

ЗМІНИ ВМІСТУ МОЛЕКУЛ СЕРЕДНЬОЇ МАСИ У ЩУРІВ-САМИЦЬ З ПАТОЛОГІЄЮ ЯЄЧНИКІВ ТА КОРЕКЦІЯ ЇХ ПРЕПАРАТАМИ ІНОЗИТОЛУ

Вступ. Проблема безпліддя є актуальною і на сьогодні. Основними причинами його розвитку є вік; стреси, сидячий спосіб життя, вплив солей важких металів. Препарати інозитолу покращують репродуктивну функцію жінки.

Мета дослідження – оцінити розвиток ендогенної інтоксикації у щурів-самиць з патологією яєчників та провести корекцію препаратами інозитолу.

Методи дослідження. Досліди виконано на 144 білих щурах-самицях лінії Вістар, яких поділили на 4 серії: 1-ша – контроль (щури віком 3,5–4 місяці); 2-га – тварини віком 7,5–8 місяців; 3-тя – щури, яким інтрагастрально 15 днів вводили розчин ацетату свинцю в дозі 0,05 мг/кг; 4-та – тварини, в яких викликали гіподинамічний стрес. У кожній серії було по 3 групи: А – контроль, Б – інозитол, В – FT 500 plus. Інозитол та FT 500 plus вводили інтрагастрально 15 днів з розрахунку 400 мг/кг інозитолу. В сироватці крові визначали вміст молекул середньої маси (МСМ) при λ 280, 260, 254 і 238 нм.

Результати й обговорення. У контролі найбільший вміст $МСМ_{238}$ спостерігали в 3А групі. У 2А та 4А групах значення були меншими від контролю на 35,7 і 67,9 %. Вміст $МСМ_{254}$ зріс у 2А та 3А групах, порівняно з 1А, у 2,4 і 3,0 рази. Рівень $МСМ_{260}$ перевищував показник 1А групи тільки у 2-й серії – на 44,4 %. Вміст $МСМ_{280}$ був найменшим у серії контролю. Інозитол у щурів 1-ї серії спричинив зниження рівня $МСМ_{238}$ і $МСМ_{280}$, зростання – $МСМ_{254}$ та $МСМ_{260}$. FT 500 plus призвів до зменшення вмісту $МСМ_{238}$, але збільшення $МСМ_{254}$ і $МСМ_{280}$. У 2-й серії інозитол сприяв зниженню рівня $МСМ_{254}$ та $МСМ_{280}$. FT 500 plus викликав зменшення вмісту всіх МСМ. У 3-й серії інозитол та FT 500 plus сприяли зниженню рівня $МСМ_{238}$ і $МСМ_{280}$, зростанню вмісту $МСМ_{260}$. У 4-й серії інозитол спричинив зменшення вмісту $МСМ_{280}$, але збільшення рівня $МСМ_{254}$. FT 500 plus призвів до підвищення вмісту $МСМ_{238}$, $МСМ_{254}$ і $МСМ_{280}$.

Висновки. Препарати інозитолу в дозі 400 мг/кг недоцільно використовувати в експерименті для здорових молодих щурів-самиць. У тварин віком 7,5–8 місяців оптимальним для зменшення ендогенної інтоксикації є FT 500 plus. У щурів, які зазнали впливу нанодоз ацетату свинцю, ефективність від застосування інозитолу та FT 500 plus однакова. У щурів, які тривалий час перебувають у гіподинамії і стресі, використання препаратів інозитолу не є ефективним.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: молекули середньої маси; яєчники; інозитол; FT 500 plus.

ВСТУП. Проблема діагностики та лікування безпліддя залишається актуальною, незважаючи на істотні успіхи репродуктивної медицини [1]. Демографічна ситуація в Україні диктує необхідність удосконалення нових методів лікування та профілактики безпліддя [2]. До основних причин розвитку недостатності репродукції в жінок є: вікові особливості, оскільки є тенденція до вагітності серед жінок віком у межах 35–40 років [3, 4]; гострі стреси, що супроводжують жінку в повсякденному житті, війна, сидячий спосіб життя [5]; токсична дія речовин, зокрема сполук свинцю [6–8]. Свинець використовують під час виготовлення лако-фарбової продукції, на підприємствах, у перукарнях, а також у побуті. Він входить

© Н. Ю. Терлецька, О. В. Денефіль, 2022.

до складу барвників, якими фарбують наш одяг та білизну, тому може спричинити ураження яєчників, при цьому накопичуються молекули середньої маси (МСМ), що свідчить про перебіг ендогенної інтоксикації організму. Також збільшення ролі другорядних токсинів сприяє поглибленню патологічного процесу, що суттєво впливає на діяльність усіх органів і систем організму [9].

Інозитоловмісні препарати позитивно впливають на репродуктивну функцію жінки, сприяють нормалізації гормонального фону та відновленню метаболічних порушень, підвищенню рівнів естрадіолу і прогестерону, спричиняють зростання антиоксидантної активності та зменшують накопичення продуктів пероксидного окиснення ліпідів і протеїнів [10, 11]. Перспек-

тивним є використання комплексного препарату на основі інозитулу – FT-500 plus®. Це дієтична добавка з міо-інозитолом та активними антиоксидантами, що сприяють захисту клітин від окисного стресу, нормалізації жіночої фертильності та репродуктивної функції [12].

Мета дослідження – оцінити розвиток ендогенної інтоксикації у щурів-самиць з патологією яєчників та провести корекцію препаратами інозитулу.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Досліди виконано на 144 білих щурах-самицях лінії Вістар. Тварин поділили на 4 серії: 1-ша – контроль (щури віком 3,5–4 місяці); 2-га – тварини віком 7,5–8 місяців (вік); 3-тя – щури, яким інтрагастрально протягом 15 днів вводили розчин ацетату свинцю в дозі 0,05 мг/кг (свинець); 4-та – тварини, в яких викликали гіподинамічний стрес (стрес). У кожній серії було по 3 групи: А – контроль, Б – інозитол, В – FT 500 plus.

У 2-й серії вік щурів становив 7,5–8 місяців. Згідно з даними літератури, після 6 тижнів (у цей час настає статевая зрілість) кожен місяць життя щура відповідає 3 рокам життя людини, що, відповідно, дорівнює 38–44 рокам людини [13].

Щурам 3А групи інтрагастрально протягом 15 днів вводили розчин ацетату свинцю в дозі 0,05 мг/кг [14, 15]. На 16-й день експерименту здійснювали забій експериментальних тварин. Щурам 3Б і 3В груп через 15 днів після введення свинцю інтрагастрально вводили розчин інозитулу (3Б група) чи FT 500 plus (3В група) впродовж 15 днів (3 менструальні цикли тварин) у дозі 400 мг/кг інозитулу [16]. На 31-й день здійснювали забій тварин 3Б і 3В груп.

У 4-й серії щурів стрес викликали з 1,5- до 3-місячного віку, що відповідає віку людини 4–17 років. Тварин постійно утримували в клітках з обмеженням життєвого простору вдвічі протягом 1,5 місяця [17].

Розчини інозитулу (порошок фірми “SANDOZ”) і FT 500 plus (дієтична добавка у вигляді порошку, розфасована в пакетики по 4,8 г; склад: інозитол – 2000 мг, вітаміни С – 160 мг і Е – 12 мг, лютеїн – 3 мг, цинк – 10 мг, селен – 55 мг, фолієва кислота – 400 мг, глутатіон – 50 мг) вводили інтрагастрально протягом 15 днів у перерахунок на інозитол 400 мг/кг маси тварини.

Евтаназію щурів здійснювали шляхом тотального кровопускання із серця після попереднього використання тіопентал-натрієвого наркозу (60 мг·кг⁻¹ маси тіла тварини внутрішньочеревно). Забій усіх тварин А, Б, В груп проводили в день овуляції.

Ендогенну інтоксикацію оцінювали за визначенням у сироватці крові молекул середньої

маси (МСМ) при довжинах хвиль 280, 260, 254 та 238 нм. Вміст виражали в одиницях екстинкції [18, 19]. Якщо розглядати різні фракції МСМ, то можна відмітити, що МСМ₂₃₈ – це амінопептидна фракція (AF), МСМ₂₅₄ – пептидна (PF), МСМ₂₆₀ – нуклеотидна (NF), МСМ₂₈₀ – хроматофорна (CF) [20].

Усі експерименти проводили в першій половині дня при температурі 18–22 °С, відносній вологості 40–60 % і освітленості 250 лк. Досліди виконано з дотриманням норм Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей (Страсбург, 1986), ухвали Першого національного конгресу з біоетики (Київ, 2001) і наказу МОЗ України від 23.09.2009 р. № 690.

Достовірність отриманих відмінностей між результатами (мінімальний рівень значущості $p < 0,05$) оцінювали за допомогою критеріїв Крускала – Уолліса та Ньюмена – Кейлса (програма BioStat, AnalystSoft Inc.).

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. При аналізі показників МСМ (табл.) у контрольних групах усіх чотирьох серій відмічено таке. Найбільший вміст МСМ₂₃₈ спостерігали у щурів, у яких викликали ушкодження яєчників свинцем (3А група). Показник перевищував значення 1А групи на 60,7 % ($p < 0,001$). У 2А і 4А групах показники були нижчими від контрольних, відповідно, на 35,7 % ($p < 0,001$) та 67,9 % ($p < 0,001$). Вміст МСМ₂₅₄ значно зріс у 2А і 3А групах порівняно з контролем 1А – відповідно, у 2,4 раза ($p < 0,001$) та 3,0 рази ($p < 0,001$). У тварин, які зазнали стресу, рівень МСМ₂₅₄ не відрізнявся від показника інтактних щурів 1А групи. Вміст МСМ₂₆₀ відрізнявся від значення 1А групи тільки у 2-й серії: він був більшим на 44,4 % ($p < 0,001$). Найнижчий рівень МСМ₂₈₀ відзначено у тварин контрольної серії, у 2-й серії він підвищився в 27,6 рази ($p < 0,001$), у 3-й – у 2,7 рази ($p < 0,001$), у 4-й – у 2,5 рази ($p < 0,001$).

У тварин 1-ї серії інозитол спричинив зміни всіх показників МСМ. Відмічено достовірне зниження рівня МСМ₂₃₈, порівняно з контролем, на 67,9 % ($p < 0,001$), зростання вмісту МСМ₂₅₄ у 2,0 рази ($p < 0,001$) і МСМ₂₆₀ на 33,3 % ($p < 0,001$), зменшення значення МСМ₂₈₀ на 61,8 % ($p < 0,001$). FT 500 plus викликав достовірне зниження рівня МСМ₂₃₈, порівняно з контролем, на 78,6 % ($p < 0,001$), підвищення вмісту МСМ₂₅₄ у 4,7 рази ($p < 0,001$) і МСМ₂₈₀ у 2,8 рази ($p < 0,001$). У щурів цієї серії спостерігали різний ефект інозитулу та FT 500 plus. Так, відносно МСМ₂₃₈ результат зниження був більшим у 1В групі – на 33,3 % ($p < 0,001$), щодо МСМ₂₅₄ результат зростання виявився меншим у 1Б групі – у 2,4 рази

($p < 0,001$). Вміст M_{260} не змінився, порівняно з контролем 1А, у 1В групі, тому був меншим, ніж у 1Б групі, на 29,2 % ($p < 0,001$). Рівень M_{280} у 1В групі перевищував показник 1Б групи в 7,2 раза ($p < 0,001$). Отримані результати свідчать про неоднозначний вплив препаратів інозиту на розвиток ендогенної інтоксикації. Позитивний ефект одержано щодо фракції M_{238} , причому FT 500 plus проявляв вираженішу дію порівняно із самим інозитолом. Рівень M_{254} зростав і в 1Б, і в 1В групах, але значно більше – в останній, що вказувало на кращий ефект від інозиту. На вміст M_{260} введення FT 500 plus не вплинуло, що свідчило про його більшу ефективність. Вміст M_{280} зменшував тільки інозитол.

У тварин 2-ї серії інозитол спричинив достовірне зменшення вмісту M_{254} , порівняно з контролем серії, на 52,9 % ($p < 0,001$), M_{280} – на 88,7 % ($p < 0,001$). FT 500 plus викликав достовірне зниження рівня M_{238} , порівняно з контролем серії, на 33,3 % ($p < 0,001$), M_{254} – на 52,9 % ($p < 0,001$), M_{260} – на 30,8 % ($p < 0,001$), M_{280} – на 76,5 % ($p < 0,001$). У щурів цієї серії теж відмічено різний ефект інозиту та FT 500 plus. Так, відносно M_{238} результат зниження був більшим у 2В групі – на 29,4 % ($p < 0,001$), щодо M_{254} результат зменшення виявився однакоим у двох групах. Рівень M_{260} не змінився стосовно контролю у 2Б групі, але в 2В групі він був нижчим, порівняно з 2Б групою, на 33,3 % ($p < 0,001$). Вміст M_{280} у 2В групі перевищував показник 2Б групи у 2,1 раза ($p < 0,001$). Отримані результати також свідчать про неоднозначний вплив препаратів інозиту на розвиток енд-

генної інтоксикації у щурів цієї серії. Позитивний ефект одержано щодо фракції M_{238} , причому FT 500 plus проявляв вираженішу дію порівняно із самим інозитолом. На вміст M_{254} препарати діяли однаково, зменшуючи його до рівня інтактного контролю – віку молодих щурів. На вміст M_{260} введення інозиту не вплинуло, але FT 500 plus достовірно знижував показник до рівня інтактного контролю, що вказувало на більшу ефективність препарату. Вміст M_{280} зменшував більшою мірою інозитол, а в 2В групі він залишався вищим у 2,1 раза ($p < 0,001$). Як свідчать отримані результати, після введення інозиту та FT 500 plus позитивний ефект у тварин 2-ї серії, порівняно з 1-ю, спостерігали щодо рівня M_{254} і M_{260} , хоча й вміст M_{238} не перевищував значення 1А групи. Відносно фракції M_{280} нормалізації показника не відмічено.

У тварин 3-ї серії інозитол спричинив достовірне зниження вмісту M_{238} , порівняно з контролем серії, на 22,2 % ($p < 0,001$), зростання рівня M_{260} на 71,4 % ($p < 0,001$) і зменшення значення M_{280} на 22,6 % ($p < 0,001$). FT 500 plus викликав достовірне зменшення вмісту M_{238} , порівняно з контролем серії, на 22,2 % ($p < 0,001$), M_{254} – на 23,8 % ($p < 0,001$), M_{280} – на 20,4 % ($p < 0,001$) і підвищення рівня M_{260} на 71,4 % ($p < 0,001$). У щурів цієї серії відмічено однаковий ефект інозиту та FT 500 plus. Так, відносно M_{238} та M_{280} результат зниження і щодо M_{260} результат підвищення були однаковими, стосовно M_{254} результат зменшення виявився більшим у 3В групі – на 38,5 % ($p < 0,001$). Отримані результати свідчать про

Таблиця – Зміни вмісту молекул середньої маси у сироватці крові щурів-самиць з патологією яєчників, од./л ($M \pm \sigma$, $n=12$)

Група тварин	Показник			
	M_{238}	M_{254}	M_{260}	M_{280}
1-ша серія – контроль				
1А контроль (інтактні)	0,028±0,005	0,007±0,002	0,018±0,004	0,034±0,003
1Б інозитол	0,009±0,003*	0,014±0,003*	0,024±0,002*	0,013±0,003*
1В FT 500 plus	0,006±0,002*.#	0,033±0,002*.#	0,017±0,002#	0,094±0,001*.#
2-га серія – вік				
2А контроль (вік)	0,018±0,002**	0,017±0,001**	0,026±0,002**	0,937±0,014**
2Б інозитол	0,017±0,002**	0,008±0,001*.**	0,027±0,003	0,106±0,006*.**
2В FT 500 plus	0,012±0,003*.#	0,008±0,001*.**.#	0,018±0,002*.#	0,220±0,016*.**.#
3-тя серія – свинець				
3А контроль (свинець)	0,045±0,002**	0,021±0,005**	0,014±0,002	0,093±0,003**
3Б інозитол	0,035±0,001*.**	0,026±0,003**	0,024±0,002*	0,072±0,002*.**
3В FT 500 plus	0,035±0,002*	0,016±0,003*.**.#	0,024±0,002*.**	0,074±0,001*.**
4-та серія – стрес				
4А контроль (стрес)	0,009±0,001**	0,005±0,003	0,016±0,006	0,085±0,009**
4Б інозитол	0,007±0,002	0,022±0,005*.**	0,012±0,002**	0,180±0,010*.**
4В FT 500 plus	0,020±0,003*.#	0,012±0,003*.**.#	0,018±0,002#	0,221±0,026*.**.#

Примітки:

- * – достовірні відмінності з контролем у межах серії; ** – достовірні відмінності з відповідною групою 1-ї серії.
- # – достовірні відмінності між Б і В групами кожної серії.

однаковий протекторний вплив препаратів на розвиток ендогенної інтоксикації у тварин, які зазнали впливу нанодоз свинцю. Порівняно з тваринами 1В групи FT 500 plus мав коригувальний ефект щодо вмісту MCM_{254} і MCM_{280} у щурів 3В групи. Нормалізації показників ендогенної інтоксикації при введенні інозитолу не відмічено. Отже, інозитол та FT 500 plus проявили коригувальний вплив тільки у тварин, які зазнали токсичного впливу свинцю, а FT 500 plus – і щодо пептидної та хроматоформної фракцій.

У тварин 4-ї серії інозитол спричинив достовірне збільшення вмісту MCM_{254} , порівняно з контролем серії, у 4,4 раза ($p < 0,001$) і MCM_{280} у 2,1 раза ($p < 0,001$). FT 500 plus призвів до зростання рівня MCM_{238} , порівняно з контролем серії, у 2,2 раза ($p < 0,001$), MCM_{254} – у 2,4 раза ($p < 0,001$), MCM_{280} – у 2,6 раза ($p < 0,001$). Відносно MCM_{238} результат збільшення був тільки при впливі FT 500 plus і перевищував значення 4Б групи у 2,9 раза ($p < 0,001$). Щодо решти показників, то ми відмітили однаковий напрямок впливу інозитолу та FT 500 plus. Відносно MCM_{254} результат зростання виявився меншим на 45,4 % ($p < 0,001$) у 4В групі. Вміст MCM_{260} достовірно не змінився щодо контролю, але у 4В групі був більшим, порівняно з 4Б групою, на 50,0 % ($p < 0,001$). Рівень MCM_{280} у 4В групі перевищував показник 4Б групи на 22,8 % ($p < 0,001$). Отримані результати свідчать про дещо різнонаправле-

ний вплив препаратів інозитолу на розвиток ендогенної інтоксикації. Позитивний ефект одержано відносно фракції MCM_{238} при дії інозитолу та щодо фракції MCM_{260} при дії обох препаратів. Стосовно фракції MCM_{254} показники були кращими у 4В групі порівняно з 1В.

Отже, у здорових щурів 1-ї серії інозитол спричинив зменшення фракцій AF і CF, але зростання фракцій PF та NF. FT 500 plus призвів до зменшення фракції AF, але збільшення фракцій PF і CF. У тварин 2-ї серії інозитол сприяв зменшенню фракцій PF і CF. FT 500 plus викликав зменшення фракцій AF, PF, NF і CF. У щурів 3-ї серії інозитол та FT 500 plus сприяли зменшенню фракцій AF і CF, але зростанню фракції NF. У тварин 4-ї серії інозитол спричинив зменшення фракції CF, але збільшення фракції PF. FT 500 plus призвів до збільшення фракцій AF, PF і CF.

ВИСНОВКИ. Препарати інозитолу в дозі 400 мг/кг недоцільно використовувати в експерименті для здорових молодих щурів-самиць. У тварин віком 7,5–8 місяців оптимальним для зменшення ендогенної інтоксикації є FT 500 plus. У щурів, які зазнали впливу нанодоз ацетату свинцю, ефективність від застосування інозитолу та FT 500 plus однакова. У щурів, які тривалий час перебувають у гіподинамії і стресі, використання препаратів інозитолу не є ефективним.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Doody K. J. Infertility treatment now and in the future / K. J. Doody // *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* – 2021. – No. 48 (4). – P. 801–812.
2. Юзько О. М. Допоміжні репродуктивні технології України – 25 років успіху / О. М. Юзько // *36. наук. пр. Асоціації акушерів-гінекологів України.* – К. : Юстон, 2016. – С. 393–396.
3. Анчева І. А. Пацієнтки старшого віку. Пізня вагітність і материнство / І. А. Анчева // *Здоров'я України.* – 2021. – № 3. – С. 10.
4. Kortekaas J. Risk of adverse pregnancy outcomes of late-and postterm pregnancies in advanced maternal age: A national cohort study / J. Kortekaas, B. Kazemier, J. Keulen // *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 99.8. – 2020. – P. 1022-1030.
5. Valsamakis G. Stress, female reproduction and pregnancy / G. Valsamakis, G. Chrousos, G. Mastarakos // *Psychoneuroendocrinology.* – 2019. – No. 100. – P. 48–57.
6. Impact of heavy metals on the female reproductive system / P. Rzymiski, K. Tomczyk, P. Rzymiski [et al.] // *Ann. Agric. Environ. Med.* – 2015. – No. 22 (2). – P. 259–264.
7. Balabanič D. Negative impact of endocrine-disrupting compounds on human reproductive health / D. Balabanič, M. Rupnik, A. K. Klemenčič // *Reprod. Fertil. Dev.* – 2011. – No. 23 (3). – P. 403–416.
8. Potential mechanism of lead poisoning to the growth and development of ovarian follicle / J. Qu, H. Niu, J. Wang [et al.] // *Toxicology.* – 2021. – No. 15. – P. 457.
9. Стравський Я. С. Дезінтоксикація організму корів у післяродовий період / Я. С. Стравський, В. І. Сергеев // *Ветеринарна біотехнологія.* – 2018. – № 32. – С. 515–521.
10. Юзько О. Репродуктивне здоров'я батьків: огляд літератури / О. Юзько // *Репродуктивна ендокринологія.* – 2021. – № 60. – С. 72–76.
11. Кулик І. І. Вплив склеротерапі та прегравідарної підготовки інозитолом і вітаміном Д3 на розмір та кількість кіст у жінок з безпліддям на фоні ендометріозу / І. І. Кулик, С. В. Хміль // *Вісн. Вінниц. нац. мед. ун-ту.* – 2020. – 24, № 3. – С. 444–448.

12. The effect of FT500 Plus® on ovarian stimulation in PCOS women / C. Alviggi, F. Cariati, A. Conforti [et al.] // *Reprod. Toxicol.* – 2016. – No. 59. – P. 40–44.
13. Sengupta P. The laboratory rat: Relating its age with human's / P. Sengupta // *Int. J. Prev. Med.* – 2013. – No. 4 (6). – P. 624–630.
14. Дослідження впливу нанометалів на стан репродуктивної функції в експерименті / В. Ф. Шаторна, В. І. Гарець, О. О. Савенкова [та ін.] // *Таврический мед.-биол. вестн.* – 2013. – **16**, № 1. – С. 246–250.
15. Майор В. В. Дослідження впливу комплексу важких металів (свинцю, заліза, золота, срібла) на стан репродуктивної системи / В. В. Майор, І. І. Колосова, В. Ф. Шаторна // *Вісн. Вінниц. нац. мед. ун-ту.* – 2016. – **20**, № 2. – С. 341–344.
16. Myo-inositol and D-chiro-inositol (40:1) reverse histological and functional features of polycystic ovary syndrome in a mouse model / A. Bevilacqua, J. Dragotto, A. Giuliani [et al.] // *J. Cell Physiol.* – 2019. – No. 23. – P. 9387–9398.
17. Пат. на корисну модель 99821 Україна, МПК G09B 23/28 (2006.01). Спосіб моделювання хронічного іммобілізаційного стресу, підсиленого дією гострого стресу / Денефіль О. В., Міц І. Р. – № u 2014 14143 ; заявл. 29.12.14 ; опубл. 25.06.15, Бюл. № 12.
18. Бондаренко В. В. Молекули середньої маси в тканинах слинних залоз при експериментальній опіковій хворобі / В. В. Бондаренко, Л. Г. Нетюхайло, Д. С. Аветіков // *Таврический мед.-биол. вестн.* – 2012. – **15**, № 3, ч. 1 (59). – С. 49–50.
19. Вміст молекул середньої маси та олігопептидів у крові та тканинах щурів за умов розвитку кислотного опіку стравоходу / Т. В. Коваль, Т. В. Іщук, Я. Б. Раєцька [та ін.] // *Біол. системи.* – 2015. – **7**, вип. 2. – С. 143–148.
20. Клініко-патогенетичне значення молекул середньої маси різних фракцій у легеневих експіратах хворих на ревматоїдний артрит / О. В. Синяченко, М. В. Єрмолаєва, Т. Ю. Алєєва [та ін.] // *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція.* – 2021. – № 1 (44). – С. 60–66.

REFERENCES

1. Doody, K.J. (2021) Infertility treatment now and in the future. *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.*, 48 (4), 801-812
2. Yuzko, O.M. (2016). Assisted reproductive technologies of Ukraine – 25 years of success. *Coll. of science pr. of the Association of Obstetricians and Gynecologists of Ukraine.*, 393-396 [in Ukrainian].
3. Ancheva, I.A. (2021). Older patients. *Late pregnancy and motherhood* [in Ukrainian].
4. Kortekaas, J.C., Kazemier, B.M., Keulen, J.K., Bruinsma, A., Mol, B.W., Vandenbussche, F., ... & De Miranda, E. (2020). Risk of adverse pregnancy outcomes of late-and postterm pregnancies in advanced maternal age: A national cohort study. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*, 99 (8), 1022-1030.
5. Valsamakis, G., Chrousos, G., & Mastorakos, G. (2019). Stress, female reproduction and pregnancy. *Psychoneuroendocrinology*, 100, 48-57.
6. Rzymyski, P., Tomczyk, K., Poniedzialek, B., Opala, T., & Wilczak, M. (2015). Impact of heavy metals on the female reproductive system. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*, 22 (2).
7. Balabanič, D., Rupnik, M., & Klemenčič, A.K. (2011). Negative impact of endocrine-disrupting compounds on human reproductive health. *Reproduction, Fertility and Development*, 23 (3), 403-416.
8. Qu, J., Niu, H., Wang, J., Wang, Q., & Li, Y. (2021). Potential mechanism of lead poisoning to the growth and development of ovarian follicle. *Toxicology*, 457, 152810.
9. Stravskyi, Y.S., & Sergejev, V.I. (2018). Detoxification of the body of cows in the postpartum period. *Veterinary Biotechnology*, (32), 515-521 [in Ukrainian].
10. Yuzko, O.M. (2021). Reproductive health of parents: Review of the literature. *Reproductive Endocrinology*, (60), 72-76 [in Ukrainian].
11. Kulik, I.I., & Khmil, S.V. (2020). The effect of sclerotherapy and pre-pregnancy training with inositol and vitamin D3 on the size and number of cysts in women with infertility on the background of endometriosis. *Reports of Vinnytsia National Medical University*, 24 (3), 444-448 [in Ukrainian].
12. Alviggi, C., Cariati, F., Conforti, A., De Rosa, P., Vallone, R., Strina, I., ... & De Placido, G. (2016). The effect of FT500 Plus® on ovarian stimulation in PCOS women. *Reproductive Toxicology*, 59, 40-44.
13. Sengupta, P. (2013). The laboratory rat: relating its age with human's. *International Journal of Preventive Medicine*, 4 (6), 624.
14. Shatorna, V.F., Harets, V.I., Savenkova, O.O., & Kolosova, I.I. (2013). Study of the influence of nanometals on the state of reproductive function in an experiment. *Tauride Medical and Biological Bulletin*, 16 (1), 246-250 [in Ukrainian].
15. Major V.V., Kolosova I.I., & Shatorna V.F. (2016). Study of the influence of a complex of heavy metals (lead, iron, gold, silver) on the state of the reproductive system. *Reports of Vinnytsia National Medical University*, 2 (20), 341-344 [in Ukrainian].
16. Bevilacqua, A., Dragotto, J., Giuliani, A., & Bizzarri, M. (2019). Myo-inositol and D-chiro-inositol (40:1) reverse histological and functional features of polycystic ovary syndrome in a mouse model. *Journal of Cellular Physiology*, 234 (6), 9387-9398.
17. Patent No. 99821 IPC: G 09 B 23/28; A method of modeling chronic immobilization stress, enhanced by

the effect of acute stress. Denefil, O.V., Mitz, I.R. No. u201414143 [in Ukrainian].

18. Bondarenko, V.V. (2012). Medium-weight molecules in salivary gland tissues in experimental burn disease. *Tauride Medical and Biological Bulletin*, 15 (3), 1 (59), 49-50 [in Ukrainian].

19. Koval, T.V. (2015). The content of medium-weight molecules and oligopeptides in the blood and tissues of rats under the conditions of the development of acid burns

of the esophagus. *Biological System*, 7 (2), 143-148 [in Ukrainian].

20. Sinyachenko, O.V., Yermolaeva, M.V., Alieva, T.Yu., Liventsova, K.V., Verzilov, S.M., & Sinyachenko, T.Yu. (2021). Clinical-pathogenetic significance of molecules of average mass of different fractions in pulmonary expiratory air of patients with rheumatoid arthritis. *Tuberculosis, Lung Diseases, HIV infection*, 1, 60-66 [in Ukrainian].

N. Y. Terletska, O. V. Denefil

I. HORBACHEVSKY TERNOPIL NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY

CHANGES IN THE CONTENT OF MIDDLE WEIGHT MOLECULES IN FEMALE RATS WITH OVARIAN PATHOLOGY AND THEIR CORRECTION BY INOSITOL

Summary

Introduction. The problem of infertility is still relevant today. The main reasons for its development are: age; stress, sedentary lifestyle, exposure to heavy metal salts. Inositol preparations (In) improve a woman's reproductive function.

The aim of the study – to assess the development of endogenous intoxication in female rats with ovarian pathology and to carry out correction with In preparations.

Research Methods. Experiments were performed on 144 white female Wistar rats, which were divided into 4 series: 1 – control, 3.5-4-month-old rats, 2 – rats of 7.5–8 months, 3 – rats that were intragastrically injected with lead acetate solution at a dose of 0.05 mg/kg for 15 days, 4 – hypodynamic stress. There were 3 groups in each series: A – control (C), B – In, B – FT 500 plus (FT). In and FT was administered intragastrically for 15 days at a dose of 400 mg/kg of In. Middle weight molecules (MWM) were determined in blood serum at λ 280 nm, 260, 254, and 238 nm.

Results and Discussion. In the control, MWM_{238} were highest in 3A. In 2A and 4A, the values were lower than K by 35.7 % and 67.9 %. MWM_{254} increased in 2A and 3A, compared to 1A, by 2.4 times and 3.0 times. MWM_{260} were greater than the indicators of 1A only in the 2nd series by 44.4 %. MWM_{280} were the smallest in the K series of rats. In rats of the 1st series caused a decrease in MWM_{238} and MWM_{280} and an increase in MWM_{254} and MWM_{260} . FT resulted in a decrease in MWM_{238} but an increase in MWM_{254} and MWM_{280} . In series 2, In contributed to the reduction of MWM_{254} and MWM_{280} . FT resulted in a decrease in all MWM. In series 3, In and FT contributed to the decrease of MWM_{238} and MWM_{280} and the growth of MWM_{260} . In series 4, In caused a decrease in MWM_{280} but an increase in MWM_{254} . FT resulted in increased MWM_{238} , MWM_{254} and MWM_{280} .

Conclusion. In preparations at a dose of 400 mg/kg should not be used in an experiment for healthy young female rats. In 7.5–8 month old animals, FT is optimal for reducing endogenous intoxication. In animals exposed to nanodoses of lead acetate, the effectiveness of using inositol and FT is the same. The use of inositol preparations is not effective in animals that have been in hypodynamia and stress for a long time.

KEY WORDS: medium-weight molecules; ovaries; inositol; FT 500 plus.

Отримано 22.11.22

Адреса для листування: О. В. Денефіль, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, майдан Волі, 1, Тернопіль, 46001, Україна, e-mail: denefil@tdmu.edu.ua.