено на рисунку 3.1.



**Рис. 3.1.** Розподіл пацієнток відповідно до року діагностики злоякісного новоутворення

Як видно із діаграми (рис. 3.1), у досліджуваному контингенті із року в рік мало місце збільшення кількості пацієнток із злоякісними новоутвореннями молочної залози. Так, приріст кількості випадків злоякісних новоутворень у 2016 році відносно 2015 року становив 3,92%. У 2017 році приріст даного показника відносно 2016 року склав 7,69%.



Розподіл пацієток досліджуваного контингенту відповідно до вікових груп класифікації ВООЗ наведено у таблиці 3.1.

*Таблиця 3.1*

**Розподіл пацієток досліджуваного контингенту відповідно до вікових груп класифікації ВООЗ**

Вікові групи	Кількість пацієток			
	2015 рік	2016 рік	2017 рік	Всього
Молодий вік (18-44 роки)	94 (13,66%)	105 (14,69%)	118 (15,32%)	317 (14,59%)
Середній вік (45-59 років)	270 (39,24%)	270 (37,76%)	284 (36,88%)	824 (37,92%)
Похилий вік (60-74 роки)	266 (38,66%)	295 (41,26%)	303 (39,35%)	864 (39,76%)
Старечий вік (75-89 років)	58 (8,43%)	45 (6,29%)	63 (8,18%)	166 (7,64%)
Довгожителі (90 та більше років)	0 (0%)	0 (0%)	2 (0,26%)	2 (0,09%)
Всього	688	715	770	2173

Як видно із таблиці 3.1, переважна кількість пацієток знаходилася у групах середнього (37,92%) та похилого віку (39,76%). Жінки молодого віку склали 14,59%, старечого – 7,64%. Довгожителів було всього 2 (0,09%).

Розподіл пацієток досліджуваного контингенту відповідно до вікових груп, згідно яких класифікують здоров'я осіб жіночої статі (за даними ВООЗ) наведено у таблиці 3.2.

Таблиця 3.2

**Розподіл пацієток відповідно до класифікації здоров'я осіб жіночої статі  
(за даними ВООЗ)**

Вікові групи	Кількість пацієток			
	2015 рік	2016 рік	2017 рік	Всього
Грудний вік та дитинство (0-9 років)	–	–	–	–
Підлітковий вік (10-19 років)	–	–	–	–
Репродуктивний вік (15-49 років)	165 (23,98%)	176 (24,62%)	195 (25,32%)	536 (24,67%)
Зрілий вік (20-59 років)	364 (52,91%)	375 (52,45%)	402 (52,21%)	1141 (52,51%)
Жінки 60 років та старші	324 (47,09%)	340 (47,55%)	368 (47,79%)	1032 (47,49%)
Всього	688	715	770	2173

Відповідно до даної класифікації, переважна більшість жінок (52,51%) знаходилися у групі зрілого віку (20-59 років). Решта жінок (47,49%) знаходилися у групі 60 років і старше. В даній класифікації окремою групою виділяють жінок репродуктивного віку (15-49 років). В нашому дослідженні в репродуктивному віці знаходилися 24,67% жінок.

Загалом, вік пацієток у нашому дослідженні коливався від 24 до 95 років. У 2015 році вікові межі становили 28-88 років, у 2016 році – 24-87 років, у 2017 році – 25-95 років.

Структура захворюваності на злоякісні новоутворення молочної залози у досліджуваному контингенті відповідно до МКХ-10 наведена у таблиці 3.3.

Таблиця 3.3

**Структура захворюваності на злоякісні новоутворення молочної залози у досліджуваному контингенті відповідно до МКХ-10**

Діагноз	Кількість пацієнток			
	2015 рік	2016 рік	2017 рік	Всього
ЗН соска та ареоли (C50.00)	13 (1,89%)	5 (0,7%)	2 (0,26%)	20 (0,92%)
ЗН центральної частини МЗ (C50.10)	54 (7,85%)	70 (9,79%)	81 (10,52%)	205 (9,43%)
ЗН верхньо-внутрішнього квадранта МЗ (C50.20)	85 (12,35%)	103 (14,41%)	102 (13,25%)	290 (13,35%)
ЗН нижньо-внутрішнього квадранта МЗ (C50.30)	41 (5,96%)	30 (4,2%)	45 (5,84%)	116 (5,34%)
ЗН верхньо-зовнішнього квадранта МЗ (C50.40)	363 (52,76%)	342 (47,83%)	362 (47,01%)	1067 (49,1%)
ЗН нижньо-зовнішнього квадранта МЗ (C50.50)	73 (10,61%)	95 (13,29%)	104 (13,51%)	272 (12,52%)
ЗН пахвової задньої частини МЗ (C50.60)	0 (0%)	1 (0,14%)	0 (0%)	1 (0,05%)
ЗН (ураження) МЗ, які виходять за межі однієї і більше вище-зазначених локалізацій (C50.80)	74 (10,76%)	92 (12,87%)	95 (12,34%)	261 (12,01%)
ЗН МЗ, неуточнене (C50.90)	13 (1,89%)	7 (0,98%)	16 (2,08%)	36 (1,66%)
Карцинома in situ МЗ лобулярна (D05.00)	1 (0,15%)	1 (0,14%)	0 (0%)	2 (0,09%)
Карцинома in situ МЗ внутрішньопроотокова (D05.10)	1 (0,15%)	1 (0,14%)	0 (0%)	2 (0,09%)
<b>Всього</b>	<b>718</b>	<b>747</b>	<b>807</b>	<b>2272</b>

Найбільш частою локалізацією ЗН молочної залози у досліджуваному континенті була локалізація у верхньо-зовнішньому квадранті (49,1%). Практично з однаковою частотою зустрічалися локалізації у верхньо-внутрішньому квадранті (13,35%), нижньо-зовнішньому квадранті (12,52%), а також злякисні новоутворення (ураження) молочної залози, які виходять за межі однієї і більше локалізацій (12,01%). Найрідше зустрічалися карцинома *in situ* молочної залози лобулярна (0,09%) та карцинома *in situ* молочної залози внутрішньопротокова (0,09%). У 99 (4,6%) пацієнток мала місце подвійна локалізація пухлини, причому пухлини відрізнялися стадією онкопроцесу.

Аналіз захворюваності на доброякісні та злякисні новоутворення в анамнезі продемонстрував наступне.

Всього попередньо було діагностовано 478 новоутворень різної локалізації. Із новоутворень з локалізацією в молочній залозі мали місце доброякісна дисплазія (N60.) у 102 (21,34%) випадках та доброякісні новоутворення (D24.00) у 55 (11,51%) випадках.

Структура новоутворень із іншою локалізацією була наступною:

- C07.00 Злякисне новоутворення привушної слинної залози – 4;
- C15.80 Злякисне новоутворення (ураження) стравоходу, яке виходить за межі однієї і більше вищезазначених локалізацій – 1;
- C16.00 Злякисне новоутворення кардії шлунка – 1;
- C16.20 Злякисне новоутворення тіла шлунку – 4;
- C16.30 Злякисне новоутворення переддвер'я пілоруса шлунка – 1;
- C18.00 Злякисне новоутворення сліпої кишки – 2;
- C18.20 Злякисне новоутворення висхідної ободової кишки – 3;
- C18.40 Злякисне новоутворення поперечноободової кишки – 3;
- C18.70 Злякисне новоутворення сигмовидної кишки – 5;
- C19.00 Злякисне новоутворення ректосигмоїдного з'єднання – 3;
- C20.00 Злякисне новоутворення прямої кишки – 5;
- C34.10 Злякисне новоутворення верхньої долі бронху або легені – 2;

- C43.50 Злоякісна меланома тулуба – 1;
- C43.60 Злоякісна меланома верхньої кінцівки, включаючи ділянку плечового суглобу – 3;
- C43.70 Злоякісна меланома нижньої кінцівки, включаючи ділянку кульшового суглобу – 2;
- C44.00 Злоякісне новоутворення шкіри губи – 1;
- C44.10 Злоякісне новоутворення шкіри повіки – 1;
- C44.20 Злоякісне новоутворення шкіри вуха та зовнішнього слухового каналу – 1;
- C44.30 Злоякісне новоутворення шкіри інших та неуточнених частин обличчя – 14;
- C44.40 Злоякісне новоутворення шкіри волосистої частини голови та шиї – 1;
- C44.50 Злоякісне новоутворення шкіри тулуба – 2;
- C49.10 Злоякісне новоутворення сполучної та м'якої тканини верхньої кінцівки, включаючи верхню ділянку грудної клітки (плече) – 1;
- C51.00 Злоякісне новоутворення великої соромітної губи – 2;
- C51.80 Злоякісне новоутворення (ураження) вульви, які виходять за межі однієї і більше вищевказаних локалізацій – 1;
- C53.00 Злоякісне новоутворення внутрішньої частини каналу шийки матки – 2;
- C53.10 Злоякісне новоутворення зовнішньої частини каналу шийки матки – 7;
- C53.80 Злоякісне новоутворення (ураження) шийки матки, які виходять за межі однієї і більше вищезгаданих локалізацій – 4;
- C54.10 Злоякісне новоутворення ендометрію – 43;
- C54.20 Злоякісне новоутворення міометрію – 2;
- C54.90 Злоякісне новоутворення тіла матки, неуточнене – 2;
- C55.00 Злоякісне новоутворення матки, неуточненої локалізації – 1;

- C56.00 Злоякісне новоутворення яєчника – 15;
- C64.00 Злоякісне новоутворення нирки, за винятком ниркової миски – 3;
- C67.20 Злоякісне новоутворення бокової стінки сечового міхура – 1;
- C67.80 Злоякісне новоутворення (ураження) сечового міхура, які виходять за межі однієї і більше вищезазначених локалізацій – 2;
- C71.10 Злоякісне новоутворення лобової долі головного мозку – 2;
- C73.00 Злоякісне новоутворення щитовидної залози – 7;
- C81.20 Хвороба Ходжкіна, змішано-клітинний варіант – 1;
- C81.30 Хвороба Ходжкіна, лімфоцитарне виснаження – 1;
- C81.90 Хвороба Ходжкіна, неуточнена – 1;
- C83.30 Неходжкінська лімфома великоклітинна (дифузна) – 1;
- C85.70 Інші уточнені типи неходжкінської лімфоми – 1;
- C90.00 Множинна мієлома – 1;
- D06.10 Карцинома *in situ* екзоцервікальної зони шийки матки – 2;
- D07.00 Карцинома *in situ* ендометрію – 1;
- D11. Доброякісне новоутворення великих слинних залоз – 1;
- D12. Доброякісне новоутворення ободової кишки, прямої кишки, ануса та анального каналу – 1;
- D13. Доброякісне новоутворення інших та неточно визначених органів травлення – 4;
- D17. Доброякісне новоутворення жирової тканини – 30;
- D18.00 Гемангіома та лімфангіома будь-якої локалізації – 6;
- D21. Інші доброякісні новоутворення сполучної та інших м'яких тканин – 1;
- D22. Меланоформний невус – 3;
- D23. Інші доброякісні новоутворення шкіри – 7;
- D25. Лейоміома матки – 83;
- D26. Інші доброякісні новоутворення матки – 5;
- D27.00 Доброякісне новоутворення яєчника – 4;

- D28. Доброякісне новоутворення інших та неуточнених жіночих статевих органів – 1;
- D30. Доброякісне новоутворення сечових органів – 2;
- D34.00 Доброякісне новоутворення щитовидної залози – 7;
- D39.10 Новоутворення невизначеного або невідомого характеру яєчника – 1;
- D44.00 Новоутворення невизначеного або невідомого характеру щитовидної залози – 1.

В переважній більшості випадків злоякісні новоутворення молочної залози діагностувалися при маніфестації захворювання. Діагностика пухлин на початкових стадіях, коли симптоми захворювання ще не проявлялися, відбувалася переважно за рахунок профільного обстеження при профілактичних оглядах.

Розподіл злоякісних новоутворень в залежності від стадії онкопроцесу наведено в таблиці 3.4.

*Таблиця 3.4*

**Стадія онкопроцесу на момент встановлення діагнозу**

Стадія онкопроцесу	Кількість пацієнток			
	2015 рік	2016 рік	2017 рік	Всього
0	2 (0,28%)	2 (0,27%)	0 (0%)	4 (0,18%)
1	208 (28,97%)	187 (25,03%)	217 (26,89%)	612 (26,94%)
2A	197 (27,44%)	229 (30,66%)	242 (29,99%)	668 (29,4%)
2B	178 (24,79%)	184 (24,63%)	187 (23,17%)	549 (24,16%)
3A	45 (6,27%)	36 (4,82%)	39 (4,83%)	120 (5,28%)
3B	41 (5,71%)	52 (6,96%)	49 (6,07%)	142 (6,25%)
3C	11 (1,53%)	11 (1,47%)	14 (1,73%)	36 (1,58%)
4	36 (5,01%)	46 (6,16%)	59 (7,31%)	141 (6,21%)
Всього	718	747	807	2272

Найбільш часто злякисні новоутворення молочної залози діагностувалися в стадіях 1 (26,94%), 2А (29,4%) та 2В (24,16%), найрідше – в стадії 0 (0,18%). Діагностування пухлини в стадії 4 мало місце в 141 (6,21%) випадку. Переважна кількість пацієнок, яким було діагностовано пухлини на пізніх стадіях були старше 60 років, проживали у віддалених та не мали доступу до висококваліфікованої медичної допомоги. Великий відсоток діагностування злякисних новоутворень молочної залози на ранніх стадіях досягався, переважно, за рахунок широкого впровадження профілактичних оглядів та скринінгових методик виявлення захворювання, а також санітарно-просвітницької роботи із групами ризику.

Аналіз даних пацієнок дозволив встановити структуру метастазування в досліджуваному контингенті (таблиця 3.5). У пацієнок мало місце як регіонарне, так і віддалене метастазування, які поєднувалися на пізніх стадіях захворювання.

Таблиця 3.5

#### Локалізація діагностованих метастазів у досліджуваному контингенті

Метастазування	Кількість пацієнок			
	2015 рік	2016 рік	2017 рік	Всього
<b>Регіонарні метастази</b>				
Л/в надключичні	11	6	15	32
Л/в підключичні	6	2	5	13
Л/в підключично-пахвової області	2	1	2	5
Л/в пахвові	236	283	243	762
Шкіра МЗ	5	6	6	17
<b>Всього регіонарних метастазів</b>	260 (35,09%)	298 (33,67%)	271 (33,96%)	829 (34,2%)



Продовження табл. 3.5

<b>Віддалені метастази</b>				
Л/в внутрішньогрудні	4	1	1	6
Л/в медіастінальні	9	10	8	27
Л/в глибокі шийні	3	5	3	11
Л/в парааортальні	3	1	–	4
Л/в (інша локалізація)	9	9	10	28
Легені	29	38	46	113
Плевра	25	26	23	74
Середостіння	1	3	–	4
Печінка	21	35	30	86
Головний мозок	1	10	7	18
Шкіра грудної клітки	11	23	14	48
Шкіра (інша локалізація)	4	10	5	19
М'які тканини грудної клітки	10	4	17	31
Кістки грудної клітки (груди, ребра)	14	6	9	29
Хребет	30	39	36	105
Кістки (крім грудної клітки та хребта)	30	47	25	102
Інша локалізація	17	22	22	61
<b>Всього віддалених метастазів</b>	481 (64,91%)	587 (66,33%)	527 (66,04%)	1595 (65,8%)
<b>Всього метастазів</b>	741	885	798	2424

Загальна кількість діагностованих метастазів становила 2424 випадки.

Регіонарні метастази склали 34,2% від усіх випадків метастазування. Найчастішою локалізацією регіонарних метастазів були пахвові лімфатичні вузли, які зустрічалися у 91,92% випадків. Найрідше регіонарні метастази

діагностувалися у підключичних лімфатичних вузлах та лімфатичних вузлах підключично-пахвової області, а також у шкірі молочної залози.

Щодо віддаленого метастазування, то частіше за інші локалізації, зустрічалися метастази у легені – 113 випадків, хребет (переважно грудний та поперековий відділи) – 105 випадків та кістки (крім грудної клітки та хребта) – 102 випадки. Найрідшими локалізаціями віддалених метастазів були внутрішньогрудні, глибокі шийні та парааортальні лімфатичні вузли, середостіння, головний мозок, шкіра (крім шкіри молочної залози).

Таблиця 3.6

**Структура лікувальних заходів, проведених у досліджуваному контингенті**

Вид лікування	Кількість пацієнок			
	2015 рік	2016 рік	2017 рік	Всього
Хірургічне лікування (як з приводу пухлини МЗ, так і з приводу метастазів у регіонарні лімфатичні вузли, шкіру, плевру тощо)	574	569	642	1785
Хіміотерапія	1254	1246	1328	3828
Променева терапія	268	228	283	779
Гормонотерапія	14	21	50	85
Імунотерапія	–	1	–	1
Неспецифічна медикаментозна терапія	16	4	18	38
Відмова від лікування	13	10	6	29

Пацієнтки із досліджуваного контингенту отримували лікування відповідно до чинних Стандартів та Протоколів. За винятком випадків

часткової або повної відмови від медичної допомоги, лікування носило комплексний характер та поєднувало в собі різні підходи та методи (таблиця 3.6). Серед усіх пацієток протягом досліджуваного періоду повністю відмовилися від лікування 29 жінок.

Хірургічні втручання, як з приводу пухлини молочної залози, так із приводу регіонарних та/або віддалених метастазів були проведені у 1785 випадках (таблиця 3.7).

Пацієткам із досліджуваного контингенту найчастіше виконувалися радикальні оперативні втручання такі, як мастектомія по Мадену (827 втручань) та радикальна квадрантектomia (415 втручань). Секторальна резекція була виконана 85 пацієткам, ампутація молочної залози – 56 пацієткам, підшкірна ампутація молочної залози – 33 пацієткам. Інші методики оперативних втручань застосовувалися вкрай рідко та наведені у таблиці 3.7. Оперативні втручання поза молочною залозою були виконані 308 пацієткам.

Таблиця 3.7

**Структура оперативних втручань, що були виконані пацієткам із злоякісними новоутвореннями молочної залози**

Вид оперативного втручання	Кількість пацієток			
	2015 рік	2016 рік	2017 рік	Всього
Ампутація МЗ	19 (3,31%)	27 (4,75%)	10 (1,56%)	56 (3,14%)
Ампутація МЗ підшкірна	4 (0,7%)	7 (1,23%)	22 (3,43%)	33 (1,85%)
Гемірезекція МЗ	10 (1,74%)	6 (1,05%)	5 (0,78%)	21 (1,18%)
Квадрантектomia	3 (0,52%)	2 (0,35%)	5 (0,78%)	10 (0,56%)
Квадрантектomia радикальна	151 (26,31%)	117 (20,56%)	147 (22,9%)	415 (23,25%)
Мастектомія	0 (0%)	5 (0,88%)	2 (0,31%)	7 (0,39%)

Продовження табл. 3.7

Мастектомія по Мадену	258 (44,95%)	264 (46,4%)	305 (47,51%)	827 (46,33%)
Мастектомія по Холстеду	0 (0%)	2 (0,35%)	1 (0,16%)	3 (0,17%)
Резекція	0 (0%)	1 (0,18%)	0 (0%)	1 (0,06%)
Секторальна резекція	25 (4,36%)	36 (6,33%)	24 (3,74%)	85 (4,76%)
Екстирпація МЗ	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,16%)	1 (0,06%)
Видалення пухлини	3 (0,52%)	3 (0,53%)	4 (0,62%)	10 (0,56%)
Видалення пухлини при локалізації на шкірі МЗ	2 (0,35%)	3 (0,53%)	3 (0,47%)	8 (0,45%)
Оперативні втручання поза МЗ	99 (17,25%)	96 (16,87%)	113 (17,6%)	308 (17,25%)
Всього	574	569	642	1785

Загалом хіміотерапія була призначена у обсязі 3828 курсів із застосуванням різних терапевтичних схем, заснованих на клінічних даних, а також даних патоморфологічного та імуногістохімічного досліджень. Дані щодо хіміотерапії більш детально наведені у підрозділі 3.2.

Променеву терапію отримали 779 пацієнток. Доза опромінення знаходилася в межах від 2 до 80 Гр та корегувалася в кожному конкретному випадку. Ділянки опромінення наведені в таблиці 3.8.

Найчастіше виконували опромінення грудної стінки (456 випадків) та молочної залози (184 випадки). Значно рідше проводили опромінення пахвових лімфатичних вузлів (36 пацієнток) та шкіри грудної клітки (25 пацієнток). Такі локалізації, як шкіра молочної залози, надключичні або підключичні лімфатичні вузли, а також лімфатичні вузли підключично-

пахвової області та розташовані вище діафрагми опромінювалися у поодиноких випадках.

Таблиця 3.8

## Ділянки опромінення при проведенні променевої терапії

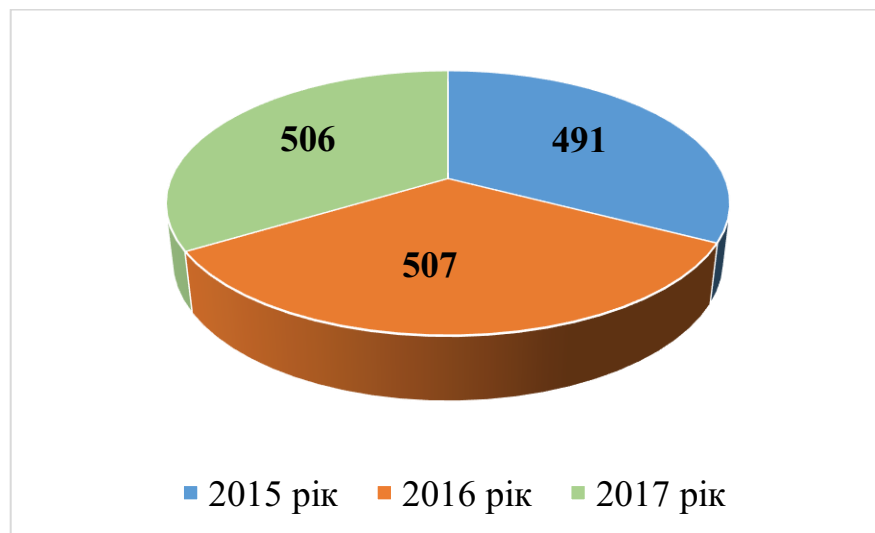
Зона опромінення	Кількість пацієнток			
	2015 рік	2016 рік	2017 рік	Всього
Молочна залоза	75 (27,99%)	47 (20,61%)	62 (21,91%)	184 (23,62%)
Шкіра МЗ	1 (0,37%)	2 (0,88%)	0 (0%)	3 (0,39%)
Грудна стінка	138 (51,49%)	138 (60,53%)	180 (63,6%)	456 (58,54%)
Шкіра грудної стінки	15 (5,6%)	5 (2,19%)	5 (1,77%)	25 (3,21%)
Л/в надключичні	4 (1,49%)	0 (0%)	4 (1,41%)	8 (1,03%)
Л/в підключичні	0 (0%)	1 (0,44%)	1 (0,35%)	2 (0,26%)
Л/в підключично-пахвової області	3 (1,12%)	1 (0,44%)	3 (1,06%)	7 (0,9%)
Л/в пахвові	15 (5,6%)	11 (4,82%)	10 (3,53%)	36 (4,62%)
Л/в вище діафрагми	2 (0,75%)	1 (0,44%)	0 (0%)	3 (0,39%)
Інша локалізація	15 (5,6%)	22 (9,65%)	18 (6,36%)	55 (7,06%)
Всього	268	228	283	779

Протягом досліджуваного періоду гормонотерапія була застосована у 85 випадках, неспецифічна медикаментозна терапія – у 38 випадках, імунотерапія – в 1 випадку.

### 3.2. Вікові, анамнестичні та клініко-терапевтичні особливості контингенту пацієнок, які отримували хіміотерапію

Серед усього досліджуваного контингенту пацієнок (2173 жінки) із злякисними новоутвореннями молочної залози, нами було виділено та проаналізовано дані 1504 пацієнок, яким проводилися курси хіміотерапії, як складова комплексного лікування захворювання.

Розподіл пацієнок, які отримували хіміотерапію, відповідно до року діагностики злякисного новоутворення наведено на рисунку 3.2.



**Рис. 3.2.** Розподіл пацієнок, які отримували хіміотерапію, відповідно до року діагностики злякисного новоутворення

Як видно із діаграми (рис. 3.2), у досліджуваній вибірці кількість випадків застосування хіміотерапії у 2016 та 2017 роках практично не відрізнялася, проте була незначно більшою у порівнянні із 2015 роком.

Розподіл пацієнок, які отримували хіміотерапію, відповідно до вікових груп класифікації ВООЗ наведено у таблиці 3.9.

Таблиця 3.9

**Розподіл пацієток, які отримували хіміотерапію, відповідно до вікових груп класифікації ВООЗ**

Вікові групи	Кількість пацієток			
	2015 рік	2016 рік	2017 рік	Всього
Молодий вік (18-44 роки)	77 (15,68%)	86 (16,96%)	95 (18,77%)	258 (17,15%)
Середній вік (45-59 років)	223 (45,42%)	211 (41,62%)	208 (41,11%)	642 (42,69%)
Похилий вік (60-74 роки)	177 (36,05%)	203 (40,04%)	189 (37,35%)	569 (37,83%)
Старечий вік (75-89 років)	14 (2,85%)	7 (1,38%)	14 (2,77%)	35 (2,33%)
Довгожителі (90 та більше років)	–	–	–	–
Всього	491	507	506	1504

Як видно із таблиці 3.1, переважна кількість пацієток знаходилася у групах середнього (42,69%) та похилого віку (37,83%). Жінки молодого віку склали 17,15%, старечого – 2,33%. Довгожителів у даній вибірці не було.

Розподіл пацієток, які отримували хіміотерапію, відповідно до вікових груп, згідно яких класифікують здоров'я осіб жіночої статі (за даними ВООЗ) наведено у таблиці 3.10.

Відповідно до даної класифікації, переважна більшість жінок (59,84%) знаходилися у групі зрілого віку (20-59 років). Решта жінок (40,16%) знаходилися у групі 60 років і старше. Жінок репродуктивного віку (15-49 років) було 433 (28,79%).

Таблиця 3.10

**Розподіл пацієток, які отримували хіміотерапію, відповідно до класифікації здоров'я осіб жіночої статі (за даними ВООЗ)**

Вікові групи	Кількість пацієток			
	2015 рік	2016 рік	2017 рік	Всього
Грудний вік та дитинство (0-9 років)	–	–	–	–
Підлітковий вік (10-19 років)	–	–	–	–
Репродуктивний вік (15-49 років)	139 (28,31%)	140 (27,61%)	154 (30,43%)	433 (28,79%)
Зрілий вік (20-59 років)	300 (61,1%)	297 (58,58%)	303 (59,88%)	900 (59,84%)
Жінки 60 років та старші	191 (38,9%)	210 (41,42%)	203 (40,12%)	604 (40,16%)
Всього	491	507	506	1504

Загалом, вік пацієток, які отримували хіміотерапію, коливався від 25 до 81 року. У 2015 році вікові межі становили 28-78 років, у 2016 році – 24-80 років, у 2017 році – 25-81 рік.

Структура захворюваності на злоякісні новоутворення молочної залози у жінок, які отримували хіміотерапію, відповідно до МКХ-10 наведена у таблиці 3.11.

Найбільш частою локалізацією злоякісних новоутворень молочної залози у жінок, які отримували хіміотерапію, була локалізація у верхньо-зовнішньому квадранті (49,09%). Практично з однаковою частотою зустрічалися локалізації у верхньо-внутрішньому квадранті (10,91%), нижньо-зовнішньому квадранті (12,87%), а також злоякісні новоутворення (ураження) молочної залози, які виходять за межі однієї і більше локалізацій (12,05%). У даній вибірці карцинома *in situ* молочної залози лобулярна та карцинома *in situ*



молочної залози внутрішньопротокова не зустрічалися. У 81 (5,39%) пацієнтки мала місце подвійна локалізація пухлини, причому пухлини відрізнялися стадією онкопроцесу.

Таблиця 3.11

**Структура захворюваності на злоякісні новоутворення молочної залози у жінок, які отримували хіміотерапію, відповідно до МКХ-10**

Діагноз	Кількість пацієнток			
	2015 рік	2016 рік	2017 рік	Всього
ЗН соска та ареоли (C50.00)	9 (1,7%)	4 (0,74%)	1 (0,19%)	14 (0,88%)
ЗН центральної частини МЗ (C50.10)	28 (5,3%)	39 (7,21%)	54 (10,47%)	121 (7,63%)
ЗН верхньо-внутрішнього квадранта МЗ (C50.20)	48 (9,09%)	67 (12,38%)	58 (11,24%)	173 (10,91%)
ЗН нижньо-внутрішнього квадранта МЗ (C50.30)	31 (5,87%)	22 (4,07%)	32 (6,2%)	85 (5,36%)
ЗН верхньо-зовнішнього квадранта МЗ (C50.40)	293 (55,49%)	266 (49,17%)	219 (42,44%)	778 (49,09%)
ЗН нижньо-зовнішнього квадранта МЗ (C50.50)	61 (11,55%)	76 (14,05%)	67 (12,98%)	204 (12,87%)
ЗН пахвової задньої частини МЗ (C50.60)	0 (0%)	1 (0,18%)	0 (0%)	1 (0,06%)
ЗН (ураження) МЗ, які виходять за межі однієї і більше вищезазначених локалізацій (C50.80)	51 (9,66%)	62 (11,46%)	78 (15,12%)	191 (12,05%)
ЗН МЗ, неуточнене (C50.90)	7 (1,33%)	4 (0,74%)	7 (1,36%)	18 (1,14%)

Продовження табл. 3.11

Карцинома in situ МЗ лобулярна (D05.00)	–	–	–	–
Карцинома in situ МЗ внутрішньопотокова (D05.10)	–	–	–	–
Всього	528	541	516	1585

Всього з анамнезу відомо про попередню діагностику 325 доброякісних та зляжкісних новоутворень різної локалізації. Із новоутворень з локалізацією в молочній залозі мали місце доброякісна дисплазія (N60.) у 69 (21,23%) випадках та доброякісні новоутворення (D24.00) у 36 (11,08%) випадках.

Структура новоутворень із іншою локалізацією у даній вибірці жінок мало відрізнялася від структури у всьому досліджуваному контингенті.

Розподіл зляжкісних новоутворень в залежності від стадії онкопроцесу у жінок, які отримували хіміотерапію, наведено в таблиці 3.12.

Таблиця 3.12

**Стадія онкопроцесу на момент встановлення діагнозу**

Стадія онкопроцесу	Кількість пацієнок			
	2015 рік	2016 рік	2017 рік	Всього
0	–	–	–	–
1	153 (28,98%)	121 (22,37%)	111 (21,51%)	385 (24,29%)
2А	154 (29,17%)	154 (28,47%)	139 (26,94%)	447 (28,2%)
2В	118 (22,35%)	136 (25,14%)	123 (23,84%)	377 (23,79%)
3А	31 (5,87%)	29 (5,36%)	31 (6,01%)	91 (5,74%)
3В	32 (6,06%)	46 (8,5%)	41 (7,95%)	119 (7,51%)
3С	10 (1,89%)	9 (1,66%)	14 (2,71%)	33 (2,08%)
4	30 (5,68%)	46 (8,5%)	57 (11,05%)	133 (8,39%)
Всього	528	541	516	1585

Найбільш часто спостерігалися злоякісні новоутворення молочної залози в стадіях 1 (24,29%), 2А (28,2%) та 2В (23,79%). При стадії 0 хіміотерапія не виконувалася в жодному випадку. На пізніх стадіях захворювання практично всі пацієнтки із досліджуваного контингенту отримували хіміотерапію.

Аналіз даних пацієнток дозволив встановити структуру метастазування в досліджуваній вибірці (таблиця 3.13). У пацієнток мало місце як регіонарне, так і віддалене метастазування, які поєднувалися на пізніх стадіях захворювання.

Таблиця 3.13

**Локалізація діагностованих метастазів у жінок, які отримували хіміотерапію**

Метастазування	Кількість пацієнток			
	2015 рік	2016 рік	2017 рік	Всього
<b>Регіонарні метастази</b>				
Л/в надключичні	7	6	13	26
Л/в підключичні	4	2	4	10
Л/в підключично-пахвової області	2	1	2	5
Л/в пахвові	182	224	185	591
Шкіра МЗ	2	2	5	9
<b>Всього регіонарних метастазів</b>	197 (50,13%)	235 (46,53%)	209 (48,83%)	641 (48,34%)
<b>Віддалені метастази</b>				
Л/в внутрішньогрудні	2	–	1	3
Л/в медіастінальні	8	10	6	24
Л/в глибокі шийні	3	5	3	11
Л/в парааортальні	3	1	–	4

Продовження табл. 3.13

Л/в (інша локалізація)	7	10	9	26
Легені	27	38	40	105
Плевра	24	24	20	68
Середостіння	–	3	–	3
Печінка	20	34	25	79
Головний мозок	1	10	5	16
Шкіра грудної клітки	8	19	11	38
Шкіра (інша локалізація)	2	4	–	6
М'які тканини грудної клітки	12	6	13	31
Кістки грудної клітки (груди, ребра)	13	7	9	29
Хребет	28	38	36	102
Кістки (крім грудної клітки та хребта)	25	46	25	96
Інша локалізація	13	15	16	44
<b>Всього віддалених метастазів</b>	196 (49,87%)	270 (53,47%)	219 (51,17%)	685 (51,66%)
<b>Всього метастазів</b>	393	505	428	1326

Загальна кількість діагностованих метастазів становила 1326 випадки.

Регіонарні метастази склали 48,34% від усіх випадків метастазування. Найчастішою локалізацією регіонарних метастазів були пахвові лімфатичні вузли, які зустрічалися у 91,19% випадків. Найрідше регіонарні метастази діагностувалися у підключичних лімфатичних вузлах та лімфатичних вузлах підключично-пахвової області, а також у шкірі молочної залози.

Щодо віддаленого метастазування, то частіше за інші локалізації, зустрічалися метастази у легені – 105 випадків, хребет (переважно грудний та поперековий відділи) – 102 випадків та кістки (крім грудної клітки та хребта)

– 96 випадки. Найрідшими локалізаціями віддалених метастазів були внутрішньогрудні, глибокі шийні та парааортальні лімфатичні вузли, середостіння, головний мозок, шкіра (крім шкіри молочної залози).

Структура лікувальних заходів, проведених у досліджуваній вибірці пацієнток наведена в таблиці 3.14.

Таблиця 3.14

**Структура лікувальних заходів, проведених у жінок, які отримували хіміотерапію**

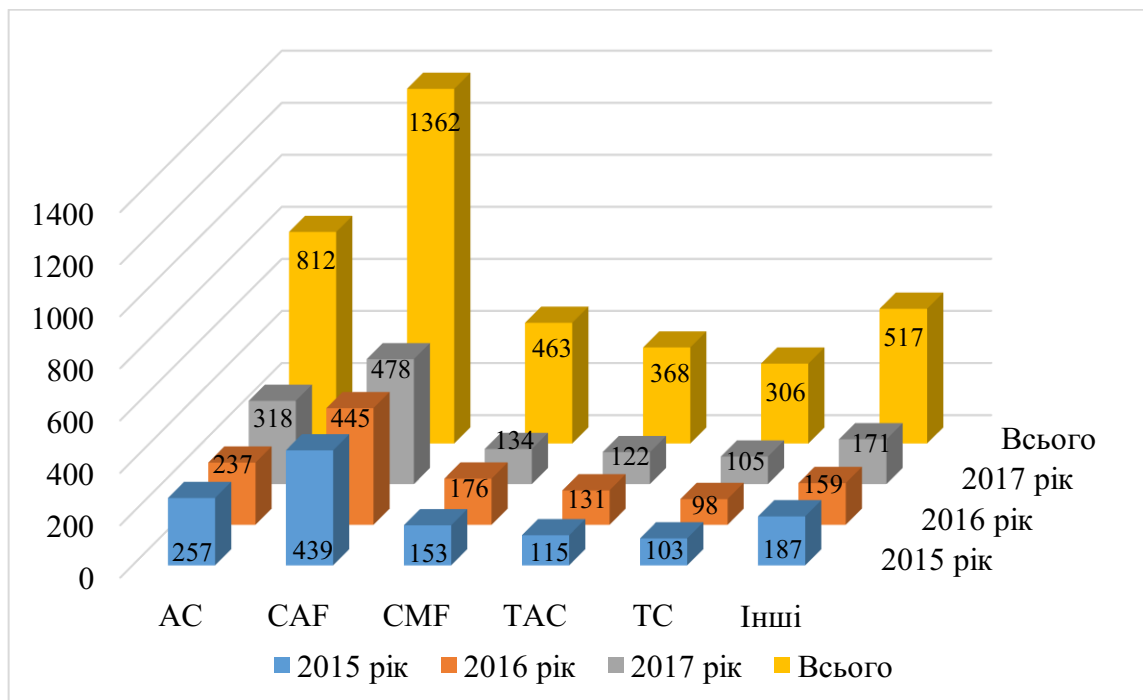
Вид лікування	Кількість пацієнток			
	2015 рік	2016 рік	2017 рік	Всього
Хірургічне лікування (як з приводу пухлини МЗ, так і з приводу метастазів у регіонарні лімфатичні вузли, шкіру, плевру тощо)	356	340	354	1050
Хіміотерапія	1254	1246	1328	3828
Променева терапія	180	160	159	499
Гормонотерапія	13	20	43	76
Імунотерапія	–	–	–	–
Неспецифічна медикаментозна терапія	14	2	16	32

Дана вибірка пацієнток формувалася по критерію призначення хіміотерапії. Загалом хіміотерапія була призначена у обсязі 3828 курсів із застосуванням різних терапевтичних схем, заснованих на клінічних даних, а також даних патоморфологічного та імуногістохімічного досліджень.

Найпоширенішими схемами хіміотерапії у досліджуваному контингенті були:

1. АС – Доксорубіцин + Циклофосфамід;
2. САФ – Циклофосфамід + Доксорубіцин + 5-Фторурацил;
3. СМФ – Циклофосфамід + Метотрексат + 5-Фторурацил;
4. ТАС – Доцетаксел + Доксорубіцин + Циклофосфамід;
5. ТС – Доцетаксел + Циклофосфамід.

Структура призначення різних схем хіміотерапії наведена на рисунку 3.3.



**Рис. 3.3.** Структура призначення різних схем хіміотерапії

Схема АС загалом була призначена в обсязі 812 (21,21%) курсів, САФ – 1362 (35,58%) курси, СМФ – 463 (12,10%) курси, ТАС – 368 (9,61%) курсів; ТС – 306 (7,99%) курсів. Інші схеми сумарно були призначені 517 (13,51%) разів.

Кількість курсів, що призначалися кожній пацієнтці визначалася індивідуально та коливалася від 1 до 12 курсів.

Хірургічні втручання, як з приводу пухлини молочної залози, так із приводу регіонарних та/або віддалених метастазів були проведені у 1050 випадках (таблиця 3.7).

Найчастіше виконувалися радикальні оперативні втручання такі, як мастектомія по Мадену (497 втручань) та радикальна квадрантектомія (217 втручань). Секторальна резекція була виконана 40 пацієнткам, ампутація молочної залози – 27 пацієнткам, підшкірна ампутація молочної залози – 20 пацієнткам. Інші методики оперативних втручань застосовувалися вкрай рідко та наведені у таблиці 3.15. Оперативні втручання поза молочною залозою були виконані 207 пацієнткам.

Таблиця 3.15

**Структура оперативних втручань, що були виконані пацієнткам, які отримували хіміотерапію**

Вид оперативного втручання	Кількість пацієнток			
	2015 рік	2016 рік	2017 рік	Всього
Ампутація МЗ	9 (2,53%)	13 (3,82%)	5 (1,41%)	27 (2,57%)
Ампутація МЗ підшкірна	2 (0,56%)	4 (1,18%)	14 (3,95%)	20 (1,9%)
Гемірезекція МЗ	7 (1,97%)	5 (1,47%)	1 (0,28%)	13 (1,24%)
Квадрантектомія	1 (0,28%)	2 (0,59%)	0 (0%)	3 (0,29%)
Квадрантектомія радикальна	90 (25,28%)	62 (18,24%)	65 (18,36%)	217 (20,67%)
Мастектомія	0 (0%)	2 (0,59%)	1 (0,28%)	3 (0,29%)
Мастектомія по Мадену	162 (45,51%)	163 (47,94%)	172 (48,59%)	497 (47,33%)
Мастектомія по Холстеду	0 (0%)	2 (0,59%)	1 (0,28%)	3 (0,29%)
Резекція	0 (0%)	1 (0,29%)	0 (0%)	1 (0,1%)

Продовження табл. 3.15

Секторальна резекція	13 (3,65%)	14 (4,12%)	13 (3,67%)	40 (3,81%)
Екстирпація МЗ	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,28%)	1 (0,1%)
Видалення пухлини	3 (0,84%)	3 (0,88%)	4 (1,13%)	10 (0,95%)
Видалення пухлини при локалізації на шкірі МЗ	2 (0,56%)	3 (0,88%)	3 (0,85%)	8 (0,76%)
Оперативні втручання поза МЗ	67 (18,82%)	66 (19,41%)	74 (20,90%)	207 (19,71%)
Всього	356	340	354	1050

Променеву терапію отримали 449 пацієнток. Доза опромінення знаходилася в межах від 2 до 52 Гр та корегувалася в кожному конкретному випадку. Ділянки опромінення наведені в таблиці 3.16.

Таблиця 3.16

### Ділянки опромінення при проведенні променевої терапії

Зона опромінення	Кількість пацієнток			
	2015 рік	2016 рік	2017 рік	Всього
Молочна залоза	53 (28,34%)	31 (20%)	29 (18,47%)	113 (22,65%)
Шкіра МЗ	0 (0%)	1 (0,65%)	0 (0%)	1 (0,2%)
Грудна стінка	93 (49,73%)	92 (59,35%)	102 (64,97%)	287 (57,52%)
Шкіра грудної стінки	12 (6,42%)	4 (2,58%)	2 (1,27%)	18 (3,61%)
Л/в надключичні	2 (1,07%)	0 (0%)	1 (0,64%)	3 (0,6%)



Продовження табл. 3.16

Л/в підключичні	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,64%)	1 (0,2%)
Л/в підключично-пахвової області	2 (1,07%)	1 (0,65%)	2 (1,27%)	5 (1%)
Л/в пахвові	10 (5,35%)	7 (4,52%)	5 (3,18%)	22 (4,41%)
Л/в вище діафрагми	5 (2,67%)	0 (0%)	0 (0%)	5 (1%)
Інша локалізація	10 (5,35%)	19 (12,26%)	15 (9,55%)	44 (8,82%)
Всього	187	155	157	499

Найчастіше виконували опромінення грудної стінки (287 випадків) та молочної залози (113 випадки). Значно рідше проводили опромінення пахвових лімфатичних вузлів (22 пацієнток) та шкіри грудної клітки (18 пацієнток). Такі локалізації, як шкіра молочної залози, надключичні або підключичні лімфатичні вузли, а також лімфатичні вузли підключично-пахвової області та розташовані вище діафрагми опромінювалися у поодиноких випадках.

Протягом досліджуваного періоду гормонотерапія була застосована у 76 випадках, неспецифічна медикаментозна терапія – у 32 випадках. У жінок, які отримували хіміотерапію, імунотерапія не була застосована в жодному випадку.

### **Висновки до розділу:**

1. Детальний аналіз даних пацієнток із злоякісними новоутвореннями молочної залози продемонстрував, що частка жінок репродуктивного віку, становить 24,67% від усіх нових випадків виявлення захворювання. Серед

пацієнок, які отримували хіміотерапію, як складову комплексного лікування, даний показник складав 28,79%.

2. Найпоширенішою схемою хіміотерапії, що застосовувалася у досліджуваному контингенті була схема CAF (35,58%), яка включала препарати Циклофосфамід, Доксорубіцин та 5-Фторурацил.

Результати досліджень, які представлені в даному розділі дисертації, відображені в статті у фаховому науковому журналі категорії «Б» [248] та тезах міжнародної науково-практичної конференції [186].

## РОЗДІЛ 4

### ДИНАМІКА ЗМІН ОСНОВНИХ ПОКАЗНИКІВ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВ'Я ЖІНОК, ЯКІ ОТРИМУВАЛИ ХІМІОТЕРАПІЮ

#### 4.1. Вікові, анамнестичні та клініко-терапевтичні особливості досліджуваної вибірки жінок репродуктивного віку

Відповідно до класифікації ВООЗ репродуктивний вік жінок складає 15-49 років.

У досліджуваному континенті загальна кількість жінок репродуктивного віку становила 536 (24,7%) осіб. Із них 433 (19,9% від загальної кількості) жінки отримували хіміотерапію, як компонент комплексного лікування з приводу злякисного новоутворення молочної залози.

Вік 40-45 років є періодом менопаузального переходу, коли відбувається природне згасання функції яєчників. Враховуючи цей факт, а також те, що відповідно до мети та завдань дослідження заплановане спостереження повинно тривати 3 роки, для подальшого дослідження було вирішено створити вибірку пацієнток віком 15-36 років.

Протягом 2015-2017 років було відібрано 75 пацієнток (23 у 2015 році, 21 у 2016 році та 31 у 2017 році), відповідали вищенаведеним критеріям. Проте, у даній вибірці були присутні жінки як із гормон-залежним, так із гормон-незалежним раком молочної залози.

Одним із завдань нашого дослідження було розробити спосіб локальний біологічної стимуляції функції яєчників. Так як стимуляція функції яєчників може негативно вплинути на перебіг онкологічного процесу у жінок із гормон-залежним раком молочної залози, нами було вирішено досліджувати цільовий контингент жінок, яким відновлення функції яєчників не є протипоказаним, тобто жінок із гормон-незалежним раком молочної залози. Таких жінок у досліджуваному контингенті було 32 (13 у 2015 році, 12 у 2016 році та 7 у 2017 році).

Структура захворюваності на злоякісні новоутворення молочної залози у досліджуваній вибірці відповідно до МКХ-10 наведена у таблиці 4.1.

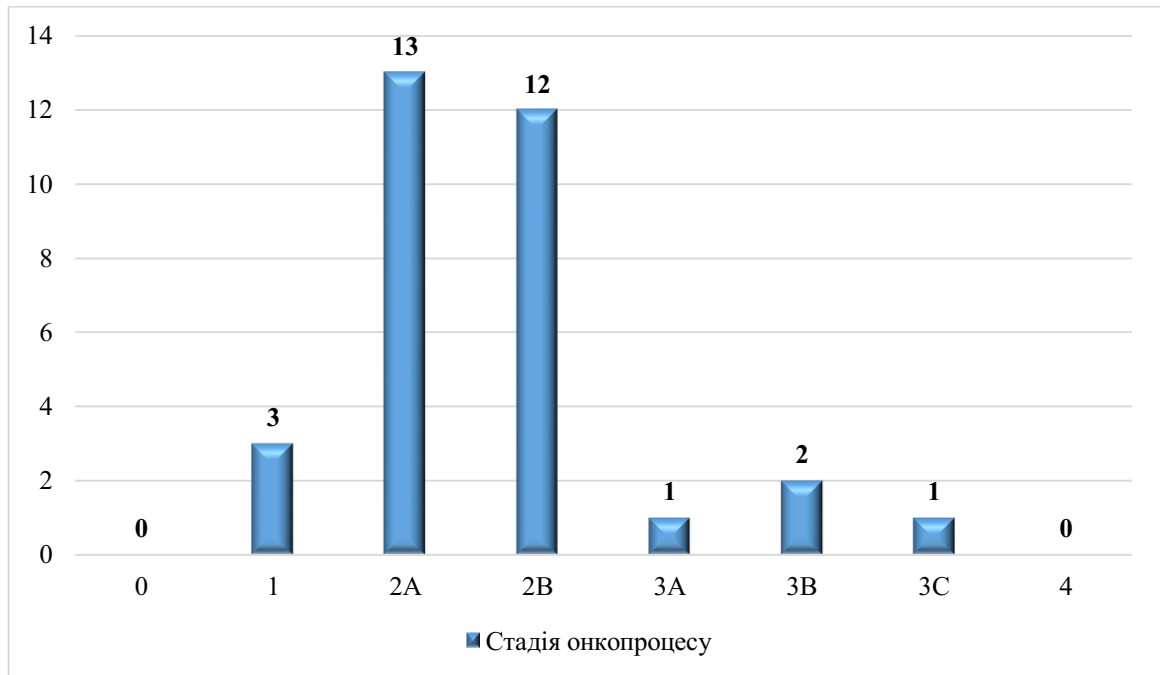
Таблиця 4.1

**Структура захворюваності на злоякісні новоутворення молочної залози у досліджуваному контингенті відповідно до МКХ-10**

Діагноз	Кількість пацієнток
ЗН соска та ареоли (C50.00)	–
ЗН центральної частини МЗ (C50.10)	4 (12,5%)
ЗН верхньо-внутрішнього квадранта МЗ (C50.20)	3 (9,38%)
ЗН нижньо-внутрішнього квадранта МЗ (C50.30)	2 (6,25%)
ЗН верхньо-зовнішнього квадранта МЗ (C50.40)	13 (40,63%)
ЗН нижньо-зовнішнього квадранта МЗ (C50.50)	8 (25%)
ЗН пахвової задньої частини МЗ (C50.60)	–
ЗН (ураження) МЗ, які виходять за межі однієї і більше вищезазначених локалізацій (C50.80)	2 (6,25%)
ЗН МЗ, неуточнене (C50.90)	–
Карцинома in situ МЗ лобулярна (D05.00)	–
Карцинома in situ МЗ внутрішньопотокова (D05.10)	–
Всього	32

Найбільш частою локалізацією злоякісних новоутворень молочної залози у досліджуваному континенті була локалізація у верхньо-зовнішньому квадранті (40,63%). Дещо рідше спостерігалася локалізація у нижньо-зовнішньому квадранті (25%). У досліджуваній вибірці не були представлені неуточнені локалізації, локалізації в зоні соска та ареоли, пахвової задньої частини молочної залози, а також карцинома in situ молочної залози лобулярна та карцинома in situ молочної залози внутрішньопотокова.

Щодо розподілу злоякісних новоутворень в залежності від стадії онкопроцесу, то він був наступним (рисунок 4.1).



**Рис. 4.1.** Стадія онкопроцесу на момент встановлення діагнозу

Переважає більшість злоякісних новоутворень була діагностована в стадіях 2A (40,6%) та 2B (37,5%). Стадії 1, 3A, 3B та 3C були представлені поодинокими випадками. Жодної пацієнтки із раком молочної залози в стадіях 0 або 4 у досліджуваній вибірці не було.

Загальна кількість діагностованих метастазів становила 47 випадків.

Регіонарні метастази склали 70,21% (n=33) від усіх випадків метастазування. Найчастішою локалізацією регіонарних метастазів були пахвові лімфатичні вузли, які зустрічалися у 28 (84,85%) випадках. В 4 випадках були діагностовані метастази у шкіру молочної залози та в 1 випадку – у підключичні лімфатичні вузли.

Щодо віддаленого метастазування, то загальна їх кількість становила 14 (29,79%) випадків. Віддалені метастази були представлені наступними локалізаціями: хребет (грудний та поперековий відділи) – 4; легені – 3; кістки

(крім грудної клітки та хребта) – 2; лімфатичні вузли медіастінальні – 1; плевра – 1; печінка – 1; головний мозок – 1; шкіра грудної клітки – 1.

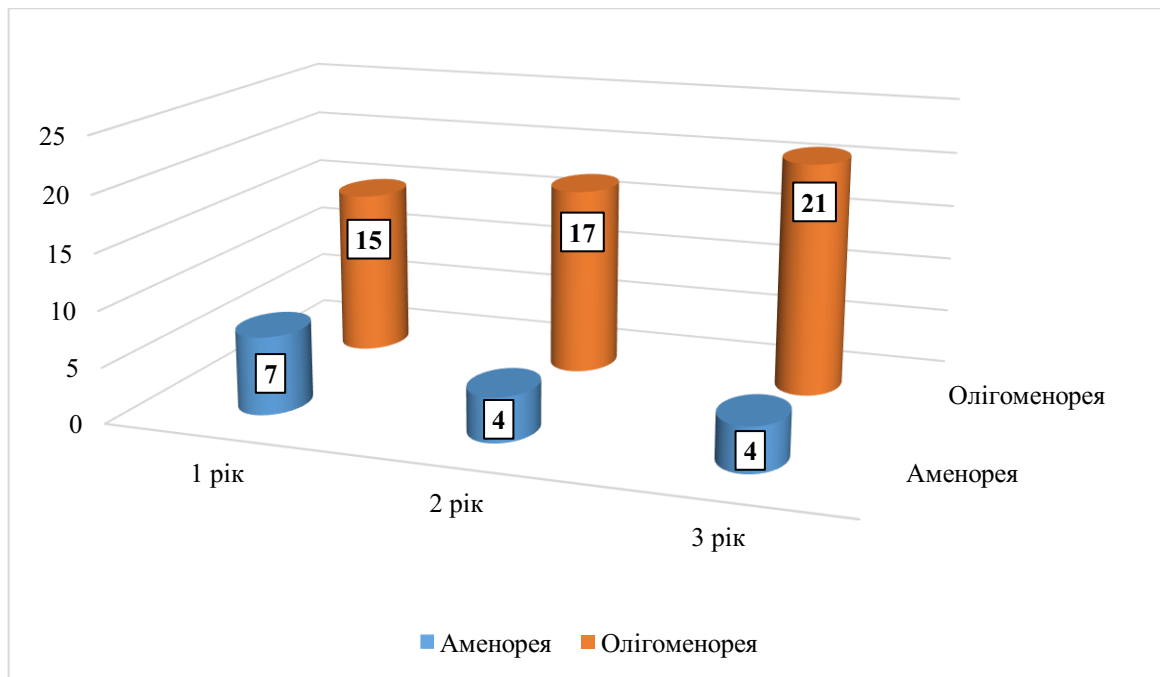
В анамнезі доброякісна дисплазія молочної залози (N60.) була у 3 пацієнток досліджуваної вибірки, а також доброякісне новоутворення молочної залози (D24.00) у 1 пацієнтки. Ще у 5 пацієнток в анамнезі були діагностовані ерозія або дисплазія шийки матки, залозиста гіперплазія ендометрія та поліп тіла матки.

Щодо лікувальної тактики, то всім пацієнткам було проведено хірургічне видалення пухлини. Найчастішими оперативними втручаннями були радикальна квадрантектомія (12 пацієнток) та мастектомія по Мадену (11 пацієнток). Підшкірна ампутація молочної залози була виконана у 4 випадках, гемірезекція молочної залози – у 2 випадках, ампутація молочної залози, секторальна резекція молочної залози та видалення пухлини – по 1 випадку. Лімфодисекція була проведена 16 пацієнткам. Ще 3 пацієнткам після завершення лікування було виконано мамопластику ендопротезом.

Хіміотерапія, як обов'язкова складова комплексного лікування у даній вибірці пацієнток, загалом була призначена в кількості 127 курсів. В більшості випадків призначалися схеми САФ (Циклофосфамід + Доксорубіцин + 5-Фторурацил) – 55 (43,31%) курсів та АС (Доксорубіцин + Циклофосфамід) – 48 (37,80%) курсів. Інші схеми призначалися в кількості 24 (18,89%) курсів.

Променева терапія застосовувалася у 26 пацієнток. В половині випадків зоною опромінення була молочна залоза, ще у 8 випадках – грудна стінка. Опромінення шкіри пахвової ділянки, грудної стінки, міжреберних зовнішніх передніх лімфатичних вузлів, головного мозку та хребта проводили по одному випадку.

Частота порушень менструального циклу у пацієнток досліджуваної вибірки наведена на рисунку 4.2.



**Рис. 4.2.** Частота порушень менструального циклу у досліджуваному контингенті

Порушення менструального циклу спостерігалися у 22 (68,75%) пацієнок протягом першого року дослідження, у 21 (65,63%) пацієнтки протягом другого та у 25 (78,13%) пацієнок протягом третього років дослідження.

Протягом першого року аменорея мала місце у 7 (21,88%) пацієнок. У 3 із них на другому році дослідження частково відновився менструальний цикл.

Кількість пацієнок із олігоменореєю прогресивно зростала з 15 (46,88%) в першій рік дослідження, до 17 (53,13%) на другий рік дослідження та до 25 (78,13%) на третій рік дослідження. При цьому, хоча й мали місце збільшення кількості випадків олігоменореї, проте такий приріст був статистично недостовірним ( $p > 0,05$ ).

Із 32 жінок 12 (37,5%) планували вагітність. Мимовільні переривання вагітності мали місце у 2 (6,25%) пацієнок. На неможливість завагітніти скаржилися 7 (21,9%) пацієнок. Лише у 3 (9,4%) жінок вагітність завершилася пологами.

## 4.2. Морфофункціональний стан яєчників жінок, які отримували хіміотерапію

Динаміка змін основних гормональних показників оваріального резерву жінок досліджуваної вибірки наведена у таблиці 4.2.

Таблиця 4.2

### Динаміка змін основних гормональних показників оваріального резерву

Групи		Показник		
		АМН, нг/мл	FSH, мМО/мл	E2, пг/мл
Контрольна група (К)		2,04 ± 0,82 □1,2,3	6,53 ± 1,25 □1,2,3	77,44 ± 11,57 □1,2,3
Основна група	До хіміотерапії (ДХ)	1,98 ± 0,78 □1,2,3	6,62 ± 1,24 □1,2,3	77,63 ± 11,56 □1,2,3
	1 рік (1)	0,62 ± 0,32 □К,ДХ,2,3	48,11 ± 10,38 □К,ДХ,2,3	20,18 ± 3,32 □К,ДХ,2,3
	2 рік (2)	0,24 ± 0,14 □К,ДХ,1,3	40,40 ± 11,73 □К,ДХ,1	25,62 ± 5,42 □К,ДХ,1
	3 рік (3)	0,12 ± 0,08 □К,ДХ,1,2	37,31 ± 11,80 □К,ДХ,1	27,29 ± 7,36 □К,ДХ,1

**Примітки.** □ – Статистично достовірна різниця ( $p < 0,001$ ) відносно зазначених груп.

Як видно із таблиці 4.2, рівні всіх досліджуваних гормонів у основній групі до початку проведення хіміотерапії достовірно не відрізнялися ( $p > 0,05$ ) від показників контрольної групи, що свідчило про задовільний стан репродуктивного здоров'я жінок досліджуваної вибірки. При цьому, слід



вказати, що досліджувані показники як контрольної групи, так і основної групи до проведення хіміотерапії знаходилися в межах нормальних значень.

Рівні антимюллерового гормону у основній групі на всіх термінах дослідження після проведення хіміотерапії були достовірно ( $p < 0,001$ ) меншими за показники контрольної групи, а також за показники основної групи до проведення хіміотерапії. Рівні гормону при дослідженні через 1 рік після хіміотерапії були у 3,2 рази меншими за вихідні значення. Досліджуваний показник через 2 роки після проведення хіміотерапії був достовірно ( $p < 0,001$ ) меншим (у 2,59 рази) за аналогічний показник 1 роком раніше. Також слід вказати, що на 3 рік дослідження рівні антимюллерового гормону були достовірно ( $p < 0,001$ ) меншими за показники через 1 рік (у 5,16 рази) та через 2 роки (у 2 рази) після проведення хіміотерапії. Загалом, рівні антимюллерового гормону знизилися відносно вихідних значень у 3,2 рази протягом 1 року, у 8,25 разів протягом перших двох років та у 16,5 разів за весь період спостереження.

Прогресивне зниження рівнів антимюллерового гормону протягом всього терміну дослідження з одного боку можна пояснити оваріотоксичною та загальною токсичною дією хіміотерапевтичних засобів, а з іншого – віковим зниженням оваріального резерву. При цьому зниження досліджуваного показника протягом 1 року дослідження пов'язано переважно із оваріотоксичним впливом цитостатиків. Подальше незначне зниження рівнів гормону можна пояснити як прогресуванням дистрофічних змін після хіміотерапії, так і віковими змінами жінок.

Зміни рівнів естрадіолу характеризувалися дещо іншою динамікою, ніж рівні антимюллерового гормону.

Рівні естрадіолу у основній групі на всіх термінах дослідження після проведення хіміотерапії були достовірно ( $p < 0,001$ ) меншими за показники контрольної групи, а також за показники основної групи до проведення хіміотерапії. Рівні гормону при дослідженні через 1 рік після хіміотерапії були у 3,85 разів меншими за вихідні значення. Починаючи з 2 року дослідження

мала місце тенденція до незначного росту рівнів естрадіолу. Досліджуваний показник через 2 роки після проведення хіміотерапії був достовірно ( $p < 0,001$ ) меншим (у 3,03 рази) за вихідні значення, проте він достовірно ( $p < 0,001$ ) збільшився відносно аналогічного показника на 1 році дослідження на 26,96%. Крім того, на 3 році дослідження рівні естрадіолу також були достовірно ( $p < 0,001$ ) меншими за показники через 1 рік (у 2,85 рази), а приріст відносно показників через 2 роки після проведення хіміотерапії складав 6,52%. Також слід зазначити, що, хоча й мав місце незначний приріст числових значень рівнів естрадіолу протягом 3 року дослідження, проте статистично відмінності підтвердити не вдалося ( $p > 0,05$ ).

Зміни рівнів фолікулостимулюючого гормону характеризувалися динамікою, протилежною відносно динаміки рівнів естрадіолу.

Так, рівні фолікулостимулюючого гормону у основній групі на всіх термінах дослідження після проведення хіміотерапії були достовірно ( $p < 0,001$ ) вищими за показники контрольної групи, а також за показники основної групи до проведення хіміотерапії. Рівні гормону при дослідженні через 1 рік після хіміотерапії були у 7,27 разів вищими за вихідні значення. Починаючи з 2 року дослідження мала місце тенденція до незначного зменшення рівнів фолікулостимулюючого гормону. Досліджуваний показник через 2 роки після проведення хіміотерапії був достовірно ( $p < 0,001$ ) вищим (у 6,1 рази) за вихідні значення, проте він достовірно ( $p < 0,001$ ) знизився відносно аналогічного показника на 1 році дослідження на 16,03%. Крім того, на 3 році дослідження рівні фолікулостимулюючого гормону також були достовірно ( $p < 0,001$ ) вищими за показники через 1 рік (у 5,63 рази), а зниження відносно показників через 2 роки після проведення хіміотерапії складало 7,65%. Також слід зазначити, що, хоча й мало місце незначне зниження числових значень рівнів фолікулостимулюючого гормону протягом 3 року дослідження, проте відмінності були статистично недостовірними ( $p > 0,05$ ).

Така взаємно протилежна динаміка змін рівнів естрадіолу та фолікулостимулюючого гормону пояснюється наступним. Зниження рівнів

естрадіолу протягом 1 року дослідження пояснюється овариотоксичною та загальною токсичною дією хіміотерапевтичних засобів. В той же час зниження рівнів естрадіолу спричинило за механізмом зворотного зв'язку зростання рівнів фолікулостимулюючого гормону. Припинення токсичного впливу хіміотерапевтичних препаратів та часткова регенерація тканин дозволили незначно відновити рівні естрадіолу, а відповідно і дещо знизити рівні фолікулостимулюючого гормону.

Незважаючи на те, що як антимюллерів гормон, так і естрадіолу продукуються фолікулами, мала місце різна ступінь зменшення їх рівнів. На нашу думку, це можна пояснити тим, що антимюллерів гормон продукується виключно фолікулами, в той час як естрадіол, крім фолікулів, додатково продукується корою наднирників та жировою тканиною.

Динаміка змін основних УЗД маркерів оваріального резерву жінок досліджуваної вибірки наведена у таблиці 4.3.

Таблиця 4.3

#### Динаміка змін основних УЗД маркерів оваріального резерву

Групи		Показник	
		Об'єм яєчника, см <sup>3</sup>	Кількість антральних фолікулів, шт.
Контрольна група (К)		4,94 ± 1,19 □ <sup>1,2,3</sup>	11,16 ± 1,74 □ <sup>1,2,3</sup>
Основна група	До хіміотерапії (ДХ)	4,88 ± 1,17 □ <sup>1,2,3</sup>	11,50 ± 1,93 □ <sup>1,2,3</sup>
	1 рік (1)	3,72 ± 0,85 □ <sup>К,ДХ</sup>	5,88 ± 1,81 • <sup>2</sup> , □ <sup>К,ДХ,3</sup>
	2 рік (2)	3,54 ± 1,08 □ <sup>К,ДХ</sup>	4,97 ± 1,53 • <sup>1,3</sup> □ <sup>К,ДХ</sup>
	3 рік (3)	3,46 ± 0,82 □ <sup>К,ДХ</sup>	4,03 ± 1,79 • <sup>2</sup> , □ <sup>К,ДХ,1</sup>

**Примітки.** • – Статистично достовірна різниця ( $p < 0,05$ ) відносно зазначених груп. □ – Статистично достовірна різниця ( $p < 0,001$ ) відносно зазначених груп.

Як видно із таблиці 4.3, як об'єм яєчників, так і кількість антральних фолікулів у основній групі до початку проведення хіміотерапії достовірно не відрізнялися ( $p > 0,05$ ) від аналогічних показників у контрольній групі, що свідчило про задовільний стан репродуктивного здоров'я жінок досліджуваної вибірки. При цьому, слід зазначити, що досліджувані показники як контрольної групи, так і основної групи до проведення хіміотерапії знаходилися в межах нормальних значень.

Значення об'єму яєчників у основній групі на всіх термінах дослідження після проведення хіміотерапії були статистично достовірно ( $p < 0,001$ ) меншими за показники контрольної групи, а також за показники основної групи до проведення хіміотерапії. Так, значення даного показника при дослідженні через 1 рік після хіміотерапії були на 31,19%, через 2 роки – на 37,85%, через 3 роки на 41,04% меншими за вихідні значення. Зменшення об'єму яєчників на 2 році дослідження відносно 1 року складало 5,08%, на 3 році відносно 2 року – 2,3%. При цьому, хоча й мало місце незначне прогресивне зниження числових значень досліджуваного показника протягом всього терміну дослідження, проте статистично відмінності були незначущими ( $p > 0,05$ ).

Динаміка змін кількості антральних фолікулів дещо відрізнялася від динаміки змін об'єму яєчників.

Кількість антральних фолікулів у основній групі на всіх термінах дослідження після проведення хіміотерапії була достовірно ( $p < 0,001$ ) меншою за показники контрольної групи, а також за показники основної групи до проведення хіміотерапії. Досліджуваний показник при дослідженні через 1 рік після хіміотерапії був у 1,96 рази меншим за вихідні значення. Досліджуваний показник через 2 роки після проведення хіміотерапії був достовірно ( $p < 0,05$ ) меншим (на 15,48%) за аналогічний показник 1 роком раніше. Також слід зазначити, що на 3 рік дослідження рівні досліджуваного показника були достовірно ( $p < 0,001$ ) меншими за показники через 1 рік (на 31,46%) та через 2 роки ( $p < 0,05$ ; на 18,91%) після проведення хіміотерапії. Загалом, кількість

антральних фолікулів знизилася відносно вихідних значень у 1,96 рази протягом 1 року, у 2,31 разів протягом перших двох років та у 2,85 рази за весь період спостереження.

Зменшення значень як об'єму яєчників, так і кількості антральних фолікулів протягом досліджуваного періоду, на нашу думку, можна пояснити наступним. Різке зниження досліджуваних показників протягом 1 року дослідження ймовірно пов'язано переважно із оваріотоксичним впливом хіміотерапевтичних засобів. Подальше незначне зменшення об'єму яєчників та кількості антральних фолікулів можна пояснити, з одного боку, прогресуванням дистрофічних змін після хіміотерапії, а з іншого – віковою інволюцією яєчників жінок досліджуваної вибірки.

#### **4.3. Кореляційні зв'язки між досліджуваними показниками морфофункціонального стану яєчників жінок, які отримували хіміотерапію**

При статистичному аналізі кореляційних зв'язків між досліджуваними показниками оваріального резерву жінок досліджуваної вибірки було отримано наступні дані (таблиця 4.4).

Як видно із таблиці 4.4 у досліджуваному контингенті мали місце сильні кореляційні зв'язки між рівнями досліджуваних гормонів (антимюллерів гормон, фолікулостимулюючий гормон, естрадіол). Крім того, сильні кореляційні зв'язки були статистично доведені при аналізі залежностей рівнів досліджуваних гормонів та кількості антральних фолікулів.

В той же час, статистичний аналіз зв'язків між рівнями досліджуваних гормонів та об'ємом яєчників продемонстрував наявність помірного кореляційного зв'язку між даними показниками. Аналогічно, помірний кореляційний зв'язок було виявлено при дослідженні залежностей між об'ємом яєчників та кількістю антральних фолікулів.

Таблиця 4.4

**Кореляційні зв'язки між досліджуваними показниками оваріального резерву жінок**

<b>Досліджуваний зв'язок</b>	<b>Коефіцієнт кореляції Pearson (r)</b>	<b>Вірогідність (p-level)</b>	<b>95% довірчий інтервал</b>	<b>Напрямок та сила зв'язку</b>
Рівні АМН – FSH	-0,71	p<0,001	[-0,78; -0,63]	Сильний негативний зв'язок
Рівні АМН – E2	0,71	p<0,001	[0,62; 0,78]	Сильний позитивний зв'язок
Рівні FSH – E2	-0,81	p<0,001	[-0,86; -0,75]	Сильний негативний зв'язок
Об'єм яєчників – Кількість АФ	0,56	p<0,001	[0,45; 0,66]	Помірний позитивний зв'язок
Рівні АМН – Об'єм яєчників	0,48	p<0,001	[0,35; 0,59]	Помірний позитивний зв'язок
Рівні АМН – Кількість АФ	0,78	p<0,001	[0,72; 0,84]	Сильний позитивний зв'язок
Рівні FSH – Об'єм яєчників	-0,44	p<0,001	[-0,56; -0,3]	Помірний негативний зв'язок

Продовження табл. 4.4

Рівні FSH – Кількість АФ	-0,73	p<0,001	[-0,8; -0,65]	Сильний негативний зв'язок
Рівні E2 – Об'єм яєчників	0,47	p<0,001	[0,35; 0,59]	Помірний позитивний зв'язок
Рівні E2 – Кількість АФ	0,78	p<0,001	[0,71; 0,84]	Сильний позитивний зв'язок

На нашу думку, сильні кореляційні зв'язки між рівнями досліджуваних гормонів та кількістю антральних фолікулів, можна пояснити тим, що антимюллерів гормон та естрадіол безпосередньо продукуються оваріальними фолікулами, а рівень фолікулостимулюючого гормону залежить від рівня естрадіолу.

Оваріотоксичний вплив хіміотерапевтичних препаратів може проявлятися як у вигляді безпосереднього впливу на фолікулярний апарат яєчників, так і опосередковано через судинний компонент на інші тканини яєчників. Зменшення кількості судин мікроциркуляторного русла яєчників, в свою чергу, веде до зниження трофіки всіх тканин, в тому числі й оваріальних фолікулів. При аналізі отриманих нами статистичних даних, такий подвійний токсичний вплив на фолікулярний апарат яєчників підтверджується більш швидкими темпами зниження кількості антральних фолікулів у порівнянні із зменшенням об'єму яєчників, з одного боку, та наявністю кореляційного зв'язку помірної сили між даними показниками.

**Висновки до розділу:**

1. У контингенті жінок, що страждають на злоякісні новоутворення молочної залози, частка жінок репродуктивного віку складає 24,7%, а хіміотерапію, як складову комплексного лікування, отримують 19,9% жінок.
2. Частота порушень менструального циклу протягом першого року після хіміотерапії складає 68,75%, а ще через 2 роки збільшується до 78,13%.
3. Динаміка змін основних гормональних та ультразвукових показників оваріального резерву свідчить про значні порушення репродуктивної функції у жінок, які отримували хіміотерапію з приводу злоякісних новоутворень молочної залози.

Результати досліджень, які представлені в даному розділі дисертації, відображені в статті у закордонному фаховому науковому журналі (Польща) [184] та двох тезах міжнародних науково-практичних конференцій [183, 185].

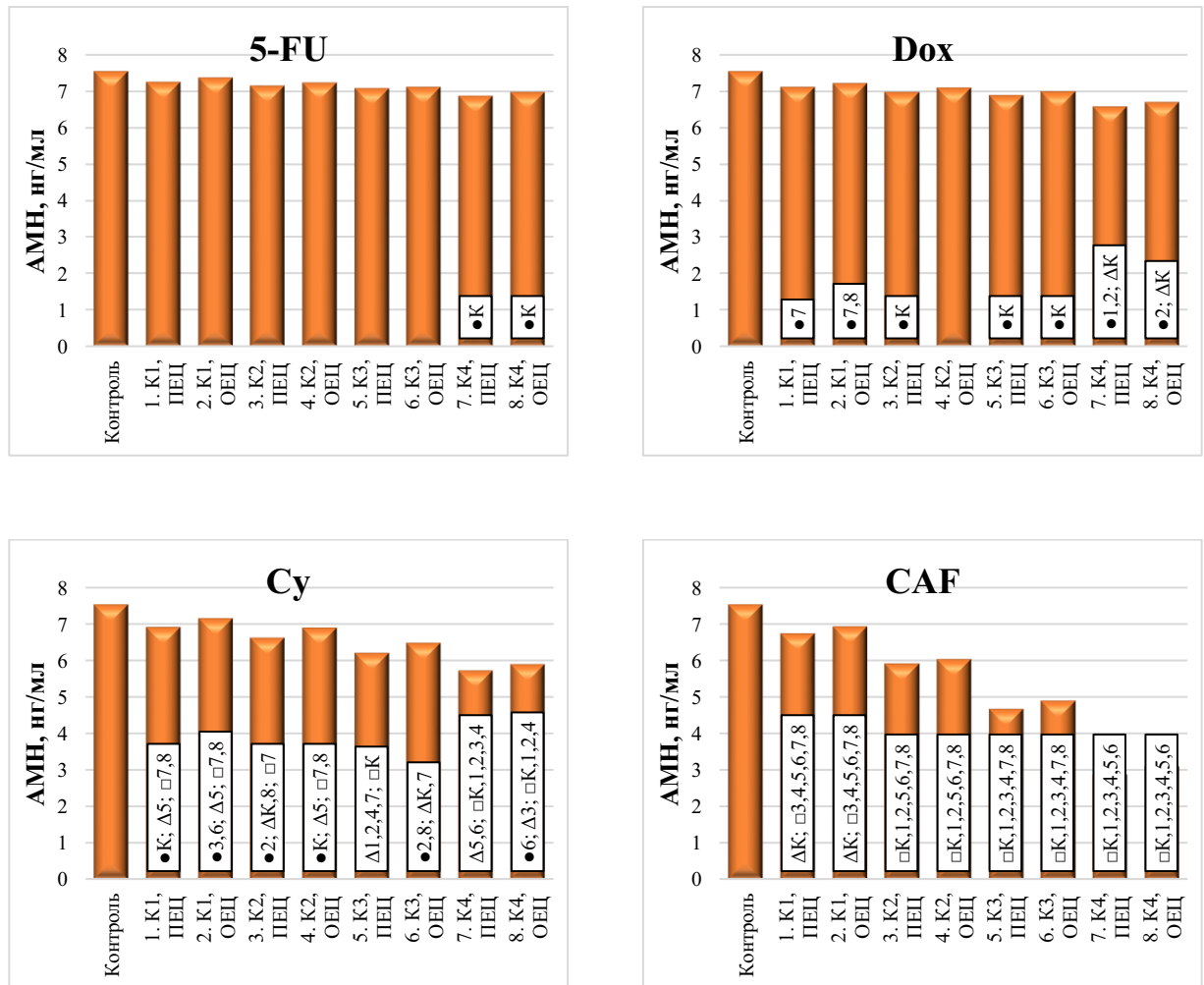


## РОЗДІЛ 5

## ДИНАМІКА ЗМІН ОСНОВНИХ МАРКЕРІВ ОВАРІАЛЬНОГО РЕЗЕРВУ В УМОВАХ ЗАСТОСУВАННЯ РІЗНИХ СХЕМ ХІМІОТЕРАПІЇ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

### 5.1. Динаміка змін рівнів основних жіночих статевих гормонів при застосуванні різних схем хіміотерапії в експерименті

Динаміка змін рівнів антимюллерового гормону при застосуванні різних схем хіміотерапії в експерименті наведена на рисунках 5.1 та у таблиці 5.1.



**Рис. 5.1.** Динаміка змін рівнів антимюллерового гормону при застосуванні різних схем хіміотерапії в експерименті

**Примітки.** Статистично достовірні різниці відносно зазначених груп із відповідним номером: ● –  $p < 0,05$ ; Δ –  $p < 0,01$ ; □ –  $p < 0,001$ .

Загалом динаміка змін рівнів антимюллерового гормону при застосуванні всіх схем хіміотерапії в експерименті 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.

У Групі 5-FU, 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 препарату. 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.

У Групі Dox перші статистично достовірні відмінності ( $p < 0,05$ ) від показників контрольної групи з'являються при дослідженні під час першого естрального циклу після другого введення препарату. Проте, при дослідженні під час останнього естрального циклу перед третім курсом хіміотерапії, мало місце відновлення досліджуваного показника до значень, що статистично достовірно не відрізнялися ( $p > 0,05$ ) від контрольних. У всіх наступних часових точках відмінності від контрольних значень знову були статистично достовірними ( $p < 0,05$ ). При цьому, слід зазначити, що статистична достовірність відмінностей показників під час дослідження у останніх двох часових точках була більш значущою ( $p < 0,01$ ).

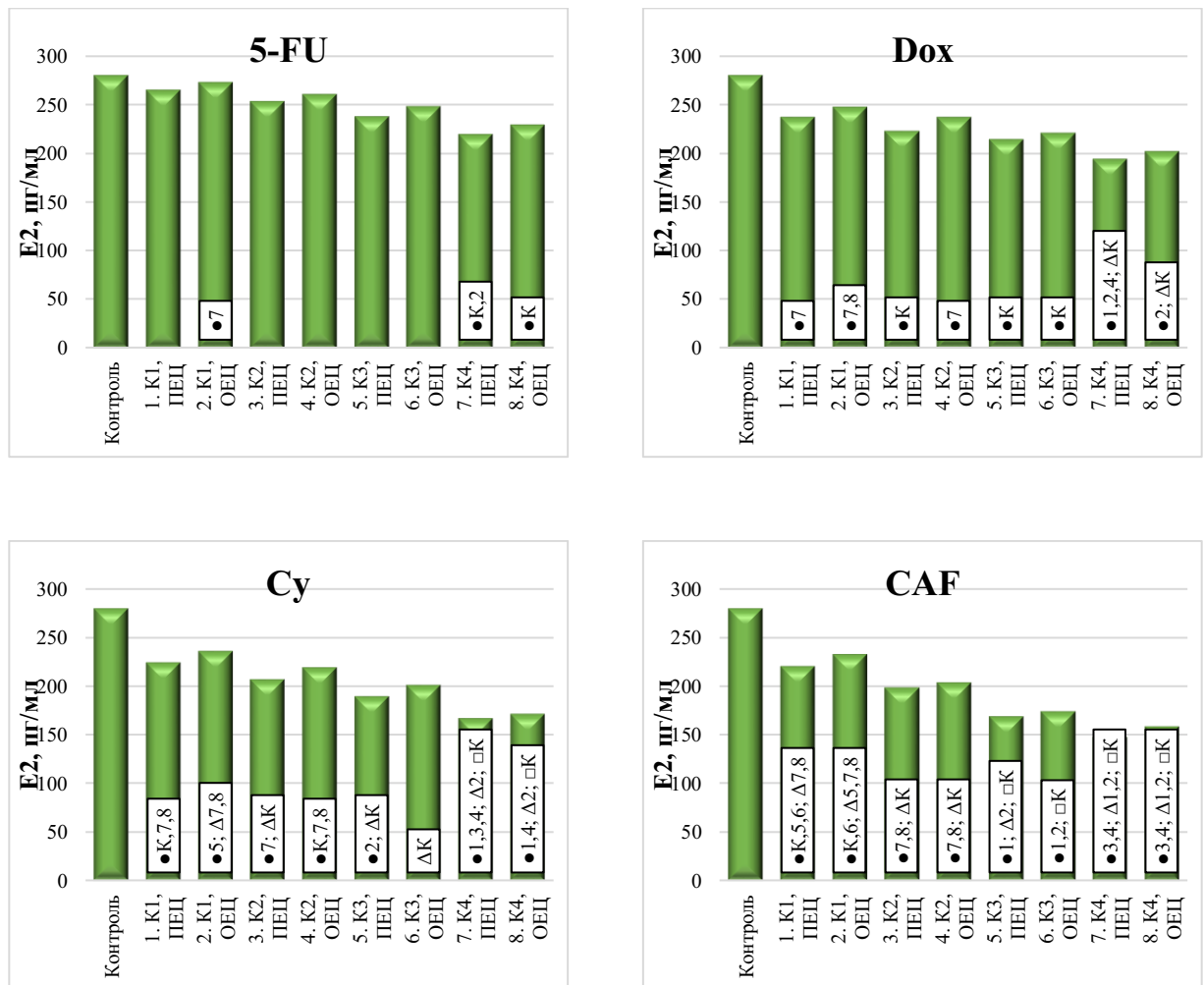
У Групі Су перші статистично достовірні відмінності ( $p < 0,05$ ) від показників контрольної групи з'являються вже при дослідженні під час першого естрального циклу після першого курсу хіміотерапії. В наступній

часовій точці спостерігається відновлення рівнів досліджуваного показника до значень, що статистично достовірно не відрізняються ( $p > 0,05$ ) від контрольних. У всіх наступних часових точках відмінності від контрольних значень знову набували статистичної достовірності ( $p < 0,05$ ). При цьому, слід зазначити, що статистична достовірність відмінностей показників від контрольних значень характеризувалася прогресивним зростанням значущості із досягненням значень  $p < 0,01$  у шостій та  $p < 0,001$  у п'ятій, сьомій і восьмій часових точках.

У Групі САФ перші статистично достовірні відмінності ( $p < 0,01$ ) від показників контрольної групи з'являються вже при дослідженні під час першого естрального циклу після першого курсу хіміотерапії. Характерною особливістю динаміки рівнів антимюллерового гормону при застосуванні даної схеми хіміотерапії є те, що в наступній часовій точці відновлення рівнів досліджуваного показника до значень, що статистично достовірно не відрізняються від контрольних не спостерігалось. Тобто, рівні досліджуваного показника хоча й дещо підвищувалися, проте були статистично достовірно ( $p < 0,01$ ) нижчими за контрольні. У всіх наступних часових точках відмінності від контрольних значень також були статистично достовірними ( $p < 0,001$ ).

Динаміка змін рівнів естрадіолу при застосуванні різних схем хіміотерапії в експерименті наведена на рисунках 5.2 та у таблиці 5.1.

В цілому динаміка змін рівнів естрадіолу була подібною до динаміки змін рівнів антимюллерового гормону. Так, при застосуванні всіх схем хіміотерапії 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.



**Рис. 5.2.** Динаміка змін рівнів естрадіолу при застосуванні різних схем хіміотерапії в експерименті

**Примітки.** Статистично достовірні різниці відносно зазначених груп із відповідним номером: ● –  $p < 0,05$ ; Δ –  $p < 0,01$ ; □ –  $p < 0,001$ .

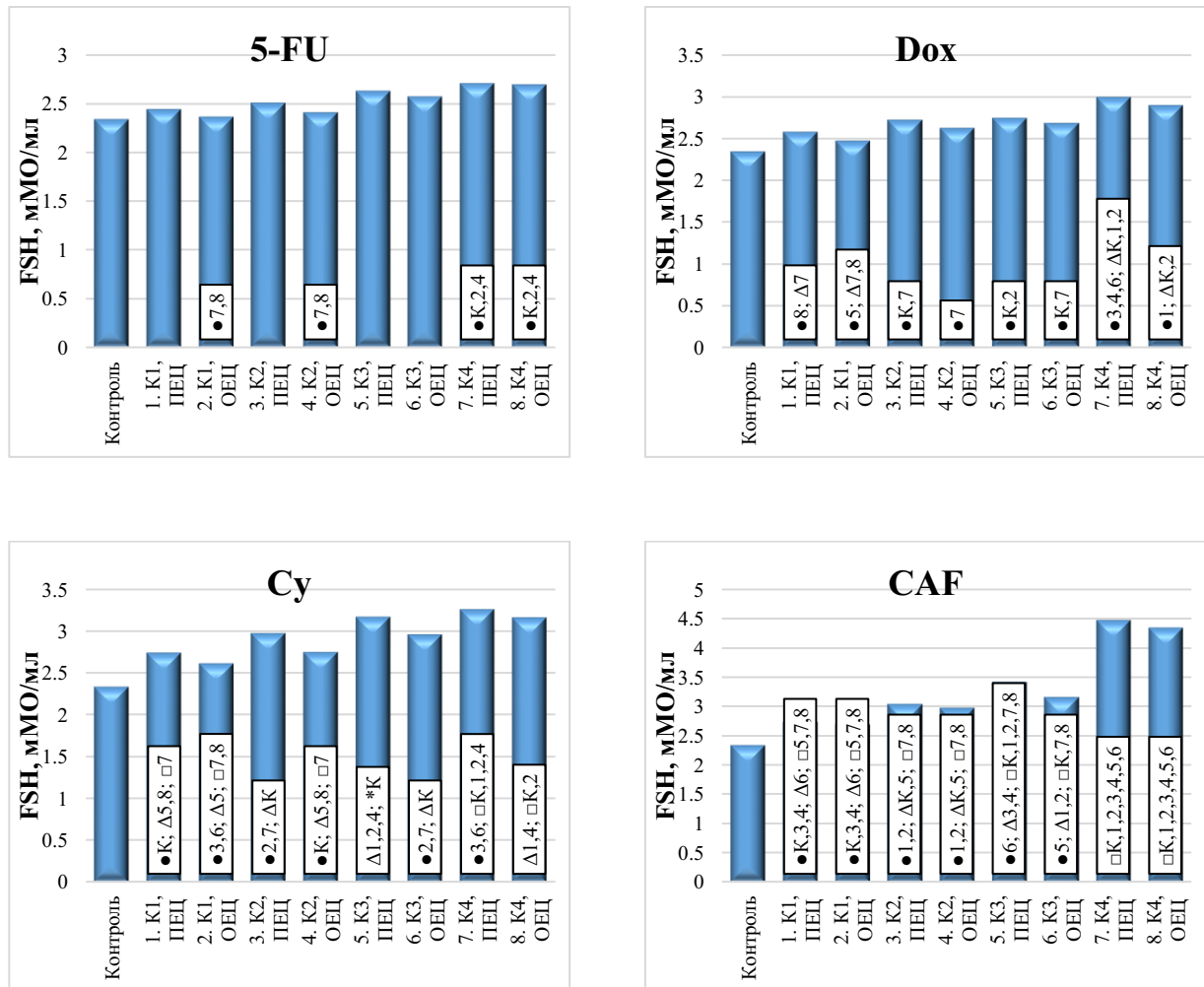
У Групі 5-FU статистично достовірні відмінності ( $p < 0,05$ ) рівнів естрадіолу від показників контрольної групи мали місце лише після проведення четвертого курсу введення препарату. Найнижчі рівні естрадіолу були зареєстровані при дослідженні під час першого естрального циклу після проведення четвертого 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.

У Групі Dox перші статистично достовірні відмінності ( $p < 0,05$ ) від показників контрольної групи з'являються при дослідженні під час першого естрального циклу після другого введення препарату, а при дослідженні під час останнього естрального циклу перед третім курсом хіміотерапії, спостерігалось відновлення досліджуваного показника до значень, що статистично достовірно не відрізнялися ( $p > 0,05$ ) від контрольних. Також у всіх наступних часових точках відмінності від контрольних значень знову ставали статистично достовірними ( $p < 0,05$ ) із поступовим зростанням статистичної значущості до значень  $p < 0,01$  у останніх двох часових точках.

У Групі Су перші статистично достовірні відмінності ( $p < 0,05$ ) від контрольних значень спостерігалися вже під час першого естрального циклу після першого курсу хіміотерапії. В наступній часовій точці мало місце відновлення рівнів естрадіолу до значень, що статистично достовірно не відрізняються ( $p > 0,05$ ) від контрольних. Надалі мало місце прогресування значущості статистичних відмінностей від контрольних значень у кожній наступній часовій точці із досягненням значень  $p < 0,001$  у сьомій та восьмій часових точках.

У Групі CAF перші статистично достовірні відмінності ( $p < 0,05$ ) від контрольних значень спостерігалися вже під час першого естрального циклу після першого курсу хіміотерапії. Аналогічно до динаміки змін рівнів антимюллерового гормону, в наступній часовій точці відновлення рівнів досліджуваного показника до значень, що статистично достовірно не відрізняються від контрольних не спостерігалось. Надалі також мало місце прогресування значущості статистичних відмінностей від контрольних значень у кожній наступній часовій точці із досягненням значень  $p < 0,01$  в період між другим та третім курсами введення препаратів та  $p < 0,01$  у всіх наступних часових точках.

Динаміка змін рівнів фолікулостимулюючого гормону при застосуванні різних схем хіміотерапії в експерименті наведена на рисунках 5.3 та у таблиці 5.1.



**Рис. 5.3.** Динаміка змін рівнів фолікулостимулюючого гормону при застосуванні різних схем хіміотерапії в експерименті

**Примітки.** Статистично достовірні різниці відносно зазначених груп із відповідним номером: ● –  $p < 0,05$ ; Δ –  $p < 0,01$ ; □ –  $p < 0,001$ .

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 спостерігалася різке

підвищення рівнів гормону із наступним частковим відновлення протягом періоду до останнього естрального циклу перед черговим курсом хіміотерапії.

У Групі 5-FU статистично достовірні відмінності ( $p < 0,05$ ) рівнів фолікулостимулюючого гормону від показників контрольної групи мали місце лише після проведення четвертого курсу введення препарату. 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 естрального циклу після першого та другого курсів введення препарату.

У Групі Dox перші статистично достовірні відмінності ( $p < 0,05$ ) від показників контрольної групи з'являються при дослідженні під час першого естрального циклу після другого введення препарату із наступним частковим відновленням досліджуваного показника у наступній часовій точці до значень статистично недостовірно ( $p > 0,05$ ) відмінних від контрольних. У всіх наступних часових точках відмінності від контрольних значень знову ставали статистично достовірними ( $p < 0,05$ ) із поступовим зростанням статистичної значущості до значень  $p < 0,01$  у останніх двох часових точках.

У Групі Су перші статистично достовірні відмінності ( $p < 0,05$ ) від контрольних значень з'являються вже при дослідженні під час першого естрального циклу після першого курсу хіміотерапії. В наступній часовій точці спостерігається відновлення рівнів досліджуваного показника до значень, що статистично достовірно не відрізняються ( $p > 0,05$ ) від контрольних. У всіх наступних часових точках відмінності від контрольних значень знову набували статистичної достовірності ( $p < 0,05$ ). При цьому, слід зазначити, що статистична достовірність відмінностей показників від контрольних значень характеризувалася прогресивним зростанням значущості із досягненням значень  $p < 0,01$  у третій і шостій та  $p < 0,001$  у п'ятій, сьомій і восьмій часових точках.

У Групі CAF перші статистично достовірні відмінності ( $p < 0,05$ ) від контрольних значень з'являються вже при дослідженні під час першого

естрального циклу після першого курсу хіміотерапії. Аналогічно до динаміки змін рівнів антимюллерового гормону та естрадіолу, в наступній часовій точці відновлення рівнів досліджуваного показника до значень, що статистично достовірно не відрізняються від контрольних не спостерігалось. Надалі також мало місце прогресування значущості статистичних відмінностей від контрольних значень у кожній наступній часовій точці із досягненням значень  $p < 0,01$  в період між другим та третім курсами введення препаратів та  $p < 0,01$  у всіх наступних часових точках.

Зміни основних жіночих статевих гормонів на різних термінах дослідження у нашому дослідженні наведені в таблиці 5.1.

Таблиця 5.1

**Зміни основних жіночих статевих гормонів на різних термінах дослідження**

Група	Рівні гормонів		
	АМН, нг/мл	FSH, мМО/мл	Е, пг/мл
(К) Контроль	7,54±0,34	2,34±0,28	280,2±30,39
<b>Курс 1, Перший естральний цикл</b>			
(1) 5-Fu	7,24±0,23 <sup>Δ4</sup>	2,44±0,22 <sup>•3,4</sup>	265,2±36,34
(2) Dox	7,1±0,27 <sup>•4</sup>	2,58±0,21	237,2±31,49
(3) Cy	6,92±0,29 <sup>•K</sup>	2,75±0,17 <sup>•K,1</sup>	224,8±31,75 <sup>•K</sup>
(4) 5-Fu + Dox + Cy	6,74±0,17 <sup>•2; ΔK,1,</sup>	2,73±0,17 <sup>•K,1</sup>	220,8±34,46 <sup>•K</sup>
<b>Курс 1, Останній естральний цикл</b>			
(1) 5-Fu	7,36±0,25 <sup>•4</sup>	2,36±0,19 <sup>•4</sup>	272,6±31,86
(2) Dox	7,2±0,22	2,47±0,18	247,6±29,51
(3) Cy	7,16±0,34	2,61±0,16	236,4±30,36



Продовження табл. 5.1

(4) 5-Fu + Dox + Cy	6,94±0,15 • <sup>1</sup> ; Δ <sup>K</sup>	2,69±0,19 • <sup>K,1</sup>	232,8±30,79 • <sup>K</sup>
<b>Курс 2, Перший естральний цикл</b>			
(1) 5-Fu	7,14±0,29 • <sup>3</sup> , □ <sup>4</sup>	2,51±0,19 Δ <sup>3,4</sup>	253,2±20,08 • <sup>3</sup> ; Δ <sup>4</sup>
(2) Dox	6,96±0,25 • <sup>K</sup> ; □ <sup>4</sup>	2,72±0,18 • <sup>K,4</sup>	223,2±35,77 • <sup>K</sup>
(3) Cy	6,62±0,37 • <sup>1</sup> ; Δ <sup>K,4</sup>	2,98±0,23 Δ <sup>K,1</sup>	207,2±29,3 • <sup>1</sup> ; Δ <sup>K</sup>
(4) 5-Fu + Dox + Cy	5,92±0,13 Δ <sup>3</sup> ; □ <sup>K,1,2</sup>	3,03±0,16 • <sup>2</sup> ; Δ <sup>K,1</sup>	198,8±29,07 Δ <sup>K,1</sup>
<b>Курс 2, Останній естральний цикл</b>			
(1) 5-Fu	7,22±0,26 □ <sup>4</sup>	2,41±0,2 • <sup>3</sup> ; Δ <sup>4</sup>	260,6±28,76 • <sup>4</sup>
(2) Dox	7,08±0,3 □ <sup>4</sup>	2,62±0,21 • <sup>4</sup>	237,4±28,85
(3) Cy	6,9±0,37 • <sup>K</sup> ; Δ <sup>4</sup>	2,75±0,18 • <sup>K,1</sup>	219,2±30,94 • <sup>K</sup>
(4) 5-Fu + Dox + Cy	6,04±0,18 Δ <sup>3</sup> ; □ <sup>K,1,2</sup>	2,97±0,16 • <sup>2</sup> ; Δ <sup>K,1</sup>	203,8±30,61 • <sup>1</sup> ; Δ <sup>K</sup>
<b>Курс 3, Перший естральний цикл</b>			
(1) 5-Fu	7,06±0,34 Δ <sup>3</sup> ; □ <sup>4</sup>	2,63±0,23 Δ <sup>3</sup> ; □ <sup>4</sup>	237,6±30,11 • <sup>3</sup> ; Δ <sup>4</sup>
(2) Dox	6,88±0,47 • <sup>K,3</sup> ; □ <sup>4</sup>	2,74±0,18 • <sup>K</sup> ; Δ <sup>3</sup> ; □ <sup>4</sup>	214,6±32,13 • <sup>K,4</sup>
(3) Cy	6,2±0,26 • <sup>2</sup> ; Δ <sup>1</sup> ; □ <sup>K,4</sup>	3,17±0,19 Δ <sup>1,2</sup> ; □ <sup>K</sup>	189,8±30,65 • <sup>1</sup> ; Δ <sup>K</sup>
(4) 5-Fu + Dox + Cy	4,68±0,19 □ <sup>K,1,2,3</sup>	3,41±0,18 □ <sup>K,1,2</sup>	168,8±26,99 • <sup>2</sup> ; Δ <sup>1</sup> ; □ <sup>K</sup>
<b>Курс 3, Останній естральний цикл</b>			
(1) 5-Fu	7,1±0,29 • <sup>3</sup> ; □ <sup>4</sup>	2,57±0,21 • <sup>3</sup> ; Δ <sup>4</sup>	248,2±25,32 • <sup>3</sup> ; Δ <sup>4</sup>
(2) Dox	6,98±0,29 • <sup>K,3</sup> ; □ <sup>4</sup>	2,68±0,18 • <sup>K,3</sup> ; Δ <sup>4</sup>	221±35,15 • <sup>K,4</sup>
(3) Cy	6,48±0,36 • <sup>1,2</sup> ; Δ <sup>K</sup> ; □ <sup>4</sup>	2,96±0,17 • <sup>1,2</sup> ; Δ <sup>K</sup>	201,2±29,43 • <sup>1</sup> ; Δ <sup>K</sup>
(4) 5-Fu + Dox + Cy	4,9±0,21 □ <sup>K,1,2,3</sup>	3,15±0,16 Δ <sup>1,2</sup> ; □ <sup>K</sup>	174,2±25,59 • <sup>2</sup> ; Δ <sup>1</sup> ; □ <sup>K</sup>
<b>Курс 4, Перший естральний цикл</b>			
(1) 5-Fu	6,86±0,45 • <sup>K</sup> ; □ <sup>3,4</sup>	2,71±0,17 • <sup>K,2</sup> ; □ <sup>3,4</sup>	219,8±28,9 • <sup>K,3</sup> ; Δ <sup>4</sup>

Продовження табл. 5.1

(2) Dox	6,56±0,4 $\Delta_{K,3}$ ; $\square_4$	2,99±0,19 $\bullet_{1,3}$ $\Delta_K$ ; $\square_4$	194,4±25,61 $\bullet_4$ ; $\Delta_K$
(3) Cy	5,72±0,15 $\Delta_2$ ; $\square_{K,1,4}$	3,27±0,14 $\bullet_2$ ; $\square_{K,1,4}$	167,2±23,32 $\bullet_1$ ; $\square_K$
(4) 5-Fu + Dox + Cy	2,88±0,2 $\square_{K,1,2,3}$	4,47±0,21 $\square_{K,1,2,3}$	147,6±25,55 $\bullet_2$ ; $\Delta_1$ ; $\square_K$
<b>Курс 4, Останній естральний цикл</b>			
(1) 5-Fu	6,96±0,34 $\bullet_K$ ; $\square_{3,4}$	2,69±0,15 $\bullet_K$ ; $\Delta_3$ ; $\square_4$	229,2±28,77 $\bullet_K$ ; $\Delta_{3,4}$
(2) Dox	6,68±0,4 $\Delta_{K,3}$ ; $\square_4$	2,89±0,17 $\bullet_3$ ; $\Delta_K$ ; $\square_4$	202,2±28,53 $\bullet_4$ ; $\Delta_K$
(3) Cy	5,9±0,16 $\Delta_2$ ; $\square_{K,1,4}$	3,17±0,15 $\bullet_2$ ; $\Delta_1$ ; $\square_{K,4}$	171,2±23,66 $\Delta_1$ ; $\square_K$
(4) 5-Fu + Dox + Cy	3,1±0,21 $\square_{K,1,2,3}$	4,35±0,18 $\square_{K,1,2,3}$	158,2±20,78 $\bullet_2$ ; $\Delta_1$ ; $\square_K$

**Примітки.** Статистично достовірна різниця відносно зазначених груп із відповідним номером:  $\bullet$  –  $p < 0,05$ ;  $\Delta$  –  $p < 0,01$ ;  $\square$  –  $p < 0,001$ .

При дослідженні під час першого естрального циклу після першого курсу хіміотерапії, рівні антимюллерового гормону в Групі CAF достовірно відрізнялися не лише від Групи контролю ( $p < 0,01$ ), а й від Груп 5-FU ( $p < 0,01$ ) та Dox ( $p < 0,05$ ). При цьому статистично достовірні відмінності між Групами 5-FU та Dox, як і між Групами Cy та CAF, не спостерігалися ( $p > 0,05$ ). При дослідженні рівнів фолікулостимулюючого гормону його значення у Групах Cy та CAF достовірно ( $p < 0,05$ ) перевищували аналогічні показники у контрольній групі та Групі 5-FU. В той же час, рівнів естрадіолу в Групах Cy та CAF достовірно відрізнялися ( $p < 0,05$ ) лише від показників контрольної групи. Під впливом застосованих хіміопрепаратів числові значення рівнів всіх досліджуваних гормонів змінювалися найбільш в Групах Cy та CAF.

При дослідженні під час останнього естрального циклу перед другим курсом хіміотерапії, для фолікулостимулюючого гормону достовірні відмінності спостерігалися лише між Групою Cy та контрольною групою ( $p < 0,01$ ) і Групою 5-FU ( $p < 0,05$ ). Для фолікулостимулюючого гормону

статистично значущі відмінності також спостерігалися лише між Групою САФ та контрольною групою ( $p < 0,05$ ) і Групою 5-FU ( $p < 0,05$ ). Достовірні відмінності рівнів естрадіолу мали місце лише між Групою контролю та Групою САФ ( $p < 0,05$ ). Аналогічно до попереднього терміну дослідження, застосування хіміопрепаратів створювало негативний вплив на гормональний статус щурів всіх груп, а найбільше на тварин Груп Су та САФ.

Дослідження гормонального статусу під час першого естрального циклу після другого курсу хіміотерапії продемонструвало наступні статистичні залежності. Для антимюллерового гормону значення Групи САФ достовірно відрізнялися від значень усіх інших груп. При цьому відмінності від Групи Су були дещо менш статистично значущими ніж від інших груп ( $p < 0,01$  та  $p < 0,001$ , відповідно). Для фолікулостимулюючого гормону було доведено статистично значущі відмінності між Групою САФ та контрольною групою ( $p < 0,01$ ), Групою 5-FU ( $p < 0,01$ ) і Групою Дох ( $p < 0,05$ ). При цьому статистично достовірні відмінності між Групами 5-FU та Дох, Дох та Су, а також Су та САФ не спостерігалися ( $p > 0,05$ ). Для естрадіолу показники Груп Су та САФ достовірно відрізнялися від показників Групи контролю та Групи 5-FU ( $p < 0,05$ ;  $p < 0,01$ ), а показники Групи Дох – лише від Групи контролю ( $p < 0,05$ ). Тенденція до більш вираженого негативного впливу хіміотерапевтичних засобів у Групах Су та САФ зберігалася і на даному терміні дослідження, причому прогресування змін поглиблювалося ще більше.

Статистичний аналіз під час останнього естрального циклу перед третім курсом хіміотерапії виявив наступне. Для антимюллерового гормону значення Групи САФ достовірно відрізнялися від значень усіх інших груп. При цьому відмінності від Групи Су були дещо менш статистично значущими ніж від інших груп ( $p < 0,01$  та  $p < 0,001$ , відповідно). Для фолікулостимулюючого гормону було доведено статистично значущі відмінності між Групою САФ та контрольною групою ( $p < 0,01$ ), Групою 5-FU ( $p < 0,01$ ) і Групою Дох ( $p < 0,05$ ). В той же час Група Су за даним показником достовірно відрізнялася від Групи контролю ( $p < 0,05$ ) та Групи 5-FU ( $p < 0,05$ ). Щодо рівнів естрадіолу, то

достовірні відмінності були доведені для Групи Су та контролю ( $p < 0,05$ ), Групи САФ та контролю ( $p < 0,01$ ), а також для Груп 5-FU та САФ ( $p < 0,05$ ). Не дивлячись на незначну зміну характеру залежностей, тенденція до більш вираженого негативного впливу хіміотерапевтичних засобів у Групах Су та САФ зберігалася.

При дослідженні під час першого естрального циклу після третього курсу хіміотерапії, рівні антимюллерового гормону в Групі САФ достовірно ( $p < 0,001$ ) від показників у всіх інших групах. Аналогічно, показники у Групі Су достовірно відрізнялися від Групи контролю ( $p < 0,001$ ), Групи 5-FU ( $p < 0,01$ ), Групи Дох ( $p < 0,05$ ) та Групи САФ ( $p < 0,001$ ). Рівні фолікулостимулюючого гормону в Групах Су та САФ достовірно ( $p < 0,01$ ) відрізнялися від аналогічних показників у контрольній групі, Групах 5-FU та Дох, проте на даному терміні дослідження, на відміну від антимюллерового гормону, відмінності між Групами Су та САФ були статистично недостовірними ( $p > 0,05$ ), як і відмінності між Групами 5-FU та Дох. Щодо естрадіолу, то найсуттєвіші зміни його рівнів на даному терміні дослідження мали місце в Групі САФ, яка за даним показником достовірно відрізнялася від Групи контролю ( $p < 0,001$ ), Групи 5-FU ( $p < 0,01$ ) та Групи Дох ( $p < 0,05$ ). В той же час у Групі Су не було доведено достовірні відмінності із Групами Дох та САФ ( $p > 0,05$ ). Аналогічно достовірність відмінностей ( $p > 0,05$ ) за рівнями естрадіолу не була доведена для Групи контролю і Груп 5-FU та Дох. На даному терміні дослідження овариотоксичний вплив всіх застосованих препаратів проявлявся ще виразніше, а відмінності між групами набували ще більшої статистичної достовірності.

Дослідження гормонального статусу під час останнього естрального циклу перед четвертим курсом хіміотерапії продемонструвало наступні статистичні залежності. В цілому, залежності залишалися аналогічними до попереднього терміну дослідження, із незначними змінами ступеня статистичної достовірності. У даній часовій точці у всіх групах вперше

відновлення рівнів всіх досліджуваних гормонів було настільки незначним, що не порушувало статистичні залежності.

Дослідження рівнів антимюллерового гормону під час першого естрального циклу після четвертого курсу хіміотерапії продемонструвало тенденції аналогічні до попереднього терміну дослідження. Щодо фолікулостимулюючого гормону, то в даній часовій точці з'являються статистично достовірні відмінності між Групами 5-FU і Dox ( $p < 0,05$ ) та Су і CAF ( $p < 0,001$ ). Динаміка змін рівнів естрадіолу характеризувалася відмінностями між групами, аналогічними попередньому терміну дослідження із незначним підвищенням статистичної їх достовірності. Характерною особливістю є те, що на даному терміні дослідження вперше відмінності всіх груп від Групи контролю за всіма показниками набувають статистичної достовірності.

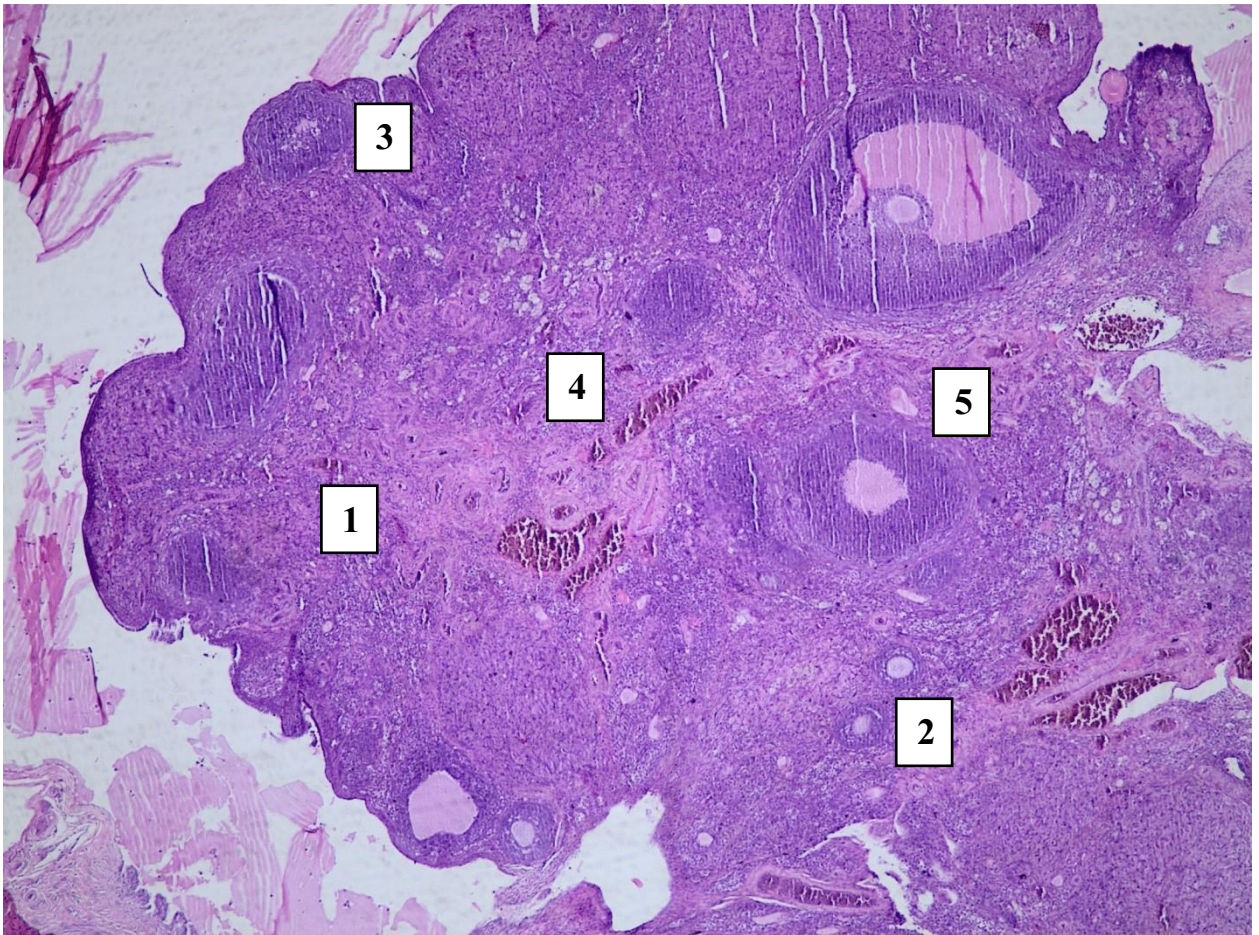
Останній термін дослідження характеризувався незначним відновленням числових значень досліджуваних показників у порівнянні із попередньою часовою точкою, проте таке відновлення практично не впливало на глибину змін гормонального фону. При дослідженні рівнів антимюллерового гормону та естрадіолу залежності між групами повністю повторювали аналогічні на попередньому терміні дослідження. Незначне відновлення рівнів фолікулостимулюючого гормону у Групі Dox дозволило нівелювати статистичні відмінності із Групою 5-FU. Слід зазначити, що на даному терміні дослідження відмінності всіх груп від Групи контролю за всіма показниками продовжували залишатися достовірними.

## **5.2. Загальні тенденції морфологічних змін яєчників при застосуванні різних схем хіміотерапії в експерименті**

При дослідженні морфологічної структури яєчників самок щурів із групи контролю структура тканин була нормальною (рис. 5.4). Ззовні яєчники були вкриті одношаровим кубічним епітелієм, на апікальній поверхні якого

візуалізувалися мікрворсинки. Під епітелієм розташовувалась білкова оболонка, яка була представлена оформленою волокнистою фіброзною тканиною. Паренхіма кіркової речовини яєчника була представлена фолікулами різного ступеня зрілості. Устілка преантральних фолікулів була представлена 2-4 шарами фолікулярних (гранульозних) клітин. В антральних фолікулах фолікулярні клітини, розподілялися на клітини зовнішньої (*theca externa*) і внутрішньої (*theca interna*) оболонки. Епітеліальні клітини фолікула представлені гранульозними клітинами. Жовті тіла, що знаходились у стадії розквіту, містили добре розвинуте судинне русло та сполучнотканинну основу. Основну частину цих жовтих тіл займали великі гормон-продукуючі клітини – лютеоцити, які щільно прилягали одна до одної, мали сітчасту цитоплазму та округле ядро у центрі. Жовті тіла були відмежовані від решти тканини яєчника волокнистою фіброзною тканиною. Регресуючих жовтих тіл була менша кількість, вони мали менші розміри, з мало розвиненими судинами меншого діаметру та складались із дрібних лютеїноцитів. Атретичні тіла визначались в помірній кількості, мали невеликі розміри, складались з волокнистої фіброзної тканини, не містили судин, більша частина їх була гіалінізована. Мозкова речовина яєчників у самок щурів групи контролю в нормі займала менший обсяг, ніж кіркова речовина, та була представлена фіброзною основою, містила значну кількість нервових волокон, лімфатичних судин, а також артерій та вен, серед яких переважали судини середнього та великого калібру.

У Групі 5-FU при дослідженні після другого курсу хіміотерапії спостерігалися лише поодинокі морфологічні зміни, що не піддавалися системному аналізу.

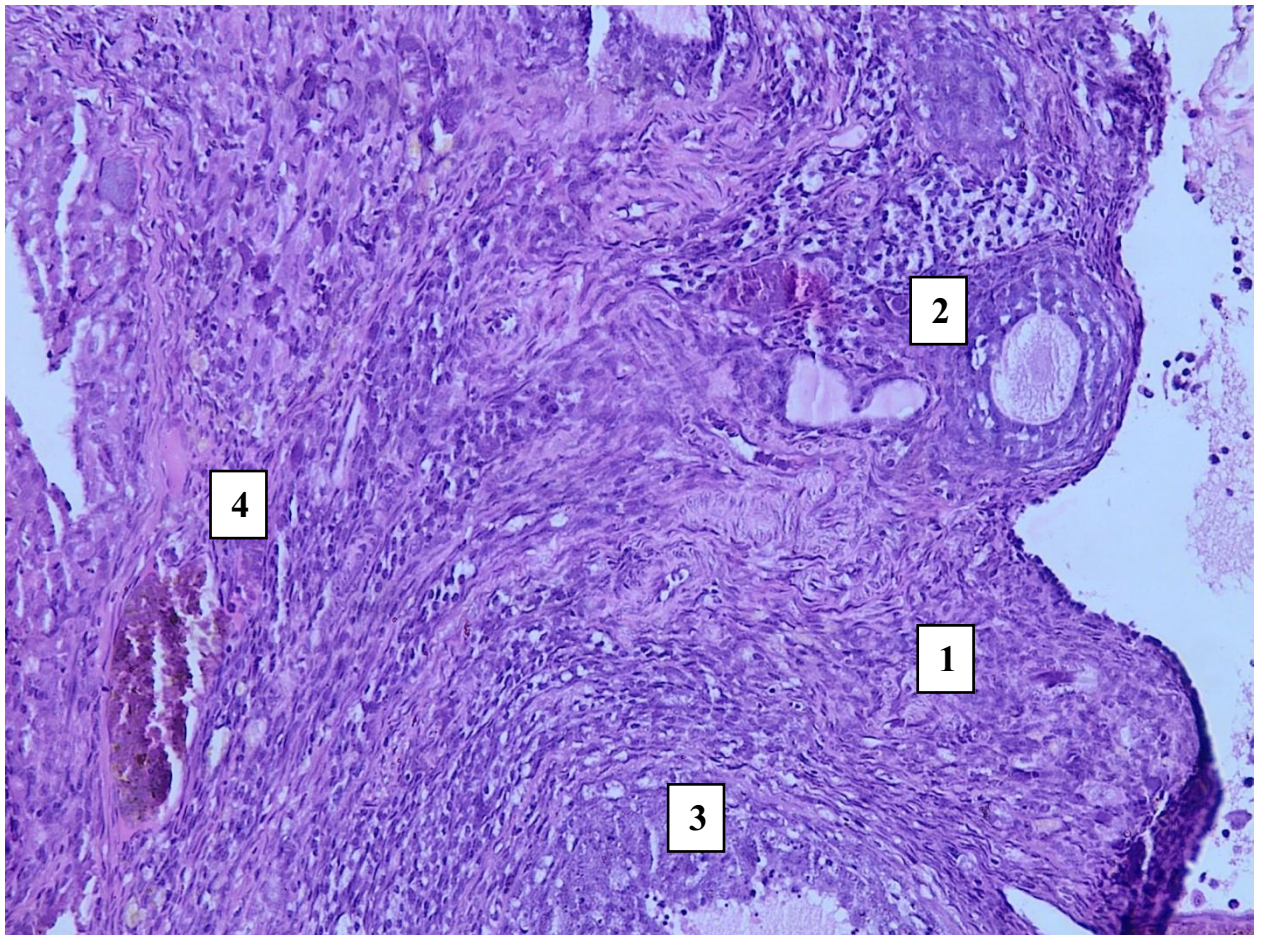


**Рис. 5.4.** Мікрофото. Будова яєчника самки щура в нормі: 1 – кірковий шар; 2 – преантральні фолікули; 3 – антральні фолікули; 4 – мозковий шар з повнокровними судинами; 5 – третинний фолікул. Група контролю. Забарвлення – гематоксилін та еозин. Збільшення  $\times 100$ .

Поява перших системних змін мала місце при дослідженні після четвертого курсу хіміотерапії (рис. 5.5). Так, структура яєчників частково відрізнялася від нормальної. Зовні яєчники були вкриті одношаровим кубічним епітелієм, на апікальній поверхні якого візуалізувалися мікрворсинки. Під епітелієм розташовувалась білкова оболонка, яка була представлена оформленою волокнистою фіброзною тканиною. Однак кіркова речовина була дещо тоншою, ніж у групі контролю, її паренхіма також була представлена фолікулами різного ступеня зрілості, однак у меншій кількості. Устілка преантральних фолікулів була представлена двома – чотирма шарами дистрофічно змінених фолікулярних клітин. В антральних фолікулах



фолікулярні клітини також розподілялись на клітини зовнішньої і внутрішньої оболонки. Як антральні, так і преантральні фолікулів були в меншій кількості, ніж в препаратах яєчників контрольної групи. Це ж саме стосувалося і їх діаметру. Епітеліальні клітини фолікула були представлені гранульозними клітинами та перебували у стані дистрофії. Менша частина жовтих тіл яєчників перебувала у стадії розквіту, а більша частина була у стані регресії. Атретичні тіла визначались в помірній кількості, мали невеликі розміри, склались з волокнистої фіброзної тканини, не містили судин, більша частина їх була гіалінізована.



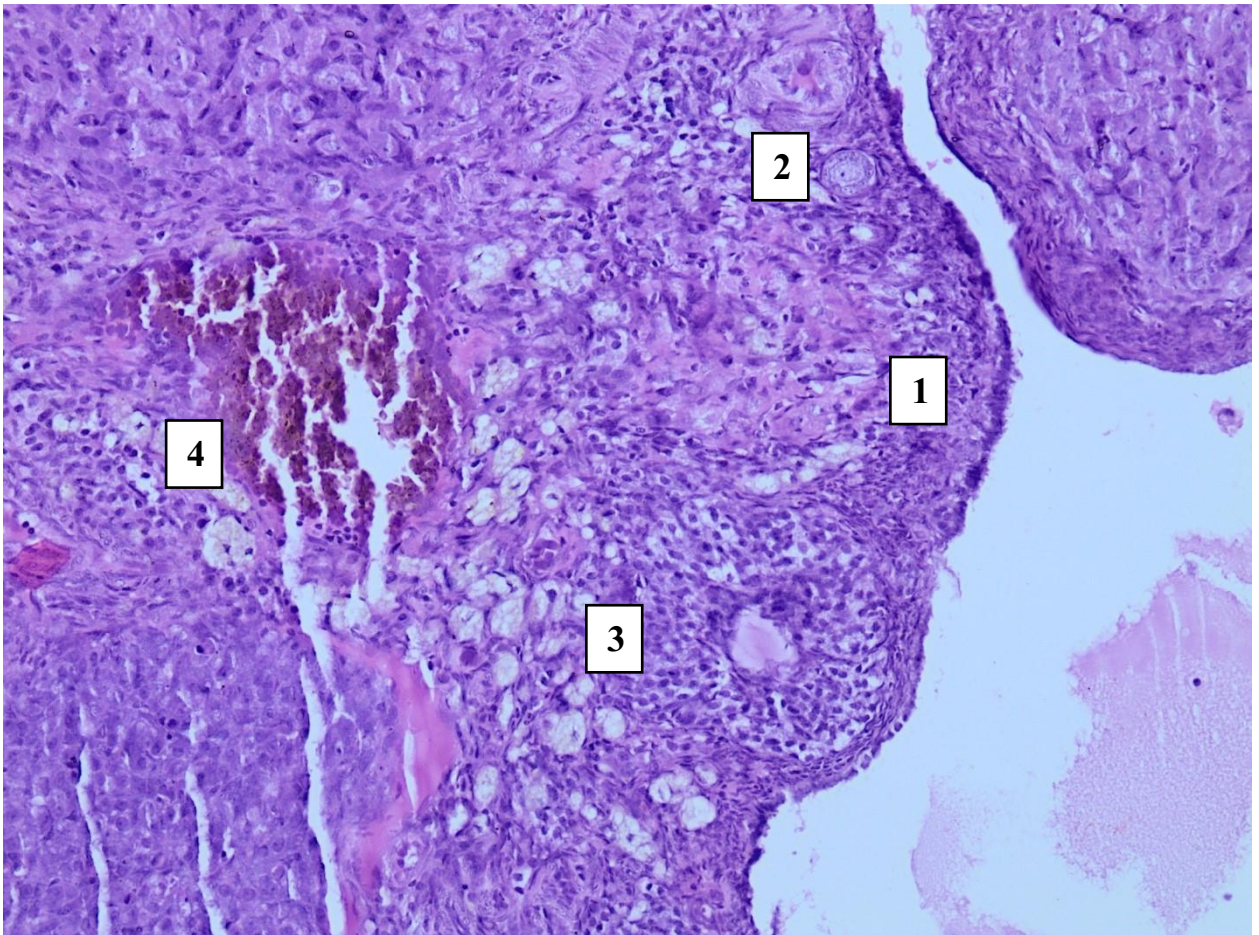
**Рис. 5.5.** Мікрофото. Будова яєчника самки щура після хіміотерапії 5-Фторурацилом: 1 – витончений кірковий шар; 2 – преантральний фолікул з дистрофічно зміненими фолікулярними клітинами; 3 – антральний фолікул з дистрофічними змінами гранульозних клітин; 4 – мозковий шар. Група 5-FU. Забарвлення – гематоксилін та еозин. Збільшення  $\times 200$ .



Мозкова речовина займала менший обсяг ніж кіркова речовина та була представлена фіброзною основою, містила значну кількість нервових волокон, лімфатичних судин, а також артерій та вен.

В Групі Dox яєчники мали ще більш глибокі патологічні зміни, які мали системний характер вже після другого курсу хіміотерапії та прогресували з часом. Будова яєчників самок щурів Групи Dox після четвертого курсу хіміотерапії наведена на Рисунку 5.6.

Ззовні яєчник також були вкриті одношаровим кубічним епітелієм, на апікальній поверхні якого візуалізувалися мікрворсинки. Під епітелієм розташовувалась білкова оболонка, яка була представлена оформленою волокнистою фіброзною тканиною. Однак кіркова речовина була ще більш тоншою, ніж у групі контролю та у Групі 5-FU, її паренхіма також була представлена фолікулами різного ступеня зрілості, однак ще у меншій кількості. Устілка преантральних була представлена декількома шарами фолікулярних клітин, а в деяких випадках була відсутня і капсула була представлена лише фіброзною тканиною. В антральних фолікулах визначалась порожнина меншого розміру, заповнена еозинофільною рідиною, фолікулярні клітини також розподілялись на клітини зовнішньої і внутрішньої оболонок та перебували в стані більш глибокої дистрофії. Епітеліальні клітини фолікула були представлені дегенеративно зміненими гранульозними клітинами. Атретичні тіла визначались в помірній кількості, мали невеликі розміри, складались з волокнистої фіброзної тканини, не містили судин, більша частина їх була гіалінізована. Мозкова речовина займала менший обсяг ніж кіркова речовина та була представлена фіброзною основою, містила значну меншу кількість нервових волокон, лімфатичних судин, а також артерій та вен, у порівнянні із групою контролю да Групою 5-FU.



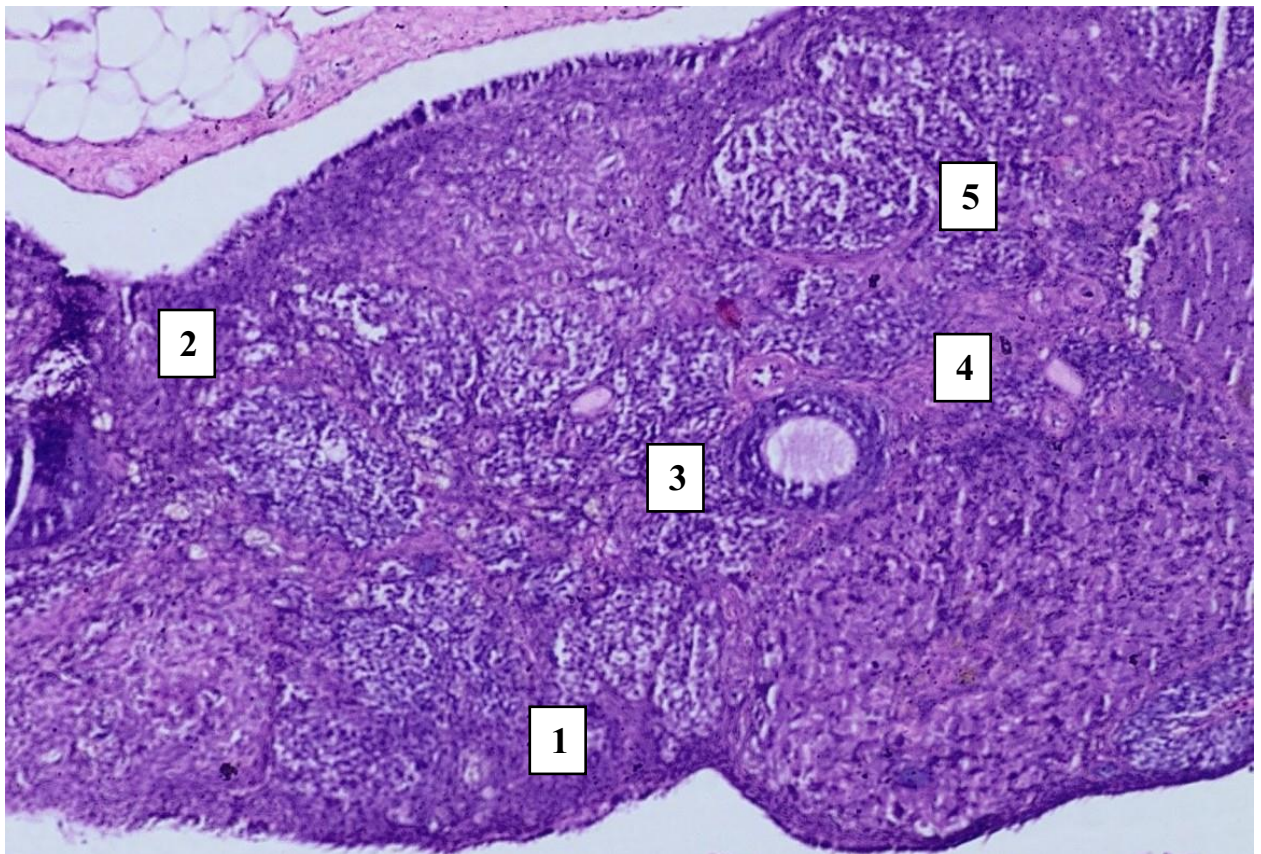
**Рис. 5.6.** Мікрофото. Будова яєчника самки щура після хіміотерапії Доксорубіцином: 1 – значно витончений кірковий шар; 2 – дрібні преантральні фолікули з дистрофічно зміненими фолікулярними клітинами; 3 – антральний фолікул з дистрофічно зміненими гранульозними клітинами; 4 – мозковий шар; клітини Сертолі та Лейдіга. Група Dox. Зabarвлення – гематоксилін та еозин. Збільшення  $\times 200$ .

В групі Су яєчники мали значно змінену гістологічну структуру. Зміни мали системний характер вже після другого курсу хіміотерапії та прогресували з часом. Будова яєчників самок щурів Групи Су після четвертого курсу хіміотерапії наведена на Рисунку 5.7.

Зовні яєчник також були вкриті одношаровим кубічним епітелієм, на апікальній поверхні якого візуалізувалися мікрворсинки. Епітелій подекуди був заміщений фіброзною тканиною. Під епітелієм розташовувалась білкова оболонка, яка була представлена оформленою волокнистою фіброзною



тканиною. Кірковий та мозковий шари були значно витончені. В кірковому шарі визначались лише одиничні преантральні та антральні фолікули з вираженими дистрофічними змінами фолікулярного та гранульозного епітелія. В антральних фолікулах визначалась порожнина меншого розміру, заповнена еозинофільною рідиною, фолікулярні клітини також розподілялись на клітини зовнішньої і внутрішньої оболонки та перебували в стані більш глибокої дистрофії. Епітеліальні клітини фолікула були представлені дегенеративно зміненими гранульозними клітинами.

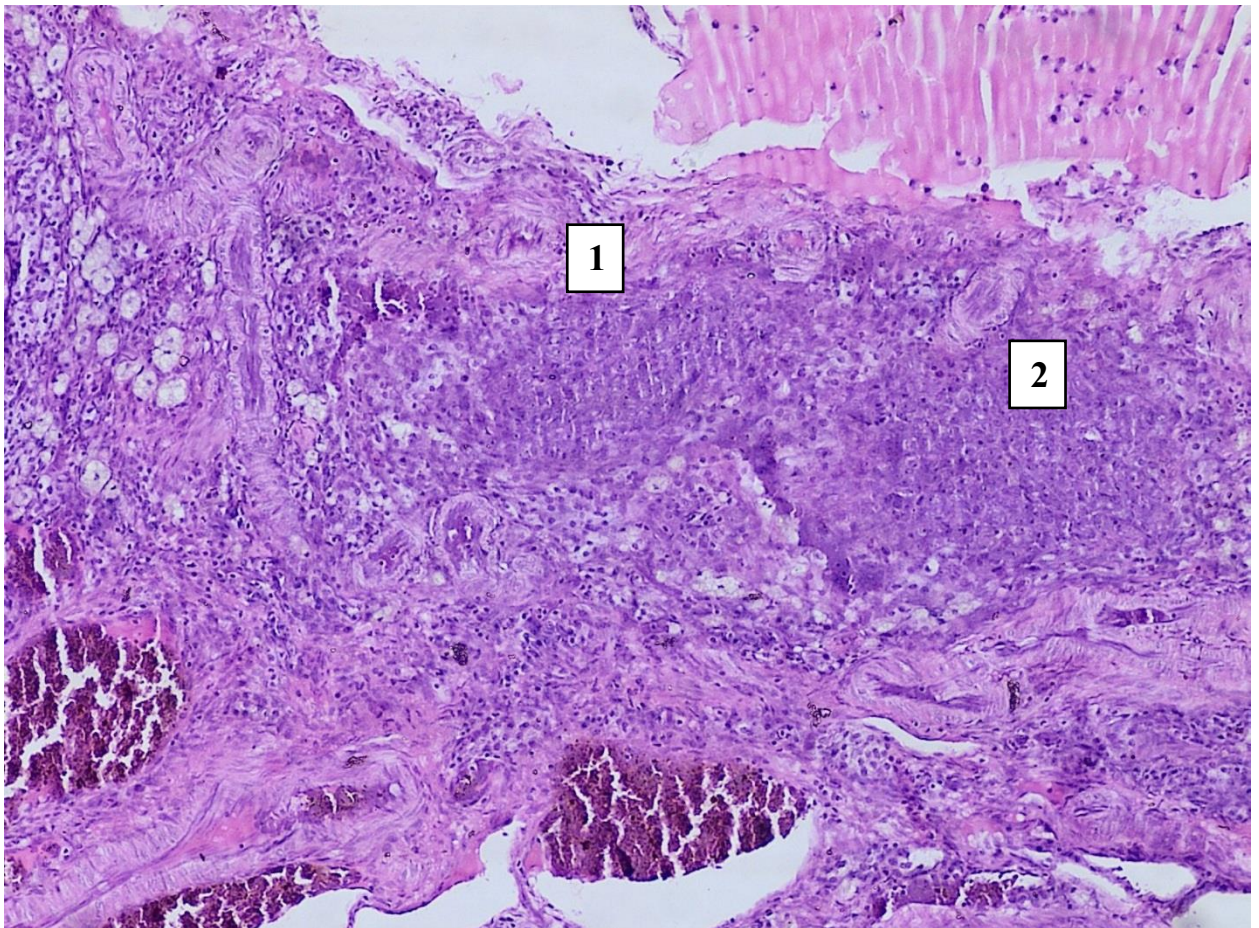


**Рис. 5.7.** Мікрофото. Будова яєчника самки щура після хіміотерапії Циклофосфамідом: 1 – кірковий шар; 2 – дрібний преантральний фолікул з дегенеративними змінами фолікулярних клітин; 3 – антральний фолікул; 4 – мозковий шар; 5 – регресуючі жовті тіла. Група Су. Забарвлення – гематоксилін та еозин. Збільшення  $\times 100$ .



Мозкова речовина займала менший обсяг ніж кіркова речовина та була представлена фіброзною основою, містила незначну кількість нервових волокон, лімфатичних судин, а також артерій та вен.

В групі САФ яєчники також мали значно змінену гістологічну структуру. Ступінь вираженості змін в цілому був аналогічним до змін у групі Су, проте із незначною тенденцією до погіршення. Зміни мали системний характер вже після другого курсу хіміотерапії та прогресували з часом. Будова яєчників самок щурів Групи САФ після четвертого курсу хіміотерапії наведена на Рисунку 5.8.



**Рис. 5.8.** Мікрофото. Будова яєчника самки щура після хіміотерапії за схемою САФ: 1 – значно витончений кірковий шар; 2 – преантральні фолікули зі значними дистрофічними змінами фолікулярного епітелію. Група САФ. Забарвлення – гематоксилін та еозин. Збільшення  $\times 100$ .

Зовні яєчник також були вкриті одношаровим кубічним епітелієм, на апікальній поверхні якого візуалізувалися мікроросинки. Епітелій подекуди був заміщений фіброзною тканиною. Під епітелієм розташовувалась білкова оболонка, яка була представлена оформленою волокнистою фіброзною тканиною. Кірковий та мозковий шари були значно витончені. В кірковому шарі визначались лише одиничні преантральні та антральні фолікули з вираженими дистрофічними змінами фолікулярного та гранульозного епітелія. В антральних фолікулах визначалась порожнина меншого розміру, заповнена еозинофільною рідиною, фолікулярні клітини також розподілялись на клітини зовнішньої і внутрішньої оболонок та перебували в стані більш глибокої дистрофії. Епітеліальні клітини фолікула були представлені дегенеративно зміненими гранульозними клітинами. Мозкова речовина займала менший обсяг ніж кіркова речовина та була представлена фіброзною основою, містила незначну кількість нервових волокон, лімфатичних судин, а також артерій та вен.

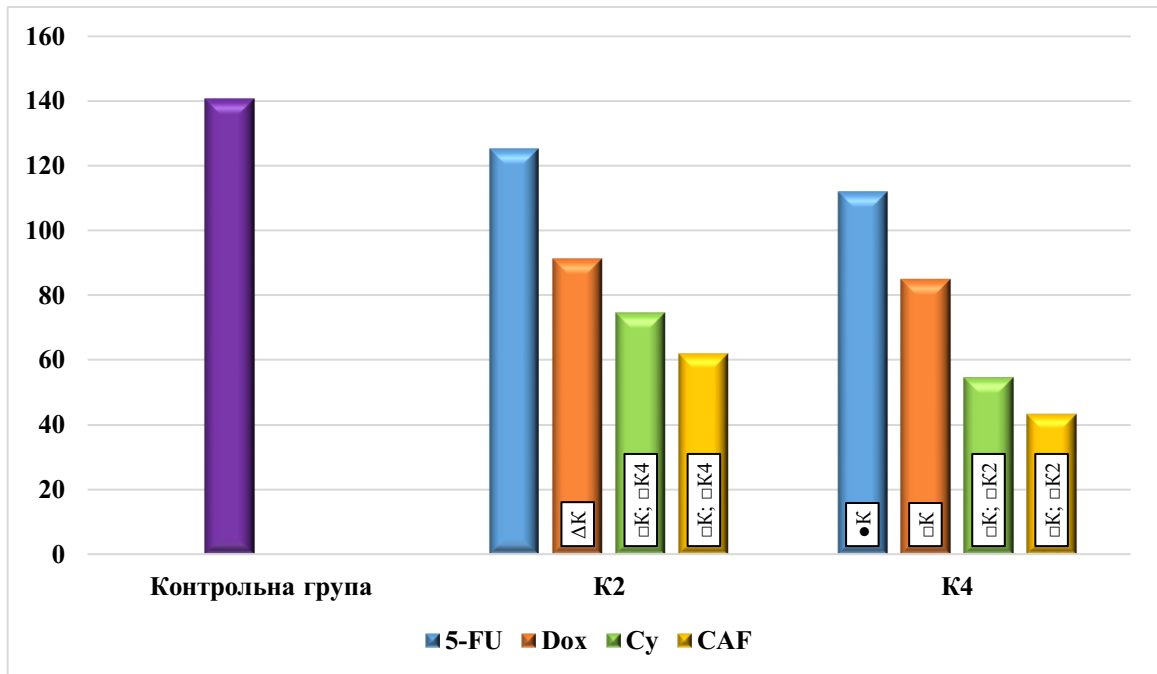
### **5.3. Динаміка змін основних кількісних морфологічних показників стану яєчників при застосуванні різних схем хіміотерапії в експерименті**

Динаміка змін кількості преантральних фолікулів у досліджуваних групах наведена на Рисунку 5.9.

У Групі 5-FU після другого курсу хіміотерапії кількість преантральних фолікулів достовірно не відрізнялася ( $p > 0,05$ ) від показників у Контрольній групі. Після четвертого курсу хіміотерапії значення показника, що вивчався були достовірно ( $p < 0,05$ ) нижчі на 20,45% за значення Групи контролю. Також слід зазначити, що значення досліджуваного показника достовірно не відрізнялися ( $p > 0,05$ ) від показників на попередньому етапі дослідження.

У Групі Dox після другого курсу хіміотерапії кількість преантральних фолікулів була достовірно ( $p < 0,01$ ) нижчою на 35,23% за показники Контрольної групи. Після четвертого курсу хіміотерапії кількість

преантральних фолікулів була достовірно ( $p < 0,001$ ) нижчою на 39,77% за значення Групи контролю. Крім того, значення показника, що досліджувався достовірно не відрізнялися ( $p > 0,05$ ) від попередніх значень.



**Рис. 5.9.** Динаміка змін кількості преантральних фолікулів у досліджуваних групах

#### Примітки.

К – Контрольна група; K2 – дослідження після другого курсу хіміотерапії; K4 – дослідження після четвертого курсу хіміотерапії.

Статистично достовірна різниця відносно зазначених термінів дослідження: ● –  $p < 0,05$ ; Δ –  $p < 0,01$ ; □ –  $p < 0,001$ .

У Групі Су після другого курсу хіміотерапії кількість преантральних фолікулів була достовірно ( $p < 0,001$ ) нижчою на 46,88% за значення Групи контролю. Після четвертого курсу хіміотерапії даний показник був достовірно ( $p < 0,001$ ) нижчий на 61,08% за значення Групи контролю. Також слід зазначити, що значення досліджуваного показника були достовірно ( $p < 0,001$ ) нижчі на 26,74% за значення на попередньому терміні дослідження.

У Групі САФ після другого курсу хіміотерапії кількість преантральних фолікулів була достовірно ( $p < 0,001$ ) нижчою на 56,25% за значення Групи контролю. Після четвертого курсу хіміотерапії значення досліджуваного показника були достовірно ( $p < 0,001$ ) нижчі на 69,46% за значення у Групі контролю. При цьому значення показника, що досліджувався були достовірно ( $p < 0,001$ ) нижчі на 30,19% за показники на попередньому етапі дослідження.

Показники кількості преантральних фолікулів на різних термінах дослідження наведені у Таблиці 5.2.

Таблиця 5.2.

**Кількість преантральних фолікулів (шт.) у досліджуваних групах на різних термінах дослідження**

	<b>Група 5-FU (1)</b>	<b>Група Dox (2)</b>	<b>Група Су (3)</b>	<b>Група САФ (4)</b>
<b>Контрольна група (К)</b>	140,8±21,99			
<b>Другий курс</b>	125,2±22,86 ●2; Δ3; □4	91,2±6,98 ●1; ΔК; Δ3; □4	74,8±6,98 Δ1; Δ2; Δ4; □К	61,6±3,78 Δ3; □К; □1; □2
<b>Четвертий курс</b>	112,0±14,87 ●К; Δ2; □3; □4	84,8±5,76 Δ1; □К; □3; □4	54,8±5,36 Δ4; □К; □1; □2	43,0±2,92 Δ3; □К; □1; □2

**Примітки.**

Статистично достовірна різниця відносно зазначених груп: ● –  $p < 0,05$ ; Δ –  $p < 0,01$ ; □ –  $p < 0,001$ .

Після другого курсу хіміотерапії кількість преантральних фолікулів у Групі 5-FU достовірно не відрізнялася ( $p > 0,05$ ) від показників Групи контролю. Крім того, значення досліджуваного показника у Групі Dox, Групі Су, Групі САФ були достовірно ( $p < 0,01$ ) меншими за показники Групи

контролю на 35,23%, 46,88%, 56,25%, відповідно. Також слід зазначити, що значення показника, що вивчався у Групі 5-FU достовірно ( $p < 0,05$ ) перевищували показники в усіх інших групах на 27,16%, 40,26%, 50,8% для Групи Dox, Групи Су, Групи САФ, відповідно. У Групі Dox значення досліджуваного показника достовірно ( $p < 0,01$ ) перевищували значення у Групі Су та Групі САФ на 17,98% та 32,46%, відповідно. У Групі Су значення досліджуваного показника достовірно ( $p < 0,01$ ) перевищували значення у Групі САФ на 17,65%.

Після четвертого курсу хіміотерапії кількість преантральних фолікулів в усіх групах була достовірно ( $p < 0,05$ ) меншою за показники у Групі контролю на 20,45%, 39,77%, 61,08%, 69,46% для Групи 5-FU, Групи Dox, Групи Су, Групи САФ, відповідно. При цьому значення показника, що досліджувався у Групі 5-FU достовірно ( $p < 0,01$ ) перевищували показники в усіх інших групах на 24,29%, 51,07%, 61,61% для Групи Dox, Групи Су, Групи САФ, відповідно. У Групі Dox значення показника, що досліджувався достовірно ( $p < 0,001$ ) перевищували значення у Групі Су та Групі САФ на 35,38% та 49,29%, відповідно. У Групі Су значення показника, що досліджувався достовірно ( $p < 0,01$ ) перевищували значення у Групі САФ на 21,53%.

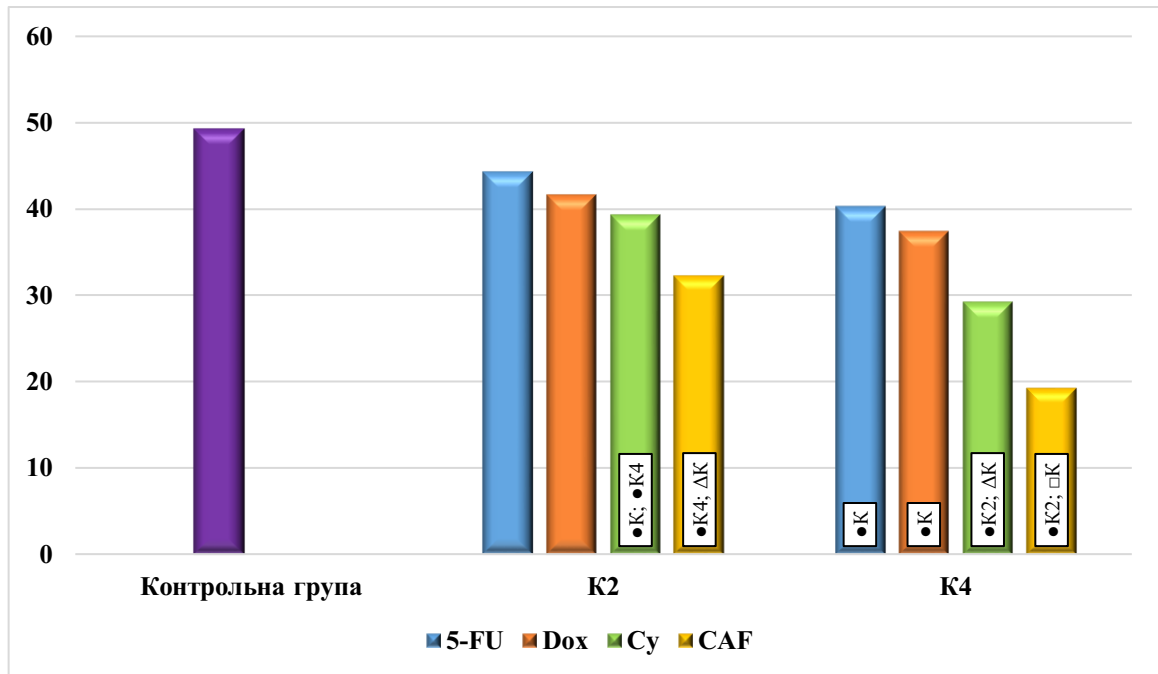
Динаміка змін кількості антральних фолікулів у досліджуваних групах наведена на Рисунку 5.10.

У Групі 5-FU після другого курсу хіміотерапії кількість антральних фолікулів достовірно не відрізнялася ( $p > 0,05$ ) від контрольних значень. Після четвертого курсу хіміотерапії даний показник був достовірно ( $p < 0,05$ ) нижчий на 18,29% за значення Контрольної групи. Крім того, значення показника, що вивчався достовірно не відрізнялися ( $p > 0,05$ ) від значень на попередньому етапі дослідження.

У Групі Dox після другого курсу хіміотерапії кількість антральних фолікулів достовірно не відрізнялася ( $p > 0,05$ ) від значень Групи контролю. Після четвертого курсу хіміотерапії значення досліджуваного показника були



достовірно ( $p < 0,05$ ) нижчі на 23,98% за значення у Групі контролю. Також слід зазначити, що значення досліджуваного показника достовірно не відрізнялися ( $p > 0,05$ ) від значень на попередньому етапі.



**Рис. 5.10.** Динаміка змін кількості антральних фолікулів у досліджуваних групах

#### Примітки.

К – Контрольна група; K2 – дослідження після другого курсу хіміотерапії; K4 – дослідження після четвертого курсу хіміотерапії.

Статистично достовірна різниця відносно зазначених термінів дослідження: ● –  $p < 0,05$ ; Δ –  $p < 0,01$ ; □ –  $p < 0,001$ .

У Групі Су після другого курсу хіміотерапії кількість антральних фолікулів була достовірно ( $p < 0,05$ ) нижчою на 20,33% за значення Контрольної групи. Після четвертого курсу хіміотерапії значення кількості антральних фолікулів були достовірно ( $p < 0,01$ ) нижчі на 40,65% за значення у Групі контролю. Крім того, показники кількості антральних фолікулів були достовірно ( $p < 0,05$ ) нижчі на 25,51% за значення після другого курсу хіміотерапії.

У Групі САФ після другого курсу хіміотерапії значення кількості антральних фолікулів були достовірно ( $p < 0,01$ ) нижчі на 34,55% за значення у Групі контролю. Після четвертого курсу хіміотерапії значення досліджуваного показника були достовірно ( $p < 0,001$ ) нижчі на 60,98% за значення Групи контролю. Також слід зазначити, що значення показника, що досліджувався були достовірно ( $p < 0,05$ ) нижчі на 40,37% за попередні показники.

Показники кількості преантральних фолікулів на різних термінах дослідження наведені у Таблиці 5.3.

Після другого курсу хіміотерапії показники кількості антральних фолікулів у Групі 5-FU та Групі Dox достовірно не відрізнялися ( $p > 0,05$ ) від значень Групи контролю. В той же час значення показника, що досліджувався у Групі Су та Групі САФ були достовірно ( $p < 0,05$ ) меншими за значення у Контрольній групі на 20,33% та 34,55%, відповідно. На цьому ж етапі значення показника, що вивчався у Групі 5-FU достовірно не відрізнялися ( $p > 0,05$ ) від значень у Групі Dox. При цьому значення досліджуваного показника у Групі 5-FU достовірно ( $p < 0,05$ ) перевищували показники у Групі Су та Групі САФ на 11,31% та 27,15%, відповідно. У Групі Dox рівні показника, що вивчався достовірно не відрізнялися ( $p > 0,05$ ) від рівнів у Групі Су. Також слід зазначити, що значення досліджуваного показника у Групі Dox достовірно ( $p < 0,05$ ) перевищували значення у Групі САФ на 22,6%. У Групі Су кількість антральних фолікулів достовірно ( $p < 0,05$ ) перевищувала кількість у Групі САФ на 17,86%.

Після четвертого курсу хіміотерапії кількість антральних фолікулів в усіх групах була достовірно ( $p < 0,05$ ) меншою за значення Групи контролю на 18,29%, 23,98%, 40,65%, 60,98% для Групи 5-FU, Групи Dox, Групи Су, Групи САФ, відповідно. На цьому ж етапі дослідження значення показника, що вивчався у Групі 5-FU достовірно не відрізнялися ( $p > 0,05$ ) від значень у Групі Dox. Також слід зазначити, що значення досліджуваного показника у Групі 5-FU достовірно ( $p < 0,05$ ) перевищували значення у Групі Су та Групі САФ на

27,36% та 52,24%, відповідно. У Групі Dox значення показника, що вивчався достовірно ( $p < 0,05$ ) перевищували значення у Групі Су та Групі САФ на 21,93% та 48,66%, відповідно. У Групі Су значення кількості антральних фолікулів достовірно ( $p < 0,05$ ) перевищували значення у Групі САФ на 34,25%.

Таблиця 5.3.

**Кількість антральних фолікулів (шт.) у досліджуваних групах на різних термінах дослідження**

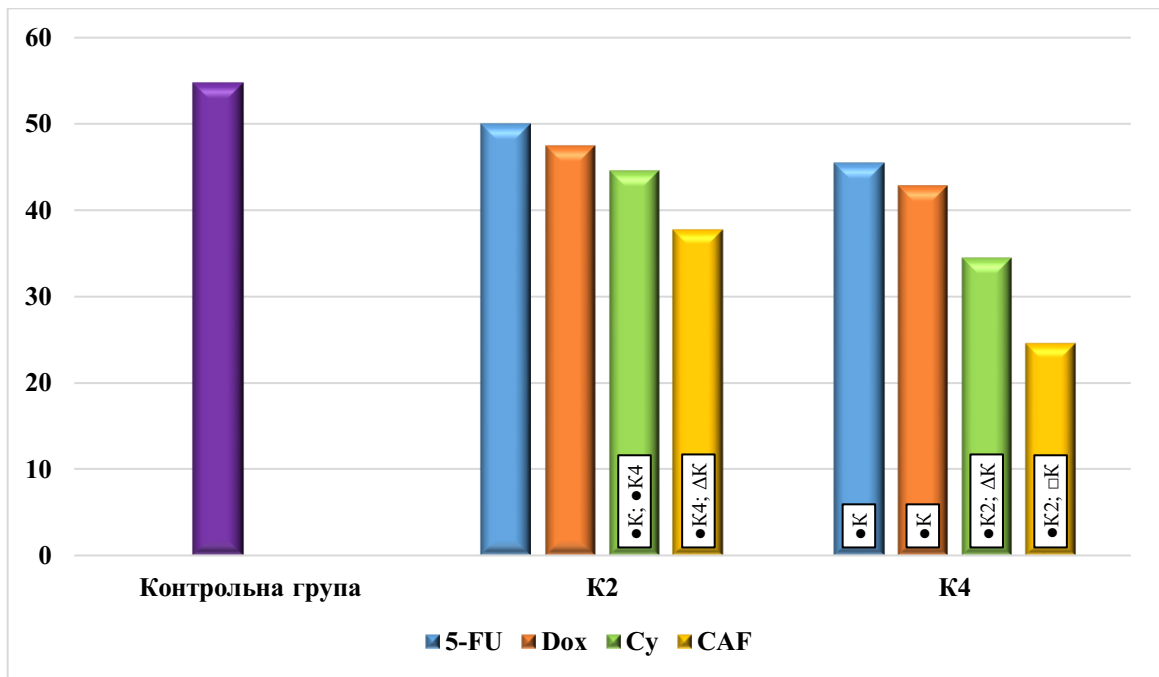
	<b>Група 5-FU (1)</b>	<b>Група Dox (2)</b>	<b>Група Су (3)</b>	<b>Група САФ (4)</b>
<b>Контрольна група (К)</b>	49,2±6,94			
<b>Другий курс</b>	44,2±2,17 ●3; Δ4	41,6±4,77 ●4	39,2±3,70 ●К; ●1; ●4	32,2±5,26 ●2; ●3; ΔК; Δ1
<b>Четвертий курс</b>	40,2±5,22 ●К; ●3; □4	37,4±5,32 ●К; ●3; Δ4	29,2±5,72 ●1; ●2; ●4; ΔК	19,2±7,16 ●3; Δ2; □К; □1

**Примітки.**

Статистично достовірна різниця відносно зазначених груп: ● –  $p < 0,05$ ; Δ –  $p < 0,01$ ; □ –  $p < 0,001$ .

Динаміка змін діаметра преантральних фолікулів у досліджуваних групах наведена на Рисунку 5.11.

У Групі 5-FU після другого курсу хіміотерапії значення діаметра преантральних фолікулів достовірно не відрізнялися ( $p > 0,05$ ) від значень у Групі контролю. Після четвертого курсу хіміотерапії показники діаметра преантральних фолікулів були достовірно ( $p < 0,05$ ) нижчі на 16,95% за показники Контрольної групи. При цьому значення діаметра преантральних фолікулів достовірно не відрізнялися ( $p > 0,05$ ) від значень на попередньому терміні дослідження.



**Рис. 5.11.** Динаміка змін діаметра преантральних фолікулів у досліджуваних групах

#### Примітки.

К – Контрольна група; K2 – дослідження після другого курсу хіміотерапії; K4 – дослідження після четвертого курсу хіміотерапії.

Статистично достовірна різниця відносно зазначених термінів дослідження: ● –  $p < 0,05$ ; Δ –  $p < 0,01$ ; □ –  $p < 0,001$ .

У Групі 5-FU після другого курсу хіміотерапії значення діаметра преантральних фолікулів достовірно не відрізнялися ( $p > 0,05$ ) від значень у Групі контролю. Після четвертого курсу хіміотерапії показники діаметра преантральних фолікулів були достовірно ( $p < 0,05$ ) нижчі на 16,95% за показники Контрольної групи. При цьому значення діаметра преантральних фолікулів достовірно не відрізнялися ( $p > 0,05$ ) від значень на попередньому терміні дослідження.

У Групі Dox після другого курсу хіміотерапії показники діаметра преантральних фолікулів достовірно не відрізнялися ( $p > 0,05$ ) від показників Групи контролю. Після четвертого курсу хіміотерапії значення досліджуваного показника були достовірно ( $p < 0,05$ ) нижчі на 21,71% за

контрольні значення. Також слід зазначити, що рівні показника, що вивчався достовірно не відрізнялися ( $p > 0,05$ ) від рівнів на попередньому етапі дослідження.

У Групі Су після другого курсу хіміотерапії значення діаметра преантральних фолікулів були достовірно ( $p < 0,05$ ) нижчі на 18,5% за значення Групи контролю. Після четвертого курсу хіміотерапії значення досліджуваного показника були достовірно ( $p < 0,01$ ) нижчі на 36,86% за показники Контрольної групи. Крім того, значення діаметра преантральних фолікулів були достовірно ( $p < 0,05$ ) нижчі на 22,53% за показники на попередньому етапі дослідження.

У Групі САФ після другого курсу хіміотерапії значення діаметра преантральних фолікулів були достовірно ( $p < 0,01$ ) нижчі на 31,09% за показники Групи контролю. Після четвертого курсу хіміотерапії значення показника, що досліджувався були достовірно ( $p < 0,001$ ) нижчі на 55,07% за значення у Контрольній групі. Крім того, значення показника, що вивчався були достовірно ( $p < 0,05$ ) нижчі на 34,8% за попередні значення.

Показники діаметра преантральних фолікулів на різних термінах дослідження наведені у Таблиці 5.4.

Після другого курсу хіміотерапії показники діаметра преантральних фолікулів у Групі 5-FU та Групі Dox достовірно не відрізнялися ( $p > 0,05$ ) від значень Групи контролю. В той же час значення показника, що вивчався у Групі Су та Групі САФ були достовірно ( $p < 0,05$ ) меншими за значення у Контрольній групі на 18,5% та 31,09%, відповідно. На цьому ж етапі дослідження значення показника, що досліджувався у Групі 5-FU достовірно не відрізнялися ( $p > 0,05$ ) від показників у Групі Dox. Крім того, значення показника, що вивчався у Групі 5-FU достовірно ( $p < 0,05$ ) перевищували показники у Групі Су та Групі САФ на 10,7% та 24,5%, відповідно. У Групі Dox рівні показника, що вивчався достовірно не відрізнялися ( $p > 0,05$ ) від показників у Групі Су. Також слід зазначити, що рівні показника, що

досліджувався у Групі Dox достовірно ( $p < 0,05$ ) перевищували рівні у Групі CAF на 20,51%. У Групі Су значення діаметра преантральних фолікулів достовірно ( $p < 0,05$ ) перевищували значення у Групі CAF на 15,45%.

Таблиця 5.4.

**Діаметр преантральних фолікулів (мкм) у досліджуваних групах на різних термінах дослідження**

	<b>Група 5-FU (1)</b>	<b>Група Dox (2)</b>	<b>Група Су (3)</b>	<b>Група CAF (4)</b>
<b>Контрольна група (К)</b>	54,71±7,09			
<b>Другий курс</b>	49,93±2,20 ●3; Δ4	47,43±4,69 ●4	44,59±3,93 ●К; ●1; ●4	37,70±5,24 ●2; ●3; ΔК; Δ1
<b>Четвертий курс</b>	45,44±5,31 ●К; ●3; □4	42,83±5,27 ●К; ●3; Δ4	34,54±5,78 ●1; ●2; ●4; ΔК	24,58±7,42 ●3; Δ2; □К; □1

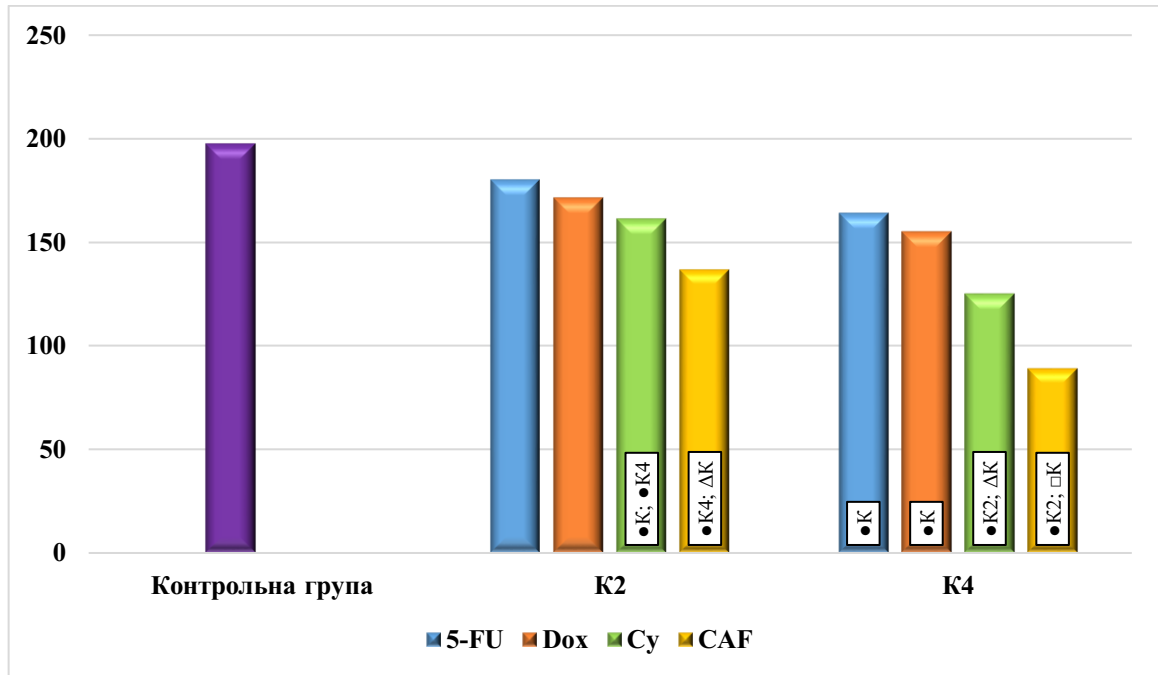
**Примітки.**

Статистично достовірна різниця відносно зазначених груп: ● –  $p < 0,05$ ; Δ –  $p < 0,01$ ; □ –  $p < 0,001$ .

Після четвертого курсу хіміотерапії значення діаметра преантральних фолікулів в усіх групах були достовірно ( $p < 0,05$ ) меншими за значення у Контрольній групі на 16,95%, 21,71%, 36,86%, 55,07% для Групи 5-FU, Групи Dox, Групи Су, Групи CAF, відповідно. У цій же часовій точці значення показника, що вивчався у Групі 5-FU достовірно не відрізнялися ( $p > 0,05$ ) від показників у Групі Dox. При цьому показники діаметра преантральних фолікулів у Групі 5-FU достовірно ( $p < 0,05$ ) перевищували показники у Групі Су та Групі CAF на 23,98% та 45,91%, відповідно. У Групі Dox рівні досліджуваного показника достовірно ( $p < 0,05$ ) перевищували рівні у Групі Су та Групі CAF на 19,35% та 42,62%, відповідно. У Групі Су рівні

досліджуваного показника достовірно ( $p < 0,05$ ) перевищували показники у Групі CAF на 28,84%.

Динаміка змін діаметра антральних фолікулів у досліджуваних групах наведена на Рисунку 5.12.



**Рис. 5.12.** Динаміка змін діаметра антральних фолікулів у досліджуваних групах

#### Примітки.

К – Контрольна група; K2 – дослідження після другого курсу хіміотерапії; K4 – дослідження після четвертого курсу хіміотерапії.

Статистично достовірна різниця відносно зазначених термінів дослідження: ● –  $p < 0,05$ ; Δ –  $p < 0,01$ ; □ –  $p < 0,001$ .

У Групі 5-FU після другого курсу хіміотерапії значення діаметра антральних фолікулів достовірно не відрізнялися ( $p > 0,05$ ) від значень у Контрольній групі. Після четвертого курсу хіміотерапії показники діаметра антральних фолікулів були достовірно ( $p < 0,05$ ) нижчі на 16,85% за показники Контрольної групи. Також слід зазначити, що показники діаметра антральних

фолікулів достовірно не відрізнялися ( $p>0,05$ ) від показників після другого курсу хіміотерапії.

У Групі Dox після другого курсу хіміотерапії значення діаметра антральних фолікулів достовірно не відрізнялися ( $p>0,05$ ) від значень у Контрольній групі. Після четвертого курсу хіміотерапії значення досліджуваного показника були достовірно ( $p<0,05$ ) нижчі на 21,53% за значення у Групі контролю. При цьому значення досліджуваного показника достовірно не відрізнялися ( $p>0,05$ ) від значень після другого курсу хіміотерапії.

У Групі Су після другого курсу хіміотерапії показники діаметра антральних фолікулів були достовірно ( $p<0,05$ ) нижчі на 18,51% за показники Групи контролю. Після четвертого курсу хіміотерапії значення показника, що досліджувався були достовірно ( $p<0,01$ ) нижчі на 36,72% за значення у Контрольній групі. При цьому значення діаметра антральних фолікулів були достовірно ( $p<0,05$ ) нижчі на 22,34% за значення на попередньому етапі дослідження.

У Групі CAF після другого курсу хіміотерапії значення діаметра антральних фолікулів були достовірно ( $p<0,01$ ) нижчі на 30,75% за значення у Групі контролю. Після четвертого курсу хіміотерапії значення досліджуваного показника були достовірно ( $p<0,001$ ) нижчі на 54,88% за значення у Контрольній групі. Крім того, значення досліджуваного показника були достовірно ( $p<0,05$ ) нижчі на 34,85% за значення після другого курсу хіміотерапії.

Показники діаметра антральних фолікулів на різних термінах дослідження наведені у Таблиці 5.5.

Після другого курсу хіміотерапії значення діаметра антральних фолікулів у Групі 5-FU та Групі Dox достовірно не відрізнялися ( $p>0,05$ ) від значень у Контрольній групі. Також слід зазначити, що значення показника, що досліджувався у Групі Су та Групі CAF були достовірно ( $p<0,05$ ) меншими



за значення у Контрольній групі на 18,51% та 30,75%, відповідно. У цій же часовій точці значення показника, що досліджувався у Групі 5-FU достовірно не відрізнялися ( $p>0,05$ ) від значень у Групі Dox. При цьому значення показника, що досліджувався у Групі 5-FU достовірно ( $p<0,05$ ) перевищували значення у Групі Су та Групі CAF на 10,64% та 24,06%, відповідно. У Групі Dox значення показника, що досліджувався достовірно не відрізнялися ( $p>0,05$ ) від значень у Групі Су. Крім того, значення показника, що вивчався у Групі Dox достовірно ( $p<0,05$ ) перевищували значення у Групі CAF на 20,1%. У Групі Су показники діаметра антральних фолікулів достовірно ( $p<0,05$ ) перевищували показники у Групі CAF на 15,02%.

Таблиця 5.5.

**Діаметр антральних фолікулів (мкм) у досліджуваних групах на різних термінах дослідження**

	<b>Група 5-FU (1)</b>	<b>Група Dox (2)</b>	<b>Група Су (3)</b>	<b>Група CAF (4)</b>
<b>Контрольна група (К)</b>	197,44±25,33			
<b>Другий курс</b>	180,04±8,06 ●3; Δ4	171,11±16,76 ●4	160,89±13,96 ●К; ●1; ●4	136,72±18,75 ●2; ●3; ΔК; Δ1
<b>Четвертий курс</b>	164,16±18,80 ●К; ●3; □4	154,93±19,14 ●К; ●3; Δ4	124,95±20,72 ●1; ●2; ●4; ΔК	89,08±26,38 ●3; Δ2; □К; □1

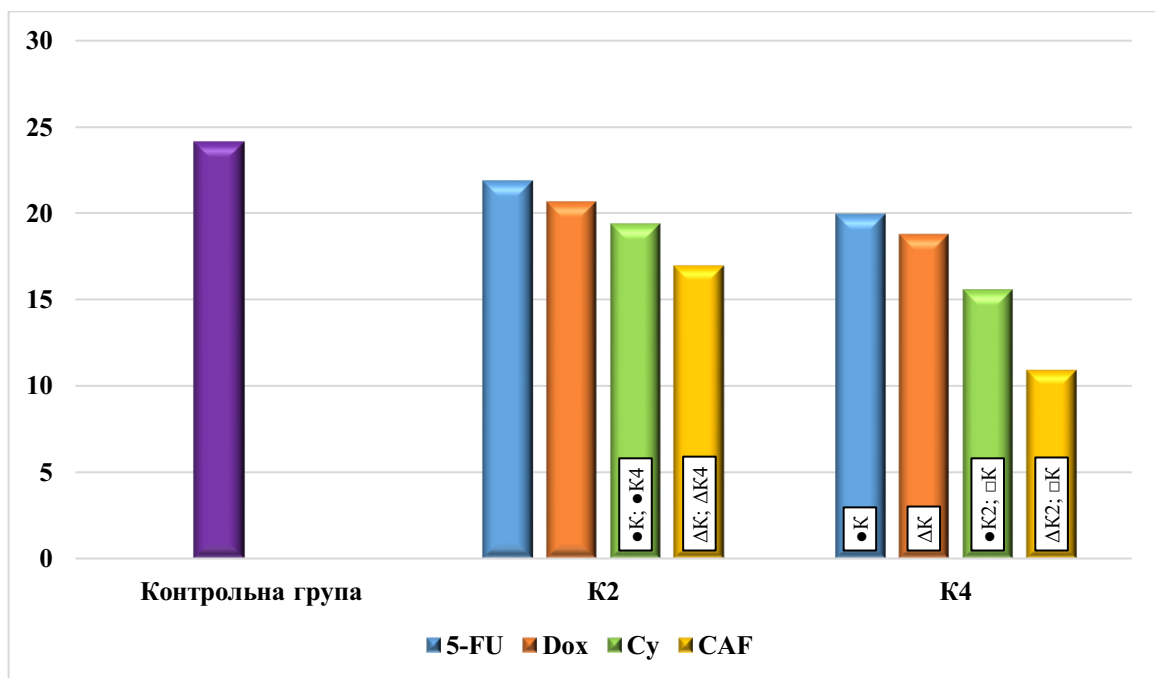
**Примітки.**

Статистично достовірна різниця відносно зазначених груп: ● –  $p<0,05$ ; Δ –  $p<0,01$ ; □ –  $p<0,001$ .

Після четвертого курсу хіміотерапії показники діаметра антральних фолікулів в усіх групах були достовірно ( $p<0,05$ ) меншими за показники у Контрольній групі на 16,85%, 21,53%, 36,72%, 54,88% для Групи 5-FU, Групи

Dox, Групи Су, Групи САФ, відповідно. В той же час значення показника, що вивчався у Групі 5-FU достовірно не відрізнялися ( $p > 0,05$ ) від значень у Групі Dox. При цьому значення досліджуваного показника у Групі 5-FU достовірно ( $p < 0,05$ ) перевищували значення у Групі Су та Групі САФ на 23,89% та 45,74%, відповідно. У Групі Dox значення діаметра антральних фолікулів достовірно ( $p < 0,05$ ) перевищували значення у Групі Су та Групі САФ на 19,35% та 42,5%, відповідно. У Групі Су значення діаметра антральних фолікулів достовірно ( $p < 0,05$ ) перевищували значення у Групі САФ на 28,71%.

Динаміка змін об'єму яєчників у досліджуваних групах наведена на Рисунку 5.13.



**Рис. 5.13.** Динаміка змін об'єму яєчників у досліджуваних групах

**Примітки.**

К – Контрольна група; К2 – дослідження після другого курсу хіміотерапії; К4 – дослідження після четвертого курсу хіміотерапії.

Статистично достовірна різниця відносно зазначених термінів дослідження: ● –  $p < 0,05$ ; Δ –  $p < 0,01$ ; □ –  $p < 0,001$ .

У Групі 5-FU після другого курсу хіміотерапії значення об'єму яєчників достовірно не відрізнялися ( $p > 0,05$ ) від показників Групи контролю. Після четвертого курсу хіміотерапії значення показника, що вивчався були достовірно ( $p < 0,05$ ) нижчі на 17,24% за показники Контрольної групи. При цьому значення показника, що досліджувався достовірно не відрізнялися ( $p > 0,05$ ) від показників на попередньому етапі.

У Групі Dox після другого курсу хіміотерапії показники об'єму яєчників достовірно не відрізнялися ( $p > 0,05$ ) від значень Групи контролю. Після четвертого курсу хіміотерапії значення досліджуваного показника були достовірно ( $p < 0,01$ ) нижчі на 22,34% за показники Групи контролю. Також слід зазначити, що значення показника, що вивчався достовірно не відрізнялися ( $p > 0,05$ ) від показників після другого курсу хіміотерапії.

У Групі Су після другого курсу хіміотерапії значення об'єму яєчників були достовірно ( $p < 0,05$ ) нижчі на 19,73% за значення Контрольної групи. Після четвертого курсу хіміотерапії значення досліджуваного показника були достовірно ( $p < 0,001$ ) нижчі на 35,51% за значення у Контрольній групі. Крім того, значення показника, що вивчався були достовірно ( $p < 0,05$ ) нижчі на 19,65% за значення на попередньому етапі.

У Групі CAF після другого курсу хіміотерапії значення об'єму яєчників були достовірно ( $p < 0,01$ ) нижчі на 29,75% за значення у Контрольній групі. Після четвертого курсу хіміотерапії значення об'єму яєчників були достовірно ( $p < 0,001$ ) нижчі на 54,72% за значення у Групі контролю. При цьому значення досліджуваного показника були достовірно ( $p < 0,01$ ) нижчі на 35,54% за значення на попередньому етапі.

Показники об'єму яєчників на різних термінах дослідження наведені у Таблиці 5.6.

Таблиця 5.6.

**Об'єм яєчників (мм<sup>3</sup>) у досліджуваних групах на різних термінах дослідження**

	<b>Група 5-FU (1)</b>	<b>Група Dox (2)</b>	<b>Група Су (3)</b>	<b>Група CAF (4)</b>
<b>Контрольна група (К)</b>	24,15±2,91			
<b>Другий курс</b>	21,91±0,69 Δ3; □4	20,66±1,77 ●4	19,39±1,39 ●К; Δ1	16,97±1,91 ●2; ΔК; □1
<b>Четвертий курс</b>	19,99±2,59 ●К; ●3; □4	18,76±1,73 ●3; ΔК; Δ4	15,58±2,37 ●1; ●2; ●4; □К	10,94±3,04 ●3; Δ2; □К; □1

**Примітки.**

Статистично достовірна різниця відносно зазначених груп: ● –  $p < 0,05$ ; Δ –  $p < 0,01$ ; □ –  $p < 0,001$ .

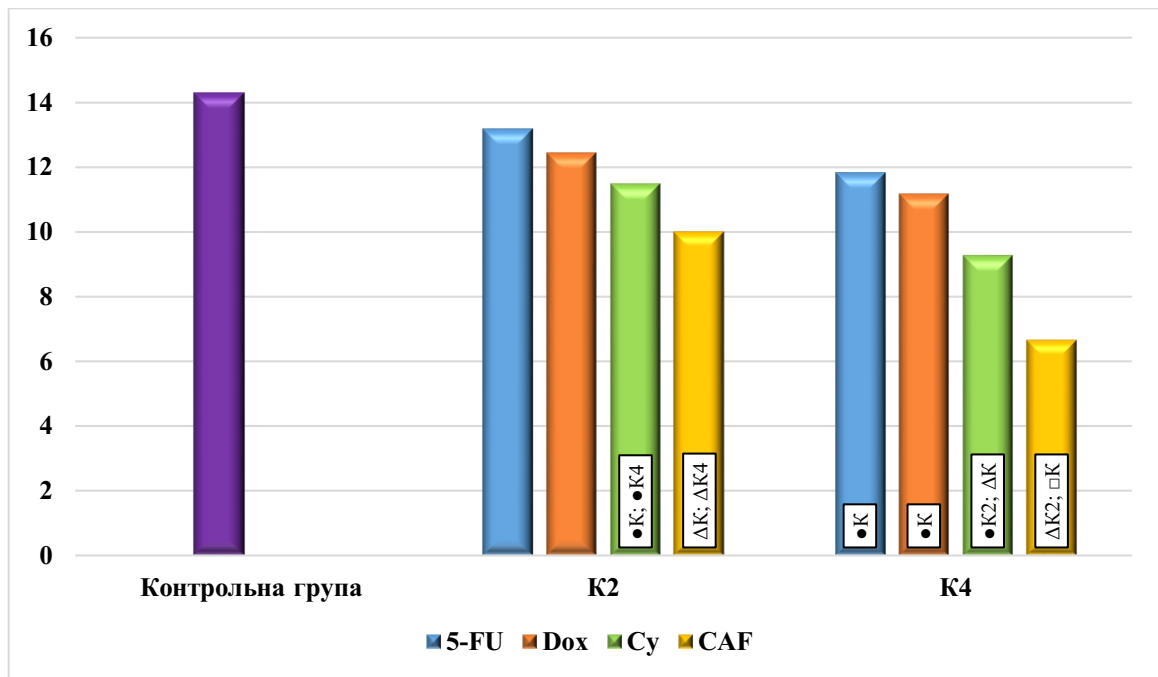
Після другого курсу хіміотерапії показники об'єму яєчників у Групі 5-FU та Групі Dox достовірно не відрізнялися ( $p > 0,05$ ) від значень Контрольної групи. Крім того, значення показника, що досліджувався у Групі Су та Групі CAF були достовірно ( $p < 0,05$ ) меншими за значення Групи контролю на 19,73% та 29,75%, відповідно. На цьому ж етапі значення показника, що досліджувався у Групі 5-FU достовірно не відрізнялися ( $p > 0,05$ ) від показників у Групі Dox. Також слід зазначити, що значення досліджуваного показника у Групі 5-FU достовірно ( $p < 0,01$ ) перевищували значення у Групі Су та Групі CAF на 11,53% та 22,57%, відповідно. У Групі Dox значення досліджуваного показника достовірно не відрізнялися ( $p > 0,05$ ) від показників у Групі Су. Також слід зазначити, що значення показника, що досліджувався у Групі Dox достовірно ( $p < 0,05$ ) перевищували показники у Групі CAF на 17,88%. У Групі Су значення досліджуваного показника достовірно не відрізнялися ( $p > 0,05$ ) від значень у Групі CAF.

Після четвертого курсу хіміотерапії значення об'єму яєчників в усіх групах були достовірно ( $p < 0,05$ ) меншими за значення Контрольної групи на 17,24%, 22,34%, 35,51%, 54,72% для Групи 5-FU, Групи Dox, Групи Су, Групи CAF, відповідно. В той же час значення досліджуваного показника у Групі 5-FU достовірно не відрізнялися ( $p > 0,05$ ) від показників у Групі Dox. Також слід зазначити, що значення показника, що досліджувався у Групі 5-FU достовірно ( $p < 0,05$ ) перевищували значення у Групі Су та Групі CAF на 22,07% та 45,29%, відповідно. У Групі Dox значення показника, що досліджувався достовірно ( $p < 0,05$ ) перевищували значення у Групі Су та Групі CAF на 16,95% та 41,69%, відповідно. У Групі Су значення показника, що вивчався достовірно ( $p < 0,05$ ) перевищували показники у Групі CAF на 29,79%.

Динаміка змін об'єму коркового шару яєчників у досліджуваних групах наведена на Рисунку 5.14.

У Групі 5-FU після другого курсу хіміотерапії показники об'єму коркового шару яєчників достовірно не відрізнялися ( $p > 0,05$ ) від значень Групи контролю. Після четвертого курсу хіміотерапії значення показника, що досліджувався були достовірно ( $p < 0,05$ ) нижчі на 17,39% за значення Контрольної групи. При цьому значення показника, що досліджувався достовірно не відрізнялися ( $p > 0,05$ ) від показників на попередньому етапі.

У Групі Dox після другого курсу хіміотерапії значення об'єму коркового шару яєчників достовірно не відрізнялися ( $p > 0,05$ ) від значень Контрольної групи. Після четвертого курсу хіміотерапії значення показника, що вивчався були достовірно ( $p < 0,05$ ) нижчі на 22,09% за показники Групи контролю. Крім того, показники об'єму коркового шару яєчників достовірно не відрізнялися ( $p > 0,05$ ) від значень після другого курсу хіміотерапії.



**Рис. 5.14.** Динаміка змін об'єму коркового шару яєчників у досліджуваних групах

#### Примітки.

К – Контрольна група; K2 – дослідження після другого курсу хіміотерапії; K4 – дослідження після четвертого курсу хіміотерапії.

Статистично достовірна різниця відносно зазначених термінів дослідження: ● –  $p < 0,05$ ; Δ –  $p < 0,01$ ; □ –  $p < 0,001$ .

У Групі Cy після другого курсу хіміотерапії значення об'єму коркового шару яєчників були достовірно ( $p < 0,05$ ) нижчі на 19,83% за показники у Контрольній групі. Після четвертого курсу хіміотерапії значення досліджуваного показника були достовірно ( $p < 0,01$ ) нижчі на 35,25% за значення у Групі контролю. При цьому значення досліджуваного показника були достовірно ( $p < 0,05$ ) нижчі на 19,23% за показники на попередньому етапі.

У Групі CAF після другого курсу хіміотерапії значення об'єму коркового шару яєчників були достовірно ( $p < 0,01$ ) нижчі на 30,26% за значення у Групі контролю. Після четвертого курсу хіміотерапії значення досліджуваного показника були достовірно ( $p < 0,001$ ) нижчі на 53,46% за

значення Групи контролю. Крім того, значення об'єму коркового шару яєчників були достовірно ( $p < 0,01$ ) нижчі на 33,27% за попередні значення.

Показники об'єму коркового шару яєчників на різних термінах дослідження наведені у Таблиці 5.7.

Таблиця 5.7.

**Об'єм коркового шару яєчників (мм<sup>3</sup>) у досліджуваних групах на різних термінах дослідження**

	<b>Група 5-FU (1)</b>	<b>Група Dox (2)</b>	<b>Група Су (3)</b>	<b>Група САФ (4)</b>
<b>Контрольна група (К)</b>	14,29±1,81			
<b>Другий курс</b>	13,16±0,51 ●3; □4	12,41±1,01 Δ4	11,46±1,12 ●К; ●1	9,97±1,09 ΔК; Δ2; □1
<b>Четвертий курс</b>	11,81±1,48 ●К; ●3; Δ4	11,14±1,15 ●К; Δ4	9,26±1,45 ●1; ●4; ΔК	6,65±1,79 ●3; Δ1; Δ2; □К

**Примітки.**

Статистично достовірна різниця відносно зазначених груп: ● –  $p < 0,05$ ; Δ –  $p < 0,01$ ; □ –  $p < 0,001$ .

Після другого курсу хіміотерапії значення об'єму коркового шару яєчників у Групі 5-FU та Групі Dox достовірно не відрізнялися ( $p > 0,05$ ) від значень у Групі контролю. Крім того, значення показника, що вивчався у Групі Су та Групі САФ були достовірно ( $p < 0,05$ ) меншими за значення Групи контролю на 19,83% та 30,26%, відповідно. На цьому ж етапі значення показника, що досліджувався у Групі 5-FU достовірно не відрізнялися ( $p > 0,05$ ) від показників у Групі Dox. Також слід зазначити, що значення показника, що вивчався у Групі 5-FU достовірно ( $p < 0,05$ ) перевищували значення у Групі Су

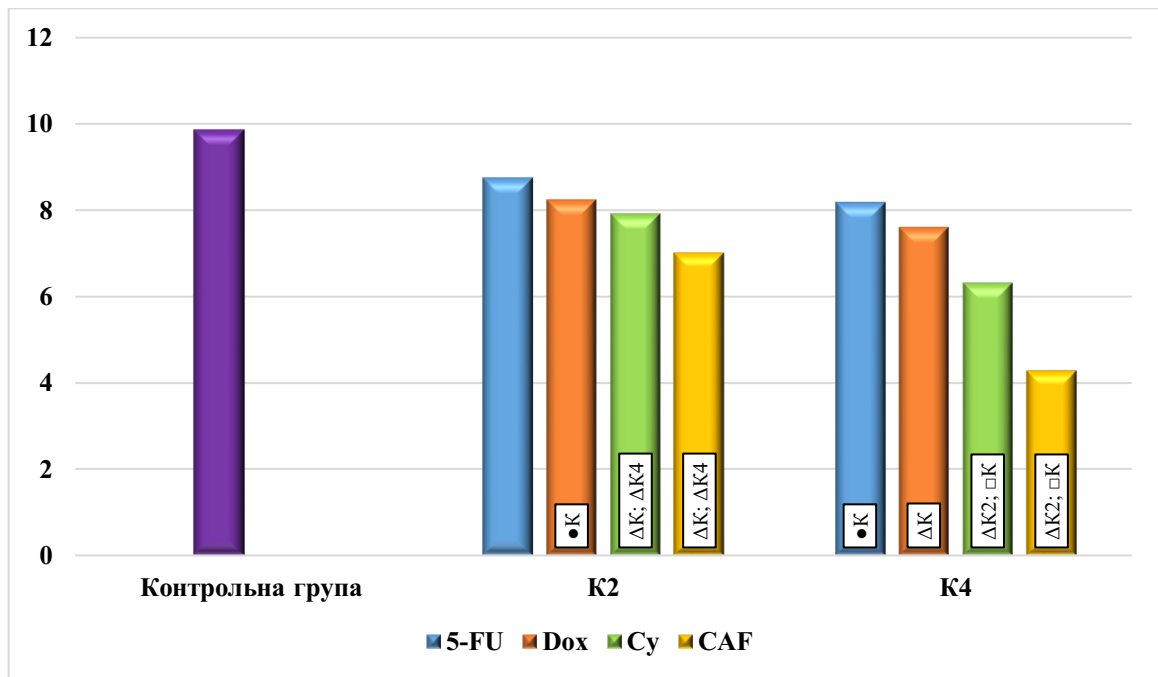
та Групі САФ на 12,93% та 24,27%, відповідно. У Групі Дох значення показника, що досліджувався достовірно не відрізнялися ( $p>0,05$ ) від показників у Групі Су. При цьому значення досліджуваного показника у Групі Дох достовірно ( $p<0,01$ ) перевищували показники у Групі САФ на 19,65%. У Групі Су значення досліджуваного показника достовірно не відрізнялися ( $p>0,05$ ) від показників у Групі САФ.

Після четвертого курсу хіміотерапії значення об'єму коркового шару яєчників в усіх групах були достовірно ( $p<0,05$ ) меншими за значення у Групі контролю на 17,39%, 22,09%, 35,25%, 53,46% для Групи 5-FU, Групи Дох, Групи Су, Групи САФ, відповідно. У цій же часовій точці значення показника, що вивчався у Групі 5-FU достовірно не відрізнялися ( $p>0,05$ ) від значень у Групі Дох. Також слід зазначити, що значення показника, що досліджувався у Групі 5-FU достовірно ( $p<0,05$ ) перевищували значення у Групі Су та Групі САФ на 21,61% та 43,67%, відповідно. У Групі Дох значення показника, що досліджувався достовірно не відрізнялися ( $p>0,05$ ) від значень у Групі Су. В той же час значення показника, що вивчався у Групі Дох достовірно ( $p<0,01$ ) перевищували показники у Групі САФ на 40,27%. У Групі Су значення показника, що вивчався достовірно ( $p<0,05$ ) перевищували показники у Групі САФ на 28,13%.

Динаміка змін об'єму мозкового шару яєчників у досліджуваних групах наведена на Рисунку 5.15.

У Групі 5-FU після другого курсу хіміотерапії значення об'єму мозкового шару яєчників достовірно не відрізнялися ( $p>0,05$ ) від значень Групи контролю. Після четвертого курсу хіміотерапії значення показника, що вивчався були достовірно ( $p<0,05$ ) нижчі на 17,02% за значення Контрольної групи. Крім того, значення показника, що вивчався достовірно не відрізнялися ( $p>0,05$ ) від значень на попередньому етапі.





**Рис. 5.15.** Динаміка змін об'єму мозкового шару яєчників у досліджуваних групах

#### Примітки.

К – Контрольна група; K2 – дослідження після другого курсу хіміотерапії; K4 – дослідження після четвертого курсу хіміотерапії.

Статистично достовірні різниці відносно зазначених термінів дослідження: ● –  $p < 0,05$ ; Δ –  $p < 0,01$ ; □ –  $p < 0,001$ .

У Групі Dox після другого курсу хіміотерапії показники об'єму мозкового шару яєчників були достовірно ( $p < 0,05$ ) нижчі на 16,27% за значення Контрольної групи. Після четвертого курсу хіміотерапії значення показника, що вивчався були достовірно ( $p < 0,01$ ) нижчі на 22,7% за значення у Контрольній групі. Також слід зазначити, що значення об'єму мозкового шару яєчників достовірно не відрізнялися ( $p > 0,05$ ) від попередніх показників.

У Групі Cy після другого курсу хіміотерапії показники об'єму мозкового шару яєчників були достовірно ( $p < 0,01$ ) нижчі на 19,6% за показники у Групі контролю. Після четвертого курсу хіміотерапії значення об'єму мозкового шару яєчників були достовірно ( $p < 0,001$ ) нижчі на 35,89% за значення Контрольної групи. Також слід зазначити, що значення досліджуваного

показника були достовірно ( $p < 0,01$ ) нижчі на 20,26% за значення на попередньому етапі дослідження.

У Групі CAF після другого курсу хіміотерапії значення об'єму мозкового шару яєчників були достовірно ( $p < 0,01$ ) нижчі на 29,01% за значення у Групі контролю. Після четвертого курсу хіміотерапії значення показника, що вивчався були достовірно ( $p < 0,001$ ) нижчі на 56,54% за значення у Контрольній групі. Також слід зазначити, що значення об'єму мозкового шару яєчників були достовірно ( $p < 0,01$ ) нижчі на 38,78% за попередні показники.

Показники об'єму мозкового шару яєчників на різних термінах дослідження наведені у Таблиці 5.8.

Таблиця 5.8.

**Об'єм мозкового шару яєчників (мм<sup>3</sup>) у досліджуваних групах на різних термінах дослідження**

	<b>Група 5-FU (1)</b>	<b>Група Dox (2)</b>	<b>Група Су (3)</b>	<b>Група CAF (4)</b>
<b>Контрольна група (К)</b>	9,86±1,14			
<b>Другий курс</b>	8,75±0,35 Δ3; Δ4	8,25±0,79 ●К; ●4	7,93±0,30 ●4; ΔК; Δ1	7,00±0,84 ●2; ●3; ΔК; Δ1
<b>Четвертий курс</b>	8,18±1,13 ●К; ●3; □4	7,62±0,61 ●3; ΔК; □4	6,32±0,96 ●1; ●2; ●4; □К	4,28±1,26 ●3; □К; □1; □2

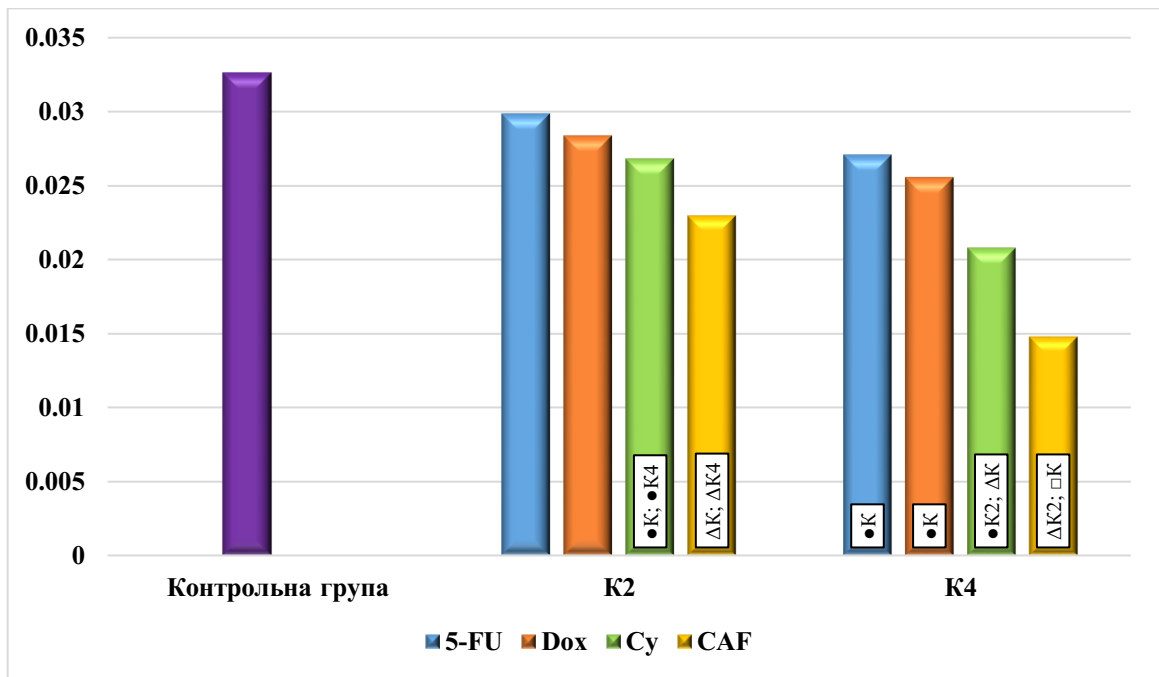
**Примітки.**

Статистично достовірна різниця відносно зазначених груп: ● –  $p < 0,05$ ; Δ –  $p < 0,01$ ; □ –  $p < 0,001$ .

Після другого курсу хіміотерапії показники об'єму мозкового шару яєчників у Групі 5-FU достовірно не відрізнялися ( $p>0,05$ ) від значень у Контрольній групі. В той же час значення досліджуваного показника у Групі Dox, Групі Су, Групі CAF були достовірно ( $p<0,05$ ) меншими за контрольні значення на 16,27%, 19,6%, 29,01%, відповідно. На цьому ж етапі значення досліджуваного показника у Групі 5-FU достовірно не відрізнялися ( $p>0,05$ ) від значень у Групі Dox. При цьому значення об'єму мозкового шару яєчників у Групі 5-FU достовірно ( $p<0,01$ ) перевищували значення у Групі Су та Групі CAF на 9,42% та 20,02%, відповідно. У Групі Dox значення показника, що досліджувався достовірно не відрізнялися ( $p>0,05$ ) від значень у Групі Су. При цьому значення показника, що вивчався у Групі Dox достовірно ( $p<0,05$ ) перевищували значення у Групі CAF на 15,22%. У Групі Су значення досліджуваного показника достовірно ( $p<0,05$ ) перевищували значення у Групі CAF на 11,71%.

Після четвертого курсу хіміотерапії показники об'єму мозкового шару яєчників в усіх групах були достовірно ( $p<0,05$ ) меншими за показники Контрольної групи на 17,02%, 22,7%, 35,89%, 56,54% для Групи 5-FU, Групи Dox, Групи Су, Групи CAF, відповідно. На цьому ж етапі значення показника, що досліджувався у Групі 5-FU достовірно не відрізнялися ( $p>0,05$ ) від значень у Групі Dox. Також слід зазначити, що значення об'єму мозкового шару яєчників у Групі 5-FU достовірно ( $p<0,05$ ) перевищували показники у Групі Су та Групі CAF на 22,74% та 47,63%, відповідно. У Групі Dox показники об'єму мозкового шару яєчників достовірно ( $p<0,05$ ) перевищували значення у Групі Су та Групі CAF на 17,06% та 43,78%, відповідно. У Групі Су значення показника, що вивчався достовірно ( $p<0,05$ ) перевищували показники у Групі CAF на 32,22%.

Динаміка змін маси яєчників у досліджуваних групах наведена на Рисунок 5.16.



**Рис. 5.16.** Динаміка змін маси яєчників у досліджуваних групах

**Примітки.**

К – Контрольна група; К2 – дослідження після другого курсу хіміотерапії; К4 – дослідження після четвертого курсу хіміотерапії.

Статистично достовірна різниця відносно зазначених термінів дослідження: ● –  $p < 0,05$ ; Δ –  $p < 0,01$ ; □ –  $p < 0,001$ .

У Групі 5-FU після другого курсу хіміотерапії значення маси яєчників достовірно не відрізнялися ( $p > 0,05$ ) від показників у Групі контролю. Після четвертого курсу хіміотерапії значення досліджуваного показника були достовірно ( $p < 0,05$ ) нижчі на 17,18% за значення Контрольної групи. Також слід зазначити, що значення маси яєчників достовірно не відрізнялися ( $p > 0,05$ ) від попередніх значень.

У Групі Dox після другого курсу хіміотерапії значення маси яєчників достовірно не відрізнялися ( $p > 0,05$ ) від значень Контрольної групи. Після четвертого курсу хіміотерапії значення показника, що вивчався були достовірно ( $p < 0,05$ ) нижчі на 21,47% за значення у Групі контролю. Крім того, значення показника, що вивчався достовірно не відрізнялися ( $p > 0,05$ ) від значень на попередньому етапі дослідження.

У Групі Су після другого курсу хіміотерапії значення маси яєчників були достовірно ( $p < 0,05$ ) нижчі на 17,79% за показники у Групі контролю. Після четвертого курсу хіміотерапії значення досліджуваного показника були достовірно ( $p < 0,01$ ) нижчі на 36,2% за контрольні значення. При цьому значення маси яєчників були достовірно ( $p < 0,05$ ) нижчі на 22,39% за значення після другого курсу хіміотерапії.

У Групі САФ після другого курсу хіміотерапії значення маси яєчників були достовірно ( $p < 0,01$ ) нижчі на 29,45% за значення Групи контролю. Після четвертого курсу хіміотерапії значення маси яєчників були достовірно ( $p < 0,001$ ) нижчі на 54,6% за значення Групи контролю. Крім того, значення маси яєчників були достовірно ( $p < 0,01$ ) нижчі на 35,65% за значення на попередньому етапі дослідження.

Показники маси яєчників на різних термінах дослідження наведені у Таблиці 5.9.

Після другого курсу хіміотерапії значення маси яєчників у Групі 5-FU та Групі Дох достовірно не відрізнялися ( $p > 0,05$ ) від значень у Групі контролю. При цьому значення показника, що досліджувався у Групі Су та Групі САФ були достовірно ( $p < 0,05$ ) меншими за показники Групи контролю на 17,79% та 29,45%, відповідно. У цій же часовій точці значення показника, що вивчався у Групі 5-FU достовірно не відрізнялися ( $p > 0,05$ ) від значень у Групі Дох. При цьому значення показника, що досліджувався у Групі 5-FU достовірно ( $p < 0,05$ ) перевищували значення у Групі Су та Групі САФ на 10,07% та 22,82%, відповідно. У Групі Дох значення показника, що вивчався достовірно не відрізнялися ( $p > 0,05$ ) від значень у Групі Су. При цьому значення показника, що вивчався у Групі Дох достовірно ( $p < 0,05$ ) перевищували значення у Групі САФ на 19,01%. У Групі Су значення показника, що досліджувався достовірно не відрізнялися ( $p > 0,05$ ) від значень у Групі САФ.

Таблиця 5.9.

**Маса яєчників (мг) у досліджуваних групах на різних термінах дослідження**

	<b>Група 5-FU (1)</b>	<b>Група Dox (2)</b>	<b>Група Су (3)</b>	<b>Група CAF (4)</b>
<b>Контрольна група (К)</b>	0,033±0,004			
<b>Другий курс</b>	0,030±0,001 ●3; Δ4	0,028±0,003 ●4	0,027±0,002 ●К; ●1	0,023±0,003 ●2; ΔК; Δ1
<b>Четвертий курс</b>	0,027±0,003 ●К; ●3; □4	0,026±0,003 ●К; Δ4	0,021±0,004 ●1; ●4; ΔК	0,015±0,004 ●3; Δ2; □К; □1

**Примітки.**

Статистично достовірна різниця відносно зазначених груп: ● –  $p < 0,05$ ; Δ –  $p < 0,01$ ; □ –  $p < 0,001$ .

Після четвертого курсу хіміотерапії значення маси яєчників в усіх групах були достовірно ( $p < 0,05$ ) меншими за значення Групи контролю на 17,18%, 21,47%, 36,2%, 54,6% для Групи 5-FU, Групи Dox, Групи Су, Групи CAF, відповідно. На цьому ж етапі дослідження значення показника, що досліджувався у Групі 5-FU достовірно не відрізнялися ( $p > 0,05$ ) від значень у Групі Dox. При цьому значення маси яєчників у Групі 5-FU достовірно ( $p < 0,05$ ) перевищували значення у Групі Су та Групі CAF на 22,96% та 45,19%, відповідно. У Групі Dox значення показника, що вивчався достовірно не відрізнялися ( $p > 0,05$ ) від значень у Групі Су. Також слід зазначити, що значення маси яєчників у Групі Dox достовірно ( $p < 0,01$ ) перевищували значення у Групі CAF на 42,19%. У Групі Су значення маси яєчників достовірно ( $p < 0,05$ ) перевищували значення у Групі CAF на 28,85%.

**Висновки до розділу:**

1. Серійне введення 5-Фторурацилу, Доксорубіцину, Циклофосфаміду, а також їх комбінації в терапевтичних дозах в експерименті спричиняє оваріотоксичний вплив різного ступеня важкості, який проявляється статистично достовірними змінами рівнів основних статевих гормонів, а також змінами маси та об'єму яєчників, об'єму коркового та мозкового шару яєчників, кількості та діаметру преантральних та антральних фолікулів.
2. Оваріотоксичність 5-Фторурацилу при серійному введенні в терапевтичних дозах в експерименті проявлялася достовірними змінами досліджуваних гормонів та морфологічних показників лише після проведення 4 курсу хіміотерапії, що характеризувалося, як найнижчий показник серед досліджуваних препаратів у нашому дослідженні.
3. Перші прояви оваріальної токсичності Доксорубіцину при серійному введенні в терапевтичних дозах в експерименті виникали після проведення другого курсу хіміотерапії даним препаратом, що проявлялося достовірними змінами рівнів досліджуваних гормонів та частини морфологічних показників. Проте, більшість достовірних змін морфологічних показників мала місце після четвертого курсу.
4. При монотерапії досліджуваними препаратами найсильніший токсичний вплив на яєчники піддослідних щурів спричиняв Циклофосфамід при серійному його введенні в терапевтичних дозах. Достовірні зміни основних статевих гормонів виникали вже після першого курсу хіміотерапії даним препаратом, а зміни основних морфологічних показників – вже після другого курсу.
5. Комбіноване введення Циклофосфаміду, Доксорубіцину та 5-Фторурацилу (схеми CAF) в терапевтичних дозах в експерименті веде до розвитку хіміоіндукованої передчасної недостатності яєчників, яка проявляється тяжкими порушеннями у гормональному статусі піддослідних тварин із початковими достовірними змінами рівнів досліджуваних статевих

гормонів вже після першого курсу хіміотерапії даною комбінацією препаратів, та суттєвими кількісними та якісними морфологічними змінами структури яєчників піддослідних тварин, починаючи з другого курсу хіміотерапії.

Результати досліджень, які представлені в даному розділі дисертації, відображені в статті у фаховому науковому журналі категорії «А» [187], трьох статтях у фахових наукових журналах категорії «Б» [249, 250, 251] та тезах міжнародної науково-практичної конференції [242].

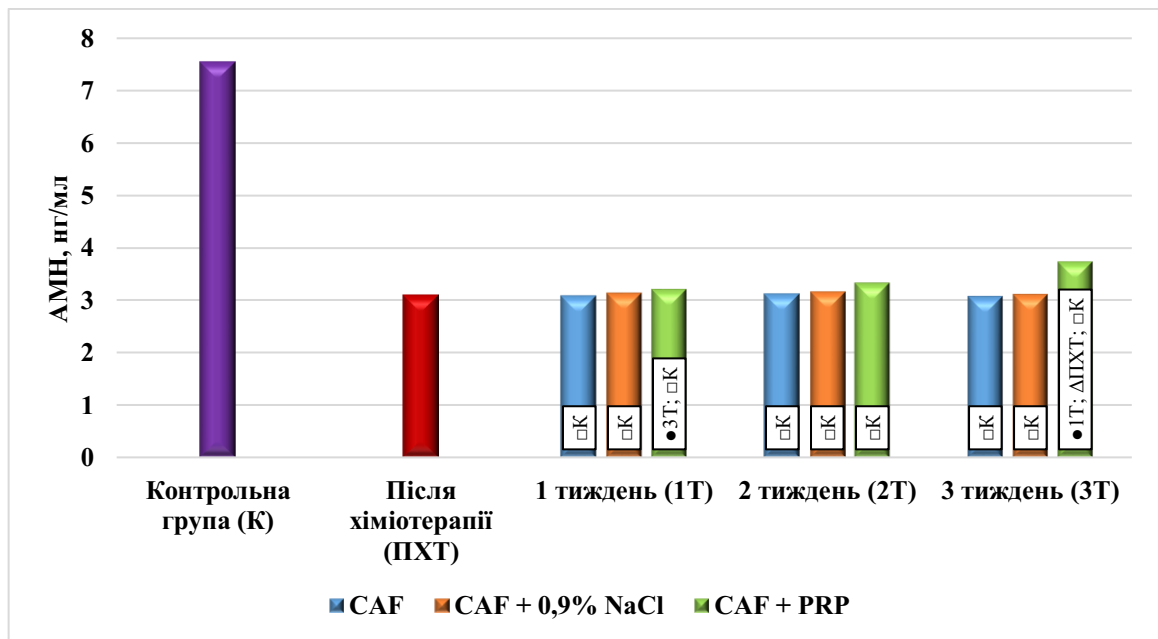


## РОЗДІЛ 6

### ЕФЕКТИВНІСТЬ КОРЕКЦІЇ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ХІМІОІНДУКОВАНОЇ ПЕРЕДЧАСНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ ЯЄЧНИКІВ ПЛАЗМОЮ ЗБАГАЧЕНОЮ ТРОМБОЦИТАМИ

#### 6.1. Динаміка змін рівнів основних жіночих статевих гормонів при локальному застосуванні плазми збагаченої тромбоцитами

Динаміка змін рівнів антимюллерового гормону у досліджуваних групах наведена на Рисунку 6.1 та у Таблиці 6.1.



**Рис. 6.1.** Динаміка змін рівнів антимюллерового гормону у досліджуваних групах

**Примітки.** Статистично достовірні різниці відносно зазначених груп: ● –  $p < 0,05$ ; Δ –  $p < 0,01$ ; □ –  $p < 0,001$ .

Рівні антимюллерового гормону після проведення хіміотерапії у всіх групах були достовірно ( $p < 0,001$ ) нижчі на 58,89% за значення у Групі контролю.

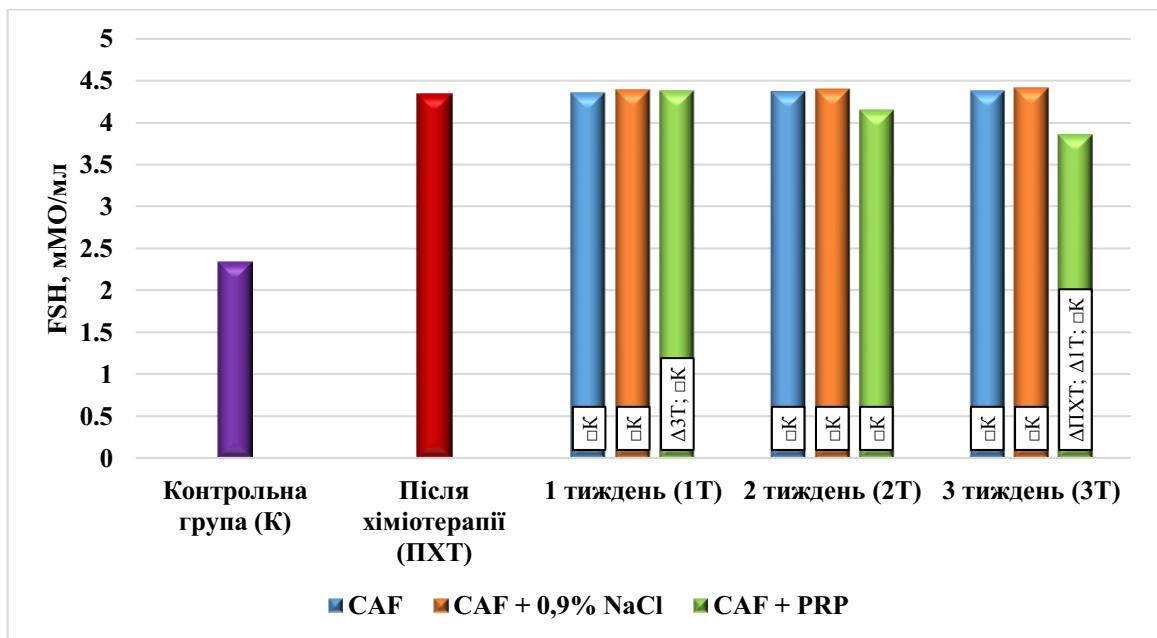
У Групі CAF на 1 тижні дослідження рівні антимюллерового гормону були достовірно ( $p < 0,001$ ) нижчі на 59,15% за рівні у Групі контролю. На 2 тижні дослідження рівні досліджуваного гормону також були достовірно ( $p < 0,001$ ) нижчі на 58,62% за рівні у Групі контролю. Також значення даного показника достовірно не відрізнялися ( $p > 0,05$ ) від попередніх значень. На 3 тижні дослідження рівні досліджуваного гормону продовжували залишатися достовірно ( $p < 0,001$ ) нижчими на 59,42% за рівні у Контрольній групі. При цьому значення показника, що досліджувався достовірно не відрізнялися ( $p > 0,05$ ) від рівнів на попередньому етапі. Слід зазначити, що на всіх термінах дослідження значення досліджуваного показника достовірно не відрізнялися ( $p > 0,05$ ) від показників після хіміотерапії.

У Групі CAF + 0,9% NaCl на 1 тижні дослідження рівні антимюллерового гормону були достовірно ( $p < 0,001$ ) нижчі на 58,36% за контрольні значення. На 2 тижні дослідження значення досліджуваного показника також були достовірно ( $p < 0,001$ ) нижчі на 58,09% за показники Контрольної групи. При цьому показники рівнів досліджуваного гормону достовірно не відрізнялися ( $p > 0,05$ ) від значень на попередньому етапі. На 3 тижні дослідження рівні показника, що вивчався продовжували залишатися достовірно ( $p < 0,001$ ) нижчими на 58,62% за значення Контрольної групи. При цьому рівні показника, що досліджувався достовірно не відрізнялися ( $p > 0,05$ ) від рівнів на попередньому етапі дослідження. Слід зазначити, що на всіх термінах дослідження значення досліджуваного показника достовірно не відрізнялися ( $p > 0,05$ ) від показників після хіміотерапії.

У Групі CAF + PRP на 1 тижні дослідження рівні антимюллерового гормону були достовірно ( $p < 0,001$ ) нижчі на 57,56% за значення Контрольної групи. Також значення досліджуваного показника достовірно не відрізнялися ( $p > 0,05$ ) від показників після хіміотерапії. На 2 тижні дослідження рівні досліджуваного показника також були достовірно ( $p < 0,001$ ) нижчі на 55,97% за рівні Групи контролю та достовірно не відрізнялися ( $p > 0,05$ ) від показників після хіміотерапії. Крім того, значення показника, що вивчався достовірно не

відрізнялися ( $p > 0,05$ ) від показників на попередньому етапі. На 3 тижні дослідження значення показника, що вивчався були достовірно ( $p < 0,001$ ) нижчі на 50,66% за показники у Контрольній групі, а також достовірно ( $p < 0,01$ ) перевищували на 20,00% показники після хіміотерапії. Проте, значення показника, що досліджувався достовірно не відрізнялися ( $p > 0,05$ ) від показників на 1 тижні дослідження.

Динаміка змін рівнів фолікулостимулюючого гормону у досліджуваних групах наведена на Рисунку 6.2 та у Таблиці 6.1.



**Рис. 6.2.** Динаміка змін рівнів фолікулостимулюючого гормону у досліджуваних групах

**Примітки.** Статистично достовірна різниця відносно зазначених груп: ● –  $p < 0,05$ ; Δ –  $p < 0,01$ ; □ –  $p < 0,001$ .

Рівні фолікулостимулюючого гормону після проведення хіміотерапії у всіх групах достовірно ( $p < 0,001$ ) перевищували на 85,89% показники у Групі контролю.

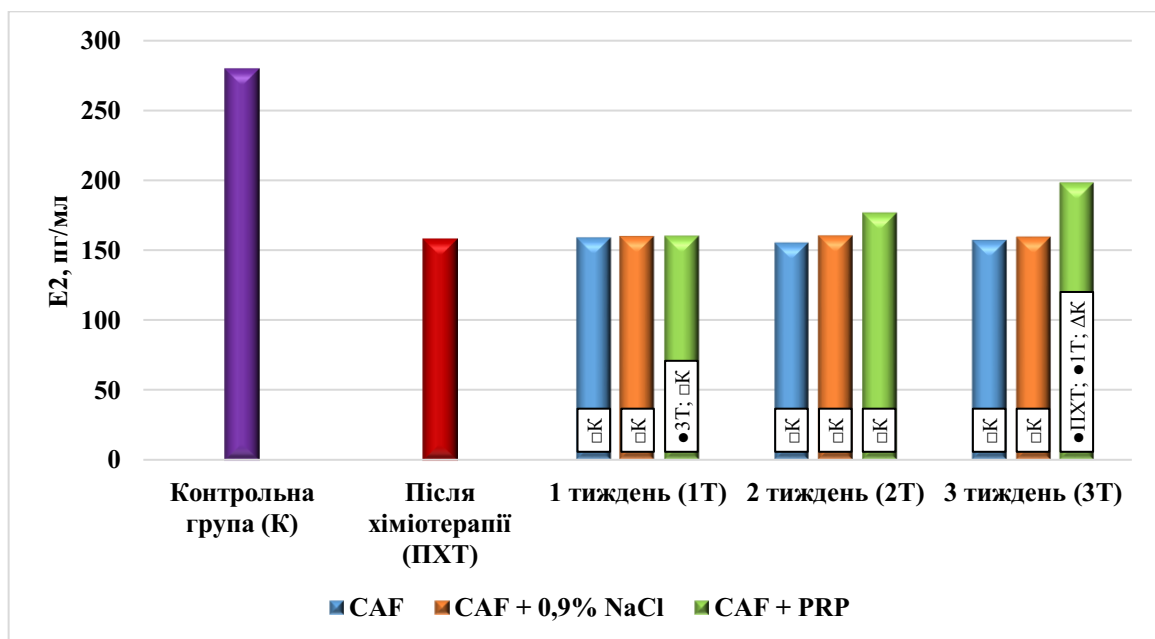
У Групі CAF на 1 тижні дослідження рівні фолікулостимулюючого гормону достовірно ( $p < 0,001$ ) перевищували на 86,31% значення у Групі контролю. На 2 тижні дослідження значення показника, що досліджувався також достовірно ( $p < 0,001$ ) перевищували на 87,00% значення Контрольної групи. Також слід зазначити, що значення показника, що досліджувався достовірно не відрізнялися ( $p > 0,05$ ) від рівнів на попередньому етапі. На 3 тижні дослідження показники рівнів фолікулостимулюючого гормону продовжували достовірно ( $p < 0,001$ ) перевищувати на 87,34% показники у Контрольній групі. Крім того, показники рівнів фолікулостимулюючого гормону достовірно не відрізнялися ( $p > 0,05$ ) від показників на попередньому терміні дослідження. Слід зазначити, що на всіх термінах дослідження значення досліджуваного показника достовірно не відрізнялися ( $p > 0,05$ ) від показників після хіміотерапії.

У Групі CAF + 0,9% NaCl на 1 тижні дослідження рівні фолікулостимулюючого гормону достовірно ( $p < 0,001$ ) перевищували на 87,85% рівні у Контрольній групі. На 2 тижні дослідження рівні фолікулостимулюючого гормону також достовірно ( $p < 0,001$ ) перевищували на 88,20% значення у Контрольній групі. Крім того, значення показника, що вивчався достовірно не відрізнялися ( $p > 0,05$ ) від попередніх рівнів. На 3 тижні дослідження значення показника, що вивчався продовжували достовірно ( $p < 0,001$ ) перевищувати на 88,88% рівні у Контрольній групі. При цьому рівні фолікулостимулюючого гормону достовірно не відрізнялися ( $p > 0,05$ ) від попередніх показників. Слід зазначити, що на всіх термінах дослідження значення досліджуваного показника достовірно не відрізнялися ( $p > 0,05$ ) від показників після хіміотерапії.

У Групі CAF + PRP на 1 тижні дослідження рівні фолікулостимулюючого гормону достовірно ( $p < 0,001$ ) перевищували на 87,17% показники Контрольної групи. Також рівні досліджуваного показника достовірно не відрізнялися ( $p > 0,05$ ) від показників після хіміотерапії. На 2 тижні дослідження значення показника, що вивчався також достовірно

( $p < 0,001$ ) перевищували на 77,33% рівні у Контрольній групі та достовірно не відрізнялися ( $p > 0,05$ ) від вихідних значень. При цьому рівні досліджуваного гормону достовірно не відрізнялися ( $p > 0,05$ ) від значень на 1 тижні. На 3 тижні дослідження рівні досліджуваного гормону достовірно ( $p < 0,001$ ) перевищували на 65,18% показники Групи контролю, а також були достовірно ( $p < 0,01$ ) нижчі на 11,14% за показники після хіміотерапії. При цьому значення показника, що досліджувався достовірно не відрізнялися ( $p > 0,05$ ) від рівнів на попередньому терміні дослідження.

Динаміка змін рівнів естрадіолу у досліджуваних групах наведена на Рисунку 6.3 та у Таблиці 6.1.



**Рис. 6.3.** Динаміка змін рівнів естрадіолу у досліджуваних групах

**Примітки.** Статистично достовірна різниця відносно зазначених груп: ● –  $p < 0,05$ ; Δ –  $p < 0,01$ ; □ –  $p < 0,001$ .

Рівні естрадіолу після проведення хіміотерапії у всіх групах були достовірно ( $p < 0,001$ ) нижчі на 43,54% за значення у Групі контролю.

У Групі CAF на 1 тижні дослідження рівні естрадіолу були достовірно ( $p < 0,001$ ) нижчі на 43,18% за показники Контрольної групи. На 2 тижні дослідження значення показника, що вивчався також були достовірно ( $p < 0,001$ ) нижчі на 44,47% за показники Контрольної групи. Також слід зазначити, що значення досліджуваного показника достовірно не відрізнялися ( $p > 0,05$ ) від значень на попередньому терміні дослідження. На 3 тижні дослідження показники рівнів досліджуваного гормону продовжували залишатися достовірно ( $p < 0,001$ ) нижчими на 43,83% за значення у Контрольній групі. Також слід зазначити, що значення показника, що досліджувався достовірно не відрізнялися ( $p > 0,05$ ) від показників на попередньому етапі. Слід зазначити, що на всіх термінах дослідження значення досліджуваного показника достовірно не відрізнялися ( $p > 0,05$ ) від показників після хіміотерапії.

У Групі CAF + 0,9% NaCl на 1 тижні дослідження рівні естрадіолу були достовірно ( $p < 0,001$ ) нижчі на 42,83% за контрольні значення. На 2 тижні дослідження значення показника, що досліджувався також були достовірно ( $p < 0,001$ ) нижчі на 42,68% за контрольні значення. Також слід зазначити, що рівні естрадіолу достовірно не відрізнялися ( $p > 0,05$ ) від рівнів на попередньому терміні дослідження. На 3 тижні дослідження значення показника, що вивчався продовжували залишатися достовірно ( $p < 0,001$ ) нижчими на 42,97% за рівні Контрольної групи. Також слід зазначити, що показники рівнів естрадіолу достовірно не відрізнялися ( $p > 0,05$ ) від рівнів на попередньому етапі. Слід зазначити, що на всіх термінах дослідження значення досліджуваного показника достовірно не відрізнялися ( $p > 0,05$ ) від показників після хіміотерапії.

У Групі CAF + PRP на 1 тижні дослідження рівні естрадіолу були достовірно ( $p < 0,001$ ) нижчі на 42,68% за значення у Групі контролю. Також значення показника, що вивчався достовірно не відрізнялися ( $p > 0,05$ ) від показників після хіміотерапії. На 2 тижні дослідження рівні досліджуваного показника також були достовірно ( $p < 0,001$ ) нижчі на 36,76% за показники

Групи контролю та достовірно не відрізнялися ( $p>0,05$ ) від показників після хіміотерапії. Крім того, показники рівнів досліджуваного гормону достовірно не відрізнялися ( $p>0,05$ ) від показників на попередньому терміні дослідження. На 3 тижні дослідження рівні досліджуваного показника були достовірно ( $p<0,01$ ) нижчі на 29,12% за рівні у Контрольній групі, а також достовірно ( $p<0,05$ ) перевищували на 25,54% показники після хіміотерапії. При цьому рівні досліджуваного гормону достовірно не відрізнялися ( $p>0,05$ ) від значень на попередньому етапі.

Зміни рівнів основних жіночих статевих гормонів на різних термінах дослідження у досліджуваних групах наведені в таблиці 6.1.

Таблиця 6.1

**Рівні антимюллерового гормону на різних термінах дослідження**

Група	CAF (1)	CAF + 0,9% NaCl (2)	CAF + PRP (3)
<b>Антимюллерів гормон, нг/мл</b>			
<b>Контрольна група (К)</b>	$7,54 \pm 0,34$		
<b>Після хіміотерапії (ПХТ)</b>	$3,10 \pm 0,21$		
<b>1 тиждень</b>	$3,08 \pm 0,24$ □К	$3,14 \pm 0,26$ □К	$3,2 \pm 0,22$ □К
<b>2 тиждень</b>	$3,12 \pm 0,22$ □К	$3,16 \pm 0,30$ □К	$3,32 \pm 0,32$ □К
<b>3 тиждень</b>	$3,06 \pm 0,23$ Δ3; □К	$3,12 \pm 0,25$ Δ3; □К	$3,72 \pm 0,27$ Δ1; Δ2; □К

Продовження табл. 6.1

<b>Фолікулостимулюючий гормон, мМО/мл</b>			
<b>Контрольна група (К)</b>	2,34 ± 0,28		
<b>Після хіміотерапії (ПХТ)</b>	4,35 ± 0,18		
<b>1 тиждень</b>	4,36 ± 0,16 □К	4,39 ± 0,21 □К	4,38 ± 0,23 □К
<b>2 тиждень</b>	4,37 ± 0,14 □К	4,40 ± 0,20 □К	4,15 ± 0,18 □К
<b>3 тиждень</b>	4,38 ± 0,16 Δ3; □К	4,42 ± 0,21 Δ3; □К	3,86 ± 0,24 Δ1; Δ2; □К
<b>Естрадіол, пг/мл</b>			
<b>Контрольна група (К)</b>	280,2 ± 30,39		
<b>Після хіміотерапії (ПХТ)</b>	158,2 ± 20,78		
<b>1 тиждень</b>	159,2 ± 20,34 □К	160,2 ± 24,41 □К	160,6 ± 24,6 □К
<b>2 тиждень</b>	155,6 ± 21,61 □К	160,6 ± 24,60 □К	177,2 ± 22,98 □К
<b>3 тиждень</b>	157,4 ± 23,56 ●3; □К	159,8 ± 24,65 ●3; □К	198,6 ± 23,59 ●1; ●2; ΔК

**Примітки.** Статистично достовірні різниці відносно зазначених груп із відповідним номером: ● –  $p < 0,05$ ; Δ –  $p < 0,01$ ; □ –  $p < 0,001$ .

Рівні антимюллерового гормону при порівнянні між групами достовірно не відрізнялися ( $p > 0,05$ ) як на 1, так і на 2 тижні дослідження. На 3 тижні дослідження значення досліджуваного показника у Групі САФ



достовірно не відрізнялися ( $p > 0,05$ ) від рівнів у Групі CAF + 0,9% NaCl. Також слід зазначити, що рівні досліджуваного гормону у Групі CAF були достовірно ( $p < 0,01$ ) меншими на 21,57%, а у Групі CAF + 0,9% NaCl – на 19,23% за рівні у Групі CAF + PRP.

Рівні фолікулостимулюючого гормону при порівнянні між групами достовірно не відрізнялися ( $p > 0,05$ ) як на 1, так і на 2 тижні дослідження. На 3 тижні дослідження значення досліджуваного показника у Групі CAF достовірно не відрізнялися ( $p > 0,05$ ) від рівнів у Групі CAF + 0,9% NaCl. Також слід зазначити, що рівні досліджуваного гормону у Групі CAF достовірно ( $p < 0,01$ ) перевищували на 11,83%, а у Групі CAF + 0,9% NaCl – на 12,55% показники у Групі CAF + PRP.

Рівні естрадіолу при порівнянні між групами достовірно не відрізнялися ( $p > 0,05$ ) як на 1, так і на 2 тижні дослідження. На 3 тижні дослідження значення досліджуваного показника у Групі CAF достовірно не відрізнялися ( $p > 0,05$ ) від рівнів у Групі CAF + 0,9% NaCl. Також слід зазначити, що рівні досліджуваного гормону у Групі CAF були достовірно ( $p < 0,05$ ) меншими на 26,18%, а у Групі CAF + 0,9% NaCl – на 24,28% за рівні у Групі CAF + PRP.

## **6.2. Загальні тенденції морфологічних змін яєчників при локальному застосуванні плазми збагаченої тромбоцитами**

Протягом 3 тижнів після завершення першої серії експериментів суттєвих змін у морфологічній структурі яєчників у піддослідних щурів групи CAF не спостерігалось. Аналогічно, жодних зрушень не відбулося у групі CAF + 0,9% NaCl після серійного локального введення фізіологічного розчину.

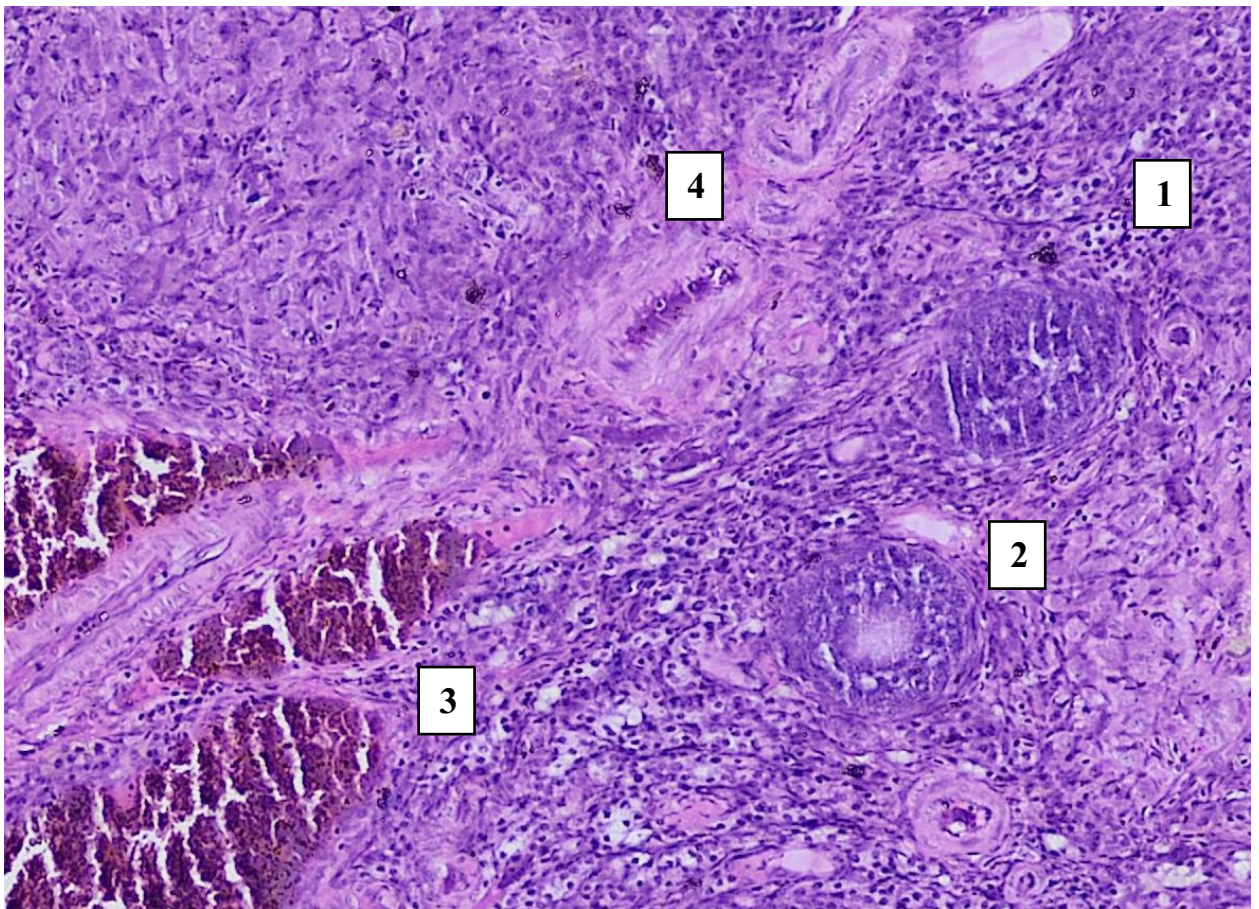
В обох групах яєчники мали значно змінену гістологічну структуру. Ступінь вираженості змін був аналогічним до таких при дослідженні структури яєчників у групі CAF після четвертого курсу хіміотерапії.

Зовні яєчник також були вкриті одношаровим кубічним епітелієм, на апікальній поверхні якого візуалізувалися мікрворсинки. Епітелій подекуди був заміщений фіброзною тканиною. Під епітелієм розташовувалась білкова оболонка, яка була представлена оформленою волокнистою фіброзною тканиною. Кірковий та мозковий шари були значно витончені. В кірковому шарі визначались лише одиничні преантральні та антральні фолікули з вираженими дистрофічними змінами фолікулярного та гранульозного епітелія. В антральних фолікулах визначалась порожнина меншого розміру, заповнена еозинофільною рідиною, фолікулярні клітини також розподілялись на клітини зовнішньої і внутрішньої оболонок та перебували в стані більш глибокої дистрофії. Епітеліальні клітини фолікула були представлені дегенеративно зміненими гранульозними клітинами. Мозкова речовина займала менший обсяг ніж кіркова речовина та була представлена фіброзною основою, містила незначну кількість нервових волокон, лімфатичних судин, а також артерій та вен.

В групі CAF + PRP, після серійного локального введення плазми, збагаченої тромбоцитами, яєчники також мали значно змінену гістологічну структуру, у порівнянні із контрольною групою. Ступінь вираженості змін в цілому був значно меншим, ніж у групах CAF та CAF + 0,9% NaCl. Будова яєчників самок щурів Групи CAF + PRP наведена на Рисунку 6.4.

В групі CAF + PRP яєчники мали змінену відносно нормальної гістологічну структуру. Зовні вони були вкриті одношаровим кубічним епітелієм, на апікальній поверхні якого візуалізувалися мікрворсинки. Під епітелієм розташовувалась білкова оболонка, яка була представлена оформленою волокнистою фіброзною тканиною. Кіркова та мозкова речовина мали більшу товщину, ніж у інших дослідних групах. Кіркова речовина була тоншою, ніж у групі контролю, але товщою, ніж у групах CAF та CAF + 0,9% NaCl, її паренхіма також була представлена фолікулами різного ступеня зрілості, однак у меншій кількості. Устілка преантральних фолікулів була

представлена двома – чотирма шарами дистрофічно змінених фолікулярних клітин. В антральних фолікулах епітеліальні клітини були представлені гранульозними клітинами та перебували у стані дистрофії. Кількість преантральних та антральних фолікулів була більшою, ніж у інших дослідних групах. Це ж саме стосувалося і їх діаметру. Менша частина жовтих тіл яєчників перебувала у стадії розквіту, а більша частина була у стані регресії.



**Рис. 6.4.** Мікрофото. Будова яєчника самки щура після САФ-схеми хіміотерапії та серії локальних ін'єкцій плазми, збагаченої тромбоцитами: 1 – дещо витончений кірковий шар; 2 – преантральні фолікули з помірними дистрофічними змінами фолікулярного епітелія; 3 – повнокровні дилатовані судини; 4 – артерії та вени великого калібру. Група САФ + PRP. Зabarвлення – гематоксилін та еозин. Збільшення  $\times 100$ .

Атретичні тіла визначались в помірній кількості, мали невеликі розміри, складались з волокнистої фіброзної тканини, не містили судин, більша частина їх була гіалінізована. Мозкова речовина займала менший обсяг ніж кіркова речовина та була представлена фіброзною основою, містила значну кількість нервових волокон, лімфатичних судин, а також артерій та вен, серед яких переважали судини середнього та великого калібру. Судинна сітка була суттєво більш вираженою, ніж у групах CAF та CAF + 0,9% NaCl.

### **6.3. Динаміка змін основних кількісних морфологічних показників стану яєчників при локальному застосуванні плазми збагаченої тромбоцитами**

Зміни основних кількісних морфологічних показників стану яєчників на різних термінах дослідження у досліджуваних групах наведені в таблиці 6.2.

*Таблиця 6.2*

#### **Значення основних кількісних морфологічних показників стану яєчників на різних термінах дослідження**

<b>Група</b>	<b>CAF (1)</b>	<b>CAF + 0,9% NaCl (2)</b>	<b>CAF + PRP (3)</b>
<b>Кількість преантральних фолікулів, шт.</b>			
<b>Контрольна група (К)</b>	$140,8 \pm 21,99$		
<b>Після хіміотерапії (ПХТ)</b>	$43,0 \pm 2,92$ □К		
<b>Через 3 тижні</b>	$44,6 \pm 2,61$ Δ3; □К	$44,2 \pm 3,03$ Δ3; □К	$54 \pm 4,47$ Δ1; Δ2; ΔПХТ; □К

Продовження табл. 6.2

<b>Кількість антральних фолікулів, шт.</b>			
<b>Контрольна група (К)</b>	49,2 ± 6,94		
<b>Після хіміотерапії (ПХТ)</b>	19,2 ± 7,16 □К		
<b>Через 3 тижні</b>	19,8 ± 7,53 ●3; □К	20,6 ± 6,5 ●3; □К	28,8 ± 4,15 ●1; ●2; ●ПХТ; □К
<b>Діаметр преантральних фолікулів, мкм</b>			
<b>Контрольна група (К)</b>	54,71 ± 7,09		
<b>Після хіміотерапії (ПХТ)</b>	24,58 ± 7,42 □К		
<b>Через 3 тижні</b>	25,18 ± 7,75 ●3; □К	25,40 ± 7,65 ●3; □К	33,82 ± 2,35 ●1; ●2; ●ПХТ; □К
<b>Діаметр антральних фолікулів, мкм</b>			
<b>Контрольна група (К)</b>	197,44 ± 25,33		
<b>Після хіміотерапії (ПХТ)</b>	89,08 ± 26,38 □К		
<b>Через 3 тижні</b>	90,88 ± 27,19 ●3; □К	90,68 ± 26,97 ●3; □К	123,36 ± 15,27 ●1; ●2; ●ПХТ; □К
<b>Об'єм яєчників, мм<sup>3</sup></b>			
<b>Контрольна група (К)</b>	24,15 ± 2,91		
<b>Після хіміотерапії (ПХТ)</b>	10,94 ± 3,04 □К		
<b>Через 3 тижні</b>	12,32 ± 2,99 ●3; □К	11,78 ± 3,23 ●3; □К	15,92 ± 1,63 ●1; ●2; ●ПХТ; □К

Продовження табл. 6.2

<b>Об'єм коркового шару яєчників, мм<sup>3</sup></b>			
<b>Контрольна група (К)</b>	14,29 ± 1,81		
<b>Після хіміотерапії (ПХТ)</b>	6,65 ± 1,79 □К		
<b>Через 3 тижні</b>	7,21 ± 1,70 ●3; □К	6,95 ± 1,96 ●3; □К	9,29 ± 1,06 ●1; ●2; ●ПХТ; □К
<b>Об'єм мозкового шару яєчників, мм<sup>3</sup></b>			
<b>Контрольна група (К)</b>	9,86 ± 1,14		
<b>Після хіміотерапії (ПХТ)</b>	4,28 ± 1,26 □К		
<b>Через 3 тижні</b>	5,10 ± 1,31 ●3; □К	4,82 ± 1,28 ●3; □К	6,64 ± 0,62 ●1; ●2; ΔПХТ; □К
<b>Маса яєчників, мг</b>			
<b>Контрольна група (К)</b>	0,033 ± 0,004		
<b>Після хіміотерапії (ПХТ)</b>	0,015 ± 0,004 □К		
<b>Через 3 тижні</b>	0,016 ± 0,004 ●3; □К	0,016 ± 0,003 ●3; □К	0,023 ± 0,005 ●К; ●1; ●2; ●ПХТ

**Примітки.** Статистично достовірні різниці відносно зазначених груп із відповідним номером: ● –  $p < 0,05$ ; Δ –  $p < 0,01$ ; □ –  $p < 0,001$ .

Показники кількості преантральних фолікулів після проведення хіміотерапії у всіх групах були достовірно ( $p < 0,001$ ) нижчі на 69,46% за значення у Групі контролю. Через 3 тижні значення досліджуваного показника були достовірно ( $p < 0,001$ ) меншими за показники Контрольної групи на

68,32%, 68,61%, 61,65% для Групи CAF, Групи CAF + 0,9% NaCl, Групи CAF + PRP, відповідно. В той же час значення досліджуваного показника у Групі CAF та Групі CAF + 0,9% NaCl достовірно не відрізнялися ( $p > 0,05$ ) від значень на попередньому терміні дослідження, а також між собою. У цій же часовій точці у Групі CAF + PRP значення досліджуваного показника достовірно ( $p < 0,01$ ) перевищували на 25,58% значення до курсу ін'єкцій PRP. При цьому значення показника, що досліджувався у Групі CAF були достовірно ( $p < 0,01$ ) меншими за значення у Групі CAF + PRP на 21,08%. У Групі CAF + 0,9% NaCl значення показника, що вивчався були достовірно ( $p < 0,01$ ) меншими за значення у Групі CAF + PRP на 22,17%.

Показники кількості антральних фолікулів після проведення хіміотерапії у всіх групах були достовірно ( $p < 0,001$ ) нижчі на 60,98% за значення у Групі контролю. Через 3 тижні значення даного показника були достовірно ( $p < 0,001$ ) меншими за значення у Контрольній групі на 60,98%, 60,98%, 60,98% для Групи CAF, Групи CAF + 0,9% NaCl, Групи CAF + PRP, відповідно. В той же час значення досліджуваного показника у Групі CAF та Групі CAF + 0,9% NaCl достовірно не відрізнялися ( $p > 0,05$ ) від значень на попередньому терміні дослідження, а також між собою. У цій же часовій точці у Групі CAF + PRP значення досліджуваного показника достовірно ( $p < 0,05$ ) перевищували на 50,00% значення до курсу ін'єкцій PRP. При цьому значення показника, що досліджувався у Групі CAF були достовірно ( $p < 0,05$ ) меншими за рівні у Групі CAF + PRP на 45,45%. У Групі CAF + 0,9% NaCl показники кількості антральних фолікулів були достовірно ( $p < 0,05$ ) меншими за рівні у Групі CAF + PRP на 39,81%.

Показники діаметра преантральних фолікулів після проведення хіміотерапії у всіх групах були достовірно ( $p < 0,001$ ) нижчі на 55,07% за значення у Групі контролю. Через 3 тижні значення досліджуваного показника були достовірно ( $p < 0,001$ ) меншими за показники Контрольної групи на 53,98%, 53,58%, 38,19% для Групи CAF, Групи CAF + 0,9% NaCl, Групи CAF + PRP, відповідно. В той же час значення досліджуваного показника у Групі

CAF та Групі CAF + 0,9% NaCl достовірно не відрізнялися ( $p > 0,05$ ) від значень на попередньому терміні дослідження, а також між собою. У цій же часовій точці у Групі CAF + PRP значення досліджуваного показника достовірно ( $p < 0,01$ ) перевищували на 37,58% значення до курсу ін'єкцій PRP. При цьому значення показника, що досліджувався у Групі CAF були достовірно ( $p < 0,05$ ) меншими за значення у Групі CAF + PRP на 34,3%. У Групі CAF + 0,9% NaCl значення показника, що вивчався були достовірно ( $p < 0,05$ ) меншими за значення у Групі CAF + PRP на 33,13%.

Показники діаметра антральних фолікулів після проведення хіміотерапії у всіх групах були достовірно ( $p < 0,001$ ) нижчі на 54,88% за значення у Групі контролю. Через 3 тижні значення досліджуваного показника були достовірно ( $p < 0,001$ ) меншими за показники Контрольної групи на 53,97%, 54,07%, 37,52% для Групи CAF, Групи CAF + 0,9% NaCl, Групи CAF + PRP, відповідно. В той же час значення досліджуваного показника у Групі CAF та Групі CAF + 0,9% NaCl достовірно не відрізнялися ( $p > 0,05$ ) від значень на попередньому терміні дослідження, а також між собою. У цій же часовій точці у Групі CAF + PRP значення досліджуваного показника достовірно ( $p < 0,05$ ) перевищували на 38,48% значення до курсу ін'єкцій PRP. При цьому значення показника, що досліджувався у Групі CAF були достовірно ( $p < 0,05$ ) меншими за значення у Групі CAF + PRP на 35,74%. У Групі CAF + 0,9% NaCl значення показника, що вивчався були достовірно ( $p < 0,05$ ) меншими за значення у Групі CAF + PRP на 36,04%.

Показники об'єму яєчників після проведення хіміотерапії у всіх групах були достовірно ( $p < 0,001$ ) нижчі на 54,72% за значення у Групі контролю. Через 3 тижні значення досліджуваного показника були достовірно ( $p < 0,001$ ) меншими за показники Контрольної групи на 49,01%, 51,24%, 34,07% для Групи CAF, Групи CAF + 0,9% NaCl, Групи CAF + PRP, відповідно. В той же час значення досліджуваного показника у Групі CAF та Групі CAF + 0,9% NaCl достовірно не відрізнялися ( $p > 0,05$ ) від значень на попередньому терміні дослідження, а також між собою. У цій же часовій точці у Групі CAF + PRP



значення досліджуваного показника достовірно ( $p < 0,05$ ) перевищували на 45,61% значення до курсу ін'єкцій PRP. При цьому значення показника, що досліджувався у Групі CAF були достовірно ( $p < 0,05$ ) меншими за значення у Групі CAF + PRP на 29,30%. У Групі CAF + 0,9% NaCl значення показника, що вивчався були достовірно ( $p < 0,05$ ) меншими за значення у Групі CAF + PRP на 35,22%.

Показники об'єму коркового шару яєчників після проведення хіміотерапії у всіх групах були достовірно ( $p < 0,001$ ) нижчі на 53,46% за значення у Групі контролю. Через 3 тижні значення досліджуваного показника були достовірно ( $p < 0,001$ ) меншими за показники Контрольної групи на 49,55%, 51,36%, 35,04% для Групи CAF, Групи CAF + 0,9% NaCl, Групи CAF + PRP, відповідно. В той же час значення досліджуваного показника у Групі CAF та Групі CAF + 0,9% NaCl достовірно не відрізнялися ( $p > 0,05$ ) від значень на попередньому терміні дослідження, а також між собою. У цій же часовій точці у Групі CAF + PRP значення досліджуваного показника достовірно ( $p < 0,05$ ) перевищували на 39,60% значення до курсу ін'єкцій PRP. При цьому значення показника, що досліджувався у Групі CAF були достовірно ( $p < 0,05$ ) меншими за значення у Групі CAF + PRP на 28,76%. У Групі CAF + 0,9% NaCl значення показника, що вивчався були достовірно ( $p < 0,05$ ) меншими за значення у Групі CAF + PRP на 33,57%.

Показники об'єму мозкового шару яєчників після проведення хіміотерапії у всіх групах були достовірно ( $p < 0,001$ ) нижчі на 56,54% за значення у Групі контролю. Через 3 тижні значення досліджуваного показника були достовірно ( $p < 0,001$ ) меншими за показники Контрольної групи на 48,22%, 51,07%, 32,66% для Групи CAF, Групи CAF + 0,9% NaCl, Групи CAF + PRP, відповідно. В той же час значення досліджуваного показника у Групі CAF та Групі CAF + 0,9% NaCl достовірно не відрізнялися ( $p > 0,05$ ) від значень на попередньому терміні дослідження, а також між собою. У цій же часовій точці у Групі CAF + PRP значення досліджуваного показника достовірно ( $p < 0,01$ ) перевищували на 54,95% значення до курсу ін'єкцій PRP. При цьому

значення показника, що досліджувався у Групі САФ були достовірно ( $p < 0,05$ ) меншими за значення у Групі САФ + PRP на 30,05%. У Групі САФ + 0,9% NaCl значення показника, що вивчався були достовірно ( $p < 0,05$ ) меншими за значення у Групі САФ + PRP на 37,60%.

Показники маси яєчників після проведення хіміотерапії у всіх групах були достовірно ( $p < 0,001$ ) нижчі на 54,60% за значення у Групі контролю. Через 3 тижні значення досліджуваного показника були достовірно ( $p < 0,001$ ) меншими за показники Контрольної групи на 52,15%, 51,53%, 30,06% для Групи САФ, Групи САФ + 0,9% NaCl, Групи САФ + PRP, відповідно. В той же час значення досліджуваного показника у Групі САФ та Групі САФ + 0,9% NaCl достовірно не відрізнялися ( $p > 0,05$ ) від значень на попередньому терміні дослідження, а також між собою. У цій же часовій точці у Групі САФ + PRP значення досліджуваного показника достовірно ( $p < 0,05$ ) перевищували на 54,05% значення до курсу ін'єкцій PRP. При цьому значення показника, що досліджувався у Групі САФ були достовірно ( $p < 0,05$ ) меншими за значення у Групі САФ + PRP на 46,15%. У Групі САФ + 0,9% NaCl значення показника, що вивчався були достовірно ( $p < 0,05$ ) меншими за значення у Групі САФ + PRP на 44,30%.

#### **Висновки до розділу:**

1. Локальне серійне інтра- та периоваріальне введення плазми, збагаченої тромбоцитами щурам із хіміоіндукованою передчасною недостатністю яєчників внаслідок застосування САФ схеми хіміотерапії дозволяє суттєво покращити функцію яєчників із достовірним підвищенням рівнів основних гормональних та кількісних морфологічних маркерів оваріального резерву.

Результати досліджень, які представлені в даному розділі дисертації, відображені в статті у фаховому науковому журналі категорії «А» [187].

## АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

Проблема раку молочної залози не втрачає своєї актуальності протягом багатьох десятиліть. Дана патологія є другим у структурі захворюваності на онкопатологію у світі та найпоширенішим онкологічним захворюванням серед жінок [139]. Навіть у розвинених країнах кожна восьма жінка ризикує захворіти на дану патологію [48]. Рак молочної залози є однією з найбільш поширених діагностованих форм раку із щорічною кількістю нових випадків приблизно 2,3 мільйона [198]. Щодо смертності від даного захворювання, то у розвинених країнах її показник поступався лише летальності від раку легень та складав 197000 або 15,4% усіх летальних випадків в онкології [65].

Проте, проблематика раку молочної залози виходить далеко за межі власне онкології. Так, поряд із значним розповсюдженням даної патології, високими показниками захворюваності та летальності, надзвичайно актуальними є ускладнення лікування. На жаль, агресивна лікувальна тактика, хоча й веде до розвитку стійкої ремісії у більшості випадків, проте значно погіршує якість життя пацієнток. Широке застосування хіміотерапії, як складової комплексного лікування, навіть на ранніх стадіях раку молочної залози, супроводжується рядом побічних ефектів [126], одним із яких є передчасна хіміоіндукована недостатність яєчників. А репродуктивне здоров'я, як відомо, є однією із важливих складових, що впливають на якість життя пацієнток [144], особливо, враховуючи, що більшість жінок у даному контингенті знаходяться у репродуктивному віці.

Дана робота присвячена пошуку безпечного способу покращення функції яєчників після проведення хіміотерапії.

Враховуючи велику кількість схем хіміотерапії, що застосовуються у сьогоденній медичній практиці, нами було вирішено дослідити найбільш розповсюджену із них, проте, не за літературними даними, а за даними з поправкою на особливості контингенту жінок у нашому регіоні. Для цього, нами було проаналізовано вибірку пацієнток із злоякісними новоутвореннями

молочної залози, які протягом 2015-2017 років проходили лікування у Подільському регіональному центрі онкології. Таких пацієнток було 2173. Серед усього досліджуваного контингенту пацієнток, нами було виділено та проаналізовано дані 1504 пацієнток, яким проводилися курси хіміотерапії, як складова комплексного лікування захворювання. Загальна кількість жінок репродуктивного віку становила 536 (24,7%) осіб. Із них 433 (19,9% від загальної кількості) жінки отримували хіміотерапію.

Враховуючи природне згасання функції яєчників, а також те, що відповідно до мети та завдань дослідження заплановане спостереження повинно було тривати 3 роки, для подальшого вивчення було вирішено створити вибірку пацієнток віком 15-36 років із гормон-незалежним раком молочної залози. Таких пацієнток було 32.

У даній вибірці пацієнток нами було вивчено розвиток та характер порушень менструального циклу, планування та перебіг вагітності протягом всього терміну дослідження. Крім того, в динаміці вивчали морфофункціональний стан яєчників (рівні антимюллерового гормону, естрадіолу та фолікулостимулюючого гормону, а також об'єм яєчників та кількість антральних фолікулів).

Як і очікувалося після аналізу літературних даних, результати досліджень демонстрували прогресивне згасання функції яєчників, генез якого, на нашу думку, є мультифакторним.

Досліджуваний контингент пацієнток характеризувався наявністю порушень менструального циклу, які спостерігалися у 68,75% пацієнток протягом першого року дослідження, у 65,63% пацієнтки протягом другого та у 78,13% пацієнток протягом третього років дослідження.

Протягом першого року аменорея мала місце у 21,88% пацієнток. У 3 із них на другому році дослідження частково відновився менструальний цикл. Кількість пацієнток із олігоменореєю прогресивно зростала з 46,88% в першій рік дослідження, до 53,13% на другий рік дослідження та до 78,13% на третій рік дослідження.

Порушення менструального циклу після проведення хіміотерапії широко описані у науковій літературі, а отримані нами показники не виходили за межі інтервалів продемонстрованих у інших дослідженнях. Так, наприклад, раніше проведені дослідження дозволили встановити, що у молодих жінок кумулятивні показники аменореї коливаються в межах від 10% [33, 216, 236] до 34% [42, 60].

Із 32 жінок 37,5% планували вагітність. Мимовільні переривання вагітності мали місце у 6,25% пацієток. На неможливість завагітніти скаржилися 21,9% пацієток. Лише у 9,4% жінок вагітність завершилася пологами.

Порушення фертильності у жінок після хіміотерапії досліджуються протягом тривалого часу [2, 125, 166, 173, 201, 221] та проявляються переважно неможливістю завагітніти або виносити плід. Хоча безпосередня репродуктивна токсичність хіміотерапевтичних препаратів досить добре вивчена і на даний час не викликає сумнівів, проте часто її не можна в повній мірі диференціювати від індивідуальних вікових репродуктивних особливостей або стрес-індукованого безпліддя, яке цілком може мати місце у даному контингенті пацієток.

Прогресивне зниження рівнів антимюллерового гормону протягом всього терміну дослідження з одного боку можна пояснити оваріотоксичною та загальною токсичною дією хіміотерапевтичних засобів, а з іншого – віковим зниженням оваріального резерву. При цьому зниження досліджуваного показника протягом 1 року дослідження пов'язано переважно із оваріотоксичним впливом цитостатиків. Подальше незначне зниження рівнів гормону можна пояснити як прогресуванням дистрофічних змін після хіміотерапії, так і віковими змінами жінок. Зниження рівнів антимюллерового гормону, згідно теорії “вигоряння”, пов'язано із втратою фолікулярних резервів [129].

Динаміка змін рівнів естрадіолу та фолікулостимулюючого гормону характеризувалася взаємною протилежністю, яка пояснюється наступним

[208, 232]. Зниження рівнів естрадіолу протягом 1 року дослідження пояснюється оваріотоксичною та загальною токсичною дією хіміотерапевтичних засобів. В той же час зниження рівнів естрадіолу спричинило за механізмом зворотного зв'язку зростання рівнів фолікулостимулюючого гормону. Припинення токсичного впливу хіміотерапевтичних препаратів та часткова регенерація тканин дозволили незначно відновити рівні естрадіолу, а відповідно і дещо знизити рівні фолікулостимулюючого гормону.

Незважаючи на те, що як антимюллерів гормон, так і естрадіолу продукуються фолікулами, мала місце різна ступінь зменшення їх рівнів. На нашу думку, це можна пояснити тим, що антимюллерів гормон продукується виключно фолікулами [50], в той час як естрадіол, крім фолікулів, додатково продукується корою наднирників та жировою тканиною [117].

Результати серії ультразвукових досліджень демонстрували зменшення показників як об'єму яєчників, так і кількості антральних фолікулів протягом досліджуваного періоду. На нашу думку, це можна пояснити наступним [13, 23, 79, 215]. Різде зниження досліджуваних показників протягом 1 року дослідження ймовірно пов'язано переважно із оваріотоксичним впливом хіміотерапевтичних засобів. Подальше незначне зменшення об'єму яєчників та кількості антральних фолікулів можна пояснити, з одного боку, прогресуванням дистрофічних змін після хіміотерапії, а з іншого – віковою інволюцією яєчників жінок досліджуваної вибірки.

При опрацюванні інформації також було визначено, що в більшості випадків (43,31%) пацієнткам призначалася CAF-схема хіміотерапії (Циклофосамід + Доксорубіцин + 5-Фторурацил).

В подальшому, відповідно до завдань нашого дослідження, дана схема хіміотерапії досліджувалася в експерименті.

Експериментальне дослідження складалося із двох серій експериментів.

Так як в науковій літературі нами не було знайдено експериментальних досліджень, присвячених саме серійному (аналогічному до застосування у

людей) застосуванню САФ-схеми хіміотерапії, або її складових, то метою першої серії експериментів було вивчити динаміку змін основних маркерів оваріального резерву при застосуванні даної схеми хіміотерапії та окремих її компонентів. Строки введення препаратів САФ-схеми, а також їх дозування відповідали аналогічним показникам при застосуванні препаратів у людей. Окремо препарати вводилися в аналогічних дозуваннях і в аналогічні терміни, як і при комбінованому застосуванні препаратів.

Після кожного курсу хіміотерапії двічі вивчали гормональний статус піддослідних тварин: під час першого проєструсу після проведеного курсу (для визначення гострої оваріальної токсичності введених препаратів) та під час останнього проєструсу перед черговим курсом хіміотерапії (для вивчення відновлення функції яєчників). Морфологічне дослідження проводили двічі – під час останнього проєструсу після 2 курсу хіміотерапії та під час останнього проєструсу після 4 курсу хіміотерапії (інтервал 3 тижні після курсу).

У всіх групах піддослідних тварин динаміка рівнів гормональних показників оваріального резерву при серійному введенні препаратів характеризується хвилеподібною динамікою із погіршенням показників безпосередньо після курсу хіміотерапії та частковим їх відновленням протягом періоду між суміжними курсами. Проте, ступінь вираженості змін варіював, в залежності від використовуваного препарату. Так, оваріотоксичність 5-Фторурацилу починала проявлятися достовірними змінами рівнів основних гормональних маркерів оваріального резерву лише після проведення четвертого курсу хіміотерапії, Доксорубіцину – після проведення другого курсу хіміотерапії, а Циклофосфаміду та САФ-схеми – вже після проведення першого курсу хіміотерапії. При цьому зміни рівнів досліджуваних гормонів були більш суттєво виражені при застосуванні САФ-схеми, ніж при монозастосуванні окремих препаратів.

Морфологічне дослідження також продемонструвало прогресивне згасання функції яєчників, що проявлялося зниженням кількості та зменшенням діаметру преантральних і антральних фолікулів, а також

зменшенням маси та об'єму яєчників (загального об'єму яєчників, а також об'ємів їх коркового і мозкового шарів). За результатами дослідів, по вираженості змін структури яєчників досліджувані препарати та їх комбінацію можна розташувати у наступному порядку (від найменш оваріотоксичного до найбільш оваріотоксичного): 5-Фторурацил → Доксорубіцин → Циклофосфамід → САФ-схема.

Різні терміни розвитку оваріальної недостатності та, незначна часткова оборотність змін впливають із описаних у науковій літературі механізмів токсичного впливу різних класів препаратів.

Так, 5-Фторурацил володіє мінімальною оваріальною токсичністю [21], що пояснюється впливом даного препарату переважно на клітини, які активно синтезують ДНК (S-фаза клітинного циклу). Крім того, дослідження із щоденним введенням препарату протягом 4 днів мишам продемонструвало часткову оборотність змін функціонального стану яєчників після відміни препарату [146].

Більш виражений оваріотоксичний ефект Доксорубіцину пов'язаний із його накопиченням як в ядрі, так і в мітохондріях, ініціюванням оксидативного стресу і індукцією облітерації хромосом шляхом інгібування топоізомерази-II [21]. Часткова оборотність змін у яєчниках, викликаних даним препаратом, пояснюється індукцією апоптозу в ооцитах ссавців, що було неодноразово продемонстровано у дослідженнях *in vitro* [158, 159, 199, 204].

Найбільш вираженою оваріальною токсичністю при монозастосуванні, як у нашому дослідженні, так і за даними літератури (навіть при однократному введенні) [61, 82, 123, 157] володів Циклофосфамід. Крім того, незначні оборотні зміни після припинення щоденного введення препарату у піддослідних мишей фіксували у дослідженні Lee та співавтори [116].

Результати першої серії експериментів підтвердили що серійне застосування препаратів веде до більш вираженого погіршення гормональних



та морфологічних маркерів оваріального резерву, ніж при однократному застосуванні у дослідженнях, описаних в літературі.

Той факт, що зміни маркерів оваріального резерву були більш суттєво виражені при застосуванні САФ-схеми, ніж при монозастосуванні окремих препаратів, свідчить про потенціювання дії препаратів один одного, а також про те, що сумарний їх оваріотоксичний ефект поєднує у своєму патогенезі механізми оваріальної токсичності різних класів препаратів.

Метою другої серії експериментів було вивчити динаміку змін основних маркерів оваріального резерву після САФ схеми хіміотерапії при застосуванні плазми, збагаченої тромбоцитами.

Вибір саме плазми, збагаченої тромбоцитами, як біологічного агента для відновлення функціонального стану яєчників був не випадковим. Даний продукт специфічного центрифугування крові містить тромбоцити у концентрації в 2-7 разів вищі за середні значення. Саме у тромбоцитах знаходяться  $\alpha$ -гранули, які містять різноманітні життєво важливі для процесів регенерації фактори росту та цитокіни [193]. Біологічні ефекти плазми, збагаченої тромбоцитами забезпечуються через регенеративні механізми, включаючи гемостаз, запалення, ангіогенез і синтез позаклітинного матриксу [10].

Таким чином, враховуючи патогенетичні механізми розвитку хіміоіндукованої передчасної недостатності яєчників, біологічні ефекти плазми, збагаченої тромбоцитами, принаймні частково, можуть бути направлені на відновлення трофіки та клітинного складу яєчників, що, в свою чергу, може певною мірою покращити функціональний стан яєчників.

Динаміка рівнів досліджуваних гормональних маркерів оваріального резерву під час та після виконання серії із 3 локальних інтра- та периоваріальних ін'єкцій плазми збагаченої тромбоцитами продемонструвала покращення функцію яєчників із достовірним підвищенням рівнів антимюллерового гормону та естрадіолу та зниженням рівнів

фолікулостимулюючого гормону, хоча й без досягнення рівнів у контрольній групі.

Аналогічну тенденцію до достовірного покращення морфофункціонального стану яєчників піддослідних тварин продемонструвало морфологічне дослідження, під час якого було виявлено достовірне, відносно показників після хіміотерапії, збільшення кількості та діаметру преантральних і антральних фолікулів, а також збільшення маси та об'єму яєчників (загального об'єму яєчників, а також об'ємів їх коркового і мозкового шарів).

На нашу думку, такий ефект плазми збагаченої тромбоцитами, імовірно, можна пояснити стимуляцією процесів неоангіогенезу, покращенням трофіки тканини яєчників та активізацією фолікулярного апарату яєчників [10, 43].

Часткове відновлення морфофункціонального стану яєчників піддослідних тварин за рахунок активізації власних резервів після припинення токсичного впливу хіміотерапевтичних препаратів або за рахунок травматизації тканин при виконанні ін'єкцій, якщо й мало місце, то було мінімальним. Про це свідчили дані результатів двох груп порівняння – групи САФ, щурам якої не виконували жодних маніпуляцій і лише спостерігали за динамікою змін основних маркерів оваріального резерву після проведення хіміотерапії, а також групи САФ + 0,9% NaCl (sham група), щурам якої виконували серії із 3 локальних інтра- та периоваріальних ін'єкцій 0,9% NaCl об'ємом 0,1 мл на кожен яєчник. В обох групах порівняння спостерігалися незначні коливання числових значень досліджуваних показників, проте без чіткої тенденції до покращення та без досягнення статистичної достовірності.

Протягом терміну виконання даної наукової роботи, а саме її експериментальної частини, у фаховій літературі почали з'являтися повідомлення про можливість та ефективність клінічного використання аналогічної методики в лікуванні патологічних станів, асоційованих із недостатністю функції яєчників.

На даний момент існує зовсім небагато досліджень, присвячених застосуванню даної методики при низькому оваріальному резерві [98, 132, 155, 163, 189, 192], проте жодне із них не є рандомізованим та плацебо-контрольованим, а загальна кількість пацієнок у кожному із досліджень невелика. Більшість досліджень демонструють покращення маркерів оваріального резерву (збільшення рівнів антимюллерового гормону у сироватці крові, та/або кількості антральних фолікулів, та/або зниження рівнів фолікулостимулюючого гормону у сироватці крові), а також значне збільшення частоти виникнення вагітності [132, 163].

В той же час, на момент завершення виконання даного дисертаційного дослідження, нами не було знайдено жодного дослідження, присвяченого вивченню можливості та ефективності інтраоваріальних ін'єкцій плазми, збагаченої тромбоцитами у пацієнок із хіміоіндукованою передчасною недостатністю яєчників.

Результати нашого дослідження є попередніми та демонструють, що ми знаходимося лише в самому початку шляху по розробці та оптимізації біологічних способів стимуляції яєчників у пацієнок із хіміоіндукованою оваріальною недостатністю, проте, принаймні часткова, ефективність плазми, збагаченої тромбоцитами в експерименті та потенційна можливість її застосування у даному контингенті пацієнок не викликає сумнівів.

## ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі представлено клініко-експериментальне обґрунтування та запропоноване новий підхід до вирішення актуальної проблеми на межі гінекології, репродуктології та онкології – покращення морфофункціональних характеристик яєчників із хіміоіндукованою передчасною недостатністю шляхом локальної біологічної стимуляції.

1. У контингенті жінок, які проходили лікування протягом 2015-2017 років у Подільському регіональному центрі онкології частка жінок репродуктивного віку, становила 24,67% від усіх нових випадків виявлення захворювання. Серед пацієток, які отримували хіміотерапію, як складову комплексного лікування, даний показник складав 28,79%.
2. Найпоширенішою схемою хіміотерапії, що застосовувалася у досліджуваному контингенті була схема САФ, яка включала препарати Циклофосфамід, Доксорубіцин та 5-Фторурацил та застосовувалася у 35,58% випадків.
3. Застосування хіміотерапії, як складової комплексного лікування злоякісних новоутворень молочної залози, у жінок репродуктивного віку призводить до розвитку хіміоіндукованої передчасної недостатності яєчників, що клінічно проявляється зростанням частоти порушень менструального циклу до 78,13% протягом трьох років після хіміотерапії, а також прогресивною негативною динамікою змін основних гормональних та ультразвукових показників оваріального резерву.
4. Серійне введення 5-Фторурацилу, Доксорубіцину, Циклофосфаміду, а також їх комбінації (САФ-схема) в терапевтичних дозах в експерименті спричиняє оваріотоксичний вплив різного ступеня важкості, який проявляється статистично достовірними змінами рівнів основних статевих гормонів, а також змінами маси та об'єму яєчників, об'єму коркового та мозкового шару яєчників, кількості та діаметру преантральних та антральних фолікулів. По вираженості морфофункціональних змін у

яєчникaх досліджувані препарати та їх комбiнацiю можна розташувати у наступному порядку (вiд найменш оварiотоксичного до найбільш оварiотоксичного): 5-Фторурацил → Доксорубiцин → Циклофосфамiд → САФ-схема.

5. Локальне серiйне iнтра- та периоварiальне введення плазми, збагаченої тромбоцитами щурам iз хiмiоiндукованою передчасною недостатнiстю яєчникiв внаслiдок застосування САФ схеми хiмiотерапiї дозволяє достовiрно покращити функцiю яєчникiв iз достовiрним пiдвищенням рiвнiв антимюллерового гормону на 21,57% та естрадiолу – на 26,18%, а також iз зниженням рiвнiв фолiкулостимулюючого гормону на 11,83%. При цьому має місце покращення основних морфологiчних маркерiв оварiального резерву, а саме: збiльшення кiлькостi преантральних та антральних фолiкулiв на 21,08% та 45,45%, вiдповiдно, iз збiльшенням їх дiаметрiв на 34,30% та 35,74%, вiдповiдно; збiльшення об'єму яєчникiв на 29,30% iз збiльшенням об'ємiв коркового та мозкового шарiв на 28,76% та 30,05%, вiдповiдно; збiльшення маси яєчникiв на 46,15%.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ЛІТЕРАТУРИ

1. Abdulrahman, G. O., Jr, & Rahman, G. A. (2012). Epidemiology of breast cancer in Europe and Africa. *Journal of cancer epidemiology*, 2012, 915610. <https://doi.org/10.1155/2012/915610>
2. Abel, M. K., Wald, K., Sinha, N., Letourneau, J. M., Simbulan, R., Mok-Lin, E., Cedars, M. I., & Rosen, M. P. (2021). Conception after chemotherapy: post-chemotherapy method of conception and pregnancy outcomes in breast cancer patients. *Journal of assisted reproduction and genetics*, 38(7), 1755–1765. <https://doi.org/10.1007/s10815-021-02133-0>
3. Abusief, M. E., Missmer, S. A., Ginsburg, E. S., Weeks, J. C., & Partridge, A. H. (2010). The effects of paclitaxel, dose density, and trastuzumab on treatment-related amenorrhea in premenopausal women with breast cancer. *Cancer*, 116(4), 791–798. <https://doi.org/10.1002/cncr.24835>
4. Aflatoonian, A., Lotfi, M., Saeed, L., & Tabibnejad, N. (2021). Effects of Intraovarian Injection of Autologous Platelet-Rich Plasma on Ovarian Rejuvenation in Poor Responders and Women with Primary Ovarian Insufficiency. *Reproductive sciences (Thousand Oaks, Calif.)*, 28(7), 2050–2059. <https://doi.org/10.1007/s43032-021-00483-9>
5. Aitah, N. F. H. A., Hamouda, M. S. L., Ahmed, A. Y., Elsokary, A. A. E. (2021). Evaluation of autologus platelet-rich plasma versus silver nitrate in the treatment of cervical erosion. *Tanta Medical Journal*, 49(2), 79-85. [https://doi.org/10.4103/tmj.tmj\\_162\\_20](https://doi.org/10.4103/tmj.tmj_162_20)
6. Akeda, K., Ohishi, K., Takegami, N., Sudo, T., Yamada, J., Fujiwara, T., Niimi, R., Matsumoto, T., Nishimura, Y., Ogura, T., Tamaru, S., & Sudo, A. (2022). Platelet-Rich Plasma Releasate versus Corticosteroid for the Treatment of Discogenic Low Back Pain: A Double-Blind Randomized Controlled Trial. *Journal of clinical medicine*, 11(2), 304. <https://doi.org/10.3390/jcm11020304>
7. Al Taweel, A. I., Al Refae, A. A., Hamed, A. M., & Kamal, A. M. (2019). Comparative study of the efficacy of Platelet-rich plasma combined with

- carboxytherapy vs its use with fractional carbon dioxide laser in atrophic acne scars. *Journal of cosmetic dermatology*, 18(1), 150–155. <https://doi.org/10.1111/jocd.12561>
8. Anderson, R. A., & Cameron, D. A. (2007). Assessment of the effect of chemotherapy on ovarian function in women with breast cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 25(12), 1630–1632. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.09.3666>
  9. Anderson, R. A., & Cameron, D. A. (2011). Pretreatment serum anti-müllerian hormone predicts long-term ovarian function and bone mass after chemotherapy for early breast cancer. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 96(5), 1336–1343. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-2582>
  10. Andia, I., & Abate, M. (2013). Platelet-rich plasma: underlying biology and clinical correlates. *Regenerative medicine*, 8(5), 645–658. <https://doi.org/10.2217/rme.13.59>
  11. Anitua, E., Fernández-de-Retana, S., & Alkhraisat, M. H. (2021). Platelet rich plasma in oral and maxillofacial surgery from the perspective of composition. *Platelets*, 32(2), 174–182. <https://doi.org/10.1080/09537104.2020.1856361>
  12. Apte, R. S., Chen, D. S., & Ferrara, N. (2019). VEGF in Signaling and Disease: Beyond Discovery and Development. *Cell*, 176(6), 1248–1264. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.01.021>
  13. Arslan, E., Karsy, M., Moy, F., Oktay, K. (2011). OC14.06: The role of antral follicle counts (AFC) via TVUSG in determining fertility preservation outcomes in cancer patients undergoing ovarian stimulation. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 38(S1), 27. <https://doi.org/10.1002/uog.9171>
  14. Arumugam, S., Prakash, A., Janani, G., Vignesh, M., Anjanavannan, M. M., Perumal, S., & Alwar, T. (2021). Platelet-Rich Plasma (PRP) Injection in Sports Injuries. *Indian journal of orthopaedics*, 55(2), 484–491. <https://doi.org/10.1007/s43465-020-00349-3>
  15. Ataya, K., Rao, L. V., Lawrence, E., & Kimmel, R. (1995). Luteinizing hormone-releasing hormone agonist inhibits cyclophosphamide-induced

- ovarian follicular depletion in rhesus monkeys. *Biology of reproduction*, 52(2), 365–372. <https://doi.org/10.1095/biolreprod52.2.365>
16. Attia, S., Narberhaus, C., Schaaf, H., Streckbein, P., Pons-Kühnemann, J., Schmitt, C., Neukam, F. W., Howaldt, H. P., & Böttger, S. (2020). Long-Term Influence of Platelet-Rich Plasma (PRP) on Dental Implants after Maxillary Augmentation: Retrospective Clinical and Radiological Outcomes of a Randomized Controlled Clinical Trial. *Journal of clinical medicine*, 9(2), 355. <https://doi.org/10.3390/jcm9020355>
  17. Azem, F., Amit, A., Merimsky, O., & Lessing, J. B. (2004). Successful transfer of frozen-thawed embryos obtained after subtotal colectomy for colorectal cancer and before fluorouracil-based chemotherapy. *Gynecologic oncology*, 93(1), 263–265. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2003.12.030>
  18. Banihashemi, M., Zabolinejad, N., Salehi, M., Hamidi Alamdari, D., & Nakhaizadeh, S. (2021). Platelet-rich Plasma use for facial rejuvenation: a clinical trial and review of current literature. *Acta bio-medica : Atenei Parmensis*, 92(2), e2021187. <https://doi.org/10.23750/abm.v92i2.9687>
  19. Bansal, H., Leon, J., Pont, J. L., Wilson, D. A., Bansal, A., Agarwal, D., & Preoteasa, I. (2021). Platelet-rich plasma (PRP) in osteoarthritis (OA) knee: Correct dose critical for long term clinical efficacy. *Scientific reports*, 11(1), 3971. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-83025-2>
  20. Barad, D., Albertini, D., Gleicher, N. (2020). Endocrine effects of intraovarian injection of platelet rich plasma in women with premature ovarian aging. *Fertil Steril*, 114(3), e89. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.08.271>
  21. Bar-Joseph, H., Ben-Aharon, I., Rizel, S., Stemmer, S. M., Tzabari, M., & Shalgi, R. (2010). Doxorubicin-induced apoptosis in germinal vesicle (GV) oocytes. *Reproductive toxicology (Elmsford, N.Y.)*, 30(4), 566–572. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2010.07.003>
  22. Bar-Joseph, H., Ben-Aharon, I., Tzabari, M., Tsarfaty, G., Stemmer, S. M., & Shalgi, R. (2011). In vivo bioimaging as a novel strategy to detect doxorubicin-



- induced damage to gonadal blood vessels. *PloS one*, 6(9), e23492. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0023492>
23. Bedoschi, G., Navarro, P. A., & Oktay, K. (2016). Chemotherapy-induced damage to ovary: mechanisms and clinical impact. *Future oncology (London, England)*, 12(20), 2333–2344. <https://doi.org/10.2217/fon-2016-0176>
  24. Ben-Aharon, I., Bar-Joseph, H., Tzarfaty, G., Kuchinsky, L., Rizel, S., Stemmer, S. M., & Shalgi, R. (2010). Doxorubicin-induced ovarian toxicity. *Reproductive biology and endocrinology : RB&E*, 8, 20. <https://doi.org/10.1186/1477-7827-8-20>
  25. Benington, L., Rajan, G., Locher, C., & Lim, L. Y. (2020). Fibroblast Growth Factor 2-A Review of Stabilisation Approaches for Clinical Applications. *Pharmaceutics*, 12(6), 508. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12060508>
  26. Berlanga-Acosta, Fernandez-Montequin, J., Santana-Milian, H., Valdes-Perez, C., Savigne-Gutierrez, W., Mendoza-Mari, Y., Garcia-Ojalvo, A., Ponce de León Pérez, L., Ortiz Peña, Y., Reyes Acosta, O., Ventosa-Rull, N., Ferrer-Tasies, L., Martinez-Diaz, E., Herrera-Martínez L., Guillen-Nieto1, G. (2022). A narrative review on Epidermal Growth Factor (EGF) intralesional infiltrations for diabetic complex wounds: The rational of an innovative delivery route. *Vascul Dis Ther*, 7, 1-9. <https://dx.doi.org/10.15761/VDT.1000191>
  27. Berliere, M., Dalenc, F., Malingret, N., Vindevogel, A., Piette, P., Roche, H., Donnez, J., Symann, M., Kerger, J., & Machiels, J. P. (2008). Incidence of reversible amenorrhea in women with breast cancer undergoing adjuvant anthracycline-based chemotherapy with or without docetaxel. *BMC cancer*, 8, 56. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-8-56>
  28. Berney, M., McCarroll, P., Glynn, L., & Lenehan, B. (2021). Platelet-rich plasma injections for hip osteoarthritis: a review of the evidence. *Irish journal of medical science*, 190(3), 1021–1025. <https://doi.org/10.1007/s11845-020-02388-z>

29. Bines, J., Oleske, D. M., & Cobleigh, M. A. (1996). Ovarian function in premenopausal women treated with adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, *14*(5), 1718–1729. <https://doi.org/10.1200/JCO.1996.14.5.1718>
30. Blommaert, F. A., & Saris, C. P. (1995). Detection of platinum-DNA adducts by <sup>32</sup>P-postlabelling. *Nucleic acids research*, *23*(8), 1300–1306. <https://doi.org/10.1093/nar/23.8.1300>
31. Britt, D., Blankstein, U., Lenardis, M., Millman, A., Grober, E., & Krakowsky, Y. (2021). Availability of platelet-rich plasma for treatment of erectile dysfunction and associated costs and efficacy: A review of current publications and Canadian data. *Canadian Urological Association journal = Journal de l'Association des urologues du Canada*, *15*(6), 202–206. <https://doi.org/10.5489/cuaj.6947>
32. Brougham, M. F., Crofton, P. M., Johnson, E. J., Evans, N., Anderson, R. A., & Wallace, W. H. (2012). Anti-Müllerian hormone is a marker of gonadotoxicity in pre- and postpubertal girls treated for cancer: a prospective study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, *97*(6), 2059–2067. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-3180>
33. Brusamolino, E., Lunghi, F., Orlandi, E., Astori, C., Passamonti, F., Baraté, C., Pagnucco, G., Baio, A., Franchini, P., Lazzarino, M., & Bernasconi, C. (2000). Treatment of early-stage Hodgkin's disease with four cycles of ABVD followed by adjuvant radio-therapy: analysis of efficacy and long-term toxicity. *Haematologica*, *85*(10), 1032–1039.
34. Cakiroglu, Y., Saltik, A., Yuceturk, A., Karaosmanoglu, O., Kopuk, S. Y., Scott, R. T., Tiras, B., & Seli, E. (2020). Effects of intraovarian injection of autologous platelet rich plasma on ovarian reserve and IVF outcome parameters in women with primary ovarian insufficiency. *Aging*, *12*(11), 10211–10222. <https://doi.org/10.18632/aging.103403>

35. Carioli, G., Malvezzi, M., Rodriguez, T., Bertuccio, P., Negri, E., & La Vecchia, C. (2018). Trends and predictions to 2020 in breast cancer mortality: Americas and Australasia. *Breast (Edinburgh, Scotland)*, *37*, 163–169. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2017.12.004>
36. Chamata, E. S., Bartlett, E. L., Weir, D., & Rohrich, R. J. (2021). Platelet-Rich Plasma: Evolving Role in Plastic Surgery. *Plastic and reconstructive surgery*, *147*(1), 219–230. <https://doi.org/10.1097/PRS.00000000000007509>
37. Chang, M. C., & Park, D. (2021). The Effect of Intradiscal Platelet-Rich Plasma Injection for Management of Discogenic Lower Back Pain: A Meta-Analysis. *Journal of pain research*, *14*, 505–512. <https://doi.org/10.2147/JPR.S292335>
38. Chang, T. K., Weber, G. F., Crespi, C. L., & Waxman, D. J. (1993). Differential activation of cyclophosphamide and ifosfamide by cytochromes P-450 2B and 3A in human liver microsomes. *Cancer research*, *53*(23), 5629–5637.
39. Chen, J., Zeng, F., Forrester, S. J., Eguchi, S., Zhang, M. Z., & Harris, R. C. (2016). Expression and Function of the Epidermal Growth Factor Receptor in Physiology and Disease. *Physiological reviews*, *96*(3), 1025–1069. <https://doi.org/10.1152/physrev.00030.2015>
40. Chen, Z., Zhang, N., Chu, H. Y., Yu, Y., Zhang, Z. K., Zhang, G., & Zhang, B. T. (2020). Connective Tissue Growth Factor: From Molecular Understandings to Drug Discovery. *Frontiers in cell and developmental biology*, *8*, 593269. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.593269>
41. Christopoulos, C., Dimakopoulou, V., & Rotas, E. (2008). Primary ovarian insufficiency associated with imatinib therapy. *The New England journal of medicine*, *358*(10), 1079–1080. <https://doi.org/10.1056/NEJMc0707841>
42. Cobleigh, M.A., Bines, J., Harris, D., La Follette, S., Lincoln, S.T. & Wolter, J.M. (1995). Amenorrhea following adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology*, *14*,158.
43. Collins, T., Alexander, D., & Barkatali, B. (2021). Platelet-rich plasma: a narrative review. *EFORT open reviews*, *6*(4), 225–235. <https://doi.org/10.1302/2058-5241.6.200017>

44. Conchon, M., Sanabani, S. S., Serpa, M., Novaes, M. M., Nardinelli, L., Ferreira, P. B., Dorliac-Llacer, P. E., & Bendit, I. (2010). Successful Pregnancy and Delivery in a Patient with Chronic Myeloid Leukemia while on Dasatinib Therapy. *Advances in hematology*, 2010, 136252. <https://doi.org/10.1155/2010/136252>
45. Dai, Z., Zhao, T., Song, N., Pan, K., Yang, Y., Zhu, X., Chen, P., Zhang, J., Xia, C. (2022). Platelets and platelet extracellular vesicles in drug delivery therapy: A review of the current status and future prospects. *Frontiers in Pharmacology*, 13, 1-16. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.1026386>
46. Davis, A. L., Klitus, M., & Mintzer, D. M. (2005). Chemotherapy-induced amenorrhea from adjuvant breast cancer treatment: the effect of the addition of taxanes. *Clinical breast cancer*, 6(5), 421–424. <https://doi.org/10.3816/CBC.2005.n.046>
47. Dawood, A. S., & Salem, H. A. (2018). Current clinical applications of platelet-rich plasma in various gynecological disorders: An appraisal of theory and practice. *Clinical and experimental reproductive medicine*, 45(2), 67–74. <https://doi.org/10.5653/cerm.2018.45.2.67>
48. DeSantis, C. E., Ma, J., Goding Sauer, A., Newman, L. A., & Jemal, A. (2017). Breast cancer statistics, 2017, racial disparity in mortality by state. *CA: a cancer journal for clinicians*, 67(6), 439–448. <https://doi.org/10.3322/caac.21412>
49. Devine, P. J., Perreault, S. D., & Luderer, U. (2012). Roles of reactive oxygen species and antioxidants in ovarian toxicity. *Biology of reproduction*, 86(2), 27. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.111.095224>
50. Dewailly, D., Andersen, C. Y., Balen, A., Broekmans, F., Dilaver, N., Fanchin, R., Griesinger, G., Kelsey, T. W., La Marca, A., Lambalk, C., Mason, H., Nelson, S. M., Visser, J. A., Wallace, W. H., & Anderson, R. A. (2014). The physiology and clinical utility of anti-Mullerian hormone in women. *Human reproduction update*, 20(3), 370–385. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmt062>

51. Diaz-Garcia, C., Domingo, J., Garcia-Velasco, J. A., Herraiz, S., Mirabet, V., Iniesta, I., Cobo, A., Remohí, J., & Pellicer, A. (2018). Oocyte vitrification versus ovarian cortex transplantation in fertility preservation for adult women undergoing gonadotoxic treatments: a prospective cohort study. *Fertility and sterility*, *109*(3), 478–485.e2. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.11.018>
52. Dirven, H. A., van Ommen, B., & van Bladeren, P. J. (1994). Involvement of human glutathione S-transferase isoenzymes in the conjugation of cyclophosphamide metabolites with glutathione. *Cancer research*, *54*(23), 6215–6220.
53. Dnistrian, A. M., Schwartz, M. K., Fracchia, A. A., Kaufman, R. J., Hakes, T. B., & Currie, V. E. (1983). Endocrine consequences of CMF adjuvant therapy in premenopausal and postmenopausal breast cancer patients. *Cancer*, *51*(5), 803–807. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19830301\)51:5<803::aid-cncr2820510509>3.0.co;2-v](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19830301)51:5<803::aid-cncr2820510509>3.0.co;2-v)
54. Dolmans, M. M., Taylor, H. S., Rodriguez-Wallberg, K. A., Blumenfeld, Z., Lambertini, M., von Wolff, M., & Donnez, J. (2020). Utility of gonadotropin-releasing hormone agonists for fertility preservation in women receiving chemotherapy: pros and cons. *Fertility and sterility*, *114*(4), 725–738. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.08.011>
55. Domingo, J., Guillén, V., Ayllón, Y., Martínez, M., Muñoz, E., Pellicer, A., & Garcia-Velasco, J. A. (2012). Ovarian response to controlled ovarian hyperstimulation in cancer patients is diminished even before oncological treatment. *Fertility and sterility*, *97*(4), 930–934. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.01.093>
56. Dordoe, C., Chen, K., Huang, W., Chen, J., Hu, J., Wang, X., & Lin, L. (2021). Roles of Fibroblast Growth Factors and Their Therapeutic Potential in Treatment of Ischemic Stroke. *Frontiers in pharmacology*, *12*, 671131. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.671131>

57. Dowsett, M., & Richner, J. (1991). Effects of cytotoxic chemotherapy on ovarian and adrenal steroidogenesis in pre-menopausal breast cancer patients. *Oncology*, *48*(3), 215–220. <https://doi.org/10.1159/000226930>
58. Du, Z., & Qu, H. (2017). The relationship between ovarian function and ovarian limited dose in radiotherapy postoperation of ovarian transposition in young patients with cervical cancer. *Cancer medicine*, *6*(3), 508–515. <https://doi.org/10.1002/cam4.924>
59. El Sherbeny, M. F. (2020). Laparoscopic intra-ovarian platelet rich plasma injection for ovarian rejuvenation: a new hope for infertile women. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol*, *9*(10), 4320–4323. <https://doi.org/10.18203/2320-1770.ijrcog20204335>
60. Elis, A., Tevet, A., Yerushalmi, R., Blickstein, D., Bairy, O., Dann, E. J., Blumenfeld, Z., Abraham, A., Manor, Y., Shpilberg, O., & Lishner, M. (2006). Fertility status among women treated for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Leukemia & lymphoma*, *47*(4), 623–627. <https://doi.org/10.1080/10428190500353877>
61. Elkady, M. A., Shalaby, S., Fathi, F., & El-Mandouh, S. (2019). Effects of quercetin and rosuvastatin each alone or in combination on cyclophosphamide-induced premature ovarian failure in female albino mice. *Human & experimental toxicology*, *38*(11), 1283–1295. <https://doi.org/10.1177/0960327119865588>
62. ESHRE Guideline Group on Female Fertility Preservation, Anderson, R. A., Amant, F., Braat, D., D'Angelo, A., Chuva de Sousa Lopes, S. M., Demeestere, I., Dwek, S., Frith, L., Lambertini, M., Maslin, C., Moura-Ramos, M., Nogueira, D., Rodriguez-Wallberg, K., & Vermeulen, N. (2020). ESHRE guideline: female fertility preservation. *Human reproduction open*, *2020*(4), hoaa052. <https://doi.org/10.1093/hropen/hoaa052>
63. Fabiani, C., Ferrante, M. G., Meneghini, C., Licata, E., Paciotti, G., Gallo, M., Schiavi, M., Spina, V., Guarino, A., Caserta, D., & Rago, R. (2022). Female fertility preservation: Impact of cancer on ovarian function and oocyte quality.

*International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*, 156(1), 166–171.  
<https://doi.org/10.1002/ijgo.13702>

64. Farimani, M., Heshmati, S., Poorolajal, J., & Bahmanzadeh, M. (2019). A report on three live births in women with poor ovarian response following intra-ovarian injection of platelet-rich plasma (PRP). *Molecular biology reports*, 46(2), 1611–1616. <https://doi.org/10.1007/s11033-019-04609-w>
65. Ferley J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S. *GLOBOCAN 2012 v1.0. Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 11*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013.
66. Fisher, B., Bryant, J., Wolmark, N., Mamounas, E., Brown, A., Fisher, E. R., Wickerham, D. L., Begovic, M., DeCillis, A., Robidoux, A., Margolese, R. G., Cruz, A. B., Jr, Hoehn, J. L., Lees, A. W., Dimitrov, N. V., & Bear, H. D. (1998). Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 16(8), 2672–2685. <https://doi.org/10.1200/JCO.1998.16.8.2672>
67. Fornier, M. N., Modi, S., Panageas, K. S., Norton, L., & Hudis, C. (2005). Incidence of chemotherapy-induced, long-term amenorrhea in patients with breast carcinoma age 40 years and younger after adjuvant anthracycline and taxane. *Cancer*, 104(8), 1575–1579. <https://doi.org/10.1002/cncr.21385>
68. Franchini, M., Cruciani, M., Mengoli, C., Masiello, F., Marano, G., D'Aloja, E., Dell'Aringa, C., Pati, I., Veropalumbo, E., Pupella, S., Vaglio, S., & Liumbruno, G. M. (2019). The use of platelet-rich plasma in oral surgery: a systematic review and meta-analysis. *Blood transfusion = Trasfusione del sangue*, 17(5), 357–367. <https://doi.org/10.2450/2019.0177-19>
69. Fu, X. W., Shi, W. Q., Zhang, Q. J., Zhao, X. M., Yan, C. L., Hou, Y. P., Zhou, G. B., Fan, Z. Q., Suo, L., Wusiman, A., Wang, Y. P., & Zhu, S. E. (2009). Positive effects of Taxol pretreatment on morphology, distribution and ultrastructure of mitochondria and lipid droplets in vitrification of in vitro

- matured porcine oocytes. *Animal reproduction science*, 115(1-4), 158–168. <https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2008.12.002>
70. Fu, X. Y., Chen, H. H., Zhang, N., Ding, M. X., Qiu, Y. E., Pan, X. M., Fang, Y. S., Lin, Y. P., Zheng, Q., & Wang, W. Q. (2018). Effects of chronic unpredictable mild stress on ovarian reserve in female rats: Feasibility analysis of a rat model of premature ovarian failure. *Molecular medicine reports*, 18(1), 532–540. <https://doi.org/10.3892/mmr.2018.8989>
  71. Garg, S., Bansal, A. (2021). Platelet-rich plasma in interventional dermatology and trichology: How far have we come? *Cosmoderma*, 1(1), 1–22. [https://doi.org/10.25259/CSDM\\_7\\_2021](https://doi.org/10.25259/CSDM_7_2021)
  72. Ghoncheh, M., Mohammadian-Hafshejani, A., & Salehiniya, H. (2015). Incidence and Mortality of Breast Cancer and their Relationship to Development in Asia. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP*, 16(14), 6081–6087. <https://doi.org/10.7314/apjcp.2015.16.14.6081>
  73. Ghoncheh, M., Momenimovahed, Z., & Salehiniya, H. (2016). Epidemiology, Incidence and Mortality of Breast Cancer in Asia. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP*, 17(S3), 47–52. <https://doi.org/10.7314/apjcp.2016.17.s3.47>
  74. Ghoncheh, M., Pournamdar, Z., & Salehiniya, H. (2016). Incidence and Mortality and Epidemiology of Breast Cancer in the World. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP*, 17(S3), 43–46. <https://doi.org/10.7314/apjcp.2016.17.s3.43>
  75. Goldhirsch, A., Winer, E. P., Coates, A. S., Gelber, R. D., Piccart-Gebhart, M., Thürlimann, B., Senn, H. J., & Panel members (2013). Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*, 24(9), 2206–2223. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt303>
  76. Gomez, S. L., Von Behren, J., McKinley, M., Clarke, C. A., Shariff-Marco, S., Cheng, I., Reynolds, P., & Glaser, S. L. (2017). Breast cancer in Asian



- Americans in California, 1988-2013: increasing incidence trends and recent data on breast cancer subtypes. *Breast cancer research and treatment*, 164(1), 139–147. <https://doi.org/10.1007/s10549-017-4229-1>
77. Gonfloni, S., Di Tella, L., Caldarola, S., Cannata, S. M., Klinger, F. G., Di Bartolomeo, C., Mattei, M., Candi, E., De Felici, M., Melino, G., & Cesareni, G. (2009). Inhibition of the c-Abl-TAp63 pathway protects mouse oocytes from chemotherapy-induced death. *Nature medicine*, 15(10), 1179–1185. <https://doi.org/10.1038/nm.2033>
78. Gornet, M. E., Lindheim, S. R., & Christianson, M. S. (2019). Ovarian tissue cryopreservation and transplantation: what advances are necessary for this fertility preservation modality to no longer be considered experimental?. *Fertility and sterility*, 111(3), 473–474. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.01.009>
79. Gracia, C. R., Sammel, M. D., Freeman, E., Prewitt, M., Carlson, C., Ray, A., Vance, A., & Ginsberg, J. P. (2012). Impact of cancer therapies on ovarian reserve. *Fertility and sterility*, 97(1), 134–140.e1. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.10.040>
80. Gupta, G. K., Shekhar, S., Haque, Z., Halder, S., Manjhi, A. K., Rai, A. (2022). Comparison of the Efficacy of Platelet-Rich Plasma (PRP) and Local Corticosteroid Injection in Periarthritis Shoulder: A Prospective, Randomized, Open, Blinded End-Point (PROBE) Study. *Cureus*, 14(9), e29253. <https://doi.org/10.7759/cureus.29253>
81. Han, H. S., Ro, J., Lee, K. S., Nam, B. H., Seo, J. A., Lee, D. H., Lee, H., Lee, E. S., Kang, H. S., & Kim, S. W. (2009). Analysis of chemotherapy-induced amenorrhea rates by three different anthracycline and taxane containing regimens for early breast cancer. *Breast cancer research and treatment*, 115(2), 335–342. <https://doi.org/10.1007/s10549-008-0071-9>
82. Hao, X., Anastácio, A., Viñals-Ribé, L., Santamaria Lacuesta, A., Diakaki, C., Alonso de Mena, S., Liu, K., & Rodriguez-Wallberg, K. A. (2021). Follicle Rescue From Prepubertal Ovaries After Recent Treatment With

Cyclophosphamide-An Experimental Culture System Using Mice to Achieve Mature Oocytes for Fertility Preservation. *Frontiers in oncology*, *11*, 682470. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.682470>

83. Hasiba-Pappas, S. K., Tuca, A. C., Luze, H., Nischwitz, S. P., Zrim, R., Geißler, J., Lumenta, D. B., Kamolz, L. P., & Winter, R. (2022). Platelet-Rich Plasma in Plastic Surgery: A Systematic Review. *Transfusion medicine and hemotherapy : offizielles Organ der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhamatologie*, *49*(3), 129–142. <https://doi.org/10.1159/000524353>
84. Heldin, C. H., Lennartsson, J., & Westermark, B. (2018). Involvement of platelet-derived growth factor ligands and receptors in tumorigenesis. *Journal of internal medicine*, *283*(1), 16–44. <https://doi.org/10.1111/joim.12690>
85. Hensley, M. L., & Ford, J. M. (2003). Imatinib treatment: specific issues related to safety, fertility, and pregnancy. *Seminars in hematology*, *40*(2 Suppl 2), 21–25. <https://doi.org/10.1053/shem.2003.50038>
86. Herdea, A., Struta, A., Derihaci, R. P., Ulici, A., Costache, A., Furtunescu, F., Toma, A., & Charkaoui, A. (2022). Efficiency of platelet-rich plasma therapy for healing sports injuries in young athletes. *Experimental and therapeutic medicine*, *23*(3), 215. <https://doi.org/10.3892/etm.2022.11139>
87. Hetz, S. P., Martin, J., & Pototschnig, H. (2022). Patient Satisfaction and Clinical Effects of Platelet-Rich Plasma on Pattern Hair Loss in Male and Female Patients. *Cureus*, *14*(9), e28801. <https://doi.org/10.7759/cureus.28801>
88. Higdon, R. E., Marchetti, F., Mailhes, J. B., & Phillips, G. L. (1992). The effects of cisplatin on murine metaphase II oocytes. *Gynecologic oncology*, *47*(3), 348–352. [https://doi.org/10.1016/0090-8258\(92\)90138-9](https://doi.org/10.1016/0090-8258(92)90138-9)
89. Hohmann, E., Tetsworth, K., & Glatt, V. (2021). Platelet-Rich Plasma Versus Corticosteroids for the Treatment of Plantar Fasciitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *The American journal of sports medicine*, *49*(5), 1381–1393. <https://doi.org/10.1177/0363546520937293>

90. Hortobagyi, G. N., de la Garza Salazar, J., Pritchard, K., Amadori, D., Haidinger, R., Hudis, C. A., Khaled, H., Liu, M. C., Martin, M., Namer, M., O'Shaughnessy, J. A., Shen, Z. Z., Albain, K. S., & ABREAST Investigators (2005). The global breast cancer burden: variations in epidemiology and survival. *Clinical breast cancer*, 6(5), 391–401. <https://doi.org/10.3816/cbc.2005.n.043>
91. Hou, X., Yuan, J., Aisaiti, A., Liu, Y., & Zhao, J. (2016). The effect of platelet-rich plasma on clinical outcomes of the surgical treatment of periodontal intrabony defects: A systematic review and meta-analysis. *BMC oral health*, 16(1), 71. <https://doi.org/10.1186/s12903-016-0261-5>
92. Hrushesky, W. J., Vyzula, R., & Wood, P. A. (1999). Fertility maintenance and 5-fluorouracil timing within the mammalian fertility cycle. *Reproductive toxicology (Elmsford, N.Y.)*, 13(5), 413–420. [https://doi.org/10.1016/s0890-6238\(99\)00037-4](https://doi.org/10.1016/s0890-6238(99)00037-4)
93. Hsu, C. C., Hsu, I., Hsu, L., Chiu, Y. J., & Dorjee, S. (2021). Resumed ovarian function and pregnancy in early menopausal women by whole dimension subcortical ovarian administration of platelet-rich plasma and gonadotropins. *Menopause (New York, N.Y.)*, 28(6), 660–666. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001746>
94. Hsu, C. C., Hsu, L., Hsu, I., Chiu, Y. J., & Dorjee, S. (2020). Live Birth in Woman With Premature Ovarian Insufficiency Receiving Ovarian Administration of Platelet-Rich Plasma (PRP) in Combination With Gonadotropin: A Case Report. *Frontiers in endocrinology*, 11, 50. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00050>
95. Hussein, O., Mosbah, M., Farouk, O., Farag, K., El-Saed, A., Arafa, M., & Abdallah, A. (2013). Hormone receptors and age distribution in breast cancer patients at a university hospital in northern egypt. *Breast cancer : basic and clinical research*, 7, 51–57. <https://doi.org/10.4137/BCBCR.S12214>
96. Hutt, K. J., McLaughlin, E. A., & Holland, M. K. (2006). Kit ligand and c-Kit have diverse roles during mammalian oogenesis and folliculogenesis.

*Molecular human reproduction*, 12(2), 61–69.  
<https://doi.org/10.1093/molehr/gal010>

97. Ibrahim, D. H., El-Gazzar, N. M., El-Saadany, H. M., El-Khouly, R. M. (2019). Ultrasound-guided injection of platelet rich plasma versus corticosteroid for treatment of rotator cuff tendinopathy: Effect on shoulder pain, disability, range of motion and ultrasonographic findings. *The Egyptian Rheumatologist*, 41(2), 157-161. <https://doi.org/10.1016/j.ejr.2018.06.004>
98. Jackman, M., Bynom, M., Zhang, J., Amberg, A., Lipkin, L., Olch, M. (2020). Intraovarian injection of autologous Platelet Rich Plasma (PRP) enhances ovarian folliculogenesis. *Fertil Steril*, 114(3), e167-e168. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.08.478>
99. Jang, Y. M., Kendaiah, S., Drew, B., Phillips, T., Selman, C., Julian, D., & Leeuwenburgh, C. (2004). Doxorubicin treatment in vivo activates caspase-12 mediated cardiac apoptosis in both male and female rats. *FEBS letters*, 577(3), 483–490. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2004.10.053>
100. Joe BN. (2021). Clinical features, diagnosis, and staging of newly diagnosed breast cancer. In: UpToDate. Burstein H, Vora SR (eds.). Waltham, MA: UpToDate, 2021. Available online: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-diagnosis-and-staging-of-newly-diagnosed-breast-cancer>
101. Johnson, J., Canning, J., Kaneko, T., Pru, J. K., & Tilly, J. L. (2004). Germline stem cells and follicular renewal in the postnatal mammalian ovary. *Nature*, 428(6979), 145–150. <https://doi.org/10.1038/nature02316>
102. Kai, S., Kohmura, H., Hiraiwa, E., Koizumi, S., Ishikawa, K., Kawano, S., Kuroyanagi, K., Hattori, N., Chikazawa, H., & Kondoh, H. (1994). *The Journal of toxicological sciences*, 19 Suppl 1, 57–67. [https://doi.org/10.2131/jts.19.supplementi\\_57](https://doi.org/10.2131/jts.19.supplementi_57)
103. Kaur, H., Muhlhausler, B. S., Roberts, C. T., & Gatford, K. L. (2021). The growth hormone-insulin like growth factor axis in pregnancy. *The Journal of*

- endocrinology*, JOE-21-0087.R1. Advance online publication.  
<https://doi.org/10.1530/JOE-21-0087>
104. Kearney, R. S., Ji, C., Warwick, J., Parsons, N., Brown, J., Harrison, P., Young, J., Costa, M. L., & ATM Trial Collaborators (2021). Effect of Platelet-Rich Plasma Injection vs Sham Injection on Tendon Dysfunction in Patients With Chronic Midportion Achilles Tendinopathy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 326(2), 137–144. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.6986>
  105. Kim, J. W., Kim, J. M., Choi, M. E., Jeon, E. J., Park, J. M., Kim, Y. M., Choi, S. H., Eom, T., Shim, B. S., & Choi, J. S. (2022). Platelet-rich plasma loaded nerve guidance conduit as implantable biocompatible materials for recurrent laryngeal nerve regeneration. *NPJ Regenerative medicine*, 7(1), 49. <https://doi.org/10.1038/s41536-022-00239-2>
  106. Kim, S. S., Lee, J. R., Jee, B. C., Suh, C. S., Kim, S. H., Ting, A., & Petroff, B. (2010). Use of hormonal protection for chemotherapy-induced gonadotoxicity. *Clinical obstetrics and gynecology*, 53(4), 740–752. <https://doi.org/10.1097/GRF.0b013e3181f96cb1>
  107. Kim, S., Lee, Y., Lee, S., & Kim, T. (2018). Ovarian tissue cryopreservation and transplantation in patients with cancer. *Obstetrics & gynecology science*, 61(4), 431–442. <https://doi.org/10.5468/ogs.2018.61.4.431>
  108. Kim, Y., Yoo, K. Y., & Goodman, M. T. (2015). Differences in incidence, mortality and survival of breast cancer by regions and countries in Asia and contributing factors. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP*, 16(7), 2857–2870. <https://doi.org/10.7314/apjcp.2015.16.7.2857>
  109. Kitajima, Y., Endo, T., Nagasawa, K., Manase, K., Honnma, H., Baba, T., Hayashi, T., Chiba, H., Sawada, N., & Saito, T. (2006). Hyperstimulation and a gonadotropin-releasing hormone agonist modulate ovarian vascular permeability by altering expression of the tight junction protein claudin-5. *Endocrinology*, 147(2), 694–699. <https://doi.org/10.1210/en.2005-0700>
  110. Kohler, B. A., Sherman, R. L., Howlader, N., Jemal, A., Ryerson, A. B., Henry, K. A., Boscoe, F. P., Cronin, K. A., Lake, A., Noone, A. M., Henley, S. J.,

- Eheman, C. R., Anderson, R. N., & Penberthy, L. (2015). Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2011, Featuring Incidence of Breast Cancer Subtypes by Race/Ethnicity, Poverty, and State. *Journal of the National Cancer Institute*, *107*(6), djv048. <https://doi.org/10.1093/jnci/djv048>
111. Kunze, K. N., Pakanati, J. J., Vadhera, A. S., Polce, E. M., Williams, B. T., Parvaresh, K. C., & Chahla, J. (2022). The Efficacy of Platelet-Rich Plasma for Ligament Injuries: A Systematic Review of Basic Science Literature With Protocol Quality Assessment. *Orthopaedic journal of sports medicine*, *10*(2), 23259671211066504. <https://doi.org/10.1177/23259671211066504>
112. Kusumi, M., Ihana, T., Kurosawa, T., Ohashi, Y., & Tsutsumi, O. (2020). Intrauterine administration of platelet-rich plasma improves embryo implantation by increasing the endometrial thickness in women with repeated implantation failure: A single-arm self-controlled trial. *Reproductive medicine and biology*, *19*(4), 350–356. <https://doi.org/10.1002/rmb2.12334>
113. Lambertini, M., & Partridge, A. H. (2021). Cyclophosphamide-Free Adjuvant Chemotherapy for the Potential Prevention of Premature Ovarian Insufficiency and Infertility in Young Women With Breast Cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, *113*(10), 1274–1276. <https://doi.org/10.1093/jnci/djab066>
114. Lambertini, M., Del Mastro, L., Pescio, M. C., Andersen, C. Y., Azim, H. A., Jr, Peccatori, F. A., Costa, M., Revelli, A., Salvagno, F., Gennari, A., Ubaldi, F. M., La Sala, G. B., De Stefano, C., Wallace, W. H., Partridge, A. H., & Anserini, P. (2016). Cancer and fertility preservation: international recommendations from an expert meeting. *BMC medicine*, *14*, 1. <https://doi.org/10.1186/s12916-015-0545-7>
115. Lambertini, M., Peccatori, F. A., Demeestere, I., Amant, F., Wyns, C., Stukenborg, J. B., Paluch-Shimon, S., Halaska, M. J., Uzan, C., Meissner, J., von Wolff, M., Anderson, R. A., Jordan, K., & ESMO Guidelines Committee. Electronic address: [clinicalguidelines@esmo.org](mailto:clinicalguidelines@esmo.org) (2020). Fertility preservation and post-treatment pregnancies in post-pubertal cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines<sup>†</sup>. *Annals of oncology : official journal of the*

- European Society for Medical Oncology*, 31(12), 1664–1678.  
<https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.09.006>
116. Lee, E. H., Han, S. E., Park, M. J., Kim, H. J., Kim, H. G., Kim, C. W., Joo, B. S., & Lee, K. S. (2018). Establishment of Effective Mouse Model of Premature Ovarian Failure Considering Treatment Duration of Anticancer Drugs and Natural Recovery Time. *Journal of menopausal medicine*, 24(3), 196–203.  
<https://doi.org/10.6118/jmm.2018.24.3.196>
117. Lee, H. R., Kim, T. H., & Choi, K. C. (2012). Functions and physiological roles of two types of estrogen receptors, ER $\alpha$  and ER $\beta$ , identified by estrogen receptor knockout mouse. *Laboratory animal research*, 28(2), 71–76.  
<https://doi.org/10.5625/lar.2012.28.2.71>
118. Leonard, R., Adamson, D., Bertelli, G., Mansi, J., Yellowlees, A., Dunlop, J., Thomas, G. A., Coleman, R. E., Anderson, R. A., & Anglo Celtic Collaborative Oncology Group and National Cancer Research Institute Trialists (2017). GnRH agonist for protection against ovarian toxicity during chemotherapy for early breast cancer: the Anglo Celtic Group OPTION trial. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*, 28(8), 1811–1816. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx184>
119. Lin, Y., Qi, J., & Sun, Y. (2021). Platelet-Rich Plasma as a Potential New Strategy in the Endometrium Treatment in Assisted Reproductive Technology. *Frontiers in endocrinology*, 12, 707584.  
<https://doi.org/10.3389/fendo.2021.707584>
120. Malozowski, S., Nelson, L., & Calis, K. A. (2008). More on ovarian insufficiency with imatinib. *The New England journal of medicine*, 358(24), 2648–2649. <https://doi.org/10.1056/NEJMc080707>
121. Maneschi, F., Benedetti-Panici, P., Scambia, G., Salerno, M. G., D'Agostino, G., & Mancuso, S. (1994). Menstrual and hormone patterns in women treated with high-dose cisplatin and bleomycin. *Gynecologic oncology*, 54(3), 345–348. <https://doi.org/10.1006/gyno.1994.1221>

122. Marcello, M. F., Nuciforo, G., Romeo, R., Di Dino, G., Russo, I., Russo, A., Palumbo, G., & Schilirò, G. (1990). Structural and ultrastructural study of the ovary in childhood leukemia after successful treatment. *Cancer*, *66*(10), 2099–2104. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19901115\)66:10<2099::aid-cncr2820661010>3.0.co;2-3](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19901115)66:10<2099::aid-cncr2820661010>3.0.co;2-3)
123. Marcozzi, S., Rossi, V., Salvatore, G., Di Rella, F., De Felici, M., & Klinger, F. G. (2019). Distinct effects of epirubicin, cisplatin and cyclophosphamide on ovarian somatic cells of prepuberal ovaries. *Aging*, *11*(22), 10532–10556. <https://doi.org/10.18632/aging.102476>
124. Masuki, H., Okudera, T., Watanebe, T., Suzuki, M., Nishiyama, K., Okudera, H., Nakata, K., Uematsu, K., Su, C. Y., & Kawase, T. (2016). Growth factor and pro-inflammatory cytokine contents in platelet-rich plasma (PRP), plasma rich in growth factors (PRGF), advanced platelet-rich fibrin (A-PRF), and concentrated growth factors (CGF). *International journal of implant dentistry*, *2*(1), 19. <https://doi.org/10.1186/s40729-016-0052-4>
125. Mauri, D., Gazouli, I., Zarkavelis, G., Papadaki, A., Mavroeidis, L., Gkoura, S., Ntellas, P., Amylidi, A. L., Tsali, L., & Kampletsas, E. (2020). Chemotherapy Associated Ovarian Failure. *Frontiers in endocrinology*, *11*, 572388. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.572388>
126. Mazevet, M., Moulin, M., Llach-Martinez, A., Chargari, C., Deutsch, E., Gomez, A. M., & Morel, E. (2013). Complications of chemotherapy, a basic science update. *Presse medicale (Paris, France : 1983)*, *42*(9 Pt 2), e352–e361. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2013.06.011>
127. Meiorow D. (1999). Ovarian injury and modern options to preserve fertility in female cancer patients treated with high dose radio-chemotherapy for hematological neoplasias and other cancers. *Leukemia & lymphoma*, *33*(1-2), 65–76. <https://doi.org/10.3109/10428199909093726>
128. Meiorow D. (2000). Reproduction post-chemotherapy in young cancer patients. *Molecular and cellular endocrinology*, *169*(1-2), 123–131. [https://doi.org/10.1016/s0303-7207\(00\)00365-8](https://doi.org/10.1016/s0303-7207(00)00365-8)



129. Meiorow, D., Biederman, H., Anderson, R. A., & Wallace, W. H. (2010). Toxicity of chemotherapy and radiation on female reproduction. *Clinical obstetrics and gynecology*, 53(4), 727–739. <https://doi.org/10.1097/GRF.0b013e3181f96b54>
130. Meiorow, D., Dor, J., Kaufman, B., Shrim, A., Rabinovici, J., Schiff, E., Raanani, H., Levron, J., & Fridman, E. (2007). Cortical fibrosis and blood-vessels damage in human ovaries exposed to chemotherapy. Potential mechanisms of ovarian injury. *Human reproduction (Oxford, England)*, 22(6), 1626–1633. <https://doi.org/10.1093/humrep/dem027>
131. Meiorow, D., Lewis, H., Nugent, D., & Epstein, M. (1999). Subclinical depletion of primordial follicular reserve in mice treated with cyclophosphamide: clinical importance and proposed accurate investigative tool. *Human reproduction (Oxford, England)*, 14(7), 1903–1907. <https://doi.org/10.1093/humrep/14.7.1903>
132. Melo, P., Navarro, C., Jones, C., Coward, K., & Coleman, L. (2020). The use of autologous platelet-rich plasma (PRP) versus no intervention in women with low ovarian reserve undergoing fertility treatment: a non-randomized interventional study. *Journal of assisted reproduction and genetics*, 37(4), 855–863. <https://doi.org/10.1007/s10815-020-01710-z>
133. Meng, X. M., Nikolic-Paterson, D. J., & Lan, H. Y. (2016). TGF- $\beta$ : the master regulator of fibrosis. *Nature reviews. Nephrology*, 12(6), 325–338. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2016.48>
134. Milano, G., Sánchez, M., Jo, Ch. H., Saccomanno, M. F., Thampatty, B. P., Wang, J. H.-C. (2019). Platelet-rich plasma in orthopaedic sports medicine: state of the art. *Journal of ISAKOS*, 4(4), 188-195. <https://doi.org/10.1136/jisakos-2019-000274>
135. Mlynarek, R. A., Kuhn, A. W., & Bedi, A. (2016). Platelet-Rich Plasma (PRP) in Orthopedic Sports Medicine. *American journal of orthopedics (Belle Mead, N.J.)*, 45(5), 290–326.

136. Mohan, S. P., Jaishangar, N., Devy, S., Narayanan, A., Cherian, D., & Madhavan, S. S. (2019). Platelet-Rich Plasma and Platelet-Rich Fibrin in Periodontal Regeneration: A Review. *Journal of pharmacy & bioallied sciences*, *11*(Suppl 2), S126–S130. [https://doi.org/10.4103/JPBS.JPBS\\_41\\_19](https://doi.org/10.4103/JPBS.JPBS_41_19)
137. Mohan, Sh., Mohan, L., Sangal, R., & Singh, N. (2020). Platelet rich plasma in dermatology and cosmetology. *International Journal of Research in Dermatology*, *6*(2), 288-291. <https://dx.doi.org/10.18203/issn.2455-4529.IntJResDermatol20200616>
138. Molinelli, C., Parisi, F., Razeti, M. G., Arecco, L., Cosso, M., Fregatti, P., Del Mastro, L., Poggio, F., & Lambertini, M. (2021). Trastuzumab emtansine (T-DM1) as adjuvant treatment of HER2-positive early breast cancer: safety and efficacy. *Expert review of anticancer therapy*, *21*(3), 241–250. <https://doi.org/10.1080/14737140.2021.1857243>
139. Momenimovahed, Z., & Salehiniya, H. (2019). Epidemiological characteristics of and risk factors for breast cancer in the world. *Breast cancer (Dove Medical Press)*, *11*, 151–164. <https://doi.org/10.2147/BCTT.S176070>
140. Moore, H. C., Unger, J. M., Phillips, K. A., Boyle, F., Hitre, E., Porter, D., Francis, P. A., Goldstein, L. J., Gomez, H. L., Vallejos, C. S., Partridge, A. H., Dakhil, S. R., Garcia, A. A., Gralow, J., Lombard, J. M., Forbes, J. F., Martino, S., Barlow, W. E., Fabian, C. J., Minasian, L., ... POEMS/S0230 Investigators (2015). Goserelin for ovarian protection during breast-cancer adjuvant chemotherapy. *The New England journal of medicine*, *372*(10), 923–932. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1413204>
141. Moore, H., Unger, J. M., Phillips, K. A., Boyle, F., Hitre, E., Moseley, A., Porter, D. J., Francis, P. A., Goldstein, L. J., Gomez, H. L., Vallejos, C. S., Partridge, A. H., Dakhil, S. R., Garcia, A. A., Gralow, J. R., Lombard, J. M., Forbes, J. F., Martino, S., Barlow, W. E., Fabian, C. J., ... Albain, K. S. (2019). Final Analysis of the Prevention of Early Menopause Study (POEMS)/SWOG Intergroup S0230. *Journal of the National Cancer Institute*, *111*(2), 210–213. <https://doi.org/10.1093/jnci/djy185>

142. Naik, A. R., Ramesh, A. V., Dwarkanath, C. D., Naik, M. S., & Chinnappa, A. B. (2013). Use of autologous platelet rich plasma to treat gingival recession in esthetic periodontal surgery. *Journal of Indian Society of Periodontology*, *17*(3), 345–353. <https://doi.org/10.4103/0972-124X.115665>
143. Nair, A. B., & Jacob, S. (2016). A simple practice guide for dose conversion between animals and human. *Journal of basic and clinical pharmacy*, *7*(2), 27–31. <https://doi.org/10.4103/0976-0105.177703>
144. Namdar, A., Naghizadeh, M. M., Zamani, M., Yaghmaei, F., & Sameni, M. H. (2017). Quality of life and general health of infertile women. *Health and quality of life outcomes*, *15*(1), 139. <https://doi.org/10.1186/s12955-017-0712-y>
145. Nandini, A. S., Sankey, S. M., Sowmya, C. S., & Sharath Kumar, B. C. (2021). Split-face Comparative Study of Efficacy of Platelet-rich Plasma Combined with Microneedling versus Microneedling alone in Treatment of Post-acne Scars. *Journal of cutaneous and aesthetic surgery*, *14*(1), 26–31. [https://doi.org/10.4103/JCAS.JCAS\\_160\\_18](https://doi.org/10.4103/JCAS.JCAS_160_18)
146. Naren, G., Wang, L., Zhang, X., Cheng, L., Yang, S., Yang, J., Guo, J., & Nashun, B. (2021). The reversible reproductive toxicity of 5-fluorouracil in mice. *Reproductive toxicology (Elmsford, N.Y.)*, *101*, 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2021.02.002>
147. Newman, H., Finger, P. T., Chin, K. J., & Pavlick, A. C. (2011). Systemic bevacizumab (Avastin) for exudative retinal detachment secondary to choroidal melanoma. *European journal of ophthalmology*, *21*(6), 796–801. <https://doi.org/10.5301/EJO.2011.6477>
148. Nicosia, S. V., Matus-Ridley, M., & Meadows, A. T. (1985). Gonadal effects of cancer therapy in girls. *Cancer*, *55*(10), 2364–2372. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19850515\)55:10<2364::aid-cnrcr2820551011>3.0.co;2-e](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19850515)55:10<2364::aid-cnrcr2820551011>3.0.co;2-e)
149. Nozaki, Y., Furubo, E., Matsuno, T., Fukui, R., Kizawa, K., Kozaki, T., & Sanzen, T. (2009). Collaborative work on evaluation of ovarian toxicity. 6) Two- or four-week repeated-dose studies and fertility study of cisplatin in

- female rats. *The Journal of toxicological sciences*, 34 Suppl 1, SP73–SP81. <https://doi.org/10.2131/jts.34.s73>
150. Oktay, K., Harvey, B. E., Partridge, A. H., Quinn, G. P., Reinecke, J., Taylor, H. S., Wallace, W. H., Wang, E. T., & Loren, A. W. (2018). Fertility Preservation in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 36(19), 1994–2001. <https://doi.org/10.1200/JCO.2018.78.1914>
151. Oktay, K., Libertella, B. & Oktem, O. (2005). The impact of paclitaxel on menstrual function. *Breast Cancer Research and Treatment*, 94, 271–272.
152. Oktem, O., & Oktay, K. (2007). Quantitative assessment of the impact of chemotherapy on ovarian follicle reserve and stromal function. *Cancer*, 110(10), 2222–2229. <https://doi.org/10.1002/cncr.23071>
153. Oweini, H., Otrock, Z. K., Mahfouz, R. A., & Bazarbachi, A. (2011). Successful pregnancy involving a man with chronic myeloid leukemia on dasatinib. *Archives of gynecology and obstetrics*, 283(1), 133–134. <https://doi.org/10.1007/s00404-010-1501-6>
154. Palta, S., Saroa, R., & Palta, A. (2014). Overview of the coagulation system. *Indian journal of anaesthesia*, 58(5), 515–523. <https://doi.org/10.4103/0019-5049.144643>
155. Pantos, K., Simopoulou, M., Pantou, A., Rapani, A., Tsioulou, P., Nitsos, N., Syrkos, S., Pappas, A., Koutsilieris, M., & Sfakianoudis, K. (2019). A Case Series on Natural Conceptions Resulting in Ongoing Pregnancies in Menopausal and Prematurely Menopausal Women Following Platelet-Rich Plasma Treatment. *Cell transplantation*, 28(9-10), 1333–1340. <https://doi.org/10.1177/0963689719859539>
156. Parulekar, W. R., Day, A. G., Ottaway, J. A., Shepherd, L. E., Trudeau, M. E., Bramwell, V., Levine, M., Pritchard, K. I., & National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (2005). Incidence and prognostic impact of amenorrhea during adjuvant therapy in high-risk premenopausal breast cancer:

- analysis of a National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study-NCIC CTG MA.5. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 23(25), 6002–6008. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.07.096>
157. Pascuali, N., Scotti, L., Di Pietro, M., Oubiña, G., Bas, D., May, M., Gómez Muñoz, A., Cuasnicú, P. S., Cohen, D. J., Tesone, M., Abramovich, D., & Parborell, F. (2018). Ceramide-1-phosphate has protective properties against cyclophosphamide-induced ovarian damage in a mice model of premature ovarian failure. *Human reproduction (Oxford, England)*, 33(5), 844–859. <https://doi.org/10.1093/humrep/dey045>
158. Perez, G. I., Knudson, C. M., Leykin, L., Korsmeyer, S. J., & Tilly, J. L. (1997). Apoptosis-associated signaling pathways are required for chemotherapy-mediated female germ cell destruction. *Nature medicine*, 3(11), 1228–1232. <https://doi.org/10.1038/nm1197-1228>
159. Perez, G. I., Tao, X. J., & Tilly, J. L. (1999). Fragmentation and death (a.k.a. apoptosis) of ovulated oocytes. *Molecular human reproduction*, 5(5), 414–420. <https://doi.org/10.1093/molehr/5.5.414>
160. Pérez-Fidalgo, J. A., Roselló, S., García-Garré, E., Jordá, E., Martín-Martorell, P., Bermejo, B., Chirivella, I., Guzman, C., & Lluch, A. (2010). Incidence of chemotherapy-induced amenorrhea in hormone-sensitive breast cancer patients: the impact of addition of taxanes to anthracycline-based regimens. *Breast cancer research and treatment*, 120(1), 245–251. <https://doi.org/10.1007/s10549-009-0426-x>
161. Petrek, J. A., Naughton, M. J., Case, L. D., Paskett, E. D., Naftalis, E. Z., Singletary, S. E., & Sukumvanich, P. (2006). Incidence, time course, and determinants of menstrual bleeding after breast cancer treatment: a prospective study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 24(7), 1045–1051. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.03.3969>

162. Petrushenko, V. V., Grebeniuk, D. I., Nazarchuk, H. H., Mosondz, V. V. (2022). Evaluation of effectiveness of different regimens of centrifugation for a doublespin method of pure platelet-rich plasma preparation. *Paediatric Surgery (Ukraine)*, 3(76), 27–35. <https://doi.org/10.15574/PS.2022.76.27>
163. Petryk, N., & Petryk, M. (2020). Ovarian Rejuvenation Through Platelet-Rich Autologous Plasma (PRP)-a Chance to Have a Baby Without Donor Eggs, Improving the Life Quality of Women Suffering from Early Menopause Without Synthetic Hormonal Treatment. *Reproductive sciences (Thousand Oaks, Calif.)*, 27(11), 1975–1982. <https://doi.org/10.1007/s43032-020-00266-8>
164. Pochini, A. C., Antonioli, E., Bucci, D. Z., Sardinha, L. R., Andreoli, C. V., Ferretti, M., Ejnisman, B., Goldberg, A. C., & Cohen, M. (2016). Analysis of cytokine profile and growth factors in platelet-rich plasma obtained by open systems and commercial columns. *Einstein (Sao Paulo, Brazil)*, 14(3), 391–397. <https://doi.org/10.1590/S1679-45082016AO3548>
165. Poggio, F., Lambertini, M., Bighin, C., Conte, B., Blondeaux, E., D'Alonzo, A., Dellepiane, C., Buzzatti, G., Molinelli, C., Boccardo, F., & Del Mastro, L. (2019). Potential Mechanisms of Ovarian Protection with Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist in Breast Cancer Patients: A Review. *Clinical medicine insights. Reproductive health*, 13, 1179558119864584. <https://doi.org/10.1177/1179558119864584>
166. Poorvu, P. D., Frazier, A. L., Feraco, A. M., Manley, P. E., Ginsburg, E. S., Laufer, M. R., LaCasce, A. S., Diller, L. R., & Partridge, A. H. (2019). Cancer Treatment-Related Infertility: A Critical Review of the Evidence. *JNCI cancer spectrum*, 3(1), pkz008. <https://doi.org/10.1093/jncics/pkz008>
167. Puente Gonzalo, E., Alonso Pacheco, L., Vega Jiménez, A., Vitale, S. G., Raffone, A., & Laganà, A. S. (2021). Intrauterine infusion of platelet-rich plasma for severe Asherman syndrome: a cutting-edge approach. *Updates in surgery*, 73(6), 2355–2362. <https://doi.org/10.1007/s13304-020-00828-0>

168. Qu, W., Wang, Z., Hunt, C., Morrow, A. S., Urtecho, M., Amin, M., Shah, S., Hasan, B., Abd-Rabu, R., Ashmore, Z., Kubrova, E., Prokop, L. J., & Murad, M. H. (2021). The Effectiveness and Safety of Platelet-Rich Plasma for Chronic Wounds: A Systematic Review and Meta-analysis. *Mayo Clinic proceedings*, *96*(9), 2407–2417. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2021.01.030>
169. Ramazani, Y., Knops, N., Elmonem, M. A., Nguyen, T. Q., Arcolino, F. O., van den Heuvel, L., Levtchenko, E., Kuypers, D., & Goldschmeding, R. (2018). Connective tissue growth factor (CTGF) from basics to clinics. *Matrix biology : journal of the International Society for Matrix Biology*, *68-69*, 44–66. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2018.03.007>
170. Reh, A., Oktem, O., & Oktay, K. (2008). Impact of breast cancer chemotherapy on ovarian reserve: a prospective observational analysis by menstrual history and ovarian reserve markers. *Fertility and sterility*, *90*(5), 1635–1639. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.09.048>
171. Rengarajoo, J., Ngeow, W. C., & Ibrahim, N. B. (2021). The effects of lyophilised platelet-rich plasma in third molar extraction sockets and its surrounding tissues. *Journal of Taibah University Medical Sciences*, *17*(2), 289–296. <https://doi.org/10.1016/j.jtumed.2021.10.015>
172. Ribatti D. (2022). Immunosuppressive effects of vascular endothelial growth factor. *Oncology letters*, *24*(4), 369. <https://doi.org/10.3892/ol.2022.13489>
173. Rodriguez-Wallberg, K. A., & Oktay, K. (2014). Fertility preservation during cancer treatment: clinical guidelines. *Cancer management and research*, *6*, 105–117. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S32380>
174. Rojas, K., & Stuckey, A. (2016). Breast Cancer Epidemiology and Risk Factors. *Clinical obstetrics and gynecology*, *59*(4), 651–672. <https://doi.org/10.1097/GRF.0000000000000239>
175. Rouzier, R., Perou, C. M., Symmans, W. F., Ibrahim, N., Cristofanilli, M., Anderson, K., Hess, K. R., Stec, J., Ayers, M., Wagner, P., Morandi, P., Fan, C., Rabiul, I., Ross, J. S., Hortobagyi, G. N., & Pusztai, L. (2005). Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy. *Clinical*

- cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*, 11(16), 5678–5685. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-04-2421>
176. Ruddy, K. J., Zheng, Y., Tayob, N., Hu, J., Dang, C. T., Yardley, D. A., Isakoff, S. J., Valero, V. V., Faggen, M. G., Mulvey, T. M., Bose, R., Sella, T., Weckstein, D. J., Wolff, A. C., Reeder-Hayes, K. E., Rugo, H. S., Ramaswamy, B., Zuckerman, D. S., Hart, L. L., Gadi, V. K., ... Tolaney, S. M. (2021). Chemotherapy-related amenorrhea (CRA) after adjuvant ado-trastuzumab emtansine (T-DM1) compared to paclitaxel in combination with trastuzumab (TH) (TBCRC033: ATEMPT Trial). *Breast cancer research and treatment*, 189(1), 103–110. <https://doi.org/10.1007/s10549-021-06267-8>
177. Russo, S., Landi, S., & Courric, S. (2022). Cost-Effectiveness Analysis for the Treatment of Diabetic Foot Ulcer in France: Platelet-Rich Plasma vs Standard of Care. *ClinicoEconomics and outcomes research : CEOR*, 14, 1–10. <https://doi.org/10.2147/CEOR.S327191>
178. Schultheis, B., Nijmeijer, B. A., Yin, H., Gosden, R. G., & Melo, J. V. (2012). Imatinib mesylate at therapeutic doses has no impact on folliculogenesis or spermatogenesis in a leukaemic mouse model. *Leukemia research*, 36(3), 271–274. <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2011.09.025>
179. Sellami, I., Grynberg, M., Benoit, A., Sifer, C., Mayeur, A., Sonigo, C. (2021). O-180 Oocyte vitrification for fertility preservation does not delay the initiation of neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Human Reproduction*, 36(Suppl\_1), i99. <https://doi.org/10.1093/humrep/deab127.081>
180. Seung, S. J., Traore, A. N., Pourmirza, B., Fathers, K. E., Coombes, M., & Jerzak, K. J. (2020). A population-based analysis of breast cancer incidence and survival by subtype in Ontario women. *Current oncology (Toronto, Ont.)*, 27(2), e191–e198. <https://doi.org/10.3747/co.27.5769>
181. Sfakianoudis, K., Simopoulou, M., Nitsos, N., Rapani, A., Pantou, A., Vaxevanoglou, T., Kokkali, G., Koutsilieris, M., & Pantos, K. (2019). A Case Series on Platelet-Rich Plasma Revolutionary Management of Poor Responder



- Patients. *Gynecologic and obstetric investigation*, 84(1), 99–106.  
<https://doi.org/10.1159/000491697>
182. Sfakianoudis, K., Simopoulou, M., Nitsos, N., Rapani, A., Pappas, A., Pantou, A., Chronopoulou, M., Deligeoroglou, E., Koutsilieris, M., & Pantos, K. (2018). Autologous Platelet-Rich Plasma Treatment Enables Pregnancy for a Woman in Premature Menopause. *Journal of clinical medicine*, 8(1), 1.  
<https://doi.org/10.3390/jcm8010001>
183. Shamrai, V. A., Misiurko, O. I., Grebeniuk, D. I. (2021). Changes in the reproductive health of patients after chemotherapy for breast cancer. *Proceedings of VI International Scientific and Practical Conference “Eurasian scientific discussions” (3–5 July 2022, Spain, Barcelona)*, 25–29.
184. Shamrai, V. A., Misiurko, O. I., Grebeniuk, D. I. (2021). Dynamics of changes in the main indicators of reproductive health of women receiving chemotherapy for malignant breast tumors. *Biomedical and Biosocial Anthropology*, 43, 5–12. <https://doi.org/10.31393/bba43-2021-01>
185. Shamrai, V. A., Misiurko, O. I., Grebeniuk, D. I. (2021). Dynamics of changes in the main ultrasound markers of ovarian reserve in patients after chemotherapy for breast cancer. *Proceedings of XIII International Scientific and Practical Conference “International scientific innovations in human life” (6–8 July 2022, United Kingdom, Manchester)*, 65–69.
186. Shamrai, V. A., Misiurko, O. I., Grebeniuk, D. I. (2021). Features of patients who received chemotherapy for breast cancer. *Proceedings of VII International Scientific and Practical Conference “Modern directions of scientific research development” (22–24 December 2021, USA, Chicago)*, 80–85.
187. Shamrai, V. A., Misiurko, O. I., Grebeniuk, D. I., Taran, I. V. (2022). Ovarian toxicity of fac chemotherapy in rats and possibility of its correction with platelet-rich plasma. *Experimental Oncology*, 3(44), 239–242.  
<https://doi.org/10.32471/exp-oncology.2312-8852.vol-44-no-3.18393>

188. Shao, S., Pan, R., & Chen, Y. (2020). Autologous Platelet-Rich Plasma for Diabetic Foot Ulcer. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*, 31(12), 885–890. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2020.10.003>
189. Sills, S., Rickers, N., Petersen, L., Xiang, L. X., Wood, S. (2020). Regenerative Effect of Intraovarian Injection of Activated Autologous Platelet Rich Plasma: Serum Anti-Mullerian Hormone Levels Measured Among Poor-Prognosis In Vitro Fertilization Patients. *Intern J Regen Med*, 1(2), 2–5. <https://dx.doi.org/10.31487/j.RGM.2020.01.02>
190. Simental-Mendía, M., Vilchez-Cavazos, F., Álvarez-Villalobos, N., Blázquez-Saldaña, J., Peña-Martínez, V., Villarreal-Villarreal, G., & Acosta-Olivo, C. (2020). Clinical efficacy of platelet-rich plasma in the treatment of lateral epicondylitis: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled clinical trials. *Clinical rheumatology*, 39(8), 2255–2265. <https://doi.org/10.1007/s10067-020-05000-y>
191. Singh, G., Borah, D., Khanna, G., & Jain, S. (2021). Efficacy of Local Autologous Platelet-Rich Plasma in the Treatment of Pressure Ulcer in Spinal Cord Injury Patients. *Cureus*, 13(10), e18668. <https://doi.org/10.7759/cureus.18668>
192. Singh, S., Ashraf, N., Basheer, R., & Ashraf, M. (2020). Human use of intraovarian platelet rich plasma does not increase the ovarian reserve markers, ovarian response or IVF outcome in Bologna poor responders. *Hum Reprod*, 35, i1–i513. [https://doi.org/10.1093/humrep/35.Supplement\\_1.1](https://doi.org/10.1093/humrep/35.Supplement_1.1)
193. Smith C. W. (2022). Release of  $\alpha$ -granule contents during platelet activation. *Platelets*, 33(4), 491–502. <https://doi.org/10.1080/09537104.2021.1913576>
194. Specchia, C., Baggiani, A., Immediata, V., Ronchetti, C., Cesana, A., Smeraldi, A., Scaravelli, G., & Levi-Setti, P. E. (2019). Oocyte Cryopreservation in Oncological Patients: Eighteen Years Experience of a Tertiary Care Referral Center. *Frontiers in endocrinology*, 10, 600. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00600>

195. Stähli, A., Strauss, F. J., & Gruber, R. (2018). The use of platelet-rich plasma to enhance the outcomes of implant therapy: A systematic review. *Clinical oral implants research*, 29 Suppl 18(Suppl Suppl 18), 20–36. <https://doi.org/10.1111/clr.13296>
196. Streit-Ciećkiewicz, D., Kołodyńska, A., Futyma-Gąbka, K., Grzybowska, M. E., Gołacki, J., & Futyma, K. (2022). Platelet Rich Plasma in Gynecology- Discovering Undiscovered-Review. *International journal of environmental research and public health*, 19(9), 5284. <https://doi.org/10.3390/ijerph19095284>
197. Suh, E. K., Yang, A., Kettenbach, A., Bamberger, C., Michaelis, A. H., Zhu, Z., Elvin, J. A., Bronson, R. T., Crum, C. P., & McKeon, F. (2006). p63 protects the female germ line during meiotic arrest. *Nature*, 444(7119), 624–628. <https://doi.org/10.1038/nature05337>
198. Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, 71(3), 209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
199. Takai, Y., Matikainen, T., Jurisicova, A., Kim, M. R., Trbovich, A. M., Fujita, E., Nakagawa, T., Lemmers, B., Flavell, R. A., Hakem, R., Momoi, T., Yuan, J., Tilly, J. L., & Perez, G. I. (2007). Caspase-12 compensates for lack of caspase-2 and caspase-3 in female germ cells. *Apoptosis : an international journal on programmed cell death*, 12(4), 791–800. <https://doi.org/10.1007/s10495-006-0022-z>
200. Talia, C., Connolly, L., & Fowler, P. A. (2021). The insulin-like growth factor system: A target for endocrine disruptors?. *Environment international*, 147, 106311. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.106311>
201. Tang, M., & Webber, K. (2018). Fertility and pregnancy in cancer survivors. *Obstetric medicine*, 11(3), 110–115. <https://doi.org/10.1177/1753495X18757816>

202. Tarumi, W., Suzuki, N., Takahashi, N., Kobayashi, Y., Kiguchi, K., Sato, K., & Ishizuka, B. (2009). Ovarian toxicity of paclitaxel and effect on fertility in the rat. *The journal of obstetrics and gynaecology research*, *35*(3), 414–420. <https://doi.org/10.1111/j.1447-0756.2009.01023.x>
203. Tham, Y. L., Sexton, K., Weiss, H., Elledge, R., Friedman, L. C., & Kramer, R. (2007). The rates of chemotherapy-induced amenorrhea in patients treated with adjuvant doxorubicin and cyclophosphamide followed by a taxane. *American journal of clinical oncology*, *30*(2), 126–132. <https://doi.org/10.1097/01.coc.0000251398.57630.4f>
204. Ting, A. Y., & Petroff, B. K. (2010). Tamoxifen decreases ovarian follicular loss from experimental toxicant DMBA and chemotherapy agents cyclophosphamide and doxorubicin in the rat. *Journal of assisted reproduction and genetics*, *27*(11), 591–597. <https://doi.org/10.1007/s10815-010-9463-y>
205. Tolaney, S. M., Guo, H., Pernas, S., Barry, W. T., Dillon, D. A., Ritterhouse, L., Schneider, B. P., Shen, F., Fuhrman, K., Baltay, M., Dang, C. T., Yardley, D. A., Moy, B., Marcom, P. K., Albain, K. S., Rugo, H. S., Ellis, M. J., Shapira, I., Wolff, A. C., Carey, L. A., ... Winer, E. P. (2019). Seven-Year Follow-Up Analysis of Adjuvant Paclitaxel and Trastuzumab Trial for Node-Negative, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, *37*(22), 1868–1875. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.00066>
206. Tolaney, S. M., Tayob, N., Dang, C., Yardley, D. A., Isakoff, S. J., Valero, V., Faggen, M., Mulvey, T., Bose, R., Hu, J., Weckstein, D., Wolff, A. C., Reeder-Hayes, K., Rugo, H. S., Ramaswamy, B., Zuckerman, D., Hart, L., Gadi, V. K., Constantine, M., Cheng, K., ... Krop, I. (2021). Adjuvant Trastuzumab Emtansine Versus Paclitaxel in Combination With Trastuzumab for Stage I HER2-Positive Breast Cancer (ATEMPT): A Randomized Clinical Trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, *39*(21), 2375–2385. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.03398>

207. Torre, L. A., Bray, F., Siegel, R. L., Ferlay, J., Lortet-Tieulent, J., & Jemal, A. (2015). Global cancer statistics, 2012. *CA: a cancer journal for clinicians*, 65(2), 87–108. <https://doi.org/10.3322/caac.21262>
208. Torrealday, S., Kodaman, P., & Pal, L. (2017). Premature Ovarian Insufficiency – an update on recent advances in understanding and management. *F1000Research*, 6, 2069. <https://doi.org/10.12688/f1000research.11948.1>
209. Trama, F., Illiano, E., Marchesi, A., Brancorsini, S., Crocetto, F., Pandolfo, S. D., Zucchi, A., & Costantini, E. (2021). Use of Intravesical Injections of Platelet-Rich Plasma for the Treatment of Bladder Pain Syndrome: A Comprehensive Literature Review. *Antibiotics (Basel, Switzerland)*, 10(10), 1194. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10101194>
210. Tsai-Turton, M., Luong, B. T., Tan, Y., & Luderer, U. (2007). Cyclophosphamide-induced apoptosis in COV434 human granulosa cells involves oxidative stress and glutathione depletion. *Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology*, 98(1), 216–230. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfm087>
211. Tsujioka, S., Ban, Y., Wise, L. D., Tsuchiya, T., Sato, T., Matsue, K., Ikeda, T., Sasaki, M., & Nishikibe, M. (2009). Collaborative work on evaluation of ovarian toxicity. 3) Effects of 2- or 4- week repeated-dose toxicity and fertility studies with tamoxifen in female rats. *The Journal of toxicological sciences*, 34 Suppl 1, SP43–SP51. <https://doi.org/10.2131/jts.34.s43>
212. Twelves, C., Wong, A., Nowacki, M. P., Abt, M., Burris, H., 3rd, Carrato, A., Cassidy, J., Cervantes, A., Fagerberg, J., Georgoulas, V., Hussein, F., Jodrell, D., Koralewski, P., Kröning, H., Maroun, J., Marschner, N., McKendrick, J., Pawlicki, M., Rosso, R., Schüller, J., ... Scheithauer, W. (2005). Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *The New England journal of medicine*, 352(26), 2696–2704. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa043116>
213. Tzavlaki, K., & Moustakas, A. (2020). TGF- $\beta$  Signaling. *Biomolecules*, 10(3), 487. <https://doi.org/10.3390/biom10030487>

214. Uçar, Ö., & Çelik, S. (2020). Comparison of platelet-rich plasma gel in the care of the pressure ulcers with the dressing with serum physiology in terms of healing process and dressing costs. *International wound journal*, *17*(3), 831–841. <https://doi.org/10.1111/iwj.13344>
215. Ulrich, N. D., & Marsh, E. E. (2019). Ovarian Reserve Testing: A Review of the Options, Their Applications, and Their Limitations. *Clinical obstetrics and gynecology*, *62*(2), 228–237. <https://doi.org/10.1097/GRF.0000000000000445>
216. van der Kaaij, M. A., Heutte, N., Meijnders, P., Abeilard-Lemoisson, E., Spina, M., Moser, E. C., Allgeier, A., Meulemans, B., Simons, A. H., Lugtenburg, P. J., Aleman, B. M., Noordijk, E. M., Fermé, C., Thomas, J., Stamatoullas, A., Fruchart, C., Brice, P., Gaillard, I., Bologna, S., Ong, F., ... Kluin-Nelemans, H. C. (2012). Premature ovarian failure and fertility in long-term survivors of Hodgkin's lymphoma: a European Organisation for Research and Treatment of Cancer Lymphoma Group and Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte Cohort Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, *30*(3), 291–299. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.37.1989>
217. van der Voort, A., van Ramshorst, M. S., van Werkhoven, E. D., Mandjes, I. A., Kemper, I., Vulink, A. J., Oving, I. M., Honkoop, A. H., Tick, L. W., van de Wouw, A. J., Mandigers, C. M., van Warmerdam, L. J., Wesseling, J., Vrancken Peeters, M. T., Linn, S. C., & Sonke, G. S. (2021). Three-Year Follow-up of Neoadjuvant Chemotherapy With or Without Anthracyclines in the Presence of Dual ERBB2 Blockade in Patients With ERBB2-Positive Breast Cancer: A Secondary Analysis of the TRAIN-2 Randomized, Phase 3 Trial. *JAMA oncology*, *7*(7), 978–984. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.1371>
218. van Ramshorst, M. S., van der Voort, A., van Werkhoven, E. D., Mandjes, I. A., Kemper, I., Dezentjé, V. O., Oving, I. M., Honkoop, A. H., Tick, L. W., van de Wouw, A. J., Mandigers, C. M., van Warmerdam, L. J., Wesseling, J., Vrancken Peeters, M. T., Linn, S. C., Sonke, G. S., & Dutch Breast Cancer

- Research Group (BOOG) (2018). Neoadjuvant chemotherapy with or without anthracyclines in the presence of dual HER2 blockade for HER2-positive breast cancer (TRAIN-2): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet. Oncology*, *19*(12), 1630–1640. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30570-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30570-9)
219. Vidán-Estévez, J., Sánchez-Herráez, S., Escalante-Barrigón, F., & Seco-Calvo, J. (2021). Healing of Chronic Wounds with Platelet-Derived Growth Factors from Single Donor Platelet-Rich Plasma following One Freeze-Thaw Cycle. A Cross-Sectional Study. *Journal of clinical medicine*, *10*(24), 5762. <https://doi.org/10.3390/jcm10245762>
220. Vriens, I., Ter Welle-Butalid, E. M., de Boer, M., de Die-Smulders, C., Derhaag, J. G., Geurts, S., van Hellemond, I., Luiten, E., Dercksen, M. W., Lemaire, B., van Haaren, E., Vriens, B., van de Wouw, A. J., van Riel, A., Janssen-Engelen, S., van de Poel, M., Schepers-van der Sterren, E., van Golde, R., & Tjan-Heijnen, V. (2020). Preserving fertility in young women undergoing chemotherapy for early breast cancer; the Maastricht experience. *Breast cancer research and treatment*, *181*(1), 77–86. <https://doi.org/10.1007/s10549-020-05598-2>
221. Waimey, K. E., Smith, B. M., Confino, R., Jeruss, J. S., & Pavone, M. E. (2015). Understanding Fertility in Young Female Cancer Patients. *Journal of women's health* (2002), *24*(10), 812–818. <https://doi.org/10.1089/jwh.2015.5194>
222. Wallace, W. H., & Kelsey, T. W. (2010). Human ovarian reserve from conception to the menopause. *PloS one*, *5*(1), e8772. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0008772>
223. Wang, S., Liu, X., & Wang, Y. (2022). Evaluation of Platelet-Rich Plasma Therapy for Peripheral Nerve Regeneration: A Critical Review of Literature. *Frontiers in bioengineering and biotechnology*, *10*, 808248. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2022.808248>

224. Williams, L. J., Fletcher, E., Douglas, A., Anderson, E., McCallum, A., Simpson, C. R., Smith, J., Moger, T. A., Peltola, M., Mihalicza, P., Sveréus, S., Zengarini, N., Campbell, H., & Wild, S. H. (2018). Retrospective cohort study of breast cancer incidence, health service use and outcomes in Europe: a study of feasibility. *European journal of public health*, 28(2), 327–332. <https://doi.org/10.1093/eurpub/ckx127>
225. Witzel, I. D., Müller, V., Harps, E., Janicke, F., & Dewit, M. (2008). Trastuzumab in pregnancy associated with poor fetal outcome. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*, 19(1), 191–192. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdm542>
226. World Health Organization. Global Health Estimates 2016: Disease Burden by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000–2016; *World Health Organization*: Geneva, Switzerland, 2018. Available online: [https://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/estimates/en/index1.html](https://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/index1.html) (accessed on 9 July 2021).
227. Yeh, J., Kim, B. S., Liang, Y. J., & Peresie, J. (2008). Baseline and stimulated serum inhibin levels as biomarkers of cisplatin-induced ovarian damage in female rats. *American journal of obstetrics and gynecology*, 198(1), 82.e1–82.e26. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2007.06.001>
228. Yeh, J., Kim, B. S., Peresie, J., & Page, C. (2009). Declines in levels of hyperpolarization-activated cation (HCN) channels in the rat ovary after cisplatin exposure. *Reproductive sciences (Thousand Oaks, Calif.)*, 16(10), 986–994. <https://doi.org/10.1177/1933719109339217>
229. Yeh, J., Kim, B., Liang, Y. J., & Peresie, J. (2006). Müllerian inhibiting substance as a novel biomarker of cisplatin-induced ovarian damage. *Biochemical and biophysical research communications*, 348(2), 337–344. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2006.06.195>
230. Ying, H. Z., Chen, Q., Zhang, W. Y., Zhang, H. H., Ma, Y., Zhang, S. Z., Fang, J., & Yu, C. H. (2017). PDGF signaling pathway in hepatic fibrosis



- pathogenesis and therapeutics (Review). *Molecular medicine reports*, 16(6), 7879–7889. <https://doi.org/10.3892/mmr.2017.7641>
231. Youlden, D. R., Cramb, S. M., Yip, C. H., & Baade, P. D. (2014). Incidence and mortality of female breast cancer in the Asia-Pacific region. *Cancer biology & medicine*, 11(2), 101–115. <https://doi.org/10.7497/j.issn.2095-3941.2014.02.005>
232. Yu, B., Douglas, N., Ferin, M. J., Nakhuda, G. S., Crew, K., Lobo, R. A., & Hershman, D. L. (2010). Changes in markers of ovarian reserve and endocrine function in young women with breast cancer undergoing adjuvant chemotherapy. *Cancer*, 116(9), 2099–2105. <https://doi.org/10.1002/cncr.25037>
233. Yu, K. D., Ge, J. Y., Liu, X. Y., Mo, M., He, M., Shao, Z. M., & SPECTRUM Investigators (2021). Cyclophosphamide-Free Adjuvant Chemotherapy for Ovarian Protection in Young Women With Breast Cancer: A Randomized Phase 3 Trial. *Journal of the National Cancer Institute*, 113(10), 1352–1359. <https://doi.org/10.1093/jnci/djab065>
234. Yucebilgin, M. S., Terek, M. C., Ozsaran, A., Akercan, F., Zekioglu, O., Isik, E., & Erhan, Y. (2004). Effect of chemotherapy on primordial follicular reserve of rat: an animal model of premature ovarian failure and infertility. *The Australian & New Zealand journal of obstetrics & gynaecology*, 44(1), 6–9. <https://doi.org/10.1111/j.1479-828X.2004.00143.x>
235. Zamah, A. M., Mauro, M. J., Druker, B. J., Oktay, K., Egorin, M. J., Cedars, M. I., & Rosen, M. P. (2011). Will imatinib compromise reproductive capacity?. *The oncologist*, 16(10), 1422–1427. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2011-0137>
236. Zekri, J. M., El-Helw, L. M., Purohit, O. P., Hatton, M. Q., & Coleman, R. E. (2008). Epirubicin/vinorelbine adjuvant chemotherapy in young women with breast cancer is associated with preservation of menstrual function. *Clinical oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain))*, 20(7), 513–516. <https://doi.org/10.1016/j.clon.2008.03.016>

237. Zhang, Y., Ji, Y., Li, J., Lei, L., Wu, S., Zuo, W., Jia, X., Wang, Y., Mo, M., Zhang, N., Shen, Z., Wu, J., Shao, Z., & Liu, G. (2018). Sequential versus simultaneous use of chemotherapy and gonadotropin-releasing hormone agonist (GnRHa) among estrogen receptor (ER)-positive premenopausal breast cancer patients: effects on ovarian function, disease-free survival, and overall survival. *Breast cancer research and treatment*, 168(3), 679–686. <https://doi.org/10.1007/s10549-018-4660-y>
238. Zhong, Y., Lin, Y., Cheng, X., Huang, X., Zhou, Y., Mao, F., Wang, Y., Guan, J., Shen, S., Xu, Y., Peng, L., Li, Y., Cao, X., & Sun, Q. (2019). GnRHa for Ovarian Protection and the Association between AMH and Ovarian Function during Adjuvant Chemotherapy for Breast Cancer. *Journal of Cancer*, 10(18), 4278–4285. <https://doi.org/10.7150/jca.31859>
239. Zhou, W. B., Yin, H., Liu, X. A., Zha, X. M., Chen, L., Dai, J. C., Tao, A. D., Chen, L., Ma, J. J., Ling, L. J., & Wang, S. (2010). Incidence of chemotherapy-induced amenorrhea associated with epirubicin, docetaxel and navelbine in younger breast cancer patients. *BMC cancer*, 10, 281. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-10-281>
240. Zhu, Y., Jin, Z., Fang, J., Wang, J., Wang, Y., Song, Q., Tian, X., Zhang, Y., Xie, F., Chen, W., Peng, N., Peng, J., Luo, Y., & Wang, Y. (2020). Platelet-Rich Plasma Combined with Low-Dose Ultrashort Wave Therapy Accelerates Peripheral Nerve Regeneration. *Tissue engineering. Part A*, 26(3-4), 178–192. <https://doi.org/10.1089/ten.TEA.2019.0187>
241. Zhu, Y., Jin, Z., Wang, J., Chen, S., Hu, Y., Ren, L., Wang, Y., Song, Q., Tian, X., Xie, F., Peng, J., Peng, N., Luo, Y., & Wang, Y. (2020). Ultrasound-guided platelet-rich plasma injection and multimodality ultrasound examination of peripheral nerve crush injury. *NPJ Regenerative medicine*, 5(1), 21. <https://doi.org/10.1038/s41536-020-00101-3>
242. Герасимова, В. В., Алієва, Г., Софу, С., Місюрко О. І. (2020). Зміни гормонального фону у щурів із хіміоіндукованим ураженням яєчників. *Матеріали XIII міжнародної наукової конференції студентів та молодих*

вчених “Перший крок в науку – 2020” (8–10 квітня 2020 року, Україна, м. Вінниця), 450–451.

243. Усенко, О. Ю., Петрушенко, В. В., Радьога, Я. В., Гребенюк, Д. І., & Собко, В. С. (2016). Загоєння хронічних виразок шлунку, що погано регенерують, в умовах локальної аутотрансплантації плазми збагаченої тромбоцитами. *Вісник Вінницького національного медичного університету*, 20(1), 188–192.
244. Усенко, О. Ю., Петрушенко, В. В., Саволук, С. І., Радьога, Я. В., & Гребенюк, Д. І. (2016). Експериментальна оцінка ефективності локального застосування біологічних стимуляторів репарації в лікуванні хронічних виразок шлунку. *Клінічна хірургія*, 9, 62-95.
245. Усенко, О. Ю., Радьога, Я. В., & Гребенюк, Д. І. (2016). Ефективність застосування плазми збагаченої тромбоцитами, в лікуванні хронічних виразок шлунку. *Клінічна анатомія та оперативна хірургія*, 14(3), 86–89.
246. Усенко, О. Ю., Радьога, Я. В., Гребенюк Д.І., & Стукан, О. К. (2015). Поєднання клітинних технологій та мініінвазивної хірургії в лікуванні хронічної виразки шлунку. *Клінічна хірургія*, 10, 23-26.
247. Федоренко, З.П. (2022). Злоякісні новоутворення молочної залози. *Бюлетень Національного канцер-реєстру України*, 23. Available online: [http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL\\_23/PDF/mol.pdf](http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_23/PDF/mol.pdf)
248. Шамрай, В. А., Місюрко, О. І., Гребенюк, Д. І. (2021). Вікові, анамнестичні та клініко-терапевтичні особливості пацієнок зі злоякісними новоутвореннями молочної залози. *Вісник Вінницького національного медичного університету*, 3(25), 447–453. [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2021-25\(3\)-18](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2021-25(3)-18)
249. Шамрай, В. А., Місюрко, О. І., Гребенюк, Д. І., Таран, І. В. (2021). Вплив серійного введення доксорубіцину на рівні основних жіночих статевих гормонів в експерименті. *Вісник Вінницького національного медичного університету*, 4(25), 531–534. [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2021-25\(4\)-02](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2021-25(4)-02)

250. Шамрай, В. А., Місюрко, О. І., Гребенюк, Д. І., Таран, І. В. (2021). Динаміка змін гормональних показників оваріального резерву при серійному застосуванні циклофосфаміду в експерименті. *Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія*, 3–4(93), 48–53. <https://doi.org/10.25040/ecpb2021.03-04.048>
251. Шамрай, В. А., Місюрко, О. І., Гребенюк, Д. І., Таран, І. В. (2021). Динаміка змін рівнів основних жіночих статевих гормонів при серійному застосуванні 5-фторурацилу в експерименті. *Вісник проблем біології і медицини*, 4(162), 209–213. <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2021-4-162-209-213>

## ДОДАТОК А

## СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

**Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:**

1. Шамрай, В. А., Місюрко, О. І., Гребенюк, Д. І. (2021). Вікові, анамнестичні та клініко-терапевтичні особливості пацієнток зі злоякісними новоутвореннями молочної залози. *Вісник Вінницького національного медичного університету*, 3(25), 447–453. [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2021-25\(3\)-18](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2021-25(3)-18) (Фахове видання України категорії «Б»).
2. Шамрай, В. А., Місюрко, О. І., Гребенюк, Д. І., Таран, І. В. (2021). Вплив серійного введення доксорубіцину на рівні основних жіночих статевих гормонів в експерименті. *Вісник Вінницького національного медичного університету*, 4(25), 531–534. [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2021-25\(4\)-02](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2021-25(4)-02) (Фахове видання України категорії «Б»).
3. Шамрай, В. А., Місюрко, О. І., Гребенюк, Д. І., Таран, І. В. (2021). Динаміка змін гормональних показників оваріального резерву при серійному застосуванні циклофосфаміду в експерименті. *Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія*, 3–4(93), 48–53. <https://doi.org/10.25040/ecpb2021.03-04.048> (Фахове видання України категорії «Б»).
4. Шамрай, В. А., Місюрко, О. І., Гребенюк, Д. І., Таран, І. В. (2021). Динаміка змін рівнів основних жіночих статевих гормонів при серійному застосуванні 5-фторурацилу в експерименті. *Вісник проблем біології і медицини*, 4(162), 209–213. <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2021-4-162-209-213> (Фахове видання України категорії «Б»).
5. Shamrai, V. A., Misiurko, O. I., Grebeniuk, D. I., Taran, I. V. (2022). Ovarian toxicity of fac chemotherapy in rats and possibility of its correction with platelet-rich plasma. *Experimental Oncology*, 3(44), 239–242.

<https://doi.org/10.32471/exp-oncology.2312-8852.vol-44-no-3.18393> (Фахове видання України категорії «А», включене до наукометричної бази Scopus).

**Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:**

6. Shamrai, V. A., **Misiurko, O. I.**, Grebeniuk, D. I. (2021). Dynamics of changes in the main indicators of reproductive health of women receiving chemotherapy for malignant breast tumors. *Biomedical and Biosocial Anthropology*, 43, 5–12. <https://doi.org/10.31393/bba43-2021-01> (Фахове видання Польщі).

**Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:**

7. Герасимова, В. В., Алієва, Г., Софу, С., **Місюрко О. І.** (2020). Зміни гормонального фону у щурів із хіміоіндукованим ураженням яєчників. *Матеріали XIII міжнародної наукової конференції студентів та молодих вчених “Перший крок в науку – 2020” (8–10 квітня 2020 року, Україна, м. Вінниця)*, 450–451. (Тези у матеріалах конференції).
8. Shamrai, V. A., **Misiurko, O. I.**, Grebeniuk, D. I. (2021). Features of patients who received chemotherapy for breast cancer. *Proceedings of VII International Scientific and Practical Conference “Modern directions of scientific research development” (22–24 December 2021, USA, Chicago)*, 80–85. (Стаття у матеріалах конференції).
9. Shamrai, V. A., **Misiurko, O. I.**, Grebeniuk, D. I. (2021). Changes in the reproductive health of patients after chemotherapy for breast cancer. *Proceedings of VI International Scientific and Practical Conference “Eurasian scientific discussions” (3–5 July 2022, Spain, Barcelona)*, 25–29. (Стаття у матеріалах конференції).
10. Shamrai, V. A., **Misiurko, O. I.**, Grebeniuk, D. I. (2021). Dynamics of changes in the main ultrasound markers of ovarian reserve in patients after chemotherapy for breast cancer. *Proceedings of XIII International Scientific and Practical*

*Conference “International scientific innovations in human life” (6–8 July 2022, United Kingdom, Manchester), 65–69. (Стаття у матеріалах конференції).*

**Відомості про апробацію результатів дисертації:**

1. XIII міжнародна наукова конференція студентів та молодих вчених “Перший крок в науку – 2020” (8–10 квітня 2020 року, Україна, м. Вінниця) – публікація тез, усна доповідь.
2. VII International Scientific and Practical Conference “Modern directions of scientific research development” (22–24 December 2021, USA, Chicago) – публікація статті.
3. VI International Scientific and Practical Conference “Eurasian scientific discussions” (3–5 July 2022, Spain, Barcelona) – публікація статті.
4. XIII International Scientific and Practical Conference “International scientific innovations in human life” (6–8 July 2022, United Kingdom, Manchester) – публікація статті.

## ДОДАТОК Б

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор ЗВО з науково-педагогічної  
та лікувальної роботи  
Вінницького національного медичного  
університету ім. М.І. Пирогова,  
професор

Василь ПОГОРІШИЙ  
« 07 » \_\_\_\_\_ 20 \_\_\_\_\_ року

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва наукової розробки, яка впроваджується:** Корекція хіміоіндукованої передчасної недостатності яєчників у пацієнок із раком молочної залози (клініко-експериментальне дослідження).
2. **Установа-розробник:** Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова МОЗ України; 21018 м. Вінниця, вул. Пирогова, 56.  
**Розробник:** Місюрко Олесь Іванович.
3. **Джерела інформації:**
  1. Шамрай, В. А., Місюрко, О. І., Гребенюк, Д. І. (2021). Вікові, анамnestичні та клініко-терапевтичні особливості пацієнок зі злоякісними новоутвореннями молочної залози. Вісник Вінницького національного медичного університету, 3(25), 447–453. [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2021-25\(3\)-18](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2021-25(3)-18)
  2. Шамрай, В. А., Місюрко, О. І., Гребенюк, Д. І., Таран, І. В. (2021). Вплив серійного введення доксорубіцину на рівні основних жіночих статевих гормонів в експерименті. Вісник Вінницького національного медичного університету, 4(25), 531–534. [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2021-25\(4\)-02](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2021-25(4)-02)
  3. Шамрай, В. А., Місюрко, О. І., Гребенюк, Д. І., Таран, І. В. (2021). Динаміка змін гормональних показників оваріального резерву при серійному застосуванні циклофосфаміду в експерименті. Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія, 3–4(93), 48–53. <https://doi.org/10.25040/ecpb2021.03-04.048>
  4. Шамрай, В. А., Місюрко, О. І., Гребенюк, Д. І., Таран, І. В. (2021). Динаміка змін рівнів основних жіночих статевих гормонів при серійному застосуванні 5-фторурацилу в експерименті. Вісник проблем біології і медицини, 4(162), 209–213. <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2021-4-162-209-213>
  5. Shamrai, V. A., Misiurko, O. I., Grebeniuk, D. I., Taran, I. V. (2021). Ovarian toxicity of fac chemotherapy in rats and possibility of its correction with platelet-rich plasma. Experimental Oncology, 3(44), 239–242. <https://doi.org/10.32471/exp-oncology.2312-8852.vol-44-no-3.18393>
  6. Shamrai, V. A., Misiurko, O. I., Grebeniuk, D. I. (2021). Dynamics of changes in the main indicators of reproductive health of women receiving chemotherapy for malignant breast tumors. Biomedical and Biosocial Anthropology, 43, 5–12. <https://doi.org/10.31393/bba43-2021-01>
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, кафедра акушерства і гінекології № 1 (Протокол засідання № 1 від « 30 » \_\_\_\_\_ 08 \_\_\_\_\_ 2023 року).
5. **Результати застосування** пропозиції за період з вересня 2023 року по теперішній час. Матеріали використовуються в навчальному процесі кафедри акушерства і гінекології № 1 на практичних заняттях.
6. **Ефективність впровадження:** Використання результатів наукових досліджень у навчальному процесі забезпечують поглиблення знань здобувачів вищої освіти щодо хіміоіндукованої передчасної недостатності яєчників у пацієнок із раком молочної залози.

Відповідальний за впровадження:  
завідувач кафедри акушерства і гінекології № 1  
ВНМУ ім. М.І. Пирогова, професор



Григорій ЧАЙКА



«ЗАТВЕРДЖУЮ»  
 Проректор ЗВО з науково-педагогічної  
 та лікувальної роботи  
 Вінницького національного медичного  
 університету ім. М.І. Пирогова,  
 професор  
 Василь ПОГОРІШИЙ  
 «01» \_\_\_\_\_ 2023 року



### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва наукової розробки, яка впроваджується:** Корекція хіміоіндукованої передчасної недостатності яєчників у пацієнок із раком молочної залози (клініко-експериментальне дослідження).
2. **Установа-розробник:** Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова МОЗ України; 21018 м. Вінниця, вул. Пирогова, 56.  
**Розробник:** Місюрко Олесь Іванович.
3. **Джерела інформації:**
  1. Шамрай, В. А., Місюрко, О. І., Гребенюк, Д. І. (2021). Вікові, анамнестичні та клініко-терапевтичні особливості пацієнок зі злоякісними новоутвореннями молочної залози. Вісник Вінницького національного медичного університету, 3(25), 447–453. [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2021-25\(3\)-18](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2021-25(3)-18)
  2. Шамрай, В. А., Місюрко, О. І., Гребенюк, Д. І., Таран, І. В. (2021). Вплив серійного введення доксорубіцину на рівні основних жіночих статевих гормонів в експерименті. Вісник Вінницького національного медичного університету, 4(25), 531–534. [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2021-25\(4\)-02](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2021-25(4)-02)
  3. Шамрай, В. А., Місюрко, О. І., Гребенюк, Д. І., Таран, І. В. (2021). Динаміка змін гормональних показників оваріального резерву при серійному застосуванні циклофосфаміду в експерименті. Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія, 3–4(93), 48–53. <https://doi.org/10.25040/ecpb2021.03-04.048>
  4. Шамрай, В. А., Місюрко, О. І., Гребенюк, Д. І., Таран, І. В. (2021). Динаміка змін рівнів основних жіночих статевих гормонів при серійному застосуванні 5-фторурацилу в експерименті. Вісник проблем біології і медицини, 4(162), 209–213. <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2021-4-162-209-213>
  5. Shamrai, V. A., Misiurko, O. I., Grebeniuk, D. I., Taran, I. V. (2021). Ovarian toxicity of fac chemotherapy in rats and possibility of its correction with platelet-rich plasma. Experimental Oncology, 3(44), 239–242. <https://doi.org/10.32471/exp-oncology.2312-8852.vol-44-no-3.18393>
  6. Shamrai, V. A., Misiurko, O. I., Grebeniuk, D. I. (2021). Dynamics of changes in the main indicators of reproductive health of women receiving chemotherapy for malignant breast tumors. Biomedical and Biosocial Anthropology, 43, 5–12. <https://doi.org/10.31393/bba43-2021-01>
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, кафедра акушерства і гінекології № 2 (Протокол засідання № 1 від «26» серпня 2023 року).
5. **Результати застосування** пропозиції за період з вересня 2023 року по теперішній час. Матеріали використовуються в навчальному процесі кафедри акушерства і гінекології № 2 на практичних заняттях.
6. **Ефективність впровадження:** Використання результатів наукових досліджень у навчальному процесі забезпечують поглиблення знань здобувачів вищої освіти щодо хіміоіндукованої передчасної недостатності яєчників у пацієнок із раком молочної залози.

Відповідальний за впровадження:  
 завідувач кафедри акушерства і гінекології № 2  
 ВНМУ ім. М.І. Пирогова, професор

Ольга БУЛАВЕНКО

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор ЗВО з науково-педагогічної  
та лікувальної роботи  
Вінницького національного медичного  
університету ім. М.І. Пирогова,  
професор

Василь ПОГОРІЛИЙ

« 27 » \_\_\_\_\_ 2023 року

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва наукової розробки, яка впроваджується:** Корекція хіміоіндукованої передчасної недостатності яєчників у пацієнок із раком молочної залози (клініко-експериментальне дослідження).
2. **Установа-розробник:** Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова МОЗ України; 21018 м. Вінниця, вул. Пирогова, 56.  
**Розробник:** Місюрко Олександр Іванович.
3. **Джерела інформації:**
  1. Шамрай, В. А., Місюрко, О. І., Гребенюк, Д. І. (2021). Вікові, анамнестичні та клініко-терапевтичні особливості пацієнок зі злоякісними новоутвореннями молочної залози. Вісник Вінницького національного медичного університету, 3(25), 447–453. [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2021-25\(3\)-18](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2021-25(3)-18)
  2. Шамрай, В. А., Місюрко, О. І., Гребенюк, Д. І., Таран, І. В. (2021). Вплив серійного введення доксорубіцину на рівні основних жіночих статевих гормонів в експерименті. Вісник Вінницького національного медичного університету, 4(25), 531–534. [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2021-25\(4\)-02](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2021-25(4)-02)
  3. Шамрай, В. А., Місюрко, О. І., Гребенюк, Д. І., Таран, І. В. (2021). Динаміка змін гормональних показників оваріального резерву при серійному застосуванні циклофосфаміду в експерименті. Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія, 3–4(93), 48–53. <https://doi.org/10.25040/ecpb2021.03-04.048>
  4. Шамрай, В. А., Місюрко, О. І., Гребенюк, Д. І., Таран, І. В. (2021). Динаміка змін рівнів основних жіночих статевих гормонів при серійному застосуванні 5-фторурацилу в експерименті. Вісник проблем біології і медицини, 4(162), 209–213. <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2021-4-162-209-213>
  5. Shamrai, V. A., Misiurko, O. I., Grebeniuk, D. I., Taran, I. V. (2021). Ovarian toxicity of fac chemotherapy in rats and possibility of its correction with platelet-rich plasma. Experimental Oncology, 3(44), 239–242. <https://doi.org/10.32471/exp-oncology.2312-8852.vol-44-no-3.18393>
  6. Shamrai, V. A., Misiurko, O. I., Grebeniuk, D. I. (2021). Dynamics of changes in the main indicators of reproductive health of women receiving chemotherapy for malignant breast tumors. Biomedical and Biosocial Anthropology, 43, 5–12. <https://doi.org/10.31393/bba43-2021-01>
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, кафедра променевої діагностики, променевої терапії та онкології (Протокол засідання № 1 від «23» 08 2023 року).
5. **Результати застосування** пропозиції за період з вересня 2023 року по теперішній час. Матеріали використовуються в навчальному процесі кафедри променевої діагностики, променевої терапії та онкології на практичних заняттях.
6. **Ефективність впровадження:** Використання результатів наукових досліджень у навчальному процесі забезпечують поглиблення знань здобувачів вищої освіти щодо хіміоіндукованої передчасної недостатності яєчників у пацієнок із раком молочної залози.

Відповідальний за впровадження:  
завідувач кафедри променевої діагностики,  
променевої терапії та онкології  
ВНМУ ім. М.І. Пирогова, професор



Олександр КОСТЮК