

© Скотаренко Т.А.

УДК 611.452/453:615.357:577.175.6:615.356]-043.7-092.9

DOI <https://doi.org/10.31718/mep.2023.27.1-2.03>

КОРЕЛЯЦІЙНЕ СПІВВІДНОШЕННЯ РЕАКТИВНИХ ЗМІН КІРКОВОЇ ТА МОЗКОВОЇ РЕЧОВИНИ НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗ БІЛИХ ЩУРІВ ПІД ЧАС КОРЕКЦІЇ ТЕСТОСТЕРОНОВОЇ БЛОКАДИ НА 6 МІСЯЦЬ ЕКСПЕРИМЕНТУ

Скотаренко Т.А.

Полтавський державний медичний університет, м. Полтава.

Основним фармакологічним ефектом під час тривалого введення синтетичного аналогу гонадотропін-рилізінг гормону є розвиток хімічної кастрації. Для корекції реактивних змін, що розвиваються під час тестостеронової блокади у досліджуваних органах, науковці застосовують активну речовину кверцетину з метою вивчення його впливу на оксидативний стрес. Його антиоксидантний ефект може бути застосований з метою патогенетичної терапії та профілактики змін в організмі, викликаних зменшенням рівня тестостерону [12, 13, 18]. Метою дослідження було вивчення морфологічних змін кортикостероцитів зон кіркової речовини та мозкових ендокриноцитів надниркових залоз білих щурів під час корекції центральної депривації тестостерону на шостий місяць експерименту. Матеріали та методи: Було досліджено надниркові залози 25 білих щурів самців, що були розподілені на 3 групи: 1 група – 5 інтактних щурів, 2 група – 10 щурів, яким було введено триптореліну ацетат підшкірно у дозі 0,3 мг діючої речовини на кг маси тіла та 3 група – 10 щурів, яким на тлі введення триптореліну ацетату було також введено кверцетин 100 мг на кг маси тіла на день 3 рази на тиждень протягом 6 місяців. Здійснювали вимірювання та розрахунок середнього розміру та об'єму ядра (ОЯ) кортикостероцитів усіх зон кіркової речовини (КР), середнього розміру та об'єму ядра ХК, щільність тяжів зон КР та щільність тяжів МР. Висновки: 1. Корекція центральної депривації тестостерону на 6 місяць експерименту призводить до зниження синтетичної активності кортикостероцитів клубочкової зони та посиленням білковосинтетичної функції клітин пучкової зони. 2. Достовірне зменшення середнього розміру кортикостероцитів сітчастої зони та відновлення базofilії цитоплазми на 6 місяць корекції доводить позитивний вплив кверцетину на синтетичну активність даних клітин. 3. Зменшення середнього розміру, об'єму ядер хромафільних мозкових ендокриноцитів та збільшення їх кількості під час корекції хімічної кастрації на 6 місяць експерименту підтверджує суттєвий позитивний вплив кверцетину. 4. Виявлена кореляційна залежність між змінами клітин клубочкової, пучкової і сітчастої зон кіркової речовини та мозкової речовини надниркових залоз білих щурів на тлі хімічної кастрації та її корекції свідчить про залучення у процес не тільки гіпоталамо-гіпофіззалежних ендокринних органів, а також органів симпатoadреналової системи.

Ключові слова: надниркова залоза, тестостеронова блокада, корекція кверцетином, кіркова речовина, мозкова речовина.

THE CORRELATION OF REACTIVE CHANGES IN THE CORTICAL AND CEREBRAL SUBSTANCE OF THE ADRENAL GLANDS OF WHITE RATS DURING THE CORRECTION OF TESTOSTERONE BLOCKADE AT THE 6TH MONTH OF THE EXPERIMENT.

Skotarenko T.A.

Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine

The main pharmacological effect of prolonged injection of a synthetic analogue of gonadotropin-releasing hormone is the development of chemical castration. To correct the reactive changes that develop during testosterone blockade in the organs under study, scientists use the active ingredient quercetin to study its effect on oxidative stress. Its antioxidant effect can be used for pathogenetic therapy and prevention of changes in the body caused by a decrease in testosterone levels [12, 13, 18]. The aim of the study was to investigate morphological changes in corticosterocytes zones of the cortex and medullary endocrinocytes of the adrenal glands of white rats during the correction of central testosterone deprivation at the sixth month of the experiment. Materials and methods: The adrenal glands of 25 male white rats were studied and divided into 3 groups: group 1 – 5 intact rats, group 2 – 10 rats injected with triptorelin acetate subcutaneously at a dose of 0.3 mg of active substance per kg of body weight, and group 3 – 10 rats injected with quercetin 100 mg per kg of body weight once a day 3 times a week for 6 months against the background of triptorelin acetate administration. The average size and volume of the nucleus (N) of corticosterocytes of all cortical zones (CZ), the average size and volume of the nucleus of the ChC, the density of the cords of the adrenal cortex zones and the density of the cords of the adrenal medulla were measured and calculated. Conclusions: 1. Correction of central testosterone deprivation at the 6th month of the experiment causes a decrease in the synthetic activity of corticosterocytes of the glomerular zone and an increase in the protein synthetic function of fascicular zone cells. 2. A significant decrease in the average size of corticosterocytes of the reticular zone and restoration of cytoplasmic basophilia at 6 months of correction proves the positive effect of quercetin on the synthetic activity of these cells. 3. Reduction of the average size and volume of chromophilic endocrinocyte nuclei and increase in their number during the correction of chemical castration at 6 months of the experiment confirms the significant positive effect of quercetin. 4. The revealed correlation between changes in the cells of the glomerular, fascicular and reticular zones of the adrenal cortex and the adrenal medulla of white rats against the background of chemical castration and its correction indicates the involvement of not only hypothalamic-pituitary dependent endocrine organs, but also organs of the sympathoadrenal system.

Робота є фрагментом науково-дослідної роботи «Експериментально-морфологічне вивчення дії кріоконсервованих препаратів кордової крові та ембріофетоплацентарного комплексу (ЕФПК), дифереліну, етанолу та 1 % ефіру метакрилової кислоти на морфофункціональний стан ряду внутрішніх органів». № державної реєстрації 0119U102925.

Вступ

З розвитком сучасних методів дослідження предметом поглибленого вивчення стали молекулярні механізми взаємодії ендокринних залоз між собою та вплив цієї комунікації на інші органи людини. Доведено, що дисбаланс гормонів щитоподібної залози, ренін-ангіотензинової системи та гонад впливає на будову надниркових залоз [2, 4, 12]. Дослідження оксидативного стресу, що є патогенетичним фактором розвитку комбінованої патології, залишається достатньо актуальним. Наприклад зустрічаються роботи, де описано вплив цукрового діабету 2 типу на перебіг і ускладнення серцево-судинних захворювань та прослідковується гендерна залежність [1].

Науковці, що вивчають вроджену гіперплазію надниркових залоз та синдром полікістозу яєчників, пов'язують дані патології з впливом метаболітів тестостерону, що утворюються у результаті дефіциту стероїдної 21-гідроксилази, оксидоредуктази P450 та інших ферментів [3, 9]. Таким чином, дослідження морфологічних змін надниркових залоз на тлі дефіциту тестостерону є перспективним.

Також вивчається метаболічний взаємозв'язок між кортикостероїдами та андрогенами надниркових залоз та органами гіпоталамус–гіпофіз–гонадної вісі і їхньою модуляцією зі статтю, віком та станом здоров'я [6, 8, 15]. Відомо, що віковий гіпогонадизм є етіологічним фактором біологічно запланованого раннього старіння чоловіків і швидкого початку функціональних порушень у жінок [6].

Тому введення тестостерону та гонадотропін-рилізінг-гормону, що використовується клініцистами з метою поліпшення методів лікування пухлинних захворювань статеві системи чоловіків та жінок і тканин залишається перспективним та обґрунтованим [7, 14]. У якості синтетичного аналогу гонадотропін-рилізінг гормону застосовується триптореліну ацетат. Основним фармакологічним ефектом під час тривалого введення даного препарату є розвиток хімічної кастрації у результаті зниження продукції лютеїнізуючого та фолікулостимулюючого гормонів [5, 13, 19].

Для корекції реактивних змін, що розвиваються під час тестостеронової блокади у досліджуваних органах, науковці застосовують активну речовину кверцетину з метою вивчення його впливу на оксидативний стрес. Його антиоксидантний ефект може бути застосований з метою патогенетичної терапії та профілактики змін в організмі, викликаних зменшенням рівня тестостерону [10, 11, 13, 18].

Таким чином, вивчення взаємозв'язку між центральною депривацією тестостерону і кореляційними реактивними змінами кортикостероцитів зон кіркової речовини та ендокриноцитів мозкової речовини надниркових залоз, та коригуючого антиоксидантного впливу кверцетину є науково обґрунтованим.

Метою дослідження було вивчення морфологічних змін кортикостероцитів зон кіркової речовини та мозкових ендокриноцитів надниркових залоз білих щурів під час корекції центральної депривації тестостерону на шостий місяць експерименту.

Матеріали та методи дослідження

Було досліджено надниркові залози 25 білих щурів самців, що були розподілені на 3 групи: 1 група – 5 інтактних щурів, 2 група – 10 щурів, яким було введено триптореліну ацетат підшкірно у дозі 0,3 мг діючої речовини на кг маси тіла та 3 група – 10 щурів, яким на тлі введення триптореліну ацетату було також введено кверцетин 100 мг на кг маси тіла на день 3 рази на тиждень протягом 6 місяців. Контрольній групі вводили 0,9 % розчин натрію хлориду. Забір досліджуваного матеріалу здійснювався у кінці 6 місяця від початку експерименту [16, 17, 20].

Під час роботи з тваринами керувались національними положеннями: «Загальні етичні принципи експериментів на тваринах» (Україна, 2001), узгоджених з вимогами «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються в експериментальних та інших наукових цілях» (Стразбург, 1985), Законом України № 3447-IV від 21.02.2006 р. «Про захист тварин від жорстокого поводження» та Гельсінською декларацією про гуманне відношення до тварин.

Гістологічний метод використовувався для вивчення морфологічних особливостей кортикостероцитів клубочкової зони (ККЗ), кортикостероцитів пучкової зони (КПЗ), кортикостероцитів сітчастої зони (КСЗ) та хромафінних клітин мозкової речовини (ХК) надниркової залози.

Здійснювали вимірювання та розрахунок середнього розміру та об'єму ядра (ОЯ) кортикостероцитів усіх зон кіркової речовини (КР), середнього розміру та об'єму ядра ХК. Щільність тяжів зон КР визначали шляхом підрахунку кількості кортикостероцитів КЗ, ПЗ і СЗ та щільність тяжів МР визначали шляхом підрахунку кількості ХК, середня площа досліджуваних ділянок складала $36422,511 \pm 2082,09$ мкм². Після попереднього фотографування зрізів при збільшенні $\times 400$, здійснювали вимірювання за допомогою програми AimImageExaminer.

Статистичний метод – для визначення об'єктивності та достовірності отриманих результатів морфометричний аналіз був проведений згідно з загальноприйнятими статистичними методами за допомогою програми Microsoft Office Excel 2007.

Результати та їх обговорення

Кіркова та мозкова речовини є основними структурними частинами надниркової залози. Клубочкова зона кіркової речовини утворена дрібними кортикостероцитами з базofilною цитоплазмою та округлими ядрами, середній розмір (СР) ККЗ $13,78 \pm 0,341$ мкм та середнє значення об'єму ядра (ОЯ) ККЗ – $336,23 \pm 1,05$ мкм³. Кортикостероцити пучкової зони утворюють прямі тяжі. СР КПЗ – $19,93 \pm 0,631$ мкм та середнє значення ОЯ КПЗ – $427,37 \pm 1,07$ мкм³.

КСЗ мають менші розміри, порівняно з КПЗ, СР КСЗ – $13,63 \pm 0,472$ мкм та середнє значення ОЯ КСЗ – $174,57 \pm 1,27$ мкм³. Клітини утворюють тяжі, що йдуть у різних напрямках. У мозковій речовині СР ХК склав $18,42 \pm 0,497$ мкм та середнє значення ОЯ ХК – $420,82 \pm 1,52$ мкм³.

Під час морфометричного дослідження КР та МР було визначено малий і великий діаметри ядер ендокриноцитів та кількість клітин у досліджуваних ділян-

ках середньою площею $36422,511 \pm 2082,09$ мкм². За допомогою кількості клітин у ділянках даної площі визначали щільність зон КР та МР, тобто перевагу клітинного компонента над стромальним чи навпаки. Малий і великий діаметри вимірювались з метою підрахунку ОЯ клітин. Показник ОЯККЗ, ОЯКПЗ, ОЯКСЗ та об'єму ядер ХК (ОЯХК) розраховувався за формулою об'єму еліпсоїда [16, 18, 20]:

$$V = \pi/6 \times D \cdot d^2,$$

де V – об'єм ядра, d – довжина малого діаметра ядра, D – довжина великого діаметра ядра.

Зміна значень СР ККЗ, СР КПЗ, СР КСЗ та середнього значення ОЯККЗ, ОЯКПЗ та ОЯКСЗ у дослідженні терміни відображені у таблиці 1.

У результаті проведеної статистичної обробки, виявлено, що у 2 групі відбулося достовірне збільшення СР ККЗ на 51% та ОЯККЗ на 8%, порівняно з інтактною групою. У 3 групі СРККЗ та ОЯККЗ збільшились на 39% та 52% відповідно, порівняно з показниками 2 групи. Значне зменшення базофілії цитоплазми ККЗ у 3 групі, порівняно з ККЗ у 2 групі, свідчить про пригнічення білковсинтетичної активності клітин та активізацію секреторних процесів (Рис.1).

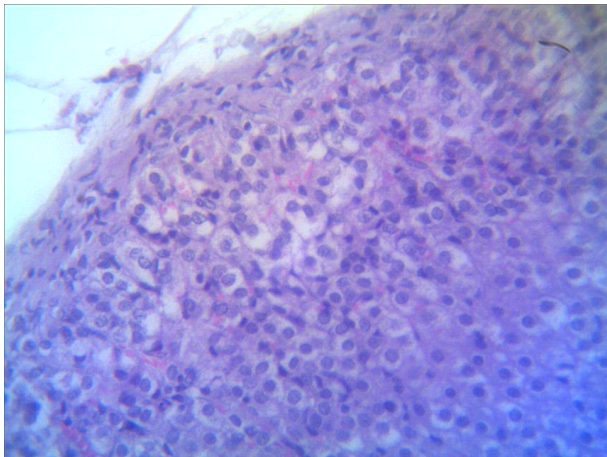


Рис. 1. Реактивні зміни ККЗ та КПЗ на 6 місяць корекції центральної депривації тестостерону, 1-клубочкова зона, 2-пучкова зона. Забарвлення: гематоксилін-еозин. Збільшення: $\times 400$.

СРКПЗ збільшився у 2 групі на 48%, а у 3 групі на 55%, порівняно з показниками інтактної групи. Суттєвої зміни даного показнику у 3 групі порівняно з 2 групою не спостерігалось. Тоді, як ОЯКПЗ у 3 групі збільшився на 26% та 49%, порівняно з даним показником інтактної групи та 2 групи відповідно. На гістологічних препаратах 3 групи у пучковій зоні переважають темні спонгіоцити, які мають базофільну цитоплазму. Дане явище вказує на підвищення білковсинтетичної активності КПЗ під час корекції тестостеронової блокади кверцетином.

Під час дослідження сітчастої зони, у 2 та 3 групах було виявлено збільшення ОЯКСЗ на 53% та 59% відповідно, порівняно з показниками інтактної групи. СРКСЗ у 2 групі збільшився на 65%, порівняно з інтактною групою. У 3 групі даний показник зменшився на 9% та 45%, порівняно з інтактною та 2 групою відповідно. Морфологічно у 2 групі у КСЗ базофільність цитоплазми відсутня, тоді як у 3 групі базофільність цитоплазми відновлюються та клітини набувають вигляду кортикостероцитів інтактної групи. Дане явище свідчить про відновлення синтетичної активності на тлі введення кверцетину (Рис.2).

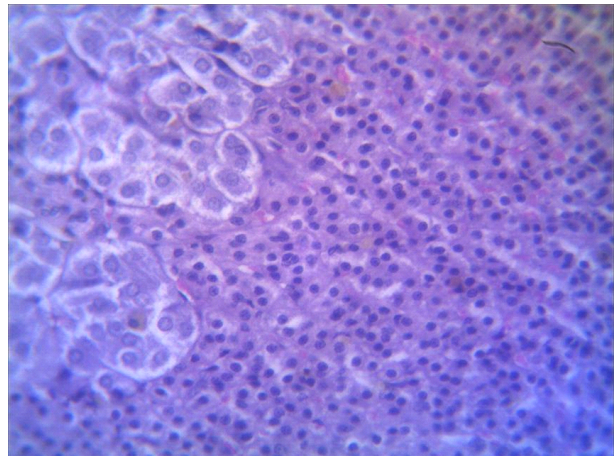


Рис. 2. Реактивні зміни КСЗ та мозкової речовини на 6 місяць корекції центральної депривації тестостерону, 1-сітчаста зона, 2-мозкова речовина. Забарвлення: гематоксилін-еозин. Збільшення: $\times 400$.

СРХК на 6 місяць експерименту у другій групі – $17,46 \pm 1,66$ мкм та ОЯХК склав $889,68 \pm 3,24$ мкм³. СРХК на 6 місяць експерименту у третій групі – $15,07 \pm 1,37$ мкм, ОЯХК склав $589,11 \pm 1,56$ мкм³. Порівнявши дані показники з показниками інтактної групи, було виявлено зменшення СРХК у 2 групі на 5% і у 3 групі на 18%. Також було виявлено зменшення СРХК у 3 групі на 13%, порівняно з 2 групою. Тоді, як ОЯХК у 2 та 3 групах збільшився на 110% та 39% відповідно, порівняно з показниками інтактної групи. У 3 групі ОЯХК зменшився на 34%, порівняно з 2 групою. Також у мозковій речовині 3 групи спостерігається збільшення кількості хромафільних клітин з бізофільною цитоплазмою, порівняно будовою мозкової речовини 2 групи.

Порівнюючи показник щільності зон кіркової речовини виявлено значне збільшення кількості клітин у клубочковій (48%), пучковій (77%) та сітчастій (55%) зонах надниркових залоз 2 групи, порівняно з показниками інтактної групи, що свідчить на реактивність клітинного компонента під час тестостеронової блокади. У 3 групі, порівняно з 2 групою, у КЗ щільність зменшилась на 15%, у ПЗ щільність збільшилась на 13% та СЗ без суттєвих змін. Реактивність клітинного компонента мозкової речовини значно зростала як у 2 групі (на 107%), порівняно з інтактною групою, так і у 3 групі (110%), порівняно з 2 групою (Рис.3).

Висновки

1. Корекція центральної депривації тестостерону на 6 місяць експерименту призводить до зниження синтетичної активності кортикостероцитів клубочкової зони та посиленням білковсинтетичної функції клітин пучкової зони.

2. Достовірне зменшення середнього розміру кортикостероцитів сітчастої зони та відновлення базофілії цитоплазми на 6 місяць корекції доводить позитивний вплив кверцетину на синтетичну активність даних клітин.

3. Зменшення середнього розміру, об'єму ядер хромафільних мозкових ендокриноцитів та збільшення їх кількості під час корекції хімічної кастрації на 6 місяць експерименту підтверджує суттєвий позитивний вплив кверцетину.

4. Виявлена кореляційна залежність між змінами клітин клубочкової, пучкової і сітчастої зон кіркової

речовини та мозкової речовини надниркових залоз білих щурів на тлі хімічної кастрації та її корекції свідчить про залучення у процес не тільки гіпоталамо-гіпофіззалежних ендокринних органів, а також органів симпатoadреналової системи.

Література

- Horbenko NI, Borikov Olu, Ivanova OV, Kiprych TV, Taran KV, Hoptsi TI, et al. Zalezni vid stati osoblyvosti oksydatyvnoho stresu v sertsii shchuriv iz tsukrovym diabetom 2-ho typu. Ukr. Biochem. J. 2021;93(3):75-83. doi: <https://doi.org/10.15407/ubj93.03.075>.
- Kalynska L, Kovzun O. Vplyv dapahiflozynu na aktyvnist anhiotenzyn-peretvorivuiuchoho fermentu v strukturakh hipotalamo-hipofizarno- adrenokortykanoi systemy ta funktsiiu kory nadnyrkovykh zaloz u shchuriv iz tsukrovym diabetom 2-ho typu. Endocrinology. 2021;26(4):357-65. <https://doi.org/10.31793/1680-1466.2021.26-4.357>.
- Kulbitska VV, Nebesna ZM, Shuturma OI, Trach Rosolovska SV. Histolohichni zminy nadnyrkovykh zaloz v dynamitsi pislia eksperymentalnoi termichnoi travmy. Visnyk problem biolohii i medytsyny. 2021;1(159):220-224. <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2021-1-159-220-224>.
- Labunets IF. Vikovi zminy tsyrkadiannykh rytmiv endokrynnoi funktsii tymusa ta hliukokortykoidnoi funktsii nadnyrkovykh zaloz u tvaryn ta liudyny: znachennia faktoriv epifiza. Klinichna ta eksperymentalna patolohiia. 2018; 17(3(2)):162-7.
- Lukashenia OS. Uchast systemy heneratsii oksydu azotu, proteinkinaznykh system ta yadernykh transkryptsiynykh faktoriv v rehuliatcii funktsii kory nadnyrkovykh zaloz [dysertatsiia]. Kyiv: Instytut endokrynolohii ta obminu rechovyim im. V. P. Komisarenka Natsionalnoi akademii medychnykh nauk Ukrainy; 2018. 139 s.]
- Lutsyk SA, Strus ChI, Yashchenko AM. Lektynova histokhimiia ta morfometrychna kharakterystyka nadnyrkovykh zaloz potomstva shchuriv, shcho rozvyvalosia za umov dysbalansu tyroidnykh hormoniv materynskoho orhanizmu. Morphologia. 2018;12(2):30-39. DOI: <http://10.26641/1997-9665.2018.2.30-39>.
- Reznikov OH, Lymanieva AA. Zminy perekysnoho oksylennia lipidiv u reproduktyvnykh orhanakh samtsiv shchuriv vnaslidok transplantsentarnoi dii khimichnykh endokrynnykh dyzraptoriv. Zhurnal NAMN Ukrainy. 2021;27(1):12-17. DOI: [10.37621/JNAMSU-2021-1-8](https://doi.org/10.37621/JNAMSU-2021-1-8).
- Stetsuk YeV, Akimov OIe, Vilkhova OV, Yelinska AM, Mishchenko AV, Skotarenko TA. Koreliatsiini spivvidnoshennia ekspresii retseptora CD68 ta aktyvnosti markerykh fermentiv poliaryzatsii makrofahiv v simianyakh shchuriv pry tryvalii blokadi syntezu liuteinizuiuchoho hormonu tryptorelinom. Aktualni problemy suchasnoi medytsyny. 2021;21(4(76)):153-7.
- Bordanaba-Florit G, Liempod SV, Cabrera D, Royo F, Falcón-Pérez JM. Simultaneous quantification of steroid hormones using hPLC-MS in endocrine tissues of male rats and human samples. Metabolites. 2022;12(8). doi:10.3390/metabo12080714.
- Chekalina N, Shut S, Trybrat T, Burmak Yu, Petrov Ye, Manusha Y et al. Effect of quercetin on parameters of central hemodynamics and myocardial ischemia in patients with stable coronary heart disease. Wiadomosci Lekarskie. 2017; 70(4).
- Chekalina N, Kazakov Yu, Mamontova T, Vesnina L, Kaidashev I. Resveratrol more effectively than quercetin reduces endothelium degeneration and level of necrosis factor α in patients with coronary artery disease. Wiadomosci Lekarskie. 2016; 69(3).
- Kulbitska VV, Nebesna ZM, Kramar SB, Hetmaniuk IB. Submicroscopic changes of the hemocapillaries in the adrenal gland cortex in dynamics after experimental thermal injury. World of Medicine and Biology. 2021;4(78):224-28 DOI:10.26724/2079-8334-2021-4-78-224-228.
- Monteiro-Fernandes D, Sousa N, Almeida OFX, Sotiropoulos I. Sex hormone depletion augments glucocorticoid induction of tau hyperphosphorylation in male rat brain. Neuroscience. 2021;454:140-50. doi:10.1016/j.neuroscience.2020.05.049.
- Newton CL, Riekert C, Millar RP. Gonadotropin-releasing hormone analog therapeutics. Minerva Ginecol. 2018 Oct;70(5):497-515. doi: 10.23736/S0026-4784.18.04316-2.
- Polat S, Caner A. Transgenerational impact of topical steroid application on superoxide dismutase activities of hypothalamus-pituitary-adrenal axis in rats. Canadian Journal of Physiology and Pharmacology. 2022;100(5):386-92. doi:10.1139/cjpp-2021-0493.
- Polyvyana OA., Shepitko VI., Stetsuk YeV., Akimov OYe., Yakushko OS., Voloshyna OV. Morphological changes and oxidative homeostasis in the liver tissues during long central deprivation of luteinizing hormone synthesis by triptorelin. The Medical and Ecological Problems. 2021;25(5-6): 39-42. DOI <https://doi.org/10.31718/mep.2021.25.5-6.10>
- Rud MV, Shepitko VI, Stetsuk YeV, Akimov OYe. Morphological changes in rat liver structure during central deprivation of luteinizing hormone synthesis at 365th day of experiment. Visnyk problem biolohii i medytsyny. 2022;2(2(165)): 151-5. DOI [10.29254/2077-4214-2022-2-2-165-151-155](https://doi.org/10.29254/2077-4214-2022-2-2-165-151-155).
- Rud MV, Stetsuk YeV, Shepitko VI, Vilhova OV. The influence of quercetin on biochemical changes in rat liver tissue on the background of central deprivation of luteinizing hormone synthesis. Abstract book of the 22nd EAA Congress / 15th ISGA Congress 5th International Conference of Evolutionary Medicine, Vilnius, Lithuania, August 24–27, 2022. – Vilnius, 2022. – P. 199.
- Tzoupis H, Nteli A, Androutsou ME, Tselios T. Gonadotropin-Releasing Hormone and GnRH Receptor: Structure, Function and Drug Development. Curr Med Chem. 2020;27(36):6136-58. doi: [10.2174/0929867326666190712165444](https://doi.org/10.2174/0929867326666190712165444).
- Voroshilova T.A, Shepitko VI, Stetsuk YeV. Changes in nitric oxide production and development of oxidative stress in rats heart during prolonged triptorelin-induced central deprivation of luteinizing hormone synthesis. World of Medicine and Biology. 2022;1(79): 179-183. DOI [10.26724/2079-8334-2022-1-79-179-183](https://doi.org/10.26724/2079-8334-2022-1-79-179-183).

ORCID та внесок авторів:

Скотаренко Т.А. <https://orcid.org/0000-0002-3467-8990>^{ABCDEF}

Конфлікт інтересів:

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

A – концепція та дизайн дослідження; **B** – збір даних; **C** – аналіз та інтерпретація даних; **D** – написання статті; **E** – редагування статті; **F** – остаточне затвердження статті.

Матеріал надійшов до редакції 28.03.2023 р.