

**ДИНАМІКА ЗМІН РІВНІВ ОСНОВНИХ ЖІНОЧИХ СТАТЕВИХ ГОРМОНІВ
ПРИ СЕРІЙНОМУ ЗАСТОСУВАННІ 5-ФТОРУРАЦИЛУ В ЕКСПЕРИМЕНТІ**¹Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова (м. Вінниця, Україна)²Подільський регіональний центр онкології (м. Вінниця, Україна)

Doctor.Svo@gmail.com

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

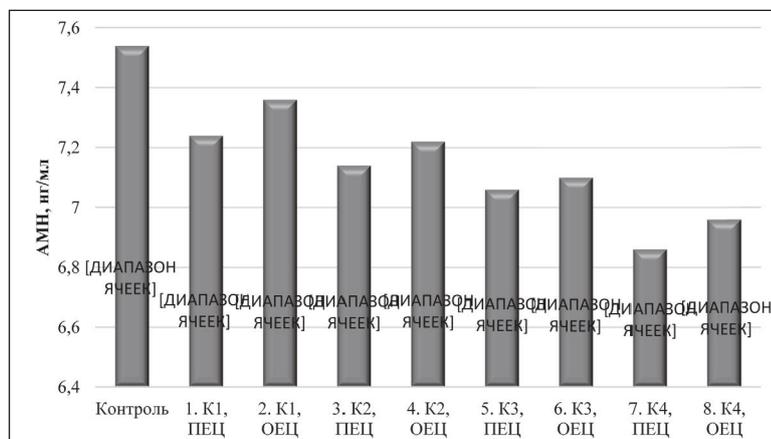


Рисунок 1 – Динаміка змін рівнів антимюллерового гормону при застосуванні 5-Фторурацилу в експерименті.

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

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

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

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

Таким чином отримані дані свідчать про наростання токсичного впли-

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

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

Висновки.

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

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

Перспективи подальших досліджень. В подальшому планується експериментальне вивчення ди-

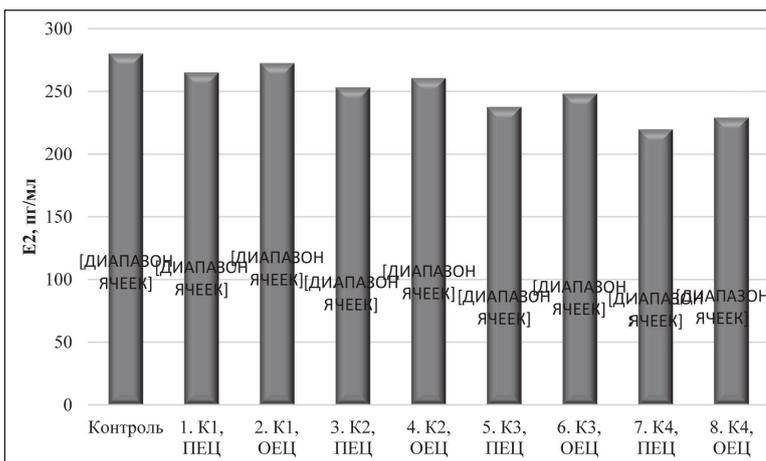


Рисунок 2 – Динаміка змін рівнів естрадіолу при застосуванні 5-Фторурацилу в експерименті

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

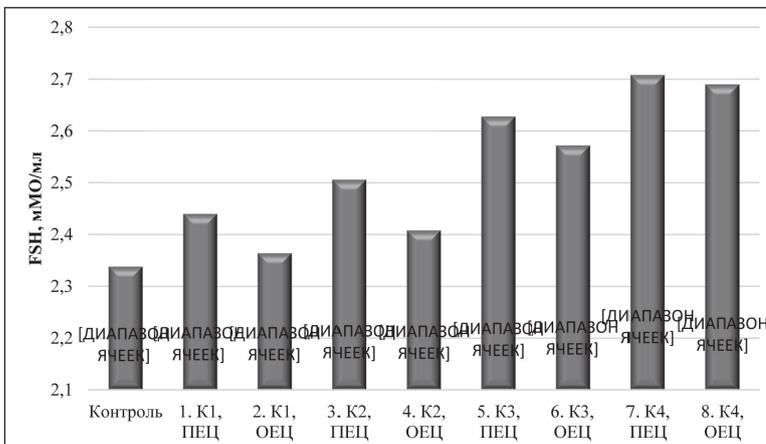


Рисунок 3 – Динаміка змін рівнів фолікулостимулюючого гормону при застосуванні 5-Фторурацилу в експерименті.

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

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

Література

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ORCID кожного автора та їх внесок до статті:

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

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

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

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

Конфлікт інтересів:

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Адреса для кореспонденції:

Гребенюк Дмитро Ігорович

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова

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

Тел.: +380675954483

E-mail: Doctor.Svo@gmail.com

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

Рецензент – проф. Тарасенко К. В.

Стаття надійшла 04.05.2021 року

Стаття прийнята до друку 10.11.2021 року