

Національний фармацевтичний університет
Міністерство охорони здоров'я України

Національний фармацевтичний університет
Міністерство охорони здоров'я України

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

Волохов Ігор Вікторович

УДК 613.84:615.25:618.2

ДИСЕРТАЦІЯ

**Експериментальне дослідження фармацевтичної композиції на основі
лівокарнітину для корекції наслідків фетоплацентарної недостатності**

226 – Фармація, промислова фармація

22 – Охорона здоров'я

Подається на здобуття ступеня доктора філософії

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

І. В. Волохов

Науковий керівник: Рибак Вікторія Анатоліївна, доктор біологічних наук, професор

Харків – 2026

АНОТАЦІЯ

Волохов І. В. Експериментальне дослідження фармацевтичної композиції на основі лівокарнітину для корекції наслідків фетоплацентарної недостатності. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація» (22 – Охорона здоров'я). – Національний фармацевтичний університет, МОЗ України, Харків, 2026.

Дисертація демонструє результати наукових досліджень фармакологічної активності фармацевтичної композиції на основі лівокарнітину (ФКЛ) як потенційного гравідопротекторного засобу для корекції наслідків фетоплацентарної недостатності (ФПН).

Проблема ФПН, в основі якої лежать порушення компенсаторно-приспосувальних механізмів, є актуальною, оскільки ця патологія ускладнює перебіг вагітності у кожної третьої жінки та негативно впливає на її плід, а також може призводити до перинатальної смертності та виникнення певних патологічних процесів як у матері, так і в її нащадка. Несприятливим чинником навколишнього середовища є пасивне тютюнопаління (ПТ), яке залишається достатньо поширеним явищем серед вагітних. Внаслідок дії нікотину виникає ФПН, зменшується активність матково-плацентарного кровообігу, що призводить до гіпоксії плода, яка є патогенетичною основою порушень внутрішньоутробного розвитку та формування підвищеного ризику різноманітних захворювань. Тому, для вирішення вищезазначеної проблеми створена ФКЛ з теоретично обґрунтованими, вираженими антигіпоксичними та антиоксидантними властивостями і гравідопротекторною дією, яка б впливала на основні ланки патогенезу гіпоксії, обумовленої ФПН.

У дисертаційній роботі вперше отримані результати скринінгових дослідженнях, що засвідчили наявність вираженої антигіпоксичної активності ФКЛ в дозі 25 мг/кг, яка становить 31,56 % на моделі гострої нормобаричної гіпоксії з гіперкапнією та 41,35 % на моделі гострої гемічної гіпоксії, що майже відповідає активності препарату порівняння мексикор у дозі 16 мг/кг – 31,95 % і 33,74 %.

Також вперше встановлено виражену антиоксидантну активність ФКЛ в дозі 25 мг/кг на моделі хронічного гепатиту, індукованого тетрахлорметаном, яка характеризується суттєвим зниженням інтенсивності процесів перекисного окиснення ліпідів та модуляцією системи антиоксидантного захисту, а також наближається до рівня активності препарату порівняння біциклол в дозі 9 мг/кг. Антиоксидантна дія ФКЛ підтверджується менш вираженим підвищенням дієнових кон'югатів на 64,86 %, а триєнових кон'югатів та активних продуктів, що реагують з тіобарбітуровою кислотою – майже на 56,00 % у сироватці крові, порівняно з негативним контролем. Під дією ФКЛ відбувалося зниження процесів ліпопероксидації у гомогенаті печінки, про що свідчить менш виражене підвищення дієнових і триєнових кон'югатів (близько 80,00 %), а також активних продуктів, що реагують з тіобарбітуровою кислотою на 47,75 % порівняно з негативним контролем. Завдяки застосуванню ФКЛ зафіксовано менш виражене зниження в сироватці крові відновленого глутатіону на 51,87 % і антиоксидантних ферментів: супероксиддисмутази на 27,27 % і каталази на 16,93 %, порівняно з негативним контролем. У гомогенаті печінки тварин із хронічним гепатитом, яким вводили ФКЛ, ці показники теж характеризувалися менш вираженим зниженням відновленого глутатіону на 70,29 %, супероксиддисмутази на 25,53 % і каталази на 29,14 % порівняно з групою негативного контролю.

Результати скринінгових досліджень антигіпоксичної та антиоксидантної активності обумовили подальше поглиблене вивчення ФКЛ в дозі 25 мг/кг при патологічних станах, що асоційовані із гіпоксією та порушенням прооксидантно-антиоксидантного балансу, зокрема при ФПН.

Оскільки важливим є створення безпечних лікарських засобів, які мають мінімальні ризики для організму, проведено вивчення гострої токсичності ФКЛ в дозі 5000 мг/кг при внутрішньошлунковому введенні з метою встановлення класу токсичності та оцінювання картини інтоксикації у щурів обох статей протягом 14 діб. Визначено, що ФКЛ належить до V класу токсичності – практично нетоксичні речовини за класифікацією Loomis T. A. та Hayes A. W.

Головним в індивідуалізованому підході раціональної фармакотерапії, з метою констатації достатніх позитивних ефектів за наявності мінімальних ризиків, є встановлення середньоєфективної дози. Ефективна доза ФКЛ, що визначалася на моделі помірної гемічної гіпоксії за антигіпоксичною активністю у вагітних інтактних щурів, становить 25 мг/кг. ФКЛ в дозі 25 мг/кг проявила виражену антигіпоксичну дію щодо впливу на гематологічні показники (метгемоглобін, гемоглобін, еритроцити та гематокритне число), значення яких свідчили про динаміку відновлення кисневотранспортної функції, майже до рівня препарату порівняння триметазидин в ізоєфективній дозі 5,5 мг/кг.

Антигіпоксична дія ФКЛ в ефективній дозі 25 мг/кг у вагітних щурів на моделі помірної гемічної гіпоксії підтверджена гістоструктурними особливостями міокарда. Кардіопротекторна дія ФКЛ в ефективній дозі 25 мг/кг у вагітних щурів проявлялася зменшенням морфологічних ознак порушення гемодинаміки міокарда й змін структури стінок інтрамуральних артерій, порівняно з негативним контролем, та наближалася до дії референс-препарату триметазидин в ізоєфективній дозі 5,5 мг/кг.

На моделі ПТ у вагітних щурів групи негативного контролю проведена оцінка фетоплацентарного комплексу, встановлені структурно-функціональні зміни плаценти, щитоподібної залози та надниркових залоз, а також доведена можливість корекції цих змін ФКЛ в дозі 25 мг/кг.

Доведено гравідопротекторну дію ФКЛ в дозі 25 мг/кг у вагітних щурів із відтвореною моделлю ПТ, яка проявлялася зменшенням гістоморфологічних та гормональних ознак ФПН, порівняно з негативним контролем, а також забезпечувала протекторний вплив від наслідків ПТ та гіпоксії у вагітних щурів. Гравідопротекторна дія у щурів, які отримували ФКЛ в дозі 25 мг/кг та зазнавали дію ПТ, характеризувалася значним зменшенням вираженості негативних змін гістоструктури плаценти, що були зафіксовані у тварин групи негативного контролю, про що свідчать такі ознаки: збільшення ширини лабіринтного відділу, нормальна ширина децидуальної оболонки, відсутність розширення лакун переповнених кров'ю, достатня площа контакту фетальних та материнських судин,

відсутність ознак тромбозу в материнських лакунах, переважна кількість фетальних капілярів без ознак гемостазу з нормальним кровонаповненням й товщиною стінки. Застосування ФКЛ в дозі 25 мг/кг у вагітних щурів із відтвореною моделлю ПТ зменшувало ушкоджувальний вплив продуктів згоряння сигарет на плацентарний стероїдогенез, що проявлялося менш вираженим зниженням, порівняно з негативним контролем, рівня прогестерону на 22,47 % та естріолу вільного на 55,48 %.

При моделюванні ПТ, введення ФКЛ в дозі 25 мг/кг у вагітних щурів забезпечувало підтримку нормального функціонування фетоплацентарного комплексу, що підтверджувалося, порівняно з негативним контролем, удвічі меншими внутрішньоутробними втратами, менш вираженим зниженням концентрації плацентарного лактогену, а також наближенням маси плаценти до інтактної групи тварин.

Введення ФКЛ в дозі 25 мг/кг при моделюванні ПТ під час вагітності, сприяло збереженню нормальної гістоструктури щитоподібної залози, оскільки простежувалося домінування фолікулів середнього розміру, переважно кубічна форма тиреоцитів фолікулярного епітелію, чіткість контурів фолікула, збереження достатнього обсягу інтра- та інтерфолікулярного епітелію. ФКЛ в дозі 25 мг/кг на тлі моделювання ПТ запобігала надмірному зростанню тиреоїдних гормонів, що проявлялося менш вираженим підвищенням, порівняно з негативним контролем, рівня загального трийодтироніну на 19,30 %, загального тироксину на 15,63 % та вільного тироксину на 82,80 %.

У вагітних щурів за умов моделювання ПТ доведено стрес-протекторну дію ФКЛ в дозі 25 мг/кг, яка проявлялася зменшенням функціональної напруги надниркових залоз порівняно з негативним контролем, про що свідчать такі ознаки: достатня вакуолізація в цитоплазмі спонгіоцитів, наявність лише поодиноких ділянок з ознаками апоптозу адренкортикоцитів, зменшення розростання сполучнотканинних прошарків в стромі кіркової частини органу.

Важливим розділом цього дослідження є встановлення наслідків ФПН у нащадків зрілого віку (11 місяців), які зазнавали пренатальну дію ПТ, а також

обґрунтування застосування ФКЛ у вагітних матерів в дозі 25 мг/кг для мінімізації впливу негативних умов внутрішньоутробного середовища на сомато-ендокринний фенотип нащадків.

На тлі моделювання ПТ, введення ФКЛ в дозі 25 мг/кг вагітним щурам запобігало порушенню сомато-статевого розвитку їх нащадків.

Застосування ФКЛ в дозі 25 мг/кг на тлі ПТ під час вагітності знижувало вираженість негативних морфофункціональних змін в яєчниках нащадків та здійснювало протекторну дію щодо передчасного вікового зниження процесів овогенезу, оскільки спостерігалися певні позитивні мікроструктурні особливості: збільшення кількості усіх типів фолікулів та зрілих жовтих тіл, відсутність фолікулярних кіст, а також менша інтенсивність процесу атрезії фолікулів, порівняно з групою тварин негативного контролю. За умов моделювання ПТ під час вагітності і застосування ФКЛ в дозі 25 мг/кг встановлено збереження достатнього стероїдогенезу у нащадків жіночої статі, що підтверджувалося менш вираженим зниженням рівня естрадіолу на 50,00 % та прогестерону на 18,75 %. Введення ФКЛ в дозі 25 мг/кг при моделюванні ПТ під час вагітності зменшує ушкоджувальний вплив продуктів згоряння сигарет щодо формування достатнього пулу первинних фолікулів під час внутрішньоутробного розвитку та збереження оваріального резерву у нащадків, що проявляється, порівняно з тваринами негативного контролю, менш вираженим зниженням рівня антимюллерового гормону на 66,35 % і менш вираженим зростанням фолітропіну на 120,00 %.

Введення ФКЛ в дозі 25 мг/кг під час вагітності у матерів при моделюванні ПТ, сприяє збереженню репродуктивної функції їхніх нащадків у зрілому віці, що обумовлено майже нормальним гістологічним станом сім'яників й адекватним рівнем сперматогенезу. За умов моделювання ПТ під час вагітності і застосування ФКЛ в дозі 25 мг/кг встановлено збереження достатнього стероїдогенезу у нащадків чоловічої статі, що підтверджувалося менш вираженим зниженням рівня тестостерону на 21,61 %, а також спостерігалися позитивні мікроструктурні особливості сім'яників: повноцінна популяція сперматогенних клітин та нормальне розташування їх рядів, збільшення кількості каналців із зрілими сперматозоїдами,

наявність численних первинних та функціонально активних клітин Лейдіга, відсутність ознак набряку строми та її розширення в міжканальцевих просторах.

Доведено стрес-протекторну дію ФКЛ в дозі 25 мг/кг щодо надниркових залоз у щурів зрілого віку з відтвореною моделлю ПТ під час внутрішньоутробного розвитку, яка проявлялася зменшенням гістоморфологічних ознак функціонального напруження надниркових залоз порівняно з негативним контролем.

У нащадків, матері яких отримували ФКЛ в дозі 25 мг/кг за умов моделювання ПТ під час вагітності, підтверджено гепатопротекторну дію, оскільки спостерігалось: збереження розміру та форми гепатоцитів, нормальний вигляд структури та орієнтації печінкових балок, значне зменшення інтенсивності лімфоїдної інфільтрації, невеликі осередки просвітлення цитоплазми та незначний набряк гепатоцитів.

У нащадків зрілого віку, матері яких отримували ФКЛ в дозі 25 мг/кг при моделюванні ПТ під час вагітності, визначено нефропротекторну дію, яка проявлялася значним зменшенням вираженості негативних змін у гістоструктурі нирок, про що свідчить наявність лише невеликих осередків білкової дистрофії у вигляді поодиноких дрібних білкових циліндрів в просвітах звивистих канальців. Застосування ФК в дозі 25 мг/кг під час вагітності в умовах моделювання ПТ зменшує ушкоджувальний вплив продуктів згоряння сигарет на клубочки нирок нащадків, що проявлялося, порівняно із щурами, які зазнали впливу ПТ у внутрішньоутробному періоді, менш вираженим зниженням площі клубочка з капсулою Шумлянського-Боумена та діаметра приносячої артеріоли (майже на 18,00 %), а також менш вираженим збільшенням діаметра просвіту проксимальних канальців на 21,87 %.

За виразністю впливу на стан фетоплацентарного комплексу, а також на структурно-функціональні зміни внутрішніх органів матерів та їх нащадків, які зазнавали дію ПТ під час гестації, ФКЛ в дозі 25 мг/кг наближалася або перевищувала ефективність дії препарату порівняння кардонат у дозі 68 мг/кг.

Отже, проведене експериментальне дослідження обґрунтовує доцільність застосування ФКЛ в дозі 25 мг/кг з вираженими антигіпоксичними,

антиоксидантними та гравідопротекторними властивостями для корекції наслідків ФПН та внутрішньоутробної гіпоксії з метою попередження формування підвищеного ризику розвитку патологій ендокринної системи та коморбідних метаболічних порушень у матері та її плода.

Ключові слова: фетоплацентарна недостатність, пасивне тютюнопаління, гіпоксія, оксидативний стрес, вагітність, нащадки, фармацевтична композиція, лівокарнітин, гравідопротекторна дія, антигіпоксична активність, антиоксидантна дія.

Список публікацій здобувача:

1. Скринінгові дослідження антигіпоксичних властивостей фармацевтичної композиції на основі лівокарнітину для корекції наслідків фетоплацентарної недостатності / І. В. Волохов, В. А. Рибак, Л. Ю. Сергієнко, С. П. Кустова, Т. В. Матвєєва, Т. В. Бондаренко, М. О. Бойко. *Фармацевтичний часопис*. 2023. № 1. С. 50–57. URL: <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2023.1.13912> (*Особистий внесок здобувача* – аналіз літератури, проведення експерименту, збір матеріалу, статистичний аналіз, написання тексту, оформлення статті; Рибак В. А. – розробка ідеї дослідження, формування концепції та дизайну дослідження, редагування та затвердження; Сергієнко Л. Ю. – критичний аналіз та редагування; Кустова С. П., Матвєєва Т. В., Бойко М. О. – розробка складу та технології об'єкта дослідження; Бондаренко Т. В. – проведення експерименту).

2. Волохов І., Рибак В., Кустова С. Експериментальне визначення ефективної дози (ЕД₅₀) фармацевтичної композиції на основі лівокарнітину з потенційними антигіпоксичними властивостями. *Фітотерапія. Часопис*. 2024. № 1. С. 122–130. URL: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2024-1-122> (Scopus) (*Особистий внесок здобувача* – аналіз літератури, збір матеріалу, статистичний аналіз даних, написання тексту, оформлення статті; Рибак В. А. – концепція і дизайн дослідження, редагування; Кустова С. П. – розробка складу та технології об'єкта дослідження).

3. Гістоморфологічні дослідження міокарда під впливом фармацевтичної композиції на основі лівокарнітину на моделі помірної гемічної гіпоксії / І. Волохов, В. Рибак, С. Соколова, Л. Сергієнко, С. Кустова. *Фітотерапія. Часопис*. 2024. № 2. С. 125–136. URL: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2024-2-125> (Scopus) (*Особистий внесок здобувача* – аналіз літератури, проведення експерименту, збір матеріалу, написання тексту, оформлення статті; Рибак В. – концепція і дизайн дослідження, редагування; Соколова С. – проведення гістологічних досліджень, написання тексту; Сергієнко Л. – редагування та затвердження; Кустова С. – розробка складу та технології об'єкта дослідження).

4. Вплив фармацевтичної композиції на основі лівокарнітину на структурно-функціональні особливості плаценти щурів на моделі пасивного тютюнопаління / І. В. Волохов, В. А. Рибак, Л. Ю. Сергієнко, С. С. Соколова, С. П. Кустова. *Медичні перспективи*. 2024. № 4. С. 23–38. URL: <https://journals.uran.ua/index.php/2307-0404/article/view/319172> (Scopus) (*Особистий внесок здобувача* – дослідження, формальний аналіз, ресурси, візуалізація, написання – початковий проєкт; Рибак В. А. – концептуалізація, курація даних, адміністрування проєкту, редагування; Сергієнко Л. Ю. – концептуалізація, методологія, ресурси, критичний аналіз, затвердження; Соколова С. С. – дослідження, написання – початковий проєкт; Кустова С. П. – ресурси).

5. Гістоструктура нирок щурів, матері яких під час вагітності при пасивному тютюнопалінні отримували фармацевтичну композицію на основі лівокарнітину / І. В. Волохов, В. А. Рибак, Л. Ю. Сергієнко, С. С. Соколова, С. П. Кустова. *Одеський медичний журнал*. 2024. № 5. С. 9–16. URL: <https://journals.onmedu.od.ua/index.php/med/article/view/149> (Scopus) (*Особистий внесок здобувача* – забезпечення матеріалами, дослідження, обробка результатів, написання (підготовка первинної чернетки); Рибак В. А. – адміністрування проєкту, концептуалізація, затвердження; Сергієнко Л. Ю. – концептуалізація, забезпечення матеріалами, методологія, критичний аналіз, редагування; Соколова С. С. – дослідження, написання (підготовка первинної чернетки); Кустова С. П. – забезпечення матеріалами).

6. Дослідження впливу фармацевтичної композиції на основі лівокарнітину на структурно-функціональний стан щитоподібної залози вагітних щурів при пасивному курінні / І. В. Волохов, В. А. Рибак, Л. Ю. Сергієнко, С. С. Соколова, С. П. Кустова, М. О. Бойко. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2025. № 2. С. 34–44. URL: <https://ojs.tdmu.edu.ua/index.php/zdobutky-eks-med/article/view/15235> (*Особистий внесок здобувача* – аналіз літератури, проведення експерименту, збір матеріалу, статистичний аналіз, написання тексту; оформлення статті; Рибак В. А. – формування дизайну дослідження, редагування; Сергієнко Л. Ю. – розробка ідеї дослідження, формування концепції дослідження, критичний аналіз, редагування та затвердження; Соколова С. С. – проведення гістологічних досліджень, написання тексту; Кустова С. П. та Бойко М. О. – розробка складу та технології об'єкта дослідження).

7. Сергієнко Л. Ю., Соколова С. С., Геворкян А. Р., Бондаренко Т. В., Черевко Г. М., Толмачова Л. М., Волохов І. В., Селюкова Н. Ю. Спосіб моделювання фетоплацентарної недостатності за умов пасивного тютюнопаління вагітних: пат. 124864 Україна. № u201711019 ; заявл. 10.11.2017 ; опубл. 25.04.2018, Бюл. № 8. 9 с. URL: <https://sis.nipo.gov.ua/uk/search/detail/681577/> (*Особистий внесок здобувача* – проведення експериментальних досліджень).

8. Кустова С. П., Караченцев Ю. І., Сергієнко Л. Ю., Бойко М. О., Матвеева Т. В., Нікішина Л. Є., Черняєва О. І., Лукацька Л. Л., Геворкян А. Р., Камишан А. С., Перець О. В., Бондаренко Т. В., Волохов І. В. Фармацевтична композиція у вигляді сублінгвальних таблеток для профілактики негативного впливу на гормональний статус вагітних чинників різної етіології: пат. 143851 Україна. № u2020021113 ; заявл. 30.03.2020 ; опубл. 10.08.2020, Бюл. № 15. 6 с. URL: <https://sis.nipo.gov.ua/uk/search/detail/1447597/> (*Особистий внесок здобувача* – проведення експериментальних досліджень).

9. Сучасні підходи до лікування та профілактики фетоплацентарної недостатності / І. В. Волохов, В. А. Рибак, В. В. Король. *Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція* : тези доповідей

IV Науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю, м. Харків, 18 листопада 2021 р. X. : Вид-во НФаУ, 2021. С. 67–69.

10. Особливості фетоплацентарної недостатності у пацієнтів з серцево-судинними захворюваннями: фокус на тютюнопаління / І. В. Волохов, В. А. Рибак, В. В. Король. *Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації* : тези доповідей IV науково-практичної конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю, м. Харків, 19 травня 2022 р. X. : Вид-во НФаУ, 2022. С. 114–117.

11. Вплив пасивного тютюнопаління матерів під час вагітності на гістоморфологічні особливості печінки нащадків щурів / І. В. Волохов, В. А. Рибак, С. С. Соколова, В. В. Король. *Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації* : матеріали VI науково-практичної конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю, м. Харків, 16 травня 2024 р. X. : Вид-во НФаУ, 2024. С. 69–71.

12. Наслідки внутрішньоутробного впливу пасивного тютюнопаління для репродуктивної системи самиць-щурів у зрілому віці / І. В. Волохов, В. А. Рибак, Л. Ю. Сергієнко, С. С. Соколова. *Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації* : матеріали VII науково-практичної конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю, м. Харків, 15 травня 2025 р. X. : Вид-во НФаУ, 2025. С. 98–100.

ANNOTATION

Volokhov I. V. Experimental study of a pharmaceutical composition based on L-carnitine for the correction of the consequences of fetoplacental insufficiency. Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

Thesis for the degree of Doctor of Philosophy in specialty 226 «Pharmacy, Industrial pharmacy» (22 – Health care). – National University of Pharmacy, Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2026.

The thesis demonstrates the results of scientific studies of the pharmacological activity of a pharmaceutical composition based on L-carnitine (PCL) as a potential gravidoprotective drug for the correction of the effects of fetoplacental insufficiency (FPI).

The problem of FPI, which is based on disorders of compensatory and adaptive mechanisms, is relevant because this pathology complicates pregnancy in every third woman and negatively affects her fetus, and can lead to perinatal mortality and certain pathological processes in both the mother and her offspring. Another unfavorable environmental factor is passive smoking, which remains quite common among pregnant women. Nicotine causes FPI, decreases the activity of uteroplacental circulation, which leads to fetal hypoxia, which is the pathogenetic basis of fetal developmental disorders and the formation of an increased risk of various diseases. Therefore, to solve the above problem, we have developed a PCL with theoretically substantiated, pronounced antihypoxic and antioxidant properties and gravidoprotective effect, which would affect the main links in the pathogenesis of hypoxia caused by FPI.

For the first time, the results of screening studies were obtained in the dissertation, which showed the presence of a pronounced antihypoxic activity of PCL at a dose of 25 mg/kg, which is 31.56 % in the model of acute normobaric hypoxia with hypercapnia and 41.35 % in the model of acute hemic hypoxia, which almost corresponds to the activity of the reference drug Mexicor at a dose of 16 mg/kg – 31.95 % and 33.74 %.

Also, for the first time, a pronounced antioxidant activity of PCL at a dose of 25 mg/kg was found in a model of chronic hepatitis induced by tetrachloromethane, which is characterized by a significant decrease in the intensity of lipid peroxidation and modulation of the antioxidant defense system, and is approaching the level of activity of the reference drug Bicyclol at a dose of 9 mg/kg. The antioxidant effect of PCL is confirmed by a less pronounced increase in diene conjugates by 64.86 %, and triene conjugates and active products reacting with thiobarbituric acid – by almost 56.00 % in blood serum compared to the negative control. Under the action of PCL, lipoperoxidation processes in liver homogenate were reduced, as evidenced by a less pronounced increase in diene and triene conjugates (about 80.00 %), as well as active products reacting with thiobarbituric acid by 47.75 %, compared to the negative control. Due to the use of PCL, a less pronounced decrease in serum reduced glutathione by 51.87 % and antioxidant enzymes: superoxide dismutase by 27.27 % and catalase by 16.93 % was recorded compared to the negative control. In the liver homogenate of animals with chronic

hepatitis treated with PCL, these parameters were also characterized by a less pronounced decrease in reduced glutathione by 70.29 %, superoxide dismutase by 25.53 %, and catalase by 29.14 % compared to the negative control group.

The results of the screening studies of antihypoxic and antioxidant activity led to further in-depth study of PCL at a dose of 25 mg/kg in pathological conditions associated with hypoxia and impaired prooxidant-antioxidant balance, in particular in FPI.

Since it is important to create safe medicines that have minimal risks to the body, the acute toxicity of PCL was studied to determine the toxicity class and assess the pattern of intoxication in rats of both sexes under conditions of intragastric administration at a dose of 5000 mg/kg for 14 days. It was determined that the PCL belongs to the V class of toxicity – practically non-toxic substances according to the classification of Loomis T. A. and Hayes A. W.

The key to an individualized approach to rational pharmacotherapy, in order to establish sufficient positive effects with minimal risks, is the establishment of an average effective dose. The effective dose of the PCL, which was determined on the model of moderate hemic hypoxia by antihypoxic activity in pregnant intact rats, is 25 mg/kg. PCL at a dose of 25 mg/kg showed a pronounced antihypoxic effect on hematological parameters (methemoglobin, hemoglobin, red blood cells and hematocrit), the values of which indicated the dynamics of oxygen transport function recovery, almost to the level of the reference drug trimetazidine at an isoeffective dose of 5.5 mg/kg.

The antihypoxic effect of PCL at an effective dose of 25 mg/kg in pregnant rats on the model of moderate hemic hypoxia was confirmed by histological features of the myocardium. The cardioprotective effect of the PCL at an effective dose of 25 mg/kg in pregnant rats was manifested by a decrease in morphological signs of myocardial hemodynamics disorders and changes in the structure of intramural artery walls, compared with the negative control and was close to the effect of the reference drug trimetazidine at an isoeffective dose of 5.5 mg/kg.

On the model of passive smoking in pregnant rats of the negative control group, the fetoplacental complex was evaluated, structural and functional changes in the placenta,

thyroid gland and adrenal glands were established, and the possibility of correcting these changes with PCL at a dose of 25 mg/kg was proved.

The gravidoprotective effect of the PCL at a dose of 25 mg/kg in pregnant rats with a reproduced model of passive smoking was proved, which was manifested by a decrease in histomorphological and hormonal signs of FPI compared to the negative control, and also provided a protective effect against the effects of passive smoking and hypoxia in pregnant rats. The gravidoprotective effect in rats treated with a PCL and exposed to passive smoking was manifested by a significant decrease in the severity of negative changes in the placental histological structure, which were recorded in animals of the negative control group, as evidenced by the following signs: increased width of the labyrinthine section, normal width of the decidual membrane, no expansion of blood-filled lacunae, sufficient contact area between fetal and maternal vessels, no signs of thrombosis in maternal lacunae, the predominant number of fetal capillaries without signs of hemostasis with normal blood filling and wall thickness. The use of a PCL at a dose of 25 mg/kg in pregnant rats with a reproduced model of passive smoking reduces the damaging effect of cigarette combustion products on placental steroidogenesis. This was manifested by a less pronounced decrease in progesterone levels by 22.47 % and free estriol by 55.48 % compared to the negative control.

In the modeling of passive smoking, the administration of PCL at a dose of 25 mg/kg in pregnant rats ensured the maintenance of normal functioning of the fetoplacental complex, which was confirmed, compared to the negative control, by two times lower intrauterine losses, a less pronounced decrease in the concentration of placental lactogen, and an approach of placental weight to the intact group of animals.

The administration of PCL at a dose of 25 mg/kg in the model of passive smoking during pregnancy contributed to the preservation of normal histological structure of the thyroid gland, as the dominance of medium-sized follicles, predominantly cubic shape of thyrocytes of the follicular epithelium, clear contours of the follicle, and preservation of a sufficient volume of intra- and interfollicular epithelium were observed. Against the background of modeling passive smoking, PCL at a dose of 25 mg/kg prevented excessive growth of thyroid hormones, which was manifested by a less pronounced increase,

compared to the negative control, in the level of total triiodothyronine by 19.30 %, total thyroxine by 15.63 % and free thyroxine by 82.80 %.

In pregnant rats under conditions of passive smoking modeling, the stress-protective effect of PCL at a dose of 25 mg/kg was proved, which was manifested by a decrease in the functional stress of the adrenal glands compared to the negative control, as evidenced by the following signs: sufficient vacuolization in the cytoplasm of spongiocytes, the presence of only a few areas with signs of adrenocorticyte apoptosis, and a decrease in the growth of connective tissue layers in the stroma of the cortical part of the organ.

An important part of this study is to establish the consequences of FPI in offspring of mature age (11 months) exposed to prenatal passive smoking, as well as to substantiate the use of PCL in pregnant mothers at a dose of 25 mg/kg to minimize the impact of negative conditions of the intrauterine environment on the somato-endocrine phenotype of offspring.

Against the background of passive smoking modeling, the administration of PCL at a dose of 25 mg/kg to pregnant rats prevented the disruption of somato-sexual development of their offspring.

The use of PCL at a dose of 25 mg/kg against the background of passive smoking during pregnancy reduced the severity of negative morphological and functional changes in the ovaries of offspring and had a protective effect against premature age-related decline in ovogenesis, as certain positive microstructural features were observed: increased number of all types of follicles and mature corpus luteum, absence of follicular cysts, and lower intensity of follicular atresia compared to the negative control group. Under the conditions of modeling passive smoking during pregnancy and the use of PCL at a dose of 25 mg/kg, it was found that sufficient steroidogenesis was preserved in female offspring, which was confirmed by a less pronounced decrease in estradiol levels by 50.00 % and progesterone by 18.75 %. The administration of PCL at a dose of 25 mg/kg in the modeling of passive smoking during pregnancy reduces the damaging effect of cigarette combustion products on the formation of a sufficient pool of primary follicles during intrauterine development and preservation of the ovarian reserve in offspring, which is manifested, compared to negative control animals, by a less pronounced decrease

in the level of antimullerian hormone by 66.35% and a less pronounced increase in folitropin by 120.00%.

The administration of PCL at a dose of 25 mg/kg during pregnancy in mothers with modeling of passive smoking helps to preserve the reproductive function of their offspring in adulthood, which is due to the almost normal histological condition of the testes and an adequate level of spermatogenesis. Under the conditions of modeling passive smoking during pregnancy and the use of PCL at a dose of 25 mg/kg, it was found that sufficient steroidogenesis was preserved in male offspring, which was confirmed by a less pronounced decrease in testosterone levels by 21.61 %, and positive microstructural features of the testes were observed: a full population of spermatogenic cells and normal arrangement of their rows, an increase in the number of tubules with mature spermatozoa, the presence of numerous primary and functionally active Leydig cells, no signs of stromal edema and its expansion in the intertubular spaces.

The stress-protective effect of PCL at a dose of 25 mg/kg on the adrenal glands in mature rats with a reproduced model of passive smoking during intrauterine development was proved, which was manifested by a decrease in histomorphological signs of functional stress of the adrenal glands compared to the negative control.

The hepatoprotective effect was confirmed in offspring whose mothers received PCL at a dose of 25 mg/kg under conditions of modeling passive smoking during pregnancy, as the following was observed: preservation of the size and shape of hepatocytes, normal appearance of the structure and orientation of the liver beams, a significant decrease in the intensity of lymphatic infiltration, small foci of cytoplasmic lucency and slight edema of hepatocytes.

In adult offspring whose mothers received PCL at a dose of 25 mg/kg in the modeling of passive smoking during pregnancy, a nephroprotective effect was determined, which was manifested by a significant decrease in the severity of negative changes in the histological structure of the kidneys, as evidenced by the presence of only small foci of protein dystrophy in the form of single small protein cylinders in the lumen of convoluted tubules. The use of PCL at a dose of 25 mg/kg during pregnancy in the conditions of modeling passive tobacco smoking reduces the damaging effect of cigarette combustion

products on the renal glomeruli of offspring, which was manifested in comparison with rats, exposed to passive smoking in utero, by a less pronounced decrease in the area of the glomerulus with the Shumlansky-Bowman capsule and the diameter of the accessory arteriole (by almost 18.00 %), as well as a less pronounced increase in the diameter of the lumen of the proximal tubules by 21.87 %.

In terms of the severity of the effect on the state of the fetoplacental complex, as well as on structural and functional changes in the internal organs of mothers and their offspring exposed to passive smoking during gestation, the PCL at a dose of 25 mg/kg approached or exceeded the effectiveness of the comparison drug cardonate at a dose of 68 mg/kg.

Thus, the experimental study substantiates the feasibility of using PCL at a dose of 25 mg/kg with pronounced antihypoxic, antioxidant and gravidoprotective properties to correct the effects of FPI and intrauterine hypoxia in order to prevent the formation of an increased risk of developing endocrine pathologies and comorbid metabolic disorders in the mother and her fetus.

Key words: fetoplacental insufficiency, passive tobacco smoking, hypoxia, oxidative stress, pregnancy, offspring, pharmaceutical composition, L-carnitine, gravidoprotective effect, antihypoxic activity, antioxidant effect.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	21
ВСТУП	22
РОЗДІЛ 1 СУЧАСНІ АСПЕКТИ ПАТОФІЗІОЛОГІЇ ТА ФАРМАКОТЕРАПІЇ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	31
1.1 Фетоплацентарна недостатність та її вплив на функціональні системи організму матері та її плода	33
1.2 Підходи до фармакоterapiї фетоплацентарної недостатності ..	43
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	49
2.1 Характеристика об'єкта дослідження	49
2.2 Загальні відомості про препарати порівняння	52
2.3 Дизайн дослідження та опис експериментальних моделей	53
2.4 Опис методів дослідження	57
РОЗДІЛ 3 СКРИНІНГОВІ ДОСЛІДЖЕННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ КОМПОЗИЦІЇ НА ОСНОВІ ЛІВОКАРНІТИНУ	61
3.1 Встановлення антигіпоксичної активності фармацевтичної композиції на основі лівокарнітину на моделі гострої нормобаричної гіпоксії з гіперкапнією та гострої гемічної гіпоксії	61
3.2 Вивчення антиоксидантної активності фармацевтичної композиції на основі лівокарнітину на моделі хронічного гепатиту	63
РОЗДІЛ 4 ВИЗНАЧЕННЯ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ, ЕФЕКТИВНОЇ ДОЗИ (ЕД ₅₀) ТА КАРДІОПРОТЕКТОРНОЇ ДІЇ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ КОМПОЗИЦІЇ НА ОСНОВІ ЛІВОКАРНІТИНУ	72
4.1 Вивчення гострої токсичності фармацевтичної композиції на основі лівокарнітину	72

	4.2 Встановлення ефективної дози (ЕД ₅₀) фармацевтичної композиції на основі лівокарнітину на моделі помірної гемічної гіпоксії	73
	4.3 Визначення кардіопротекторної дії фармацевтичної композиції на основі лівокарнітину на моделі помірної гемічної гіпоксії	76
РОЗДІЛ 5	ЗАСТОСУВАННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ КОМПОЗИЦІЇ НА ОСНОВІ ЛІВОКАРНІТИНУ ДЛЯ КОРЕКЦІЇ НАСЛІДКІВ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ, ІНДУКОВАНОЇ ПАСИВНИМ ТЮТЮНОПАЛІННЯМ	81
	5.1 Дослідження впливу фармацевтичної композиції на основі лівокарнітину на гістофункціональні особливості плаценти щурів на моделі пасивного тютюнопаління	81
	5.2 Характеристика фетоплацентарного комплексу та показники розвитку плодів за умов моделювання пасивного тютюнопаління	89
	5.3 Вплив фармацевтичної композиції на основі лівокарнітину на структурно-функціональні особливості надниркових залоз вагітних щурів на тлі пасивного тютюнопаління	92
	5.4 Дослідження впливу фармацевтичної композиції на основі лівокарнітину на структурно-функціональний стан щитоподібної залози вагітних щурів при пасивному тютюнопалінні	95
РОЗДІЛ 6	ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ КОМПОЗИЦІЇ НА ОСНОВІ ЛІВОКАРНІТИНУ НА СТАН ВНУТРІШНІХ ОРГАНІВ НАЩАДКІВ МАТЕРІВ, ЯКІ ПІД ЧАС ВАГІТНОСТІ ЗАЗНАВАЛИ ДІЮ ПАСИВНОГО ТЮТЮНОПАЛІННЯ	102
	6.1 Встановлення впливу фармацевтичної композиції на основі лівокарнітину на перебіг сомато-статевого розвитку нащадків матерів, які зазнавали дію пасивного тютюнопаління під час гестації	102

6.2 Вивчення дії фармацевтичної композиції на основі лівокарнітину на стан репродуктивної системи нащадків, які під час внутрішньоутробного періоду зазнавали дію пасивного тютюнопаління	104
6.2.1 Вплив фармацевтичної композиції на структурно-функціональний стан яєчників у щурів зрілого віку, матері яких під час вагітності зазнавали впливу пасивного тютюнопаління	104
6.2.2 Вплив фармацевтичної композиції на репродуктивну систему самців зрілого віку, які у внутрішньоутробному періоді зазнавали дію пасивного тютюнопаління	109
6.3 Дослідження гістоморфологічних особливостей надниркових залоз у щурів зрілого віку, матері яких під час вагітності отримували фармацевтичну композицію на основі лівокарнітину при моделюванні пасивного тютюнопаління	115
6.4 Гістофункціональні особливості печінки у щурів, матері яких у гестаційному періоді отримували фармацевтичну композицію на основі лівокарнітину при моделюванні пасивного тютюнопаління	119
6.5 Гістоструктура нирок щурів, матері яких під час вагітності при пасивному тютюнопалінні отримували фармацевтичну композицію на основі лівокарнітину	122
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ	131
ВИСНОВКИ	166
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	170
ДОДАТКИ	226

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АМГ – антимюллерів гормон

ВР – внутрішньоутробний розвиток

ДФУ – Державна фармакопея України

ЕД₅₀ – середньоефективна доза

ЗВУР – затримка внутрішньоутробного розвитку

МАСХП – метаболічно асоційована стеатотична хвороба печінки

НЗ – надниркові залози

ПЗС – продукти згоряння сигарет

ПОЛ – перекисне окиснення ліпідів

ПТ – пасивне тютюнопаління

СОД – супероксиддисмутаза

ССЗ – серцево-судинні захворювання

Т/Е₂ – співвідношення тестостерону до естрадіолу

ТБК-АП – активні продукти, що реагують з тіобарбітуровою кислотою

ум. од. – умовні одиниці

ФКЛ – фармацевтична композиція на основі лівокарнітину

ФПН – фетоплацентарна недостатність

ФСГ – фолікулостимулюючий гормон

ЩЗ – щитоподібна залоза

11 β -HSD2 – 11 β -гідроксистероїддегідрогеназа 2 типу

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Наразі дуже важливим є збереження репродуктивного потенціалу населення та забезпечення оптимальних умов перебігу вагітності для зменшення ризику виникнення різноманітних захворювань у матері та її нащадка, які мають витоки із гестаційного періоду. Однією із важливих завдань фармакології є вирішення наукової проблеми, яка полягає у створенні нового вітчизняного гравідопротекторного засобу для фармакотерапії та корекції наслідків фетоплацентарної недостатності (ФПН).

Проблема ФПН, в основі якої лежать порушення компенсаторно-приспосувальних механізмів, є актуальною, оскільки ця патологія ускладнює перебіг вагітності у кожної третьої жінки та негативно впливає на її плід, а також може призводити до перинатальної смертності та виникнення певних патологічних процесів як у матері, так і в її нащадка [1]. Неприятливим чинником навколишнього середовища є пасивне тютюнопаління (ПТ), поширеність якого серед вагітних становить від 17 % до 94 % у різних країнах світу [2]. Метаболіти нікотину та продукти згоряння сигарет (ПЗС) завдають найбільшої шкоди вагітним та їхнім плодам, оскільки можуть проникати через плацентарний бар'єр [3].

Внаслідок дії нікотину виникає ФПН, зменшується активність матково-плацентарного кровообігу, що ініціює каскад молекулярних ефектів, які призводять до патологічних змін у плаценті з розвитком гіпоксії, тромбозу, запалення та дисфункції ендотеліальних клітин [4]. Патологічні зміни в плаценті та ускладнення гестації (пreekлампсія, передчасні пологи, затримка розвитку плода) формують високу ймовірність спонтанного аборту при наступних вагітностях та до восьми разів вищий ризик серцево-судинних захворювань (артеріальної гіпертензії, ішемічної хвороби серця, серцевої недостатності, атеросклерозу, інсульту) у матері як у ранньому післяпологовому періоді, так і протягом подальшого життя [5-7].

Через вазоконстрикторну дію ПЗС при ПТ посилюється гіпоксичний стан у плаценті, внаслідок чого у плода може виникати затримка внутрішньоутробного розвитку (ЗВУР), респіраторний дистрес-синдром, бронхолегенева дисплазія та

легенева гіпертензія [8, 9]. В свою чергу, несприятливі внутрішньоутробні умови, гіпоксемія та ЗВУР, збільшують ризик виникнення у дорослому віці серцево-судинних та цереброваскулярних хвороб, цукрового діабету [9, 10]. При ФПН у плода відбувається окислювальний стрес, запалення та зміни гемодинаміки, що призводить до підвищеного навантаження на серце через високий опір плацентарних судин, а це, прямо чи опосередковано впливає на розвиток серцево-судинної системи [11]. Тютюнопаління матерів під час вагітності індукує у плода метаболічні зміни внаслідок окислювального стресу, мітохондріальної дисфункції та запалення, що закладає основу для прискореного біологічного старіння, особливо репродуктивної системи, та більш раннього прояву патологій, які пов'язані із цим процесом [12].

Міжнародні тенденції щодо лікування ФПН передбачають мінімізацію медикаментозного навантаження вагітних, з метою нівелювання побічних ефектів і можливого токсичного впливу лікарських препаратів на плід. На сьогодні залишається відкритим питання щодо безпечної профілактики та зменшення наслідків ФПН завдяки застосуванню монотерапевтичного підходу. Представлена в науковій літературі інформація про вплив ПТ під час вагітності на плаценту та шляхи зменшення його негативних наслідків для матері та плода залишаються обмеженими [13]. Потребує розширення номенклатура безпечних лікарських засобів, які мають мінімальні ризики та виражену ефективність для функціональної системи «мати-плацента-плід», а також впливають на основні ланки патогенезу ФПН шляхом зменшення патологічного ступеня гіпоксичного стану та підтримки прооксидантно-антиоксидантного балансу.

Усе вищезазначене зумовлює доцільність експериментального обґрунтування застосування фармацевтичної композиції на основі лівокарнітину (ФКЛ) для корекції наслідків ФПН з метою попередження формування підвищеного ризику розвитку гестаційно детермінованих патологій органів ендокринної системи та коморбідних метаболічних порушень у нащадків. Проведення цього дослідження дозволить доповнити сучасні уявлення про витоки гестаційно обумовлених

патологій та створить підґрунтя для розробки нових профілактичних технологій задля покращення здоров'я нації.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами.

Експериментальні дослідження проведені в межах науково-дослідних робіт: «Вивчення наслідків впливу «пасивного тютюнопаління» матерів під час вагітності на сомато-ендокринний фенотип нащадків (експериментальне дослідження)» Державної установи «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського Національної академії медичних наук України» (ДУ «ІПЕП НАМН»), державний реєстраційний номер 0117U007187; «Фармакологічне вивчення біологічно активних речовин та лікарських засобів» Національного фармацевтичного університету, державний реєстраційний номер 0114U000956. У зазначених науково-дослідних роботах автор дисертації був співвиконавцем.

Мета і завдання дослідження. Метою дисертаційної роботи було експериментальне обґрунтування застосування ФКЛ для корекції наслідків ФПН, індукованої пасивним тютюнопалінням.

Для досягнення наведеної мети були заплановані такі завдання:

1. Провести скринінгові дослідження ФКЛ щодо визначення антигіпоксичної дії на моделі гострої нормобаричної гіпоксії з гіперкапнією та гострої гемічної гіпоксії, а також антиоксидантної активності на моделі хронічного гепатиту.

2. Оцінити безпечність ФКЛ шляхом вивчення гострої токсичності. Визначити ефективну дозу ФКЛ у вагітних інтактних щурів на моделі помірної гемічної гіпоксії за антигіпоксичною активністю.

3. Дослідити стан фетоплацентарного комплексу та структурно-функціональні зміни плаценти на моделі ПТ для встановлення ФПН. Визначити наслідки дисфункції плаценти в умовах моделювання ПТ для ендокринної системи матері та сомато-ендокринного фенотипу її нащадків.

4. Встановити гравідопротекторну дію ФКЛ на моделі ПТ під час вагітності.

5. З'ясувати протекторну дію ФКЛ щодо наслідків плацентарної дисфункції, викликані пасивним тютюнопалінням для тиреоїдної системи та надниркових залоз (НЗ) матерів наприкінці вагітності.

6. Визначити можливість попередження виникнення гестаційно детермінованих патологій внутрішніх органів у зрілому віці при застосуванні ФКЛ у вагітних матерів при ФПН, обумовленої пасивним тютюнопалінням і таким чином встановити нефропротекторні, гепатопротекторні, стрес-протекторні властивості та захисну дію щодо гонад у нащадків.

Об'єкт дослідження: ФПН та фармакологічна корекція її наслідків у матері та нащадків.

Предмет дослідження – вивчення фармакологічної активності ФКЛ, а саме встановлення гравідопротекторної дії, антигіпоксичних та антиоксидантних властивостей для мінімізації наслідків ФПН, викликаного пасивним тютюнопалінням, для матері та її плода.

Методи дослідження: фармакологічні (встановлення гравідопротекторної дії, антигіпоксичних та антиоксидантних властивостей), токсикологічні (вивчення гострої токсичності), патофізіологічні (моделювання гострої нормобаричної гіпоксії з гіперкапнією, гострої та помірної гемічної гіпоксії, хронічного гепатиту, ПТ), фізіологічні (визначення маси тіла та органів тварин), цитологічні (констатація першого дня вагітності за наявністю сперматозоїдів у вагінальних мазках, вивчення функціонального стану епідидимальних сперміїв), гістологічні (оцінка гістоструктури органів), імуноферментні та біохімічні (визначення рівня показників крові, які характеризують функціональний стан органів та систем), статистичні (встановлення статистично значущих відмінностей показників між експериментальними групами).

Наукова новизна отриманих результатів. У дисертаційній роботі розширені наукові дані щодо експериментального вирішення наукової проблеми фармакології, яка полягає у створенні нового вітчизняного гравідопротекторного засобу для фармакотерапії та корекції наслідків ФПН.

Вперше отримані результати скринінгових дослідженнях, що засвідчили наявність вираженої антигіпоксичної та антиоксидантної активності ФКЛ в дозі 25 мг/кг. Антигіпоксична активність ФКЛ становить 31,56 % на моделі гострої нормобаричної гіпоксії з гіперкапнією та 41,35 % на моделі гострої гемічної гіпоксії,

що майже відповідає активності препарату порівняння мексикор – 31,95 % і 33,74 %. Антиоксидантна активність ФКЛ на моделі хронічного гепатиту проявлялася суттєвим зниженням інтенсивності процесів перекисного окиснення ліпідів та модуляцією системи антиоксидантного захисту, а також наближалася до рівня активності препарату порівняння біциклор. Антиоксидантна дія ФКЛ підтверджувалася менш вираженим підвищенням дієнових кон'югатів на 64,86 %, а триєнових кон'югатів та активних продуктів, що реагують з тіобарбітуровою кислотою – майже на 56,00 % у сироватці крові, порівняно з негативним контролем. Під дією ФКЛ відбувалося зниження процесів ліпопероксидації у гомогенаті печінки, про що свідчить менш виражене підвищення дієнових і триєнових кон'югатів (близько 80,00 %), а також активних продуктів, що реагують з тіобарбітуровою кислотою на 47,75 %, порівняно з негативним контролем. Завдяки застосуванню ФКЛ зафіксовано менш виражене зниження в сироватці крові відновленого глутатіону на 51,87 % і антиоксидантних ферментів: супероксиддисмутази на 27,27 % і каталази на 16,93 %, порівняно з негативним контролем. У гомогенаті печінки тварин із хронічним гепатитом, яким вводили ФКЛ, ці показники теж характеризувалися менш вираженим зниженням відновленого глутатіону на 70,29 %, супероксиддисмутази на 25,53 % і каталази на 29,14 %, порівняно з групою негативного контролю.

Уточнені наукові дані щодо безпечності ФКЛ в дозі 5000 мг/кг при внутрішньошлунковому введенні; визначено, що ФКЛ належить до V класу токсичності – практично нетоксичні речовини за класифікацією Loomis T.A. та Hayes A.W.

На моделі помірної гемічної гіпоксії за антигіпоксичною активністю у вагітних інтактних щурів вперше визначена ефективна доза ФКЛ, яка становить 25 мг/кг.

Вперше шляхом експериментальних досліджень сформовані уявлення про патологічні зміни в тиреоїдній системі та НЗ вагітних матерів, обумовлені негативними умовами перебігу гестації, а також обґрунтовано застосування у вагітних щурів ФКЛ у дозі 25 мг/кг для нівелювання впливу плацентарної

дисфункції, викликаной пасивним тютюнопаління, на функціонування щитоподібної залози (ЩЗ) та наднирників під час вагітності.

Розширені наукові дані щодо ембріональних витоків порушень функціонування внутрішніх органів у нащадків зрілого віку та підтверджено ефективність введення вагітним щурам ФКЛ у дозі 25 мг/кг в умовах ФПН, обумовленої ПТ, з метою попередження формування підвищеного ризику виникнення різноманітних патологічних станів в подальшому житті.

Доведено доцільність застосування у вагітних щурів ФКЛ у дозі 25 мг/кг при ФПН, яка індукована ПТ, у якості гравідопротекторного засобу для мінімізації наслідків негативних умов гестації для матері та її нащадків.

Наукова новизна дисертаційної роботи підтверджена двома патентами України на корисну модель: № 124864 від 25.04.2018 року «Спосіб моделювання фетоплацентарної недостатності за умов пасивного тютюнопаління вагітних», № 143851 від 10.08.2020 року «Фармацевтична композиція у вигляді сублінгвальних таблеток для профілактики негативного впливу на гормональний статус вагітних чинників різної етіології».

Теоретичне і практичне значення отриманих результатів. Встановлено наслідки ФПН, обумовленої ПТ, для матері та її плода. Підкреслено важливість підтримки нормального перебігу вагітності. Отримані результати доводять ефективність та безпечність застосування ФКЛ в дозі 25 мг/кг з вираженими антигіпоксичними, антиоксидантними та гравідопротекторними властивостями для корекції наслідків ФПН та внутрішньоутробної гіпоксії з метою попередження формування підвищеного ризику розвитку гестаційно детермінованих патологій органів ендокринної системи та коморбідних метаболічних порушень у нащадків.

Результати дослідження обґрунтовують перспективність створення нового лікарського препарату у формі таблеток для застосування в медичній практиці при плацентарній дисфункції та створюють передумови для подальшого впровадження в промислове виробництво і медичну практику лікарів таких спеціалізацій: акушерство та гінекологія, неонатологія, ендокринологія, а також в освітній процес закладів вищої освіти медичного та фармацевтичного профілю.

Фрагменти дисертаційної роботи впроваджені у: науково-дослідну роботу кафедри хімії та фармації Ніжинського державного університету імені Миколи Гоголя (протокол № 3 від 19.10.2024 р.), науково-педагогічний процес кафедри фармакології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (протокол № 9 від 21.10.2024 р.), науково-дослідний процес відділу патоморфології та генетики ендокринних захворювань ДУ «ІПЕП НАМН», освітній процес кафедри фармакогнозії, фармакології та ботаніки Запорізького державного медико-фармацевтичного університету (протокол № 2 від 09.10.2024 р.), освітній процес кафедри фармакології, загальної та клінічної фармації Дніпровського державного медичного університету (протокол № 5 від 23.10.2024 р.).

Особистий внесок здобувача. Дисертаційне дослідження є самостійною завершеною науковою працею. Спільно з науковим керівником сформульовані тема, мета та завдання дисертаційної роботи. Здобувачем особисто проведено пошук наукової інформації за тематикою дослідження, проаналізовано та узагальнено сучасні літературні джерела з досліджуваної проблеми. Разом із д. мед. н., проф., провідним науковим співробітником відділу патоморфології та генетики ендокринних захворювань ДУ «ІПЕП НАМН» Сергієнко Л.Ю. визначені підходи щодо відтворення основної модельної патології – ПТ.

Розробка складу та технології об'єкта дослідження здійснювалася в секторі технології лікарських форм лабораторії аналітичних та фізико-хімічних досліджень ДУ «ІПЕП НАМН» під керівництвом старшого наукового співробітника, канд. фарм. наук Кустової С.П. Критерії оцінки якості ФКЛ визначено в лабораторії аналітичних та фізико-хімічних досліджень ДУ «ІПЕП НАМН» під керівництвом ст. наук. співроб., канд. хім. наук Нікішиної Л.Є.

Здобувачем особисто проведено моделювання усіх модельних патологій. Виготовлення гістологічних препаратів здійснювалося за консультативної допомоги канд. мед. наук, доц., завідувача патологоанатомічної лабораторії, лікаря-патологоанатома вищої категорії ДУ «ІПЕП НАМН» Соколової С.С. Оцінка гістоструктури внутрішніх органів проведена під керівництвом д. мед. н., проф.,

провідного наукового співробітника відділу патоморфології та генетики ендокринних захворювань ДУ «ШПЕП НАМН» Сергієнко Л.Ю.

Здобувач самостійно провів аналіз отриманих даних, їх систематизацію та статистичний аналіз. Інтерпретація результатів експериментальних досліджень також проведена особисто здобувачем. Разом із науковим керівником та д. мед. н., проф., провідним науковим співробітником відділу патоморфології та генетики ендокринних захворювань ДУ «ШПЕП НАМН» Сергієнко Л.Ю. проведено узагальнення отриманих результатів та сформульовані висновки.

Усі розділи дисертаційного дослідження написані власноруч. До змісту наукових робіт, які опубліковані у співавторстві з керівником та іншими дослідниками, спільно з якими здійснювалися експериментальні дослідження, здобувачем надані результати: аналізу літератури щодо тематики публікації, імуноферментних та біохімічних досліджень, статистичного аналізу, співставлення отриманих результатів із науковими джерелами. Самостійно здійснювалося оформлення публікацій. У наукових працях, які опубліковані із колегами, здобувачу належить фактичний матеріал та основний творчий доробок.

Апробація матеріалів дисертації. Основні результати дисертаційної роботи представлені та обговорені на наукових конференціях. Здобувачем оприлюднено результати експериментальних досліджень при проведенні таких науково-практичних заходів: IV та V науково-практична internet-конференція з міжнародною участю «Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція» (м. Харків, 18 листопада 2021 р. та 17 листопада 2022 р.); науково-практична конференція з онлайн-трансляцією «Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології» (Двадцять другі Данилевські читання, м. Харків, 9-10 березня 2023 р.); IV, VI та VII науково-практична конференція студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації» (м. Харків, 19 травня 2022 р., 16 травня 2024 р. та 15 травня 2025 р.).

Обсяг та структура дисертації. Дисертаційне дослідження викладено на 310 сторінках. Робота складається із анотації, вступу, 6 розділів (огляд літератури,

матеріали та методи дослідження, чотири розділи із експериментальними дослідженнями), аналізу та узагальнення отриманих результатів, загальних висновків, списку використаних джерел і 4 додатків. Обсяг основного тексту дисертації становить 166 сторінок друкованого тексту. Дисертацію проілюстровано 30 таблицями та 51 рисунком. Список використаних джерел включає 539 найменувань, з яких 22 посилань кирилицею та 517 латиницею.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ АСПЕКТИ ПАТОФІЗІОЛОГІЇ ТА ФАРМАКОТЕРАПІЇ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Нормальний початок та перебіг вагітності потребує кількох чітко контрольованих етапів, протягом яких відбувається запліднення яйцеклітини, преімплантаційний розвиток ембріона та його імплантація в стінку матки. Подальший розвиток плаценти забезпечує плід поживними речовинами, адекватну оксигенацію плода та виведення продуктів його життєдіяльності. Порушення формування та функціонування плаценти призводить до різноманітних патологічних процесів, які унеможливають оптимальні умови вагітності й сприяють ризику певних ускладнень у матері та нащадка, в тому числі у довгостроковій перспективі [14].

Плацента є життєво важливим тимчасовим органом, який розвивається у людини протягом перших трьох місяців вагітності та збільшується у розмірах разом з маткою задля росту плода. Плацента здійснює численні важливі функції, серед яких: забезпечення плода необхідними поживними речовинами та киснем; видалення продуктів життєдіяльності з кровообігу плода – вуглекислого газу, сечовини та креатиніну; продукція гормонів – хоріонічного гонадотропіну, плацентарного лактогену, естрогенів та прогестерону, які мають вирішальне значення для регуляції метаболізму матері та підготовки організму до пологів; захист плода від передачі певних материнських інфекційних патогенів; забезпечення імунотолерантності між материнським організмом та плодом [15-17].

Перша поява клітин майбутньої плаценти відбувається на стадії бластоцисти з утворенням трофектодерми на 5-6 день після запліднення у людини. Трофектодерма формує зовнішню оболонку бластоцисти, яка відмежовується від ембріобласта, що буде генерувати власне ембріон. Клітини, що походять з трофектодерми, в кінцевому підсумку дають початок усім типам клітин трофобласта майбутньої плаценти, за винятком одного. Клітини трофобласта переважають за кількістю і функціональним призначенням. Лише один тип клітин трофобласта – ендотеліальні

клітини судинної системи плодової частини плаценти, що формують алантоїс і пуповину, походять від клітин позаембріональної мезодерми та з'являються дещо пізніше у ембріобласті та епібласті при гастрляції [18, 19].

Окрім вищевказаних типів клітин, важливим у розвитку плаценти є тканина матки матері, в яку вбудовується бластоциста після імплантації. Для підтримки нормальної плацентації, ендометрій після імплантації утворює децидуальну оболонку, яка необхідна для росту і виживання ембріона [18].

Таким чином, для розвитку плаценти необхідна координація між трофобластичними клітинами і материнським ендометрієм [20].

Плацента описується як матково-плодова структура через те, що вона походить з материнських та ембріональних клітин. У людини та щура гемохоріальний тип плаценти, оскільки трофобласт проникає через епітелій матки, строму і стінки материнських артерій, щоб безпосередньо контактувати із кров'ю матері. У структурі плаценти виділяють материнську та плодову частини. Плацента прикріплена до стінки матки матері, а кров відводиться у міжворсинчастий простір зі спіральних артерій. Плід з'єднаний з плацентою пуповиною, яка об'єднує дві артерії та одну вену плода. Кровообіг потім поділяється на деревовидні структури, які називаються ворсинками хоріона. Ці ворсинчасті структури складаються з трьох різних клітинних шарів: синцитіотрофобласту, ворсинчастого цитотрофобласту та ендотеліальних клітин. Синцитіотрофобласт формується в результаті злиття цитотрофобластів. Цей шар клітин формує зовнішню частину ворсинок і безпосередньо контактує з материнською кров'ю, забезпечуючи трансплацентарний перехід поживних речовин і газів. Насичена киснем кров наповнює плаценту з маткових артерій, а дезоксигенована кров виходить з міжворсинчастого простору через маткові вени [21].

Плаценти ссавців функціонально конвергентні, проте між плацентою людини та щура є певні відмінності в морфології, особливостях інвазії трофобласта, гормональній активності. Це слід враховувати при екстраполяції даних, які отримані при вивченні експериментальних тварин, на людину [22, 23]. Дослідження плаценти щура залишається цінним для скринінгу токсичної дії, вивчення фармакодинаміки

та механізмів трансплацентарного транспорту активних фармацевтичних інгредієнтів [24-26].

1.1 Фетоплацентарна недостатність та її вплив на функціональні системи організму матері та її плода

Фетоплацентарна недостатність (ФПН) є клінічним синдромом, що має багатофакторну етіологію і зумовлений змінами морфофункціонального стану та адаптаційно-гомеостатичних реакцій плаценти. В результаті цих змін порушується плацентарний кровотік та ендокринна, метаболічна, транспортна й антиоксидантна функціональна здатність плаценти, що призводить до зниження транспорту кисню й поживних речовин, наслідком чого є порушення темпів росту і розвитку плода [27-29]. Гіпоксія плода, що виникає внаслідок дисфункції плаценти є основним фактором ризику антенатальної смертності та перинатальних наслідків, а також формування несприятливого фенотипу щодо виникнення багатьох патологічних процесів у майбутньому [30, 31].

Основні етіологічні фактори, які можуть призвести до розвитку ФПН, включають прееклампсію або інші гіпертензивні розлади у матері, куріння сигарет, вживання наркотичних речовин або алкоголю, різноманітні інфекції, попередня вагітність із зафіксованою затримкою росту плода, передчасні пологи [32, 33]. Розвиток ФПН може бути наслідком різних впливів та механізмів, що призводять до первинного порушення розвитку плаценти або вторинного пошкодження нормально сформованої плаценти [34]. У результаті аналізу літератури щодо етіології, механізмів розвитку та наслідків ФПН сформовано схему, яка представлена на рис. 1.1.

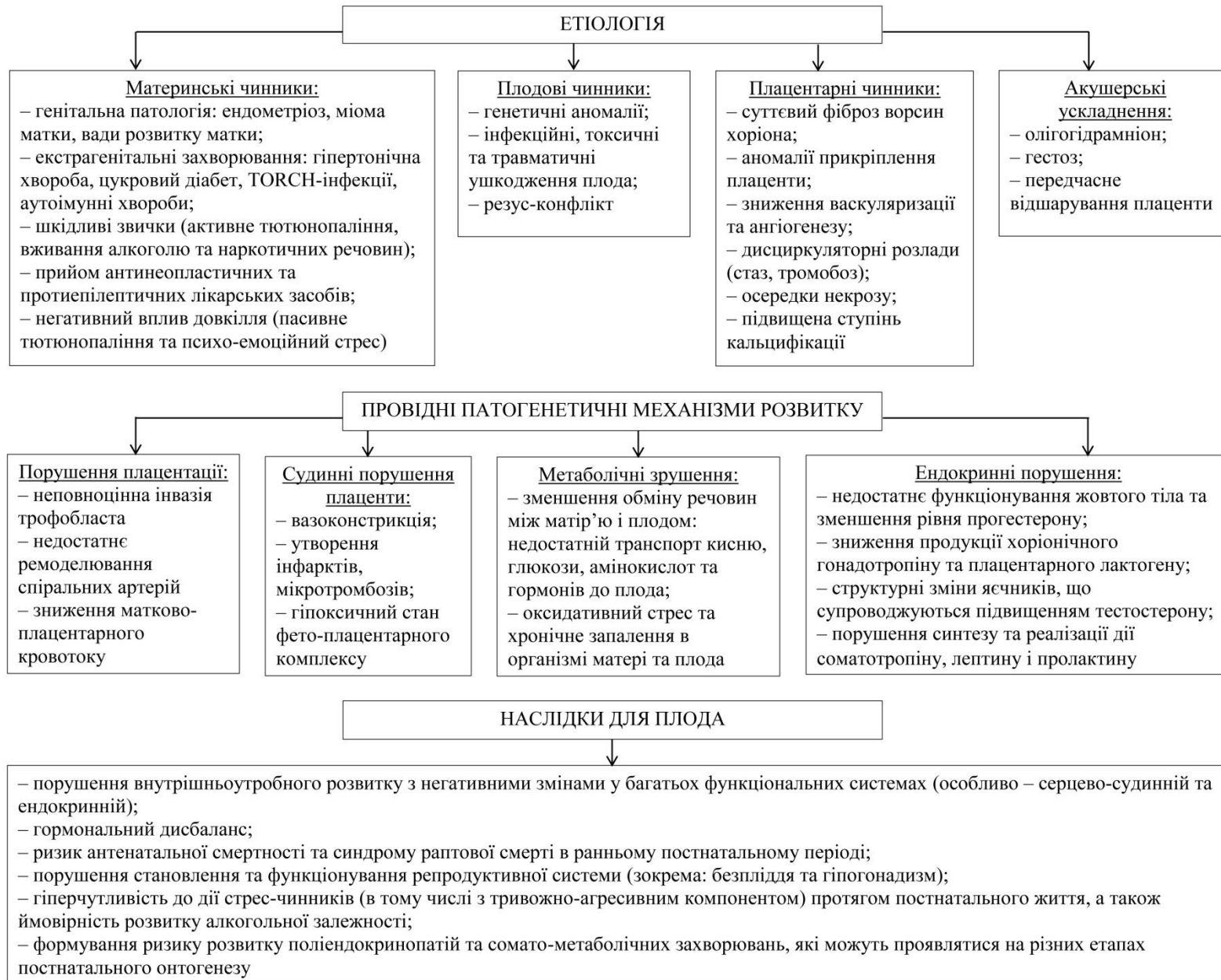


Рис. 1.1 Етіологія, провідні патогенетичні механізми розвитку та наслідки ФПН

Аномальний матково-плацентарний кровообіг є одним з основних детермінант ФПН. Розвиток матково-плацентарного кровообігу залежить від розширення дугоподібної й спіральної артерій матки та ремоделювання артеріального м'язового шару клітинами екстраторсинчастого трофобласту до внутрішньої третини міометрія. Невідповідність за часом між розширенням дугоподібної та спіральної артерій матки та інвазією ворсинок плаценти екстраторсинчастим трофобластом може призвести до невеликого проникнення останнього в стінки спіральних артерій, поганого розвитку ендovasкулярного трофобласта та надмірного апоптозу ворсинок плаценти, які можуть бути пошкоджені рецидивуючими ураженнями за типом ішемії/реперфузії, спричиненими потоком високого тиску та збільшеною кількістю активних форм кисню, що надходять з неремодельованих спіральних артерій [35-37]. Аномальна судинна перфузія плаценти також може призвести до порушення росту та ендокринної функції через підвищену експресію sVEGFR1 (soluble Vascular endothelial growth factor receptor 1 – розчинний рецептор 1 васкулоендотеліального фактора росту) та зниження рівня амінокислот, жирних кислот і дефіциту транспортерів глюкози, що призводить до порушення продукції та/або секреції ангіопоетинів 1 та 2, фактора росту судинного ендотелію, інсуліноподібних факторів росту, лептину, плацентарного фактора росту, плацентарного лактогену та хоріонічного гонадотропіну [38-42].

Вторинні ураження плаценти включають міжворсинчасті та парабазальні плацентарні тромби, гематоми, інфаркти з великим відкладенням фібрину та інфекції. Плацентарні тромби та інфаркти плаценти призводять до порушення материнського кровотоку та прогресуючого некрозу хоріонічних ворсинок [43-45].

Плацентарні інфекції призводять до розвитку вторинної ФПН. Так, цитомегаловірусна інфекція пов'язана з такими ураженнями плаценти, як аваскулярні ворсинки, кальцифікати, набряк та запалення. Запальне пошкодження плаценти, спричинене вірусом краснухи або блідою трепонемою, пов'язане з некротичним пошкодженням ендотеліальних клітин у капілярах та великих судинах плаценти [46-48]. Малярійна інфекція під час вагітності пов'язана з пошкодженням плаценти, що характеризується наявністю осередків некрозу в синцитії та

збільшенням кількості синцитіальних вузлів, а також потовщенням базальної мембрани синцитіотрофобласта та аномальним плацентарним васкулогенезом [49].

Токсичний вплив на плаценту, пов'язаний із застосуванням лікарських засобів під час вагітності, також є одним із потенційних факторів ураження плаценти. Серед них циклофосфамід, метаболіт якого акролеїн призводить до посилення оксидативного стресу [50]. Результати досліджень, отримані при доплерометрії з оцінки кровопостачання плаценти й матки у матерів, які курили сигарети під час вагітності, продемонстрували зниження хвиль швидкості кровотоку, що вказує на те, що вплив нікотину може призвести до зміни плацентарної судинної системи [32].

Отже, ФПН виникає внаслідок змін у процесах формування плаценти, зниженого матково-плацентарного кровотоку та недостатнього обміну поживними речовинами в плаценті, характерними ознаками яких є недостатня інвазія трофобласту та ремоделювання спіральних артерій, які також мають важливе значення для забезпечення адекватного кровотоку до плаценти. Порушення судинного ремоделювання призводить до хронічної гіпоксії та оксидативного стресу в плаценті, які і сприяють її структурно-функціональним змінам [13, 51]. Водночас гіпоксія під час вагітності може бути обумовлена вазоконстрикторною дією нікотину, анемією та кардіореспіраторними захворюваннями, в результаті чого знижується оксигенація плаценти та виникає гіпоксемія плода. Гестаційна гіпоксія пов'язана з підвищенням опору маткових артерій та дисфункцією плаценти, що формує ризик гіпертензії та дисфункції нирок у матері, а також сприяє затримці росту плода та програмуванню багатьох захворювань, які можуть проявлятися на будь-яких етапах онтогенезу [52].

У клінічній практиці для діагностики ФПН найбільше використовують ультрасонографію, кардіотокографію, функціональну магнітно-резонансну томографію, амніоскопію, а також оцінку гормонального статусу (передусім – визначення прогестерону, вільного естріолу, β -хоріонічного гонадотропіну, плацентарного лактогену) та деяких біохімічних показників [53]. Зважаючи на те, що при ФПН існує ризик передчасних пологів, проводиться встановлення довжини шийки матки, яке часто супроводжується визначенням концентрації у крові

асоційованого з вагітністю протеїну А, плацентарного фактора росту, а також фетального фібронектину в цервіковагінальному секреті [19]. Іноді після розродження проводиться патологоанатомічне дослідження плаценти з оцінкою імуногістохімічних маркерів з метою забезпечення спостереження за станом здоров'я дитини у майбутньому у разі оптимального перебігу ЗВУР, а також визначення біологічних шляхів, які можуть бути пов'язані з ФПН [53, 54]. Також моніторинг клінічних проявів та наслідків порушеної функції плаценти протягом вагітності є важливим компонентом антенатальної допомоги [55].

Витоки серцево-судинних захворювань (ССЗ) можуть формуватися в період вагітності. Особливості перебігу вагітності є важливим для розуміння чинників та причин розвитку захворювань у майбутньому. Анемія досить часто трапляється у вагітних, що негативно впливає на їхнє здоров'я та здоров'я плода, який розвивається в умовах гіпоксії. Унаслідок гіпоксії у вагітних щурів можуть виникати гіперкальцієурія та метаболічний ацидоз, який провокує вивільнення кальцію з кісток, формує підґрунтя остеопоротичних змін, цукрового діабету, нефролітіазу і прееклампсії; також характерне зменшення маси тіла внаслідок зниження споживання їжі [56, 57].

Протягом останніх десятиліть численні дослідження підтвердили наявність взаємозв'язку між ФПН та функціональним станом різних систем організму в дорослому віці [58]. Встановлено, що ФПН, навіть без супутньої стійкої артеріальної гіпертензії у плода, спричиняє зниження активності клітинного циклу та уповільнення процесів остаточної диференціації в кардіоміоцитах, що свідчить про формування менш зрілого міокарда з потенційно зниженою кількістю міоцитів [59-61]. ФПН зумовлює перебудову судинної стінки, зокрема підвищується артеріальна жорсткість через збільшення вмісту колагену або внаслідок перехідного розтягнення. У плодів спостерігалися підвищені концентрації колагену та еластину в сонних артеріях, а в пупкових артеріях збільшувалися сульфатовані глікозаміноглікани. Враховуючи, що жорсткість судин є ключовим фактором розвитку артеріальної гіпертензії, порушення метаболізму компонентів позаклітинного матриксу у нащадків може відігравати певну роль у формуванні

гіпертонічної хвороби в дорослому віці [62-64].

Повідомляється, що ФПН може програмувати порушення ниркової екскреції натрію, що асоціюється з розвитком артеріальної гіпертензії у нащадків. Дані експериментальних досліджень свідчать, що такі несприятливі умови призводять до зниження швидкості клубочкової фільтрації внаслідок зменшення капілярної поверхні у клубочках [65]. Інші дослідники встановили, що негативні впливи під час вагітності позначаються на стані підшлункової залози, зокрема проявляються зменшенням кількості β -клітин і зниженою васкуляризацією [66, 67]. Також були зафіксовані структурно-функціональні зміни легеневої тканини (респіраторний дистрес-синдром) і печінки [68, 69]. У ранньому постнатальному періоді у дітей, народжених від матерів з ФПН, спостерігалися дисплазії кульшових суглобів та порушення імунної регуляції [11, 70]. Вивчення довгострокових наслідків ФПН виявило широкий спектр порушень фізичного і когнітивного розвитку, а також підвищену соматичну та інфекційну захворюваність у новонароджених і дітей першого року життя, що сприяє підвищеному ризику розвитку таких хронічних хвороб, як артеріальна гіпертензія, цукровий діабет і метаболічний синдром [68]. У дітей, народжених від матерів з ФПН, спостерігаються структурні зміни мозку та порушення дозрівання його структур [71-74]. Зменшене надходження кисню та поживних речовин до периферичної мускулатури зумовлює зниження м'язової маси у плодів та новонароджених порівняно з відповідними гестаційними нормами [75-77].

У науковій літературі наявні поодинокі дослідження, присвячені впливу ФПН на статеве дозрівання та гормональний статус хлопчиків. У низці робіт було виявлено вади розвитку чоловічої репродуктивної системи, зокрема крипторхізм і гіпоспадію, у дітей, народжених від матерів з дисфункцією плаценти. Серед можливих причин таких патологій розглядають: порушення ендокринної регуляції (зокрема секреції гонадотропінів у пренатальному та постнатальному періодах), порушення функціонування рецепторного апарату яєчок за нормального рівня тестостерону, а також гормональний дисбаланс у матері під час вагітності із плодом чоловічої статі [78-80]. Водночас ФПН асоціюється з розвитком

морфофункціональних патологій органів і тканин. Так, у плодів жіночої статі, народжених від матерів із ускладненим перебігом вагітності, виявляли гіпопластичну будову яєчників, що свідчить про знижену функціональну активність гонад і потенційно порушену гермінативну функцію в майбутньому [81].

Останнім часом увагу багатьох дослідників привертає ФПН, що розвивається внаслідок пасивного тютюнопаління, оскільки поширеність куріння тютюну залишається високою: за оцінками 19% дорослого населення світу вживає тютюнові вироби (33% серед чоловіків та 6% серед жінок). Аналогічно, за оцінками, третина чоловіків та жінок, які не палять, та 40% дітей у світі зазнавали впливу тютюнового диму. У 2021 році серед жінок, які нещодавно народили живу дитину, 12,1% повідомили про куріння до вагітності, а 5,4% – про куріння під час вагітності та 7,2% вказали про куріння у післяпологовому періоді [82, 83].

Тютюновий дим містить понад 4000 токсичних хімічних речовин, викликає залежність, характеризується стимулюючими та ейфоричними властивостями. Дим від запалених сигарет складається з двох компонентів: твердих частинок та газової фази. Тверді частинки, які становлять 8%, містять понад 3500 окремих хімічних сполук, серед яких смола, нікотин, поліциклічні ароматичні вуглеводні, важкі метали та інші. Газова фаза займає 92% і включає азот, чадний газ, канцерогенні та цито- та циліотоксичні речовини [84-86].

Нікотин є основною сполукою сигаретного диму. Продукти його метаболізму проходять фетально-плацентарний бар'єр, деякі з них досягають плода у вищих концентраціях, ніж у матері. Дослідження *in vivo* та *in vitro* показали, що нікотин безпосередньо діє на плаценту, змінює інтенсивність материнсько-плодового кровообігу, впливає на механізми трофобластичної інвазії – пригнічує інвазію та диференціацію трофобласта. Дія нікотину призводить до підвищення експресії $\alpha 4$ -субодиниці нікотинових ацетилхолінових рецепторів, які негативно впливають на розвиток плаценти. Також було показано, що вплив сигаретного диму на плаценту відображається на балансі між проангіогенними факторами (плацентарний фактор росту) та антиангіогенними факторами (розчинна fms-подібна тирозинкіназа-1) [32].

Тютюнопаління має негативний вплив і на плід, що опосередкований порушенням оксигенації плода, яке реалізується кількома шляхами. Вивільнення чадного газу призводить до утворення карбоксигемоглобіну, який повільно виводиться з кровообігу плода, зменшуючи оксигенацію тканин шляхом конкурентного інгібування оксигемоглобіну та викликаючи зсув кривої дисоціації оксигемоглобіну вліво. Крім того, оксидативний стрес, викликаний курінням, може збільшити продукцію у плаценті мітохондріальних АФК, а також оксиду азоту, який реагує з супероксидними радикалами, утворюючи пероксинітрит, що порушує функцію плаценти. Дослідження плаценти пацієнтів, що палять показали структурні зміни, включаючи зменшення об'ємної фракції капілярів та збільшення товщини ворсинок хоріона порівняно з некурцями. Обидва фактори можуть сприяти порушенням газообміну плаценти. З іншого боку, нікотин різко знижує міжворсинчасту перфузію, можливо, через вазоспазм, який він викликає, тим самим збільшуючи судинний опір та зменшуючи кровотік через маткові артерії. Основний метаболіт нікотину – котинін, який пригнічує утворення амінокислот та зменшує активацію ферментів, що пов'язані з ростом плода. До того ж, нікотин порушує всмоктування кальцію, вітаміну С та багатьох вітамінів і макро- та мікроелементів, необхідних для росту плода [87-89].

Усі вищезазначені зміни внаслідок дії продуктів згоряння сигарет призводять до акушерських ускладнень, таких як затримка внутрішньоутробного розвитку (ЗВУР), прееклампсія, відшарування плаценти, передчасні пологи, передчасний розрив плодових оболонок та смерть плода. Крім того, збільшується ризик позаматкової вагітності, спонтанних абортів, а також передлежання плаценти наприкінці другого триместру. Щодо постнатального періоду, як активне так і пасивне куріння під час вагітності може призводити до підвищеного ризику поведінкових та когнітивних розладів, надмірної ваги та ожиріння, виникнення захворювань органів та тютюнової залежності [88, 90-92].

Численні дослідження продемонстрували зв'язок між активним курінням матері та неонатальною та перинатальною смертністю [93]. Показано, що вплив ПТ на матір під час вагітності призводить до низької ваги дитини при народженні.

ПТ індукує у матері підвищення рівня фактора некрозу пухлин- α та інтерлейкіну- 1β , що викликає секрецію VCAM-1 (vascular cell adhesion protein 1). Ці біомаркери запалення асоціюються з меншою вагою плаценти, що збільшує ризик низької ваги дитини [87, 94].

Відомо, що розвиток серця плода залежить від нормального функціонування плаценти. У популяційних дослідженнях було показано, що ФПН пов'язана з вродженими вадами серця. Повідомляється, що при плацентарній дисфункції кількість термінальних ворсинок знижується, а площа та щільність судин у цих ворсинках теж є меншими, що сприяє гіпопластичним змінам у лівих відділах серця плода [95-97]. Дослідження плодів з однією пупковою артерією показало, що 13% цих плодів мали аномалії серця, зокрема синдром гіпоплазії правих або лівих відділів серця, коарктацію аорти, тетраду Фалло, атрезію/стеноз легеневої артерії, відсутність венозної протоки з кардіомегалією, транспозицію магістральних артерій [98]. Аномальний розвиток плаценти та порушення інвазії трофобласту призводять до гіпоксії та недостатнього надходження поживних речовин до плода, що також корелює з виникненням вроджених вад серця [39, 99].

Куріння матері під час вагітності впливає на ризик ССЗ та цукрового діабету 2 типу у нащадків [90]. Порушення процесів диференціації та інвазії трофобласта, фізіологічного ремоделювання судин можуть призводити до несприятливих наслідків вагітності, таких як ЗВУР та прееклампсія. Зміни системного судинного опору, порушення проникності капілярів та гемоконцентрація, призводять до зменшення об'єму плазми, внаслідок чого виникає артеріальна гіпертензія. Поряд із цим симпатична нервова система та ренін-ангіотензин-альдостеронова система активуються для корекції відносної гемоконцентрації. Однак ця активація збільшує рівень вазоконстриктора тромбоксану A1 і зменшує рівень вазодилататора простацикліну. Все це ще більше сприяє підвищенню артеріального тиску [14, 100]. Також зазначається, що артеріальний тиск був вищим у дітей матерів, які курили під час вагітності [101-103]. Підвищення артеріального тиску в дитинстві може спричинити розвиток гіпертензії та кардіоваскулярних захворювань у подальшому житті. Зв'язок між курінням під час вагітності та підвищеним артеріальним тиском у

дітей може бути обумовлений підвищенням периферичного судинного опору, що призводить до зниження кровотоку та доставки кисню. Встановлено меншу оксигенацію тканин у дітей, які народилися від матерів, що зловживали тютюнопалінням під час вагітності [104]. Інші дослідники відмітили, що куріння викликало збільшення частоти серцевих скорочень на 12% у дітей, народжених від матерів, які палять [88]. Також показано, що вплив сигаретного диму під час внутрішньоутробного розвитку (ВР) асоціюється зі збільшенням рівня загального холестерину, що може призводити до атеросклерозу у майбутньому [105-108].

Зазначається, що ФПН, асоційована з тютюнопалінням, призводить до зменшення ваги нирок у нащадків, які зазнали пренатального впливу нікотину. ПТ спричиняє гістологічні зміни у нирках, які включають атрофію канальців, розширення просвіту канальців, збільшення простору між нирковими канальцями, запальну інфільтрацію та менший середній розмір клубочків, а також розвиток фетальної ниркової дисплазії [109, 110]. Розрахункова швидкість клубочкової фільтрації як маркер функції нирок була знижена у підлітків, які зазнали впливу тютюнового диму. У дітей із хронічними захворюваннями нирок було виявлено зв'язок між впливом ПТ та протеїнурією [90].

У вагітних мишей тютюнопаління призвело до значної міграції запальних клітин (еозинофілів, нейтрофілів та інших лейкоцитів) в паренхіму печінки, зменшило площу відкладання глікогену, також були присутні морфологічні ознаки стеатозу [111].

Дослідження показали, що ПТ призводить до гормональних змін у дитинстві та репродуктивному віці зі збільшенням ризику ожиріння, метаболічної та ендокринної дисфункції [112-114]. Наголошується щодо вищої концентрації в плазмі крові греліну у осіб, які зазнали впливу ПТ [115-117]. ПТ впливає на ендокринну систему плода, наприклад, змінює продукцію естрогенів, андрогенів та гормонів гіпофіза [118-120].

Повідомляється про зв'язок між порушеннями розвитку щитоподібної залози плода та курінням матері, а також надмірною вагою матері, що призводить до впливу на ендокринну функцію та метаболізм нащадка, розвиток мозку, серцевий

викид та несприятливі наслідки для здоров'я після пологів, зокрема виникнення лептинорезистентності [121-124].

Отже, недостатнє забезпечення киснем та поживними речовинами плода, оксидативний стрес і запалення, які характерні для плацентарної дисфункції, викликають зміни у багатьох органах й системах, що сприяє формуванню підвищеного ризику певних захворювань у майбутньому. Тому, підтримка здоров'я матері, безумовно, є ключовим фактором, який може суттєво впливати на нормальне функціонування плаценти та розвиток плода.

1.2 Підходи до фармакотерапії фетоплацентарної недостатності

Сучасна фармакотерапія ФПН та її наслідків заснована на корекції метаболічних і гемодинамічних порушень матері, ліквідації патологічних змін у матково-плацентарному кровообігу, поліпшенні газообміну у плода, нормалізації реологічних і коагуляційних властивостей крові, усуненні гіповолемії та гіпопротеїнемії, нормалізації судинного тонуусу і скоротливої активності матки, посилення антиоксидантного захисту, оптимізації метаболічних реакцій, підвищенні адаптаційних можливостей в системі «мати – плід» і стійкості плода до гіпоксії. Такий підхід у лікуванні потребує значної кількості лікарських засобів, що призведе до поліпрагмазії [125].

Терапевтичні стратегії, що дозволяють знизити енерговитрати і зменшити вираженість постгіпоксічних розладів, частіше застосовуються в терапії ФПН. Завдяки вивченню патологічних станів, пов'язаних з хронічною тканинною гіпоксією, в останні роки з'явилися препарати, що діють на різні етапи енергообміну. Їх використання дозволило досягти значного успіху в корекції різних форм порушення енергетичного статусу організму [126]. Одним із препаратів цієї групи є лівокарнітин. Як відомо, це природна речовина, споріднена з вітамінами групи В, що бере участь в процесах обміну речовин у якості переносника довголанцюгових жирних кислот з цитоплазми в мітохондрії, де ці кислоти піддаються β -окисленню з утворенням АТФ і ацетил-КоА. Карнітин покращує

білковий і жировий обмін, пригнічує анаеробний гліколіз та утворення кетокислот, зменшує ступінь лактоацидозу, сприяє економному витрачання глікогену [127].

Відомо, що лівокарнітин поліпшує метаболічні процеси, сприяє екзоцитозу із цитоплазми токсичних речовин [128], здійснює протизапальну й антиапоптозну дію, а також покращує функціонування гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної вісі й залучений до регуляції синтезу гонадотропінів та статевих гормонів [129, 130].

Як правило, 75% добової потреби карнітину у відносно здоровому організмі людини має надходити з їжею [131]. Інша частина цієї вітаміноподібної сполуки виробляється в печінці, нирках і мозку з двох незамінних амінокислот (метіоніну і лізину), за участі трьох вітамінів (аскорбінової кислоти, ніацину та піридоксину) й заліза [132].

В плодовій частині плаценти синтезується певна кількість лівокарнітину, проте основна його частина надходить до плода від матері завдяки транспортеру OCTN2 (organic cation/carnitine transporter 2), який експресується в апікальній мембрані клітин синцитіотрофобласту та в ендотеліальних клітинах плода [133, 134].

Достатній рівень лівокарнітину важливий при низці ССЗ, цукровому діабеті та дисліпідемії. Вплив тривалого застосування лівокарнітину на зменшення запальних процесів, пов'язаних з артеріальною гіпертензією, продемонстровано у щурів. Транспортер OCTN2 дозволяє клітинам серцевого м'яза отримувати лівокарнітин. Зазначається, що лівокарнітин мінімізує пошкодження міокарда, одночасно покращуючи метаболізм глюкози та зменшуючи токсичність підвищеного рівня неестерифікованих жирних кислот. Лівокарнітин є ендогенним кофактором і збільшує мітохондріальне окиснення для вироблення енергії у вигляді АТФ. Він збільшує транспорт жирних кислот через мітохондріальний матрикс, знижує оксидативний стрес, запалення та міоцитоліз, забезпечуючи при цьому кардіопротекторні ефекти. Разом із основною терапією лівокарнітин покращує стан пацієнтів з гіпертензією, гіперліпідемією, діабетичним кетоацидозом, гіперглікемією, інсулінозалежним цукровим діабетом, інсулінорезистентністю та ожирінням [135, 136].

Регуляція проліферації та диференціації клітин залежить від клітинної метаболічної активності, зокрема мітохондріального метаболізму. Повідомляється про вплив лівокарнітину на диференціацію тканиноспецифічних стовбурових клітин; показано, що лівокарнітин пригнічує адипогенез, а також залучений до процесів стимуляції остеогенезу та хондрогенезу [127].

Лівокарнітин також відіграє активну роль у роботі імунної системи, підвищуючи антиоксидантну активність та зменшуючи оксидативний стрес і запалення. Дослідження показали, що лівокарнітин має протизапальні властивості, запобігає накопиченню продуктів ПОЛ. Повідомляється, що лівокарнітин зменшує оксидативне пошкодження шляхом підвищення рівня глутатіону та зниження малонового діальдегіду. Окрім того, прийом лівокарнітину асоціюється зі зниженням рівня інтерлейкіну-6, фактора некрозу пухлини- α , С-реактивного білка, а також підвищенням рівня супероксиддисмутази [127, 137].

Участь лівокарнітину в клітинному енергетичному метаболізмі та наявність антиоксидантних властивостей забезпечує його антигіпоксичну дію. У дослідженні на щурах спостерігалось значне покращення витривалості до фізичних навантажень, оскільки збільшувався час бігу до виснаження після введення лівокарнітину в умовах гіпобаричної гіпоксії [138].

Моделювання метаболічної динаміки лівокарнітину в плазмі крові під час вагітності доводить його активну участь в проміжному метаболізмі, а недостатня кількість лівокарнітину у внутрішньоутробному періоді сприяє розвитку негативних наслідків для здоров'я у подальшому житті [139-141].

Повідомляється про доцільність включення лівокарнітину до комплексної терапії ФПН. Застосування лівокарнітину у складі комплексного лікування ФПН сприяло нормалізації матково-плацентарно-плодового кровотоку та оптимальному перебігу ВР. Після цієї терапії спостерігалось збільшення загального балу кардіотокографії, зниження індексів судинного опору у маткових артеріях та артеріях пуповини [142].

В умовах збільшеного основного обміну під час вагітності виникає підвищена потреба у гліцині, який використовується для синтезу глутатіону, гемму, креатину,

нуклеїнових кислот та сечової кислоти [143]. Ця умовно незамінна амінокислота є основним компонентом жовчних кислот [144], слугує субстратом для підтримки синтезу білків і є попередником пуринів та порфіринів [145], збільшує синтез колагену [146]. Також гліцин є первинним донором 1-вуглецю, який необхідний для реакцій метилювання, окисно- відновних і біосинтетичних реакцій [147]. Гліцин синтезується в усіх клітинах з холіну, гідроксипроліну, серину, саркозину та гліюксилату в процесі ендогенного синтезу L-карнітину, причому основними органами, що його виробляють, є печінка та нирки [148].

Гліцин регулює імунну функцію, продукцію супероксиду та синтез цитокінів шляхом зміни внутрішньоклітинного рівня Ca^{2+} [149, 150]. Представлено достатню кількість наукових робіт, які присвячені протизапальним ефектам гліцину, зокрема його здатності знижувати рівень прозапальних цитокінів і концентрацію вільних жирних кислот. Одним із механізмів, через який гліцин здійснює протизапальні ефекти є модуляція експресії нуклеарного фактора κB у багатьох клітинах [151]. Порушення трансметилювання, особливо під час вагітності, можуть впливати на проліферацію та функцію клітин [152]. Крім того, гліцин запобігає агрегації тромбоцитів [153] та є невід'ємним компонентом системи детоксикації людини через шлях гліцинової кон'югації [145, 154].

У низці досліджень продемонстровано, що попереднє введення гліцину зменшувало пошкодження серця внаслідок ішемії та реперфузії [155, 156], сприяло підвищенню виживання кардіоміоцитів *in vitro*, які пізніше перебували в умовах ішемії, а також їх меншим ушкодженням після реоксигенації. Повідомляється, що гліцин має здатність послаблювати оксидативний стрес в умовах навантаження сахарозою шляхом модуляції біосинтезу глутатіону завдяки зростанню глутатіонсинтетази, внаслідок чого зменшується частота судинних ускладнень при метаболічному синдромі. Водночас глутатіон захищає ендотелій судин від оксидативного стресу та підвищує доступність оксиду азоту, який чинить релаксуючу дію, сприяючи таким чином зниженню підвищеного артеріального тиску у щурів, які отримували сахарозу [157]. За рахунок покращення метаболічних процесів гліцин опосередковано знижує ризик серцево-судинних

захворювань [158]. Результати двоцентрового відкритого одномоментного дослідження EPITOME4 демонструють застосування внутрішньовенного препарату епопростенолу натрію, що містить гліцин і маніт, при легеневій артеріальній гіпертензії [159].

Повідомляється, що плід має значну потребу в гліцині, яка частково задовольняється завдяки транспортуванню через плаценту. Дослідження показали зниження матково-плацентарного потоку гліцину у вагітних при дисфункціях плаценти [152]. Зі збільшенням терміну вагітності спостерігається прогресивне зростання екскреції із сечею 5-оксопроліну, високі значення якого відображають дефіцит гліцину [160]. Зазначається, що перетворення γ -глутамілцистеїну на глутатіон потребує гліцину, але в умовах низької доступності гліцину утворюється 5-оксопролін. Також низька активність серин-гідроксиметилтрансферази в плаценті людини зумовлює недостатнє забезпечення плода гліцином [152].

У випадках ЗВУР, спричиненої ФПН, поглинання гліцину плодом часто знижується, проте матково-плацентарний потік гліцину може не показувати суттєвих відмінностей [161, 162].

Надходження гліцину з їжею та його ендогенне утворення за певних умов, особливо при патологічній вагітності, є недостатнім для задоволення метаболічних потреб. Тютюновий дим може впливати на концентрацію білків і їх метаболізм у плаценті [163, 164], внаслідок чого відбувається зменшення рівня гліцину. Оскільки гліцин відіграє достатню роль у розвитку плода, його дефіцит може призвести до ризику виникнення різних патологічних станів [165, 166].

Відомо, що гліцин покращує всмоктування і транспортування через стінки кишечника L-карнітину і полегшує надходження останнього до кровообігу [167]. Деякі автори вважають, що ефективна доза комбінації гліцину та лівокарнітину може бути нижчою, ніж початкові дози обох препаратів (субстанцій) [168]. Показано, що при ізовалеріановій ацидемії комбінована терапія лівокарнітином і гліцином сприяє підвищенню загальної екскреції кон'югатів ізовалеріл-КоА, але клінічна перевага комбінованої терапії порівняно з монотерапією не була встановлена в контрольованих дослідженнях. Відносні переваги двох терапій

окремо або разом у пацієнтів з більш тяжким перебігом, включаючи рецидивуючі кризи, залишаються предметом дискусій. Наразі недостатньо даних у науковій літературі щодо сумісного використання гліцину та лівокарнітину при наявності показань до їх застосування, тому актуальним є подальші дослідження [169-171].

Отже, вищезазначені дані літератури стали обґрунтуванням для створення фармацевтичної композиції, яка містить субстанції лівокарнітину гідрохлориду та гліцину з метою вивчення її фармакологічних властивостей для корекції наслідків ФПН, асоційованої з пасивним тютюнопалінням, для матері і плода.

Результати аналізу наукових джерел наведено у таких публікаціях:

1. Сучасні підходи до лікування та профілактики фетоплацентарної недостатності / І. В. Волохов, В. А. Рибак, В. В. Король. *Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція* : тези доповідей IV Науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю, м. Харків, 18 листопада 2021 р. Х. : Вид-во НФаУ, 2021. С. 67–69.

2. Особливості фетоплацентарної недостатності у пацієнтів з серцево-судинними захворюваннями: фокус на тютюнопаління / І. В. Волохов, В. А. Рибак, В. В. Король. *Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації* : тези доповідей IV науково-практичної конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю, м. Харків, 19 травня 2022 р. Х. : Вид-во НФаУ, 2022. С. 114–117.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

В експериментальних дослідженнях використано 240 нелінійних щурів та 90 нелінійних мишей. Усі тварини перебували на стандартному раціоні харчування з вільним доступом до води відповідно до рекомендацій [172]. Дослідження проведено з дотриманням: «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідницьких та інших наукових цілей» від 18.03.1986 р. з доповненнями 02.12.2005 р.; «Директиви Європейського парламенту та Ради ЄС про захист тварин, які використовуються для наукових цілей» 2010/63/ЄС від 22.09.2010 р.; «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених П'ятим національним конгресом з біоетики (Київ, 2013). Дизайн експерименту узгоджено на засіданні комісії з питань біоетики Національного фармацевтичного університету (01.11.2021 р., протокол № 7).

Фармакологічна частина роботи виконана на базі віварію Навчально-наукового інституту прикладної фармації Національного фармацевтичного університету. Патоморфологічні дослідження здійснювалися у відділі патоморфології та генетики ендокринних захворювань Державної установи «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського Національної академії медичних наук України» на підставі договору про наукове співробітництво від 14 лютого 2022 р.

2.1 Характеристика об'єкта дослідження

Об'єктом цього дослідження є ФКЛ у формі таблеток, яка розроблена в секторі технології лікарських форм Державної установи «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського Національної академії медичних наук України» під керівництвом ст. наук. співроб., канд. фарм. наук Кустової С. П. Основними діючими компонентами об'єкта дослідження є лівокарнітину гідрохлорид та гліцин у співвідношенні 1:1 [173].

Для напрацювання фармацевтичної композиції використано карнітин у формі лівокарнітину гідрохлориду (Levocarnitinum Hydrochloridum; (R)-3-Hydroxy-4-(trimethylammonio)butyrate Hydrochloride) відповідно до Європейської Фармакопеї 10.0. Згідно з основними фізико-хімічними властивостями карнітин є білим або майже білим кристалічним порошком, гігроскопічним, легко розчинним у воді, розчинним у теплому етанолі (96 %) та практично не розчинним в ацетоні. Значення рН розчинів становить 2,5-2,9, яке визначено потенціометрично шляхом вимірювання різниці потенціалів між двома відповідними електродами, зануреними у випробувальний розчин. Внаслідок високої гігроскопічності коректне визначення технологічних параметрів неможливе. При стандартній відносній вологості (40-60 %) порошок адсорбує вологу протягом короткого часу проведення вимірювальних заходів. Найбільш прийнятною для виготовлення таблетованих лікарських форм з лівокарнітином гідрохлоридом є відносна вологість близько 30-32 %. У фармацевтичній промисловості України субстанція лівокарнітину зареєстрована для виробництва готових лікарських форм.

В якості другого активного фармацевтичного інгредієнта використано гліцин (Glycinum, 2-Aminoacetic acid) згідно з другим виданням Державної фармакопеї України (ДФУ 2.0). До основних фізико-хімічних властивостей гліцину належить: кристалічний порошок білого кольору, солодкий за смаком, легко розчиняється у воді, проте малорозчинний у 96 % спирті та практично нерозчинний в ефірі, температура плавлення – 232-236 °С із розкладанням. Фармако-технологічні характеристики гліцину, а саме насипної густини мають середні значення – $0,823 \pm 0,02$ г/см³, текучість становить $6,21 \pm 0,3$ г/с, а показники, які її характеризують знаходяться в діапазоні значень від задовільних до дуже хороших (показник стисловості – $9,3 \pm 2,3$ % та коефіцієнт Гауснера – $0,7 \pm 0,02$).

Склад та функціональне призначення усіх компонентів ФКЛ наведено в табл. 2.1. Для отримання ФКЛ використовували найбільш відомі допоміжні речовини для виготовлення таблетованих лікарських форм.

**Характеристика компонентів фармацевтичної композиції
на основі лівокарнітину**

Найменування компонента	Вміст, %	Функціональне призначення в лікарській формі
Карнітину гідрохлорид в перерахунку на 100 % сухої речовини	8,46-8,50	Діюча речовина
Гліцин, в перерахунку на 100 % сухої речовини	6,67-6,70	Діюча речовина
Манітол	20,00-25,90	Формоутворююча речовина (наповнювач) з підсолоджуючим ефектом, сприяє стійкості таблеток до роздавлювання, використовується в таблетках з гігроскопічними активними фармацевтичними інгредієнтами
Целюлоза мікрокристалічна	50,70-56,67	Формоутворююча речовина (наповнювач), адсорбент вологи, сприяє підвищенню стійкості до роздавлювання та зменшенню стираності таблеток
Крохмаль прежелатинізований	5,00	Зв'язуюча речовина
Сахарин натрію	0,20	Підсолоджувач, коригент смаку
Кремнію діоксид колоїдний безводний	1,00	Регулятор вологи, ковзка речовина, підвищує плинність таблеткової маси
Кросповідон XL-10	1,00	Розпушувач (дезінтегрант)
Магнію стеарат	1,00	Ковзка речовина, зменшує тертя між елементами технологічного обладнання і таблеткової маси під час пресування
Усього	100,00	

2.2 Загальні відомості про препарати порівняння

При виконанні експериментальних досліджень використані такі препарати порівняння: мексикор, триметазидин, біциклол і кардонат.

Мексикор. Препарат у формі капсул 100 мг етилметилгідроксипіридину сукцинату (ПрАТ «Технолог», Україна). Лікарський засіб займає провідне місце в терапії гіпоксичних станів та застосовується у кардіометаболічній терапії ішемічної хвороби серця, оскільки підвищує енергопродукуючу функцію мітохондрій, проявляє антиоксидантні, цитопротекторні та антиішемічні властивості [174]. Відповідно до інструкції для медичного застосування добова доза мексикору для людини складає 300 мг (100 мг тричі на добу), при цьому разова доза не повинна перевищувати 200 мг. В експериментальних дослідженнях мексикор застосовувався профілактично, тому обрана максимальна разова доза для людини – 200 мг, що при перерахунку дози для мишей методом Риболовлева Ю. Р. з урахуванням коефіцієнта видової чутливості [175] становить 16 мг/кг.

Триметазидин. Препарат у формі таблеток 20 мг (ТОВ «Астрафарм», Україна). Доведено, що триметазидин є кардіоцитопротектором, інгібітором окиснення вільних жирних кислот, проявляє антиангінальну та антигіпоксичну дію, а також зменшує структурні зміни в міокарді, викликані гіпоксією [128, 176]. Результати рандомізованих контрольованих досліджень свідчать про ефективність застосування триметазидину при серцевій недостатності [177, 178]. Також встановлені кардіопротекторні ефекти триметазидину за умов гіпоксії в експерименті [179, 180]. Показано, що цитопротекція триметазидину обумовлена інтенсифікацією забезпечення клітин енергією [128]. Відповідно до інструкції для медичного застосування добова доза триметазидину для людини становить 60 мг (20 мг тричі на добу). [175, 2016] визначена ізоефективна доза триметазидину для щурів – 5,5 мг/кг.

Біциклол. Препарат у формі таблеток 25 мг (Бейджінг Юніон Фармасьютікал Фекторі ЛТД, Китай). Відомо, що біциклол є гепатопротекторним лікарським засобом. За даними багатьох рандомізованих клінічних дослідженнях препарат

застосовується при хронічних гепатитах, які супроводжуються підвищенням аланінамінотрансферази, а також при метаболічно асоційованій стеатотичній хворобі печінки (МАСХП), токсичному й алкогольному гепатитах [181-183]. Біциклол сприяє відновленню паренхіми печінки, знижує інтенсивність фіброзоутворення в печінці [184], проявляє антиоксиданту та протизапальну дію [185], запобігає фероптозу [186]. Основні механізми його позитивних ефектів зумовлені нейтралізацією активних форм кисню, інгібуванням процесів ПОЛ, захистом мембран гепатоцитів та поліпшенням метаболічної регуляції в мітохондріях, зниженням рівня прозапальних цитокінів [182, 187]. Відповідно до інструкції для медичного застосування рекомендована добова доза біциклолу для людини становить 75 мг (25 мг тричі на добу). Методом Риболовлева Ю. Р. з урахуванням коефіцієнта видової чутливості [175] визначена ізоефективна доза препарату порівняння для щурів, яка становить 9 мг/кг.

Кардонат. Препарат у формі капсул 251 мг (СУПІ ТОВ «Сперко Україна»). Відомо, що кардонат проявляє метаболічну дію (є одним із найбільш ефективних регуляторів окиснювальних процесів в умовах порушеного метаболізму й гіпоксії) та застосовується в акушерсько-гінекологічній практиці при комплексній терапії гестозів, ФПН і ЗВУР [188-190]. Відповідно до інструкції для медичного застосування, рекомендована добова доза кардонату для людини становить 753 мг (251 мг тричі на добу). Методом Риболовлева Ю. Р. з урахуванням коефіцієнта видової чутливості [175] визначена ізоефективна доза кардонату для щурів, яка становить 68 мг/кг.

Внутрішньошлункове введення ФКЛ і препаратів порівняння здійснювали у вигляді суспензії з полісорбатом 80. В усіх експериментальних серіях тварини групи негативного контролю отримували дистильовану воду в об'ємі, який еквівалентний об'єму суспензії, що вводилася піддослідним групам.

2.3 Дизайн дослідження та опис експериментальних моделей

Вивчення ФКЛ здійснювалося у декілька етапів (рис. 2.1).

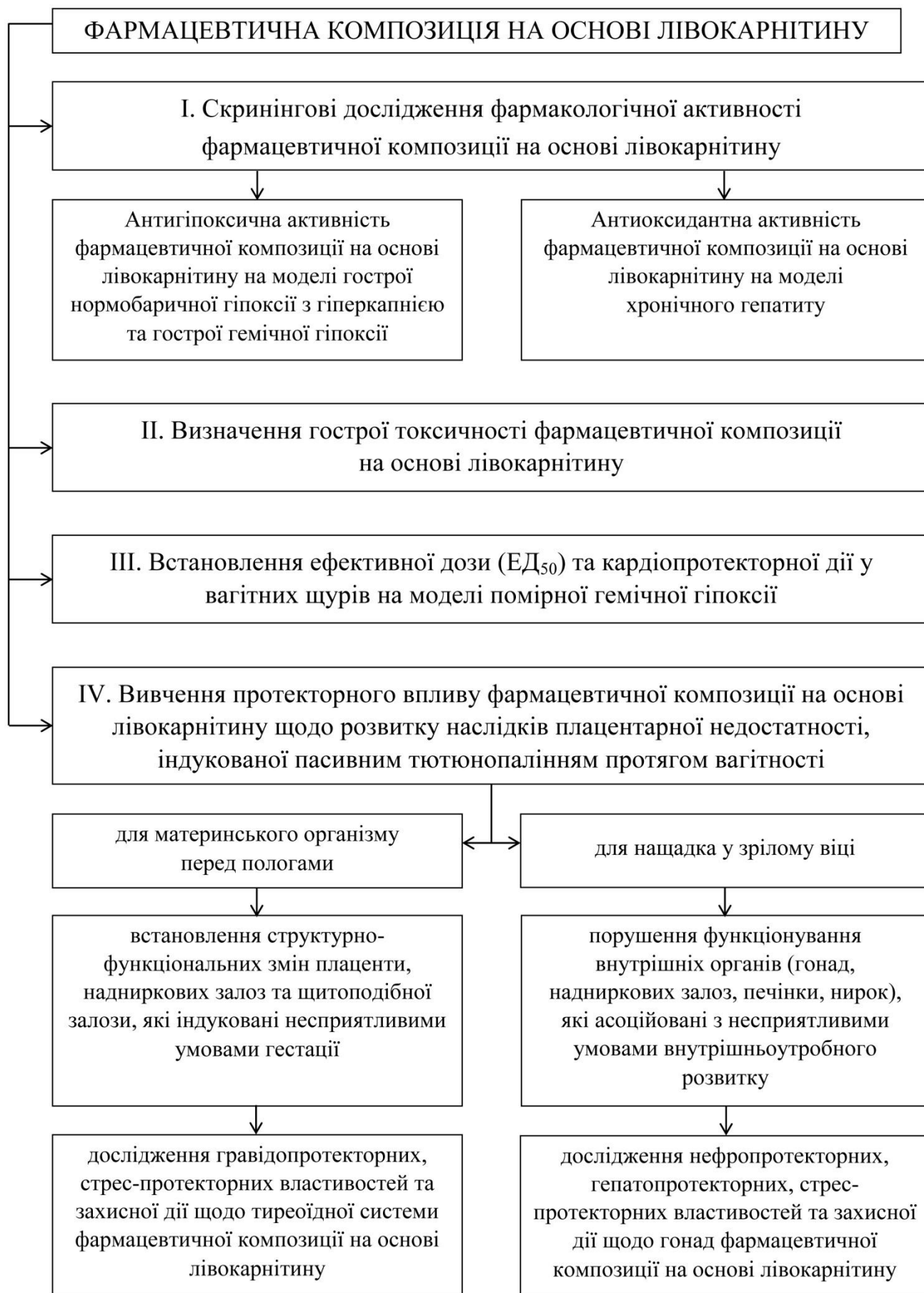


Рис. 2.1 Дизайн дослідження

З метою проведення скринінгових досліджень ФКЛ відтворювали наступні експериментальні моделі: гострої нормобаричної гіпоксії з гіперкапнією, гострої гемічної гіпоксії, хронічного гепатиту та помірної гемічної гіпоксії. Також використано модель ПТ, яка є основною для вивчення наслідків ФПН та встановлення протекторного впливу ФКЛ щодо порушення функціонування деяких внутрішніх органів у матері та нащадків у зрілому віці.

Модель гострої нормобаричної гіпоксії з гіперкапнією. Згідно методичних рекомендацій [191] щодо експериментального моделювання гострої нормобаричної гіпоксії з гіперкапнією, мишей розміщували у скляні герметичні камери об'ємом 0,2 л та реєстрували тривалість їх життя до першого агонального вдиху. Моделювання проведено на 40 нелінійних мишах-самцях тримісячного віку з масою тіла 18-20 г.

Модель гострої гемічної гіпоксії. Експериментальне моделювання гострої гемічної гіпоксії відбувалося шляхом підшкірного введення мишам розчину натрію нітриту в летальній дозі 200 мг/кг [192]. Відтворення моделі здійснювалося на 50 нелінійних мишах-самцях тримісячного віку з масою тіла 18-20 г.

До проведення тестів з визначення антигіпоксичної дії щоденно протягом 15 діб та за годину до відтворення гострого гіпоксичного стану у піддослідних мишей, здійснювалося внутрішньошлункове введення досліджуваних речовин. ФКЛ вводили в дозах 15 мг/кг, 25 мг/кг, 35 мг/кг, а тваринам групи позитивного контролю – препарат порівняння мексикор в ізоелективній дозі 16 мг/кг.

Ефективність дії ФКЛ на експериментальних моделях гострої гіпоксії визначена за наступними показниками: середня тривалість життя тварин, коефіцієнт антигіпоксичної активності та відносна антигіпоксична активність. Зазначені показники визначені за формулами:

$$\text{КАА} = \frac{T_d}{T_k}; \text{ВАА} = \frac{T_d - T_k}{T_k} \times 100, \quad (2.1)$$

де: T_d – середня тривалість життя тварин у піддослідній групі, хв;

T_k – середня тривалість життя тварин у контрольній групі, хв;

КАА – коефіцієнт антигіпоксичної активності, ум. од.;

ВАА – відносна антигіпоксична активність, ум. од.

Модель хронічного гепатиту. Відтворення моделі хронічного гепатиту здійснювалося шляхом підшкірного введення розчину тетрахлорметану на кукурудзяній олії в дозі 1 мл/кг, двічі на тиждень, протягом 30 діб [193]. Моделювання проведено на 48 нелінійних самцях щурів віком 6 місяців.

Щоденне введення ФКЛ в дозах 15 мг/кг, 25 мг/кг, 35 мг/кг або препарату порівняння біциклол в ізоефективній дозі 9 мг/кг здійснювалося до відтворення хронічного гепатиту, протягом 14 діб, а також за умов моделювання цієї патології, протягом подальших 30 діб. У дні моделювання хронічного гепатиту досліджувані об'єкти вводили за одну годину. Протягом експерименту щурів зважували щотижнево для коригування дози речовин, які підлягали введенню. Через 3 доби після останнього введення тетрахлорметану і досліджуваних об'єктів, здійснювали забій тварин з метою подальшого дослідження показників крові й гомогенату печінки [194].

Антиоксидантну активність ФКЛ оцінювали за показниками сироватки крові й гомогенату печінки, які характеризують процеси ПОЛ – дієнові та триєнові кон'югати, активні продукти, що реагують з тіобарбітуровою кислотою (ТБК-АП), а також систему антиоксидантного захисту (відновлений глутатіон, каталаза, супероксиддисмутаза).

Модель помірної гемічної гіпоксії. Відтворення помірної гемічної гіпоксії здійснювалося з 16 по 20 день вагітності шляхом внутрішньоочеревинного введення нітриту натрію в дозі 50 мг/кг протягом 5 діб [195]. Моделювання здійснювалося на 72 нелінійних щурах жіночої статі з вихідною масою тіла 210-230 г.

З метою встановлення середноефективної дози (ED_{50}) ФКЛ у вагітних щурів проведено профілактичне введення досліджуваних речовин та моделювання помірної гемічної гіпоксії. З першого дня вагітності тваринам щоденно впродовж 15 діб, внутрішньошлунково вводили ФКЛ, а щурам групи позитивного контролю – препарат порівняння – триметазидин у дозі 5,5 мг/кг. Доза кожної активної субстанції ФКЛ становила 11 мг/кг, 18 мг/кг, 25 мг/кг, 32 мг/кг, 39 мг/кг, 46 мг/кг. Із 16 по 20 день вагітності відтворено помірну гемічну гіпоксію. На 20 день

вагітності, через годину після моделювання гемічної гіпоксії, проведено забір крові з латеральної хвостової вени та забій щурів.

ED₅₀ ФКЛ визначено методом найменших квадратів з використанням пробіт-аналізу [196]. Для підтвердження антигіпоксичної активності встановленої ED₅₀ (25 мг/кг) ФКЛ у вагітних щурів проведено вивчення кардіопротекторної дії на моделі помірної гемічної гіпоксії шляхом оцінки гістоморфологічних особливостей міокарда.

Модель ПТ. Моделювання ПТ проводили з першого по двадцятий день вагітності у щурів, яких щоденно піддавали дії ПТ протягом часу тління однієї сигарети (8-10 хвилин). Тварин розміщували в прозорій камері розміром 95x80x65 см, а спалювання сигарет проводилося в металевій коробці з отворами в окремій експериментальній кімнаті. Використовували сигарети комерційного бренду (0,5 мг нікотину, 6 мг смоли), які вважаються сигаретами середньої міцності [197, 198]. Дослідження проведені на 120 нелінійних щурах – 80 самиць і 40 самців.

За умов моделювання ПТ з 1 по 20 день вагітності здійснювали внутрішньошлункове введення ФКЛ в ефективній дозі 25 мг/кг або препарату порівняння кардонат в ізоефективній дозі 68 мг/кг.

2.4 Опис методів дослідження

Перед моделюванням помірної гемічної гіпоксії та ПТ у вагітних щурів здійснювали окремі підготовчі етапи. Для цих фрагментів відбирали самиць 6-ти місячного віку з нормальним естральним циклом, який встановлювали при оцінці вагінальних мазків [199, 200]. Вивчення естрального циклу, для визначення функціонального стану яєчників, було проведено шляхом щоденного аналізу вагінальних мазків протягом 16 діб [201]. Забір вагінального секрету здійснювали тонкою очною піпеткою з подальшим його розміщенням на предметному склі та вивченням під мікроскопом «Primo Star». У подальшому організували спаровування відібраних самиць із самцями віком 7 місяців у співвідношенні 3:1. Перший день вагітності встановлено за наявністю сперматозоїдів у вагінальних

мазках [199]. Кожну вагітну самицю утримували в окремій клітці впродовж усієї гестації.

З метою поглибленого вивчення дії ФКЛ на стан функціонування деяких внутрішніх органів здійснювали забій частини щурів на 20-й день вагітності для подальшого дослідження мікроструктури плаценти, НЗ та ЩЗ. Другій частині щурів організовували умови для фізіологічного розродження в окремих клітках. У результаті пологів були отримані нащадки, позначені аналогічно до назв груп, до яких належали їхні матері. Проведено спостереження за розвитком цих нащадків. Для визначення фармакологічних ефектів ФКЛ та її протекторного впливу щодо появи функціональних порушень у нащадків зрілого віку (11 місяців) вивчені гістоструктурні особливості нирок, печінки, НЗ, гонад. Також вивчена гормональна активність статевої та тиреоїдної системи у вагітних матерів та їх нащадків. Забій щурів жіночої статі у віці 11 місяців здійснювався після встановлення фази естрального циклу – еструс за вагінальною цитологією мазків.

Виведення тварин з експерименту організовували шляхом декапітації під ефірним наркозом з дотриманням правил евтаназії. При забої щурів здійснювали забір крові з подальшим отриманням сироватки крові за допомогою центрифуги лабораторної СМ-6МТ.

Виготовлення гістологічних препаратів здійснювали стандартними методами [202, 203]. Після аутопсії органи фіксували в 10 % розчині нейтрального формаліну. Потім органи зневоднювали в етиловому спирті з поступовим збільшенням його концентрації, заливали в парафін, після чого виготовляли серійні зрізи. Мікропрепарати забарвлювали гематоксиліном-еозином та вивчали за допомогою світлового мікроскопа «Primo Star» з вмонтованою камерою Canon G10.

При дослідженні гістоструктури ниркової паренхіми визначали такі показники: площа клубочка з капсулою Шумлянського-Боумена, діаметр просвіту проксимальних та дистальних каналців, діаметр приносячої артеріоли. Діаметр просвіту каналців розраховували шляхом визначення середньої довжини двох перпендикулярних прямих (найменшої та найдовшої) між двома точками обводу.

Отримання гомогенату печінки. З метою отримання гомогенату проведена перфузія виділеної печінки буферним розчином при температурі 4°C (50 мМ Na₂HPO₄/NaH₂PO₄, рН 7,4) та розчином етилендіамінтетраоцтової кислоти (0,1 м) з метою видалення еритроцитів та послаблення контактів між клітинами [204, 205]. Потім здійснювали гомогенізацію тканини печінки у гомогенізаторі Поттера-Ельвейма з тефлоновим пестиком в буферному розчині (0,2 г KCl, 8 г NaCl, 0,24 г KH₂PO₄, 1,4 г Na₂HPO₄; рН 7,4) при співвідношенні тканина-розчин 1:10 [205], відповідно до протоколу, який запропоновано Graham J. M. [206]. У відібраному 10% супернатанті визначали рівень вищезазначених маркерів оксидативного стресу та антиоксидантів. Невелику аліквоту супернатанту аналізували на вміст білка за допомогою біуретової проби [207].

Визначення рівня показників крові. Рівень гемоглобіну визначено гемоглобінціанідним методом, метгемоглобіну – спектрофотометричним методом з використанням наборів ТОВ «Науково-виробниче підприємство «Філісіт-діагностика». Гематокритне число визначали методом центрифугування в гематокритних капілярах за допомогою гематокритної центрифуги СМ-70. Кількість еритроцитів підраховано в камері Горяєва. Еритроцитарні індекси визначені за уніфікованими формулами [208].

Визначення рівня гормонів здійснювали методом твердофазного імуноферментного аналізу з використанням наборів реагентів для кількісного визначення концентрацій на мікропланшетному імуноферментному аналізаторі «Stat Fax 3200». Встановлення рівня біохімічних показників здійснювали з використанням біохімічного аналізатора «Stat Fax 1904», спектрофотометра СФ-26.

У сироватці крові та гомогенаті печінки встановлювали рівень дієнових та триєнових кон'югатів відповідно до протоколу, який запропоновано Corongiu F.P. та співавт. [209, 210]. Концентрацію ТБК-АП в сироватці крові визначено методом Ohkawa H. [211, 212], а в гомогенаті печінки – з урахуванням рекомендацій Kikugawa K. [213].

Рівень відновленого глутатіону в сироватці крові визначали відповідно до протоколу, запропонованого Anderson M.E. [214], а в гомогенаті печінки

встановлювали за методом Akerboom T.P. [215, 216]. Активність супероксиддисмутази в сироватці крові та гомогенаті печінки досліджували за методом Marklund S. [217, 218]. Визначення активності каталази в сироватці крові проводили методом Hadwan M. H. [219, 220], а в гомогенаті печінки – методом Aebi H. [221, 222] з використанням пероксиду водню. Встановлення вмісту церулоплазміну в сироватці крові здійснювали з використанням набору реактивів ПрАТ «Реагент» (Україна).

Статистичний аналіз результатів дослідження. Статистичний аналіз отриманих даних проведено за допомогою пакета статистичних програм Excel 2010 та програми Statistica 13.0 (Stat Soft Inc., США, серійний номер: ZZS999000009906307DEMO-5). Отримані результати подано у вигляді середньої арифметичної (\bar{x}) та її статистичної похибки (S_x) за умов нормального розподілу даних, але якщо результати характеризувалися вільним розподілом даних – вказується медіана (Me), перший (Q_1) та третій (Q_3) квантілі. Відмінності між групами вважали статистично значущими за $p < 0,05$ [223, 224].

Нормальність розподілу даних (відповідність закону Гаусса) визначали за допомогою критерію Шапіро-Уїлка.

При нормальному розподілі даних дані аналізували за допомогою параметричних методів. Порівняння двох груп проведено з використанням парного t-критерію Стьюдента. Порівняння дисперсій в однофакторному дисперсійному аналізі проведено з використанням критерію Фішера (F). У випадку порівняння трьох або чотирьох груп з нормальним розподілом даних використовували t-критерій Стьюдента з поправкою Бонферроні.

Для порівняння показників в групах, які характеризуються вільним розподілом даних, застосовували непараметричні методи: критерій Манна-Уїтні (U) та Краскела-Уолліса. Порівняння трьох або чотирьох груп між собою з вільним розподілом даних проведено за критерієм Данна.

РОЗДІЛ 3

СКРИНІНГОВІ ДОСЛІДЖЕННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ КОМПОЗИЦІЇ НА ОСНОВІ ЛІВОКАРНІТИНУ

3.1 Встановлення антигіпоксичної активності фармацевтичної композиції на основі лівокарнітину на моделі гострої нормобаричної гіпоксії з гіперкапнією та гострої гемічної гіпоксії

Відомо, що гостра нормобарична гіпоксія виникає внаслідок зниження парціального тиску кисню в повітрі, що поглинається в умовах нормального атмосферного тиску при тривалому перебуванні в приміщеннях, які погано вентилуються, в результаті чого відбувається артеріальна гіпоксемія (зниження парціального тиску кисню в артеріальній крові), що викликає компенсаторну гіпервентиляцію легень та гіперкапнію (підвищення парціального тиску вуглекислого газу, що призводить до розширення судин головного мозку і міокарда та зниження спорідненості гемоглобіну до кисню); при цьому формується газовий ацидоз [225]. Вищезазначені зміни в організмі тварин впливають на показники виживання тварин за умов гіпоксемії та гіперкапнії.

Результати дослідження антигіпоксичної активності ФКЛ на моделі гострої нормобаричної гіпоксії з гіперкапнією представлені в табл. А.1. У групі тварин, які отримували ФКЛ у дозі 25 мг/кг і 35 мг/кг, коефіцієнт антигіпоксичної активності на 21,10 % і 19,26 % був статистично значуще вищим порівняно з групою тварин, яким вводили ФКЛ у дозі 15 мг/кг. Водночас не виявлено статистично значущих відмінностей показників виживання та антигіпоксичного захисту між групами тварин, які отримували ФКЛ у дозі 25 мг/кг і 35 мг/кг.

Найбільша відносна антигіпоксична активність – 31,56 % зафіксована в групі тварин, які отримували ФКЛ в дозі 25 мг/кг, яка не відрізняється від показника групи препарату порівняння мексикор (31,95 %) та є на 23 % статистично значуще вищою порівняно з групою тварин, які отримували ФКЛ у дозі 15 мг/кг ($p < 0,05$).

При оцінці середньої тривалості життя за умов гострої нормобаричної гіпоксії з гіперкапнією встановлено, що вона є статистично значуще вищою на 32 % у

групах тварин, які отримували ФКЛ у дозі 25 мг/кг і 35 мг/кг порівняно з групою негативного контролю (24,16 хв і 24,22 хв проти 18,18 хв) та не відрізняється від показника групи препарату порівняння, яка становить 24,33 хв.

В основі гострої гемічної гіпоксії лежить зниження кисневої ємності крові, викликане анемією або порушення здатності гемоглобіну зв'язувати та транспортувати кисень до тканин. При введенні нітриту натрію збільшується рівень метгемоглобіну, який не здатен транспортувати кисень до тканин; також виникає метаболічний ацидоз, що є результатом накопичення молочної кислоти у тканинах [226].

Вивчення антигіпоксичної дії на моделі гострої гемічної гіпоксії, результати якого представлені в табл. А.2.

Як свідчать дані, представлені в табл. А.2, коефіцієнт антигіпоксичного захисту у групах тварин, які отримували ФКЛ в дозі 25 мг/кг і 35 мг/кг на 31,77 % був статистично значуще вищим, ніж у групі тварин, яким вводили ФКЛ у дозі 15 мг/кг. Водночас між групами тварин, які отримували препарат порівняння мексикор у дозі 16 мг/кг та ФКЛ у дозі 25 мг/кг і 35 мг/кг, статистично значущих відмінностей у показниках виживання та антигіпоксичного захисту не виявлено.

Найбільшу антигіпоксичну дію зареєстровано у групі, що отримувала ФКЛ у дозі 25 мг/кг – 41,35 % проти 7,09 % у групі тварин, яким вводили ФКЛ у дозі 15 мг/кг. Також показник відносної антигіпоксичної активності в групах тварин, яким вводили ФКЛ у дозі 25 мг/кг і 35 мг/кг, був дещо вищим порівняно з групою референс-препарату мексикор у дозі 16 мг/кг (41,35 % та 40,87 % проти 33,74 %, що не є статистично значущим). Статистично значущих відмінностей у показниках виживання та антигіпоксичного захисту між групами тварин, яким вводили ФКЛ у дозі 25 мг/кг і 35 мг/кг, не виявлено.

Встановлено, що середня тривалість життя за умов гострої гемічної гіпоксії є статистично значуще вищою на 37 % у групах тварин, які отримували ФКЛ у дозі 25 мг/кг і 35 мг/кг порівняно з групою негативного контролю (38,22 хв і 38,78 хв проти 27,76 хв) та дещо перевищує показник групи референс-препарату мексикор – 37,42 хв, але це підвищення не є статистично значущим.

У групах тварин, які отримували ФКЛ у дозі 25 мг/кг і 35 мг/кг, зафіксовано виживання 20 % тварин, як в групі компаратора. Це свідчить, що профілактичне введення ФКЛ у дозі 25 мг/кг і 35 мг/кг сприяло підвищенню стійкості тварин до гіпоксичних станів, що, можливо, зумовлено підвищенням утилізації токсичних метаболітів у клітинах та стабілізації клітинних мембран.

Отже, на експериментальних моделях гострої нормобаричної гіпоксії з гіперкапнією, а також гострої гемічної гіпоксії введення ФКЛ у дозі 16 мг/кг не сприяє достатній антигіпоксичній дії, а збільшення дози до 35 мг/кг не призводить до підвищення показників антигіпоксичного захисту.

Відомо, що під час патологічної гіпоксії обмежена доступність кисню знижує окисне фосфорилування, що призводить до нездатності ресинтезувати АТФ і фосфокреатин. В цих умовах мембранний АТФ-залежний Na^+/K^+ насос сприяє надходженню Na^+ , Ca^{++} і води в клітину і таким чином відбувається цитотоксичний набряк [227]; також характерне надмірне утворення активних форм кисню, що порушує метаболічні реакції [228].

Таким чином, в результаті профілактичного застосування ФКЛ підвищується витривалість до гіпоксичних станів, створюються передумови для стабілізації процесів засвоєння кисню тканинами за рахунок елімінації із мітохондрій ацетилкоензиму А та стимуляції піруватдегідрогенази.

3.2 Вивчення антиоксидантної активності фармацевтичної композиції на основі лівокарнітину на моделі хронічного гепатиту

Оскільки печінка є центром метаболізму всіх ксенобіотичних речовин, зокрема чотирихлористого вуглецю, який є одним з найвідоміших токсинів для печінки, нирок, центральної нервової системи та використовується в дослідницькій роботі на тваринах для вивчення гепатопротекторного ефекту потенційних лікарських рослин і субстанцій [229, 230], обрано модель хронічного гепатиту, індукованого тетрахлорметаном для вивчення антиоксидантного потенціалу ФКЛ. Тетрахлорметан піддається біотрансформації в печінці, внаслідок чого утворюються

активні форми кисню, що призводить до посилення ПОЛ і порушення внутрішньоклітинного гомеостазу кальцію, в результаті відбувається пошкодження клітин печінки [231].

Тому, метою цього етапу досліджень є визначення оптимальної дози ФКЛ, яка б сприяла ефективній підтримці прооксидантно-антиоксидантного балансу у самців щурів при моделюванні хронічного гепатиту, індукованого тетрахлорметаном.

Вивчення про-/антиоксидантної системи щурів при моделюванні хронічного гепатиту і введенні ФКЛ або препарату порівняння біциклол, проводили за показниками, які характеризують процеси ПОЛ (дієнові та триєнові кон'югати; активні продукти, що реагують з тіобарбітуровою кислотою – ТБК-АП) і стан системи антиоксидантного захисту (відновлений глутатіон, супероксиддисмутаза, каталаза). Також, з метою оцінки стану функціонування організму тварин при тривалому експерименті, визначали масу тіла в динаміці і масу печінки при аутопсії.

Спостереження за динамікою маси тіла (табл. А.3) протягом моделювання хронічного гепатиту показало статистично значуще її зменшення на 10 % наприкінці другого тижня у всіх піддослідних групах. Проте на 21 і 28 день моделювання хронічного гепатиту, а також під час забою тварин, статистично значуще зниження маси тіла близько 20 % відмічено лише в групі негативного контролю та у щурів, які отримували ФКЛ в дозі 15 мг/кг.

Таким чином, застосування препарату порівняння біциклол і ФКЛ в дозі 25 мг/кг і 35 мг/кг запобігає зниженню маси тіла протягом третього-четвертого тижня введення тетрахлорметану.

Визначення маси печінки у піддослідних щурів (табл. А.4), внаслідок дії тетрахлорметану, свідчило про збільшення її відносної маси на 32,81 % порівняно з тваринами інтактного контролю. Ця тенденція узгоджується з результатами інших дослідників [232]. Введення ФКЛ в дозі 25 мг/кг і 35 мг/кг, а також препарату порівняння біциклол у дозі 9 мг/кг, попереджало зростання відносної маси органу.

Досліджені деякі показники (дієнові та триєнові кон'югати, ТБК-АП), що утворюються в результаті ПОЛ поліненасичених жирних кислот та відображають наявність окиснювального стресу [233-235].

Тетрахлорметан є екзогенним гепатотоксичним агентом, викликає окиснювальний стрес, здійснює активацію мітросомального цитохрому P450 печінки з утворенням вільних радикалів трихлорметилу та трихлорметилпероксиду [236, 237]. Ці радикали потім зв'язуються з ненасиченими жирними кислотами в мембранах гепатоцитів, мітохондрій і ендоплазматичної сітки, індукуючи процеси ПОЛ, які порушують динаміку ліпід-ліпідної та ліпідно-білкової взаємодії, цілісність клітинних мембран та їх фізико-хімічні властивості, що сприяє вивільненню у кровообіг печінкових трансаміназ і лужної фосфатази [238, 239]. Тетрахлорметан активує резидентні макрофаги печінки, які продукують хемоаттрактанти та активатори нейтрофілів; внаслідок збільшення рівня нейтрофілів відбувається надмірна генерація активних форм кисню, що сприяє деградації мембранних фосфоліпідів та зниженню антиоксидантної активності [240]. В цих умовах відбувається гепатоцелюлярне запалення, апоптоз та некроз клітин печінки [241].

Результати дослідження показників, які характеризують процеси ПОЛ в сироватці крові представлено в табл. А.5.

Внаслідок дії тетрахлорметану спостерігається значне підвищення дієнових кон'югатів у сироватці крові на 134,62 % порівняно з інтактним контролем. У тварин, які отримували ФКЛ в дозі 25 мг/кг рівень дієнових кон'югатів в сироватці крові був нижчим на 39,34 % порівняно з групою негативного контролю. Встановлено статистично значуще зменшення вмісту дієнових кон'югатів на 22,92 % в сироватці крові щурів, яким вводили ФКЛ в дозі 25 мг/кг у порівнянні із групою тварин, які отримували ФКЛ в дозі 15 мг/кг. Водночас рівень дієнових кон'югатів у сироватці крові тварин, яким вводили препарат порівняння біциклол не відрізнявся від групи тварин, що отримували ФКЛ в дозі 25 мг/кг і 35 мг/кг.

У сироватці крові тварин групи негативного контролю відмічено зростання рівня триєнових кон'югатів на 97,37 % порівняно з групою інтактних тварин. Вміст триєнових кон'югатів у сироватці крові є статистично значуще нижчим на 36,00 % у щурів, яким вводили ФКЛ в дозі 25 мг/кг у порівнянні з групою тварин негативного контролю. У щурів, які отримували ФКЛ в дозі 25 мг/кг рівень триєнових

кон'югатів у сироватці крові був нижчим на 22,58 % за показник групи тварин, які отримували ФКЛ в дозі 15 мг/кг. Необхідно відмітити, що статистично значущих відмінностей не виявлено у показниках триєнових кон'югатів у сироватці крові між групами тварин, які отримували препарат порівняння біциклол, ФКЛ в дозі 25 мг/кг і 35 мг/кг.

Рівень ТБК-АП у сироватці крові щурів із тетрахлорметан-індукованим гепатитом значно вищий – на 160,68 % порівняно з групою інтактних тварин. У тварин, які отримували ФКЛ в дозі 25 мг/кг спостерігається менший вміст ТБК-АП в сироватці крові на 36,07 % порівняно з групою тварин негативного контролю. Рівень ТБК-АП у сироватці крові щурів, які отримували ФКЛ в дозі 25 мг/кг був статистично значуще меншим на 31,58 % порівняно з тваринами, яким вводили ФКЛ в дозі 15 мг/кг і майже не відрізнявся від показника групи препарату порівняння.

Вивчення змін показників ПОЛ у гомогенаті печінки щурів на моделі хронічного гепатиту представлено у табл. А.6.

У щурів групи негативного контролю визначено значне підвищення дієнових кон'югатів у гомогенаті печінки на 123,79 % порівняно з інтактними тваринами. У тварин, які отримували ФКЛ в дозі 25 мг/кг рівень дієнових кон'югатів у гомогенаті печінки був нижчим на 45,55 % порівняно з групою тварин негативного контролю.

Встановлено статистично значуще зменшення вмісту дієнових кон'югатів на 34,97 % в гомогенаті печінки щурів, яким вводили ФКЛ в дозі 25 мг/кг порівняно з групою тварин, які отримували ФКЛ в дозі 15 мг/кг.

Спостерігається зростання рівня триєнових кон'югатів у гомогенаті печінки тварин групи негативного контролю на 168,52 % порівняно з інтактною групою. Вміст триєнових кон'югатів у гомогенаті печінки є статистично значуще нижчим на 44,62 % у щурів, яким вводили ФКЛ в дозі 25 мг/кг у порівнянні з групою тварин негативного контролю.

У щурів, які отримували ФКЛ в дозі 25 мг/кг рівень триєнових кон'югатів у гомогенаті печінки був нижчим на 37,40 % за показник групи тварин, які отримували ФКЛ в дозі 15 мг/кг.

Кількість ТБК-АП у гомогенаті печінки є вищою на 101,09 % порівняно з групою інтактного контролю. У тварин, які отримували ФКЛ в дозі 25 мг/кг спостерігається менший вміст ТБК-АП в гомогенаті печінки на 32,32 % порівняно з групою тварин негативного контролю. Рівень ТБК-АП в гомогенаті печінки щурів, які отримували ФКЛ в дозі 25 мг/кг був статистично значуще меншим на 16,35 % у порівнянні із тваринами, яким вводили ФКЛ в дозі 15 мг/кг.

Результати вивчення процесів ліпопероксидації у щурів із хронічним гепатитом засвідчують активацію процесів прооксидації.

Вплив ФКЛ на показники антиоксидантної системи щурів у сироватці крові на моделі хронічного гепатиту представлений у табл. А.7. У щурів групи негативного контролю рівень відновленого глутатіону в сироватці крові є нижчим на 64,18 % порівняно з інтактними тваринами. У тварин, які отримували ФКЛ в дозі 25 мг/кг вміст відновленого глутатіону в сироватці крові був вищим на 107,76 % порівняно з групою негативного контролю.

Встановлено статистично значуще збільшення рівня відновленого глутатіону на 81,79 % у сироватці крові щурів, яким вводили ФКЛ в дозі 25 мг/кг порівняно з групою тварин, які отримували ФКЛ в дозі 15 мг/кг.

Спостерігається зниження рівня СОД в сироватці крові у тварин групи негативного контролю на 34,10 % порівняно з інтактною групою. Вміст СОД у сироватці крові є статистично значуще вищим на 37,49 % у щурів, яким вводили ФКЛ в дозі 25 мг/кг порівняно з групою тварин негативного контролю. У щурів, які отримували ФКЛ в дозі 25 мг/кг рівень СОД у сироватці крові був вищим на 33,03 % за показник групи тварин, які отримували ФКЛ в дозі 15 мг/кг.

Також відмічено зниження рівня каталази в сироватці крові у тварин групи негативного контролю на 29,39 % порівняно з інтактною групою. Вміст каталази у сироватці крові є статистично значуще вищим на 20,38 % у щурів, яким вводили ФКЛ в дозі 25 мг/кг порівняно з групою тварин негативного контролю. У щурів, які отримували ФКЛ в дозі 25 мг/кг рівень каталази в сироватці крові був вищим на 27,72 % за показник групи тварин, які отримували ФКЛ в дозі 15 мг/кг.

При визначенні концентрації церулоплазміну у щурів групи негативного контролю спостерігається статистично значуще його підвищення на 79,04 % порівняно з інтактними тваринами.

У тварин, які отримували ФКЛ в дозі 25 мг/кг рівень церулоплазміну був нижчим на 18,29 % порівняно з групою негативного контролю. Встановлено зменшення вмісту церулоплазміну на 12,33 % у щурів, яким вводили ФКЛ в дозі 25 мг/кг порівняно з групою тварин, які отримували ФКЛ в дозі 15 мг/кг.

Визначення показників системи антиоксидантного захисту в гомогенаті печінки щурів наведено у табл. А.8.

У щурів групи негативного контролю рівень відновленого глутатіону в гомогенаті печінки є нижчим на 76,38 % порівняно з інтактними тваринами. У тварин, які отримували ФКЛ в дозі 25 мг/кг вміст відновленого глутатіону у гомогенаті печінки був вищим на 236,55 % порівняно з групою тварин негативного контролю. Встановлено статистично значуще збільшення рівня відновленого глутатіону на 141,58 % в гомогенаті печінки щурів, яким вводили ФКЛ в дозі 25 мг/кг порівняно з тваринами, які отримували ФКЛ в дозі 15 мг/кг (табл. А.8).

Спостерігається зниження рівня СОД у гомогенаті печінки тварин групи негативного контролю на 35,78 % порівняно з тваринами інтактною групи. Вміст СОД у гомогенаті печінки є статистично значуще вищим на 34,29 % у щурів, яким вводили ФКЛ в дозі 25 мг/кг порівняно з групою тварин негативного контролю. У щурів, які отримували ФКЛ в дозі 25 мг/кг рівень СОД у гомогенаті печінки був вищим на 25,33 % за показник групи тварин, які отримували ФКЛ в дозі 15 мг/кг.

При дослідженні активності каталази в гомогенаті печінки виявлено, що у тварин групи негативного контролю її рівень є меншим на 42,63 % порівняно тваринами інтактною групи. Вміст каталази в гомогенаті печінки був більшим на 41,12 % у щурів, яким вводили ФКЛ в дозі 25 мг/кг порівняно з групою тварин негативного контролю. Водночас група щурів, які отримували ФКЛ в дозі 25 мг/кг характеризується більш вищими значеннями (на 49,62 %) каталази в гомогенаті печінки, ніж група тварин, яким вводили ФКЛ в дозі 15 мг/кг.

Отже, на моделі хронічного гепатиту, індукованого тетрахлорметаном, введення ФКЛ в дозі 15 мг/кг не сприяє достатній гепатопротекторній дії, а збільшення дози до 35 мг/кг не призводить до більш вираженої корекції показників, які характеризують процеси ПОЛ і стан системи антиоксидантного захисту. Тому, доцільним є застосування ФКЛ в дозі 25 мг/кг, яка проявила достатню антиоксидантну активність при моделюванні хронічного гепатиту.

ФКЛ в дозі 25 мг/кг запобігає суттєвому зниженню маси тіла, порівняно з групою негативного контролю, протягом третього-четвертого тижня введення тетрахлорметану. Водночас при аутопсії зафіксовано попередження зростання відносної маси печінки під дією ФКЛ в дозі 25 мг/кг. Необхідно зазначити, що показники маси тіла та відносної маси печінки не мають статистично значущих відмінностей між групами тварин, які отримували ФКЛ в дозі 25 мг/кг і препарат порівняння біциклол в дозі 9 мг/кг.

Застосування ФКЛ в дозі 25 мг/кг сприяє зниженню активності процесів ПОЛ, що проявляється у менш вираженому підвищенні дієнових кон'югатів на 64,86 %, а триєнових кон'югатів й ТБК-АП майже на 56,00 % в сироватці крові порівняно з негативним контролем та наближенні цих показників до значень групи щурів, які отримували препарат порівняння біциклол в дозі 9 мг/кг.

Під дією ФКЛ в дозі 25 мг/кг також відбувається зниження процесів ліпопероксидації у гомогенаті печінки, про що свідчить менш виражене підвищення дієнових і триєнових кон'югатів (близько 80 %), а також ТБК-АП на 47,75 % порівняно з негативним контролем. Водночас ці показники наближаються до значень групи тварин препарату порівняння біциклол в дозі 9 мг/кг.

На тлі вищезазначених позитивних змін у показниках, що відображають процеси ПОЛ, спостерігається активація системи антиоксидантного захисту у щурів, яким вводили препарат порівняння біциклол в дозі 9 мг/кг і ФКЛ в дозі 25 мг/кг.

Завдяки застосуванню ФКЛ в дозі 25 мг/кг при моделюванні хронічного гепатиту відбувається менш виражене зниження в сироватці крові гідрофільного скавенджера вільних радикалів – відновленого глутатіону на 51,87 %, антиоксидантних ферментів: СОД на 27,27 % і каталази на 16,93 % порівняно з

негативним контролем. У гомогенаті печінки тварин з відтвореною моделлю хронічного гепатиту, яким вводили ФКЛ в дозі 25 мг/кг, ці показники також характеризуються менш вираженим зниженням відновленого глутатіону на 70,29 %, СОД на 25,53 % і каталази на 29,14 % порівняно з групою негативного контролю.

Також вплив ФКЛ в дозі 25 мг/кг проявляється менш вираженим підвищенням концентрації в сироватці крові церулоплазміну на 22,38 % порівняно з групою негативного контролю.

Аналіз показників сироватки крові та гомогенату печінки, що характеризують антиоксидантну систему у щурів, які отримували ФКЛ в дозі 25 мг/кг, свідчить про динаміку наближення цих показників до значень групи тварин позитивного контролю, яким вводили препарат порівняння біциклол в дозі 9 мг/кг.

Таким чином, внаслідок застосування ФКЛ в дозі 25 мг/кг спостерігається зниження інтенсивності процесів ПОЛ та модуляція системи антиоксидантного захисту у щурів з відтвореною моделлю хронічного гепатиту, викликаного тетрахлорметаном. Антиоксидантна активність ФКЛ в дозі 25 мг/кг наближається до дії препарату порівняння біциклол в дозі 9 мг/кг. Результати цього дослідження вказують на перспективність застосування ФКЛ в дозі 25 мг/кг при патологічних станах, що асоційовані із порушенням прооксидантно-антиоксидантного балансу, зокрема при ФПН, яка також характеризується підвищеним оксидативним стресом [242].

Висновки до розділу 3

1. Встановлено, що на моделі гострої нормобаричної гіпоксії з гіперкапнією ФКЛ у дозі 25 мг/кг проявляє найбільшу антигіпоксичну активність – 31,56 %, що майже відповідає активності препарату порівняння мексикору у дозі 16 мг/кг – 31,95 %. На моделі гострої гемічної гіпоксії визначено більш виражену антигіпоксичну активність ФКЛ у дозі 25 мг/кг, яка склала 41,35 %, що на 7,61 % вище, ніж при застосуванні препарату порівняння мексикор – 33,74 % у дозі 16 мг/кг.

2. Доведено виражену антиоксидантну активність ФКЛ в дозі 25 мг/кг на моделі хронічного гепатиту, індукованого тетрахлорметаном. Антиоксидантна дія ФКЛ в дозі 25 мг/кг характеризується суттєвим зниженням інтенсивності процесів ПОЛ та модуляцією системи антиоксидантного захисту, а саме: зниженням дієнових і триєнових кон'югатів, ТБК-АП й церулоплазміну, а також підвищенням відновленого глутатіону, СОД і каталази порівняно з негативним контролем. Вираженість антиоксидантної дії ФКЛ в дозі 25 мг/кг при моделюванні хронічного гепатиту наближається до рівня активності препарату порівняння біцикллол в дозі 9 мг/кг.

Результати експериментальних досліджень цього розділу наведено у таких публікаціях:

1. Скринінгові дослідження антигіпоксичних властивостей фармацевтичної композиції на основі лівокарнітину для корекції наслідків фетоплацентарної недостатності / І. В. Волохов, В. А. Рибак, Л. Ю. Сергієнко, С. П. Кустова, Т. В. Матвєєва, Т. В. Бондаренко, М. О. Бойко. *Фармацевтичний часопис*. 2023. № 1. С. 50–57. URL: <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2023.1.13912>.

РОЗДІЛ 4

ВИЗНАЧЕННЯ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ, ЕФЕКТИВНОЇ ДОЗИ (ЕД₅₀) ТА КАРДІОПРОТЕКТОРНОЇ ДІЇ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ КОМПОЗИЦІЇ НА ОСНОВІ ЛІВОКАРНІТИНУ

4.1 Вивчення гострої токсичності фармацевтичної композиції на основі лівокарнітину

Вивчення гострої токсичності ФКЛ проведено з метою встановлення класу токсичності та оцінювання картини інтоксикації протягом 14 діб у щурів обох статей. Впродовж усього експерименту реєстрували масу тіла та поведінку тварин, їх ставлення до їжі та води, а також оцінювали положення тіла, рухову активність, стан шкіри та волосяного покриву, очей, охайність, тонус м'язів, особливості екскрементів.

У результаті проведених досліджень встановлено, що при внутрішньошлунковому введенні в дозі 5000 мг/кг загибелі тварин не відбувалося. При відсутності загибелі тварин за умов введення дози 5000 мг/кг вивчення показників токсичності сполуки з більшими дозуваннями є недоцільним [194]. Відразу після уведення у тварин мала місце активна пошукова реакція, при цьому положення тіла та хода були звичайні. Змін в ритмі і частоті дихання не спостерігалось, гіперемії шкіри, пілоерекції, виділень із носа не зареєстровано. Тварини були охайні, тонус м'язів у нормі. З боку травної та сечовидільної систем порушень не виявлено. Протягом всього терміну спостережень зовнішній вигляд піддослідних тварин, їх поведінка, фізіологічні параметри не відрізнялися від таких у контрольних груп щурів. Маса тіла тварин значних змін не зазнала (табл. А.9).

Через 14 діб спостереження проведена аутопсія усіх тварин з макроскопічним оглядом внутрішніх органів та визначенням абсолютної маси внутрішніх органів (легені, серце, селезінка, печінка, нирки, НЗ, сім'яники, яєчники) для подальшого розрахунку масових коефіцієнтів. При макроскопічному огляді внутрішніх органів тварин відхилень в розміщенні, кольорі, формі органів не виявлено. Масові коефіцієнти внутрішніх органів тварин, які отримували ФКЛ в дозі 5000 мг/кг,

наведено в табл. А.10. Суттєвих змін з боку досліджуваних показників не відмічено, лише масові коефіцієнти легень у піддослідних щурів-самців були дещо вищі, ніж у контрольних. Проте, зазначені зміни відбувалися в межах фізіологічної норми для даного виду тварин, що підтверджується нормальним загальним станом, поведінкою тварин, споживанням їжі і води. Значущих відхилень в показниках коефіцієнтів маси внутрішніх органів у самиць не зареєстровано.

Таким чином, враховуючи отримані дані, ФКЛ за критерієм гострої токсичності належить до V класу практично нетоксичних речовин за класифікацією Loomis T.A. та Hayes A.W. [243, 244]. Високий профіль безпечності об'єкта дослідження дозволяє проводити подальші специфічні фармакологічні дослідження.

4.2 Встановлення ефективної дози фармацевтичної композиції на основі лівокарнітину на моделі помірної гемічної гіпоксії

Результати дослідження антигіпоксичної дії ФКЛ на моделі помірної гемічної гіпоксії представлені в табл. А.11. В основі гемічної гіпоксії лежить зниження кисневої ємності крові, спричинене анемією або порушенням здатності гемоглобіну зв'язувати та ефективно доставляти кисень до тканин. У разі введення нітриту натрію утворюється дисфункціональна форма гемоглобіну – метгемоглобін, у якій двовалентне залізо гему окислюється до тривалентного заліза, що унеможливорює зв'язування кисню та ефективне його вивільнення до тканин організму. Рівень метгемоглобіну у крові є важливим діагностичним параметром гіпоксії [245].

Унаслідок дії помірних доз нітриту натрію в щурів спостерігається значне підвищення рівня метгемоглобіну на 192,24 % порівняно з інтактним контролем.

У групі тварин, які отримували ФКЛ в дозі 25 мг/кг, рівень метгемоглобіну був статистично значуще нижчим на 41,57 % порівняно з групою тварин, яким вводили ФКЛ в дозі 11 мг/кг. Рівень метгемоглобіну у тварин, яким вводили ФКЛ в дозі 25 мг/кг, не відрізнявся від показника групи тварин, що отримували препарат порівняння триметазидин. Менш виражене підвищення (приблизно 73 %) рівня метгемоглобіну у тварин, які отримували ФКЛ в дозі 25 мг/кг і вище, порівняно з групою інтактного контролю, пояснюється активацією метгемоглобінредуктази.

В експериментальних групах спостерігаються зміни рівнів еритроцитів та гемоглобіну внаслідок гіпоксії, що зумовлено мембранодеструктивними процесами в еритроцитах та зменшенням їх кількості внаслідок гемолізу. Значний гемоліз призводить до зменшення продукції та активності системи глутатіону, який є універсальним регулятором гомеостазу в організмі, підтримує структурну цілісність еритроцитів та захищає гемоглобін від дії окиснювачів, що забезпечує регуляцію кисневотранспортної функції [246]. У тварин, які отримували ФКЛ в дозі 25 мг/кг та вище, після моделювання гемічної гіпоксії, рівень еритроцитів і гемоглобіну, знижується не так суттєво, порівняно з групою негативного контролю. Можна припустити, що це зумовлено підвищенням концентрації глутатіону [167]. Кількість еритроцитів у тварин, яким вводили ФКЛ в дозі 25 мг/кг, становила $5,02 \times 10^{12}/\text{л}$, що наближається до значень препарату порівняння триметазидину – $5,14 \times 10^{12}/\text{л}$ та є статистично значуще вищою на 35,31 % порівняно з групою тварин, які отримували ФКЛ в дозі 11 мг/кг. Встановлено, що рівень гемоглобіну у тварин, які отримували ФКЛ в дозі 25 мг/кг був вищим на 26,29 % порівняно з групою тварин, яким вводили ФКЛ в дозі 11 мг/кг та майже не відрізнявся від групи референс-препарату триметазидину.

Гематокритне число у тварин, які отримували ФКЛ в дозі 25 мг/кг було статистично значуще вищим на 25,93 % порівняно з групою тварин, яким вводили ФКЛ в дозі 11 мг/кг. Статистично значущих відмінностей гематокриту між групами тварин, які отримували триметазидин та ФКЛ в дозі 25 мг/кг і вище не виявлено.

У результаті проведеного аналізу показників середнього об'єму еритроцита та середнього вмісту гемоглобіну в еритроциті, серед усіх груп не встановлено статистично значущих відмінностей (табл. А.11). Водночас між групами тварин, які отримували препарат порівняння триметазидин у дозі 5,5 мг/кг та ФКЛ в дозах 25 мг/кг, 32 мг/кг, 39 мг/кг і 46 мг/кг статистично значущих відмінностей у гематологічних показниках не виявлено.

Вищенаведені результати гематологічного дослідження з оцінки антигіпоксичних властивостей ФКЛ, у різних дозах, дають можливість визначити ЕД₅₀ (табл. А.12, табл. А.13). На підставі залежності антигіпоксичної активності

ФКЛ від використаної дози, методом найменших квадратів із використанням пробіт-аналізу, було розраховано показник ED_{50} за гематологічними параметрами у вагітних щурів, які зазнали помірну гемічну гіпоксію. ED_{50} ФКЛ щурів становить $24,86 \pm 2,65$ мг/кг маси тіла (95 % довірчий інтервал 19,44-30,29 мг/кг). Характеристична крива «доза – ефект» ФКЛ наведена на рис. А.1.

Також, визначена кількість ФКЛ, що спричиняє певний ефект у 100 % (з урахуванням «виправлених» відсотків) стандартної групи піддослідних тварин протягом деякого терміну спостереження – ED_{100} , яка становить 40,82 мг/кг. Оскільки кінцеві точки («хвости») кривої нормального розподілу асимптотичні, наближаючись до осі абсцис, ніколи її не досягають, то теоретично не може існувати доз (а також відповідним їх пробіт), які викликають 0 % та 100 % ефекти. У такому разі при аналізі експериментальних даних для доз, які викликали 0 % та 100 % ефекти, використано «виправлений» відсоток за Бартлетом. Виправлений відсоток для дози, яка не призводить до досліджуваного ефекту в жодній тварини в експериментальній групі, становить 3,13 %, а для дози, яка проявляється у тварин стовідсотковим ефектом становить 96,88 %. Коефіцієнт варіації становить 42,78 %, що свідчить про вільний розподіл даних.

Отже, на моделі помірної гемічної гіпоксії у вагітних щурів уведення ФКЛ у дозі 11 мг/кг та 18 мг/кг не сприяє достатній антигіпоксичній дії, а збільшення дози в діапазоні 32-46 мг/кг не призводить до підвищення гематологічних показників, які характеризують киснево-транспортну функцію. Також визначена ED_{50} ФКЛ, яка становить 25 мг/кг. Отримані результати свідчать про позитивну динаміку подальшого відновлення рівня еритроцитів. Профілактичне застосування ФКЛ в ED_{50} – 25 мг/кг проявило виражену антигіпоксичну активність у вагітних щурів, на моделі гемічної гіпоксії. Водночас гематологічні показники, які характеризують киснево-транспортну функцію, майже не відрізнялися між групами тварин, які отримували препарат порівняння триметазидин в ізоефективній дозі 5,5 мг/кг і ФКЛ в дозі 25 мг/кг і вище. Таким чином, для ФКЛ ED_{50} становить 25 мг/кг.

4.3 Визначення кардіопротекторної дії фармацевтичної композиції на основі лівокарнітину на моделі помірної гемічної гіпоксії

Кардіоміоцити є дуже чутливими до адекватного забезпечення киснем [247]. Проявом високої чутливості міокарда до рівня кисню в крові є наявність певних змін у його гістологічній будові, які характерні для тривалої гіпоксії. Важливим є обґрунтування застосування ФКЛ при гіпоксемічних станах у вагітних, які асоційовані з ФПН, викликаною пасивним тютюнопалінням. Тому, доцільним було дослідити гістоструктурні особливості міокарда у вагітних щурів з експериментально відтвореною помірною гемічною гіпоксією після застосування ФКЛ в дозі 25 мг/кг для встановлення її кардіопротекторної дії.

При гістологічному дослідженні морфофункціональної будови серця інтактних щурів було встановлено, що переважна маса стінок серця припадає на середню м'язову оболонку – міокард. В свою чергу міокард побудовано з кардіоміоцитів, які можна поділити на 3 групи: робочі або скоротливі, провідні та секреторні. Кардіоміоцити мають циліндричну форму та утворюють щільно скомплектовані паралельні пучки. Подеколи м'язові волокна різнонаправленої спрямованості. Переважна кількість кардіоміоцитів – двоядерні. Ядра подовжено-овальної форми з чіткими базальними мембранами розташовуються ближче до цитолеми, а їх довга вісь паралельно орієнтована відносно сарколеми. Міофібрили мають чітку поперечну покресленість. Сарколема кардіоміоцитів, тісно контактуючи з тонкими колагеновими та еластичними волокнами, що формує так званий зовнішній скелет кардіоміоцитів. Простори між пучками кардіоміоцитів щілиноподібні, незначні, в них відмічаються тонкі прошарки інтерстиціальної сполучної тканини з великою кількістю кровоносних і лімфоцитарних капілярів.

Кровоносні судини представлені судинами різного калібру без ознак внутрішньосудинної та позасудинної патології. Ознаки венозного повнокрів'я та стазу крові в судинах не виявлені. У поодиноких кардіоміоцитах виявлено дрібні мозаїчні ділянки міоцитолізу, слабка виразність поперечної покресленості міофібрил, контрактура. Проте на тлі нормального кровопостачання органу

спостерігаються дрібні ділянки з помірно вираженими ознаками підвищеного капілярного й венозного повнокрів'я (рис. А.2).

Вищенаведені структурні особливості в інтактних тварин можуть бути проявами підвищеного навантаження на організм під час вагітності та пов'язані з підвищеною потребою в кровопостачанні та оксигенації органів.

При моделюванні помірної гемічної гіпоксії внаслідок утворення метгемоглобіну відбувається гіпоксичне пошкодження органів-мішеней, зокрема серця. У групі негативного контролю виявлено виражені ознаки порушення гемодинаміки у вигляді венозного і капілярного повнокрів'я. У просвітах великої кількості судин мікроциркуляторного русла спостерігалися явища стазу еритроцитів (рис. А.3). При цьому певна частина артеріол перебувала в стані спустілості, а інша частина демонструвала морфологічні ознаки спазму зі значним звуженням просвітів судин (рис. А.4). Виявлено, що деякі артерії (переважно дрібного та середнього калібру) потовщені за рахунок плазматичного просякання їх стінок. В ендотеліоцитах є дистрофічні зміни, частина їх мала збільшений розмір та подеколи випиналася в просвіт судини. Ядра ендотеліоцитів мали слабкогематоксилінове забарвлення, подеколи спостерігалася вакуолізація зі зміщенням ядерця. Окрім того, відмічалася гістологічна картина вираженого набряку периваскулярної тканини (рис. А.4).

Помітних змін зазнавали і кардіоміоцити. На поздовжніх зрізах пучки волокон мали різноспрямовану направленість міофібрил. Кардіоміоцити – неправильної форми, деякі – скороченого розміру та стоншені; спостерігаються множинні осередки фрагментації волокон. Цитоплазма кардіоміоцитів в цих ділянках має гіпереозинофільне забарвлення. Ядра дрібні, неправильної округлої форми і розташовані по периферії цитоплазми кардіоміоцитів. Зафіксовано розширення міжм'язових просторів, у яких містилася невелика кількість пухкої сполучної тканини. Подеколи спостерігається втрата пучкової структури міокарда. Окрім того, частина кардіоміоцитів характеризується розмитими контурами та втратою поперечної посмугованості. Виявлено ознаки міоцитолізу з повною втратою структурності волокон (поодинокі нечіткі та блідні ядра неправильної форми) й цілі

поля з контрактурою (рис. А.5). Іноді, перифокально, спостерігається дрібновогнищева круглоклітинна інфільтрація. При цьому ділянки з вищеописаним деструктивним станом волокон переважали над ділянками з візуально незміненими волокнами.

У тварин, які отримували ФКЛ, спостерігається помітне покращення кровообігу в міокарді порівняно з групою негативного контролю. Установлено, що картина венозного і капілярного повнокрів'я має помірну вираженість. У просвітах більшості судин еритроцити розташовані вільно. При цьому їх агрегація в просвіті гемокапілярів відмічалася лише у поодиноких випадках. Перикапілярні і периартеріолярні простори не розширені, з відсутністю ознак набряку. Більшість артеріол – без гістологічних ознак гемостазу, завдяки чому вони більш повнокровні. Судинна стінка артерій візуально наближається за товщиною до нормальних розмірів, виразного просякнення білковою рідиною не виявлено. Ендотеліоцити звичайного розміру рівно вистилали внутрішню стінку та не демонстрували дистрофічних змін (рис. А.6).

Кардіоміоцити мають незначні морфофункціональні зміни порівняно з гістологічною картиною кардіоміоцитів самиць інтактної групи. Тобто ми встановили, що при поздовжньому зрізі кардіоміоцити розташовувалися у вигляді паралельних пучків, мали переважно довгасті ядра. Тільки поодинокі кардіоміоцити мали ядра неправильно-округлої форми. Поперечна посмугованість міофібрил збережена та виразна. Дистрофічні зміни спостерігаються лише в окремих ділянках невеликого розміру. Ознаки міоцитолізу мали дрібновогнищевий характер. Також лише на поодиноких полях зору зафіксована картина фрагментації волокон та наявність контрактур. Подеколи відмічалось дрібноосередкове розширення просторів між волокнами з незначним розростанням пухких сполучнотканинних прошарків (рис. А.7).

У тварин, що отримували препарат порівняння – триметазидин, порівняно з тваринами, які отримували ФКЛ, ступінь вираженості венозного та капілярного повнокрів'я візуально був практично однаковим. Виявлено відсутність ознак гемостазу в більшості судин мікроциркуляторного русла. Артеріоли в нормальному

стані без ознак спазму, а в стінках артерій гістологічних ознак дистрофії не спостерігалось. Перивазальний набряк не простежувався (рис. А.8).

Порівняно з групою негативного контролю, у кардіоміоцитах щурів, яким вводили триметазидин, також є позитивні особливості, що свідчать про зменшення гістоморфологічних ознак гіпоксії, а саме: менші прояви міоцитолізу, фрагментації волокон, зберігалися лише окремі осередки контрактур міокардіоцитів (рис. А.9).

Під дією триметазидину простежується зниження окиснення жирних кислот шляхом селективного блокування активності 3-кетואцил-коензим А тіолази, яка інгібує піруватдегідрогеназу. Основним результатом цього є перехід від метаболізму жирних кислот до утилізації глюкози й збереження внутрішньоклітинного співвідношення фосфокреатину та АТФ, що, зрештою, покращує скорочувальну функцію міокарда [128, 248].

Отже, при гістологічних дослідженнях міокарда самиць щурів, які зазнали помірної гемічної гіпоксії, встановлено такі морфологічні ознаки: порушення гемодинаміки (венозне та капілярне повнокрів'я, спустілість та спазм артеріол), зміна структури судинних стінок (потовщення та білкове просякнення судинної стінки інтрамуральних артерій), периваскулярний набряк. Водночас спостерігалися структурні зміни скоротливого компонента міокарда (звивистість, фрагментація волокон, ознаки міоцитолізу та контрактури, втрата поперечної посмугованості міофібрил). При цьому дилатаційна гіперемія венозних структур і капілярів супроводжувалася стазом крові.

Профілактичне введення ФКЛ в дозі 25 мг/кг здійснює досить виражений позитивний вплив на гістофункціональний стан міокарда, що проявлялося зниженням ознак порушення гемодинаміки міокарда і змін структури судинних стінок, які виникли внаслідок помірної гемічної гіпоксії, індукованої нітритом натрію. Протекторний вплив ФКЛ на стан міокарда вагітних щурів візуально дещо поступався аналогічному впливу препарату порівняння – триметазидину.

Таким чином, встановлено наявність кардіопротекторної дії ФКЛ в дозі 25 мг/кг, яка забезпечує протекторний вплив від наслідків помірної гемічної гіпоксії у вагітних щурів та їхніх плодів.

Висновки до розділу 4

1. Встановлено, що ФКЛ належить до V класу токсичності – практично нетоксичні речовини за класифікацією Loomis T.A. та Hayes A.W.

2. Ефективна доза (ЕД₅₀) ФКЛ, що визначалася на моделі помірної гемічної гіпоксії за антигіпоксичною активністю у вагітних інтактних щурів, становить 25 мг/кг. ФКЛ в дозі 25 мг/кг знижувала рівень метгемоглобіну на 40,71 % порівняно з негативним контролем, що відповідало дії референс-препарату триметазидин у дозі 5,5 мг/кг. Рівні гемоглобіну, еритроцитів та гематокритного числа у тварин, що отримували ФКЛ в дозі 25 мг/кг були вищими на 30,96 %, 33,87 % і 30,77 % відповідно, порівняно з негативним контролем і наближалися до показника препарату порівняння триметазидин. Значення гематологічних показників (метгемоглобін, гемоглобін, еритроцити та гематокритне число) у тварин, які отримували ФКЛ в дозі 25 мг/кг свідчили про динаміку відновлення кисневотранспортної функції та констатують виражену антигіпоксичну дію.

2. Антигіпоксична дія ФКЛ в ефективній дозі 25 мг/кг у вагітних щурів на моделі помірної гемічної гіпоксії підтверджена гістоструктурними особливостями міокарда. Кардіопротекторна дія ФКЛ в ефективній дозі 25 мг/кг у вагітних щурів проявлялася зменшенням морфологічних ознак порушення гемодинаміки міокарда й змін структури стінок інтрамуральних артерій, порівняно з негативним контролем, та наближалася до референс-препарату триметазидин в ізоефективній дозі 5,5 мг/кг.

Результати експериментальних досліджень цього розділу наведено у таких публікаціях:

1. Волохов І., Рибак В., Кустова С. Експериментальне визначення ефективної дози (ЕД₅₀) фармацевтичної композиції на основі лівокарнітину з потенційними антигіпоксичними властивостями. *Фітотерапія. Часопис*. 2024. № 1. С. 122–130. <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2024-1-122>.

2. Гістоморфологічні дослідження міокарда під впливом фармацевтичної композиції на основі лівокарнітину на моделі помірної гемічної гіпоксії / І. Волохов, В. Рибак, С. Соколова, Л. Сергієнко, С. Кустова. *Фітотерапія. Часопис*. 2024. № 2. С. 125–136. URL: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2024-2-125> (Scopus).

РОЗДІЛ 5

ЗАСТОСУВАННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ КОМПОЗИЦІЇ НА ОСНОВІ ЛІВОКАРНІТИНУ ДЛЯ КОРЕКЦІЇ НАСЛІДКІВ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ, ІНДУКОВАНОЇ ПАСИВНИМ ТЮТЮНОПАЛІННЯМ

Останнім часом в науковій літературі акцентується увага на різноманітних патологічних змінах у людини та експериментальних тварин, які викликані пасивним тютюнопалінням [249, 250]. Часто дію цього негативного чинника довкілля зазнають жінки під час вагітності, внаслідок чого виникають різноманітні порушення багатьох систем організму матері та її плода, із програмуванням підвищеного ризику захворювань, особливо за наявності генетичної детермінації [2, 251, 252].

Наукові дослідження вказують на взаємозв'язок ПТ з порушеннями в репродуктивній системі вагітних, зокрема з розвитком дисфункцій плаценти [13, 253]. ПТ є одним з основних факторів ризику ФПН, яка призводить до ЗВУР, передусім, унаслідок вазоконстрикції матки та плаценти, що сприяє зниженню забезпечення плода киснем та іншими поживними речовинами [253].

5.1 Дослідження впливу фармацевтичної композиції на основі лівокарнітину на гістофункціональні особливості плаценти щурів на моделі пасивного тютюнопаління

Нормальний розвиток і функціонування плаценти є необхідним для збереження вагітності, тому негативні чинники навколишнього середовища, які впливають на плаценту, віддзеркалюються на стані здоров'я матері й плода, а також нащадка у віддалених від народження періодах онтогенезу. Проведено аналіз гістологічних препаратів плацент інтактних та піддослідних щурів, які зазнавали вплив ПТ протягом вагітності, а також отримували ФКЛ в дозі 25 мг/кг або референтний препарат кардонат в дозі 68 мг/кг.

При морфологічному дослідженні плаценти інтактних тварин встановлено, що вона сформована за лабіринтовим типом і має дископодібну форму. При цьому

материнська представлена децидуальною тканиною, а фетальна – трофоспонгіумом і лабіринтом синцитіальної структури.

Материнська частина плаценти має губчасту структуру. Децидуальна оболонка є периферійним прошарком плацентарної тканини та складається з великої кількості децидуальних клітин і материнських судин. Децидуальні клітини вільно розташовувалися в зоні контакту з базальним шаром фетальної частини, при цьому їх щільність зростає у напрямку маткових залоз, де поміж клітин містяться кровоносні лакуни. Подекуди в цій частині відмічаються клітини трофобласту, які мають різний розмір і розташовуються нерівномірно тонким шаром, переважно в зоні сполучнотканинних структур стінки матки. У клітинах трофобласту спостерігаються деструктивні зміни та поодинокі випадки лізису. Децидуальні клітини відрізняються поліморфізмом ядер та мають чіткі базофільні ядрця з центральним або ексцентричним розташуванням. Цитоплазма клітин оксифільна, місцями спостерігається її макровакуолізація.

У трофоспонгіумі зафіксовані компактно розташовані базофільні та глікогеновмісні клітини, які переважно скупчуються у відносно невеликі за розміром поля – так звані глікогенні острівці. Цитоплазма глікогеновмісних клітин залишається незабарвленою, оскільки вона зберігає індіферентність до різних барвників, а ядра мають округлу форму та переважно ексцентричне розташування (рис. А.10).

Переважаючий обсяг плаценти складає пухка тканина фетальної частини, що представлена системою синусів, які променями сходяться до пуповини, та розташованих між ними вузьких клітинних балок. Це і є, безпосередньо, гематоплацентарний бар'єр, в якому здійснюється обмін між кров'ю матері та плода. Лабіринтова зона містить велику кількість повнокровних фетальних капілярів, які розташовані у тонких трофобластичних балках, що омиваються кров'ю материнських лакун (широких та повнокровних порівняно з плодовими судинами). Стінка капілярів була утворена клітинами ендотелію, які розташовані на тонкій базальній мембрані (рис. А.11).

У просвітах судин циркулюють зрілі форми еритроцитів. Лакуни переповнені материнською кров'ю. Зовні фетальні капіляри оточені синцитіотрофобластами. Ці клітини розташовані в базальній зоні, на межі лакун і шару лабіринту, мають овальне ядро і сплющену форму зі слабо оксифільною цитоплазмою, яка часто була вакуолізована.

У просторах між синцитіотрофобластами розташовується багато клітин Кащенко-Гофбауера (плацентарних макрофагів), які мають достатньо великий розмір, овальну форму та вакуолізовану цитоплазму. У деяких плацентарних макрофагах спостерігається по два базофільних ядра великого розміру з ексцентрично розташованими ядерцями. Подекуди плацентарні макрофаги випинаються поміж синцитіотрофобластів в просвіт лакун і мають безпосередній контакт з материнською кров'ю.

При дослідженні плаценти самиць із групи негативного контролю (ПТ) зафіксовані нижчезазначені зміни в її структурі. У цілому типова будова основних тканинних структур збережена, але при цьому їх співвідношення було візуально змінено. Відмічається нерівномірне потовщення хоріальної пластинки плодової частини, в якій розташовуються товстостінні материнські кровоносні судини з розширеними просвітами та нерівномірним повнокров'ям. У просвітах деяких судин спостерігаються тромби. Подекуди відмічені дрібні осередкові крововиливи. Окрім того, виявлена виражена вогнищева запальна клітинна інфільтрація, яка також спостерігається і в периваскулярних зонах (рис. А.12а).

Децидуальна оболонка нерівномірно розширена за рахунок вираженої гіперплазії клітин, водночас лабіринтовий шар звужений. Подекуди децидуальні клітини мають ознаки гідропічної дистрофії (рис. А.12б).

Спостерігається нерівномірна вогнищева гіперплазія гігантських клітин, що може бути наслідком функціональної активації паріетальних клітин трофобласта, яка спричинена порушенням кровообігу. Деякі гігантські клітини набували багатоядерної структури.

У трофобласті візуалізуються виражені осередки деструкції клітин з формуванням порожнин різного розміру, через що він має нерівномірну товщину.

Виявлені ознаки пікнозу й лізису ядер, спостерігається вакуолізація цитоплазми клітин трофобласта. Також характерні поодинокі осередки загибелі трофобласта. Глікогенові острівці розташовуються хаотично і нерівномірно та демонструють порушену структуру (рис. А.12в).

Гістоструктура лабіринтового шару, який переважно складається з плодових капілярів та материнських лакун, також зазнає низку патологічних змін. Відомо, що нормальне функціонування плаценти можливе лише за наявності значної поверхні зіткнення фетальної і материнської крові. Проте в лабіринтовому відділі плаценти самиць, з відтвореною моделлю ПТ, в більшості ділянок виявлені лише нечисленні фетальні судини, які були малокровні та перебували у стані спустіння. Спостерігаються дрібноосередкові скупчення пухкої сполучної тканини у вигляді тонких тяжів. Загалом через патологічні зміни структура лабіринту набуває ущільненого вигляду (рис. А.13).

Також відмічено суттєве зменшення кількості материнських лакун у полі зору; при цьому більшість збережених лакун переважно демонстрували картину виразного повнокров'я. Водночас спостерігаються осередкові крововиливи, набряки та тромбоз в деяких материнських лакунах. Виявлені поодинокі дрібні осередки ішемічних інфарктів. Лакуни обмежуються спонгіотрофобластами, які формують тяжі та мають полігональну форму й еозинофільне забарвлення (рис. А.14).

Отже, всі вищезазначені зміни є картиною склерозування плаценти, що призводить до її сталих функціональних змін [516]. Серед них, першочергово зазначаються зниження здатності забезпечення киснем плода та підтримання його трофіки на достатньому рівні. Морфологічні зміни плаценти, які були виявлені, доводять те, що нікотин негативно впливає на матково-плацентарний кровообіг та розвиток плаценти. Відомо, що нікотин пригнічує диференціацію, міграцію та інвазію клітин трофобласта, що певною мірою пов'язано зі зниженням активності матриксної металопротеїнази-9 – основного ферменту ремоделювання децидуальної оболонки. Під впливом нікотину в лабіринтній зоні плаценти зменшується васкуляризація, проліферація та інвазія клітин трофобласта, що призводить до посилення гіпоксичного стану в плодово-материнському кровообігу [254].

Доведено, що дія нікотину опосередковується зв'язуванням з нікотиновими ацетилхоліновими рецепторами, які також виявлені в плаценті – синцитіотрофобластах, цитотрофобластах, термінальних ворсинках, мезенхімальних клітинах і плацентарних макрофагах, що призводить до активації цих рецепторів. Підвищена експресія субодиниці $\alpha 9$ нікотинових ацетилхолінових рецепторів сприяє звуженню плацентарних судин та зниженню реепітелізації; а знижена або підвищена експресія субодиниці δ здійснює посилення процесів кальцифікації та апоптозу в плаценті [255-257].

При дослідженні препаратів плаценти щурів, які отримували препарат порівняння кардонат, встановлені достатньо позитивні ефекти. Порівняно з негативним контролем у цій групі зафіксована більш-менш нормальна структура оболонки позалабіринтового і лабіринтового відділу плаценти: ширина децидуальної оболонки скоротилася, а лабіринту розширилася за рахунок кількості та щільності розташування клітин.

У децидуальній оболонці плаценти щурів, які отримували кардонат, лише в поодиноких дрібних ділянках спостерігаються залишки лейкоцитарної інфільтрації. Дистрофічні зміни децидуальних клітин мали дрібноосередковий невиражений характер, загалом вони були крупні та життєздатні. Гіпертрофія та гіперплазія гігантських клітин невиражена. У трофоспонгіумі глікогенові острівці представлені клітинами, які переважно мали звичайний вигляд. Материнська частина плаценти досить щільно прилягала до плодової. У материнській частині та на межі з плодовою частиною подекуди зустрічаються розширені лакуни, які переповнені материнською кров'ю, що свідчить про покращення кровообігу між цими частинами органу (рис. А.15). Стан фетальних та материнських судин у лабіринтному відділі на більшості ділянок у межах норми (рис. А.16). Водночас, на деяких ділянках, ближче до плодової частини, спостерігаються розширені повнокровні фетальні капіляри, які оточені материнськими лакунами з незначним кровонаповненням (рис. А.17).

Також спостерігаються зони з ущільненням структури деяких лабіринтних балочок внаслідок наближення плодових капілярів один до одного (рис. А.18).

Отже, вищенаведені гістологічні ознаки свідчать про позитивний вплив препарату порівняння кардонат на структуру плаценти. Однак, подекуди зберігалися ознаки запалення та дистрофії, спостерігалися осередки недостатньо активного кровообігу між материнською та фетальною частинами плаценти.

При дослідженні препаратів плаценти тварин, які отримували ФКЛ, виявлені зміни позитивного характеру в обох частинах плаценти порівняно з групою негативного контролю. У цих тварин простежується значне збільшення ширини лабіринтового відділу, яка майже відповідає інтактному контролю. При цьому, порівняно з групою ПТ, відмічається стоншення децидуальної оболонки, про що свідчить менша кількість рядів децидуальних клітин, які щільно містилися в зоні маткових залоз та мали більш пухке розташування в зоні контакту з фетальною частиною. Серед децидуальних клітин також спостерігалися кровоносні лакуни та осередки клітин трофобласту невеликого розміру.

Децидуальні клітини, які знаходяться поміж кровоносних лакун, поліморфні та розташовуються достатньо щільно. Цитоплазма децидуальних клітин слабооксифільна. У деяких децидуальних клітинах структура цитоплазми дрібновезикулярна. Ядра децидуальних клітин мають досить чітку структуру та базофільну забарвленість. Стан та кількість гігантських клітин, розмір глікогенових острівців також свідчать про наближену до норми гістологічну картину. Материнська частина щільно прилягає до плодової частини. Клітин Кащенко-Гофбауера достатньо велика кількість. Розширення лакун, переповнених материнською кров'ю на межі з плодовою частиною, не виявлено, що свідчить про адекватний кровообіг між цими частинами плаценти (рис. А.19).

Порівняно з групою негативного контролю (ПТ) спостерігається збільшення площі контакту фетальних та материнських судин. При цьому в лабіринтовому відділі значно збільшилася кількість плодових капілярів, які мають звичайну товщину стінки та нормальний просвіт і кровонаповнення без ознак гемостазу. У просвіті плодових капілярів спостерігаються зрілі еритроцити. При цьому фетальні капіляри знаходяться у близькому контакті з материнськими лакунами, які мають нормальний вигляд без ознак тромбозу (рис. А.20). Водночас в поодиноких полях

зору спостерігаються залишкові ознаки порушення плодового кровообігу у вигляді наближення фетальних капілярів один до одного, за рахунок чого структура лабіринтових балочок виглядає дещо ущільненою (рис. А.21).

Отже, виявлені позитивні характеристики морфологічної структури обох частин плаценти під впливом ФКЛ, зокрема достатня васкуляризація мезенхімальної тканини та добра розгалуженість стромальних ворсинок хоріону, переконливо свідчать про достатній кровообіг між материнською та фетальною частинами плаценти для забезпечення нормального розвитку плода.

Оскільки тютюнопаління впливає на плацентарний стероїдогенез [258], наступним етапом нашої роботи було визначення рівнів статевих гормонів на 20-й день гестації в інтактних та піддослідних самиць після моделювання ПТ (табл. А.14). Унаслідок дії ПТ на вагітних щурів спостерігається значне зниження рівнів прогестерону, естріолу вільного та естрадіолу, що може бути пов'язано із зменшенням кількості та функціональної активності децидуальних клітин, які продукують ці гормони, а також супроводжується гіпертрофією гігантських клітин цитотрофобласта. Установлено, що концентрація прогестерону у тварин після моделювання ПТ є статистично значуще меншою на 33,91 % порівняно з інтактним контролем. Рівень естріолу вільного та естрадіолу, порівняно з групою інтактного контролю, теж є статистично значуще меншим на 66,67 % й 44,83 % відповідно. Водночас за умов ПТ рівень тестостерону та його співвідношення до естрадіолу, порівняно з групою інтактного контролю, є більшими на 81,27 % та 168,61 % відповідно.

Відомо, що достатній рівень прогестерону необхідний для збереження вагітності. Літературні дані свідчать, що у вагітних жінок, які палять, концентрація прогестерону є нижчою порівняно з вагітними, які не палять. Також тютюнопаління має антиестрогенний ефект, оскільки переважно збільшує синтез 2-гідроксиестрогенів, які мають низьку естрогенну активність і швидко виводяться з кровообігу [259, 260].

Повідомляється про взаємозв'язок тютюнопаління матерів із вищим рівнем тестостерону [261, 262]. Тютюнопаління сприяє зростанню рівня циркулюючих

андрогенів через інгібіторний вплив на ферменти кори НЗ (21- та 11 β -гідроксилазу) або через індукцію вироблення адренкортикотропіну. Водночас високий рівень тестостерону в матері може спричинити низьку вагу тіла у плода при народженні з певними негативними метаболічними наслідками, а недостатня концентрація прогестерону є несприятливою для життєздатності плоду та може призводити до втрати вагітності вже на ранніх термінах [259].

У тварин, які отримували ФКЛ спостерігається менш виражене зниження, порівняно з негативним контролем, рівня прогестерону, естріолу вільного та естрадіолу. За умов застосування ФКЛ концентрація прогестерону є більшою на 29,01 % порівняно з групою негативного контролю. Також показники рівня естріолу вільного та естрадіолу у тварин, яким вводили ФКЛ є вищими на 124,64 % й 59,38 % відповідно, порівняно з групою тварин негативного контролю. Проте ці показники не є статистично значущими за умов порівняння із групою інтактного контролю та наближаються до значень групи тварин, яким вводили референтний препарат кардонат. Застосування ФКЛ за умов моделювання ПТ запобігає підвищенню рівня тестостерону та зростанню його співвідношення до естрадіолу. Порівняно з групою негативного контролю концентрація тестостерону є нижчою на 39,17 %, а співвідношення тестостерону до естрадіолу також є меншим на 56,00 %.

Отже, завдяки впливу ФКЛ спостерігаються менш виражені відхилення в концентрації статевих гормонів, що свідчить про її сприяння процесам адекватного стероїдогенезу в плаценті. Статистично значущих відмінностей показників статевих гормонів між групами тварин, які отримували препарат порівняння і ФКЛ, не виявлено.

Застосування препарату порівняння у щурів на моделі ПТ сприяло покращенню структурних особливостей плаценти, оскільки зафіксовано: нормальну ширину децидуальної оболонки та лабіринтної зони, достатню площу зіткнення плодової і маткової крові, залишкові ознаки лейкоцитарної інфільтрації, а також дистрофічні зміни децидуальних клітин слабовираженого характеру. Протекторний вплив препарату порівняння на стан плаценти та залежний від нього розвиток ознак ФПН дещо поступався аналогічному впливу ФКЛ.

Таким чином, встановлена наявність гравідопротекторної дії ФКЛ в дозі 25 мг/кг, яка забезпечує протекторний вплив від наслідків ПТ та гіпоксії у вагітних щурів.

5.2 Характеристика фетоплацентарного комплексу та показники розвитку плодів за умов моделювання пасивного тютюнопаління

Відомо, що тютюнопаління матері, зокрема й пасивне, є одним з модифікуючих факторів ризику виникнення несприятливих наслідків вагітності та асоціюється, насамперед, із ЗВУР, передчасними пологами, інтранатальною мертвонародженістю та перинатальною смертністю, низькою вагою дітей при народженні, а також з підвищеним ризиком багатьох захворювань у нащадків, протягом подальшого життя [2, 263, 264].

Проведена оцінка стану фетоплацентарного комплексу на 20-й день гестації у інтактних самиць та самиць, які зазнавали вплив ПТ, а також отримували ФКЛ в дозі 25 мг/кг і препарат порівняння кардонат в ізофективній дозі 68 мг/кг.

Показники перебігу вагітності у піддослідних щурів представлені в табл. А.15. При аутопсії на 20-й день гестації за умов ПТ встановлено зростання відсотка загибелі ембріонів при порівнянні з інтактним контролем. Так, показник преімплантаційної загибелі та загальної ембріональної смертності в групі ПТ був вищим на 13,39 % і 28,52 % відповідно, порівняно з інтактною групою тварин. Введення ФКЛ при моделюванні ПТ, удвічі сприяє зниженню преімплантаційної загибелі та загальної ембріональної смертності, що відповідає аналогічному ефекту препарату порівняння кардонат.

Також, у експериментальних щурів були вивчені характеристики фетоплацентарного комплексу при аутопсії на 20-й день вагітності, які зазначені в табл. А.16. Маса плода та його краніо-каудальний розмір у тварин групи ПТ, є меншими при порівнянні з тваринами інтактної групи. Внаслідок дії ПТ, маса тіла у плодів жіночої статі була статистично значуще знижена на 20,41 %, а у плодів чоловічої статі – на 16,60 %, порівняно з інтактним контролем. Низька маса тіла у плода наприкінці вагітності призводить до суттєвих гормонально-метаболічних

змін, які формують підвищений ризик кардіоваскулярних та метаболічних захворювань у подальшому житті [265].

Тимчасом, негативна дія ПТ відображається і на плаценті, оскільки статистично значуще знижується її вага у плодів обох статей майже на 25,00 % порівняно з інтактними контролем.

Вищезазначені зміни фетоплацентарного комплексу є наслідком ФПН [54], яка індукована дією нікотину, зокрема і посиленням стресу ендоплазматичного ретикулуму в клітинах плаценти [266, 267]. Функціональний стан плаценти тісно пов'язаний з її вагою, нормальні значення якої позитивно впливають на внутрішньоутробний приріст маси тіла плода [268, 269]. Повідомляється, що маса плаценти корелює з площею хоріонічних ворсинок, де здійснюється транспортування поживних речовин і кисню до плода [268, 270]. Зниження маси плаценти може бути пов'язано із недостатньою плацентарною перфузією, внаслідок зменшення ремоделювання матково-плацентарних судин й нікотин-індукованої вазоконстрикції, що призводить до гіпоксії плода та ЗВУР [271-273].

В клінічній практиці ЗВУР та порушення кровопостачання плаценти й матки із гемодинамічними змінами у плода, встановлені при сонографічній візуалізації з доплерометрією, є маркером хронічної гіпоксії плода, яка може впливати на різні системи органів, що розвиваються – особливо на легені, нирки та серцево-судинну систему [274]. Також, в умовах гіпоксичного середовища значно посилюється гліколіз, який ще додатково сприяє зменшенню маси тіла [31, 269].

Введення ФКЛ за умов моделювання ПТ у вагітних щурів знижує ушкоджувальну дію ПЗС на фетоплацентарний комплекс, оскільки показники маси плаценти та її діаметра наближаються до значень інтактного контролю. Маса плаценти при застосуванні ФКЛ є статистично значуще більшою на 56,67 % і на 51,52 % у плодів жіночої та чоловічої статі, відповідно, при порівнянні з групою тварин негативного контролю. На тлі введення ФКЛ при моделюванні ПТ, діаметр плаценти у плодів жіночої статі був більшим на 14,59 %, а у плодів чоловічої статі – на 13,72 % порівняно з негативним контролем.

Також з метою оцінки функціонального стану плаценти визначено концентрацію плацентарного лактогену (табл. А.17), який є поліпептидним гормоном плаценти та відображає її функціональний стан, продукується, переважно, гігантськими клітинами трофобласта у щурів [275, 276]. Оскільки рівень плацентарного лактогену корелює з масою плаценти [268, 277], важливо було виключити зменшення маси цього органу, як основного фактору зниження концентрації плацентарного лактогену у вагітних щурів. Тому, проведено розрахунок скоригованого значення плацентарного лактогену до середньої маси плаценти [278, 279]. У вагітних щурів при ПТ відбувається зниження рівня плацентарного лактогену на 54,85 % та його співвідношення до середньої ваги плаценти на 42,88 % порівняно з інтактними тваринами. У тварин, які отримували ФКЛ на тлі ПТ спостерігається менш виражене зниження, порівняно з негативним контролем, концентрації плацентарного лактогену та його співвідношення до середньої маси плаценти. За умов застосування ФКЛ рівень плацентарного лактогену та його співвідношення до середньої маси плаценти є статистично значуще більшими на 80,65 % і на 30,76 % відповідно.

Відомо, що плацентарний лактоген залучений до певних аспектів метаболічної адаптації матері до вагітності та відіграє ключову роль у регуляції розвитку плода, приймає участь у ліпідному й вуглеводному обміні вагітної, в диференціації молочних залоз задля лактації [16, 280]. Під час метаболічно нормальної вагітності плацентарний лактоген залучений до проліферації β -клітин, що важливо для підтримки еуглікемії та компенсації інсулінорезистентності внаслідок гестації [281, 282]. Також доведено, що плацентарний лактоген зменшує стрес ендоплазматичного ретикулуму β -клітин [283]. Цей гормон активує ліполітичні процеси, значно посилює індуковану глюкозою секрецію інсуліну, підвищує резистентність до інсуліну у вагітної та сприяє зниженню використання глюкози материнським організмом для оптимального трансплацентарного транспорту глюкози до плода [284-286].

В умовах плацентарної недостатності відбувається зменшення обсягу цитоплазми в синцитіотрофобласті хоріальних ворсинок та виснаження органел в

його цитоплазмі, що призводить до зниження ендокринної функції епітелію ворсин хоріона [275].

Доведено позитивну кореляцію рівня плацентарного лактогену в материнській крові із вагою плода при народженні, зокрема дефіцит цього гормону пов'язаний із ЗВУР [277]. Дисрегуляція секреції плацентарного лактогену може сприяти дисфункціям плаценти, діабетичній ретинопатії, викликати обмеження росту плода або макросомію та впливати на метаболічні процеси у нащадків в майбутньому [279]. Також повідомляється, що ожиріння у матері сприяє дефіциту плацентарного лактогену [279]. В умовах зниженої секреції плацентарного лактогену та гіпотиреозу відбувається порушення проліферації β -клітин під час вагітності, що сприяє гестаційному цукровому діабету [278].

Таким чином, внаслідок ПТ у щурів знижується здатність до розвитку вагітності, відбувається порушення імплантації, спостерігаються явища ретардації розвитку плодів, а також зниження удвічі концентрації плацентарного лактогену. Застосування ФКЛ в дозі 25 мг/кг при моделюванні ПТ зумовлює зменшення преімплантаційної загибелі та загальної ембріональної смертності, а також сприяє наближенню рівня плацентарного лактогену, маси плаценти та її діаметра до показників інтактної групи, що відповідає аналогічному впливу препарату порівняння кардонат в ізоефективній дозі 68 мг/кг. Між групами щурів, які при моделюванні ПТ отримували ФКЛ і препарат порівняння кардонат, статистично значущих відмінностей у показниках, що відображають фетоплацентарний комплекс та ембріональну летальність не виявлено.

5.3 Вплив фармацевтичної композиції на основі лівокарнітину на структурно-функціональні особливості надниркових залоз вагітних щурів на тлі пасивного тютюнопаління

Надниркові залози у всіх самиць інтактного контролю на 20-й день гестації має типову будову. Поверхня залози вкрита сполучнотканинною капсулою. В паренхімі залози чітко відокремлюється кіркова та мозкова речовини. Кіркова речовина поділяється на гістологічні шари, співвідношення яких між собою

відповідає нормальній будові органу. При цьому, клубочкова зона складається з адренкортикоцитів, які утворюють сферичні скупчення. Цитоплазма значної частини клітин клубочкової зони переважно позбавлена вакуолей та має інтенсивне еозинофільне забарвлення, що свідчить про функціональну активність клітин (рис. А.22).

Спонгіоцити (клітини пучкової зони) мають виразно крупніші розміри та містять вакуолі в цитоплазмі, які утворені жировими краплями, в складі яких є холестерин (вихідний матеріал для синтезу стероїдних гормонів), який накопичується у клітині і не витрачається на синтез стероїдного гормону у стані спокою клітини. При зменшенні кількості вакуолей у цитоплазмі вона набуває більш щільний еозинофільний колір. Домінування спонгіоцитів з темною ацидофільною цитоплазмою та відсутністю вакуолізації в ній є морфологічною ознакою більш функціонально активного стану, при якому глюкокортикоїди одразу виводяться з клітин. Ядра спонгіоцитів округлої форми та середнього розміру. Місцями, можливо внаслідок гіперактивності (особливо у поверхневих ділянках), відмічено цитоліз спонгіоцитів, а також зафіксовано порушення характерного формування клітинами пучкової зони кори радіальних тяжів (рис. А.22).

Сітчаста зона складається з неупорядкованих тяжів клітин з темними відносно невеликими ядрами та вільною від вакуолей цитоплазмою. Між групами клітин сітчастої зони кори часто спостерігаються помірно повнокровні капіляри.

Мозкова речовина органу представлена крупними хромафінними клітинами, між якими розташовані по-різному розширені та повнокровні синусоїдальні капіляри.

Отже, у гістоструктурі досліджених НЗ інтактних щурів на 20-й день гестації виявлені деякі незначні характеристики, які засвідчують помірний ступінь функціональної активності органу, що пов'язано з фізіологічними особливостями організму вагітних тварин.

При гістологічному дослідженні НЗ вагітних щурів, які зазнавали дію ПТ під час гестації виявлені виразні гістологічні зміни будови органу. Так, сполучно-тканинна капсула органу має нерівномірне потовщення. Спостерігається збільшення

кількості адренокортикоцитів клубочкової та пучкової зон кори НЗ, які демонструють значне зменшення або відсутність вакуолізації цитоплазми, що свідчить про більш функціонально активний стан залози (рис. А.23а). Сферичні структури в клубочковій зоні виявлені лише в деяких полях зору. Ендокриноцити клубочкової зони невеликого розміру та проявляють інтенсивну еозинофілію. Ядра цих клітин, переважно, довгастої форми, інтенсивно пофарбовані гематоксиліном. Також в клубочковій зоні спостерігаються осередки розростання сполучної тканини, а товщина цього шару візуально дещо зменшена порівняно з інтактними тваринами.

Тим не менш, картина активного функціонального стану органу щурів цієї групи поєднана зі значними дистрофічними змінами клітин. В пучковій зоні спостерігаються достатньо великі ділянки порушення нормального розташування спонгіоцитів. Одночасно виявлені ознаки цитолізу спонгіоцитів та резорбції їх цитоплазми, що на гістологічних препаратах має вигляд оптичних порожнин. Синусоїдні кровоносні капіляри пучкової зони кори, розташовані між тяжами спонгіоцитів, місцями їх звуження порушує правильну орієнтацію тяжів. Поміж епітеліальних тяжів кіркової речовини має місце потовщення сполучнотканинних прошарків (рис. А.23б). У судинах і стромі відзначаються ознаки склерозу.

Мікроструктура та функціональний стан адренокортикоцитів кори НЗ вагітних самиць, які на тлі ПТ отримували кардонат, свідчать про статус спокійно функціонуючого органу – цитоплазма багатьох спонгіоцитів переповнена вакуолями і має велику кількість осередків з просвітленням. Відносно невелика частина спонгіоцитів характеризується більш функціонально активним станом, цитоплазма таких клітин має більш щільний еозинофільний колір, не містить або містить нечисленні вакуолі (рис. А.24).

Окрім того, деякі клітини пучкової зони – набряклі, мають пікнотичні ядра. Також спостерігаються дрібні осередки цитолізу, які супроводжуються порушенням балочної будови цієї зони кіркового шару.

У НЗ вагітних самиць, які отримували ФКЛ на тлі ПТ під час вагітності, спостерігаються достатньо виразні ознаки зменшення порушень структурно-функціональних характеристик органу та стану напруги секреторної активності

ендокриноцитів клубочкової зони кіркової речовини (рис. А.25). Клітини цієї зони утворюють округлі скупчення, мають невеликий розмір та кубічну форму. Їх цитоплазма характеризується просвітленням або вакуолізацією. В більшій частині пучкової зони клітини розташовуються колонами та розмежовуються кровоносними синусоїдами. Клітини цієї зони – довгасті з центрально розташованими, округлими ядрами і слабо ацидофільною вакуолізованою цитоплазмою. Клітини спонгіозної зони мають вигляд тяжів, які утворюють анастомози. При цьому ендокриноцити мозкового шару різного розміру та форми, які варіюють від дрібно-округлої до полігональної. Цитоплазма спонгіоцитів має базофільне забарвлення та демонструє зернистість.

Ознаки апоптозу клітин та розростання сполучнотканинних прошарків в стромі органу спостерігаються лише в окремих місцях та займають невелику площу.

Таким чином, отримані дані дозволяють констатувати стрес-протекторний вплив ФКЛ в дозі 25 мг/кг щодо НЗ вагітних щурів за умов моделювання ПТ. За виразністю стрес-протекторного впливу на прояви структурно-функціональних змін у НЗ вагітних щурів ФКЛ в дозі 25 мг/кг перевищує ефективність дії препарату порівняння кардонат в дозі 68 мг/кг, оскільки на гістологічних препаратах НЗ тварин, яким вводили останній спостерігається більша кількість дрібних ділянок деліпідизації різного ступеня та цитолізу спонгіоцитів, а також виявлені спонгіоцити з проявами набрякlosti та пікнотичними ядрами. Водночас структурно-функціональні характеристики НЗ у щурів, які отримували ФКЛ, наближаються до стану групи інтактних тварин.

5.4 Дослідження впливу фармацевтичної композиції на основі лівокарнітину на структурно-функціональний стан щитоподібної залози вагітних щурів при пасивному тютюнопалінні

Дисфункції ЩЗ під час вагітності займають друге місце серед ендокринних порушень після гестаційного діабету [277, 278]. Нормальне функціонування ЩЗ під час вагітності є критично важливим для матері та плода [289]. Вагітність супроводжується фізіологічними змінами, зокрема естроген-індукованим

підвищенням рівня тироксинзв'язувального глобуліну, збільшенням транспорту йоду до плода, що забезпечує його потребу в тироксині до другого триместра гестації [290, 291].

Проведено оцінку гістологічної будови ЩЗ та забезпечення тиреоїдними гормонами організму вагітних щурів на 20-й день гестації під впливом ФКЛ в дозі 25 мг/кг на тлі моделювання ПТ.

При вивченні мікроструктури ЩЗ вагітних щурів контрольної групи з'ясовано, що орган має дрібночасточкову будову та характерний розподіл на центральну та периферичну зони. При цьому великі фолікули розташовані на периферії, а центральну частину займають фолікули середнього та малого розмірів. В одній частці містяться фолікули з різною секреторною активністю. У всіх тварин цієї групи паренхіма залози представлена сформованими фолікулами, які мають овально-круглясту, а іноді, видовжену або неправильну форму. Стінки фолікулів утворені тиреоцитами кубічної і циліндричної форми, в більшості випадків однакової висоти в одному фолікулі, за рахунок чого внутрішні межі порожнини фолікулів чітко окреслені. Колоїд достатньо щільної структури та має рожеве забарвлення; проте спостерігаються осередки з вакуолізованим колоїдом світло-рожевого кольору. Ядра тиреоцитів мають круглу форму, світлі; подекуди трапляються темні ядра, сплющеної форми, які розташовуються переважно в центрі клітин або знаходяться ближче до її зовнішньої мембрани (рис. А.26).

В інтактних вагітних щурів також відмічається достатньо велика кількість інтерфолікулярних острівців. Площа паренхіми деяких часточок дещо менша за інші через наявність осередків з більш розвиненими стромальними елементами, що є характерною особливістю самиць. Базальні мембрани фолікулів, до складу яких входить найтонший прошарок сполучної тканини та фіброцити, в більшості випадків чітко виражені.

У ЩЗ тварин, які зазнавали впливу ПТ (група негативного контролю) протягом вагітності, при гістологічному дослідженні встановлена значно більш виражена візуальна мономорфність розміру фолікулів, порівняно з інтактним контролем. Фолікули переважно збільшених розмірів; тиреоцити, що їх вистеляють,

мають дещо нижчу висоту. Відзначається дещо посилена оксифілія колоїду. Втім, сам колоїд демонструє дуже виразну вакуолізацію в значній кількості фолікулів. Водночас у поодиноких фолікулах не спостерігається колоїду. Міжчасточкові прошарки сполучної тканини в багатьох полях зору набувають більш виразного характеру, у порівнянні з інтактною групою. Візуалізується підвищена повнокровність судин мікроциркуляторного русла часточок органу (рис. А.27). Осередки інтрафолікулярного епітелію спостерігаються рідше, ніж у контрольній групі. Усі зміни ЩЗ щурів групи негативного контролю можуть бути морфологічним обґрунтуванням помірного зниження здатності до репаративних процесів та утворення нових фолікулів.

ЩЗ вагітних тварин, які на тлі ПТ отримували препарат порівняння кардонат, при гістологічному дослідженні демонструє ряд певних позитивних змін. Паренхіма органу характеризується виразною гетерогенністю фолікулів. Переважають фолікули невеликих розмірів, а середні й великі зустрічаються рідше, навіть на периферії залози. Мікрофолікули в основному мають звичайну структуру. Іноді спостерігається інтрафолікулярне вrostання тиреоцитів. Подекуди відмічаються осередки інтерфолікулярного епітелію. Слід зазначити, що в інтерфолікулярному епітелії мають місце дрібні поодинокі осередки недиференційованого та структурно неорганізованого епітелію. Певна кількість тиреоцитів в середніх та великих фолікулах має сплющену форму. Подекуди можна бачити порушення цілісності базальної мембрани фолікулів. Просвіти більшості фолікулів є оптично порожніми. У деяких фолікулах спостерігається достатньо щільний ярко-рожевий колоїд (застійний тип колоїду). Також характерні дрібні осередки розростання сполучної тканини з ділянками, які демонструють повнокров'я мікроциркуляторного русла (рис. А.28).

Таким чином, у щурів цієї групи спостерігається позитивний вплив препарату порівняння кардонат на гістоструктуру ЩЗ за умов моделювання ПТ.

При мікроскопічному дослідженні ЩЗ тварин, які на тлі ПТ протягом вагітності отримували ФКЛ, відмічається помітне покращення гістоморфологічної структури органу. Установлено, що паренхіма органа у цієї групи тварин має

достатньо виражену гетерогенність фолікулів з домінуванням фолікулів середнього та подекуди великого розміру. Біля стінок фолікулів розташовані тиреоцити кубічної форми. Внутрішні межі фолікулів чітко окреслені. Ядра тиреоцитів фолікулярного епітелію переважно забарвлені в базofilний колір, хоча подекуди інтенсивність забарвлення менша. Фолікули прилягають достатньо щільно один до одного. У їх просвітах візуалізується колоїд, що представлений помірно в'язкою рідиною світло-рожевого кольору з осередками резорбції. Однак, часто спостерігаються ділянки, представлені фолікулами з оптично пустими просвітами або з достатньо вираженою резорбцією, що свідчить про певний баланс функціональної активності залози. Іноді простежується інтрафолікулярне вrostання тиреоцитів. Також характерне формування значної кількості мікрофолікулів та наявність достатньої кількості осередків інтерфолікулярного епітелію без патологічних змін (рис. А.29).

Необхідно зазначити, що сполучнотканинні прошарки в часточках ЩЗ подекуди мають доволі виразний характер. Також візуалізуються дрібноосередкові зони паренхіми з картиною повнокровних судин мікроциркуляторного русла.

Вищенаведені особливості мікропрепаратів ЩЗ вагітних щурів, яким при моделюванні ПТ вводили ФКЛ, свідчать про значне покращення морфологічної структури органа порівняно з групою негативного контролю.

Одночасно були досліджені рівні тиреоїдних гормонів на 20-й день вагітності в інтактних та піддослідних матерів з відтвореною моделлю ПТ (табл. А.18). Необхідно зазначити, що в усіх експериментальних тварин до вагітності були досліджені рівні тиреоїдних гормонів, значення яких статистично значуще не відрізнялися між групами. Аналіз рівня тиреоїдних гормонів у вагітних щурів показує високі рівні тиреоїдних гормонів та співвідношення загального трийодтироніну до загального тироксину при ПТ. Установлено, що рівень загального трийодтироніну та його співвідношення до загального тироксину в групі ПТ статистично значуще більший на 58,14 % і 34,78 % відповідно, порівняно з інтактними тваринами. У щурів групи негативного контролю загальна і вільна

фракція тироксину теж характеризується вищими значеннями на 19,78 % і 82,80 % відповідно, порівняно з інтактними самицями.

У тварин, яким вводили ФКЛ, спостерігаються нижчі показники тиреоїдних гормонів, порівняно з групою негативного контролю. При застосуванні ФКЛ рівень загального трийодтироніну є статистично значуще меншим на 16,18 % порівняно з негативним контролем. Також концентрація загального і вільного тироксину у щурів, які отримували ФКЛ є нижчою на 13,51 % і 45,30 % відповідно, порівняно з тваринами групи негативного контролю. Однак значення цих показників не є статистично значущими при порівнянні з інтактною групою та наближаються до рівня групи тварин, які отримували препарат порівняння кардонат.

Отже, застосування ФКЛ в дозі 25 мг/кг при моделюванні ПТ під час вагітності сприяє збереженню нормальної гістоструктури ЩЗ та запобігає надмірній активації гормональної функції органу в умовах дії ПЗС. Між групами тварин, яким вводили препарат порівняння і ФКЛ, статистично значущих відмінностей у показниках тиреоїдних гормонів не спостерігалось.

Висновки до розділу 5

1. На моделі ПТ у вагітних щурів проведена оцінка фетоплацентарного комплексу, встановлені структурно-функціональні зміни плаценти, ЩЗ та НЗ, а також доведена можливість корекції цих змін ФКЛ в дозі 25 мг/кг.

2. Доведено гравідопротекторну дію ФКЛ у вагітних щурів на моделі ПТ, яка проявлялася зменшенням гістоморфологічних та гормональних ознак ФПН порівняно з негативним контролем.

3. Гравідопротекторна дія у щурів, які отримували ФКЛ та зазнавали дію ПТ, проявлялася значним зменшенням вираженості негативних змін гістоструктури плаценти, що були зафіксовані у тварин негативного контролю, про що свідчать такі ознаки: збільшення ширини лабіринтного відділу, нормальна ширина децидуальної оболонки, відсутність розширення лакун переповнених кров'ю, достатня площа контакту фетальних та материнських судин, відсутність ознак тромбозу в

материнських лакунах, переважна кількість фетальних капілярів без ознак гемостазу з нормальним кровонаповненням й товщиною стінки. За вираженістю дії на структурні особливості плаценти, ФКЛ дещо перевищувала ефективність дії препарату порівняння кардонат і поряд із цим, морфофункціональні характеристики плаценти наближалися до стану інтактних тварин.

4. ФКЛ у вагітних щурів на моделі ПТ зменшувала ушкоджувальний вплив ПЗС на плацентарний стероїдогенез, що проявлялося менш вираженим зниженням, порівняно з тваринами негативного контролю, рівня прогестерону на 22,47 % та естріолу вільного на 55,48 %, що майже відповідає активності препарату порівняння кардонат.

5. При моделюванні ПТ, застосування ФКЛ у вагітних щурів здійснювало підтримку нормального функціонування фетоплацентарного комплексу, що підтверджується, порівняно з негативним контролем, удвічі меншими внутрішньоутробними втратами, менш вираженим зниженням концентрації плацентарного лактогену, а також наближенням маси плаценти до інтактних тварин. Ефективність дії ФКЛ щодо підтримки нормального ВР наближалася до дії препарату порівняння кардонат, оскільки відсоток преімплантаційної загибелі та загальної ембріональної смертності, а також маса плаценти характеризувалися майже однаковими значеннями.

6. На моделі ПТ встановлено стрес-протекторну дію ФКЛ, яка проявлялася зменшенням функціональної напруги НЗ порівняно з негативним контролем та перевищувала ефективність дії препарату порівняння кардонат, оскільки на гістологічних препаратах НЗ спостерігалася більша кількість дрібних ділянок деліпідизації різного ступеня та цитолізу спонгіоцитів, а також виявлені спонгіоцити з проявами набрякlostі та пікнотичними ядрами.

7. Застосування ФКЛ у вагітних щурів на моделі ПТ сприяло зменшенню морфологічних ознак структурних порушень ЩЗ, які були виявлені у щурів групи ПТ, оскільки спостерігалася домінування фолікулів середнього розміру, переважно кубічна форма тиреоцитів фолікулярного епітелію, чіткість контурів фолікула, збереження нормального обсягу інтра- та інтерфолікулярного епітелію. ФКЛ на

моделі ПТ зменшувала ушкоджувальну дію ПЗС на адекватне забезпечення організму гормонами ЩЗ у вагітних щурів, що проявлялося менш вираженим підвищенням, порівняно із самицями, які зазнавали впливу ПТ, рівня загального трийодтироніну на 19,30 %, загального тироксину на 15,63 % та вільного тироксину на 82,80 %, що майже відповідало активності референтного препарату кардонат в дозі 68 мг/кг. Вираженість дії ФКЛ на гістоморфологічні зміни ЩЗ перевищувала ефективність дії препарату порівняння кардонат, оскільки на мікропрепаратах ЩЗ залишалися лише дрібні поодинокі осередки недиференційованого та структурно неорганізованого епітелію, а також спостерігалися мікрофолікули із застійним колоїдом, порушення цілісності базальної мембрани фолікулів, дрібні осередки розростання сполучної тканини.

Результати експериментальних досліджень цього розділу наведено у таких публікаціях:

1. Вплив фармацевтичної композиції на основі лівокарнітину на структурно-функціональні особливості плаценти щурів на моделі пасивного тютюнопаління / І. В. Волохов, В. А. Рибак, Л. Ю. Сергієнко, С. С. Соколова, С. П. Кустова. *Медичні перспективи*. 2024. № 4. С. 23–38. URL: <https://journals.uran.ua/index.php/2307-0404/article/view/319172>.

2. Дослідження впливу фармацевтичної композиції на основі лівокарнітину на структурно-функціональний стан щитоподібної залози вагітних щурів при пасивному курінні / І. В. Волохов, В. А. Рибак, Л. Ю. Сергієнко, С. С. Соколова, С. П. Кустова, М. О. Бойко. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2025. № 2. С. 34–44. URL: <https://ojs.tdmu.edu.ua/index.php/zdobutky-eks-med/article/view/15235>.

РОЗДІЛ 6

ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ КОМПОЗИЦІЇ НА ОСНОВІ ЛІВОКАРНІТИНУ НА СТАН ВНУТРІШНІХ ОРГАНІВ НАЩАДКІВ МАТЕРІВ, ЯКІ ПІД ЧАС ВАГІТНОСТІ ЗАЗНАВАЛИ ДІЮ ПАСИВНОГО ТЮТЮНОПАЛІННЯ

Фізіологічні умови внутрішньоутробного періоду онтогенезу мають вирішальне значення для нормального розвитку усіх систем організму, а також їх функціонування в подальшому житті [292]. ПЗС, що потрапляють до плода через плацентарний бар'єр сприяють зростанню ризику різноманітних захворювань та патологічних станів у майбутньому, особливо за наявності генетичної детермінованості [264, 293-295]. Водночас тютюнопаління матерів під час вагітності індукує у плода метаболічні зміни внаслідок окиснювального стресу, мітохондріальної дисфункції та запалення, що закладає основу для прискореного біологічного старіння та більш раннього прояву патологій, які пов'язані із цим процесом [12].

6.1 Встановлення впливу фармацевтичної композиції на основі лівокарнітину на перебіг сомато-статевого розвитку нащадків матерів, які зазнавали дію ПТ під час гестації

Результати визначення терміну появи ознак соматичного розвитку в нащадків інтактних матерів та піддослідних матерів, які зазнавали дію ПТ під час вагітності представлені в табл. А.19. Деякі показники соматичного розвитку (відлипання вушок, первинний волосяний покрив, відкриття очей) характеризуються дещо відтермінованим початком їх прояву внаслідок дії ПТ у внутрішньоутробному періоді. Водночас терміни прорізування зубів та появи вторинного волосяного покриву не відрізнялися між групами інтактних та піддослідних тварин. Варто зазначити, що між нащадками чоловічої та жіночої статі усіх груп не спостерігалось суттєвих змін щодо термінів появи ознак соматичного розвитку.

Завдяки застосуванню ФКЛ у вагітних матерів при моделюванні ПТ спостерігається наближення терміну появи ознак соматичного розвитку в нащадків, а саме: відлипання вушок, первинний волосяний покрив й відкриття очей до показників інтактної групи.

Оскільки тютюновий дим містить багато токсичних сполук з деструктивною дією на ендокринну систему [296] доцільним було вивчення термінів опущення сім'яників в калитку та відкриття піхви у інтактних та піддослідних щурів. Показники статевого розвитку щурів, які зазнавали дію ПТ під час внутрішньоутробного періоду зазначені в табл. А.20. Однією із ранніх ознак статевого дозрівання у щурів є опущення сім'яників в калитку [297] та відкриття піхви [298]. Внаслідок дії ПТ під час ВР можна спостерігати більш віддалені терміни появи ознак статевого розвитку від дати народження. Зокрема, опущення сім'яників в калитку відбувалося в середньому на 7 діб пізніше, а відкриття піхви фіксувалося в середньому на 10 діб пізніше за групу інтактних тварин.

При застосуванні ФКЛ на тлі моделювання ПТ, терміни появи ознак статевого розвитку демонструють динаміку наближення до значень інтактного контролю. Можна припустити, що більш ранні терміни відкриття піхви у нащадків матері, які отримували ФКЛ при моделюванні ПТ, пов'язані із адекватним фізіологічним підвищенням естрогенів в перипубертатному віці [298].

Отже, вплив ПТ матерів під час гестації викликає затримку сомато-статевого розвитку у нащадків обох статей. Водночас застосування ФКЛ на тлі моделювання ПТ під час вагітності сприяє запобіганню його негативної дії щодо виникнення порушень сомато-статевого розвитку, оскільки спостерігається динаміка наближення термінів відлипання вушок, відкриття очей, появи первинного волосяного покриву, опущення сім'яників в калитку та відкриття піхви до значень інтактного контролю. Також були відсутні статистично значущі відмінності показників сомато-статевого розвитку між групами нащадків матерів, яким вводили ФКЛ в дозі 25 мг/кг і препарат порівняння кардонат в дозі 68 мг/кг при моделюванні ПТ.

6.2 Вивчення дії фармацевтичної композиції на основі лівокарнітину на стан репродуктивної системи нащадків, які під час внутрішньоутробного періоду зазнавали дію пасивного тютюнопаління

Для сучасного суспільства характерна помітна тенденція за останні 50 років до прогресуючого глобального зниження фертильності. Тому, значна увага в науковій літературі приділяється виявленню модифікуючих факторів в навколишньому середовищі, що впливають на репродуктивну функцію, а також пошук засобів, які б здійснювали протекторний вплив щодо зазначених чинників. Зокрема компоненти сигаретного диму негативно впливають на репродуктивну систему як чоловіків, так і жінок [260, 299, 300].

6.2.1 Вплив фармацевтичної композиції на структурно-функціональний стан яєчників у щурів зрілого віку, матері яких під час вагітності зазнавали впливу пасивного тютюнопаління

Тютюнопаління як активне, так і пасивне є фактором ризику порушень репродуктивного здоров'я людини, особливо у жінок, які палять під час вагітності [260]. Метаболіти нікотину та інші ПЗС проникають через плаценту. Процес раннього фолікулогенезу дуже чутливий до токсичних речовин. Показано, що нікотин перешкоджає утворенню первинних фолікулів, а також деградації фолікулярних кіст та порушенням гаметогенезу в репродуктивному віці [301-303].

При гістологічному дослідженні яєчників 11-ти місячних самиць щурів-нащадків інтактних матерів було встановлено, що органи вкриті кубічним епітелієм та мають чітко розмежовані кіркову та мозкову речовини.

Кіркова зона яєчника утворена щільно розташованими веретеноподібними клітинами, що нагадують набряклі фібробласти; при цьому кількість міжклітинної речовини незначна. У стромі кіркової речовини візуалізуються примордіальні фолікули, зібрані по 3-4 клітини (пфлюгерівські мішки). Вони являють собою яйцеклітини, що оточені плоскими фолікулярними клітинами. Ближче до поверхні

яєчника розташовуються поодинокі первинні фолікули. В цих фолікулах ооцити оточені призматичним епітелієм. При цьому, між епітелієм і ооцитом простежується періоцитарний простір, який має вигляд двоконтурної оболонки.

Мозкова речовина містить значну кількість судин різного калібру, які входять і виходять з воріт яєчника. В цих місцях (воротах) знаходиться сітка яєчника, тобто мережа з епітеліальних тяжів або трубочок, вистелених кубічним епітелієм.

Серед зростаючих фолікулів відмічені фолікули різного ступеня зрілості (примордіальні, первинні та передовуляційних) та повноцінні жовті тіла (рис. А.30а, А.30б). До того ж, наявність фолікулів всіх стадій розвитку свідчить про повноцінний оогенез. Проте у інтактних тварин виявлено підвищений рівень атрезії фолікулів на різних стадіях розвитку, що обумовлено достатньо зрілим віком самиць (рис. А.30в, А.30г).

Таким чином, гістологічне дослідження яєчників нащадків інтактних матерів свідчить про активний характер оогенезу без помітних вікових змін, за винятком помірного підвищення рівня атрезії фолікулів у яєчниках.

Аналіз гістологічних препаратів яєчників щурів, матері яких зазнавали дію ПТ впродовж вагітності, показує візуальне зменшення оптичної щільності багатьох фолікулів. Порівняно з нащадками інтактною групи спостерігається виразне зменшення кількості примордіальних та первинних фолікулів, які зберігають нормальну будову та мають ознаки початку росту (рис. А.31а, А.31б). На зрізах яєчників переважно зустрічаються вторинні фолікули. Граафових пухирців (передовуляційних) не виявлено. Ця гістологічна картина свідчить про порушення балансу між фолікулами різних стадій розвитку, що обумовлює зменшення кількості ооцитів, здатних до запліднення.

Крім того, відмічено значне підвищення процесів атрезії фолікулів. Атрезія фолікулів ранніх стадій називається дегенераційною, оскільки проявляється в деструкції та загибелі ооцитів. Візуалізуються наслідки цих атрезій у вигляді розростання сполучнотканинних клітин на їхньому місці. При цьому, звертає на себе увагу гетерохронність цього процесу. Після загибелі ооцита соматичні клітини малих фолікулів ще деякий час зберігаються, формуючи картину мікрокістозу.

Потім ці невеликі порожнини заростають сполучною тканиною і зникають. При ранніх стадіях атрезії фолікулів відмічено пікноз ядер фолікулярного епітелію, у фолікулярній рідині візуалізуються щільні, темні гранули. На більш пізніх стадіях атрезії фолікули перетворюються на атретичні тіла, в структурі яких наявні текальні клітини. Характер атрезії більшості фолікулів свідчить про фізіологічну природу цього процесу. Тим не менш, спостерігається достатньо велика кількість полів зору, де цей процес набуває патологічного характеру – в стромі яєчників відмічаються кістозно-розширені фолікули (фолікулярні кісти). Вони розвивалися з пухирчастих фолікулів, у яких не сталося розривів і не відбулася овуляція, а також із тих пухирчастих фолікулів, що після розриву одразу ж піддалися ізоляції й ущільненню.

На мікропрепаратах фолікулярні кісти (рис. А.31в, А.31г) заповнені світлою рідиною, їхня вистілка складається із зернистої зони багат шарового фолікулярного епітелію, а базальна мембрана зберігає свою цілісність, але при гіалінізації остання потовщується, деформується і контурно окреслює межу між гранульозою і текальними оболонками фолікула. Зовні, від гранульози розташовується широкий ободок з тека-клітин (гіпертекоз), при цьому добре візуалізуються циркулярно розташовані сполучнотканинні волокна.

Також виявлено обмежену кількість зрілих жовтих тіл, що також свідчить про зменшення фолікулів, які досягли овуляції (рис. А.31а, А.31б).

Отримані результати свідчать про те, що у 11-ти місячних нащадків щурів, матері яких зазнавали дію ПТ, істотно знижена овуляторна здатність яєчників, що погіршує репродуктивні можливості цих самиць.

При мікроскопічному дослідженні яєчників у нащадків матерів, які зазнавали дію ПТ та отримували кардонат, встановлені певні особливості в структурі органа. Візуально спостерігається збільшення кількості фолікулів, які знаходяться в фазі росту (більше вторинних, менше третинних). Однак передовуляційні фолікули зустрічаються дуже рідко. Тобто зберігається певний, не різко, виражений дисбаланс фолікулів різного ступеня зрілості. Також доволі помітний процес атрезії фолікулів, ступінь якого значно менша, ніж у щурів групи негативного контролю (рис. А.32).

Яєчники 11-ти місячних самиць-нащадків матерів, яким під час вагітності вводили ФКЛ на тлі ПТ, при гістологічному дослідженні показали виразне збільшення оптичної щільності внутрішньофолікулярної рідини, зростання чисельності як ранніх, так і зростаючих фолікулів, до граафових пухирців, включно (рис. А.33). Водночас аналіз гістологічних зрізів яєчників у тварин цієї групи вказує на збереження візуального балансу між фолікулами різних етапів розвитку. При цьому кількість повноцінних жовтих тіл значно збільшена у порівнянні з тваринами негативного контролю (рис. А.33в). Тим не менш, процес атрезії фолікулів (рис. А.33б) ще має місце, однак його виразність є істотно меншою, ніж у групі тварин негативного контролю. Також зафіксовано розростання сполучної тканини в стромі органа у тварин цієї групи; при цьому ступінь виразності строми відповідає віковим змінам яєчників. Отже, у цих щурів отримана мікроскопічна картина ефективного фолікулогенезу: від ранніх стадій дозрівання фолікулів до кінцевого результату – появи жовтих тіл та тічки внаслідок овуляції, яка характерна для статевозрілого періоду життя тварин. Це достеменно свідчить про збереження фізіологічно нормальної структури яєчників у нащадків 11-ти місячному віку завдяки застосуванню ФКЛ під час вагітності на тлі ПТ.

Окрім оцінки гістоструктури яєчників також доцільним було вивчення рівня статевих гормонів (табл. А.21). У 11-ти місячних нащадків жіночої статі, які зазнавали впливу ПТ у внутрішньоутробному періоді зафіксовані менші рівні естрадіолу на 51,85 % та прогестерону на 22,40 % порівняно з інтактними тваринами. Також для цих нащадків характерні вищі значення тестостерону на 44,44 % і співвідношення тестостерону до естрадіолу на 193,72 % при порівнянні з інтактними самицями.

Завдяки застосуванню ФКЛ при моделюванні ПТ під час вагітності концентрація естрадіолу є більшою на 100,00 %, а прогестерону – на 23,07 % при порівнянні з групою негативного контролю. Рівень естрадіолу у нащадків матерів, які отримували ФКЛ і препарат порівняння кардонат наближається до показника інтактних тварин.

Достатньо позитивним аспектом у щурів, матері яких отримували ФКЛ є менш виражені зміни рівня тестостерону та його співвідношення до естрадіолу при порівнянні із групою тварин негативного контролю. У нащадків матерів, які отримували ФКЛ концентрація тестостерону була нижчою на 26,81 %, а співвідношення тестостерону – на 63,06 %; концентрації прогестерону, тестостерону та його співвідношення до естрадіолу констатують динаміку наближення до значень групи інтактного контролю. Водночас не виявлено статистично значущих відмінностей у показниках статевих гормонів між групами нащадків самиць, яким вводили ФКЛ і препарат порівняння кардонат.

Літературні дані свідчать, що для оцінки резерву яєчників може використовуватися рівень певних біологічно активних речовин в сироватці крові – антимюллерового гормону (АМГ) та фолікулостимулюючого гормону (ФСГ) поряд із естрадіолом [304-306]. Найкращим прогностичним параметром оцінки фертильності та оваріального резерву є АМГ, концентрація якого, переважно, корелює з кількістю антральних фолікулів [307]. Циркулюючий АМГ здебільшого має гонадне походження [308] та секретується гранульозними клітинами первинних, преантральних і малих антральних фолікулів, і в меншій кількості у великих фолікулах [309, 310]. Показано, що АМГ також експресується в ендометрії [311], молочних залозах, матці, нервовій тканині, гіпоталамусі та гонадотропних клітинах гіпофіза. Однак ця експресія не впливає на циркулюючі рівні; тому АМГ у сироватці крові відображає профіль його експресії в гонадах [312]. Водночас експресія АМГ не зафіксована у жовтому й білому тілі, атретичних фолікулах [313]. ФСГ секретується гонадотропними клітинами передньої частки гіпофіза та сприяє розвитку фолікулів яєчників шляхом регуляції експресії ароматази в клітинах гранульози, що призводить до збільшення продукції естрогенів, які необхідні для нормального росту фолікулів [314, 315].

Результати концентрації показників, що характеризують оваріальний резерв у 11-ти місячних нащадків жіночої статі, які у внутрішньоутробному періоді зазнавали дію ПТ представлені в табл. А.22. У групі щурів, які зазнавали впливу ПТ під час ВР спостерігається статистично значуще зниження рівня АМГ на 74,26 % та

підвищення концентрації ФСГ у 2,3 рази порівняно з інтактним контролем. У нащадків матерів, які отримували ФКЛ при моделюванні ПТ під час вагітності, порівняно з негативним контролем, спостерігаються менші відхилення у концентраціях АМГ і ФСГ. При застосуванні ФКЛ рівень АМГ є більшим у 2,0 рази, а ФСГ – меншим на 54,55 % порівняно з групою негативного контролю. Водночас значення АМГ і ФСГ у нащадків щурів, матері яких отримували ФКЛ, показують динаміку наближення до рівня показників контрольної групи та не мають статистично значущих відмінностей, порівняно з групою тварин, які отримували препарат порівняння кардонат.

Таким чином, фрагмент цього дослідження констатує, що вплив ПТ під час гестації викликає хронічну гіпоксію плода, внаслідок якої формується значно менший пул первинних фолікулів в яєчниках, що призводить до збільшення активації цих фолікулів для підтримки нормального перебігу овогенезу в репродуктивному віці, в результаті чого відбувається передчасне виснаження гонад та вичерпання резерву первинних фолікулів, ациклічні розлади циклу із подальшим припиненням здатності до розмноження.

Тому, актуальним є подальше вивчення патогенетичних механізмів дисфункцій яєчників у щурів зрілого віку, які асоційовані з дією ПЗС на плід, внаслідок тютюнопаління матері.

6.2.2 Вплив фармацевтичної композиції на репродуктивну систему самців зрілого віку, які у внутрішньоутробному періоді зазнавали дію пасивного тютюнопаління

Відповідно до гіпотези програмування розвитку материнське середовище під час пренатального періоду впливає на подальше здоров'я нащадків та їх схильність до розвитку певних захворювань [316]. Загальний морфогенез репродуктивних тканин в основному завершується до народження, але повільний ріст і клітинна диференціація продовжуються до настання статевої зрілості. Під час статевого дозрівання відбувається швидка фаза росту, а також додаткова структурна і клітинна

реорганізація органів репродуктивної системи, що регулюється значною мірою стероїдними гормонами [317].

Тютюнопаління та непрямий вплив ПЗС залишаються глобальною проблемою у суспільстві. Незважаючи на відомі ризики, багато вагітних жінок продовжують палити під час вагітності або зазнавати впливу ПТ у своєму оточенні [318]. Відповідно до результатів метааналізу, в Європі тютюнопаління під час вагітності є одним з найвищих у світі і становить близько 8% [319].

За останні кілька десятиліть з'являється все більше доказів асоціації погіршення кількісних та якісних параметрів спермограми із тютюнопалінням матері під час вагітності, а це є основою для формування ризику безпліддя серед чоловіків [320]. Основною причиною чоловічого безпліддя є низька якість сперми, тобто зміна її фізичних параметрів та об'єму, зменшення концентрації сперматозоїдів, зниження їх рухливості та життєздатності, аномальна морфологія сперматозоїдів [321].

Доведено, що компоненти сигаретного диму здійснюють вазоконстрикцію плацентарних судин та проникають через плацентарний бар'єр до плода, що зумовлює його гіпоксемічний стан, внаслідок якого порушується нормальна траєкторія розвитку дитини [322, 323]. Несприятливе внутрішньоутробне середовище може вплинути на формування гоноцитів і, таким чином, програмувати зниження фертильності у дорослому віці [316].

Гістологічне дослідження сім'яників 11-ти місячних щурів-нащадків самиць інтактної групи дає змогу констатувати морфологічну організацію цього органа, як таку, що відповідає фізіологічній нормі та вказує на повноцінне функціонування репродуктивної системи. Сім'яні каналці зберігають округлу або злегка овальну форму, з чітким контуром та стабільним діаметром. Епітелій сім'яних каналців представлений кількома шарами клітин різних стадій сперматогенезу, що розташовані впорядковано і рівномірно. Товщина сім'яного епітелію відповідає нормі, що свідчить про повноцінність процесу сперматогенезу.

Клітини сперматогенезу чітко структуровані за стадіями диференціювання. Базальний шар представлений сперматогоніями з округлими ядрами, що

розташовуються в центрі цих клітин. Сперматоцити, які перебувають на проміжній стадії розвитку, формують наступні шари сперматогенного епітелію і характеризуються великими ядрами з чіткими ядерцями. Сперматиди і зрілі сперматозоїди утворюють щільний шар, що практично заповнює просвіт каналців. При цьому, у просвітах більшості сім'яних каналців спостерігається скупчення зрілих сперматозоїдів, готових до просування сім'явивідними шляхами (рис. А.34а).

Клітини Сертолі, що забезпечують структурну і метаболічну підтримку процесу сперматогенезу, добре виражені і розташовуються між клітинами сперматогенезу. На гістологічних препаратах чітко ідентифікуються великі ядра клітин Сертолі.

Інтерстиціальна тканина, що знаходиться між сім'яними каналцями, характеризується наявністю клітин Лейдіга, які синтезують тестостерон. Цитоплазма клітин Лейдіга має виразну еозинофільну зафарбованість, характерну для гормонально активних клітин (рис. А.34б).

Міжканалцеві простори містять помірну кількість сполучної тканини і капілярів. Судинна мережа сім'яників представлена дрібними капілярами та більшими за калібром судинами, які забезпечують метаболізм органа, активне кровопостачання і транспорт гормонів у кровоносне русло. Стінки судин нормальної структури, без ознак запалення або ішемічних змін. Сполучна тканина, що оточує сім'яні каналці, теж має нормальну щільність і структуру; ознаки фіброзу, запальних змін або патологічних процесів у ній не виявлено (рис. А.34а).

Взагалі гістологічна структура сім'яників у 11-ти місячних щурів-нащадків інтактних матерів демонструє повноцінну морфологічну організацію з активним процесом сперматогенезу. Відсутність дегенеративних або запальних змін забезпечує збереження репродуктивної функції у цьому віці.

Гістологічне дослідження сім'яників щурів-нащадків, матері яких зазнавали впливу ПТ під час вагітності, виявило значні зміни у їх структурно-функціональному стані (рис. А.35). У цих тварин візуалізується значна кількість сім'яних каналців із деформацією та зменшеним діаметром, порівняно із щурами інтактної групи. При цьому, товщина сперматогенного епітелію суттєво знижена

(рис. А.35в), а розташування клітин сперматогенезу характеризується дезорганізацією (рис. А.35г).

Також відмічені зміни клітинного складу сперматогенного епітелію. Характерним є зменшення загальної кількості клітин сперматогенезу, включно зі сперматогоніями, сперматоцитами і сперматидами (рис. А.35а). Водночас ці клітини демонструють дегенеративні ознаки (рис. А.35б). Кількість сперматогенних клітин з ознаками дегенерації є значно більшою порівняно з нащадками інтактних тварин. Такі дегенеративні зміни супроводжуються падінням концентрації зрілих сперматозоїдів, готових до запліднення. Візуально можна відмітити, що кількість каналців із зрілими сперматозоїдами, в цілому, не перевищує чверті від всіх каналців на мікропрепараті.

Інтерстиціальні клітини Лейдіга демонструють ознаки гіперплазії, при цьому їх кількість знижена. Поодинокі клітини Лейдіга характеризуються патологічними змінами (зменшенням площі ядра і цитоплазми), які свідчать про зниження їх функціональної активності (рис. А.36). Крім того, в інтерстиціальній тканині відмічаються крововиливи, що вказують на порушення мікроциркуляції в органі.

Фіброзні зміни характеризуються розростанням сполучної тканини в міжканалцевих просторах та зменшенням кількості судин у вказаних зонах. Ці процеси негативно впливають на живлення клітин сперматогенезу та його перебіг.

Також візуалізуються ділянки клітин сперматогенного епітелію із апоптотичними та некротичними проявами (рис. А.35г). Поряд із вищезазначеним, помічені ознаки хронічного запалення, які проявляються осередковою лімфоцитарною інфільтрацією в інтерстиції.

Таким чином, отримані результати свідчать про те, що у 11-ти місячних нащадків, матері яких зазнавали впливу ПТ під час вагітності, відбувається порушення сперматогенезу та зменшення кількості гормонпродукуючих клітин Лейдіга.

У групі нащадків матерів, які при моделюванні ПТ отримували кардонат, відзначені певні зміни гістологічної структури тестикул. В основному, сім'яні каналці мають нормальну структуру (рис. А.37а), але деякі каналці демонструють

ознаки відшарування сперматогенних клітин від базальної мембрани (рис. А.37б), що вказує на знижену активність сперматогенезу в цих ділянках. Такі зміни відображають певне порушення здатності до утворення зрілих статевих клітин, проте цей процес менш виразний, ніж у тварин негативного контролю.

У рядах сперматогенного епітелію нащадків матерів, які отримували кардонат, також спостерігається незначна редукція сперматогенних клітин (як ранніх, так і пізніх сперматид), що вказує на часткове порушення процесу сперматогенезу. Ця редукція рядів клітин сперматогенезу (рис. А.37в) виявляється переважно в середніх відділах сім'яників, де також візуалізується розширення міжканальцевих просторів, що вказує на певні дегенеративні зміни в тканині сім'яників.

Клітини Лейдіга в цій групі не демонструють значних змін: їх кількість і структура залишається стабільними; тобто ендокринна функція сім'яників, у щурів цієї групи в основному збережена.

При гістологічному дослідженні тестикул нащадків матерів, які під час вагітності на тлі ПТ отримували ФКЛ, спостерігається майже нормальна гістологічна структура сім'яних звивистих каналців (рис. А.38а). Клітинна популяція сперматогенних клітин є повноцінною і представлена усіма стадіями сперматогенезу, включаючи сперматогонії, сперматоцити I та II порядку, сперматиди і зрілі сперматозоїди. На гістологічних препаратах ряди сперматогенних клітин мають нормальне розташування без значних проміжків між ними. Зрілі сперматозоїди спостерігаються майже в третині всіх каналців. Знайдені особливості вказують на нормальний перебіг сперматогенезу в щурів цієї групи.

Вивчення соматичних клітин (клітин Сертолі) вказує на відсутність патологічних змін: клітини крупні, мають переважно округлу форму, цитоплазма світла й злегка зерниста, ядра округлі з дрібними зернятками хроматину. У сім'яниках цих тварин не спостерігається ознак набряку строми або розширення міжканальцевих просторів, що могло б свідчити про запальні чи дегенеративні процеси. Лише поодинокі каналці демонструють незначну редукцію сперматогенних клітин (рис. А.38б). Проте ця особливість характерна для обмеженої кількості каналців, що суттєво не впливає на активність сперматогенезу.

Загальний вигляд гістологічних препаратів сім'яних каналців є здебільшого нормальним та демонструє збереження здатності до продукції зрілих сперматозоїдів.

Структура і кількість клітин Лейдіга, які відповідають за гормональну функцію, мікроскопічно нормальні, без будь-яких змін (рис. А.38в), що свідчить про активну ендокринну функцію яєчок цих тварин.

Вищенаведене вказує, що завдяки застосуванню ФКЛ під час вагітності на тлі ПТ, у 11-ти місячних тварин відзначається збереження фізіологічно нормальної структури сім'яників, яка свідчить про достатньо активний сперматогенез і гормоноутворення.

Під час аутопсії визначали масу сім'яників у нащадків інтактних та піддослідних матерів (табл. А.23). У самців, які зазнали впливу ПТ під час ВР знижується відносна маса сім'яників на 32,26 % порівняно з групою інтактного контролю. Варто зазначити, що відносна маса сім'яників не має статистично значущих відмінностей між тваринами інтактного контролю та щурами, матері яких отримували препарат порівняння і ФКЛ при моделюванні ПТ під час гестації.

Одночасно під час аутопсії досліджено функціональний стан сперматозоїдів (табл. А.24). У результаті дії ПТ на матерів під час гестації спостерігаються зміни параметрів спермограми у нащадків 11-ти місячного віку. У групі негативного контролю концентрація сперматозоїдів та кількість їх рухливих форм є меншою на 41,82 % і 27,97 % відповідно, порівняно з інтактними самцями; водночас відсоток морфологічно аномальних форм сперматозоїдів (дефекти голівки, шийки і хвоста) є дещо вищим в групі ПТ. У нащадків матерів, які отримували ФКЛ при моделюванні ПТ зареєстровані більші значення концентрації сперматозоїдів на 56,25 % порівняно з негативним контролем, а також зафіксована динаміка наближення кількості рухливих сперміїв та відсотка їх патологічних форм до показників інтактної групи.

Наступним фрагментом дослідження було вивчення рівня статевих гормонів (табл. А.25). У 11-ти місячних нащадків чоловічої статі, які зазнали впливу ПТ під час ВР спостерігається підвищення естрадіолу на 69,23 %, а також зниження

тестостерону на 33,79 % і його співвідношення до естрадіолу на 61,94 % порівняно з інтактними самцями.

Завдяки застосуванню ФКЛ при моделюванні ПТ під час гестації рівень естрадіолу є меншим на 29,55 %; водночас середні значення тестостерону і його співвідношення до естрадіолу є більшими на 27,57 % і 77,10 %, відповідно при порівнянні з групою негативного контролю. Необхідно зазначити, що в групі нащадків матерів, яким вводили ФКЛ при моделюванні ПТ показники концентрації естрадіолу та тестостерону, а також співвідношення тестостерону до естрадіолу демонструють динаміку наближення до значень інтактної групи. Водночас рівень прогестерону не відрізнявся між усіма групами інтактних та піддослідних тварин.

Отже, результати цього дослідження показують, що в органах репродуктивної системи інтактних самців-нащадків 11-ти місячного віку процеси сперматогенезу та гормоноутворення мають активний характер без помітних вікових змін. Також не зафіксовано статистично значущих відмінностей у показниках концентрації статевих гормонів і спермограми між групами нащадків самиць, які отримували ФКЛ і препарат порівняння кардонат при моделюванні ПТ.

Таким чином, доведена виражена захисна дія ФКЛ в дозі 25 мг/кг щодо збереження структури та функції гормонпродукуючих органів чоловічої репродуктивної системи. Отримані результати підкреслюють важливість підтримки нормального внутрішньоутробного середовища для адекватного стероїдогенезу та збереження репродуктивного потенціалу чоловічого організму в дорослому віці.

6.3 Дослідження гістоморфологічних особливостей надниркових залоз у щурів зрілого віку, матері яких під час вагітності отримували фармацевтичну композицію на основі лівокарнітину при моделюванні пасивного тютюнопаління

Загальна гістоструктура НЗ, їх функціональний стан у 11-ти місячних нащадків інтактних матерів відповідають нормальним віковим особливостям органу. Поверхня залози вкрита тонкою сполучнотканинною капсулою. Паренхіма залози має чітке диференціювання на кіркову та мозкову речовини. Мозкова речовина

займає центральне положення та оточена кірковим шаром. У кірковій речовині чітко розрізняються клубочкова, пучкова та сітчаста зони. Співвідношення розмірів цих зон в межах норми.

Цитоплазма значної частини адренкортикоцитів клубочкової та пучкової зон просвітлена (рис. А.39а). Клубочкова зона утворена адренкортикоцитами, які зібрані в сферичні скупчення. Цитоплазма адренкортикоцитів в цій зоні часто вакуолізована, ядра мають переважно овальну форму. Адренкортикоцити пучкової зони (спонгіоцити) мають виразно крупніші розміри. Ці клітини формують стовпчасті тяжі та пучки, особливо чіткі в зовнішніх шарах цієї зони. Ядра спонгіоцитів – округлі, помірні за розміром, цитоплазма певної кількості клітин виразно вакуолізована, просвітлена, що свідчить про знаходження їх у стані спокою (нормальної функціональної активності): вакуолі утворені жировими краплями, що містять холестерин, який накопичується у клітині і не витрачається на синтез стероїдних гормонів. Відносно невелика частина спонгіоцитів характеризується більш функціонально активованим станом, цитоплазма таких клітин має щільний еозинофільний колір, не містить або містить нечисленні вакуолі. Домінування клітин з темною ацидофільною цитоплазмою та відсутністю вакуолізації в ній свідчить про функціонально активний стан, при якому глюкокортикоїди виводяться з клітин. У пучковій зоні кори переважають клітини з жировими включеннями у цитоплазмі (вакуолями), що свідчить про менш функціонально активний стан клітин (гормон накопичується у цитоплазмі).

Сітчаста зона утворена неупорядкованими тяжами клітин з темними відносно невеликими ядрами, цитоплазма клітин вільна від вакуолей (рис. А.39б). Між групами клітин сітчастої зони кори часто спостерігаються помірно повнокровні капіляри. Мозкова речовина характеризується крупними, різного відтінку базифільно пофарбованими хромафінними клітинами, між якими розташовані по-різному розширені та повнокровні синусоїдальні капіляри. Як і адренкортикоцити кіркової речовини, хромафінні клітини знаходяться у різному функціональному стані: з блідим базифільним фарбуванням цитоплазми та з вакуолями – відповідають стадії функціонального спокою, а більш щільна базифільна цитоплазма, відсутність

вакуолей є характеристикою більш активного функціонального стану. Взагалі у більшості нащадків інтактних матерів морфофункціональний стан НЗ відповідав стану спокою.

У НЗ нащадків матерів, які були зазнавали дію ПТ, при гістологічному дослідженні були виявлені виражені гістологічні зміни будови органу. Так, сполучно-тканинна капсула органу була нерівномірно потовщена. Спостерігається візуальне збільшення кількості адренкортикоцитів клубочкової та пучкової зон кори, які знаходяться у виразно активному функціональному стані, про що свідчить просвітлення цитоплазми адренкортикоцитів; проте відмічаються також невеликі осередки клітин з вираженою вакуолізацією – ознака відсутності напруженого стану. Аркадні структури в клубочковій зоні простежуються тільки місцями. Ендокриноцити мають невеликий розмір і зафарбовані в інтенсивний еозинофільний колір. Ядра інтенсивно пофарбовані гематоксиліном і мають, переважно, довгасту форму. Спостерігаються осередки розростання сполучної тканини, а товщина кіркового шару візуально дещо зменшена порівняно з нащадками інтактних матерів (рис. А.40).

Цей функціонально активний стан поєднується з дистрофічними змінами клітин. На різних ділянках пучкової зони спостерігається порушення розташування спонгіоцитів, ознаки цитолізу та резорбції їх цитоплазми з утворенням оптичних порожнин. Синусоїдні кровоносні капіляри пучкової зони кори, розташовані між тяжами спонгіоцитів, місцями звужуються, порушуючи таким чином правильний хід тяжів. Сполучнотканинні прошарки між епітеліальними тяжами кіркової речовини потовщені. У судинах і стромі виявляються ознаки склерозу.

У 11-ти місячних нащадків, матері яких отримували препарат порівняння кардонат, помітно побільшало адренкортикоцитів пучкової зони, які знаходяться у стані спокою (містять достатньо велику кількість вакуолей у цитоплазмі), але ця особливість переважно мозаїчного характеру (рис. А.41а).

У НЗ 11-ти місячних щурів-нащадків матерів, які отримували на тлі ПТ під час вагітності ФКЛ спостерігається зменшення морфофункціональних порушень та стану напруги секреторної активності адренкортикоцитів пучкової зони кори.

Клітини пучкової зони кіркового шару утворюють місцями кластери, а також характеризуються невеликим розміром та кубічною формою. В більшій частині пучкової зони спонгіоцити розташовуються колонами товщиною в одну клітину та розмежовані кровоносними синусоїдами. Ендокриноцити цієї зони поліедричні з центральними, округлими везикулярними ядрами і слабо ацидофільною вакуолізованою цитоплазмою. Адренкортикоцити спонгіозної зони мають вигляд розгалужених тяжів, що утворюють сітку. Їх цитоплазма має однорідне еозинофільне забарвлення, практично без вакуолей. При цьому клітини мозкового шару різної форми та розміру, які варіюють від дрібно-округлої до широкої полігональної. Цитоплазма ендокриноцитів цього шару має як світле, так і темне забарвлення та демонструє зернистість (рис. А.41б).

Ознаки апоптозу клітин та розростання сполучнотканинних прошарків в стромі органу спостерігаються лише в окремих місцях та займають невелику площу.

Окрім того, деякі клітини пучкової зони – набряклі, мають пікнотичні ядра. Також спостерігаються дрібні осередки цитолізу, які супроводжуються порушенням балочної будови цієї зони кіркового шару.

Таким чином, отримані дані дозволяють констатувати стрес-протекторний вплив ФКЛ щодо НЗ нащадків зрілого віку, матері яких під час вагітності зазнавали впливу ПТ. За виразністю стрес-протекторного впливу на морфологічні прояви віддалених структурно-функціональних змін в НЗ у щурів зрілого віку ФКЛ в дозі 25 мг/кг перевищує ефективність дії препарату порівняння кардонат в дозі 68 мг/кг, оскільки на гістологічних препаратах НЗ тварин, яким вводили останній, спостерігається мозаїчний характер розміщення спонгіоцитів без ознак напруження функціонального стану, а також виявлені спонгіоцити з проявами набрякlosti та пікнотичними ядрами. Водночас морфофункціональні характеристики НЗ у тварин, матері яких отримували під час вагітності ФКЛ в дозі 25 мг/кг наближалися до стану інтактних тварин.

6.4 Гістофункціональні особливості печінки у щурів, матері яких у гестаційному періоді отримували фармацевтичну композицію на основі лівокарнітину при моделюванні пасивного тютюнопаління

Проведено аналіз гістологічних препаратів печінки 11-ти місячних нащадків інтактних та піддослідних самиць, які протягом вагітності зазнавали впливу ПТ, а також отримували ФКЛ або препарат порівняння кардонат. Відмічено, що у всіх тварин орган вкритий тонкою фіброзною капсулою, з гладкою поверхнею. Статистично значущих відмінностей маси тіла та маси печінки між усіма експериментальними групами не виявлено.

При гістологічному дослідженні паренхіми печінки 11-ти місячних нащадків обох статей, отриманих від інтактних матерів, встановлена типова, для даного виду тварин, будова. Паренхіма представлена часточками, які мають гексагональну форму. Дольки складаються з радіально розташованих, по відношенню до центральної вени, печінкових балок, які являють собою тяжі печінкових клітин (гепатоцитів) характерної полігональної форми, що анастомозують між собою (балками). Поміж балок знаходяться синусоїдні капіляри, стінка яких сформована ендотеліоцитами. В центрі часточок розташовані центральні вени, частина яких заповнена кров'ю. Оскільки печінка щурів має слабо розвинену строму і тому відокремленість часточок простежується нечітко. Стромальні елементи найбільш виразні в місцях розташування триад. Межа часточок визначена за триадами, які характеризуються вузькими зонами.

Гепатоцити представлені крупними, злегка довгастими клітинами. Більшість гепатоцитів мають одне рівномірно зафарбоване гематоксиліном ядро і гомогенну еозинофільну цитоплазму. Ядра локалізовані у центрі клітин. Коливання розміру ядер виражені помірно. Двоядерні гепатоцити спостерігаються в невеликій кількості. У цитоплазмі гепатоцитів відмічаються дрібні зони просвітлення, переважно в перипортальних ділянках часточок (рис. А.42).

Подекуди синусоїдальні гемокапіляри мають нерівномірно розширені просвіти, які переважно не містять крові. Вміст лімфоїдних клітин у просвіті

капілярів помірний. Крім того, клітини Купфера, епітелій жовчних протоків, ендотелій термінальних гілок кровоносних судин в тріадах, ендотелій інших кровоносних судин часточок – у межах норми.

При гістологічному дослідженні печінки у нащадків матерів, які зазнавали впливу ПТ під час вагітності (група негативного контролю), встановлені виразні структурні зміни органу порівняно з тваринами контрольної групи (рис. А.43). У багатьох часточках відмічено порушення радіального розташування печінкових пластинок. Спостерігаються гепатоцити різних розмірів з нечіткими контурами.

У самиць-нащадків простежується збільшення виразності просвітлення (рис. А.43а) і погана структурованість цитоплазми гепатоцитів, що може бути непрямою ознакою певного виснаження запасів глікогену у клітинах. У самців-нащадків подібні просвітлення цитоплазми гепатоцитів не такі виразні, проте гепатоцити доволі часто є набряклими. Одночасно у цих тварин виявлені осередки середньо- та крупновокуольної жирової дистрофії клітин з порушенням малюнка тканини (рис. А.43б). Велика кількість гепатоцитів має збережену форму, але в деяких клітинах відмічається втрата ядер; поодинокі гепатоцити демонструють фрагментацію ядер.

Також має місце виразна круглоклітинна інфільтрація (рис. А.43в), переважно серед центролобулярних гепатоцитів, а також розширення порталних зон, місцями з формуванням неповних «хибних часточок» (рис. А.43г), проліферацією жовчних протоків. У цій же групі спостерігається повнокров'я венозних судин. Центральні вени подекуди містять еритроцити з ознаками сладжування. Синусоїдні капіляри мають нерівномірне кровонаповнення. Візуалізується розширення площі міжчасточкових тріад та перисинусоїдних просторів, а в останніх також відмічається лімфоїдна інфільтрація (рис. А.43в).

Отже, при вивченні гістологічних препаратів печінки щурів зрілого віку, матері яких під час вагітності зазнали дію ПТ, виявлені значні патологічні зміни архітектоніки печінкової паренхіми.

Гістологічне дослідження печінки піддослідних щурів, матері яких на тлі ПТ отримували препарат порівняння кардонат, показало, що у більшості нащадків змін

у стані печінкової паренхіми майже не спостерігається. Балочна структура не порушена в більшості полів зору, гепатоцити мають типову форму та розмір; інтенсивність забарвленості цитоплазми та стан ядер в межах норми. Візуально синусоїдальні гемокапіляри звичайного вигляду. Зони портальних трактів також без особливостей (рис. А.44а). Втім, у 20 % самиць відмічається круглоклітинна інфільтрація частини портальних трактів, яка за виразністю була меншою від негативного контролю, без ознак утворення «хибних часточок» і розширення зон трактів. Також у цих самиць зберігається помірне просвітлення цитоплазми гепатоцитів, переважно в перипортальних ділянках часточок (рис. А.44б).

При аналізі гістологічної будови печінки 11-ти місячних нащадків, матерям яких вводили кардонат, виявлені певні позитивні характеристики збереження нормальної структури органу в більшості полів зору. Проте, також спостерігалися деякі ознаки пошкодження паренхіми печінки – просвітлення цитоплазми гепатоцитів та наявність осередків круглоклітинної інфільтрації.

У печінці нащадків, матері яких під час вагітності на тлі ПТ отримували ФКЛ, порівняно з групою негативного контролю, відмічали помітне покращення гістоструктури органу. Встановлено, що стан печінкової паренхіми, в більшості полів зору, наближений до тварин інтактного контролю. Тобто має місце збереження типової структури часточок, при цьому радіальна спрямованість печінкових балок не змінена, розмір та форма гепатоцитів збережені, гепатоцити мають типовий вигляд і містять переважно одне чітко структуроване ядро в центрі клітин (рис. А.45а). Позитивний вплив ФКЛ проявляється у вигляді значного зменшення інтенсивності круглоклітинної інфільтрації навколо жовчних протоків, звуження зон портальних трактів, які мали звичайний вигляд (рис. А.45б). Порушень мікроциркуляторних процесів не виявлено. Також не виявлено ознак формування «хибних часточок» та проліферації жовчних протоків. Синусоїдальні гемокапіляри мають нерівномірно розширені просвіти і здебільшого не містять крові.

Подекуди мають місце невеликі осередки гепатоцитів з просвітленням їх цитоплазми та ознаки набряку (рис. А.45б). Також спостерігається дрібно

осередкова наявність тонких колагенових фібрил та фібробластів в міжклітинних просторах. Простежується збільшення розмірів деяких гепатоцитів, яке відбувалося за рахунок гіперхромних ядер та наявності жирових включень у цитоплазмі, що мали вигляд дрібних вакуолей.

Таким чином, завдяки введенню ФКЛ матерям під час вагітності на тлі ПТ, у нащадків зрілого віку спостерігається збереження нормальної гістологічної структури органу.

Всі вищезазначені зміни мікробудови печінки нащадків, матері яких під час вагітності отримували ФКЛ в дозі 25 мг/кг за умов моделювання ПТ, підтверджують гепатопротекторну дію цього об'єкта дослідження, на що вказує: збереженість розміру та форми гепатоцитів, нормальний вигляд структури та орієнтації печінкових балок, значне зменшення інтенсивності лімфоїдної інфільтрації, невеликі осередки просвітлення цитоплазми та незначний набряк гепатоцитів. Необхідно також зазначити, що за виразністю гепатопротекторного впливу на структурно-функціональні зміни печінки у нащадків зрілого віку, які зазнали впливу ПТ під час ВР, ФКЛ в дозі 25 мг/кг перевищує дію препарату порівняння кардонат в дозі 68 мг/кг, оскільки на гістологічних препаратах останнього спостерігається більша ступінь вираженості ознак пошкодження паренхіми печінки – просвітлення цитоплазми гепатоцитів та осередки круглоклітинної інфільтрації.

6.5 Гістоструктура нирок щурів, матері яких під час вагітності при пасивному тютюнопалінні отримували фармацевтичну композицію на основі лівокарнітину

Проведено аналіз гістологічних препаратів нирок 11-ти місячних нащадків інтактних та піддослідних самиць, які протягом вагітності зазнавали впливу ПТ, а також отримували ФКЛ або препарат порівняння кардонат.

Гістологічна структура нирок 11-ти місячних самиць і самців щурів-нащадків інтактних матерів при мікроскопічному дослідженні мала типову будову (рис. А.46). Нирки вкриті тонкою фіброзною капсулою. Паренхіма органу складається з чітко розмежованих кіркового і мозкового шарів та внутрішньониркових сечовивідних

шляхів. Кірковий шар має в наявності численні ниркові тільця (клубочки), що розташовані зі звичайною щільністю і представлені утвореннями округлої форми, які мають переважно середній розмір і складаються з розгорнутих петель капілярів з високою концентрацією клітин і нормальних сечових просторів. Також чітко простежувався зовнішній прошарок капсули Шумлянського-Боумена. Коливання розмірів клубочків – несуттєве і залишається в межах фізіологічної вікової норми.

Малюнок капілярних петель, які утворюють клубочки, був виразним, ядра ендотелію мають чітку будову та достатньо насичене забарвлення. Ступінь розширення та повнокровності капілярів у межах норми; еритроцити у капілярах переважно центрального розташування. Обидва листка капсули Шумлянського-Боумена, що представлені одношаровим пласким епітелієм, візуально не змінені. Просвіт капсули вільний, звичайний за розміром. Проксимальні звивисті каналці достатньо крупні з вузьким злегка нерівним просвітом, їх клітини мають кубічну форму із заокругленою верхньою частиною з щіточковою облямівкою. Дистальні каналці в частині прилягання до ниркового тільця мають більш ширший і рівний просвіт, вистелені низьким призматичним епітелієм. Епітелій дистальних каналців без щіточкової облямівки. Загалом нефротелій не має ознак дистрофії, проте у частини каналців відмічено помірне розпушування апікальних відділів нефротелію та спостерігається злушення окремих клітин, а в поодиноких полях зору виявлені одиничні білкові циліндри у просвіті каналців.

Мозковий шар розміщується під кірковим, структурною одиницею його морфологічної будови є піраміда, утворена прямими каналцями та збірними трубочками. Прямі каналці висхідної та спадної частини петлі Генле невеликого діаметра з тонкою стінкою, сформованою пласкими ендотеліоцитами без ознак дистрофії. Дистальні прямі каналці мають широкий рівний просвіт та вистелені низьким призматичним епітелієм.

На межі двох прошарків ниркової паренхіми чітко простежуються поперечні зрізи дугових та міждолькових артерій і вен, від яких відходять приносні артеріоли, що розділяються на капіляри ниркового тільця. Капіляри клубочка збираються у виносні артеріоли, які дають початок первинній перитубулярній мережі.

Отже, дослідження гістологічної будови нирок 11-ти місячних щурів-нащадків інтактних матерів свідчить, що їх структура відповідає фізіологічній нормі зрілого репродуктивного віку.

У нащадків щурів, матері яких під час вагітності зазнали впливу ПТ (негативний контроль), при мікроскопічному дослідженні спостерігалися доволі виражені гістологічні зміни (рис. А.47) порівняно з тваринами інтактною групи, а саме: відмічалось зменшення як кількості, так і розміру ниркових тілець, візуальне збільшення просвіту капсули Шумлянського-Боумена і одночасно її потовщення за рахунок розростання сполучної тканини, що свідчить про досить виразний гломерулосклероз і склероз судинних петель.

Окрім того, спостерігалось збільшення кількості каналців кіркової зони з ознаками білкової дистрофії, а подекуди і атрофії зі злуцненням нефроцитів і білковими циліндрами у просвіті. Виявлено артеріолосклероз та осередковий склероз ниркової строми. Внутрішня оболонка міжчасточкових артерій має звивистий вигляд та нерівномірно звужені просвіти через різний розмір ендотелію. Також зазнали змін і приносні артерії, які набували аналогічного нерівномірно звуженого вигляду за рахунок потовщення еластичної мембрани. В їх просвітах у деяких місцях відмічалася картина сладжу еритроцитів. Виразність наведених ознак однакова у нащадків обох статей.

Отже, внаслідок ПТ матерів під час гестації у нащадків зрілого віку спостерігаються виразні дистрофічні зміни з проявами склерозу як паренхіми, так і строми органу [526].

При гістологічному дослідженні нирок нащадків, матері яких отримували препарат порівняння кардонат при моделюванні ПТ, спостерігається збереження нормальної гістоструктури органу (рис. А.48), але з незначним зниженням кількості ниркових тілець порівняно з групою інтактного контролю. Клубочки мають округлу форму, переважно нормальний розмір і лише подекуди виявлені ознаки незначного склерозу. Клубочки складаються з розгорнутих петель капілярів з досить високою концентрацією усіх типів клітин, а також характеризуються нормальним сечовим простором.

Просвіт капсули Шумлянського-Боумена більшості ниркових тілець візуально однаковий з таким у інтактних нащадків, лише в поодиноких полях зору відзначалося його розширення. Обидва листки капсули вистелені пласким епітелієм без видимих дистрофічних змін.

Звивисті каналці кіркової зони характеризуються невеликими осередками дрібнозернистої білкової дистрофії зі злуцненням нефроцитів і білковими циліндрами у просвіті каналців. У мозковому шарі ниркові каналці розташовувалися досить щільно з нерізко вираженими прошарками сполучної тканини. Прямі каналці були вистелені пласкими ендотеліоцитами.

Більша частина артерій у тварин цієї групи має нормальну будову. Їх внутрішня оболонка достатньо рівна з просвітами достатнього обсягу завдяки однаковому розміру ендотелію. Ознаки помірно вираженого артеріосклерозу виявлені лише в одиничних полях зору.

Вищезазначене може свідчити про достатньо нормальну роботу фільтраційного та реабсорбційного апарату нирок у нащадків матерів, які за умов моделювання ПТ під час вагітності отримували препарат порівняння кардонат.

При гістологічному дослідженні нирок нащадків, матері яких отримували ФКЛ при моделюванні ПТ, спостерігається збереження паренхіми нирок з чітким поділом на кірковий та мозковий шари (рис. А.49). У кірковому шарі достатньо велика кількість ниркових тілець, які мають вигляд округлих утворень та складаються з дрібних тонкостінних капілярів, вистелених ендотеліоцитами. У тварин цієї групи кількість ниркових тілець візуально дещо більша ніж у щурів позитивного контролю, які отримували препарат порівняння. Навколо капілярів у ниркових тільцях розташовані подоцити.

Зовнішній прошарок капсули Шумлянського-Боумена представлений пласким одношаровим епітелієм. Візуально розміри ниркових клубочків незначно коливаються та не мають відмінностей від клубочків групи інтактного контролю. Капілярні петлі достатньо виразні з чіткими добре забарвленими ядрами ендотелію.

Проксимальні звивисті каналці вистелені кубічним епітелієм і лише подекуди апікальна частина без щіткової облямівки. Дистальні каналці вистелені низьким

призматичним епітелієм та мають достатньо широкий просвіт. І тільки в одиничних полях зору візуалізуються ознаки дрібновогнищевої білкової дистрофії, про що свідчить злушення окремих нефроцитів та поодинокі білкові циліндри в просвіті каналців.

У мозковому шарі ниркові каналці щільно розташовуються серед пухких волокон сполучної тканини. Епітелій каналців – призматичний, у поодиноких полях зору відмічається зернистість епітелію за рахунок відкладення білків в цитоплазмі, що є проявом слабовираженої дрібнозернистої дистрофії.

Отже, внаслідок введення ФКЛ матерям під час гестації у нащадків зрілого віку спостерігається збереження нормальної гістофункціональної будови органу з дрібноосередковими, незначними дистрофічними ознаками в паренхімі та стромі.

Одночасно у всіх піддослідних групах нащадків інтактних та піддослідних матерів, які протягом вагітності зазнавали впливу ПТ, а також отримували ФКЛ або препарат порівняння кардонат, проведено вивчення гістоструктурних характеристик паренхіми нирок (табл. А.26). Необхідно зазначити, що статистично значущих відмінностей в показниках маси тіла, абсолютної та відносної ваги нирок в усіх експериментальних групах не виявлено.

Аналіз гістоструктурних характеристик нирок, які наведені в табл. А.26, свідчить про те, що площа клубочка з капсулою Шумлянського-Боумена у нащадків, матері яких зазнавали дію ПТ, є статистично значуще меншою на 24,57 % порівняно з групою інтактного контролю. Нашадки тварин, які отримували препарат порівняння або ФКЛ демонстрували менш виразне зниження площі клубочка з капсулою Шумлянського-Боумена, оскільки вона була більшою на 16,02 % і 22,49 % відповідно, порівняно з негативним контролем. Площа клубочка з капсулою Шумлянського-Боумена у нащадків тварин, яким вводили ФКЛ майже не відрізнялася від нащадків щурів інтактною групи.

Показники діаметра просвіту звивистих каналців внаслідок дії ПТ зростають: діаметр просвіту проксимальних каналців збільшується на 32,69 %, а дистальних – на 19,79 % порівняно з інтактними тваринами. Водночас діаметри просвіту проксимальних та дистальних каналців у нащадків, матерям яких вводили препарат

порівняння характеризуються меншими значеннями (майже на 14,00 %) порівняно з групою ПТ. У нащадків щурів, які отримували ФКЛ спостерігається статистично значуще менший діаметр просвіту проксимальних та дистальних каналців (на 17,95 % і 11,09 % відповідно) порівняно з групою ПТ.

Діаметр приносної артеріоли також зазнає змін у щурів групи негативного контролю, оскільки він є меншим на 30,81 % порівняно з інтактним контролем. У нащадків тварин, які отримували ФКЛ зафіксовані вищі показники діаметра приносної артеріоли на 23,34 % порівняно з групою ПТ.

Статистично значущих відмінностей в показниках площі клубочка з капсулою Шумлянського-Боумена, діаметра просвіту звивистих каналців та діаметра приносної артеріоли між групами тварин, які отримували ФКЛ та препарат порівняння не виявлено.

Отримані результати надають інформацію щодо впливу умов ВР, зокрема ПТ, індукованих ним гіпоксії та плацентарної недостатності, на гістоструктурний стан нирок щурів, а також про можливість ранньої профілактики нефропатій, патогенетичні основи яких сформовані у гестаційному періоді під впливом вищезазначених чинників. Результати оцінки нефропротекторної дії ФКЛ свідчать про перспективність подальших фармакологічних досліджень з метою обґрунтування підходів до профілактики та лікування негативних наслідків ФПН у матерів та їх плодів, викликаних гіпоксією внаслідок тютюнопаління.

Висновки до розділу 6

1. Встановлені наслідки ФПН у нащадків зрілого віку, які зазнавали внутрішньоутробну дію ПТ, а також обґрунтовано доцільність застосування ФКЛ в дозі 25 мг/кг у вагітних матерів для мінімізації впливу негативних чинників під час гестації на сомато-ендокринний фенотип нащадків.

2. На тлі моделювання ПТ, введення ФКЛ у вагітних щурів запобігало порушенню сомато-статевого розвитку у нащадків, що не поступалося впливу препарату порівняння кардонат.

3. Застосування ФКЛ на тлі ПТ під час вагітності сприяло зниженню вираженості негативних морфофункціональних змін в яєчниках 11-ти місячних нащадків та здійснювало протекторну дію щодо передчасного вікового зниження процесів овогенезу, оскільки спостерігалися певні позитивні мікроструктурні особливості: збільшення кількості усіх типів фолікулів та зрілих жовтих тіл, відсутність фолікулярних кіст, менша інтенсивність процесу атрезії фолікулів порівняно з тваринами негативного контролю, що перевищувало ефективність дії препарату порівняння кардонат у дозі 68 мг/кг, бо простежувався не різко виражений дисбаланс фолікулів різного терміну зрілості та помірний ступінь атрезії фолікулів.

4. Введення ФКЛ при моделюванні ПТ під час вагітності: зменшувало ушкоджувальний вплив ПЗС щодо формування достатнього пулу первинних фолікулів під час ВР та збереження оваріального резерву у нащадків зрілого віку, що проявлялося, порівняно з негативним контролем, менш вираженим зниженням рівня АМГ на 66,35 % і менш вираженим зростанням фолітропіну на 120,00 %; сприяло достатньому стероїдогенезу в нащадків жіночої статі зрілого віку, що підтверджувалося менш вираженим зниженням рівня естрадіолу на 50,00 % та прогестерону на 18,75 % порівняно з негативним контролем, що майже відповідає активності препарату порівняння кардонат в дозі 68 мг/кг.

5. Застосування ФКЛ в дозі 25 мг/кг під час вагітності у матерів при моделюванні ПТ, сприяло збереженню репродуктивної функції їхніх нащадків у зрілому віці, що обумовлено майже нормальним гістологічним станом сім'яників й адекватним рівнем сперматогенезу та перевищувало ефективність дії препарату порівняння кардонат у дозі 68 мг/кг, оскільки на мікропрепаратах сім'яників спостерігалось: відшарування сперматогенних клітин від базальної мембрани в деяких каналцях, незначна редукція рядів сперматогенних клітин, слабо виражене розширення міжканальцевих просторів.

6. За умов моделювання ПТ під час вагітності і застосування ФКЛ в дозі 25 мг/кг встановлено збереження достатнього стероїдогенезу у нащадків чоловічої статі зрілого віку, який підтверджувався менш вираженим зниженням рівня

тестостерону на 21,61 %, порівняно з негативним контролем, що майже відповідає ефекту препарату порівняння кардонат.

7. Доведено стрес-протекторну дію ФКЛ щодо НЗ у щурів зрілого віку з відтвореною моделлю ПТ під час ВР, яка проявлялася зменшенням гістоморфологічних ознак функціонального напруження НЗ порівняно з негативним контролем та перевищувала ефективність дії препарату порівняння кардонат в дозі 68 мг/кг, оскільки на гістологічних препаратах спостерігався мозаїчний характер розміщення спонгіоцитів без ознак напруження функціонального стану, а також виявлені спонгіоцити з проявами набрякості та пікнотичними ядрами.

8. У нащадків, матері яких отримували ФКЛ за умов моделювання ПТ під час вагітності, підтверджено гепатопротекторну дію (оскільки зафіксовано: збереженість розміру та форми гепатоцитів, нормальний вигляд структури та орієнтації печінкових балок, значне зменшення інтенсивності лімфоїдної інфільтрації, невеликі осередки просвітлення цитоплазми та незначний набряк гепатоцитів), яка перевищувала активність препарату порівняння кардонат, оскільки спостерігався більший ступінь вираженості ознак пошкодження паренхіми печінки – просвітлення цитоплазми гепатоцитів та осередки круглоклітинної інфільтрації.

9. Визначено нефропротекторну дію у нащадків зрілого віку, матері яких отримували ФКЛ при моделюванні ПТ під час вагітності, яка проявлялася значним зменшенням вираженості негативних змін у гістоструктурі нирок (наявність лише невеликих осередків білкової дистрофії у вигляді поодиноких дрібних білкових циліндрів в просвітах звивистих каналців) і дещо перевищувала ефективність дії препарату порівняння кардонат, оскільки спостерігалось незначне підвищення десквамації нефроцитів та їх білкової дистрофії. Застосування ФКЛ під час вагітності в умовах моделювання ПТ зменшувало ушкоджувальний вплив ПЗС на клубочки нирок нащадків, що проявлялося, порівняно з негативним контролем, менш вираженим зниженням площі клубочка з капсулою Шумлянського-Боумена та діаметра приносної артеріоли (майже на 18,00 %), а також менш вираженим збільшенням діаметра просвіту проксимальних каналців на 21,87 %, що майже відповідало активності препарату порівняння кардонат.

Результати експериментальних досліджень цього розділу наведено у таких публікаціях:

1. Гістоструктура нирок щурів, матері яких під час вагітності при пасивному тютюнопалінні отримували фармацевтичну композицію на основі лівокарнітину / І. В. Волохов, В. А. Рибак, Л. Ю. Сергієнко, С. С. Соколова, С. П. Кустова. *Одеський медичний журнал*. 2024. № 5. С. 9–16. URL: <https://journals.onmedu.od.ua/index.php/med/article/view/149>.

2. Вплив пасивного тютюнопаління матерів під час вагітності на гістоморфологічні особливості печінки нащадків щурів / І. В. Волохов, В. А. Рибак, С. С. Соколова, В. В. Король. *Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації* : матеріали VI науково-практичної конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю, м. Харків, 16 травня 2024 р. X. : Вид-во НФаУ, 2024. С. 69–71.

3. Наслідки внутрішньоутробного впливу пасивного тютюнопаління для репродуктивної системи самиць-щурів у зрілому віці / І. В. Волохов, В. А. Рибак, Л. Ю. Сергієнко, С. С. Соколова. *Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації* : матеріали VII науково-практичної конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю, м. Харків, 15 травня 2025 р. X. : Вид-во НФаУ, 2024. С. 98–100.

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

Вагітність є фізіологічним станом, який характеризується складними адаптаціями, що забезпечують життя і ріст плода. Центральне місце в цьому процесі належить плаценті, яка регулює внутрішньоутробне середовище плода, відіграє значну роль у: транспорті поживних речовин, обміні кисню, ендокринній регуляції, секреції естрогенів та прогестерону, видаленні продуктів метаболізму з системи кровообігу плода. Нормальне функціонування плаценти має першорядне значення для здоров'я плода та успішного завершення гестаційного періоду [16, 324, 325].

Одним із чинників, що може негативно впливати на стан здоров'я матері та плода, а також перебіг вагітності є ФПН, яка асоціюється із тютюнопалінням [13, 32, 253, 326]. В огляді літератури було підкреслено модифікуючий напрямок впливу ПЗС щодо виникнення несприятливих наслідків вагітності, повідомляється про асоціацію дисфункцій плаценти із ПТ та їх поширеність, а також показані можливі віддалені наслідки ФПН для матері та плода. Певна кількість досліджень демонструє зв'язок активного й пасивного тютюнопаління із ЗВУР, передчасними пологами, інтранатальною мертвороженістю та перинатальною смертністю, низькою вагою дітей при народженні, а також із підвищеним ризиком багатьох захворювань у нащадків протягом подальшого життя [2, 87, 263, 264].

Актуальною задачею фармакології є розширення номенклатури безпечних лікарських засобів, які мають мінімальні ризики та виражену ефективність для функціональної системи «мати-плацента-плід», а також впливають на основні ланки патогенезу ФПН шляхом зменшення патологічного ступеня гіпоксичного стану та підтримки прооксидантно-антиоксидантного балансу. Тому, у експериментальному дослідженні проведено обґрунтування застосування ФКЛ для корекції наслідків ФПН з метою попередження формування підвищеного ризику розвитку гестаційно детермінованих патологій органів ендокринної системи та коморбідних метаболічних порушень у нащадків.

На першому етапі експериментального дослідження проведено скринінгові дослідження ФКЛ щодо визначення антигіпоксичної дії на моделі гострої

нормобаричної гіпоксії з гіперкапнією та гострої гемічної гіпоксії, а також антиоксидантної активності на моделі хронічного гепатиту.

У скринінгових дослідженнях показана виражена антигіпоксична дія ФКЛ в дозі 25 мг/кг, яка становить 31,56 % на моделі гострої нормобаричної гіпоксії з гіперкапнією та 41,35 % на моделі гострої гемічної гіпоксії, що майже відповідає активності препарату порівняння мексикор у дозі 16 мг/кг – 31,95 % і 33,74 %. Продемонстровано, що ФКЛ сприяє підвищенню витривалості до гіпоксичних станів, а також створює передумови для стабілізації процесів засвоєння кисню тканинами за рахунок елімінації із мітохондрій ацетилкоензиму А та стимуляції піруватдегідрогенази.

Наступним фрагментом скринінгових досліджень було вивчення антиоксидантної активності ФКЛ на моделі хронічного гепатиту, індукованого тетрахлорметаном. Внаслідок дії цього токсину утворюються вільні радикали, що спричиняють пошкодження клітинної мембрани і призводять до окиснювального стресу [327].

Відомо, що окиснювальний стрес може викликати пошкодження клітин через ПОЛ і руйнувати поліненасичені жирні кислоти (лінолеву та арахідонову кислоти) на клітинних мембранах, шляхом їх окислення, що призводить до порушення цілісності мембрани (розрив вакуолярної або центральної лізосомальної мембрани) та збільшення її проникності [328]. Оксидативний стрес характеризується дисбалансом між утворенням оксидантів і здатністю антиоксидантів запобігати окислювальним ушкодженням клітин [329].

ПОЛ є фізіологічним процесом, який відбувається в усіх аеробних клітинах. Проте надмірна активність цього процесу негативно впливає на поліненасичені жирні кислоти та фосфоліпіди, які мають високу чутливість до дії різноманітних окиснювачів [330]. ПОЛ передбачає утворення різноманітних продуктів розпаду, включаючи спирти, кетони, алкани, альдегіди та прості ефіри. Токсичність продуктів ПОЛ у ссавців зазвичай включає гепатотоксичність, нейротоксичність і нефротоксичність [331]. Однак повідомляється, що деякі продукти ПОЛ використовуються як потенційні засоби, що мають цитотоксичні, цитопротекторні,

антиатерогенні, про- і антиапоптотичні ефекти [332]. ПОЛ також є основним фактором фероптозу – типу регульованої некротичної клітинної смерті [333].

Активація процесів ПОЛ відіграє ключову роль у патогенезі багатьох серцево-судинних та неврологічних захворювань [334, 335]. ПОЛ є метаболічним процесом дегенеративного характеру, при якому активні форми кисню призводять до окисного руйнування ліпідів, що порушує клітинний окислювально-відновний гомеостаз. Підвищена генерація активних форм кисню відбувається при запаленні та дії різноманітних токсинів навколишнього середовища. Також надмірна кількість пероксидів ліпідів у деяких типах клітин супроводжується їх загибеллю [336, 337].

Відомо, що печінка здійснює детоксикацію шкідливих хімічних сполук. При захворюваннях печінки відбувається підвищене утворення активних форм кисню, що приводить до зростання процесів ПОЛ та системного запалення [338, 339]. Це сприяє пошкодженню гепатоцитів та підвищеній продукції печінкових ферментів – аланінамінотрансферази і аспаргатамінотрансферази [340].

Приблизно 4-5 % кисню в організмі людини перетворюється на активні форми кисню за допомогою біологічних відновників. Клітини під високим парціальним тиском кисню постійно піддаються впливу активних форм кисню, негативна дія яких врівноважується узгодженим функціонуванням системи антиоксидантного захисту [341]. Ендогенні антиоксиданти можуть знижувати рівень вільних радикалів шляхом пригнічення їх активності або інгібування експресії ферментів, що утворюють вільні радикали, зокрема НАДФН-оксидази і ксантинооксидази, або шляхом підвищення активності та експресії антиоксидантних ферментів – СОД, каталази і глутатіонпероксидази, які є найважливішими первинними захисниками від оксидантів [342].

У дослідженні при моделюванні хронічного гепатиту, викликаного тетрахлорметаном, спостерігалось значне підвищення у сироватці крові дієнових кон'югатів на 134,62 %, триєнових кон'югатів на 97,37 %, ТБК-АП на 160,68 % порівняно з інтактним контролем. Через вплив тетрахлорметану в гомогенаті печінки щурів зафіксовано підвищення дієнових кон'югатів на 123,79 %, триєнових

кон'югатів 168,52 %, ТБК-АП на 101,09 % порівняно з інтактними тваринами. Зростання цих показників свідчить про активацію прооксидантних процесів.

В умовах хронічного гепатиту відбувалися зміни в антиоксидантній системі щурів, а саме у сироватці крові знижувався рівень: відновленого глутатіону на 64,18 %, СОД на 34,10 %, каталази на 29,39 % порівняно з інтактним контролем. Також дія тетрахлорметану викликала підвищення церулоплазміну у сироватці крові на 79,04 % порівняно з інтактними тваринами. Аналіз гомогенату печінки після відтворення хронічного гепатиту показав нижчий рівень відновленого глутатіону на 76,38 %, зниження активності СОД на 35,78 % і каталази на 42,63 % порівняно з інтактними тваринами.

Введення ФКЛ в дозі 25 мг/кг при моделюванні хронічного гепатиту сприяло суттєвому зниженню інтенсивності процесів перекисного окиснення ліпідів та модуляції системи антиоксидантного захисту. Антиоксидантна дія ФКЛ підтверджена менш вираженим підвищенням дієнових кон'югатів на 64,86 %, а триєнових кон'югатів та активних продуктів, що реагують з тіобарбітуровою кислотою – майже на 56,00 % у сироватці крові, порівняно із негативним контролем. Під дією ФКЛ відбувалося зниження процесів ліпопероксидації у гомогенаті печінки, про що свідчить менш виражене підвищення дієнових і триєнових кон'югатів (близько 80,00 %), а також активних продуктів, що реагують з тіобарбітуровою кислотою на 47,75 % порівняно із негативним контролем. Завдяки застосуванню ФКЛ в умовах моделювання хронічного гепатиту зафіксовано менш виражене зниження в сироватці крові відновленого глутатіону на 51,87 % і антиоксидантних ферментів: СОД на 27,27 % і каталази на 16,93 %, порівняно із негативним контролем. У гомогенаті печінки тварин із хронічним гепатитом, яким вводили ФКЛ, ці показники теж характеризувалися менш вираженим зниженням відновленого глутатіону на 70,29 %, СОД на 25,53 % і каталази на 29,14 % порівняно із групою негативного контролю. Ефективність дії ФКЛ в дозі 25 мг/кг щодо підтримки прооксидантно-антиоксидантного балансу наближалася до рівня активності препарату порівняння біциклол в дозі 9 мг/кг.

Дослідження свідчать, що лівокарнітин може послаблювати окиснювальний стрес та запалення завдяки зниженню надмірної експресії ксантинооксидази і НАДФН-оксидази, сприянню процесам активації антиоксидантних ферментів (каталази, СОД, глутатіонредуктази, глутатіонпероксидази), регуляції експресії мРНК карнітин-пальмітоїлтрансферази 1А та рецептора- γ , що активується проліфератором пероксисом (PPAR- γ) [340, 343-345]. Також антиоксидантна активність лівокарнітину досягається, передусім, завдяки підвищенню експресії білків теплового шоку, тіоредоксину та сіртуїнів. Водночас лівокарнітин знижує експресію генів *BAX*, *BCL-2* і *CASP3*, які асоційовані з окислювальним стресом [346, 347].

Повідомляється, що лівокарнітин відіграє важливу роль у процесах мітохондріального β -окислення жирних кислот та етерифікації вільних жирних кислот [348, 349]. Лівокарнітин стимулює мітохондріальний біогенез [350], регулює клітинний окисно-відновний стан [347], транспортує довголанцюгові жирні кислоти через внутрішню мембрану мітохондрій у вигляді ефірів ацилкарнітину через карнітин/ацил-карнітиновий антипортер – SLC25A20 [351]. Антиоксидантні властивості лівокарнітину обумовлені його здатністю до скавенджерінгу вільних радикалів та пероксиду водню, надлишку потенційно токсичних ацильних [348], а також до хелатування іонів металів [352].

Одним із основних органів, де відбувається синтез лівокарнітину є печінка. Хронічні захворювання печінки, особливо цироз, характеризуються вторинним дефіцитом карнітину внаслідок порушення його синтезу, що сприяє прогресуванню гепатопатій [338]. Дефіцит карнітину порушує важливі метаболічні процеси в печінці, такі як глюконеогенез, метаболізм жирних кислот, біосинтез альбуміну, і спричиняє гіпоальбумінемію та гіперамоніємію [132]. Тому, важливим є збалансоване та дієтичне харчування, а також застосування препаратів лівокарнітину, особливо для осіб, які мають певні захворювання печінки або підвищений ризик їх виникнення, з метою попередження дефіциту лівокарнітину [353].

Повідомляється про позитивні ефекти лівокарнітину в комплексній терапії захворювань печінки, а саме: алкогольної та неалкогольної жирової хвороби печінки, метаболічно асоційованого стеатогепатиту, цирозу, гепатитів [340, 354-356], печінкової енцефалопатії [357].

Важливим етапом фармакологічного дослідження є оцінка безпечності сполук, що пропонуються до застосування. Виявлено, що ФКЛ належить до V класу токсичності – практично нетоксичні речовини за класифікацією Loomis T.A. та Hayes A.W. [243, 244].

Результати скринінгових досліджень щодо встановлення антигіпоксичної та антиоксидантної активності ФКЛ, а також безпечність її застосування зумовили подальше поглиблене вивчення дії цього об'єкта дослідження при патологічних станах, що асоційовані із гіпоксією та порушенням прооксидантно-антиоксидантного балансу, зокрема при ФПН.

Головним в індивідуалізованому підході раціональної фармакотерапії, з метою констатації достатніх позитивних ефектів при наявності мінімальних ризиків, є встановлення ЕД₅₀. Використання найнижчої ефективної дози є особливо бажаним, коли лікарські препарати використовуються під час вагітності, а також для довгострокової профілактики ускладнень ССЗ в осіб з кардіоваскулярним ризиком, який може сформуватися у вагітної та плода, внаслідок порушень функціонування плаценти. Тому, важливим етапом у нашому дослідженні було встановлення ЕД₅₀ ФКЛ у вагітних тварин із теоретично обґрунтованою, вираженою антигіпоксичною дією, яка б впливала на основні патогенетичні ланки ФПН та була б безпечною для плода.

На моделі помірної гемічної гіпоксії у вагітних інтактних щурів за антигіпоксичною активністю встановлено ЕД₅₀ ФКЛ – 25 мг/кг. ФКЛ в дозі 25 мг/кг знижувала рівень метгемоглобіну на 40,71 % порівняно з негативним контролем, що відповідало дії референс-препарату триметазидин у дозі 5,5 мг/кг. Рівні гемоглобіну, еритроцитів та гематокритного числа у тварин, які отримували ФКЛ в дозі 25 мг/кг були вищими на 30,96 %, 33,87 % і 30,77 % відповідно, порівняно з негативним контролем і наближалися до показника препарату порівняння триметазидин.

Значення гематологічних показників (метгемоглобін, гемоглобін, еритроцити та гематокритне число) у тварин, які отримували ФКЛ в дозі 25 мг/кг свідчили про динаміку відновлення кисневотранспортної функції та констатують виражену антигіпоксичну дію.

Антигіпоксична дія ФКЛ в ефективній дозі 25 мг/кг у вагітних щурів на моделі помірної гемічної гіпоксії підтверджена гістоструктурними особливостями міокарда. Кардіопротекторна дія ФКЛ в ефективній дозі 25 мг/кг у вагітних щурів проявлялася зменшенням морфологічних ознак порушення гемодинаміки міокарда й змін структури стінок інтрамуральних артерій, порівняно з негативним контролем, та наближалася до дії референс-препарату триметазидин в ізоефективній дозі 5,5 мг/кг. Можна припустити, що вищенаведені позитивні гістоморфологічні особливості міокарда у тварин, які отримували ФКЛ, зумовлені зниженням окислювального стресу завдяки антиоксидантним властивостям досліджуваного об'єкта [358].

Відомо, що лівокарнітин здійснює кардіопротекторну дію через альтернативні механізми: зниження окислювального стресу та запалення, покращення функцій ендотелію, запобігання інтерстиціального ремоделювання серця. Також лівокарнітин сприяє транспорту довголанцюгових жирних кислот через мембрану мітохондрій у мітохондріальний матрикс для забезпечення достатньої продукції аденозинтрифосфату в клітинах міокарда [359].

В умовах дії негативних чинників навколишнього середовища, з метою зменшення кардіоваскулярного ризику як у матері, так і в її нащадка, доцільним є використання антиоксидантів і селективних вазодилататорів для обмеження впливу внутрішньоутробної гіпоксії [247, 360].

Встановлену ED_{50} ФКЛ використовували для подальших фармакологічних досліджень, щодо обґрунтування застосування з метою профілактики розвитку у матерів та їхніх нащадків негативних наслідків ФПН, викликаних гестаційною гіпоксією.

У наступній частині експерименту на моделі ПТ у вагітних щурів проведена оцінка фетоплацентарного комплексу, встановлені структурно-функціональні зміни

плаценти, ЩЗ та НЗ, а також доведена можливість корекції цих змін ФКЛ в дозі 25 мг/кг.

Негативний вплив ПТ суттєво відображається на функціонуванні фетоплацентарного комплексу. Результати дослідження свідчать, що ПТ спричиняє порушення структури та елементів матково-плацентарного й плодово-плацентарного кровообігу. При гістологічних дослідженнях плаценти щурів, які зазнали вплив ПТ, встановлені такі морфологічні особливості: нерівномірне потовщення хоріальної пластинки, розширені просвіти материнських кровоносних судин з нерівномірним повнокров'ям та тромбами, розширення децидуальної оболонки та звуження лабіринтного шару, виражена запальна клітинна інфільтрація, нерівномірна осередкова гіперплазія гігантських клітин, деструкція клітин у трофоспонгіумі, зменшення кількості фетальних судин та материнських лакун, осередкові ознаки набряку й тромбозу в деяких материнських лакунах. Виявлені зміни в плаценті є структурною основою порушення нормального функціонування системи «плацента-плід».

Унаслідок дії ПТ на вагітних щурів спостерігається значне зниження рівнів прогестерону на 33,91 %, естріолу вільного на 66,67 %, естрадіолу 44,83 % та плацентарного лактогену на 54,85 %, а також підвищення тестостерону на 81,27 % і Т/Е₂ на 168,61 %.

У групі ПТ було зафіксовано підвищення преімплантаційної загибелі на 13,39 % та загальної ембріональної смертності на 28,52 % порівняно з інтактною групою. Також негативна дія ПТ відображається і на плаценті, оскільки статистично значуще знижується її вага у плодів обох статей майже на 25,00 % порівняно з інтактним контролем.

Відомо, що вага плаценти є незалежним предиктором несприятливого перинатального результату [361]. Отримані результати з оцінки маси плаценти та її діаметра у щурів групи ПТ доєднуються до деяких наукових робіт, які теж повідомляють про знижену масу плаценти у жінок, що палять під час вагітності [362]. Також у щурів, які зазнали дію тютюнопаління спостерігається нижча вага плаценти [363, 364]. Натомість частина авторів вказує на підвищення маси плаценти

у людини в умовах тютюнопаління [365-367]. Цей різноспрямований вплив може бути аргументовано тим, що в деяких умовах плацента адаптується і компенсує гіпоксичне середовище, водночас посилений ріст плаценти обмежує інші фактори, які є рушієм розвитку плода [361, 366]. Також необхідно звернути увагу на дотримання умов експериментального моделювання у щурів, оскільки згорання сигарет повторюється протягом дослідження із певною частотою. Проте вагітні жінки лише повідомляють про наявність ситуацій тютюнопаління, але як часто воно відбувається та з якою інтенсивністю – у наукових дослідженнях часто не встановлюється. Можливо, існують міжіндивідуальні відмінності в чутливості до токсичних речовин, що можуть сприяти різним результатам [363]. З огляду на зазначені особливості необхідні подальші дослідження впливу материнського тютюнопаління на розвиток та функціонування плаценти [366].

Літературні джерела все частіше показують віддалені наслідки порушеного функціонування плаценти та ускладнень вагітності при ПТ (гестаційна гіпертензія, ЗВУР) для матері. Зокрема, повідомляється про те, що ці жінки мають підвищений ризик ССЗ, цереброваскулярних патологій та метаболічних розладів у подальшому житті [58, 368, 369]. Тому, підтримка оптимальних умов перебігу вагітності є вкрай важливою. З цією метою відбувалося введення ФКЛ при моделюванні ПТ під час вагітності.

Застосування ФКЛ у вагітних щурів на моделі ПТ позитивно впливало на стан плаценти і характеризувалося значним зменшенням негативних гістоморфологічних змін, які були зафіксовані у тварин групи негативного контролю. До того ж морфофункціональні характеристики плаценти наближалися до стану групи інтактних тварин. У плаценті тварин, які отримували ФКЛ спостерігалися такі ознаки: збільшення ширини лабіринтного відділу, нормальна ширина децидуальної оболонки, відсутність розширення лакун переповнених кров'ю, достатня площа контакту фетальних та материнських судин, відсутність ознак тромбозу в материнських лакунах, переважна кількість фетальних капілярів без ознак гемостазу з нормальним кровонаповненням і товщиною стінки. За вираженістю дії на структурні особливості плаценти, ФКЛ дещо перевищувала ефективність дії

препарату порівняння кардонат і поряд із цим, морфофункціональні характеристики плаценти наближалися до стану інтактних тварин.

Водночас ФКЛ зменшувала ушкоджувальний вплив ПЗС на плацентарний стероїдогенез, на що вказує менш виражене зниження, порівняно із негативним контролем, рівня прогестерону на 22,47 % та естріолу вільного на 55,48 %, що майже відповідає активності препарату порівняння кардонат.

Введення ФКЛ при моделюванні ПТ, сприяло зниженню удвічі преімплантаційної загибелі та загальної ембріональної смертності, менш вираженому зменшенню рівня плацентарного лактогену, що відповідало аналогічному ефекту препарату порівняння кардонат. Показники маси плаценти та її діаметра у щурів, які отримували ФКЛ за умов моделювання ПТ наближалися до значень інтактного контролю.

Вищезазначене свідчить, що застосування ФКЛ суттєво й позитивно корегує структуру плаценти та матково-плацентарний кровообіг. Лише на окремих ділянках лабіринту в плацентах щурів цієї групи спостерігалися залишкові ознаки порушення плодового кровообігу. Отже, під впливом ФКЛ, на моделі ПТ створюється можливість для вираженого послаблення прояву ознак ФПН.

Можна припустити, що вищенаведені позитивні структурно-функціональні особливості плаценти у тварин, які отримували ФКЛ, обумовлені зниженням окиснювального стресу та рівня прозапальних цитокінів завдяки антиоксидантним властивостям досліджуваного об'єкта [370].

Таким чином, встановлено гравідопротекторну дію ФКЛ у вагітних щурів на моделі ПТ, яка проявлялася зменшенням гістоморфологічних та гормональних ознак ФПН, порівняно з негативним контролем, а також забезпечувала протекторний вплив від наслідків ПТ та гіпоксії у вагітних щурів і перевищувала дію препарату порівняння кардонат.

У проведеному дослідженні також були вивчені структурно-функціональні особливості НЗ вагітних на моделі ПТ. Внаслідок дії ПТ під час вагітності НЗ демонструють картину середньої функціональної напруги. Вплив ПТ на структурні особливості НЗ вагітних щурів проявлявся негативними морфологічними ознаками:

збільшенням кількості адренокортикоцитів клубочкової та пучкової зони кори з виразно активним функціональним станом, деліпідизацією та цитолізом спонгіоцитів, резорбцією цитоплазми спонгіоцитів, осередками склерозування в судинах і стромі, звуженням синусоїдних кровоносних капілярів пучкової зони, потовщенням сполучнотканинних прошарків між епітеліальними тяжами кіркової речовини, збільшенням кількості ділянок з порушенням формування радіальних тяжів спонгіоцитами.

У науковій літературі інформація про вплив тютюнопаління на НЗ є обмеженою. Поряд із цим, вказане питання майже не розглядається серед вагітних в доступних публікаціях. Деякі автори описують дію нікотину у статевозрілих щурів-самців на морфологічні деструктивні зміни кори НЗ, особливо пучкової зони, де здійснюється продукція глюкокортикоїдів. Цей вплив реалізується, головним чином, через індукцію оксидативного стресу, викликаного тютюнопалінням. Зокрема, повідомляється про набряк спонгіоцитів, дегенерацію мітохондрій, явища кавітації в мітохондріях з прогресуючою втратою крист, пікнотично зморщені ядра, розширення ендоплазматичної сітки [371]. Також певні дослідження фіксують накопичення ліпідних крапель і появу вакуолей в цитоплазмі клітин пучкової зони після впливу нікотину у мишей-самців [372], що може бути пов'язано з порушенням синтезу глюкокортикоїдів внаслідок зниження активності ферментів цитохрому P450, і відповідно, біосинтезу холестерину [373]. Набряк і вакуолізація в мітохондріях спонгіоцитів, можливо, є результатом пригнічення перетворення холестерину на прегненолон, що призводить до накопичення холестерину в мітохондріях з подальшою їх гіпертрофією та кавітацією [373].

Отримані результати аналізу мікропрепаратів НЗ щурів свідчать, що в умовах тютюнопаління під час вагітності створюються умови, які спрямовані на стимуляцію синтезу стероїдогенних ферментів і вивільнення секвестрованих запасів холестерину, що є ключовою подією для переходу від відносного спокою до стану функціонального напруження із секрецією кортикостероїдів [374]. Можливо, така стероїдогенна активність НЗ пов'язана з оксидативним стресом та підвищеним рівнем прозапальних цитокінів у цих тварин [371, 375].

Внаслідок недостатнього харчування матері, зниження маткового кровотоку, гіпоксії, плацентарної недостатності відбувається підвищення материнських концентрацій глюкокортикоїдів, зниження активності плацентарної 11β -гідроксистероїддегідрогенази типу 2 (11β -HSD2), що сприятиме посиленню трансплацентарного перенесення глюкокортикоїдів до плода. Водночас на пізніх термінах вагітності ці чинники, особливо недостатнє забезпечення плода киснем, активують вже сформовану гіпоталамо-гіпофізарно-надниркову вісь. Кожен з цих шляхів надмірного впливу глюкокортикоїдів викликає зміни метаболізму плаценти і плода з негативними наслідками для ВР та подальшого життя [376, 377].

Відомо, що у вагітних матерів підвищується концентрація глюкокортикоїдів, з яких майже 80 % в умовах нормальної гестації надходить до плаценти [378]. Завдяки експресії 11β -HSD2 у синцитіотрофобласті ворсинок плаценти відбувається перетворення активних глюкокортикоїдів до неактивних кето-форм для обмеження надмірного їх транспорту до плода [379].

Глюкокортикоїди відіграють важливу роль у розвитку метаболічного фенотипу нащадка. Отримана гістологічна картина НЗ вагітних щурів під впливом ПТ може свідчити про реалізацію адаптивних механізмів, зокрема і у фетоплацентарному комплексі, скерованих на підвищення шансів виживання плода при порушенні умов перебігу гестації. Глюкокортикоїди впливають на обмін поживних речовин у плаценті та метаболічні процеси плода, підтримують його ріст, накопичення та продукцію енергетичних субстратів залежно від доступності поживних речовин, що забезпечує метаболічну гнучкість в утробі матері задля мінімізації подальшого виснаження материнських ресурсів у періоди стресу, яким є тютюнопаління [376, 380].

Проте вищезазначені адаптації, а саме напружений функціональний стан НЗ у матері та значне передчасне підвищення глюкокортикоїдів у плода програмує у нащадків підвищену чутливість до будь-яких стрес-чинників з пролонгацією терміну відновлення після їхньої дії [381-383], а також викликає зміни метаболізму, які можуть проявлятися на різних етапах онтогенезу такими патологічними станами: порушенням глюконеогенезу і толерантності до глюкози, інсулінорезистентністю,

дисліпідемією, підвищенням артеріального тиску, міокардіальною дисфункцією, надмірною масою тіла [376, 380, 384]. Вказані порушення, як правило, набувають більш вираженого з віком характеру і можуть призвести до метаболічних захворювань, зокрема цукрового діабету 2 типу та метаболічного синдрому. Внутрішньоутробно запрограмовані метаболічні дисфункції у дорослих часто проявляються після тригерних подій в сенситивних періодах [385]. Варто зазначити, що метаболічні ефекти надмірного пренатального впливу глюкокортикоїдів не обмежуються безпосередньо проявами у нащадків, вони також спостерігаються в наступних поколіннях [376].

Високий рівень глюкокортикоїдів та підвищена чутливість тканин до глюкокортикоїдів мають як адипогенні, так і ліпогенні ефекти [386, 387]. Надлишок глюкокортикоїдів призводить до преадипоцитарної диференціації та збільшує накопичення вісцерального жиру, а також сприяє розвитку МАСХП [388, 389]. Повідомляється про асоціацію тютюнопаління вагітних щурів з вісцеральним ожирінням та гіперкортикостеронемією у дорослих нащадків-самців [390].

У нащадків матерів, які зазнавали впливу ПТ зафіксовані подібні структурні ознаки напруження кори НЗ. Простежувалися зміни у функціональному стані адренкортикоцитів клубочкової і пучкової зон кори, які є морфологічними особливостями прояву компенсаторно-приспосувальних реакцій і свідчать про доволі стійке довготривале напруження організму.

Завдяки застосуванню у вагітних ФКЛ на тлі ПТ відбувалося зменшення виразності мікроструктурних проявів провокативних наслідків останнього на стан НЗ, оскільки відмічені ознаки зменшення функціональної напруги НЗ порівняно з негативним контролем. Про останнє свідчить: достатня вакуолізація в цитоплазмі спонгіоцитів, наявність лише поодиноких ділянок з ознаками апоптозу адренкортикоцитів, зменшення розростання сполучнотканинних прошарків в стромі кіркової частини органу. У нащадків матерів, які отримували ФКЛ при моделюванні ПТ також відмічалось зменшення гістоморфологічних ознак функціонального напруження НЗ порівняно з негативним контролем.

За умов моделювання ПТ встановлено стрес-протекторну дію ФКЛ у вагітних щурів та їх нащадків зрілого віку, яка проявлялася зменшенням функціональної напруги НЗ, порівняно із тваринами негативного контролю та перевищувала ефективність дії препарату порівняння кардонат. Зафіксовані результати зменшення функціонального напруження НЗ у нащадків матері, які отримували ФКЛ дозволяють висунути припущення щодо нормального рівня експресії плацентарної 11β -HSD2. Достатня активність цього ферменту в плаценті є важливою для перетворення глюкокортикоїдів у неактивні метаболіти, оскільки концентрація активних глюкокортикоїдів у матері в 5-10 разів перевищує рівень у кровообігу плода [391, 392]. Високі рівні глюкокортикоїдів у плода можуть призвести до змін внутрішньоутробного програмування гіпоталамо-гіпофізарно-адреналової системи, які проявляються у подальшому онтогенезі [392]. Таким чином, завдяки покращенню функції плаценти шляхом застосування ФКЛ, створюється можливість попередження ССЗ та метаболічних патологій, а також підвищеної чутливості у нащадків до дії повторних стрес-чинників протягом життя.

Відомо, що одним із факторів ризику функціональних порушень ЩЗ є тютюнопаління, зокрема пасивне [393-395]. Також повідомляється про зв'язок порушень функціонування ЩЗ із плацентарною недостатністю [396-398]. Дисфункція ЩЗ пов'язана з ризиком виникнення несприятливих наслідків для матері та плода [399, 400]. Повідомляється, що гіпотиреоз може призводити до гестаційної гіпертензії, прееклампсії, гестаційного діабету [288, 401, 402], респіраторного дистрес-синдрому [403]; перинатальної гіпоксичної енцефалопатії [404], а також до ЗВУР [405], низької ваги плода при його народженні [406] та передчасних пологів у матері [405]. Гіперфункціональні стани ЩЗ вагітних також можуть бути залучені до етіопатогенезу гестаційної гіпертензії, прееклампсії, гестозу, серцевої недостатності у матерів [290, 399, 403], а також сприяти підвищенню рівнів тиреоїдних гормонів у плода із можливістю прискореного дозрівання кісток, краніосиностозу, дифузного зоба [407], порушення серцевого ритму [408], внутрішньоутробної та перинатальної смертності [404].

Аналіз гістологічних препаратів ЩЗ щурів показав, що ПТ під час гестації індукує негативні зміни цього органа, які проявляються: збільшенням розмірів фолікулів, сплющеною формою тиреоцитів фолікулярного епітелію, достатньою вираженістю міжчасточкових прошарків сполучної тканини, підвищеною повнокровністю судин мікроциркуляторного русла, зменшенням обсягу інтрафолікулярного епітелію. Ці ознаки свідчать про помірне зниження здатності паренхіми ЩЗ до репарації та утворення нових фолікулів.

Проте вивчення гормональної активності ЩЗ щурів групи негативного контролю вказує на наявність високої забезпеченості йодованими гормонами. Встановлено, що рівень загального трийодтироніну та його співвідношення до загального тироксину в групі ПТ був більшим на 58,14 % і 34,78 % відповідно, порівняно з інтактними тваринами. У щурів групи негативного контролю загальна і вільна фракція тироксину теж характеризувалася вищими значеннями на 19,78 % і 82,80 % відповідно, порівняно з інтактними самицями. Цей аспект дає змогу припустити, що при ПТ структурні зміни в ЩЗ дисоціюють із рівнем забезпеченості тиреоїдними гормонами організму вагітних щурів.

Відомо, що гормони ЩЗ важливі для різних клітинних функцій, включаючи проліферацію, ріст, диференціацію, метаболізм, регенерацію та гомеостаз. Також тиреоїдні гормони є дуже важливими і для нормального ВР, оскільки вони беруть участь у диференціації та зростанні багатьох систем плода, в першу чергу нервової та кістково-м'язової системи [402, 409].

У науковій літературі більшість авторів вказує на підвищення рівня трийодтироніну і тироксину при тютюнопалінні, зокрема про асоціацію цього процесу із дифузним нетоксичним зобом [393, 410-412]. Експериментальне дослідження показало, що у групі негативного контролю також були зафіксовані дещо підвищені концентрації тиреоїдних гормонів. Ця особливість може бути обумовлена: надмірною експресією рецепторів до тиреотропіну в ЩЗ; зниженням периферичного дейодування [413, 414]; зниженням чутливості до тиреотропіну [415], яка пов'язана з меншою кількістю рецепторів до нього в органах-мішенях, що може індукувати зниження чутливості до дії гормону (стан периферичної

резистентності до тиреоїдних гормонів), тим самим підвищуючи рівень тиреотропного гормону у плазмі крові [416] і викликати гіперлептинемію, оскільки показано, що лептин має стимулюючу дію на щитоподібну залозу [414]. Підвищені рівні тиреоїдних гормонів також можуть бути обумовлені: гіперадипонектинемією [414]; високоафінним зв'язуванням тироксину тироксинзв'язувальним глобуліном [417]; підвищеним нітрозативно-оксидативним стресом, оскільки високі рівні гормонів ЩЗ спричиняють підвищення окиснювальних процесів в організмі [418].

Підвищене співвідношення загального трийодтироніну до загального тироксину може свідчити про високу активність дейодинази 2, яка здійснює конверсію тироксину до трийодтироніну [419].

Ще однією з причин статистично значуще більшої концентрації тиреоїдних гормонів у групі ПТ є зниження естрадіолу та естріолу вільного [420], яке також спостерігалось у попередніх дослідженнях при моделюванні ПТ у вагітних щурів [421]. Своєю чергою гіпоестрогенемія, спричинена тютюнопалінням, сприяє зниженню рівня тироксинзв'язувального глобуліну, що індукує зменшення зв'язування цим білком тироксину і, отже, зростання кількості його вільної форми [417].

Останнім часом у наукових літературних джерелах більше повідомляється про феномен конверсії функції ЩЗ (від явного гіпертиреозу до явного гіпотиреозу або навпаки), зокрема через зміни співвідношення різних типів антитіл до рецепторів тиреотропіну [422, 423]. Можливо, у щурів, які зазнавали впливу ПТ одночасно продукуються стимулюючі та блокуючі антитіла до рецепторів тиреотропіну. Стимулюючі антитіла посилюють функціональний стан ЩЗ, внаслідок якого може виникати дифузний зоб та гіпертиреоз, однак антитіла блокуючого типу перешкоджають дії тиреотропіну, що призводить до атрофії органу й гіпотиреозу.

Необхідно також зазначити про плацентарно-тиреоїдні взаємовідношення, які відіграють значну роль у гомеостазі цих органів [424]. Доведено, що гормони ЩЗ відіграють певну роль у проліферації та диференціації трофобласта, інвазії трофобласта в децидуальну оболонку, децидуальному ангіогенезі [288, 425]. Вплив

тютюнового диму пов'язаний з біохімічними змінами в плаценті, що сприяють змінам в антиоксидантній системі плода, які призводять до несприятливих наслідків для здоров'я як у пренатальному, так і в постнатальному періодах [90].

Відомо, що дейодиназа 3, яка експресується у плаценті, особливо в плодовій частині, регулює трансплацентарне транспортування тироксину [426].

Оскільки вагітність супроводжується метаболічними змінами в ЩЗ матері [291], підтримка гомеостазу цього органу та плаценти є важливими.

Введення ФКЛ вагітним самицям позитивно впливає на стан ЩЗ, оскільки спостерігається зменшення патологічних змін, які були виявлені у групі негативного контролю та наближення гістологічної будови цієї залози до норми. Завдяки застосуванню ФКЛ на тлі ПТ у вагітних щурів зафіксовані позитивні морфологічні ознаки ЩЗ: домінування фолікулів середнього розміру, переважно кубічна форма тиреоцитів фолікулярного епітелію, чіткість контурів фолікула, збереження нормального обсягу інтра- та інтерфолікулярного епітелію.

ФКЛ зменшувала ушкоджувальну дію ПЗС на адекватне забезпечення організму гормонами ЩЗ у вагітних щурів, що проявлялося менш вираженим підвищенням, порівняно із самицями, які зазнавали впливу ПТ, рівня загального трийодтироніну на 19,30 %, загального тироксину на 15,63 % та вільного тироксину на 82,80 %, що майже відповідало активності референтного препарату кардонат в дозі 68 мг/кг.

Вираженість дії ФКЛ на гістоморфологічні зміни ЩЗ перевищувала ефективність дії препарату порівняння кардонат, оскільки на гістологічних препаратах ЩЗ деяких тварин, яким вводили кардонат залишалися негативні структурні ознаки, що констатують зниження функціональної активності органу: переважна кількість фолікулів невеликих розмірів, дрібні поодинокі осередки недиференційованого та структурно неорганізованого епітелію, сплющена форма тиреоцитів, застійний колоїд, порушення цілісності базальної мембрани фолікулів, дрібні осередки розростання сполучної тканини.

Можна припустити, що зафіксоване зниження рівня тиреоїдних гормонів у піддослідних тварин, які при моделюванні ПТ отримували ФКЛ, обумовлене

активацією плацентарної дейодинази 3, яка здійснює інактивацію трийодтироніну й тироксину (перетворення на інертні метаболіти: дийодтирозин та реверсивний трийодтиронін) та захищає плід від надмірного впливу материнського вільного тироксину [290, 409]. Вважаємо, що зниження тиреоїдних гормонів у групі тварин, які отримували ФКЛ, можна пояснити зменшенням оксидативного й нітрозативного стресу, підвищенням естрадіолу та вільного естріолу, а також збільшенням продукції та зменшенням кліренсу тироксинзв'язувального глобуліну. У літературних джерелах повідомляється про застосування лівокарнітину як доповнення до основної терапії дисфункцій ЩЗ [427, 428].

Вищезазначені структурно-функціональні особливості матерів, які під час вагітності зазнавали впливу ПТ сприятимуть формуванню у нащадків окисно-відновного дисгемеостазу в ЩЗ, наслідком якого є морфологічні зміни ЩЗ та порушення синтезу гормонів у дорослому віці [413]. Змінена функція ЩЗ плода може сприяти частішому виникненню захворювань цього органу в більш пізньому віці [121]. Водночас, неоптимальні внутрішньоутробні умови, а саме зміни у забезпеченості тиреоїдними гормонами плода можуть призвести до багатьох патологічних процесів у подальшому житті. Зокрема, доведена асоціація підвищеного рівня тиреоїдних гормонів у матері під час вагітності зі змінами у ренін-ангіотензиновій системі плода, що формує ризик виникнення ССЗ у зрілому віці [429].

Результати цього фрагмента дослідження доводять те, що ПТ під час вагітності динамічно змінює функцію ЩЗ. Установлено, що у вагітних тварин, які зазнавали впливу ПТ спостерігаються гістологічні ознаки помірного зниження здатності паренхіми органа до репаративних процесів та утворення нових фолікулів з одночасним зростанням тиреоїдних гормонів у сироватці крові. Отримані результати щодо підвищеного рівня тиреоїдних гормонів не можуть бути інтерпретовані як явний гіпертиреоїдний статус вагітних щурів, оскільки спостерігаються певні гістологічні ознаки зниженої функціональності. Можливо, дискретні зміни рівнів тиреоїдних гормонів не пов'язані із явними захворюваннями ЩЗ, а скоріше є гормональними змінами у відповідь на нетиреоїдні

порушення [419]. Необхідно зазначити, що введення ФКЛ на моделі ПТ під час вагітності сприяло збереженню нормальної гістоструктури ЩЗ, а також запобігало надмірному зростанню тиреоїдних гормонів.

Важливим розділом цього дослідження було встановлення наслідків ФПН у нащадків зрілого віку (11 місяців), які зазнавали пренатальну дію ПТ, а також обґрунтування застосування ФКЛ у вагітних матерів в дозі 25 мг/кг для мінімізації впливу негативних умов внутрішньоутробного середовища на сомато-ендокринний фенотип нащадків.

Період ВР є чутливим до різноманітних негативних чинників, зокрема до дії ПЗС, що потрапляють до плода через плацентарний бар'єр та впливають на епігенетичні модифікації [430]. Згідно з гіпотезою програмування захворювань у процесі розвитку, яка запропонована британським епідеміологом Девідом Баркером, вплив певних факторів навколишнього середовища в ранньому віці може бути ключовим тригером, що визначає підвищений ризик виникнення патологічних процесів у короткостроковій і довгостроковій перспективі [431]. Неприятливі умови під час внутрішньоутробного періоду зумовлюють порушення нормальної траєкторії розвитку, а також формують підґрунтя для багатьох хронічних захворювань, які можуть проявлятися у дорослому віці [277]. Наприклад, гіпоксія плода при тютюнопалінні матері сприяє ризику виникнення, передусім, ССЗ, метаболічних, нейрокогнітивних та репродуктивних розладів [51, 432-434]. Тому, важливим для громадського здоров'я є зменшення несприятливих наслідків порушеного внутрішньоутробного середовища для збереження якості життя населення [435, 436].

У роботі, першочергово, проведено вивчення перебігу сомато-статевого розвитку у нащадків, які зазнали негативних умов внутрішньоутробного середовища. Було зафіксовано відтермінований початок прояву показників соматичного розвитку (відлипання вушок, первинний волосяний покрив, відкриття очей) внаслідок дії ПТ у внутрішньоутробному періоді. Також спостерігалися більш віддалені терміни появи ознак статевого розвитку від дати народження через дію ПТ, яка реалізовувалася у їх матерів під час гестації.

Літературні дані свідчать про зв'язок деяких негативних факторів гестаційного періоду, зокрема тютюнопаління матері разом із ЗВУР та низькою вагою плода при народженні, із ризиком крипторхізму та зменшення аногенітальної відстані у людини [437-439]. Також повідомляється про роль плацентарної недостатності в етіології генітальних патологій, зокрема крипторхізму та гіпоспадії [440]. Вплив тютюнопаління матері під час вагітності на ризик крипторхізму може бути опосередкований зниженням рівня хоріонічного гонадотропіну та глобуліну, що зв'язує статеві гормони, а також порушенням сигнальної функції білка Desert hedgehog в фетальних клітинах Сертолі [441-443].

Доведено, що ретенція трансабдомінальної та трансінгвінальної фаз опущення яєчка викликає тепловий стрес, який програмує мітохондрії сперматозоїдів продукувати надмірну кількість активних форм кисню, що призводить до окиснювального стресу і виснаження клітин Сертолі та Лейдіга із формуванням збільшеного ризику репродуктивних порушень в дорослому віці [444].

Застосування ФКЛ на тлі моделювання ПТ під час вагітності сприяло запобіганню його негативної дії щодо виникнення порушень сомато-статевого розвитку, оскільки спостерігалася динаміка наближення термінів відлипання вушок, появи первинного волосяного покриву, опущення сім'яників в калитку та відкриття піхви відкриття очей до значень інтактного контролю. За ефективністю щодо попередження порушень сомато-статевого розвитку дія ФКЛ не поступалася впливу препарату порівняння кардонат.

У подальшому в роботі досліджувалося функціонування жіночої та чоловічої репродуктивної системи у щурів зрілого віку, що народилися від матерів, які зазнавали дію ПТ під час вагітності.

Вплив ПТ матерів під час вагітності негативно віддзеркалюється на морфофункціональному стані яєчників нащадків у зрілому віці, що проявляється такими ознаками: виразним зменшенням кількості примордіальних та первинних фолікулів з нормальною будовою та ознаками росту, відсутністю преовуляторних фолікулів, значним підвищенням ступеня атрезії фолікулів, наявністю фолікулярних

кіст, обмеженою кількістю зрілих жовтих тіл. Всі ці зміни вказують на істотне зниження овуляторної здатності яєчників тварин зазначеної групи.

Для нащадків жіночої статі 11-ти місячного віку, які зазнавали дію ПТ у внутрішньоутробному періоді характерні зміни концентрацій статевих гормонів: зниження естрадіолу на 51,85 % та прогестерону на 22,40 %, а також підвищення тестостерону на 44,44 % порівняно з інтактним контролем. Вплив ПТ під час ВР сприяє процесам, які направлені на зниження оваріального резерву до 11-ти місячного віку, оскільки на цьому етапі онтогенезу зафіксоване зниження рівня АМГ на 74,26 % та підвищення фолітропіну у 2,3 рази порівняно з групою інтактного контролю.

Несприятливий вплив нікотину пов'язаний з підвищеним рівнем активних форм кисню, внаслідок чого виникає пошкодження ДНК в клітинах яєчників та цитотоксичність. Нікотин може безпосередньо викликати апоптоз у клітинах ембріональних яєчників людини і може призводити до зменшення оваріального резерву ооцитів, який формується до народження в результаті балансу між проліферацією оогоній та загибеллю оогоній і ооцитів [445]. Виявлено зв'язок між пренатальним впливом тютюнового диму та підвищеним ризиком несприятливих наслідків вагітності і зниженням фертильності у нащадків жіночої статі в подальшому житті [299, 446].

У щурів групи негативного контролю отримане зниження рівнів естрадіолу та прогестерону разом із зростанням тестостерону узгоджується із даними літератури, що свідчить про вплив ПТ на різні фази та мішені стероїдогенезу [260, 447]. Надлишок тестостерону у гестаційному періоді може індукувати фенотипічну вірилізацію та поведінкову маскулінізацію, а також підвищувати ризик виникнення синдрому полікістозних яєчників у нащадків жіночої статі [448].

Згідно з літературними даними, кількість первинних фолікулів, що залишаються в корі яєчників для подальшого розвитку у зрілі овоцити, становить оваріальний резерв, який є важливою складовою репродуктивного потенціалу. Яєчник містить фіксовану кількість первинних фолікулів, які закладаються до народження. Чисельність цих фолікулів генетично детермінована, залежить від

багатьох факторів внутрішньоутробного середовища та поступово зменшується з віком при фолікулярній атрезії [449, 450].

Відомо, що кількість овоцитів та рівень АМГ зменшується з віком, при цьому фолікулярний ріст та регулярність овуляції підтримується більш вищим рівнем базального ФСГ [451]. Зменшення інтенсивності росту фолікулів у яєчниках перешкоджає секретії адекватної кількості естрадіолу, внаслідок чого порушується процес негативного зворотного зв'язку з передньою часткою гіпофіза, що призводить до підвищення рівня ФСГ і зниження рівня естрадіолу в сироватці крові [452]. Також зниження рівня АМГ може посилювати секретію гонадотропінів [453].

Внаслідок ПТ матері порушується доставка кисню до плода через вазоконстрикторну дію нікотину. Повідомляється, що хронічна внутрішньоутробна гіпоксія може призвести до незворотних змін метаболізму, структури та функцій органів й систем у плода із програмуванням захворювань, які проявляються у дорослому віці [454, 455]. Жіноча репродуктивна система, що розвивається, особливо вразлива до несприятливого внутрішньоутробного середовища, оскільки цей період є вікном розвитку для формування оваріального резерву, який є ключовою детермінантою фертильності і значною мірою залежить від кількості та якості первинних фолікулів в яєчнику [456]. Доведено, що резерв первинних фолікулів у яєчниках формується під час ВР і являє собою весь запас овоцитів, необхідних для підтримки жіночої фертильності в майбутньому [457].

Недостатнє надходження кисню до плода внаслідок тютюнопаління матері призводить до ЗВУР і може вплинути на розвиток його гонад, зниження резервної функції яєчників у нащадків дорослого віку з потенційними наслідками для фертильності [317, 453, 457-459].

Зменшення оваріального резерву у дорослому віці характеризується послабленням овогенезу та зниженням якісних показників функціонування фолікулів, які призводять до змін у рівні статевих гормонів, що разом сприяє порушенню менструального циклу, високому ризику ембріональних втрат та анеуплоїдії у ембріонів, виникненню безпліддя і подальшого розвитку передчасної оваріальної недостатності із негативним впливом на якість життя [460-463].

Одним із механізмів зниження оваріального резерву є гіперактивація та раннє виснаження первинних фолікулів [464]. Формування низького оваріального резерву може бути пов'язано із зниженням проліферації прегранульозних клітин або овоцитів під час ВР яєчників, а також з підвищеним апоптозом у процесі овогенезу в репродуктивному віці [457].

Показано, що низькі концентрації кисню можуть призвести до дисфункції мікросудин яєчників і пригнічення вазодилататорної відповіді, що призводить до оваріальної недостатності [465]. Також, в умовах гіпоксичного середовища в фолікулярній рідині яєчників активуються локальні шляхи загибелі клітин, що сприяє апоптозу та некрозу [466].

Отже, результати цього фрагменту дослідження узгоджуються із висновками інших авторів [445, 467] та свідчать, що ПТ матері викликає зменшення формування пулу первинних фолікулів у плода, які становитимуть оваріальний резерв в подальшому онтогенезі. Знижені рівні естрадіолу та АМГ, поряд із підвищеною концентрацією ФСГ у щурів, які у внутрішньоутробному періоді зазнавали дію ПТ, створюють передумови для розвитку передчасної недостатності яєчників, фолікулярного виснаження, збільшення апоптотичних процесів у фолікулах.

Передчасна недостатність яєчників, поширеність якої становить близько 1-5,5% серед населення в різних країнах світу [315], може призвести до багатьох розладів в організмі, зокрема до остеопорозу [468], ССЗ [469], зниження якості життя [470], безпліддя та метаболічних порушень [315].

Застосування ФКЛ на тлі ПТ під час вагітності знижувало вираженість негативних морфофункціональних проявів провокативних наслідків останнього, що спостерігалися в яєчниках 11-ти місячних нащадків, а також сприяло збереженню репродуктивного потенціалу й здійснювало протекторну дію щодо передчасного вікового зниження процесів овогенезу. У щурів зрілого віку, матері яких при моделюванні ПТ отримували ФКЛ, спостерігалися позитивні мікроструктурні особливості яєчників, подібні до групи інтактного контролю, а саме: збільшення кількості усіх типів фолікулів та зрілих жовтих тіл, відсутність фолікулярних кіст, а також менша інтенсивність процесу атрезії фолікулів порівняно із групою тварин

негативного контролю. За виразністю впливу на гістоструктурні зміни яєчників у нащадків матерів, які зазнавали впливу ПТ, ФКЛ перевищує ефективність дії препарату порівняння кардонат, оскільки на гістологічних препаратах останньої групи щурів спостерігався не різко виражений дисбаланс фолікулів різного терміну зрілості та помірний ступінь атрезії фолікулів.

При моделюванні ПТ під час вагітності застосування ФКЛ зменшувало ушкоджувальний вплив ПЗС щодо формування достатнього пулу первинних фолікулів під час ВР, збереження оваріального резерву та достатнього стероїдогенезу в нащадків зрілого віку. У цих самиць це підтверджувалося менш вираженим зниженням рівня АМГ на 66,35 %, естрадіолу на 50,00 % та прогестерону на 18,75 %, а також менш вираженим зростанням ФСГ на 120,00 % порівняно з негативним контролем, що майже відповідає активності препарату порівняння кардонат.

Репродуктивна система самців, які у внутрішньоутробному періоді зазнали дію ПТ також характеризувалася певними змінами її функціонування. Відомо, що кількість статевих клітин та клітин Лейдіга у дорослому віці залежить від кількості клітин Сертолі, що формуються під час перинатального періоду [471, 472]. Під впливом ФСГ регулюється проліферація клітин Сертолі під час внутрішньоутробного та раннього постнатального життя, визначаючи таким чином кінцеву кількість клітин Сертолі [473]. Повідомляється про позитивну кореляцію між загальною кількістю клітин Сертолі і добовою продукцією сперматозоїдів. Належний розвиток популяції клітин Сертолі, з точки зору їх кількості та функціональності, визначатиме сперматогенну здатність у дорослому віці [474].

ПТ матерів під час вагітності негативно впливає на тестикулогенез в нащадків, що у зрілому віці проявляється зниженням гормонпродуктивної здатності сім'яників та порушеннями сперматогенезу. При цьому, внутрішньоутробний вплив ПТ у зрілому віці проявляється негативними морфологічними ознаками: деформацією та зменшенням діаметра сім'яних каналців; редуцією рядів сперматогенних клітин; дегенеративними змінами, дезорганізацією й значним зменшенням кількості клітин сперматогенезу; відшаруванням сперматогенних клітин від базальної мембрани

сім'яних каналців; гіперплазією та зменшенням кількості клітин Лейдіга; крововиливами в інтерстиції; осередковою лімфоцитарною інфільтрацією та підвищеним ступенем фіброзу в прошарках сполучної тканини. Також, очевидним є певне гальмування тестостеронпродукуючої функції клітин Лейдіга та як, наслідок, зменшення концентрації сперматозоїдів та кількості морфологічно нормальних та функціонально активних сперматозоїдів. Вказане створює патогенетичну основу зниження фертильності у цих нащадків.

Літературні дані свідчать, що ембріональний вплив нікотину викликає морфологічні зміни в сім'яниках щурів у віці 7 тижнів, які характеризуються більшою кількістю дегенерованих каналців порівняно з контролем [475, 476]. Внаслідок дії нікотину на щурів, деякі автори спостерігали відшарування сперматогенних клітин від базальної мембрани та їх спрямування у просвіт через зниження експресії віментину і подальше ослаблення міжклітинних контактів. Також повідомляється про зменшення розмірів сім'яних каналців, що супроводжувалося їх атрофією та дегенерацією. Для щурів, які зазнали впливу нікотину, характерним є зменшення шару сперматогенних клітин та розширення інтерстиціальних ділянок з помітним зменшенням кількості клітин Лейдіга [475, 477-479].

Необхідно зазначити, що дія нікотину під час гестації пов'язана з атрофічними процесами в сім'яниках і зниженням рівня тестостерону у нащадків чоловічої статі. Повідомляється про зміни у програмуванні механізмів стероїдогенезу в сім'яниках, внаслідок яких знижується експресія стероїдогенних ферментів (StAR – steroidogenic acute regulatory protein, 3 β -HSD – 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase, 17 α -hydroxylase). Крім того, нікотин у сім'яниках плода посилює експресію нікотинових ацетилхолінових рецепторів, підвищений рівень якої сприяє загибелі фетальних клітин Лейдіга та Сертолї [480, 481]. Активовані нікотинові ацетилхолінові рецептори викликають підвищений внутрішньоклітинний рівень іонів кальцію, наслідком якого є деполяризація мітохондріальної мембрани, в результаті чого відбувається вивільнення проапоптотичних факторів і порушення цілісності мембрани мітохондрій [479].

ПТ матерів під час вагітності негативно впливає на тестикулогенез у нащадків, що у зрілому віці проявляється зниженням гормонпродуктивної здатності сім'яників та порушеннями сперматогенезу, що підтверджується зниженням тестостерону на 33,79 % та Т/Е₂ на 61,94 %, а також зменшенням концентрації сперматозоїдів на 41,82 % та кількості їх рухливих форм на 16,50 % порівняно з інтактними самцями.

Виявлені зміни показників епідидимальних спермій узгоджуються з іншими авторами, які підкреслили взаємозв'язок материнського тютюнопаління під час гестації з відхиленнями параметрів спермограми у нащадків. Повідомляється про асоціацію тютюнопаління матері із нижчим рівнем інгібіну В та порушенням показників спермограми у нащадків дорослого віку, яке полягає у зниженні об'єму еякуляту, загальної кількості та концентрації сперматозоїдів, а також підвищенні відсотка морфологічно аномальних форм сперматозоїдів [482-486].

Одним із механізмів, за допомогою якого нікотин впливає на сперматогенез, є індукція оксидативного стресу. В процесі метаболізму нікотину відбувається надмірна генерація активних форм кисню та посилення процесів ПОЛ, що може спричинити окиснювальне пошкодження клітин сім'яників. Повідомляється, що у тварин, які зазнали впливу нікотину в сім'яниках ініціюється апоптоз статевих клітин [487], який обумовлений підвищенням рівня маркерів оксидативного стресу, особливо малонового діальдегіду, а також зниженням активності ферментів, які регулюють метаболізм відновленого глутатіону, зокрема глутатіонредуктази, γ -глутамілтранспептидази, глутатіонпероксидази, глутатіонредуктази та глюкозо-6-фосфатдегідрогенази [488, 489]. Також у щурів, які зазнали впливу нікотину зафіксована підвищена експресія проапоптичних білків (p53, Bax, cleaved caspase 3) і зниження експресії антиапоптичних білків родини Bcl-2 у сім'яниках [478], що негативно впливає на гермінативний епітелій і порушує сперматогенез [475].

Отримане зниження рівня тестостерону у нащадків щурів, матері яких під час вагітності зазнавали впливу ПТ підтверджує висновки інших авторів, які вивчали вплив підшкірного введення нікотину матерям під час вагітності на перебіг стероїдогенезу і механізми його програмування у нащадків-самців двох наступних поколінь та отримали докази щодо епігенетичного спадкування порушень

функціонування чоловічої репродуктивної системи внаслідок негативних ефектів нікотину [490].

У більшості експериментальних досліджень повідомляється про зниження рівня тестостерону під впливом нікотину [475], яке пов'язано з індукцією аутофагії в клітинах Лейдіга внаслідок посиленої експресії генів Beclin 1 і LC3 (microtubule-associated protein 1A/1B-light chain 3) та гіперметилування промоторної ділянки гена TCL1 (T-Cell Leukemia/Lymphoma 1) через сигнальний шлях аутофагії TCL1-mTOR [491].

З наукових джерел відомо, що вплив естрогенів на функцію сім'яників залежить від їх концентрації. Фізіологічна концентрація естрогенів у сім'яників сприяє нормальному функціонуванню гермінативних клітин, проте підвищений їх рівень індукує загибель цих клітин шляхом апоптозу через посилення експресії білків Bax, Fas і FasL [492] та зниження рівня мРНК цикліну-A1 і цикліну-B1 [473]. Підвищення ступеня апоптотичних процесів у сім'яниках щурів при гіперестрогенемії також може відбуватися внаслідок посилення ПОЛ і зниження антиоксидантного захисту через зниження ферментативної активності СОД і каталази. Висока концентрація естрогенів змінює морфологію сім'яників та підвищує ризик ідіопатичного безпліддя у чоловіків [473].

Застосування ФКЛ під час вагітності у матерів при моделюванні ПТ, сприяло збереженню репродуктивної функції їхніх нащадків у зрілому віці, що обумовлено майже нормальним гістологічним станом сім'яників й адекватним рівнем сперматогенезу. Для тварин цієї групи характерні позитивні мікроструктурні особливості сім'яників: повноцінна популяція сперматогенних клітин та нормальне розташування їх рядів, збільшення кількості каналців із зрілими сперматозоїдами, наявність численних первинних та функціонально активних клітин Лейдіга, відсутність ознак набряку строми та розширення її в міжканальцевих просторах. За виразністю впливу на структурно-функціональні зміни сім'яників у нащадків ФКЛ перевищувала ефективність дії препарату порівняння кардонат, оскільки на гістологічних препаратах останньої групи щурів спостерігається: відшарування сперматогенних клітин від базальної мембрани в деяких каналцях, незначна

редукція рядів сперматогенних клітин, слабо виражене розширення міжканальцевих просторів. За умов моделювання ПТ під час вагітності і застосування ФКЛ встановлено збереження достатнього стероїдогенезу у нащадків чоловічої статі зрілого віку, який підтверджувався менш вираженим зниженням рівня тестостерону на 21,61 % порівняно із негативним контролем, що майже відповідає ефекту препарату порівняння кардонат.

Оскільки у періоді гестації щури зазнавали впливу ПТ, в у мовах якого відбувається оксидативний стрес в мітохондріях клітин печінки, було досліджено гістофункціональні особливості цього органа у нащадків зрілого віку. При дослідженні печінки 11-ти місячних нащадків матерів, які під час вагітності зазнавали впливу ПТ були виявлені негативні ознаки дії цього чинника: збільшення ступеня просвітлення цитоплазми гепатоцитів, набряклість та жирова дистрофія гепатоцитів, фрагментація та гіпохромність гепатоцитів, лімфоїдна інфільтрація, розширення портальних зон, розширення площі сполучної тканини в місцях розташування триад, розширення перисинусоїдних просторів, сладж еритроцитів.

Останнім часом поширеність хронічних захворювань печінки, особливо МАСХП, зростає у всьому світі [493]. Метааналіз продемонстрував, що ПТ збільшує ризик МАСХП в 1,38 рази [494]. Під час ВР печінка має обмежену здатність до детоксикації ПЗС; в цих умовах орган передчасно зазнає функціонального навантаження від ксенобіотиків, що призводить до змін у програмі розвитку з можливими довготривалими метаболічними наслідками [495].

Літературні джерела повідомляють, що тютюнопаління матері призводить до порушень метаболізму глюкози та ліпідів, стеатозу печінки, пошкодження гепатоцитів у нащадків, що пов'язано з мітохондріальним окиснювальним стресом, який також є тригером запальних процесів в гепатоцитах або зірчастих клітинах. Ці зміни є основними в патогенезі розвитку цукрового діабету 2 типу та МАСХП [493, 496, 497]. У печінці плода, що зазнала впливу тютюнового диму знижується експресія транспортерів жирних кислот, від яких залежить абсорбція поживних речовин [498].

За умов дії ПЗС відбувається системне запалення, підвищена генерація продуктів ПОЛ, пошкодження клітин вільними радикалами та ендотеліальна дисфункція, що сприяє гіпоксії тканин, накопиченню заліза та пошкодженню клітин печінки, що з часом призводить до її фіброзу [497].

Важливо відмітити, що у тютюновому димі є токсична сполука тіоціанат, яка в умовах запалення спонукає мієлопероксидазу каталізувати окиснення тіоціанату, що і спричиняє окиснювальний стрес і накопичення ліпідів у печінці через вплив на сигнальний шлях AMPK/mTOR (AMP-activated protein kinase / mammalian target of rapamycin) у печінці [499]. Клітинним сенсором енергії та основним регулятором ліпідної функції печінки є аденозинмонофосфат-активована протеїнкіназа [500], активність якої пригнічується через дію сполук тютюнового диму.

Зазначається, що нікотин підвищує активність аденозиндезамінази та ксантиноксидази у плазмі крові та печінці, а також рівень сечової кислоти сироватки. Підвищені концентрації цих показників пригнічують продукцію глікогену у печінці і сприяють накопиченню тригліцеридів з подальшим ризиком розвитку інсулінорезистентності [501]. Водночас за умов окиснювального стресу при тютюнопалінні зростає у плазмі крові рівень неетерифікованих жирних кислот, які абсорбуються в гепатоцитах та жировій тканині з перетворенням на тригліцериди, також спричиняючи інсулінорезистентність [502]. Високий рівень тригліцеридів у сироватці крові є фактором індукції стеатозу та запалення печінки, які є компонентами МАСХП [503].

Продемонстровано зв'язок внутрішньоутробного впливу тютюнового диму із атерогенною дисліпідемією у дорослому віці, що є фактором ризику метаболічного синдрому і ССЗ [504, 505]. Також пренатально запрограмованій дисфункції печінки та дисліпідемії, особливо у нащадків чоловічої статі, сприяє підвищений рівень тестостерону у матері [506], який ми також спостерігали під час вагітності. У дослідженнях пренатальної дії ПТ на печінку миші виявлені: генотоксичні пошкодження (зокрема утворення ДНК-адуктів та окисне пошкодження нуклеотидів), транскриптомні зміни в метаболічних шляхах ксенобіотиків, білки стрес-реакцій [495].

Деякими дослідниками були зафіксовані мікроструктурні зміни печінки у щурів при тютюнопалінні: гідропічна дегенерація гепатоцитів, синусоїдальна дилатація, осередкова лімфоцитарна інфільтрація [507, 508].

Застосування ФКЛ під час гестації може пригнічувати деякі згубні наслідки внутрішньоутробного впливу тютюнового диму для здоров'я печінки [509], а також попереджати виникнення метаболічних дисфункцій. Особливості мікробудови печінки нащадків, матері яких під час вагітності отримували ФКЛ за умов моделювання ПТ, підтверджують гепатопротекторну дію об'єкта дослідження, на що вказує: збереженість розміру та форми гепатоцитів, нормальний вигляд структури та орієнтації печінкових балок, значне зменшення інтенсивності лімфоїдної інфільтрації, невеликі осередки просвітлення цитоплазми та незначний набряк гепатоцитів. За виразністю гепатопротекторного впливу на структурно-функціональні зміни печінки у нащадків зрілого віку, які зазнали впливу ПТ під час ВР, ФКЛ перевищувала дію препарату порівняння кардонат, оскільки на гістологічних препаратах останнього спостерігався більший ступінь вираженості ознак пошкодження паренхіми печінки – просвітлення цитоплазми гепатоцитів та осередки круглоклітинної інфільтрації.

Лівокарнітин-залежне транспортування довголанцюгових жирних кислот у мітохондрії є важливим для метаболізму ліпідів [510]. Як показано деякими авторами, застосування лівокарнітину сприяє зниженню тригліцеридів, загального холестерину, холестерину ліпопротеїнів низької щільності [511, 512]. Також інші автори повідомили про кращі метаболічні параметри у нащадків мишей, матері яких отримували лівокарнітин в умовах моделювання тютюнопаління, зокрема про менший рівень тригліцеридів та частоту порушень толерантності до глюкози [509].

Повідомляється про зниження рівня лівокарнітину у пацієнтів з МАСХП, що може сприяти порушенню мітохондріальної функції разом із підвищенням генерації активних форм кисню. Лівокарнітин зменшує запалення печінки, стеатоз та гістологічні ознаки стеатогепатиту, пов'язаного з метаболічною дисфункцією і покращує функцію мітохондрій у печінці [353, 513].

Гіпотригліцеридемічний ефект лівокарнітину може бути зумовлений зменшенням синтезу тригліцеридів у гепатоцитах або пригніченням їх вивільнення, а також зростанням активності ліпази та антиоксидантних ферментів, що покращує ліпідний профіль [510, 514]. Гепатопротекторна дія лівокарнітину також проявляється через зниження рівнів γ -глутамілтрансферази, аспартатамінотрансферази та аланінамінотрансферази [515].

Відомо, що під час несприятливих умов у внутрішньоутробному середовищі, зокрема при ПТ, порушується нефрогенез, що призводить до зменшення кількості нефронів та підвищення фільтраційного навантаження на решту нефронів, виникає їх гіпертрофія та клубочкова гіперфільтрація, що сприяє фіброзним змінам в клубочках, затримці натрію та формуванню системної й внутрішньоклубочкової гіпертензії. Ці процеси відіграють роль у розвитку гломерулосклерозу, що згодом призводять до подальшого зменшення кількості функціонально активних нефронів, мікроальбумінурії й протеїнурії та можуть завершитися нирковою недостатністю на спадних етапах онтогенезу [517, 518]. Процес нефрогенезу у щурів починається в середині вагітності та завершується на 14 добу постнатального життя [519]. Водночас функція нирок залежить від кількості нефронів, що утворюються під час ВР, оскільки процес нефрогенезу в дорослому віці не відбувається [517, 520].

При дослідженні нирок 11-ти місячних нащадків матерів, які під час вагітності зазнали ПТ зафіксовані ознаки дистрофічних змін, а саме: зменшення кількості та розміру ниркових тілець, артеріолосклероз, збільшення просвіту капсули Шумлянського-Боумена, що може свідчити про гломерулярну гіперфільтрацію, а також підвищення десквамації нефроцитів та кількості білкових циліндрів у просвіті звивистих каналців, що вказує на активні процеси білкової дистрофії в епітелії каналців кори.

Зафіксовані явища гломерулосклеру у тварин групи негативного контролю свідчать про гіперфільтрацію, яка може супроводжуватися тубулоінтерстиціальним запаленням і мікроальбумінурією за твердженням деяких авторів [520].

Виявлені зміни гістоструктури нирок у нащадків 11-ти місячного віку вказують на те, що дія нікотину у внутрішньоутробному періоді негативно впливає

на розвиток та становлення функції нирок у цих тварин. Повідомляється, що ПТ викликає ендотеліальну дисфункцію в нирках внаслідок підвищення ступеня апоптозу подоцитів через індукцію оксидативного стресу [521, 522].

Також зазначається, що ПТ призводить до фіброзу нирок і судин шляхом посилення мієлопероксидазної активності, активації процесів ПОЛ та підвищення активності каталази в нирках. Наслідком вказаного можуть бути зміни в гістоструктурних характеристиках нирок та погіршення їх функції [523-525].

Доведено, що внаслідок гіпоксії активуються процеси запалення, які викликають надмірне відкладення білків в позаклітинному матриксі тубулоінтерстиціального простору в нирках, що призводить до незворотного фіброзу останніх [527]. Дефіцит кисню також погіршує каналцеву реабсорбцію, що призводить до пошкодження ниркових каналців і епітеліальних клітин. Через пошкодження клітин ниркової паренхіми, вивільнення судинозвужувальних агентів і зниження вазодилатації відбувається зростання рівня активних форм кисню [528].

Відомо, що лівокарнітин залучений до транспорту довголанцюгових жирних кислот через мітохондріальну мембрану, пригнічує утворення вільних радикалів, що сприяє β -окисленню жирних кислот в мітохондріях для забезпечення клітин енергією [529, 530].

Завдяки лівокарнітину відбувається послаблення запалення та активності апоптотичних процесів в нирках із зменшенням прогресування тубулоінтерстиціального фіброзу шляхом збереження гомеостазу в мітохондріях та зниження експресії прозапальних і профіброзних цитокінів [527]. В експериментальних дослідженнях повідомляється про позитивні ефекти лівокарнітину при діабетичній та цисплатиновій нефропатії, нефротичному синдромі, хронічній хворобі нирок, реноваскулярній гіпертензії [527, 531].

Можна висунути припущення, що вищезазначені позитивні гістоструктурні характеристики нирок у тварин зрілого віку, матері яких отримували ФКЛ під час вагітності за умов моделювання ПТ, зумовлені підтримкою нормального функціонування мітохондріальної мережі, зниженням окиснювального стресу та

рівня медіаторів запалення під час ВР завдяки антиоксидантним властивостям об'єкта дослідження [531-533].

Усі описані вище зміни гістологічної будови нирок у групі тварин, матері яких протягом вагітності отримували ФКЛ за умов моделювання ПТ, засвідчують нефропротекторну дію, про що вказує значне зниження вираженості, порівняно із групою негативного контролю, або відсутність негативних ознак у тварин цієї групи. На гістологічних препаратах цієї групи тварин зафіксовані лише дрібні осередки білкової дистрофії, про яку свідчить злушення одиничних нефроцитів та наявність поодиноких білкових циліндрів у просвіті каналців.

Необхідно також вказати, що за виразністю нефропротекторного впливу на структурні прояви функціональних змін нирок у нащадків зрілого віку, які зазнали впливу ПТ у внутрішньоутробному періоді, ФКЛ перевищує дію препарату порівняння кардонат, оскільки на гістологічних препаратах нирок останнього візуалізується незначне підвищення десквамації нефроцитів та їх білкової дистрофії.

Деякі автори повідомляють, що плацентарна недостатність зменшує відносну масу нирок у ранньому післянатальному віці та супроводжується гістологічними зміни в клубочках, зокрема збільшенням простору у капсулі Шумлянського-Боумена, сплюсненням та зменшенням відростків подоцитів, набряком і деформацією мітохондрій, а також розширенням інтерстицію у плодів, які зазнали гіпоксії. Ці ознаки свідчать про підвищений ризик розвитку захворювань нирок в післянатальному онтогенезі [534, 535].

У дослідженні не було виявлено статистично значущих відмінностей маси тіла, абсолютної та відносної ваги нирок в контрольній та піддослідних групах у тварин 11-ти місячного віку. Проте нащадки, які народилися від матерів, що зазнали впливу ПТ під час вагітності мали меншу масу тіла протягом перших трьох тижнів життя порівняно з інтактними тваринами. Як повідомляють літературні дані, низька вага при народженні асоціюється з прискореним постнатальним ростом та є передумовою для розвитку захворювань в дорослому віці й зменшення тривалості життя [519].

Зокрема, гіпоксія плода спричиняє порушення програмування розвитку нирок і прискорює процес їх старіння. Останнє проявляється зменшенням маси нирок та кількості клубочків, зниженням швидкості клубочкової фільтрації, зміною форми клубочків та структури клубочкових артеріол, сегментарним склерозом клубочків на спадному етапі онтогенезу, що може сприяти підвищеному ризику ССЗ, зокрема артеріальної гіпертензії [519].

Результати цього фрагмента дослідження вказують на те, що нирки нащадків матерів, які зазнавали впливу ПТ, демонструють ознаки зниженої функціональності порівняно з інтактними тваринами, що з часом може призвести до вищеописаних наслідків для здоров'я, особливо на спадному етапі онтогенезу. Отримані дані доєднуються до сучасних уявлень про важливість підтримки нормального внутрішньоутробного середовища для забезпечення оптимального розвитку нирок та їх функціонування протягом життя.

Дія шкідливих чинників навколишнього середовища, зокрема ПЗС, які можуть змінювати програму розвитку нащадка через епігенетичні механізми, та сприяти формуванню негативних змін у функціонуванні багатьох органів та систем у віддалених від народження вікових періодах [536]. Оскільки негативні чинники, які змінюють умови ВР, зокрема ПТ матері, можуть віддзеркалюватися на стані здоров'я як матері, так і нащадка в майбутньому, важливим є проведення подальших досліджень з вивчення механізмів формування віддалених наслідків впливу ПТ, а також пошук засобів, здатних зменшувати його негативну дію.

Отже, як свідчить експериментальне дослідження, наслідки ФПН проявляються різноманітними порушеннями функціонування багатьох органів та систем у матері та її нащадків. Ця проблема охорони здоров'я є важливою, вирішення якої вимагає комплексного підходу. Зокрема, виникає необхідність моніторингу перебігу вагітності жінок, які перебувають в об'єктах, де здійснюється спалювання сигарет, а також у просвітницькій діяльності щодо мінімізації ситуацій ПТ разом із застосуванням профілактичних інтервенцій [537-539]. Внаслідок ускладненої вагітності матері, їхні нащадки є групою ризику багатьох захворювань у майбутньому, тому ця категорія має бути особливо уважною до стану свого

здоров'я, повинна зменшити вплив зовнішніх чинників – нерационального харчування, тютюнопаління, стресу, низької фізичної активності, порушення режиму сну та відпочинку, які сприяють виникненню певних патологічних процесів.

На підставі проведеного експериментального дослідження обґрунтовано доцільність застосування ФКЛ з вираженими антигіпоксичними, антиоксидантними та гравідопротекторними властивостями, для корекції наслідків ФПН та внутрішньоутробної гіпоксії, які індуковані ПТ, з метою попередження формування підвищеного ризику розвитку патологій ендокринної системи та коморбідних метаболічних порушень у матері та її плода.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне обґрунтування та експериментальне вирішення наукової проблеми фармакології, яка полягає у створенні нового вітчизняного гравідопротекторного засобу для фармакотерапії та корекції наслідків ФПН.

1. Скринінгові дослідження показали наявність вираженої антигіпоксичної активності ФКЛ в дозі 25 мг/кг, яка становить 31,56 % на моделі гострої нормобаричної гіпоксії з гіперкапнією, що відповідає активності препарату порівняння мексикор – 31,95 %; на моделі гострої гемічної гіпоксії визначено більш виражену антигіпоксичну активність ФКЛ у дозі 25 мг/кг – 41,35%, що на 7,61 % вище, ніж при застосуванні препарату порівняння мексикор – 33,74 %. Антиоксидантна активність ФКЛ в дозі 25 мг/кг на моделі хронічного гепатиту характеризувалася суттєвим зниженням інтенсивності процесів перекисного окиснення ліпідів та модуляцією системи антиоксидантного захисту, що майже відповідало активності препарату порівняння біциклол та підтверджувалася: менш вираженим підвищенням у сироватці крові дієнових кон'югатів на 64,86 %, триєнових кон'югатів та активних продуктів, що реагують з тіобарбітуровою кислотою майже на 56,00 %, церулоплазміну на 22,38 %; менш вираженим підвищенням у гомогенаті печінки дієнових й триєнових кон'югатів майже на 80,00 %, активних продуктів, що реагують з тіобарбітуровою кислотою на 47,75 %, порівняно з негативним контролем; менш вираженим зниженням у сироватці крові та гомогенаті печінки, порівняно з негативним контролем, відновленого глутатіону на 51,87 % і на 70,29 %, супероксиддисмутази майже на 25,00 %, каталази на 16,93 % і на 29,14 %, відповідно.

2. Визначено безпечність застосування ФКЛ в дозі 5000 мг/кг при внутрішньошлунковому введенні щурам обох статей, що констатує приналежність до V класу токсичності – практично нетоксичні речовини за класифікацією Loomis T.A. та Hayes A.W. Для ФКЛ встановлена ефективна доза – 25 мг/кг за антигіпоксичною активністю у вагітних інтактних щурів на моделі помірної

гемічної гіпоксії. Кардіопротекторна дія ФКЛ в ефективній дозі 25 мг/кг на моделі помірної гемічної гіпоксії у вагітних щурів проявлялася зменшенням морфологічних ознак порушення гемодинаміки міокарда й змін структури стінок інтрамуральних артерій, порівняно з негативним контролем, та наближалася до референс-препарату триметазидин.

3. На моделі ПТ у вагітних щурів проведена оцінка фетоплацентарного комплексу, встановлені структурно-функціональні зміни плаценти, ЩЗ та НЗ, а також доведена можливість корекції цих змін ФКЛ в дозі 25 мг/кг. Встановлені наслідки ФПН у нащадків зрілого віку, які зазнавали внутрішньоутробну дію ПТ, а також обґрунтовано доцільність застосування ФКЛ в дозі 25 мг/кг у вагітних матерів для мінімізації впливу негативних чинників під час гестації на сомато-ендокринний фенотип нащадків.

4. Гравідопротекторна дія ФКЛ у вагітних щурів на моделі ПТ проявлялася зменшенням гістоморфологічних та гормональних ознак ФПН, порівняно з негативним контролем, а також забезпечувала протекторний вплив від наслідків ПТ та гіпоксії у вагітних щурів і перевищувала дію препарату порівняння кардонат. ФКЛ на моделі ПТ проявила гравідопротекторну дію, яка характеризувалася значним зменшенням вираженості негативних змін гістоструктури плаценти, що були зафіксовані у тварин негативного контролю, про що свідчать такі ознаки: збільшення ширини лабіринтного відділу, нормальна ширина децидуальної оболонки, відсутність розширення лакун переповнених кров'ю, достатня площа контакту фетальних та материнських судин, відсутність ознак тромбозу в материнських лакунах, переважна кількість фетальних капілярів без ознак гемостазу з нормальним кровонаповненням й товщиною стінки. На моделі ПТ у вагітних щурів ФКЛ зменшувала ушкоджувальний вплив продуктів згоряння сигарет на плацентарний стероїдогенез, що проявлявся менш вираженим зниженням, порівняно з негативним контролем, рівня прогестерону на 22,47 % та естріолу вільного на 55,48 %. ФКЛ на моделі ПТ у вагітних щурів забезпечила підтримку нормального функціонування фетоплацентарного комплексу, що підтверджувалося удвічі меншими внутрішньоутробними втратами, менш вираженим зниженням

концентрації плацентарного лактогену, а також наближенням маси плаценти до інтактних тварин, що є статистично значущим при порівнянні із тваринами негативного контролю та відповідає впливу препарату порівняння кардонат.

5. Введення ФКЛ на моделі ПТ під час вагітності сприяло збереженню нормальної гістоструктури ЩЗ, а також запобігало надмірному зростанню тиреоїдних гормонів, що підтверджувалося менш вираженим підвищенням, порівняно з негативним контролем, рівня загального трийодтироніну на 19,30 %, загального тироксину на 15,63 % та вільного тироксину на 82,80 %, що майже відповідало активності референтного препарату кардонат. Вираженість дії ФКЛ перевищувала вплив препарату порівняння кардонат на гістоструктуру ЩЗ, оскільки у деяких тварин залишалися негативні структурні ознаки зниженої функціональності: більшість фолікулів невеликого розміру, дрібні поодинокі осередки недиференційованого та структурно неорганізованого епітелію, сплющена форма тиреоцитів, застійний колоїд, порушення цілісності базальної мембрани фолікулів, дрібні осередки розростання сполучної тканини.

6. За умов моделювання ПТ встановлено стрес-протекторну дію ФКЛ у вагітних щурів та їх нащадків зрілого віку, яка проявлялася зменшенням функціональної напруги НЗ, порівняно з тваринами негативного контролю та перевищувала ефективність дії препарату порівняння кардонат.

7. На тлі моделювання ПТ введення ФКЛ у вагітних щурів запобігало порушенню сомато-статевого розвитку їх нащадків, що не поступалося впливу препарату порівняння кардонат. ФКЛ на тлі ПТ під час вагітності: знижувала вираженість негативних морфофункціональних змін в яєчниках 11-ти місячних нащадків та здійснювала протекторну дію щодо збереження достатнього стероїдогенезу та оваріального резерву, а також передчасного вікового зниження процесів овогенезу; сприяла збереженню репродуктивної функції нащадків чоловічої статі у зрілому віці, що обумовлено майже нормальним гістологічним станом сім'яників, достатнім стероїдогенезом й адекватним рівнем сперматогенезу.

8. У нащадків, матері яких отримували ФКЛ за умов моделювання ПТ під час вагітності, підтверджено гепатопротекторну дію (оскільки зафіксовано:

збереженість розміру та форми гепатоцитів, нормальний вигляд структури та орієнтації печінкових балок, значне зменшення інтенсивності лімфоїдної інфільтрації, невеликі осередки просвітлення цитоплазми та незначний набряк гепатоцитів), яка перевищувала активність препарату порівняння кардонат, оскільки спостерігався більший ступінь вираженості ознак пошкодження паренхіми печінки.

9. Визначено нефропротекторну дію у нащадків зрілого віку, матері яких отримували ФКЛ при моделюванні ПТ під час вагітності, яка проявлялася значним зменшенням вираженості негативних змін у гістоструктурі нирок (наявність лише невеликих осередків білкової дистрофії у вигляді поодиноких дрібних білкових циліндрів в просвітах звивистих каналців) і дещо перевищувала ефективність дії препарату порівняння кардонат, оскільки спостерігалось незначне підвищення десквамації нефроцитів та їх білкової дистрофії. Застосування ФК під час вагітності в умовах моделювання ПТ зменшувало ушкоджувальний вплив продуктів згоряння сигарет на клубочки нирок нащадків, що проявлялося, порівняно з негативним контролем, менш вираженим зниженням площі клубочка з капсулою Шумлянського-Боумена та діаметра приносячої артеріоли (майже на 18,00 %), а також менш вираженим збільшенням діаметра просвіту проксимальних каналців на 21,87 %, що майже відповідало активності препарату порівняння кардонат.

10. Отримані результати є експериментальним обґрунтуванням застосування ФКЛ в дозі 25 мг/кг з вираженими антигіпоксичними, антиоксидантними та гравідопротекторними властивостями для фармакотерапії та корекції наслідків ФПН та внутрішньоутробної гіпоксії.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Hart B., Morgan E., Alejandro E. U. Nutrient sensor signaling pathways and cellular stress in fetal growth restriction. *J Mol Endocrinol*. 2019. Vol. 62 (2). P. R155–R165. DOI:10.1530/JME-18-0059.
2. Secondhand smoking exposure and quality of life among pregnant and postnatal women: a network approach / Y. Yang et al. *BMJ open*. 2022. Vol. 12 (9). P. e060635. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-060635>.
3. Sharma T., Khapre M. Exposure of second hand smoke in women and children: A narrative review. *J Family Med Prim Care*. 2021. Vol. 10 (5). P. 1804–1807. DOI: 10.4103/jfmpe.jfmpe_1397_20.
4. Early-onset fetal growth restriction: a systematic review on mortality and morbidity / A. Pels et al. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2020. Vol. 99 (2). P. 153–166. DOI: 10.1111/aogs.13702.
5. Maternal risk of hypertension 7–15 years after pregnancy: clues from the placenta / C. Holzman et al. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2021. Vol. 128 (5). P. 827–836. DOI: 10.1111/1471-0528.16498.
6. Interventions to Mitigate Risk of Cardiovascular Disease After Adverse Pregnancy Outcomes: A Review / A. R. Jowell et al. *JAMA cardiology*. 2022. V. 7 (3). P. 346–355. DOI: 10.1001/jamacardio.2021.4391.
7. Markers of Cardiovascular Risk Associated with Pregnancy / O. Quesada et al. *Current cardiology reports*. 2023. Vol. 25 (2). P. 77–87. DOI: 10.1007/s11886-022-01830-1.
8. Maternal Physiological Variations Induced by Chronic Gestational Hypoxia: ¹H NMR-Based Metabolomics Study / J. X. Xie et al. *Molecules (Basel, Switzerland)*. 2022. Vol. 27 (22). P. 8013. DOI: 10.3390/molecules27228013.
9. Cardiovascular and Cerebrovascular Implications of Growth Restriction: Mechanisms and Potential Treatments / C. R. Rock et al. *International journal of molecular sciences* 2021. Vol. 22 (14). P. 7555. DOI: 10.3390/ijms22147555.

10. The placental pursuit for an adequate oxidant balance between the mother and the fetus / E. A. Herrera et al. *Frontiers in pharmacology*. 2014. Vol. 5. P. 149. DOI: 10.3389/fphar.2014.00149.

11. Neonatal Morbidities of Fetal Growth Restriction: Pathophysiology and Impact / A. Malhotra et al. *Frontiers in endocrinology*. 2019. Vol. 10. P. 55. DOI: 10.3389/fendo.2019.00055.

12. Early-life exposure to tobacco, genetic susceptibility, and accelerated biological aging in adulthood / F. Cui et al. *Sci Adv*. 2024. Vol. 10 (18). P. eadl3747. DOI: 10.1126/sciadv.adl3747.

13. Different Lengths of Gestational Exposure to Secondhand Smoke or e-Cigarette Vapor Induce the Development of Placental Disease Symptoms / M. N. Kirkham et al. *Cells*. 2024. Vol. 13 (12). P. 1009. <https://doi.org/10.3390/cells13121009>.

14. Gusella A., Martignoni G., Giacometti C. Behind the Curtain of Abnormal Placentation in Pre-Eclampsia: From Molecular Mechanisms to Histological Hallmarks. *Int J Mol Sci*. 2024. Vol. 25 (14). P. 7886. DOI: 10.3390/ijms25147886.

15. Cindrova-Davies T., Sferruzzi-Perri A. N. Human Placental Development and Function. *Semin Cell Dev Biol*. 2022. Vol. 131. P. 66–77. DOI: 10.1016/j.semcdb.2022.03.039.

16. Costa M. A. The endocrine function of human placenta: an overview. *Reprod Biomed Online*. 2016. Vol. 32 (1). P. 14–43. DOI: 10.1016/j.rbmo.2015.10.005.

17. Ander S. E., Diamond M. S., Coyne C. B. Immune Responses at the Maternal-Fetal Interface. *Sci Immunol*. 2019. Vol. 4. P. eaat6114. DOI: 10.1126/sciimmunol.aat6114.

18. Woods L., Perez-Garcia V., Hemberger M. Regulation of Placental Development and Its Impact on Fetal Growth-New Insights From Mouse Models. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018. Vol. 9. P. 570. DOI: 10.3389/fendo.2018.00570.

19. The role of placental insufficiency in spontaneous preterm birth: A literature review / M. Preston. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2024. Vol. 295. P. 136–142. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2024.02.020.

20. Kim S. M., Kim J. S. A Review of Mechanisms of Implantation. *Dev Reprod.* 2017. Vol. 21 (4). P. 351–359. DOI: 10.12717/DR.2017.21.4.351.
21. Placental Models for Evaluation of Nanocarriers as Drug Delivery Systems for Pregnancy Associated Disorders / L. Flidel et al. *Biomedicines.* 2022. Vol. 10 (5). P. 936. DOI: 10.3390/biomedicines10050936.
22. Селюкова Н. Ю., Місюра К. В., Стороженко Г. В. Експериментальні моделі фетоплацентарної недостатності у тварин (огляд літератури та власні спостереження). *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії.* 2020. № 4. С. 225–231. DOI: 10.31718/2077-1096.20.4.225.
23. Селюкова Н. Ю. Репродуктопатії нащадків матерів із фетоплацентарною недостатністю: гормонально залежні механізми розвитку та профілактика (експериментальне дослідження) : дис. ...д-р біол. наук : 14.01.14, 091. Харків, 2021. 340 с.
24. Furukawa S., Kuroda Y., Sugiyama A. A comparison of the histological structure of the placenta in experimental animals. *Journal of Toxicologic Pathology.* 2014. Vol. 27 (1). P. 11–18. DOI: 10.1293/tox.2013-0060.
25. Structural changes in the rat placenta during the last third of gestation discovered by stereology / L. Serman et al. *Bosn J Basic Med Sci.* 2015. Vol. 15 (1). P. 21–25. DOI: 10.17305/bjbms.2015.1.244.
26. The Pivotal Role of the Placenta in Normal and Pathological Pregnancies: A Focus on Preeclampsia, Fetal Growth Restriction, and Maternal Chronic Venous Disease / M. A. Ortega et al. *Cells.* 2022. Vol. 11 (3). P. 568. <https://doi.org/10.3390/cells11030568>.
27. Pathomorphological characteristics and immunohistochemical features of placentae from HIV-positive pregnant women with fetal growth retardation / S. E. Savchenko et al. *Wiad Lek.* 2020. Vol. 73 (2). P. 215–219. DOI: 10.36740/WLek202002101.
28. Кравченко О. Плацентарна дисфункція як базова патологія перинатальних ускладнень. *Репродуктивна ендокринологія.* 2021. Т. 58. С. 107–112. DOI: <http://dx.doi.org/10.18370/2309-4117.2021.58.107-112>.

29. Wang L. Q., Fernandez-Boyano I., Robinson W. P. Genetic variation in placental insufficiency: What have we learned over time? *Front Cell Dev Biol.* 2022. Vol. 10. P. 1038358. DOI: 10.3389/fcell.2022.1038358.
30. Relative uteroplacental insufficiency of labor / T. Ghi et al. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2024. Vol. 103 (10). P. 1910–1918. DOI: 10.1111/aogs.14937.
31. Prenatal Hypoxia Affects Foetal Cardiovascular Regulatory Mechanisms in a Sex- and Circadian-Dependent Manner: A Review / H. Sutovska et al. *International Journal of Molecular Sciences.* 2022. Vol. 23 (5). P. 2885. DOI: 10.3390/ijms23052885.
32. Effects of maternal smoking on human placental vascularization: A systematic review / D. Pintican et al. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2019. Vol. 58 (4). P. 454–459. DOI: 10.1016/j.tjog.2019.05.004.
33. Wardinger J. E., Ambati S. Placental Insufficiency. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563171>.
34. Determinants of placental insufficiency in fetal growth restriction / A. Dall'Asta et al. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2023. Vol. 61 (2). P. 152–157. DOI: 10.1002/uog.26111.
35. Burton G. J., Jauniaux E. The cytotrophoblastic shell and complications of pregnancy. *Placenta.* 2017. Vol. 60. P. 134–139. DOI: 10.1016/j.placenta.2017.06.007.
36. Lyall F., Robson S. C., Bulmer J. N. Spiral artery remodeling and trophoblast invasion in preeclampsia and fetal growth restriction relationship to clinical outcome. *Hypertension.* 2013. Vol. 62 (6). P. 1046–1054. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01892.
37. The Emerging Role of the Prokineticins and Homeobox Genes in the Vascularization of the Placenta: Physiological and Pathological Aspects / N. Alfaidy et al. *Front Physiol.* 2020. Vol. 11. P. 591850. DOI: 10.3389/fphys.2020.591850.
38. Girardi G. Complement inhibition keeps mothers calm and avoids fetal rejection. *Immunol Invest.* 2008. Vol. 37. P. 645–659. DOI: 10.1080/08820130802191615.
39. Early Abnormal Placentation and Evidence of Vascular Endothelial Growth Factor System Dysregulation at the Feto-Maternal Interface After Periconceptual

Alcohol Consumption / G. S. Gualdoni et al. *Front Physiol.* 2022. Vol. 12. P. 815760. DOI: 10.3389/fphys.2021.815760.

40. Bolatai A., He Y., Wu N. Vascular endothelial growth factor and its receptors regulation in gestational diabetes mellitus and eclampsia. *J Transl Med.* 2022. Vol. 20 (1). P. 400. DOI: 10.1186/s12967-022-03603-4.

41. Therapeutic strategies for glucose transporter 1 deficiency syndrome / M. Tang et al. *Ann Clin Transl Neurol.* 2019. Vol. 6 (9). P. 1923–1932. DOI: 10.1002/acn3.50881.

42. Decreased Expression of Placental Proteins in Recurrent Pregnancy Loss: Functional Relevance and Diagnostic Value / E. Toth et al. *Int J Mol Sci.* 2024. Vol. 25 (3). P. 1865. DOI: 10.3390/ijms25031865.

43. Benirschke's Pathology of the Human Placenta / ed. by R. N. Baergen, G. J. Burton, C. G. Kaplan. Cham : Springer International Publishing, 2022. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-84725-8>.

44. Sundheimer L. W., Pisarska M. D. Abnormal Placentation Associated with Infertility as a Marker of Overall Health. *Semin Reprod Med.* 2017. Vol. 35 (3). P. 205–216. DOI: 10.1055/s-0037-1603570.

45. Placental Findings in Preterm and Term Preeclampsia: An Integrative Review of the Literature / L. Pietro et al. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2021. Vol. 43 (7). P. 560–569. DOI: 10.1055/s-0041-1730292.

46. Human cytomegalovirus infection interferes with the maintenance and differentiation of trophoblast progenitor cells of the human placenta / T. Tabata et al. *J Virol.* 2015. Vol. 89. P. 5134–5147. DOI: 10.1128/JVI.03674-14.

47. Congenital cytomegalovirus infection undermines early development and functions of the human placenta / L. Pereira et al. *Placenta.* 2017. Vol. 59. P. S8–S16. DOI: 10.1016/j.placenta.2017.04.020.

48. Mawson A. R., Croft A. M. Rubella Virus Infection, the Congenital Rubella Syndrome, and the Link to Autism. *Int J Environ Res Public Health.* 2019. Vol. 16. P. 3543. DOI: 10.3390/ijerph16193543.

49. Beeson J. G., Scoullar M. J. L., Boeuf P. Combating low birth weight due to malaria infection in pregnancy. *Sci Transl Med.* 2018. Vol. 10. P. eaat1506. DOI: 10.1126/scitranslmed.aat1506.
50. Role of JNK, ERK, and p38 MAPK signaling pathway in protective effect of sildenafil in cyclophosphamide-induced placental injury in rats / W. Y. Abdelzaher et al. *Life Sci.* 2022. Vol. 293. P. 120354. DOI: 10.1016/j.lfs.2022.120354.
51. Giussani D. A. Breath of Life: Heart Disease Link to Developmental Hypoxia. *Circulation.* 2021. Vol. 144 (17). P. 1429–1443. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.054689.
52. Turan S., Aberdeen G. W., Thompson L. P. Chronic hypoxia alters maternal uterine and fetal hemodynamics in the full-term pregnant guinea pig. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2017. Vol. 313 (4). P. R330–R339. DOI: 10.1152/ajpregu.00056.2017.
53. Morphological diagnosis of placental insufficiency. *Clinical Pathology of the Placenta* / ed. by M. Vogel, G. Turowski. Berlin, Boston : De Gruyter, 2019. P. 425–434. <https://doi.org/10.1515/9783110452600-015>.
54. The Possible Role of Placental Morphometry in the Detection of Fetal Growth Restriction / N. Salavati et al. *Front Physiol.* 2019. Vol. 9. P. 1884. DOI: 10.3389/fphys.2018.01884.
55. Hunt K., Kennedy S. H., Vatish M. Definitions and reporting of placental insufficiency in biomedical journals: a review of the literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016. Vol. 205. P. 146–149. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2016.08.029.
56. Change of genes in calcium transport channels caused by hypoxic stress in the placenta, duodenum, and kidney of pregnant rats / H. Yang et. al. *Biology of reproduction.* 2013. Vol. 88 (2). P. 30. DOI:10.1095/biolreprod.112.103705.
57. The Placental Transcriptome in Late Gestational Hypoxia Resulting in Murine Intrauterine Growth Restriction Parallels Increased Risk of Adult Cardiometabolic Disease / A. Chu et al. *Scientific reports.* 2019. Vol. 9 (1). P. 1243. DOI: 10.1038/s41598-018-37627-y.

58. Arabin B., Baschat A. A. Pregnancy: An Underutilized Window of Opportunity to Improve Long-term Maternal and Infant Health-An Appeal for Continuous Family Care and Interdisciplinary Communication. *Front Pediatr.* 2017. Vol. 5. P. 69. DOI: 10.3389/fped.2017.00069.

59. Chronic hypoxemia in late gestation decreases cardiomyocyte number but does not change expression of hypoxia-responsive genes / K. J. Botting et al. *J Am Heart Assoc.* 2014. Vol. 3 (4). P. 531–535. DOI: 10.1161 / JAHA.113.000531

60. Camm E. J., Botting K. J., Sferruzzi-Perri A. N. Near to One's Heart: The Intimate Relationship Between the Placenta and Fetal Heart. *Front Physiol.* 2018. Vol. 9. P. 629. DOI: 10.3389/fphys.2018.00629.

61. IUGR impairs cardiomyocyte growth and maturation in fetal sheep / S. S. Jonker et al. *J Endocrinol.* 2018. Vol. 239 (2). P. 253–265. DOI: 10.1530/JOE-18-0382.

62. Increased arterial stiffness and extracellular matrix reorganization in intrauterine growth-restricted fetal sheep / R. B. Dodson et al. *Pediatr Res.* 2013. Vol. 73 (2). P. 147–154. DOI: 10.1038/pr.2012.156.

63. Early Programming of Adult Systemic Essential Hypertension / V. Guarner-Lans et al. *Int J Mol Sci.* 2020. Vol. 21 (4). P. 1203. DOI: 10.3390/ijms21041203.

64. Vascular Extracellular Matrix Remodeling and Hypertension / Z. Cai et al. *Antioxid Redox Signal.* 2021. Vol. 34 (10). P. 765–783. DOI: 10.1089/ars.2020.8110.

65. Luyckx V. A., Brenner B. M. Birth weight, malnutrition and kidney-associated outcomes—a global concern. *Nat Rev Nephrol.* 2015. Vol. 11 (3). P. 135–149. DOI: 10.1038/nrneph.2014.251.

66. Placental insufficiency decreases pancreatic vascularity and disrupts hepatocyte growth factor signaling in the pancreatic islet endothelial cell in fetal sheep / P. J. Rozance et al. *Diabetes.* 2015. Vol. 64 (2). P. 555–564. DOI: 10.2337/db14-0462.

67. Mohan R., Baumann D., Alejandro E. U. Fetal undernutrition, placental insufficiency, and pancreatic β -cell development programming in utero. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2018. Vol. 315 (5). P. R867–R878. DOI: 10.1152/ajpregu.00072.2018.

68. Burton G. J., Fowden A. L., Thornburg K. L. Placental origins of Chronic disease. *Physiol Rev.* 2016. Vol. 96. P. 1509–1565. DOI: 10.1152/physrev.00029.2015.
69. Fetal programming of pulmonary vascular dysfunction in mice: role of epigenetic mechanisms / E. Rexhaj et al. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2011. Vol. 301 (1). P. H247–H252. DOI: 10.1152/ajpheart.01309.2010.
70. Metabolic and immunologic aspects of fetoplacental insufficiency / Y. Bekmukhambetov et al. *Am J Reprod Immunol.* 2016. Vol. 76 (4). P. 299–306. DOI: 10.1111/aji.12544.
71. Prenatal undernutrition and cognitive function in late adulthood / S. R. de Rooij et al. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2010. Vol. 107 (39). P. 16881–16886. DOI: 10.1073/pnas.1009459107.
72. Brain volumes and white matter microstructure in 8- to 10-year-old children born with fetal growth restriction / N. Korkalainen et al. *Pediatr Radiol.* 2022. Vol. 52 (12). P. 2388–2400. DOI: 10.1007/s00247-022-05372-0.
73. Placental Pathology Contributes to Impaired Volumetric Brain Development in Neonates With Congenital Heart Disease / M. Nijman et al. *J Am Heart Assoc.* 2024. Vol. 13 (5). P. e033189. DOI: 10.1161/JAHA.123.033189.
74. Placental dysfunction: The core mechanism for poor neurodevelopmental outcomes in the offspring of preeclampsia pregnancies / D. Liu et al. *Placenta.* 2022. Vol. 126. P. 224–232. DOI: 10.1016/j.placenta.2022.07.014.
75. Brains versus brawn: an empirical test of Barker’s brain sparing model / J. Baker et al. *Am J Hum Biol.* 2010. Vol. 22 (2). P. 206–215. DOI: 10.1002/ajhb.20979.
76. Brown L. D., Hay W. W. Impact of placental insufficiency on fetal skeletal muscle growth. *Mol Cell Endocrinol.* 2016. 435. P. 69–77. DOI: 10.1016/j.mce.2016.03.017.
77. Postnatal development of skeletal muscle in pigs with intrauterine growth restriction: morphofunctional phenotype and molecular mechanisms / F. Felicioni et al. *J Anat.* 2020. Vol. 236 (5). P. 840–853. DOI: 10.1111/joa.13152.

78. Placental Weight and Risk of Cryptorchidism and Hypospadias in the Collaborative Perinatal Project / A. A. Ghazarian et al. *American Journal of Epidemiology*. 2018. Vol. 187 (7). P. 1354–1361. DOI: 10.1093/aje/kwy005.

79. Risk factors for cryptorchidism / J. Gurney et al. *Nat Rev Urol*. 2017. Vol. 14. P. 534–548. <https://doi.org/10.1038/nrurol.2017.90>.

80. Paediatric and adult-onset male hypogonadism / A. Salonia et al. *Nat Rev Dis Primers*. 2019. Vol. 5 (1). P. 38. DOI: 10.1038/s41572-019-0087-y.

81. Kupriyanova L. S. Pathomorphological peculiarities of the structure of the fetus ovaries from the mothers with placental dysfunction. *Zaporozhye medical journal*. 2014. № 5. P. 78–81. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2014.5.29129>.

82. Tobacco Use and Exposure to Environmental Tobacco Smoke amongst Pregnant Women in the United Arab Emirates: The Mutaba'ah Study / M. N. Taha et al. *Int J Environ Res Public Health*. 2022. Vol. 19 (12). P. 7498. DOI: 10.3390/ijerph19127498.

83. Cigarette Smoking Among Pregnant Women During the Perinatal Period: Prevalence and Health Care Provider Inquiries – Pregnancy Risk Assessment Monitoring System, United States, 2021 / L. Kipling et al. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2024. Vol. 73 (17). P. 393–398. DOI: 10.15585/mmwr.mm7317a2.

84. Cigarette smoking and alcohol-related liver disease / H. M. Lin et al. *Liver Res*. 2024. Vol. 8 (4). P. 237–245. DOI: 10.1016/j.livres.2024.12.002.

85. Nicotine Exerts Cytotoxic Effects in a Panel of Healthy Cell Lines and Strong Irritating Potential on Blood Vessels / D. Chioran et al. *Int J Environ Res Public Health*. 2022. Vol. 19 (14). P. 8881. DOI: 10.3390/ijerph19148881.

86. Horinouchi T., Mazaki Y., Miwa S. Mechanism of cytotoxicity induced by the cigarette smoke extract (CSE) of heated tobacco products in vascular smooth muscle cells: A comparative study of the cytotoxic effects of CSE and the ferroptosis inducer, erastin. *J Pharmacol Sci*. 2024. Vol. 154 (2). P. 86–96. DOI: 10.1016/j.jphs.2023.12.010.

87. Prenatal Secondhand Smoke Exposure: Correlation Between Nicotine in Umbilical Cord Blood and Neonatal Anthropometry / M. Ramadani et al. *Osong Public Health Res Perspect*. 2019. Vol. 10 (4). P. 234–239. DOI: 10.24171/j.phrp.2019.10.4.06.

88. Impact of Maternal Smoking on Obstetric and Neonatal Outcomes in Twin Pregnancies: A Narrative Review / C. Julia-Burches et al. *J Clin Med*. 2024. Vol. 13 (23). P. 7329. DOI: 10.3390/jcm13237329.
89. Alterations of Mitochondrial Network by Cigarette Smoking and E-Cigarette Vaping / M. Kanithi et al. *Cells*. 2022. Vol. 11 (10). P. 1688. DOI: 10.3390/cells11101688.
90. Influence of Second-Hand Smoke and Prenatal Tobacco Smoke Exposure on Biomarkers, Genetics and Physiological Processes in Children-An Overview in Research Insights of the Last Few Years / M. Braun et al. *Int J Environ Res Public Health*. 2020. Vol. 17 (9). P. 3212. DOI: 10.3390/ijerph17093212.
91. Wells A. C., Lotfipour S. Prenatal nicotine exposure during pregnancy results in adverse neurodevelopmental alterations and neurobehavioral deficits. *Adv Drug Alcohol Res*. 2023. Vol. 3. P. 11628. DOI: 10.3389/adar.2023.11628.
92. Marcelle E. T., Oliva M. T., Hinshaw S. P. Gestational Smoking and Hypertension as Predictors of Working Memory Functioning in Childhood Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Front Psychol*. 2020. Vol. 11. P. 1950. DOI: 10.3389/fpsyg.2020.01950.
93. Association of maternal snuff use and smoking with Sudden Infant Death Syndrome: a national register study / A. Gunnerbeck et al. *Pediatr Res*. 2023. Vol. 94 (2). P. 811–819. DOI: 10.1038/s41390-022-02463-4.
94. Potential pathways by which maternal second-hand smoke exposure during pregnancy causes full-term low birth weight / Z. Niu et al. *Sci Rep*. 2016. Vol. 6. P. 24987. DOI: 10.1038/srep24987.
95. Micro-CT and histological investigation of the spatial pattern of feto-placental vascular density / R. Aughwane et al. *Placenta*. 2019. 88. P. 36–43. DOI: 10.1016/j.placenta.2019.09.014.
96. Abnormalities of placental development and function are associated with the different fetal growth patterns of hypoplastic left heart syndrome and transposition of the great arteries / J. Courtney et al. *Placenta*. 2020. Vol. 101. P. 57–65. DOI: 10.1016/j.placenta.2020.09.007.

97. Molecular regulators of defective placental and cardiovascular development in fetal growth restriction / A. Umapathy et al. *Clin Sci (Lond)*. 2024. Vol. 138 (13). P. 761–775. DOI: 10.1042/CS20220428.

98. Maslen C. L. Recent Advances in Placenta-Heart Interactions. *Front Physiol*. 2018. Vol. 9. P. 735. DOI: 10.3389/fphys.2018.00735.

99. Congenital Heart Diseases and Neurodevelopmental Disorders: New Insights Through the DOHaD Hypothesis / M. Demonceaux et al. *JACC Basic Transl Sci*. 2025. V. 23. P. 101251. doi: 10.1016/j.jacbts.2025.01.022.

100. Preeclampsia-Pathophysiology and Clinical Presentations: JACC State-of-the-Art Review / C. W. Ives et al. *J Am Coll Cardiol*. 2020. Vol. 76 (14). P. 1690–1702. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.08.014.

101. Prenatal factor for childhood blood pressure mediated by intrauterine and or childhood growth / X. Wen et al. *Paediatrics*. 2011. Vol. 127 (3). P. e713–e721. DOI: 10.1542/peds.2010-2000.

102. Effect of maternal smoking during pregnancy on child blood pressure in a European cohort / E. Parada-Ricart et al. *Sci Rep*. 2022. Vol. 12 (1). P. 17308. DOI: 10.1038/s41598-022-21337-7.

103. Maternal smoking during pregnancy links to childhood blood pressure through birth weight and body mass index: NHANES 1999-2018 / S. Li et al. *J Hum Hypertens*. 2024. Vol. 38 (2). P. 134–139. DOI: 10.1038/s41371-023-00865-3.

104. Bakker H., Jaddoe V. W. Cardiovascular and metabolic influences of fetal smoke exposure. *Eur J Epidemiol*. 2011. Vol. 26 (10). P. 763–770. DOI: 10.1007/s10654-011-9621-2.

105. Parental smoking and vascular damage in young adult offspring: is early life exposure critical? The atherosclerosis risk in young adults study / C. C. Geerts et al. *Arterioscler Thromb Vasc Boil*. 2008. Vol. 28 (12). P. 2296–2302. DOI: 10.1161/ATVBAHA.108.173229.

106. Maternal smoking in pregnancy is associated with cholesterol development in the offspring: A 27-years follow-up study / V. W. V. Jaddoe et al. *Atherosclerosis*. 2008. Vol. 196 (1). P. 42–48. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2007.01.032.

107. Maternal smoking during pregnancy and risk factors for cardiovascular disease in adulthood / B. L. Horta et al. *Atherosclerosis*. 2011. Vol. 219 (2). P. 815–820. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.08.018.

108. Hartel T. C., Oelofse A., De Smidt J. J. A. Vascular Effects, Potential Pathways and Mediators of Fetal Exposure to Alcohol and Cigarette Smoking during Pregnancy: A Narrative Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2023. Vol. 20 (14). P. 6398. DOI: 10.3390/ijerph20146398.

109. Oulerich Z., Sferruzzi-Perri A. N. Early-life exposures and long-term health: adverse gestational environments and the programming of offspring renal and vascular disease. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2024. Vol. 327 (1). P. F21–F36. DOI: 10.1152/ajprenal.00383.2023.

110. Popham K., Kandasamy Y. The impact of smoking and nicotine exposure during pregnancy on fetal nephrogenesis: a systematic review. *Journal of Developmental Origins of Health and Disease*. 2023. Vol. 14 (5). P. 559–569. DOI: 10.1017/S2040174423000302.

111. Cigarette Smoke Causes Changes in Liver and Spleen of Mice Newborn Exposed During Pregnancy / Diniz M. F. et al. *J Cytol Histol*. 2013. Vol. 4. P. 168. DOI: 10.4172/2157-7099.1000168.

112. Lisboa P. C., de Oliveira E., de Moura E. G. Obesity and endocrine dysfunction programmed by maternal smoking in pregnancy and lactation. *Front. Physiol*. 2012. Vol. 3. P. 437. DOI: 10.3389/fphys.2012.00437.

113. Maternal High Fat Diet Consumption Exaggerates Metabolic Disorders in Mice With Cigarette-Smoking Induced Intrauterine Undernutrition / T. Huang et al. *Front Nutr*. 2021. Vol. 8. P. 638576. DOI: 10.3389/fnut.2021.638576.

114. Smoking and diabetes interplay: A comprehensive review and joint statement / V. Durlach et al. *Diabetes Metab*. 2022. Vol. 48 (6). P. 101370. DOI: 10.1016/j.diabet.2022.101370.

115. Intrauterine exposure to cigarette smoke is associated with increased ghrelin concentrations in adulthood / G. Paslakis et al. *Neuroendocrinology*. 2014. Vol. 99. P. 123–129. DOI: 10.1159/000363325.

116. Association of serum leptin and ghrelin levels with smoking status on body weight: a systematic review and meta-analysis / N. Shaheen et al. *Front Psychiatry*. 2023. Vol. 14. P. 1296764. DOI: 10.3389/fpsy.2023.1296764.

117. Early life exposure to secondhand tobacco smoke and eating behaviors at age 12 years / N. Mourino et al. *Environ Health*. 2024. Vol. 23 (1). P. 37. DOI: 10.1186/s12940-024-01076-0.

118. The effects of smoking on steroid metabolism and fetal programming / M. Duskova et al. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2014. Vol. 139. P. 138–143. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2013.05.003.

119. The Effect of Cigarette Smoking during Pregnancy on Endocrine Pancreatic Function and Fetal Growth: A Pilot Study / F. Lockhart et al. *Front Public Health*. 2017. Vol. 5. P. 314. DOI: 10.3389/fpubh.2017.00314.

120. Transgenerational effects of maternal exposure to nicotine on structures of pituitary-gonadal axis of rats / G. S. Souza et al. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2023. Vol. 468. P. 116525. DOI: 10.1016/j.taap.2023.116525.

121. Maternal smoking and high BMI disrupt thyroid gland development / P. Filis et al. *BMC Med*. 2018. Vol. 16 (1). P. 194. DOI: 10.1186/s12916-018-1183-7.

122. Prenatal Effects of Nicotine on Obesity Risks: A Narrative Review / O. White et al. *Int J Environ Res Public Health*. 2022. Vol. 19 (15). P. 9477. DOI: 10.3390/ijerph19159477.

123. Page L., Younge N., Freemark M. Hormonal Determinants of Growth and Weight Gain in the Human Fetus and Preterm Infant. *Nutrients*. 2023. Vol. 15 (18). P. 4041. DOI: 10.3390/nu15184041.

124. Effects of prenatal exposure to cigarettes on anthropometrics, energy intake, energy expenditure, and screen time in children / J. D. Cameron et al. *Physiol Behav*. 2018. Vol. 194. P. 394–400. DOI: 10.1016/j.physbeh.2018.06.020.

125. Dipyrindamole: a drug with unrecognized antioxidant activity / M. Ciacciarelli et al. *Curr Top Med Chem*. 2015. Vol. 9 (15). P. 822–829. DOI: 10.2174/1568026615666150220111942.

126. Antithrombotic therapy for improving maternal or infant health outcomes in women considered at risk of placental dysfunction / J. M. Dodd et al. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013. Vol. 2013 (7). P. CD006780. DOI: 10.1002/14651858.CD006780.pub3.

127. Al-Dhuayan I. S. Biomedical role of L-carnitine in several organ systems, cellular tissues, and COVID-19. *Braz J Biol*. 2023. Vol. 82. P. e267633. DOI: 10.1590/1519-6984.267633.

128. Принципи метаболіто-тропної терапії у педіатричній практиці. Клініко-фармакологічна характеристика сучасних метаболіто-тропних засобів (частина 1) / І. Бєленічев та ін. *Фітотерапія. Часопис*. 2022. № 3. С. 27–48. DOI: 10.33617/2522-9680-2022-3-27.

129. Female Fertility and the Nutritional Approach: The Most Essential Aspects / K. Skoracka et al. *Advances in nutrition*. 2021. Vol. 12 (6). P. 2372–2386. <https://doi.org/10.1093/advances/nmab068>.

130. The Importance of Natural Antioxidants in Female Reproduction / J. Vaskova et al. *Antioxidants*. 2023. Vol. 12 (4). P. 907. <https://doi.org/10.3390/antiox12040907>.

131. Significance of l-carnitine for human health / M. M. Adeva-Andany et al. *IUBMB Life*. 2017. Vol. 69 (8). P. 578–594. DOI: 10.1002/iub.1646.

132. Usefulness of Carnitine Supplementation for the Complications of Liver Cirrhosis / T. Hanai et al. *Nutrients*. 2020. Vol. 12 (7). P. 1915. DOI: 10.3390/nu12071915.

133. Yamashita M., Markert U. R. Overview of Drug Transporters in Human Placenta. *International journal of molecular sciences*. 2021. V. 22 (23). P. 13149. <https://doi.org/10.3390/ijms222313149>.

134. Dallmann A., Liu X. I., Burckart G. J., van den Anker J. Drug Transporters Expressed in the Human Placenta and Models for Studying Maternal-Fetal Drug Transfer. *Journal of clinical pharmacology*. 2019. Vol. 59 (1). P. S70–S81. <https://doi.org/10.1002/jcph.1491>.

135. Relationship between carnitine, fatty acids and insulin resistance / A. Lohninger et al. *Gynakol Geburtshilfliche Rundsch*. 2009. Vol. 49 (4). P. 230-235. DOI: 10.1159/000301075.

136. Carnitine Deficiency and Pregnancy / A. de Bruyn et al. *Case Rep Obstet Gynecol.* 2015. Vol. 2015. P. 101468. DOI: 10.1155/2015/101468.

137. The effects of L-carnitine supplementation on indicators of inflammation and oxidative stress: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / H. Fathizadeh et al. *J Diabetes Metab Disord.* 2020. Vol. 19 (2). P. 1879–1894. DOI: 10.1007/s40200-020-00627-9.

138. Effect of L-carnitine supplementation on endurance exercise in normobaric/normoxic and hypobaric/hypoxic conditions / U. Panjwani et al. *Wilderness Environ Med.* 2007. Vol. 18 (3). P. 169–176. DOI: 10.1580/PR45-05.1.

139. L-carnitine – metabolic functions and meaning in humans life / J. Pekala et al. *Curr Drug Metab.* 2011. Vol. 12 (7). P. 667-678. DOI: 10.2174/138920011796504536.

140. Dynamic Metabolic Signatures of Choline and Carnitine across Healthy Pregnancy and in Cord Blood: Association with Maternal Dietary Protein / M. Shanmuganathan et al. *J Nutr.* 2023. Vol. 153 (4). P. 999–1007. DOI: 10.1016/j.tjnut.2023.02.013.

141. Application of Eight Machine Learning Algorithms in the Establishment of Infertility and Pregnancy Diagnostic Models: A Comprehensive Analysis of Amino Acid and Carnitine Metabolism / R. Zhang et al. *Metabolites.* 2024. Vol. 14 (9). P. 492. DOI: 10.3390/metabo14090492.

142. The significant role of carnitine and fatty acids during pregnancy, lactation and perinatal period. Nutritional support in specific groups of pregnant women / P. D. Manta-Vogli et al. *Clin Nutr.* 2020. Vol. 39 (8). P. 2337–2346. DOI: 10.1016/j.clnu.2019.10.025.

143. Parrettini S., Caroli A., Torlone E. Nutrition and Metabolic Adaptations in Physiological and Complicated Pregnancy: Focus on Obesity and Gestational Diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020. Vol. 11. P. 611929. DOI: 10.3389/fendo.2020.611929.

144. Chakraborty S. et al. Conjugated bile acids are nutritionally re-programmable antihypertensive metabolites. *J Hypertens.* 2023. Vol. 41 (6). P. 979–994. DOI: 10.1097/HJH.0000000000003423.

145. The impact of obesity-associated glycine deficiency on the elimination of endogenous and exogenous metabolites via the glycine conjugation pathway / H. C. Tan et al. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024. Vol. 15. P. 1343738. DOI: 10.3389/fendo.2024.1343738.

146. de Paz-Lugo P., Lupianez JA, Melendez-Hevia E. High glycine concentration increases collagen synthesis by articular chondrocytes in vitro: acute glycine deficiency could be an important cause of osteoarthritis. *Amino Acids*. 2018. Vol. 50 (10). P. 1357–1365. DOI: 10.1007/s00726-018-2611-x.

147. Glycine Metabolism and Its Alterations in Obesity and Metabolic Diseases / A. Alves et al. *Nutrients*. 2019. Vol. 11 (6). P. 1356. DOI: 10.3390/nu11061356.

148. Quantitative analysis of glycine related metabolic pathways for one-carbon synthetic biology / Y. Hong et al. *Curr Opin Biotechnol*. 2020. Vol. 64. P. 70–78. DOI: 10.1016/j.copbio.2019.10.001.

149. The Exploration of Fetal Growth Restriction Based on Metabolomics: A Systematic Review / M. Yao et al. *Metabolites*. 2022. Vol. 12 (9). P. 860. DOI: 10.3390/metabo12090860.

150. Multifarious Beneficial Effect of Nonessential Amino Acid, Glycine: A Review / M. A. Razak et al. *Oxid Med Cell Longev*. 2017. Vol. 2017. P. 1716701. DOI: 10.1155/2017/1716701.

151. Glycine: The Smallest Anti-Inflammatory Micronutrient / K. A. Aguayo-Ceron et al. *Int J Mol Sci*. 2023. Vol. 24 (14). P. 11236. DOI: 10.3390/ijms241411236.

152. Glycine, a Dispensable Amino Acid, Is Conditionally Indispensable in Late Stages of Human Pregnancy / B. F. Rasmussen et al. *J Nutr*. 2021. Vol. 151 (2). P. 361–369. DOI: 10.1093/jn/nxaa263.

153. Glycine reduces platelet aggregation / P. Schemmer et al. *Amino Acids*. 2013. Vol. 44 (3). P. 925–931. DOI: 10.1007/s00726-012-1422-8.

154. Glycine conjugation: importance in metabolism, the role of glycine N-acyltransferase, and factors that influence interindividual variation / C. P. Badenhorst et al. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2013. Vol. 9 (9). P. 1139–1153. DOI: 10.1517/17425255.2013.796929.

155. Glycine protects cardiomyocytes against lethal reoxygenation injury by inhibiting mitochondrial permeability transition / M. Ruiz-Meana et al. *Journal of Physiology*. 2004. Vol. 558 (3). P. 873–882. DOI: 10.1113/jphysiol.2004.068320.

156. Glycine attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury by inhibiting myocardial apoptosis in rats / X. Zhong et al. *Journal of Biomedical Research*. 2012. Vol. 26 (5). P. 346–354. DOI: 10.7555/jbr.26.20110124.

157. Glycine restores glutathione and protects against oxidative stress in vascular tissue from sucrose-fed rats / A. Ruiz-Ramirez et al. *Clin Sci (Lond)*. 2014. Vol. 126 (1). P. 19–29. DOI: 10.1042/CS20130164.

158. Exploring the Role of Glycine Metabolism in Coronary Artery Disease: Insights from Human Genetics and Mouse Models / S. Biswas et al. *Nutrients*. 2025. Vol. 17 (1). P. 198. DOI: 10.3390/nu17010198.

159. Evaluation of a new formulation of epoprostenol sodium in Japanese patients with pulmonary arterial hypertension (EPITOME4) / Y. Tamura et al. *Adv Ther*. 2013. Vol. 30 (5). P. 459–471. DOI: 10.1007/s12325-013-0029-0.

160. Lord R. S. Long-term patterns of urinary pyroglutamic acid in healthy humans. *Physiol Rep*. 2016. Vol. 4 (4). P. e12706. DOI: 10.14814/phy2.12706.

161. Adaptive responses in uteroplacental metabolism and fetoplacental nutrient shuttling and sensing during placental insufficiency / H. M. Kyllö et al. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2023. Vol. 324 (6). P. E556–E568. DOI: 10.1152/ajpendo.00046.2023.

162. Fetal Oxygen and Glucose Consumption in Human Pregnancy Complicated by Fetal Growth Restriction / I. Cetin et al. *Hypertension*. 2020. Vol. 75 (3). P. 748–754. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13727.

163. The Influence of Tobacco Smoke on Protein and Metal Levels in the Serum of Women during Pregnancy / M. Wrzesniak et al. *PLoS One*. 2016. Vol. 11 (8). P. e0161342. DOI: 10.1371/journal.pone.0161342.

164. Chelslin F., Lodefalk M., Kruse R. Smoking during pregnancy is associated with the placental proteome. *Reprod Toxicol*. 2023. Vol. 119. P. 108409. DOI: 10.1016/j.reprotox.2023.108409.

165. Metabolomic identification of placental alterations in fetal growth restriction / R. O. Bahado-Singh et al. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022. Vol. 35 (3). P. 447–456. DOI: 10.1080/14767058.2020.1722632.

166. A review of the amino acid metabolism in placental function response to fetal loss and low birth weight in pigs / Tan C. et al. *J Anim Sci Biotechnol.* 2022. Vol. 13 (1). P. 28. DOI: 10.1186/s40104-022-00676-5.

167. Preventive Role of L-Carnitine and Balanced Diet in Alzheimer's Disease / A. Kepka et al. *Nutrients.* 2020. Vol. 12 (7). P. 1987. DOI: 10.3390/nu12071987.

168. The Chronic Intermittent Form of Isovaleric Acidemia With Staphylococcal Scalded Skin Syndrome: A Case Report and Literature Review / D. Zamanfar et al. *Journal of Pediatrics Review.* 2020. Vol. 8 (3). P. 181–188. <http://dx.doi.org/10.32598/jpr.8.3.48.2>.

169. Vockley J., Ensenauer R. Isovaleric acidemia: new aspects of genetic and phenotypic heterogeneity. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2006. Vol. 142C(2). P. 95–103. DOI: 10.1002/ajmg.c.30089.

170. Single amino acid supplementation in aminoacidopathies: a systematic review / van Vliet D. et al. *Orphanet J Rare Dis.* 2014. Vol. 9. P. 7. DOI: 10.1186/1750-1172-9-7.

171. Chinen Y. et al. Isovaleric acidemia: Therapeutic response to supplementation with glycine, L-carnitine, or both in combination and a 10-year follow-up case study. *Mol Genet Metab Rep.* 2017. Vol. 11. P. 2–5. DOI: 10.1016/j.ymgmr.2017.03.002.

172. Guide for the Care and Use of Laboratory Animals : Eighth Edition. National Research Council. Washington, DC: National Academies Press, 2011. 246 p. DOI: 10.17226/12910.

173. Фармацевтична композиція у вигляді сублінгвальних таблеток для профілактики негативного впливу на гормональний статус вагітних чинників різної етіології: пат. 143851 Україна. № u2020021113 ; заявл. 30.03.2020 ; опубл. 10.08.2020, Бюл. № 15. 6 с.

174. Патогенетичне обґрунтування застосування метаболічної терапії у пацієнтів з хронічною ішемічною хворобою серця / Є. Х. Заремба та ін. *Ліки України.* 2018. № 7. С. 46–50. [https://doi.org/10.37987/1997-9894.2018.7\(223\).199778](https://doi.org/10.37987/1997-9894.2018.7(223).199778).

175. Гладких Ф. В., Степанюк Н. Г. Експериментальне обґрунтування доцільності застосування вінборону з метою підвищення знеболювальної активності ібупрофену. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2016. № 3. С. 41–48. DOI: 10.14739/2409-2932.2016.3.77934.

176. Trimetazidine as a Performance-enhancing drug in heart failure with preserved ejection fraction (DoPING-HFpEF): rationale and design of a placebo-controlled cross-over intervention study / A. A. van de Bovenkamp et al. *Neth Heart J*. 2020. Vol. 28 (6). P. 312–319. DOI: 10.1007/s12471-020-01407-z.

177. Grajek S., Michalak M. The effect of trimetazidine added to pharmacological treatment on all-cause mortality in patients with systolic heart failure. *Cardiology*. 2015. Vol. 131 (1). P. 22–29. DOI: 10.1159/000375288.

178. Heart Failure and Drug Therapies: A Metabolic Review / F. Yu. *International journal of molecular sciences*. 2022. Vol. 23 (6). P. 2960. DOI: 10.3390/ijms23062960.

179. Trimetazidine Protects Cardiomyocytes Against Hypoxia/Reoxygenation Injury by Promoting AMP-activated Protein Kinase-dependent Autophagic Flux / Y. Zhong et al. *Journal of cardiovascular pharmacology*. 2017. Vol. 69 (6). P. 389–397. DOI: 10.1097/FJC.0000000000000487.

180. Trimetazidine Protects against Hypoxia/Reoxygenation Injury in Cardiomyocytes by Modulating *miR-125b-5p/ATG4D* Axis / Y. Chen et al. *Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents*. 2023. Vol. 37 (8). P. 4427–4442. DOI: 10.23812/j.biol.regul.homeost.agents.20233708.434.

181. Li H., Liu N. N., Peng Z. G. Effect of bicyclol on blood biomarkers of NAFLD: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2020. Vol. 10 (12). P. e039700. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-039700.

182. Therapeutic potential of bicyclol in liver diseases: Lessons from a synthetic drug based on herbal derivative in traditional Chinese medicine / T. Zhao et al. *Int Immunopharmacol*. 2021. Vol. 91. P. 107308. DOI: 10.1016/j.intimp.2020.107308.

183. Wang Y. Bicyclol for the treatment of drug-induced liver injury: a propensity score matching analysis using a nationwide inpatient database. *J Int Med Res*. 2021. Vol. 49 (4). P. 3000605211005945. DOI: 10.1177/03000605211005945.

184. Histological improvement in chronic hepatitis B patients treated with bicyclol: real world experience / X. Chi et al. *BMC Gastroenterol.* 2019. Vol. 19 (1). P. 88. DOI: 10.1186/s12876-019-1005-1.

185. Bicyclol Attenuates Acute Liver Injury by Activating Autophagy, Anti-Oxidative and Anti-Inflammatory Capabilities in Mice / Zhao T. M. et al. *Front Pharmacol.* 2020. Vol. 11. P. 463. DOI: 10.3389/fphar.2020.00463.

186. Regulating Nrf2-GPx4 axis by bicyclol can prevent ferroptosis in carbon tetrachloride-induced acute liver injury in mice / T. Zhao et al. *Cell Death Discov.* 2022. Vol. 8 (1). P. 380. DOI: 10.1038/s41420-022-01173-4.

187. Novel Therapies for the Treatment of Drug-Induced Liver Injury: A Systematic Review / M. S. Benic et al. *Front Pharmacol.* 2022. Vol. 12. P. 785790. DOI: 10.3389/fphar.2021.785790.

188. Печеряга С. В. Профілактика та лікування первинної плацентарної дисфункції при аномальному розміщенні плідного яйця в матці : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.01. Чернівці, 2016. 180 с.

189. Нові можливості в комплексній терапії плацентарної дисфункції / А. А. Суханова та ін. *Жіночий лікар.* 2020. № 2 (88). С. 30-35. http://synergia-pharm.com.ua/wp-content/uploads/2021/05/women_journal-1.pdf.

190. Сергієнко Л. Ю. Соціально-емоційний стрес матерів на ранніх етапах вагітності як причина ендокринопатій та порушень у гормонально залежних системах нащадків (експериментальне дослідження) : дис. ... д-р мед. наук : 14.01.14. Харків, 2013. 318 с.

191. Експериментальне вивчення нових адаптогенних засобів : методичні рекомендації / Л. В. Яковлева та ін.; Державний фармакологічний центр МОЗ України. К., 2009. 38 с.

192. Крижна С. І., Березнякова А. І. Спосіб фармакокорекції гемічної гіпоксії: пат. 106738 Україна. № а201110255 ; заявл. 22.08.2011; опубл. 10.10.2014, Бюл. № 19. 5 с.

193. Pomegranate peel extract ameliorates liver fibrosis induced by carbon tetrachloride in rats through suppressing p38MAPK/Nrf2 pathway / X. Wei et al. *Journal of Functional Foods*. 2020. Vol. 65. P. 103712. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2019.103712>.

194. Доклінічні дослідження лікарських засобів : метод. рек. / за ред. О. В. Стефанова. Київ : Авіценна, 2001. 528 с.

195. Indicators of Bioelectrical Activity of the Rat Heart After Prenatal Hypoxia and Pharmacological Correction / O. Popazova et al. *Innovative Biosystems and Bioengineering*. 2023. Vol. 6, № 3-4. P. 148–160. DOI: 10.20535/ibb.2022.6.3-4.268504.

196. Керімова Г. Ф., Рибак В. А. Експериментальне визначення ефективної дози (ЕД₅₀) сухих екстрактів листя та кореневищ *Iris Hungarica* з потенційними анаболічними властивостями. *Фітотерапія. Часопис*. 2020. № 3. С. 33–39. DOI: 10.33617/2522-9680-2020-3-33.

197. Effects of the administration of a catalase inhibitor into the fourth cerebral ventricle on cardiovascular responses in spontaneously hypertensive rats exposed to sidestream cigarette smoke / V. E. et al. Valenti. *Clinics*. 2013. Vol. 68 (6). P. 851–857. DOI: 10.6061/clinics/2013(06)21.

198. Спосіб моделювання фетоплацентарної недостатності за умов пасивного тютюнопаління вагітних: пат. 124864 Україна. № u201711019 ; заявл. 10.11.2017 ; опубл. 25.04.2018, Бюл. № 8. 9 с.

199. Exposure to unmethylated CpG oligonucleotides disrupts blood pressure circadian rhythms and placental clock gene network in pregnant rats / J. L. Bradshaw et al. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2023. Vol. 325 (2). P. H323-H337. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00154.2023>.

200. Estrous cycle dependent expression of oxycodone conditioned reward in rats / J.A. Babb et al. *Sci Rep*. 2023. Vol. 13 (1). P. 13946. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-40971-3>.

201. Studies on the induction of pregnancy and the number of fetuses during pregnancy in rats / S. H. Choi et al. *Journal of Animal Reproduction and Biotechnology*. 2020. Vol. 35 (3). P. 232–238. <https://doi.org/10.12750/JARB.35.3.232>.

202. Suvarna S. K., Layton C. H., Bancroft J. D. *Bancroft's Theory and Practice of Histological Techniques*. 8th ed. New York; 2019. 557 p. DOI: 10.1016/c2015-0-00143-5.

203. Dey P. *Basic and Advanced Laboratory Techniques in Histopathology and Cytology*. Second Edition. Singapore : Springer Nature, 2022. 340 p. <https://doi.org/10.1007/978-981-19-6616-3>.

204. Компанець І. В., Остапченко Л. І. Дослідження мембранних білків та ліпідів : навч. посіб. Київ, 2013. 159 с.

205. Rashad W. A., Saadawy S. F., Refaay N. E. Mitigating effect of L-carnitine against atrazine-induced hepatotoxicity: histopathological and biochemical analyses in albino rats. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2023. Vol. 30 (8). P. 22034-22045. DOI: 10.1007/s11356-022-23568-7.

206. Graham J. M. Homogenization of Mammalian tissues. *Scientific World Journal*. 2002. Vol. 2. P. 1626–1629. DOI: 10.1100/tsw.2002.849.

207. Inchiosa M. A. Direct biuret determination of total protein in tissue homogenates. *J Lab Clin Med*. 1964. Vol. 63. P. 319–324.

208. Doig K., Zhang B. A Methodical Approach to Interpreting the Red Blood Cell Parameters of the Complete Blood Count. *American Society for Clinical Laboratory Science*. 2017. V. 30 (3). P. 173–185. <https://doi.org/10.29074/ascls.30.3.173>.

209. Corongiu F. P., Banni S., Dessi M. A. Conjugated dienes detected in tissue lipid extracts by second derivative spectrophotometry. *Free Radic Biol Med*. 1989. Vol. 7 (2). P. 183-186. DOI: 10.1016/0891-5849(89)90012-9.

210. Recknagel R. O., Ghoshal A. K. Lipoperoxidation as a vector in carbon tetrachloride hepatotoxicity. *Lab Invest*. 1966. Vol. 15 (1). P. 132–148.

211. Ohkawa H., Ohishi N., Yagi K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Anal Biochem*. 1979. Vol. 95 (2). P. 351–358. DOI: 10.1016/0003-2697(79)90738-3.

212. Chen Y. L. Antioxidative status of patients with alcoholic liver disease in southeastern Taiwan. *World J Gastroenterol*. 2011. Vol. 17 (8). P. 1063–1070. DOI: 10.3748/wjg.v17.i8.1063.

213. Interpretation of the thiobarbituric acid reactivity of rat liver and brain homogenates in the presence of ferric ion and ethylenediaminetetraacetic acid / K. Kikugawa et al. *Anal Biochem.* 1992. Vol. 202 (2). P. 249–255. DOI: 10.1016/0003-2697(92)90102-d.

214. Anderson M. E. Determination of glutathione and glutathione disulfide in biological samples. *Methods Enzymol.* 1985. Vol. 113. P. 548–555. DOI: 10.1016/s0076-6879(85)13073-9.

215. Akerboom T. P., Sies H. Assay of glutathione, glutathione disulfide, and glutathione mixed disulfides in biological samples. *Methods Enzymol.* 1981. Vol. 77. P. 373-382. DOI: 10.1016/s0076-6879(81)77050-2.

216. Identification of liver proteins and their roles associated with carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity / L. L. Wong et al. *Hum Exp Toxicol.* 2011. Vol. 30 (9). P. 1369–1381. DOI: 10.1177/09603271110391388.

217. Marklund S., Marklund G. Involvement of the superoxide anion radical in the autoxidation of pyrogallol and a convenient assay for superoxide dismutase. *Eur J Biochem.* 1974. Vol. 47 (3). P. 469-474. DOI: 10.1111/j.1432-1033.1974.tb03714.x.

218. Nilotinib counteracts thioacetamide-induced hepatic oxidative stress and attenuates liver fibrosis progression / M. E. Shaker et al. *Fundam Clin Pharmacol.* 2011. Vol. 25 (2). P. 248–257. DOI: 10.1111/j.1472-8206.2010.00824.x.

219. Hadwan M. H. Simple spectrophotometric assay for measuring catalase activity in biological tissues. *BMC Biochem.* 2018. Vol. 19 (1). P. 7. DOI: 10.1186/s12858-018-0097-5.

220. Prophylactic role of olive fruit extract against cigarette smoke-induced oxidative stress in Sprague-Dawley rats / U. Tariq et al. *Cell Stress Chaperones.* 2022. Vol. 27 (5). P. 545–560. DOI: 10.1007/s12192-022-01291-z.

221. Aebi H. Catalase in vitro. *Methods Enzymol.* 1984. Vol. 2. P. 121–126. DOI: 10.1016/S0076-6879(84)05016-3.

222. Protective effects of *Mentha piperita* L. leaf essential oil against CCl₄ induced hepatic oxidative damage and renal failure in rats / K. Bellassoued et al. *Lipids Health Dis.* 2018. Vol. 17 (1). P. 9. DOI: 10.1186/s12944-017-0645-9.

223. Mitchell P. J. Experimental design and statistical analysis for pharmacology and the biomedical sciences. 1st ed. Chichester : Wiley-Blackwell, 2022. 256 p.

224. Атраментова Л. О., Утевська О. М. Статистичні методи в біології : підручник. Х. : ХНУ імені В. Н. Каразіна, 2007. 288 с.

225. Salyha N., Oliynyk I. Hypoxia modeling techniques: A review. *Heliyon*. 2023. Vol. 9 (2). P. e13238. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e13238>.

226. Khatun F., Aizu Y., Nishidate I. Transcutaneous monitoring of hemoglobin derivatives during methemoglobinemia in rats using spectral diffuse reflectance. *Journal of Biomedical Optics*. 2021. Vol. 26 (3). P. 033708.

227. Maltepe E., Saugstad O. Oxygen in Health and Disease: Regulation of Oxygen Homeostasis-Clinical Implications. *Pediatric Research*. 2009. Vol. 65 (3). P. 261–268. DOI: 10.1203/PDR.0b013e31818fc83f.

228. Маньковська І. М., Серебровська Т. В. Мітохондрії як мішень інтервальної гіпоксії. *Фізіологічний журнал*. 2014. Т. 60, № 6. С. 75–87. DOI: 10.15407/fz60.06.075.

229. Ugwu C. E., Suru S. M. Medicinal plants with hepatoprotective potentials against carbon tetrachloride-induced toxicity: a review. *Egypt Liver Journal*. 2021. Vol. 11. P. 88. <https://doi.org/10.1186/s43066-021-00161-0>.

230. Animal and Organoid Models of Liver Fibrosis / Y. L. Bao et al. *Front Physiol*. 2021. Vol. 12. P. 666138. DOI: 10.3389/fphys.2021.666138.

231. Inducing Acute Liver Injury in Rats via Carbon Tetrachloride (CCl₄) Exposure Through an Orogastric Tube / D. Frank et al. *J Vis Exp*. 2020. Vol. 158. P. 10.3791/60695. DOI: 10.3791/60695.

232. Hepatoprotective effects of *Tagetes lucida* root extract in carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity in Wistar albino rats through amelioration of oxidative stress / S. A. El-Newary et al. *Pharm Biol*. 2021. Vol. 59 (1). P. 986–997. DOI: 10.1080/13880209.2021.1949024.

233. Hepatoprotective activity of *Sonchus asper* against carbon tetrachloride-induced injuries in male rats: a randomized controlled trial / R. A. Khan et al. *BMC Complement Altern Med*. 2012. Vol. 12. P. 90. DOI: 10.1186/1472-6882-12-90.

234. $5\alpha,6\alpha$ -Epoxyphytosterols and $5\alpha,6\alpha$ -Epoxycholesterol Increase Oxidative Stress in Rats on Low-Cholesterol Diet / T. Wielkoszynski et al. *Oxid Med Cell Longev*. 2019. Vol. 2019. P. 1983975. DOI: 10.1155/2019/1983975.

235. Reduced Liver Lipid Peroxidation in Subcellular Fractions Is Associated with a Hypometabolic State in Rats with Portacaval Anastomosis / O. Vazquez-Martinez et al. *Oxid Med Cell Longev*. 2019. Vol. 2019. P. 4565238. DOI: 10.1155/2019/4565238.

236. Puerarin attenuates carbon tetrachloride-induced liver oxidative stress and hyperlipidaemia in mouse by JNK/c-Jun/CYP7A1 pathway / J. Q. Ma et al. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2014. Vol. 115 (5). P. 389-395. DOI: 10.1111/bcpt.12245.

237. Curative Effect of Spondias mombin L. against Carbon Tetrachloride-Induced Liver Damage in Rat / A. Boni et al. *Pharmacology & Pharmacy*. 2024. Vol. 15. P. 478-489. DOI: 10.4236/pp.2024.1512026.

238. Anthocyanins Protect Hepatocytes against CCl_4 -Induced Acute Liver Injury in Rats by Inhibiting Pro-inflammatory mediators, Polyamine Catabolism, Lipocalin-2, and Excessive Proliferation of Kupffer Cells / D. Popovic et al. *Antioxidants (Basel)*. 2019. Vol. 8 (10). P. 451. DOI: 10.3390/antiox8100451.

239. Catala A., Diaz M. Editorial: Impact of Lipid Peroxidation on the Physiology and Pathophysiology of Cell Membranes. *Front Physiol*. 2016. Vol. 7. P. 423. DOI: 10.3389/fphys.2016.00423.

240. Amelioration of CCl_4 -induced oxidative stress and hepatotoxicity by *Ganoderma lucidum* in long evans rats / F. T. Johra et al. *Sci Rep*. 2023. Vol. 13 (1). P. 9909. DOI: 10.1038/s41598-023-35228-y.

241. Potential Hepatoprotective Effects of Allicin on Carbon Tetrachloride-Induced Acute Liver Injury in Mice by Inhibiting Oxidative Stress, Inflammation, and Apoptosis / Q. Gong et al. *Toxics*. 2024. Vol. 12 (5). P. 328. DOI: 10.3390/toxics12050328.

242. The role of ferroptosis mediated by Bmal1/Nrf2 in nicotine-induced injury of BTB integrity / Z. Zhang et al. *Free Radic Biol Med*. 2023. Vol. 200. P. 26–35. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2023.02.024.

243. Erhirhie E. O., Ihekwereme C. P., Ilodigwe E. E. Advances in acute toxicity testing: strengths, weaknesses and regulatory acceptance. *Interdiscip Toxicol.* 2018. Vol. 11 (1). P. 5–12. DOI: 10.2478/intox-2018-0001.

244. Loomis T. A., Hayes A. W. Clinical Toxicology. *Loomis's Essentials of Toxicology.* 4th Edition. Cambridge: Academic Press, 1996. P. 208–245. <https://doi.org/10.1016/B978-012455625-6/50014-3>.

245. Determination of Methemoglobin in Hemoglobin Submicron Particles Using NMR Relaxometry / W. Kaewprayoon et al. *International Journal of Molecular Sciences.* 2020. Vol. 21 (23). P. 8978. DOI: 10.3390/ijms21238978.

246. Лановенко І. І., Гащук Г. П. Реактивність і взаємодія глутатіону еритроцитів і кисневотранспортної функції крові при гемічній гіпоксії гемолітичного генезу. *Доповіді Національної академії наук України.* 2022. № 4. С. 106–114. DOI: 10.15407/dopovidi2022.04.106.

247. Implication of Oxidative Stress in Fetal Programming of Cardiovascular Disease / P. Rodríguez-Rodríguez et al. *Frontiers in physiology.* 2018. Vol. 9. P. 602. DOI: 10.3389/fphys.2018.00602.

248. Gandoy-Fieiras N., Gonzalez-Juanatey J. R., Eiras S. Myocardium Metabolism in Physiological and Pathophysiological States: Implications of Epicardial Adipose Tissue and Potential Therapeutic Targets. *International journal of molecular sciences.* 2020. Vol. 21 (7). P. 2641. DOI: 10.3390/ijms21072641.

249. Chansaeng S., Boonchieng W., Naksen W. Secondhand smoke prevention through the perceptions of pregnant women with smoking family members: a Thailand study. *Int J Qual Stud Health Well-being.* 2024. Vol. 19 (1). P. 2326109. DOI: 10.1080/17482631.2024.2326109.

250. Prevalence and factors associated with second hand smoke exposure among a sample of pregnant women in Cairo, Egypt / E. R. Stevens et al. *BMC Womens Health.* 2024. Vol 24 (1). P. 145. DOI: 10.1186/s12905-023-02821-2.

251. Exposure to Tobacco, Environmental Tobacco Smoke and Nicotine in Pregnancy: A Pragmatic Overview of Reviews of Maternal and Child Outcomes, Effectiveness of Interventions and Barriers and Facilitators to Quitting / G. S. Gould et al.

Int J Environ Res Public Health. 2020. Vol. 17 (6). P. 2034. DOI: 10.3390/ijerph17062034.

252. Maternal tobacco exposure and health-related quality of life during pregnancy: a national-based study of pregnant women in China / W. Sun et al. *Health Qual Life Outcomes*. 2021. Vol. 19 (1). P. 152. DOI: 10.1186/s12955-021-01785-x.

253. The challenge of tobacco and nicotine use among women / P. C. R. P. Correa et al. *Revista da Associacao Medica Brasileira*. 2023. Vol. 69 (1). P. e2023S124. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.2023S124>.

254. Characterization of the adverse effects of nicotine on placental development: in vivo and in vitro studies / A. C. Holloway et al. *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism*. 2014. Vol. 306 (4). P. E443–E456. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00478.2013>.

255. Immunohistochemical expression of the nicotinic acetylcholine receptor (nAChR) subunits in the human placenta, and effects of cigarette smoking and preeclampsia / R. Machaalani et al. *Placenta*. 2018. Vol. 71. P. 16–23. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2018.09.008>.

256. Cigarette smoking during pregnancy regulates the expression of specific nicotinic acetylcholine receptor (nAChR) subunits in the human placenta / R. Machaalani et al. *Toxicology and applied pharmacology*. 2014. Vol. 276 (3). P. 204–212. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2014.02.015>.

257. Suter M. A., Aagaard K. M. The impact of tobacco chemicals and nicotine on placental development. *Prenatal diagnosis*. 2020. Vol. 40 (9). P. 1193–1200. <https://doi.org/10.1002/pd.5660>.

258. Fetus Exposure to Drugs and Chemicals: A Holistic Overview on the Assessment of Their Transport and Metabolism across the Human Placental Barrier / I. Kotta-Loizou et al. *Diseases*. V. 2024. Vol. 12 (6). P. 114. <https://doi.org/10.3390/diseases12060114>.

259. Determinants of maternal sex steroids during the first half of pregnancy / A. T. Toriola et al. *Obstetrics and gynecology*. 2011. Vol. 118 (5). P. 1029–1036. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3182342b7f>.

260. A Narrative Review on the Impact of Smoking on Female Fertility / V. D. Dhage et al. *Cureus*. 2024. Vol. 16 (4). P. e58389. DOI: 10.7759/cureus.58389.
261. Hormone concentrations throughout uncomplicated pregnancies: a longitudinal study / H. Schock et al. *BMC pregnancy and childbirth*. 2016. Vol. 16 (1). P. 146. <https://doi.org/10.1186/s12884-016-0937-5>.
262. Maternal and female fetal testosterone levels are associated with maternal age and gestational weight gain / T. K. Kallak et al. *European journal of endocrinology*. 2017. Vol. 177 (4). P. 379–388. <https://doi.org/10.1530/EJE-17-0207>.
263. Hamadneh S., Hamadneh J. Active and Passive Maternal Smoking During Pregnancy and Birth Outcomes: A Study From a Developing Country. *Annals of global health*. 2021. Vol. 87 (1). P. 122. <https://doi.org/10.5334/aogh.3384>.
264. Smoking Prevalence and Secondhand Smoke Exposure during Pregnancy and Postpartum-Establishing Risks to Health and Human Rights before Developing a Tailored Programme for Smoking Cessation / K. Frazer et al. *International journal of environmental research and public health*. 2020. Vol. 17 (6). P. 1838. <https://doi.org/10.3390/ijerph17061838>.
265. Davenport B. N., Wilson R. L., Jones H. N. Interventions for placental insufficiency and fetal growth restriction. *Placenta*. 2022 Vol. 125. P. 4–9. DOI: 10.1016/j.placenta.2022.03.127.
266. Wong M. K., Holloway A. C., Hardy D. B. Nicotine Directly Induces Endoplasmic Reticulum Stress Response in Rat Placental Trophoblast Giant Cells. *Toxicol Sci*. 2016. Vol. 151 (1). P. 23–34. DOI: 10.1093/toxsci/kfw019.
267. The interaction of ER stress and autophagy in trophoblasts: navigating pregnancy outcome / Y. Zheng et al. *Biol Reprod*. 2024. Vol. 111 (2). P. 292–311. DOI: 10.1093/biolre/ioae066.
268. Mediators Linking Maternal Weight to Birthweight and Neonatal Fat Mass in Healthy Pregnancies / O. Kristiansen et al. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021. Vol. 106 (7). P. 1977–1993. DOI: 10.1210/clinem/dgab166.

269. Using the Isolated Rat Placenta to Assess Fetoplacental Hemodynamics / K. L. Garner et al. *Front Toxicol.* 2022. Vol. 4. P. 814071. DOI: 10.3389/ftox.2022.814071.

270. Convergently evolved placental villi show multiscale structural adaptations to differential placental invasiveness / D. Laundon et al. *Biol Lett.* 2024. Vol. 20 (3). P. 20240016. DOI: 10.1098/rsbl.2024.0016.

271. Placental nitric oxide formation and endothelium-dependent vasodilation underlie pravastatin effects against angiogenic imbalance, hypertension in pregnancy and intrauterine growth restriction / Chimini J. S. et al. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2019. Vol. 124 (4). P. 385–393. DOI: 10.1111/bcpt.13149.

272. Chen Z. Y., Yao Y. A synergistic negative effect of gestational smoke-exposure and small litter size on rat placental efficiency, vascularisation and angiogenic factors mRNA expression. *PLoS One.* 2017. Vol. 12 (7). P. e0181348. DOI: 10.1371/journal.pone.0181348.

273. Diagnosis, Prevention, and Management of Fetal Growth Restriction (FGR) / P. Tsikouras et al. *J. Pers. Med.* 2024. Vol. 14. P. 698. <https://doi.org/10.3390/jpm14070698>.

274. Placental pathology is necessary to understand common pregnancy complications and achieve an improved taxonomy of obstetrical disease / R. W. Redline et al. *Am J Obstet Gynecol.* 2023. Vol. 228 (2). P. 187–202. DOI: 10.1016/j.ajog.2022.08.010.

275. Changes in the level of fetoplacental complex hormones in pregnant women with miscarriage / K. M. Lisova et al. *J Med Life.* 2021. Vol. 14 (4). P. 487–491. DOI: 10.25122/jml-2021-0089. PMID: 34621371; PMCID: PMC8485377.

276. Chorionic somatomammotropin RNA interference alters fetal liver glucose utilization / A. Ali et al. *J Endocrinol.* 2020. Vol. 247 (3). P. 251–262. DOI: 10.1530/JOE-20-0375.

277. Developmental origins of metabolic diseases / D. J. Hoffman et al. *Physiol Rev.* 2021. Vol. 101 (3). P. 739–795. DOI: 10.1152/physrev.00002.2020.

278. Kent N. L., Atluri S. C., Cuffe J. S. M. Maternal Hypothyroidism in Rats Reduces Placental Lactogen, Lowers Insulin Levels, and Causes Glucose Intolerance. *Endocrinology*. 2022. Vol. 163 (2). P. bqab231. DOI: 10.1210/endo/bqab231.

279. Placental Lactogen as a Marker of Maternal Obesity, Diabetes, and Fetal Growth Abnormalities: Current Knowledge and Clinical Perspectives / R. Sibiak et al. *J Clin Med*. 2020. Vol. 9 (4). P. 1142. DOI: 10.3390/jcm9041142.

280. Lactogenic hormones in relation to maternal metabolic health in pregnancy and postpartum: protocol for a systematic review / K. L. Rassie et al. *BMJ Open*. 2022 . Vol. 12 (2). P. e055257. DOI: 10.1136/bmjopen-2021-055257.

281. Adiponectin Promotes Maternal β -Cell Expansion Through Placental Lactogen Expression / L. Qiao et al. *Diabetes*. 2021. Vol. 70 (1). P. 132–142. DOI: 10.2337/db20-0471.

282. Placental Endocrine Activity: Adaptation and Disruption of Maternal Glucose Metabolism in Pregnancy and the Influence of Fetal Sex / C. Stern et al. *Int J Mol Sci*. 2021. Vol. 22 (23). P. 12722. DOI: 10.3390/ijms222312722.

283. Lactogens Reduce Endoplasmic Reticulum Stress-Induced Rodent and Human β -Cell Death and Diabetes Incidence in Akita Mice / R. Li et al. *Diabetes*. 2020. Vol. 69 (7). P. 1463–1475. DOI: 10.2337/db19-0909.

284. Placental Regulation of Energy Homeostasis During Human Pregnancy / B. Armistead et al. *Endocrinology*. 2020. Vol. 161 (7). P. bqaa076. DOI: 10.1210/endo/bqaa076.

285. The Placental Role in Gestational Diabetes Mellitus: A Molecular Perspective / M. J. Calvo et al. *touchREV Endocrinol*. 2024. Vol. 20 (1). P. 10–18. DOI: 10.17925/EE.2024.20.1.5.

286. Cellular and Molecular Pathophysiology of Gestational Diabetes / J. Torres-Torres et al. *Int J Mol Sci*. 2024. Vol. 25 (21). P. 11641. DOI: 10.3390/ijms252111641.

287. Prevalence of thyroid dysfunction in pregnancy and its association with fetomaternal outcomes: A prospective observational study from a tertiary care institute in Northern India / R. Kumar et al. *Clin Epidemiology Glob Health*. 2023. Vol. 19. P. 101201. <https://doi.org/10.1016/j.cegh.2022.101201>.

288. Associations of Hypothyroxinemia With Risk of Preeclampsia-Eclampsia and Gestational Hypertension / X. Su et al. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021. Vol. 12. P. 777152. DOI: 10.3389/fendo.2021.777152.

289. Evaluating the progression to abnormal thyrotropin in euthyroid preconception women: a population-based study / R. Gao et al. *Thyroid Res*. 2024. Vol. 17 (1). P. 5. DOI: 10.1186/s13044-024-00192-w.

290. Management of Hyperthyroidism during Pregnancy: A Systematic Literature Review / A. Petca et al. *J Clin Med*. 2023. Vol. 12 (5). P. 1811. DOI: 10.3390/jcm12051811.

291. Yap Y. W., Onyekwelu E., Alam U. Thyroid disease in pregnancy. *Clin Med (Lond)*. 2023. Vol. 23 (2). P. 125–128. DOI: 10.7861/clinmed.2023-0018.

292. In utero and childhood exposure to tobacco smoke and multi-layer molecular signatures in children / M. Vives-Usano et al. *BMC Med*. 2020. Vol. 18 (1). P. 243. DOI: 10.1186/s12916-020-01686-8.

293. Prenatal tobacco exposure associations with physical health and neurodevelopment in the ABCD cohort / M. R. Gonzalez et al. *Health Psychol*. 2023. Vol. 42 (12). P. 856–867. DOI: 10.1037/hea0001265.

294. In utero and early-life exposure to thirdhand smoke causes profound changes to the immune system / A. M. Snijders et al. *Clin Sci (Lond)*. 2021. Vol. 135 (8). P. 1053–1063. DOI: 10.1042/CS20201498.

295. Secondhand Smoke Exposure and Its Impact on Pediatric Lung Function, Aerobic Fitness, and Body Mass: Evidence from a Cross-Sectional Study / I. Pavic et al. *Children (Basel)*. 2024. Vol. 11 (10). P. 1250. DOI: 10.3390/children11101250.

296. Reproductive toxicity of combined effects of endocrine disruptors on human reproduction / S. Dutta et al. *Front Cell Dev Biol*. 2023. Vol. 11. P. 1162015. DOI: 10.3389/fcell.2023.1162015.

297. Venugopal S. P. Effect of melatonin on the onset of puberty in male juvenile rats. *Anat Cell Biol*. 2019. Vol. 52 (3). P. 286–295. DOI: 10.5115/acb.18.122.

298. Vidal J. D. The Impact of Age on the Female Reproductive System. *Toxicol Pathol*. 2017. Vol. 45 (1). P. 206–215. DOI: 10.1177/0192623316673754.

299. Smoke, alcohol and drug addiction and female fertility / C. de Angelis et al. *Reprod Biol Endocrinol*. 2020. Vol. 18 (1). P. 21. DOI: 10.1186/s12958-020-0567-7.
300. Hakonsen L. B., Ernst A., Ramlau-Hansen C. H. Maternal cigarette smoking during pregnancy and reproductive health in children: a review of epidemiological studies. *Asian J Androl*. 2014. Vol. 16 (1). P. 39–49. DOI: 10.4103/1008-682X.122351.
301. Protective Mechanism of Luteinizing Hormone and Follicle-Stimulating Hormone Against Nicotine-Induced Damage of Mouse Early Folliculogenesis / W. X. Liu et al. *Front Cell Dev Biol*. 2021. Vol. 9. P. 723388. DOI: 10.3389/fcell.2021.723388.
302. DEHP exposure impairs mouse oocyte cyst breakdown and primordial follicle assembly through estrogen receptor-dependent and independent mechanisms / X. Mu et al. *J Hazard Mater*. 2015. Vol. 298. P. 232–240. DOI: 10.1016/j.jhazmat.2015.05.052.
303. Foetal-neonatal exposure of Di (2-ethylhexyl) phthalate disrupts ovarian development in mice by inducing autophagy / Y. Zhang et al. *J Hazard Mater*. 2018. Vol. 358. P. 101–112. DOI: 10.1016/j.jhazmat.2018.06.042.
304. Correlation of Follicle-stimulating Hormone, Anti-Mullerian Hormone, and Antral Follicle Count with Age in Ovarian Reserve Testing / S. Das et al. *Int J Appl Basic Med Res*. 2024. Vol. 14 (3). P. 162–168. DOI: 10.4103/ijabmr.ijabmr_81_24.
305. The status and comparison of ovarian reserve between fertile and infertile healthy Chinese women of reproductive age / S. J. Zhou et al. *Medicine (Baltimore)*. 2021. Vol. 100 (17). P. e25361. DOI: 10.1097/MD.00000000000025361.
306. Evaluation of Ovarian Reserve Tests and Age in the Prediction of Poor Ovarian Response to Controlled Ovarian Stimulation-A Real-World Data Analysis of 89,002 Patients / X. Wang et al. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021. Vol. 12. P. 702061. DOI: 10.3389/fendo.2021.702061.
307. An Ovarian Reserve Assessment Model Based on Anti-Müllerian Hormone Levels, Follicle-Stimulating Hormone Levels, and Age: Retrospective Cohort Study / H. Xu et al. *J Med Internet Res*. 2020. Vol. 22 (9). P. e19096. doi: 10.2196/19096.
308. di Clemente N., Racine C., Rey R. A. Anti-Müllerian Hormone and Polycystic Ovary Syndrome in Women and Its Male Equivalent. *Biomedicines*. 2022. Vol. 10 (10). P. 2506. DOI: 10.3390/biomedicines10102506.

309. Moolhuijsen L. M. E., Visser J. A. Anti-Müllerian Hormone and Ovarian Reserve: Update on Assessing Ovarian Function. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020. Vol. 105 (11). P. 3361–3373. DOI: 10.1210/clinem/dgaa513.

310. Kruszyńska A., Słowińska-Srzednicka J. Anti-Müllerian hormone (AMH) as a good predictor of time of menopause. *Prz Menopauzalny.* 2017. Vol. 16 (2). P. 47–50. DOI: 10.5114/pm.2017.68591.

311. Anti-Müllerian hormone: biology and role in endocrinology and cancers / M. Gowkielewicz et al. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2024. Vol. 15. P. 1468364. DOI: 10.3389/fendo.2024.1468364.

312. Anti-Müllerian Hormone in Female Reproduction / N. di Clemente et al. *Endocr Rev.* 2021. Vol. 42 (6). P. 753–782. DOI: 10.1210/endrev/bnab012.

313. Soyler G., Bugdayci G. Kukner A. Comparison of Age-Related anti Müllerian Hormone, Inhibin-b Levels and Follicle Reserve in Rat Ovary. *Int. J. Morphol.* 2021. Vol. 39 (4). P. 1074–1080. <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-95022021000401074>.

314. McDonald R., Sadler C., Kumar T. R. Gain-of-Function Genetic Models to Study FSH Action. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019. Vol. 10. P. 28. DOI: 10.3389/fendo.2019.00028.

315. Induction of a rat model of premature ovarian insufficiency using D-galactose feeding during the critical periods of development: A pilot study / M. Rostami Dovom et al. *Int J Reprod Biomed.* 2022. Vol. 20 (4). P. 319–330. DOI: 10.18502/ijrm.v20i4.10904.

316. Maternal high-fat diet during pregnancy and lactation affects factors that regulate cell proliferation and apoptosis in the testis of adult progeny / H. Viotti et al. *Reprod Fertil Dev.* 2024. Vol. 36. P. RD23082. DOI: 10.1071/RD23082.

317. Environmental factors, epigenetics, and developmental origin of reproductive disorders / S. M. Ho et al. *Reprod Toxicol.* 2017. Vol. 68. P. 85–104. DOI: 10.1016/j.reprotox.2016.07.011.

318. Prenatal nicotine exposure leads to epigenetic alterations in peripheral nervous system signaling genes in the testis of the rat / O. Dali et al. *Epigenetics Chromatin.* 2024. Vol. 17 (1). P. 14. DOI: 10.1186/s13072-024-00539-5.

319. National, regional, and global prevalence of smoking during pregnancy in the general population: a systematic review and meta-analysis / S. Lange et al. *Lancet Glob Health*. 2018. Vol. 6 (7). P. e769–e776. DOI: 10.1016/S2214-109X(18)30223-7.

320. Decrease in Sperm Parameters in the 21st Century: Obesity, Lifestyle, or Environmental Factors? An Updated Narrative Review / R. Sciorio et al. *J Pers Med*. 2024. Vol. 14 (2). P. 198. DOI: 10.3390/jpm14020198.

321. Assidi M. Infertility in Men: Advances towards a Comprehensive and Integrative Strategy for Precision Theranostics. *Cells*. 2022. Vol. 11 (10). P. 1711. DOI: 10.3390/cells11101711.

322. Maternal Exposure to Cigarette Smoke during Pregnancy and Testicular Cancer in Offspring: A Systematic Review and Meta-Analysis / A. L. Beck et al. *Life (Basel)*. 2023. Vol. 13 (3). P. 618. DOI: 10.3390/life13030618.

323. Maternal smoking during pregnancy and the risk of congenital urogenital malformations: A systematic review and meta-analysis / Q. Zhang et al. *Front Pediatr*. 2022. Vol. 10. P. 973016. DOI: 10.3389/fped.2022.973016.

324. Lapehn S., Paquette A. G. The Placental Epigenome as a Molecular Link Between Prenatal Exposures and Fetal Health Outcomes Through the DOHaD Hypothesis. *Curr Environ Health Rep*. 2022. Vol. 9 (3). P. 490–501. DOI: 10.1007/s40572-022-00354-8.

325. Oxidative Stress and Placental Pathogenesis: A Contemporary Overview of Potential Biomarkers and Emerging Therapeutics / I. Vornic et al. *Int J Mol Sci*. 2024. Vol. 25 (22). P. 12195. DOI: 10.3390/ijms252212195.

326. The impact of periconceptional maternal lifestyle on clinical features and biomarkers of placental development and function: a systematic review / I. F. Reijnders et al. *Hum Reprod Update*. 2019. Vol. 25 (1). P. 72–94. DOI: 10.1093/humupd/dmy037.

327. Hepatoprotective effect of different combinations of 18 α - and 18 β -Glycyrrhizic acid against CCl₄-induced liver injury in rats / X. Huo et al. *Biomed Pharmacother*. 2020. Vol. 122. P. 109354. DOI: 10.1016/j.biopha.2019.109354.

328. Oxidative stress on vessels at the maternal-fetal interface for female reproductive system disorders: Update / C. Zhang et al. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023. Vol. 14. P. 1118121. DOI: 10.3389/fendo.2023.1118121.

329. Sies H. Oxidative Stress: Concept and Some Practical Aspects. *Antioxidants*. 2020. Vol. 9. P. 852. DOI: 10.3390/antiox9090852.

330. Free Radical Properties, Source and Targets, Antioxidant Consumption and Health / G. Martemucci et al. *Oxygen*. 2022. Vol. 2. P. 48–78. <https://doi.org/10.3390/oxygen2020006>.

331. Repetto M., Semprine J., Boveris A. Lipid peroxidation: Chemical mechanism, biological implications and analytical determination. *Lipid Peroxidation* / ed. D. A. Catala. InTech : Rijeka, Croatia, 2012. P. 3–30. DOI: 10.5772/45943.

332. El-Beltagi H. S., Mohamed H. I. Reactive oxygen species, lipid peroxidation and antioxidative defense mechanism. *Not. Bot. Horti Agrobi*. 2013. V. 41. P. 44–57. DOI: <https://doi.org/10.15835/nbha4118929>.

333. Lipid Metabolism and Ferroptosis / J. Y. Lee et al. *Biology (Basel)*. 2021. Vol. 10 (3). P. 184. DOI: 10.3390/biology10030184.

334. Connecting the "Dots": From Free Radical Lipid Autoxidation to Cell Pathology and Disease / M. K. Foret et al. *Chem Rev*. 2020. Vol. 120 (23). P. 12757–12787. DOI: 10.1021/acs.chemrev.0c00761.

335. Forman H. J., Zhang H. Targeting oxidative stress in disease: promise and limitations of antioxidant therapy. *Nat Rev Drug Discov*. 2021. Vol. 20 (9). P. 689–709. DOI: 10.1038/s41573-021-00233-1.

336. Valgimigli L. Lipid Peroxidation and Antioxidant Protection. *Biomolecules*. 2023. Vol. 13 (9). P. 1291. DOI: 10.3390/biom13091291.

337. Excessive Lipid Peroxidation in Uterine Epithelium Causes Implantation Failure and Pregnancy Loss / Y. Lu et al. *Adv Sci (Weinh)*. 2024. Vol. 11 (4). P. e2302887. DOI: 10.1002/advs.202302887.

338. The Role of Oxidative Stress and Antioxidants in Liver Diseases / S. Li et al. *Int. J. Mol. Sci*. 2015. Vol. 16. P. 26087–26124. DOI: 10.3390/ijms161125942.

339. Muriel P., Gordillo K. R. Role of Oxidative Stress in Liver Health and Disease. *Oxid Med Cell Longev*. 2016. Vol. 2016. P. 9037051. DOI: 10.1155/2016/9037051.
340. Li N., Zhao H. Role of Carnitine in Non-alcoholic Fatty Liver Disease and Other Related Diseases: An Update. *Front Med (Lausanne)*. 2021. Vol. 8. P. 689042. DOI: 10.3389/fmed.2021.689042.
341. Reactive oxygen species, toxicity, oxidative stress, and antioxidants: chronic diseases and aging / K. Jomova et al. *Arch Toxicol*. 2023. Vol. 97 (10). P. 2499-2574. DOI: 10.1007/s00204-023-03562-9.
342. Oxidative stress, free radicals and antioxidants: potential crosstalk in the pathophysiology of human diseases / P. Chaudhary et al. *Front Chem*. 2023. Vol. 11. P. 1158198. DOI: 10.3389/fchem.2023.1158198.
343. Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- γ Gene Expression and Its Association with Oxidative Stress in Patients with Metabolic Syndrome / M. Hatami et al. *Chonnam Med J*. 2016. Vol. 52 (3). P. 201-206. DOI: 10.4068/cmj.2016.52.3.201.
344. Modanloo M., Shokrzadeh M. Analyzing Mitochondrial Dysfunction, Oxidative Stress, and Apoptosis: Potential Role of L-carnitine. *Iran J Kidney Dis*. 2019. Vol. 13 (2). P. 74–86.
345. Carnitine Palmitoyltransferase System: A New Target for Anti-Inflammatory and Anticancer Therapy? *Front Pharmacol* / M. Wang et al. 2021. Vol. 12. P. 760581. DOI: 10.3389/fphar.2021.760581.
346. Fallah F., Mahdavi R. L-Carnitine and synbiotic co-supplementation: beneficial effects on metabolic-endotoxemia, meta-inflammation, and oxidative-stress biomarkers in obese patients: a double blind, randomized, controlled clinical trial. *Food Funct*. 2023. Vol. 14 (4). P. 2172–2187. DOI: 10.1039/d2fo03348h.
347. The effects of L-carnitine supplementation on inflammation, oxidative stress, and clinical outcomes in critically ill patients with sepsis: a randomized, double-blind, controlled trial / M. Keshani et al. *Nutr J*. 2024. Vol. 23 (1). P. 31. DOI: 10.1186/s12937-024-00934-4.
348. Personalized Medicine in Mitochondrial Health and Disease: Molecular Basis of Therapeutic Approaches Based on Nutritional Supplements and Their Analogs /

V. Tragni et al. *Molecules*. 2022. Vol. 27 (11). P. 3494. DOI: 10.3390/molecules27113494.

349. Alleviation of cisplatin-induced hepatotoxicity and nephrotoxicity by L-carnitine / S. M. A. Hassan et al. *Iran J Basic Med Sci*. 2022. Vol. 25 (7). P. 897–903. DOI: 10.22038/IJBMS.2022.65427.14395.

350. Dietary supplementation with acetyl-l-carnitine counteracts age-related alterations of mitochondrial biogenesis, dynamics and antioxidant defenses in brain of old rats / L. Nicassio et al. *Exp. Gerontol*. 2017. Vol. 98. P. 99–109. DOI: 10.1016/j.exger.2017.08.017.

351. The mitochondrial carnitine/acylcarnitine carrier: Function, structure and physiopathology / C. Indiveri et al. *Mol. Asp. Med*. 2011. Vol. 32. P. 223–233. DOI: 10.1016/j.mam.2011.10.008.

352. Gulcin İ. Antioxidants and antioxidant methods: an updated overview. *Arch Toxicol*. 2020. Vol. 94 (3). P. 651–715. DOI: 10.1007/s00204-020-02689-3.

353. The Importance of the Fatty Acid Transporter L-Carnitine in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) / D. Savic et al. *Nutrients*. 2020. Vol. 12 (8). P. 2178. DOI: 10.3390/nu12082178.

354. L-carnitine prevents progression of non-alcoholic steatohepatitis in a mouse model with upregulation of mitochondrial pathway / H. Ishikawa et al. *PLoS One*. 2014. Vol. 9 (7). P. e100627. DOI: 10.1371/journal.pone.0100627.

355. Malaguarnera M., Catania V. E., Malaguarnera M. Carnitine derivatives beyond fatigue: an update. *Curr Opin Gastroenterol*. 2023. Vol. 39 (2). P. 125–128. DOI: 10.1097/MOG.0000000000000906.

356. Potential utility of l-carnitine for preventing liver tumors derived from metabolic dysfunction-associated steatohepatitis / J. Lyu et al. *Hepatol Commun*. 2024. Vol. 8 (5). P. e0425. DOI: 10.1097/HC9.0000000000000425.

357. Acetyl-L-carnitine for patients with hepatic encephalopathy / A. J. Marti-Carvajal et al. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019. Vol. 1 (1). P. CD011451. DOI: 10.1002/14651858.CD011451.pub2.

358. Role of L-carnitine in protection against the cardiac oxidative stress induced by aspartame in Wistar albino rats / R. A. Al-Eisa et al. *PloS one*. 2018. Vol. 13 (11). P. e0204913. DOI: 10.1371/journal.pone.0204913.
359. L-Carnitine Reduces Myocardial Oxidative Stress and Alleviates Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury by Activating Nuclear Transcription-Related Factor 2 (Nrf2)/Heme Oxygenase-1 (HO-1) Signaling Pathway / T. Zhao et al. *Med Sci Monit*. 2020. Vol. 26. P. e923251. DOI: 10.12659/MSM.923251.
360. Hutter D., Kingdom J., Jaeggi E. Causes and mechanisms of intrauterine hypoxia and its impact on the fetal cardiovascular system: a review. *International journal of pediatrics*. 2010. Vol. 2010. P. 401323. DOI: 10.1155/2010/401323.
361. Risk factors for high and low placental weight / H. McNamara et al. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2014. Vol. 28 (2). P. 97–105. DOI: 10.1111/ppe.12104.
362. Placental weight and birthweight: the relations with number of daily cigarettes and smoking cessation in pregnancy. A population study / S. Larsen et al. *Int J Epidemiol*. 2018. Vol. 47 (4). P. 1141–1150. DOI: 10.1093/ije/dyy110.
363. Cigarette smoke-induced trophoblast cell ferroptosis in rat placenta and the effects of L-arginine intervention / H. Guan et al. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2022. Vol. 243. P. 114015. DOI: 10.1016/j.ecoenv.2022.114015.
364. Reduced placental size and increased apoptosis are associated with prenatal nicotine exposure in rats / A. Alzu'bi et al. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2022. Vol. 26 (5). P. 1586–1593. DOI: 10.26355/eurrev_202203_28225.
365. Japan Environment and Children's Study (JECS) Group. Association between maternal active smoking during pregnancy and placental weight: The Japan environment and Children's study / N. Mitsuda et al. *Placenta*. 2020. Vol. 94. P. 48–53. DOI: 10.1016/j.placenta.2020.04.001.
366. Smoking during pregnancy and its effect on placental weight: a Mendelian randomization study / A. Jaitner et al. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2024. Vol. 24 (1). P. 238. doi: 10.1186/s12884-024-06431-0.

367. The effect of smoking on early chorionic villous vascularisation / R. H. van Oppenraaij et al. *Placenta*. 2012. Vol. 33 (8). P. 645–651. DOI: 10.1016/j.placenta.2012.05.007.
368. Pregnancy complications and later life women's health / C. McNestry et al. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2023. Vol. 102 (5). P. 523–531. DOI: 10.1111/aogs.14523.
369. Secondhand smoke exposure is associated with the risk of hypertensive disorders of pregnancy: the Japan Environment and Children's Study / K. Tanaka et al. *Hypertens Res*. 2023. Vol. 46 (4). P. 834–844. DOI: 10.1038/s41440-022-01144-3.
370. Offspring sex affects the susceptibility to maternal smoking-induced lung inflammation and the effect of maternal antioxidant supplementation in mice / B. Wang et al. *Journal of inflammation*. 2020. Vol. 17. P. 24. <https://doi.org/10.1186/s12950-020-00253-5>.
371. Histological effect of nicotine on adrenal zona fasciculata and the effect of grape seed extract with or without withdrawal of nicotine / H. A. Khalaf et al. *J Microsc Ultrastruct*. 2017. Vol. 5 (3). P. 123–131. DOI: 10.1016/j.jmau.2016.11.001.
372. Osman H. A. Morphological evaluation on the protective effect of curcumin on nicotine induced histological changes of the adrenal cortex in mice. *Egypt J Histol*. 2010. Vol. 33. P. 552–559. <https://staffsites.sohag-univ.edu.eg/uploads/491/1538612095%20-%20adrenal.pdf>.
373. Elshennawy W. W., Aboelwafa, H. R. Structural and ultrastructural alterations in mammalian adrenal cortex under influence of steroidogenesis inhibitor drug. *Journal of American Science*. 2011. Vol. 7. P. 567–576. DOI: 10.7537/marsjas070811.62.
374. Mobilization of cholesterol induces the transition from quiescence to growth in *Caenorhabditis elegans* through steroid hormone and mTOR signaling / K. Schmeisser et al. *Commun Biol*. 2024. Vol. 7 (1). P. 121. DOI: 10.1038/s42003-024-05804-7.
375. Increased adrenal steroidogenesis and suppressed corticosteroid responsiveness in critical COVID-19 / T. Z. Wen et al. *Metabolism*. 2024. Vol. 160. P. 155980. DOI: 10.1016/j.metabol.2024.155980.
376. Metabolic Consequences of Glucocorticoid Exposure before Birth / A. L. Fowden et al. *Nutrients*. 2022. Vol. 14 (11). P. 2304. DOI: 10.3390/nu14112304.

377. Effects of prenatal hypoxia on placental glucocorticoid barrier: Mechanistic insight from experiments in rats / B. Ji et al. *Reprod Toxicol*. 2022. Vol. 110. P. 78–84. DOI: 10.1016/j.reprotox.2022.03.016.

378. Pofi R., Tomlinson J. W. Glucocorticoids in pregnancy. *Obstet Med*. 2020. Vol. 13 (2). P. 62–69. DOI: 10.1177/1753495X19847832.

379. Foetal and placental 11 β -HSD2: a hub for developmental programming / E. C. Cottrell et al. *Acta Physiol (Oxf)*. 2014. Vol. 210 (2). P. 288–295. DOI: 10.1111/apha.12187.

380. Mandy M., Nyirenda M. Developmental Origins of Health and Disease: the relevance to developing nations. *Int Health*. 2018. Vol. 10 (2). P. 66–70. DOI: 10.1093/inthealth/ihy006.

381. Prenatal Glucocorticoid Exposure Modifies Endocrine Function and Behaviour for 3 Generations Following Maternal and Paternal Transmission / V. G. Moisiadis et al. *Sci Rep*. 2017. Vol. 7 (1). P. 11814. DOI: 10.1038/s41598-017-11635-w.

382. Prenatal Stress, Glucocorticoids, and Developmental Programming of the Stress Response / P. O. McGowan et al. *Endocrinology*. 2018. Vol. 159 (1). P. 69–82. DOI: 10.1210/en.2017-00896.

383. Hamada H., Matthews S. G. Prenatal programming of stress responsiveness and behaviours: Progress and perspectives. *J Neuroendocrinol*. 2019. Vol. 31 (3). P. e12674. DOI: 10.1111/jne.12674.

384. Prenatal glucocorticoids exposure and adverse cardiovascular effects in offspring / C. Zhao et al. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024. Vol. 15. P. 1430334. DOI: 10.3389/fendo.2024.1430334.

385. Programming Effects of Prenatal Glucocorticoid Exposure with a Postnatal High-Fat Diet in Diabetes Mellitus / J. M. Sheen et al. *Int J Mol Sci*. 2016. Vol. 17 (4). P. 533. DOI: 10.3390/ijms17040533.

386. The glucocorticoid receptor: cause of or cure for obesity? / K. John et al. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2016. Vol. 310 (4). P. E249–57. DOI: 10.1152/ajpendo.00478.2015.

387. Association between hypercortisolaemia and adipose tissue blood flow in vivo / K. Manolopoulos et al. *Lancet*. 2015. Vol. 385 (1). P. S63. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)60378-6.

388. de Guia R. M., Herzig S. How Do Glucocorticoids Regulate Lipid Metabolism? *Adv Exp Med Biol*. 2015. Vol. 872. P. 127–144. DOI: 10.1007/978-1-4939-2895-8_6.

389. Cigarette Smoke During Breastfeeding in Rats Changes Glucocorticoid and Vitamin D Status in Obese Adult Offspring / P. Novaes Soares et al. *Int J Mol Sci*. 2018. Vol. 19 (10). P. 3084. DOI: 10.3390/ijms19103084.

390. Maternal tobacco smoke increased visceral adiposity and serum corticosterone levels in adult male rat offspring / E. K. Zinkhan et al. *Pediatr Res*. 2014. Vol. 76 (1). P. 17–23. DOI: 10.1038/pr.2014.58.

391. Mechanisms for establishment of the placental glucocorticoid barrier, a guard for life / P. Zhu et al. *Cell Mol Life Sci*. 2019. Vol. 76 (1). P. 13–26. DOI: 10.1007/s00018-018-2918-5.

392. Longtine M. S., Nelson D. M. Placental dysfunction and fetal programming: the importance of placental size, shape, histopathology, and molecular composition. *Semin Reprod Med*. 2011. Vol. 29 (3). P. 187–196. DOI: 10.1055/s-0031-1275515.

393. The association between cigarette smoking and serum thyroid stimulating hormone, thyroid peroxidase antibodies and thyroglobulin antibodies levels in Chinese residents: A cross-sectional study in 10 cities / Y. Zhang et al. *PLoS One*. 2019. Vol. 14 (11). P. e0225435. DOI: 10.1371/journal.pone.0225435.

394. Impact of smoking on thyroid gland: dose-related effect of urinary cotinine levels on thyroid function and thyroid autoimmunity / S. J. Kim et al. *Sci Rep*. 2019. V. 9 (1). P. 4213. DOI: 10.1038/s41598-019-40708-1.

395. Biological evidence for the acute health effects of secondhand smoke exposure / A. D. Flouris et al. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2010. V. 298 (1). P. L3-L12. DOI: 10.1152/ajplung.00215.2009.

396. The association of maternal thyroid function with placental hemodynamics / M. Barjaktarovic et al. *Hum Reprod.* 2017. Vol. 32 (3). P. 653–661. DOI: 10.1093/humrep/dew357.
397. Chen C. Y., Chen C. P., Lin K. H. Biological functions of thyroid hormone in placenta. *Int J Mol Sci.* 2015. Vol. 16 (2). P. 4161-4179. DOI: 10.3390/ijms16024161.
398. Zuniga L. F. F., Munoz Y. S., Pustovrh M. C. Thyroid hormones: Metabolism and transportation in the fetoplacental unit. *Mol Reprod Dev.* 2022. Vol. 89 (11). P. 526–539. DOI: 10.1002/mrd.23647.
399. Impact of maternal thyroid dysfunction on fetal and maternal outcomes in pregnancy: a prospective cohort study / R. Vamja et al. *Clin Diabetes Endocrinol.* 2024. V. 10 (1). P. 50. DOI: 10.1186/s40842-024-00212-6.
400. Maulik D., Chuy V., Kumar S. Preexisting Thyroid Disease in Pregnancy: A Brief Overview. *Mo Med.* 2022. Vol. 119 (4). P. 360–365. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9462902/>.
401. Maternal hypothyroidism and the risk of preeclampsia: a Danish national and regional study / M. H. Lundgaard et al. *Matern Health Neonatol Perinatol.* 2024. V. 10 (1). P. 16. DOI: 10.1186/s40748-024-00186-4.
402. Lee S. Y., Pearce E. N. Testing, Monitoring, and Treatment of Thyroid Dysfunction in Pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021. Vol. 106 (3). P. 883–892. DOI: 10.1210/clinem/dgaa945.
403. Lee S. Y., Pearce E. N. Assessment and treatment of thyroid disorders in pregnancy and the postpartum period. *Nat Rev Endocrinol.* 2022. V. 18 (3). P. 158-171. DOI: 10.1038/s41574-021-00604-z.
404. Prevalence of thyroid dysfunction during first trimester of pregnancy: a descriptive cross-sectional study / S. K. Sharma et al. *Reproductive, Female and Child Health.* 2023. V. 2. P. 203-207. DOI: 10.1002/rfc2.53.
405. A Systematic Review and Meta-Analysis Examining the Risk of Adverse Pregnancy and Neonatal Outcomes in Women with Isolated Hypothyroxinemia in Pregnancy / Y. Han et al. *Thyroid.* 2023. V. 33 (5). P. 603-614. DOI: 10.1089/thy.2022.0600.

406. Prevalence of Hypothyroidism in Pregnant Women in India: A Meta-Analysis of Observational Studies / V. Yadav et al. *J Thyroid Res.* 2021. Vol. 2021. P. 5515831. DOI: 10.1155/2021/5515831.

407. Panaitescu A. M., Nicolaidis K. Fetal goitre in maternal Graves' disease. *Acta Endocrinol (Buchar).* 2018. V. 14 (1). P. 85-89. DOI: 10.4183/aeb.2018.85.

408. Fetal Hyperthyroidism Secondary to Maternal Basedow-Graves' Disease / J. Soto et al. *AJP Rep.* 2024. V. 14 (2). P. e176-e183. DOI: 10.1055/a-2317-9431.

409. Cord Blood Thyroid Hormones and Neurodevelopment in 2-Year-Old Boys and Girls / P. Fan et al. *Front Nutr.* 2021. Vol. 8. P. 773965. DOI: 10.3389/fnut.2021.773965.

410. Environmental Factors Affecting Thyroid-Stimulating Hormone and Thyroid Hormone Levels / M. Babic Leko et al. *Int J Mol Sci.* 2021. Vol. 22 (12). P. 6521. DOI: 10.3390/ijms22126521.

411. Cigarette smoking is associated with higher thyroid hormone and lower TSH levels: the PREVEND study / E. G. Gruppen et al. *Endocrine.* 2020. Vol. 67 (3). P. 613–622. DOI: 10.1007/s12020-019-02125-2.

412. Cigarette smoking during pregnancy is associated with alterations in maternal and fetal thyroid function / B. Shields et al. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009. Vol. 94 (2). P. 570–574. DOI: 10.1210/jc.2008-0380.

413. Thyroid redox imbalance in adult Wistar rats that were exposed to nicotine during breastfeeding / R. A. Miranda et al. *Sci Rep.* 2020. Vol. 10 (1). P. 15646. DOI: 10.1038/s41598-020-72725-w.

414. Endocrine effects of tobacco smoke exposure during lactation in weaned and adult male offspring / A. P. Santos-Silva et al. *J Endocrinol.* 2013. Vol. 218 (1). P. 13–24. DOI: 10.1530/JOE-13-0003.

415. Fetal Exposure to High Maternal Thyroid Hormone Levels Causes Central Resistance to Thyroid Hormone in Adult Humans and Mice / P. Srichomkwun et al. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017. Vol. 102 (9). P. 3234–3240. DOI: 10.1210/jc.2017-00019.

416. Higher maternal thyroid resistance indices were associated with increased neonatal thyroid-stimulating hormone- analyses based on the Huizhou mother-infant

cohort / S. Li et al. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022. Vol. 13. P. 937430. DOI: 10.3389/fendo.2022.937430.

417. Thyroid hormone levels associated with active and passive cigarette smoking / O. P. Soldin et al. *Thyroid*. 2009. Vol. 19 (8). P. 817–823. DOI: 10.1089/thy.2009.0023.

418. Associations between Oxidative/Nitrosative Stress and Thyroid Hormones in Pregnant Women-Tainan Birth Cohort Study (TBCS) / P. K. Cheng et al. *Antioxidants (Basel)*. 2022. Vol. 11 (2). P. 334. DOI: 10.3390/antiox11020334.

419. Maternal adiposity, smoking, and thyroid function in early pregnancy / S. L. Andersen et al. *Endocr Connect*. 2021. Vol. 10 (9). P. 1125–1133. DOI: 10.1530/EC-21-0376.

420. Nicotine alters progesterone and estradiol levels during the first trimester of pregnancy in Wistar rats / D. H. Adeyemi et al. *JBRA Assist Reprod*. 2018. Vol. 22 (2). P. 78–81. DOI: 10.5935/1518-0557.20180014.

421. Вплив фармацевтичної композиції на основі лівокарнітину на структурно-функціональні особливості плаценти щурів на моделі пасивного тютюнопаління / І. В. Волохов та ін. *Медичні перспективи*. 2024. № 4. С. 23–38. <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2024.4.319172>.

422. Wong M., Inder W. J. Alternating hyperthyroidism and hypothyroidism in Graves' disease. *Clin Case Rep*. 2018. Vol. 6 (9). P. 1684–1688. DOI: 10.1002/ccr3.1700.

423. Watari J., Jassil N. Conversion of hypothyroidism to hyperthyroidism: a rare clinical phenomenon. *AACE Clin Case Rep*. 2020. Vol. 6 (5). P.e279-e281. DOI: 10.4158/ACCR-2020-0076.

424. The Effect of Thyrotropin-Releasing Hormone and Antithyroid Drugs on Fetal Thyroid Function / N. Vrachnis et al. *Children (Basel)*. 2021. Vol. 8 (6). P. 454. DOI: 10.3390/children8060454.

425. Adu-Gyamfi E. A., Wang Y. X., Ding Y. B. The interplay between thyroid hormones and the placenta: a comprehensive review. *Biol Reprod*. 2020. Vol. 102 (1). P. 8-17. DOI: 10.1093/biolre/ioz182.

426. Study of iodine transport and thyroid hormone levels in the human placenta under different iodine nutritional status / M. Fu et al. *Br J Nutr.* 2024. Vol. 131 (9). P. 1488–1496. DOI: 10.1017/S0007114524000084.

427. Nutraceutical Supplements in the Thyroid Setting: Health Benefits beyond Basic Nutrition / S. Benvenga et al. *Nutrients.* 2019. V. 11 (9). P. 2214. DOI: 10.3390/nu11092214.

428. Kravchenko V., Zakharchenko T. Thyroid hormones and minerals in immunocorrection of disorders in autoimmune thyroid diseases. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023. Vol. 14. P. 1225494. DOI: 10.3389/fendo.2023.1225494.

429. Maternal hyperthyroidism increases the susceptibility of rat adult offspring to cardiovascular disorders / C. A. Lino et al. *Mol Cell Endocrinol.* 2015. Vol. 416. P. 1–8. DOI: 10.1016/j.mce.2015.08.015.

430. Placental epigenetic gestational aging in relation to maternal sociodemographic factors and smoking among infants born extremely preterm: a descriptive study / J. Clark et al. *Epigenetics.* 2022. Vol. 17 (13). P. 2389–2403. DOI: 10.1080/15592294.2022.2125717.

431. Buklijas T., Al-Gailani S. A fetus in the world: Physiology, epidemiology, and the making of fetal origins of adult disease. *Hist Philos Life Sci.* 2023. Vol. 45 (4). P. 44. DOI: 10.1007/s40656-023-00598-z.

432. Developmental origins of disease highlight the immediate need for expanded access to comprehensive prenatal care / C. R. McDonald et al. *Front Public Health.* 2022. Vol. 10. P. 1021901. DOI: 10.3389/fpubh.2022.1021901.

433. Smoking and Infertility: Female Health-Care and Reproductive Risks Associated with Smoking / M. Zakaria et al. *Medicon Medical Sciences.* 2022. Vol. 2 (6). P. 03–10. DOI: 10.55162/MCMS.02.038.

434. Scarano W. R., Taboga S., Flaws J. A. Editorial – Special issue on Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD): Early developmental toxicology and reproductive effects. *Reproductive Toxicology.* 2024. Vol. 124. P. 108548. DOI: 10.1016/j.reprotox.2024.108548.

435. Intersystem Implications of the Developmental Origins of Health and Disease: Advancing Health Promotion in the 21st Century / M. D. Barnes et al. *Healthcare (Basel)*. 2016. Vol. 4 (3). P. 45. DOI: 10.3390/healthcare4030045.

436. Knowledge about the Developmental Origins of Health and Disease is independently associated with variation in diet quality during pregnancy / L. McKerracher et al. *Matern Child Nutr*. 2020. Vol. 16 (2). P. e12891. DOI: 10.1111/mcn.12891.

437. The epidemiology of cryptorchidism and potential risk factors, including endocrine disrupting chemicals / S. A. Holmboe et al. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024. Vol. 15. P. 1343887. DOI: 10.3389/fendo.2024.1343887.

438. Anogenital distance in a cohort of 169 infant boys with uni- or bilateral cryptorchidism including 18 boys with vanishing testes / D. Cortes et al. *Hum Reprod*. 2024. Vol. 39 (4). P. 689–697. DOI: 10.1093/humrep/deae025.

439. Hypogonadism and Cryptorchidism / W. Rodprasert et al. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020. Vol. 10. P. 906. DOI: 10.3389/fendo.2019.00906.

440. Placental Weight and Male Genital Anomalies: A Nationwide Danish Cohort Study / L. H. Arendt et al. *Am J Epidemiol*. 2016. Vol. 183 (12). P. 1122-1128. DOI: 10.1093/aje/kwv336.

441. Maternal gestational smoking, diabetes, alcohol drinking, pre-pregnancy obesity and the risk of cryptorchidism: a systematic review and meta-analysis of observational studies / L. Zhang et al. *PLoS One*. 2015. Vol. 10 (3). P. e0119006. DOI: 10.1371/journal.pone.0119006.

442. Late reproductive analysis in rat male offspring exposed to nicotine during pregnancy and lactation / M. Miranda-Spooner et al. *Andrology*. 2016. Vol. 4 (2). P. 218–31. DOI: 10.1111/andr.12100.

443. Pachernegg S., Georges E., Ayers K. The Desert Hedgehog Signalling Pathway in Human Gonadal Development and Differences of Sex Development. *Sex Dev*. 2022. Vol. 16 (2-3). P. 98–111. DOI: 10.1159/000518308.

444. Stereological study of testes following experimentally-induced unilateral cryptorchidism in rats / J. Sadeghinezhad et al. *Clin Exp Reprod Med*. 2023. Vol. 50 (3). P. 160–169. DOI: 10.5653/cerm.2023.06058.

445. Nicotine exposure impairs germ cell development in human fetal ovaries cultured *in vitro* / S. F. Cheng et al. *Aging (Albany NY)*. 2018. Vol. 10 (7). P. 1556–1574. DOI: 10.18632/aging.101492.
446. Budani M. C., Tiboni G. M. Ovotoxicity of cigarette smoke: A systematic review of the literature. *Reprod Toxicol*. 2017. Vol. 72. P. 164–181. DOI: 10.1016/j.reprotox.2017.06.184.
447. Effects of cigarette smoking on reproduction / C. Dechanet et al. *Hum Reprod Update*. 2011. Vol. 17 (1). P. 76–95. DOI: 10.1093/humupd/dmq033.
448. Cardoso R. C., Puttabyatappa M., Padmanabhan V. Steroidogenic versus Metabolic Programming of Reproductive Neuroendocrine, Ovarian and Metabolic Dysfunctions. *Neuroendocrinology*. 2015. Vol. 102 (3). P. 226–237. DOI: 10.1159/000381830.
449. A novel mathematical model of true ovarian reserve assessment based on predicted probability of poor ovarian response: a retrospective cohort study / H. Xu et al. *J Assist Reprod Genet*. 2020. Vol. 37 (4). P. 963–972. DOI: 10.1007/s10815-020-01700-1.
450. Clinical Applications of Serum Anti-Müllerian Hormone Measurements in Both Males and Females: An Update / H. Xu et al. *Innovation (Camb)*. 2021. Vol. 2 (1). P. 100091. DOI: 10.1016/j.xinn.2021.100091.
451. Role of anti-Müllerian hormone and testosterone in follicular growth: a cross-sectional study / P. P. Lv et al. *BMC Endocr Disord*. 2020. Vol. 20 (1). P. 101. DOI: 10.1186/s12902-020-00569-6.
452. Chou C. H., Chen M. J. The Effect of Steroid Hormones on Ovarian Follicle Development. *Vitam Horm*. 2018. Vol. 107. P. 155–175. DOI: 10.1016/bs.vh.2018.01.013.
453. Potential factors result in diminished ovarian reserve: a comprehensive review / Q. Zhu et al. *J Ovarian Res*. 2023. Vol. 16 (1). P. 208. DOI: 10.1186/s13048-023-01296-x.
454. The Placental Basis of Fetal Growth Restriction / R. L. Zur et al. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2020. Vol. 47 (1). P. 81–98. DOI: 10.1016/j.ogc.2019.10.008.
455. Park S. U., Walsh L., Berkowitz K. M. Mechanisms of ovarian aging. *Reproduction*. 2021. Vol. 162 (2). P. R19–R33. DOI: 10.1530/REP-21-0022.

456. Markers of ovarian reserve as predictors of future fertility / B. S. Harris et al. *Fertil Steril*. 2023. Vol. 119 (1). P. 99–106. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2022.10.014.
457. Effects and mechanisms of intrauterine chronic hypoxia on ovarian reserve function of zygotic rats / Y. Huang et al. *Sci Rep*. 2023. Vol. 13 (1). P. 19771. DOI: 10.1038/s41598-023-47088-7.
458. Decreased ovarian reserve, dysregulation of mitochondrial biogenesis, and increased lipid peroxidation in female mouse offspring exposed to an obesogenic maternal diet / C. E. Aiken et al. *FASEB J*. 2016. Vol. 30 (4). P. 1548–1556. DOI: 10.1096/fj.15-280800.
459. The association between in utero cigarette smoke exposure and age at menopause / W. C. Strohsnitter et al. *Am J Epidemiol*. 2008. Vol. 167 (6). P. 727–733. DOI: 10.1093/aje/kwm351.
460. Cohen J., Chabbert-Buffet N., Darai E. Diminished ovarian reserve, premature ovarian failure, poor ovarian responder – a plea for universal definitions. *J Assist Reprod Genet*. 2015. Vol. 32 (12). P. 1709–1712. DOI: 10.1007/s10815-015-0595-y.
461. Environmental pollutants, a possible etiology for premature ovarian insufficiency: a narrative review of animal and human data / P. Vabre et al. *Environ Health*. 2017. Vol. 16 (1). P. 37. DOI: 10.1186/s12940-017-0242-4.
462. Ovarian rescue in women with premature ovarian insufficiency: facts and fiction / N. Pellicer et al. *Reprod Biomed Online*. 2023. Vol. 46 (3). P. 543–565. DOI: 10.1016/j.rbmo.2022.12.011.
463. OvaRePred: Online tool for predicting the age of fertility milestones / H. Xu et al. *Innovation (Camb)*. 2023. Vol. 4 (5). P. 100490. DOI: 10.1016/j.xinn.2023.100490.
464. Goswami M., Nikolaou D. Is AMH Level, Independent of Age, a Predictor of Live Birth in IVF? *J Hum Reprod Sci*. 2017. Vol. 10 (1). P. 24–30. DOI: 10.4103/jhrs.JHRS_86_16.
465. Androgens drive microvascular endothelial dysfunction in women with polycystic ovary syndrome: role of the endothelin B receptor / C. W. Usselman et al. *J Physiol*. 2019. Vol. 597 (11). P. 2853–2865. DOI: 10.1113/JP277756.

466. Wood S. H., Sills E. S. Intraovarian vascular enhancement via stromal injection of platelet-derived growth factors: Exploring subsequent oocyte chromosomal status and in vitro fertilization outcomes. *Clin Exp Reprod Med*. 2020. Vol. 47 (2). P. 94–100. DOI: 10.5653/cerm.2019.03405.

467. Protective effects of melatonin against nicotine-induced disorder of mouse early folliculogenesis / Y. F. Wang et al. *Aging (Albany NY)*. 2018. Vol. 10 (3). P. 463–480. DOI: 10.18632/aging.101405.

468. Estrogens and Androgens in Skeletal Physiology and Pathophysiology / M. Almeida et al. *Physiol Rev*. 2017. Vol. 97 (1). P. 135–187. DOI: 10.1152/physrev.00033.2015.

469. The protective role of estrogen and estrogen receptors in cardiovascular disease and the controversial use of estrogen therapy / A. Iorga et al. *Biol Sex Differ*. 2017. Vol. 8 (1). P. 33. DOI: 10.1186/s13293-017-0152-8.

470. Yela D. A., Soares P. M., Benetti-Pinto C. L. Influence of Sexual Function on the Social Relations and Quality of Life of Women with Premature Ovarian Insufficiency. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2018. Vol. 40 (2). P. 66–71. DOI: 10.1055/s-0037-1615289.

471. Regulation of anti-Müllerian hormone (AMH) in males and the associations of serum AMH with the disorders of male fertility / H. Y. Xu et al. *Asian J Androl*. 2019. Vol. 21 (2). P. 109–114. DOI: 10.4103/aja.aja_83_18.

472. Hofmann M. C., McBeath E. Sertoli Cell-Germ Cell Interactions Within the Niche: Paracrine and Juxtacrine Molecular Communications. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022. Vol. 13. P. 897062. DOI: 10.3389/fendo.2022.897062.

473. Molecular insights into Sertoli cell function: how do metabolic disorders in childhood and adolescence affect spermatogonial fate? / R. Cannarella et al. *Nat Commun*. 2024. Vol. 15. P. 5582. <https://doi.org/10.1038/s41467-024-49765-1>.

474. Molecular Mechanisms and Signaling Pathways Involved in Sertoli Cell Proliferation / S. B. Meroni et al. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019. Vol. 10. P. 224. DOI: 10.3389/fendo.2019.00224.

475. The Smoky Impact of Nicotinic Acetylcholine Receptors on Testicular Function / F. Barbagallo et al. *J Clin Med*. 2024. Vol. 13 (17). P. 5097. DOI: 10.3390/jcm13175097.

476. Effect of in utero and lactational nicotine exposure on the male reproductive tract in peripubertal and adult rats / A. Lagunov et al. *Reprod Toxicol*. 2011. Vol. 31 (4). P. 418–423. DOI: 10.1016/j.reprotox.2010.12.004.

477. La Maestra S., De Flora S., Micale R. T. Effect of cigarette smoke on DNA damage, oxidative stress, and morphological alterations in mouse testis and spermatozoa. *Int J Hyg Environ Health*. 2015. Vol. 218. (1). P. 117–122. DOI: 10.1016/j.ijheh.2014.08.006.

478. Cigarette smoke induces rat testicular injury via mitochondrial apoptotic pathway / L. He et al. *Mol Reprod Dev*. 2017. Vol. 84 (10). P. 1053–1065. DOI: 10.1002/mrd.22863.

479. Fetal and Postnatal Nicotine Exposure Modifies Maturation of Gonocytes to Spermatogonia in Mice / R. M. Viguera-Villasenor et al. *Anal Cell Pathol (Amst)*. 2020. Vol. 2020. P. 8892217. DOI: 10.1155/2020/8892217.

480. Potential Disruption of Systemic Hormone Transport by Tobacco Alkaloids Using Computational Approaches / M. Rehan et al. *Toxics*. 2022. Vol. 10 (12). P. 727. DOI: 10.3390/toxics10120727.

481. Nicotine affects rat Leydig cell function in vivo and vitro via down-regulating some key steroidogenic enzyme expressions / X. Guo et al. *Food Chem Toxicol*. 2017. Vol. 110. P. 13–24. DOI: 10.1016/j.fct.2017.09.055.

482. Fetal exposure to maternal cigarette smoking and male reproductive function in young adulthood / K. K. Hærving et al. *Eur J Epidemiol*. 2022. Vol. 37 (5). P. 525–538. DOI: 10.1007/s10654-022-00869-2.

483. Damaging legacy: maternal cigarette smoking has long-term consequences for male offspring fertility / A. P. Sobinoff et al. *Hum Reprod*. 2014. Vol. 29 (12). P. 2719–2735. DOI: 10.1093/humrep/deu235.

484. Virtanen H. E., Sadov S., Toppari J. Prenatal exposure to smoking and male reproductive health. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2012. Vol. 19 (3). P. 228–232. DOI: 10.1097/MED.0b013e3283537cb8.

485. Dai J. B., Wang Z. X., Qiao Z. D. The hazardous effects of tobacco smoking on male fertility. *Asian J Androl.* 2015. Vol. 17 (6). P. 954–960. DOI: 10.4103/1008-682X.150847.

486. Male Reproductive Disorders and Fertility Trends: Influences of Environment and Genetic Susceptibility / N. E. Skakkebaek et al. *Physiol Rev.* 2016. Vol. 96 (1). P. 55–97. DOI: 10.1152/physrev.00017.2015.

487. Jana K., Samanta P. K., De D. K. Nicotine diminishes testicular gametogenesis, steroidogenesis, and steroidogenic acute regulatory protein expression in adult albino rats: possible influence on pituitary gonadotropins and alteration of testicular antioxidant status. *Toxicol Sci.* 2010. Vol. 116 (2). P. 647–659. DOI: 10.1093/toxsci/kfq149.

488. Oyeyipo I. P., Raji Y., Bolarinwa A. F. Antioxidant profile changes in reproductive tissues of rats treated with nicotine. *J Hum Reprod Sci.* 2014. Vol. 7 (1). P. 41–46. DOI: 10.4103/0974-1208.130823.

489. The amelioration of nicotine-induced reproductive impairment in male mouse by *Sambucus ebulus* L. fruit extract / F. Mohammadghasemi et al. *Anat Cell Biol.* 2021. Vol. 54 (2). P. 232–240. DOI: 10.5115/acb.20.161.

490. Reduced testicular steroidogenesis in rat offspring by prenatal nicotine exposure: Epigenetic programming and heritability via nAChR/HDAC4 / Q. Zhang et al. *Food Chem Toxicol.* 2020. Vol. 135. P. 111057. DOI: 10.1016/j.fct.2019.111057.

491. Nicotine induced autophagy of Leydig cells rather than apoptosis is the major reason of the decrease of serum testosterone / X. Zhao et al. *Int J Biochem Cell Biol.* 2018. Vol. 100. P. 30-41. DOI: 10.1016/j.biocel.2018.05.001.

492. β -estradiol promotes the growth of primary human fetal spermatogonial stem cells via the induction of stem cell factor in Sertoli cells / K. Tao et al. *J Assist Reprod Genet.* 2021. Vol. 38 (9). P. 2481–2490. DOI: 10.1007/s10815-021-02240-y.

493. Effects of maternal cigarette smoke exposure on the progression of nonalcoholic steatohepatitis in offspring mice / D. Yang et al. *Toxicol Res.* 2022. Vol. 39 (1). P. 91–103. DOI: 10.1007/s43188-022-00153-1.

494. Association between smoking and non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis / A. Akhavan Rezayat et al. *SAGE Open Med.* 2018. Vol. 6. P. 2050312117745223. DOI: 10.1177/2050312117745223.

495. Developmental cigarette smoke exposure II: Hepatic proteome profiles in 6 month old adult offspring / R. E. Neal et al. *Reprod Toxicol.* 2016. Vol. 65. P. 414–424. DOI: 10.1016/j.reprotox.2016.06.009.

496. A Mitochondrial Specific Antioxidant Reverses Metabolic Dysfunction and Fatty Liver Induced by Maternal Cigarette Smoke in Mice / G. Li et al. *Nutrients.* 2019. Vol. 11 (7). P. 1669. DOI: 10.3390/nu11071669.

497. Premkumar M., Anand A. C. Tobacco, Cigarettes, and the Liver: The Smoking Gun. *J Clin Exp Hepatol.* 2021. Vol. 11 (6). P. 700–712. DOI: 10.1016/j.jceh.2021.07.016.

498. Nutrient transporter expression in both the placenta and fetal liver are affected by maternal smoking / N. Walker et al. *Placenta.* 2019. Vol. 78. P. 10–17. DOI: 10.1016/j.placenta.2019.02.010.

499. Protein carbamylation links inflammation, smoking, uremia and atherogenesis / Z. Wang et al. *Nat Med.* 2007. Vol. 13 (10). P. 1176–1184. DOI: 10.1038/nm1637.

500. AMPK/mTOR pathway significance in healthy liver and non-alcoholic fatty liver disease and its progression / I. A. Marcondes-de-Castro et al. *J Gastroenterol Hepatol.* 2023. Vol. 38 (11). P. 1868–1876. DOI: 10.1111/jgh.16272.

501. Enhanced hepatic glycogen synthesis and suppressed adenosine deaminase activity by lithium attenuates hepatic triglyceride accumulation in nicotine-exposed rats / E. O. Dangana et al. *Biomed Pharmacother.* 2019. Vol. 109. P. 1417–1427. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.10.067.

502. Association of polymorphisms of adiponectin gene promoter-11377C/G, glutathione peroxidase-1 gene C594T, and cigarette smoking in nonalcoholic fatty liver disease / C. X. Zhang et al. *J Chin Med Assoc.* 2016. Vol. 79 (4). P. 195–204. DOI: 10.1016/j.jcma.2015.09.003.

503. Lupeol improves bile acid metabolism and metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease in mice via FXR signaling pathway and gut-liver axis / D. Qin et al. *Biomed Pharmacother.* 2024. Vol. 177. P. 116942. DOI: 10.1016/j.biopha.2024.116942.

504. Interactions between Prepregnancy Overweight and Passive Smoking for Macrosomia and Large for Gestational Age in Chinese Pregnant Women / D. Cui et al. *Obes Facts.* 2021. Vol. 14 (5). P. 520–530. DOI: 10.1159/000517846.

505. Exposure to tobacco smoke in utero and subsequent plasma lipids, ApoB, and CRP among adult women in the MoBa cohort / L. A. Cupul-Uicab et al. *Environ Health Perspect.* 2012. Vol. 120 (11). P. 1532-1537. DOI: 10.1289/ehp.1104563.

506. Fetal androgen exposure is a determinant of adult male metabolic health / K. J. Siemienowicz et al. *Sci Rep.* 2019. Vol. 9 (1). P. 20195. DOI: 10.1038/s41598-019-56790-4.

507. Jebur H. B., Salman R. J., Alyodawi K. Biochemical and Histopathological Study of the Toxic Effects of Electronic and Conventional Cigarette Smoke on the Liver of Rats. *International Journal of Scientific Trends.* 2023. Vol. 2 (5). P. 7–15. <https://scientifictrends.org/index.php/ijst/article/view/89>.

508. Histological and Biochemical Effects of Cigarette Smoke on the Liver of Wistar Rats / S. I. Ogenyi et al. *Annual Research & Review in Biology.* 2015. Vol. 7 (2). P. 119–125. DOI: 10.9734/ARRB/2015/17292.

509. Maternal L-carnitine supplementation improves glucose and lipid profiles in female offspring of dams exposed to cigarette smoke / S. Saad et al. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2018. Vol. 45 (7). P. 694–703. DOI: 10.1111/1440-1681.12921.

510. The protective role of L-carnitine on oxidative stress, neurotransmitter perturbations, astrogliosis, and apoptosis induced by thiamethoxam in the brains of male rats / H. A. E. Abd Elkader et al. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2024. Vol. 397 (6). P. 4365–4379. DOI: 10.1007/s00210-023-02887-7.

511. Metabolic effects of L-carnitine on type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis / A. Vidal-Casariago et al. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2013. Vol. 121 (4). P. 234–238. DOI: 10.1055/s-0033-1333688.

512. Protective role of L-carnitine and vitamin E on the testis of atherosclerotic rats / A. F. Salama et al. *Toxicol Ind Health*. 2015. Vol. 31 (5). P. 467–474. DOI: 10.1177/0748233712472523.

513. Role of Oxidative Stress in the Pathogenesis of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Implications for Prevention and Therapy / J. C. Arroyave-Ospina et al. *Antioxidants (Basel)*. 2021. Vol. 10 (2). P. 174. DOI: 10.3390/antiox10020174.

514. Ahmed H. H. Modulatory effects of vitamin E, acetyl-L-carnitine and α -lipoic acid on new potential biomarkers for Alzheimer's disease in rat model. *Exp Toxicol Pathol*. 2012. Vol. 64 (6). P. 549–556. DOI: 10.1016/j.etp.2010.11.012.

515. Effect of L-Carnitine Supplementation on Liver Enzymes: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials / M. Askarpour et al. *Arch Med Res*. 2020. Vol. 51 (1). P. 82–94. DOI: 10.1016/j.arcmed.2019.12.005.

516. Гістоструктурні особливості плаценти щурів при моделюванні пасивного тютюнопаління / І. В. Волохов, В. А. Рибак, Л. Ю. Сергієнко, С. С. Соколова. *Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їх фармакологічна корекція* : тези доповідей VII Науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю, м. Харків, 14 листопада 2024 р. X. : Вид-во НФаУ, 2024. С. 114–116.

517. Perl A. J., Schuh M. P., Kopan R. Regulation of nephron progenitor cell lifespan and nephron endowment. *Nat Rev Nephrol*. 2022. Vol. 18 (11). P. 683–695. DOI: 10.1038/s41581-022-00620-w.

518. Grillo M. A., Mariani G., Ferraris J. R. Prematurity and Low Birth Weight in Neonates as a Risk Factor for Obesity, Hypertension, and Chronic Kidney Disease in Pediatric and Adult Age. *Front Med (Lausanne)*. 2022. Vol. 8. P. 769734. DOI: 10.3389/fmed.2021.769734.

519. Fetal hypoxia results in programming of aberrant angiotensin ii receptor expression patterns and kidney development / P. Jr. Gonzalez-Rodriguez et al. *Int J Med Sci*. 2013. Vol. 10 (5). P. 532–538. DOI: 10.7150/ijms.5566.

520. Impact of preterm birth on kidney health and development / S. Akalay et al. *Front Med (Lausanne)*. 2024. Vol. 11. P. 1363097. DOI: 10.3389/fmed.2024.1363097.

521. Secondhand Smoke and CKD / J. H. Jhee et al. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019. Vol. 14 (4). P. 515–522. DOI: 10.2215/CJN.09540818.

522. Secondhand smoke increases the risk of developing kidney stone disease / C. H. Chen et al. *Sci Rep*. 2021. Vol. 11 (1). P. 17694. DOI: 10.1038/s41598-021-97254-y.

523. Omoloja A., Tyc V. L. Tobacco and the pediatric chronic kidney disease population. *Pediatr Nephrol*. 2015. Vol. 30 (2). P. 235–243. DOI: 10.1007/s00467-014-2804-9.

524. The Influence of Smoking on Renal Functions Among Apparently Healthy Smokers / H. A. Eid et al. *J Multidiscip Healthc*. 2022. Vol. 15. P. 2969–2978. DOI: 10.2147/JMDH.S392848.

525. Secondhand smoke, genetic susceptibility, and incident chronic kidney disease in never smokers: A prospective study of a selected population from the UK Biobank / R. Lan et al. *Tob Induc Dis*. 2023. Vol. 21. P. 58. DOI: 10.18332/tid/162607.

526. Вплив пасивного тютюнопаління матерів під час вагітності на структурно-функціональні особливості нирок нащадків щурів / І. В. Волохов, В. А. Рибак, С. С. Соколова, Л. Ю. Сергієнко, В. В. Король. *Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їх фармакологічна корекція* : матеріали VI Науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю (16 листопада 2023 р.). – Х. : Вид-во НФаУ, 2023. – С. 139–140.

527. L-carnitine treatment attenuates renal tubulointerstitial fibrosis induced by unilateral ureteral obstruction / H. Y. Zhao et al. *Korean J Intern Med*. 2021. Vol. 36 (1). P. S180–S195. doi: 10.3904/kjim.2019.413.

528. Nephroprotective potential of carnitine against glycerol and contrast-induced kidney injury in rats through modulation of oxidative stress, proinflammatory cytokines, and apoptosis / C. S. Kunak et al. *Br J Radiol*. 2016. Vol. 89 (1058). P. 20140724. DOI: 10.1259/bjr.20140724.

529. L-Carnitine protects against tacrolimus-induced renal injury by attenuating programmed cell death via PI3K/AKT/PTEN signaling / H. L. Zheng et al. *Acta Pharmacol Sin*. 2021. Vol. 42 (1). P. 77–87. DOI: 10.1038/s41401-020-0449-8.

530. Metabolomic Profiling of Mice with Tacrolimus-Induced Nephrotoxicity: Carnitine Deficiency in Renal Tissue / S. Nishida et al. *Biomedicines*. 2024. Vol. 12(3). P. 521. DOI: 10.3390/biomedicines12030521.

531. L-Carnitine Mitigates Oxidative Stress and Disorganization of Cytoskeleton Intermediate Filaments in Cisplatin-Induced Hepato-Renal Toxicity in Rats / A. Elkomy et al. *Front Pharmacol*. 2020. Vol. 11. P. 574441. DOI: 10.3389/fphar.2020.574441.

532. Ulinski T., Cirulli M., Virmani M. A. The Role of L-Carnitine in Kidney Disease and Related Metabolic Dysfunctions. *Kidney Dial*. 2023. Vol. 3. P. 178–191. <https://doi.org/10.3390/kidneydial3020016>.

533. The Effect of L-Carnitine on Critical Illnesses Such as Traumatic Brain Injury (TBI), Acute Kidney Injury (AKI), and Hyperammonemia (HA) / B. Sharma et al. *Metabolites*. 2024. Vol. 14 (7). P. 363. DOI: 10.3390/metabo14070363.

534. Prenatal exposure to hypoxia induced Beclin 1 signaling-mediated renal autophagy and altered renal development in rat fetuses / S. Xia et al. *Reprod Sci*. 2015. Vol. 22 (2). P. 156–164. DOI: 10.1177/1933719114536474.

535. Hemker S. L., Sims-Lucas S., Ho J. Role of hypoxia during nephrogenesis. *Pediatr Nephrol*. 2016. Vol. 31 (10). P. 1571–1577. DOI: 10.1007/s00467-016-3333-5.

536. Immediate and durable effects of maternal tobacco consumption alter placental DNA methylation in enhancer and imprinted gene-containing regions / S. Rousseaux et al. *BMC Med*. 2020. Vol. 18 (1). P. 306. DOI: 10.1186/s12916-020-01736-1.

537. Smoking cessation in pregnancy: An update for maternity care practitioners / A. Diamanti et al. *Tob Induc Dis*. 2019. Vol. 17. P. 57. DOI: 10.18332/tid/109906.

538. Tobacco Smoking during Pregnancy: Women's Perception about the Usefulness of Smoking Cessation Interventions / R. Almeida et al. *Int J Environ Res Public Health*. 2022. Vol. 19 (11). P. 6595. DOI: 10.3390/ijerph19116595.

539. Exposure to Secondhand Smoke during Pregnancy and Neonatal-Related Outcomes / A. Valizadeh et al. *Iranian Journal of Neonatology*. 2024. Vol. 15 (1). P. 33–41. DOI: 10.22038/ijn.2023.74672.2444.

ДОДАТКИ

Додаток А

Таблиці і рисунки до дисертації

Вплив фармацевтичної композиції на основі лівокарнітину на показники виживання та антигіпоксичного захисту в мишей на моделі гострої нормобаричної гіпоксії з гіперкапнією (Me [Q₁-Q₃]; n = 8)

Група тварин, доза	Тривалість життя, хв	Коефіцієнт антигіпоксичної активності, ум. од.	Відносна антигіпоксична активність, %
Негативний контроль	18,18 [17,89-18,66]	—	—
Мексикор, 16 мг/кг	24,33 * [24,00-25,52]	1,32 [1,31-1,43]	31,95 [30,87-43,25]
Фармацевтична композиція на основі лівокарнітину, 15 мг/кг	19,71 ^ [19,31-21,11]	1,09 ^ [1,05-1,13]	8,55 ^ [5,42-12,71]
Фармацевтична композиція на основі лівокарнітину, 25 мг/кг	24,16 * ° [23,84-24,37]	1,32 ° [1,30-1,35]	31,56 ° [29,97-34,91]
Фармацевтична композиція на основі лівокарнітину, 35 мг/кг	24,22 * ° [23,48-24,65]	1,30 ° [1,28-1,35]	29,67 ° [28,17-35,03]

Примітки:

1. * – статистично значущі відмінності за критерієм Данна ($p < 0,05$) порівняно з негативним контролем;

2. ^ – статистично значущі відмінності за критерієм Данна ($p < 0,05$) порівняно з мексикором;

3. ° – статистично значущі відмінності за критерієм Данна ($p < 0,05$) порівняно з групою тварин, які отримували фармацевтичну композицію на основі лівокарнітину у дозі 15 мг/кг.

Вплив фармацевтичної композиції на основі лівокарнітину на показники виживання та антигіпоксичного захисту у мишей на моделі гострої гемічної гіпоксії (Me [Q₁-Q₃]; n = 10)

Група тварин, доза	Тривалість життя, хв	Кількість загиблих тварин/ кількість тварин, що вижили, n	Коефіцієнт антигіпоксичної активності, ум. од.	Відносна антигіпоксична активність, %
Негативний контроль	27,76 [27,16-28,54]	10/0	–	–
Мексикор, 16 мг/кг	37,42 * [36,86-37,89]	8/2	1,34 [1,30-1,41]	33,74 [29,62-41,17]
Фармацевтична композиція на основі лівокарнітину, 15 мг/кг	30,11 ^ [28,95-31,18]	10/0	1,07 ^ [1,05-1,13]	7,09 ^ [5,49-13,15]
Фармацевтична композиція на основі лівокарнітину, 25 мг/кг	38,22 *° [37,62-40,06]	8/2	1,41 ° [1,37-1,45]	41,35 ° [36,85-44,80]
Фармацевтична композиція на основі лівокарнітину, 35 мг/кг	38,78 *° [37,89-39,68]	8/2	1,41 ° [1,40-1,44]	40,87 ° [39,97-43,76]

Примітки:

- * – статистично значущі відмінності за критерієм Данна ($p < 0,05$) порівняно з негативним контролем;
- ^ – статистично значущі відмінності за критерієм Данна ($p < 0,05$) порівняно з мексикором;
- ° – статистично значущі відмінності за критерієм Данна ($p < 0,05$) порівняно з групою тварин, які отримували фармацевтичну композицію на основі лівокарнітину у дозі 15 мг/кг.

**Вплив фармацевтичної композиції на основі лівокарнітину на динаміку змін маси тіла щурів
на моделі хронічного гепатиту (Me [Q₁-Q₃]; n = 8)**

Група тварин, доза	Термін спостереження, доба					
	до введення тетрахлорметану		на тлі введення тетрахлорметану			
	0	14	21	28	35	42
Інтактний контроль	250,20 [243,38-258,60]	261,85 [258,90-266,15]	274,05 [270,43-277,58]	280,90 [277,15-283,93]	287,40 [282,63-290,50]	294,45 [283,70-295,50]
Негативний контроль	247,50 [243,33-254,50]	264,00 [253,48-269,15]	265,15 [259,60-272,60]	257,45 * [253,15-262,45]	237,55 * [233,13-247,35]	225,10 * [219,75-229,13]
Біциклол, 9 мг/кг	251,45 [248,88-253,90]	270,25 [258,38-275,18]	260,65 [254,48-267,25]	256,40 * [253,53-257,78]	254,95 [250,13-257,53]	265,40 □ [263,33-275,00]
Фармацевтична композиція на основі лівокарнітину, 15 мг/кг	245,35 [239,88-250,55]	265,80 [259,73-267,35]	260,80 [257,33-264,38]	250,00 * [248,13-254,60]	220,85 *^ [218,80-225,40]	216,35 *^ [212,95-222,23]
Фармацевтична композиція на основі лівокарнітину, 25 мг/кг	246,65 [241,60-251,48]	260,15 [253,10-268,65]	263,35 [248,75-275,45]	260,60 * [252,53-269,03]	258,90 ° [249,50-262,88]	267,85 □° [258,58-275,38]
Фармацевтична композиція на основі лівокарнітину, 35 мг/кг	244,35 [235,05-250,38]	252,65 [250,15-257,13]	259,00 [252,45-262,03]	252,90 * [245,25-259,18]	257,50 ° [248,45-269,13]	254,80 □° [248,70-259,68]

Примітки:

- * – статистично значущі відмінності за критерієм Данна ($p < 0,05$) порівняно з інтактним контролем;
- – статистично значущі відмінності за критерієм Данна ($p < 0,05$) порівняно з негативним контролем;
- ^ – статистично значущі відмінності за критерієм Данна ($p < 0,05$) порівняно з групою тварин, які отримували біциклол;
- ° – статистично значущі відмінності за критерієм Данна ($p < 0,05$) порівняно з групою тварин, яким вводили фармацевтичну композицію на основі лівокарнітину в дозі 15 мг/кг.

Вплив фармацевтичної композиції на основі лівокарнітину на показники маси тіла і маси печінки щурів при аутопсії на моделі хронічного гепатиту (Ме [Q₁-Q₃]; n = 8)

Група тварин, доза	Маса тіла, г	Маса печінки	
		абсолютна, г	відносна, %
Інтактний контроль	297,00 [285,33-298,30]	9,27 [8,28-9,93]	3,20 [2,78-3,31]
Негативний контроль	225,85 * [220,18-229,53]	9,57 [9,33-9,92]	4,25 * [4,24-4,28]
Біциклол, 9 мг/кг	266,20 □ [263,75-275,75]	8,92 [8,66-9,48]	3,35 □ [3,21-3,38]
Фармацевтична композиція на основі лівокарнітину, 15 мг/кг	216,45 *^ [213,60-222,73]	8,59 □ [8,43-8,67]	3,92 *^ [3,85-3,97]
Фармацевтична композиція на основі лівокарнітину, 25 мг/кг	269,00 □° [258,80-275,78]	8,82 [8,49-9,38]	3,40 □° [3,30-3,44]
Фармацевтична композиція на основі лівокарнітину, 35 мг/кг	254,75 □° [248,55-260,13]	8,46 □ [8,15-8,75]	3,34 □° [3,25-3,57]

Примітки:

- * – статистично значущі відмінності за критерієм Данна ($p < 0,05$) порівняно з інтактним контролем;
- – статистично значущі відмінності за критерієм Данна ($p < 0,05$) порівняно з негативним контролем;
- ^ – статистично значущі відмінності за критерієм Данна ($p < 0,05$) порівняно з групою тварин, які отримували біциклол;
- ° – статистично значущі відмінності за критерієм Данна ($p < 0,05$) порівняно з групою тварин, яким вводили фармацевтичну композицію на основі лівокарнітину в дозі 15 мг/кг.

**Вплив фармацевтичної композиції на основі лівокарнітину на показники
перекисного окиснення ліпідів у сироватці крові щурів
на моделі хронічного гепатиту (Ме [Q₁-Q₃]; n = 8)**

Група тварин, доза	Дієнові кон'югати, мкмоль/л	Триєнові кон'югати, мкмоль/л	ТБК-АП, мкмоль/л
Інтактний контроль	0,26 [0,21-0,32]	0,38 [0,36-0,42]	1,17 [1,04-1,20]
Негативний контроль	0,61 * [0,54-0,64]	0,75 * [0,72-0,78]	3,05 * [2,94-3,60]
Біциклол, 9 мг/кг	0,34 □ [0,27-0,36]	0,45 □ [0,42-0,53]	1,88 □ [1,79-1,99]
Фармацевтична композиція на основі лівокарнітину, 15 мг/кг	0,48 *^ [0,44-0,52]	0,62 *^ [0,57-0,64]	2,85 *^ [2,62-2,99]
Фармацевтична композиція на основі лівокарнітину, 25 мг/кг	0,37 □° [0,34-0,39]	0,48 □° [0,41-0,54]	1,95 □° [1,68-2,06]
Фармацевтична композиція на основі лівокарнітину, 35 мг/кг	0,36 □° [0,26-0,39]	0,51 □° [0,43-0,52]	2,02 □° [1,75-2,19]

Примітки:

- * – статистично значущі відмінності за критерієм Данна ($p < 0,05$) порівняно з інтактним контролем;
- – статистично значущі відмінності за критерієм Данна ($p < 0,05$) порівняно з негативним контролем;
- ^ – статистично значущі відмінності за критерієм Данна ($p < 0,05$) порівняно з групою тварин, які отримували біциклол;
- ° – статистично значущі відмінності за критерієм Данна ($p < 0,05$) порівняно з групою тварин, яким вводили фармацевтичну композицію на основі лівокарнітину в дозі 15 мг/кг.

**Вплив фармацевтичної композиції на основі лівокарнітину на показники
перекисного окиснення ліпідів у гомогенаті печінки щурів
на моделі хронічного гепатиту (Me [Q₁-Q₃]; n = 8)**

Група тварин, доза	Дієнові кон'югати, мкмоль/г	Триєнові кон'югати, мкмоль/г	ТБК-АП, нмоль МДА/мг білка
Інтактний контроль	16,56 [13,91-17,74]	22,65 [21,95-23,85]	44,16 [40,03-46,25]
Негативний контроль	37,06 * [35,63-41,64]	60,82 * [56,40-67,80]	88,80 * [85,93-91,45]
Біциклол, 9 мг/кг	21,79 □ [20,84-24,21]	26,16 □ [23,44-28,02]	56,16 □ [54,11-58,90]
Фармацевтична композиція на основі лівокарнітину, 15 мг/кг	31,03 *^ [28,90-34,75]	53,80 *^ [51,61-54,89]	71,85 *^ [65,27-73,09]
Фармацевтична композиція на основі лівокарнітину, 25 мг/кг	20,18 □° [18,97-21,47]	33,68 □° [32,51-35,98]	60,10 □° [58,67-63,71]
Фармацевтична композиція на основі лівокарнітину, 35 мг/кг	21,35 □° [18,03-22,63]	32,51 □° [28,06-36,38]	62,12 □° [58,81-63,65]

Примітки:

- * – статистично значущі відмінності за критерієм Данна ($p < 0,05$) порівняно з інтактним контролем;
- – статистично значущі відмінності за критерієм Данна ($p < 0,05$) порівняно з негативним контролем;
- ^ – статистично значущі відмінності за критерієм Данна ($p < 0,05$) порівняно з групою тварин, які отримували біциклол;
- ° – статистично значущі відмінності за критерієм Данна ($p < 0,05$) порівняно з групою тварин, яким вводили фармацевтичну композицію на основі лівокарнітину в дозі 15 мг/кг.

Вплив фармацевтичної композиції на основі лівокарнітину на показники антиоксидантної системи щурів у сироватці крові на моделі хронічного гепатиту (Me [Q₁-Q₃]; n = 8)

Група тварин, доза	Відновлений глутатіон, мкмоль/л	СОД, Од/мл	Каталаза, Од/мл	Церулоплазмін, мг/л
Інтактний контроль	6,84 [6,40-7,17]	29,47 [28,18-31,64]	77,47 [76,75-82,87]	309,64 [296,97-342,07]
Негативний контроль	2,45 * [2,05-2,59]	19,42 * [18,04-21,10]	54,70 * [52,15-57,04]	554,39 * [537,51-581,35]
Біциклोल, 9 мг/кг	5,29 □ [5,07-5,63]	24,56 □ [22,50-25,31]	70,49 □ [66,99-72,66]	415,77 □ [405,73-425,42]
Фармацевтична композиція на основі лівокарнітину, 15 мг/кг	2,80 *^ [2,71-3,05]	20,07 *^ [15,69-22,17]	51,56 *^ [50,82-51,11]	516,70 *^ [510,43-529,84]
Фармацевтична композиція на основі лівокарнітину, 25 мг/кг	5,09 □° [4,92-5,51]	26,70 □° [21,37-27,92]	65,85 □° [62,28-67,65]	453,01 □° [422,90-467,23]
Фармацевтична композиція на основі лівокарнітину, 35 мг/кг	5,16 □° [4,89-5,64]	25,46 □° [23,78-29,24]	65,58 □° [62,82-69,91]	449,79 □° [440,43-475,99]

Примітки:

- * – статистично значущі відмінності за критерієм Данна ($p < 0,05$) порівняно з інтактним контролем;
- – статистично значущі відмінності за критерієм Данна ($p < 0,05$) порівняно з негативним контролем;
- ^ – статистично значущі відмінності за критерієм Данна ($p < 0,05$) порівняно з групою тварин, які отримували біциклोल;
- ° – статистично значущі відмінності за критерієм Данна ($p < 0,05$) порівняно з групою тварин, яким вводили фармацевтичну композицію на основі лівокарнітину в дозі 15 мг/кг.

Вплив фармацевтичної композиції на основі лівокарнітину на показники антиоксидантної системи щурів у гомогенаті печінки на моделі хронічного гепатиту (Me [Q₁-Q₃]; n = 8)

Група тварин, доза	Відновлений глутатіон, мкмоль/г	СОД, ум. од. / г білка	Каталаза, мкмоль Н ₂ О ₂ /хв/мг білка
Інтактний контроль	6,14 [5,03-6,46]	1,09 [1,01-1,22]	17,17 [15,64-17,96]
Негативний контроль	1,45 * [1,37-1,58]	0,70 * [0,65-0,73]	9,85 * [9,21-10,52]
Біциклол, 9 мг/кг	4,05 * [3,74-4,15]	0,79 * [0,74-0,87]	15,26 □ [14,43-16,01]
Фармацевтична композиція на основі лівокарнітину, 15 мг/кг	2,02 *^ [2,00-2,13]	0,75 * [0,72-0,78]	9,29 *^ [8,70-9,89]
Фармацевтична композиція на основі лівокарнітину, 25 мг/кг	4,88 □° [4,76-5,10]	0,94 □° [0,91-0,97]	13,90 □° [12,99-15,56]
Фармацевтична композиція на основі лівокарнітину, 35 мг/кг	4,93 □° [4,86-5,09]	0,91 □° [0,85-0,93]	14,56 □° [13,64-15,39]

Примітки:

- * – статистично значущі відмінності за критерієм Данна ($p < 0,05$) порівняно з інтактним контролем;
- – статистично значущі відмінності за критерієм Данна ($p < 0,05$) порівняно з негативним контролем;
- ^ – статистично значущі відмінності за критерієм Данна ($p < 0,05$) порівняно з групою тварин, які отримували біциклол;
- ° – статистично значущі відмінності за критерієм Данна ($p < 0,05$) порівняно з групою тварин, яким вводили фармацевтичну композицію на основі лівокарнітину в дозі 15 мг/кг.

Динаміка маси тіла щурів за умов одноразового внутрішньошлункового введення фармацевтичної композиції на основі лівокарнітину ($x \pm S_{\bar{x}}; n = 5$)

Група тварин, доза	Термін спостереження, доба			
	0	3	7	14
самці				
Контроль	189,00 ± 10,00	194,00 ± 10,00	201,00 ± 10,00	210,00 ± 10,00
Фармацевтична композиція на основі лівокарнітину, 5000 мг/кг	190,00 ± 10,00	195,00 ± 10,00	181,00 ± 9,00	201,00 ± 10,00
самиці				
Контроль	198,00 ± 5,00	207,00 ± 5,00	200,00 ± 5,00	207,00 ± 6,00
Фармацевтична композиція на основі лівокарнітину, 5000 мг/кг	196,00 ± 6,00	200,00 ± 6,00	197,00 ± 6,00	200,00 ± 7,00

**Коефіцієнти маси внутрішніх органів щурів за умов одноразового
внутрішньошлункового введення фармацевтичної композиції
на основі лівокарнітину ($x \pm S_{\bar{x}}$; n = 5)**

Орган	Інтактний контроль		Фармацевтична композиція на основі лівокарнітину, 5000 мг/кг	
	самці	самиці	самці	самиці
Легені	5,75 ± 0,30	8,21 ± 0,81	7,02 ± 0,57 *	8,45 ± 0,77
Серце	3,58 ± 0,37	3,65 ± 0,10	3,72 ± 0,09	3,47 ± 0,08
Печінка	36,67 ± 1,53	31,03 ± 1,23	31,98 ± 0,84	31,98 ± 0,84
Селезінка	3,45 ± 0,22	4,09 ± 0,19	3,06 ± 0,30	4,09 ± 0,16
Нирки	6,00 ± 0,27	5,83 ± 0,22	6,04 ± 0,17	5,72 ± 0,15
Надниркові залози	0,16 ± 0,01	0,26 ± 0,01	0,20 ± 0,01 ^	0,29 ± 0,02
Гонади	13,25 ± 1,17	0,39 ± 0,03	14,05 ± 0,66	0,32 ± 0,06

Примітки:

- * - тенденція до статистичної значущості відмінностей при порівнянні з контрольною групою в межах однієї статі за критерієм Стьюдента ($0,05 < p < 0,1$);
- ^ - статистична значущість відмінностей при порівнянні з контрольною групою в межах однієї статі за критерієм Стьюдента ($p < 0,05$).

Вплив фармацевтичної композиції на основі лівокарнітину на гематологічні показники (Ме [Q₁-Q₃]; n = 8)

Група тварин, доза	Гемоглобін, г/л	Еритроцити, ×10 ¹² /л	Метгемоглобін, г/л	Гематокрит, л/л	Середній об'єм еритроцита, фл	Середній вміст гемоглобіну в еритроциті, пг	Середня концентрація гемоглобіну в об'ємі еритроцитів, г/л
Інтактний контроль	136,45 [130,75-143,98]	5,98 [5,56-6,24]	1,16 [1,11-1,23]	0,42 [0,40-0,44]	69,57 [68,31-75,57]	22,69 [22,24-24,59]	325,65 [325,37-325,99]
Негативний контроль	85,10 * [79,25-93,20]	3,75 * [3,40-4,13]	3,39 * [3,24-3,44]	0,26 * [0,25-0,29]	71,43 [70,39-73,43]	22,98 [22,64-23,66]	321,80 * [321,06-322,69]
Триметазидин, 5,5 мг/кг	119,95 □ [107,88-122,88]	5,14 □ [4,86-5,46]	1,96 □ [1,69-2,15]	0,37 □ [0,33-0,38]	68,96 [66,94-70,43]	22,39 [21,73-22,87]	324,77 □ [323,94-324,94]
ФКЛ, 11 мг/кг	88,25 *^ [86,03-90,63]	3,71 *^ [3,47-4,01]	3,44 *^ [3,36-3,59]	0,27 *^ [0,27-0,28]	74,89 [70,00-77,16]	24,14 [22,60-24,84]	322,17 *^ [321,91-322,42]
ФКЛ, 18 мг/кг	92,20 *^ [86,73-94,90]	3,79 *^ [2,88-4,10]	2,86 *^ [2,54-3,17]	0,29 *^ [0,27-0,29]	75,56 [72,26-93,22]	24,37 [23,34-30,01]	322,59 *^ [322,00-322,85]
ФКЛ, 25 мг/кг	111,45 □° [107,65-113,75]	5,02 □° [4,74-5,27]	2,01 □° [1,86-2,21]	0,34 □° [0,33-0,35]	67,18 [66,61-69,56]	21,79 [21,56-22,52]	324,21 [323,93-324,37]
ФКЛ, 32 мг/кг	113,05 □° [106,30-116,28]	5,04 □° [4,68-5,31]	1,97 □° [1,72-2,13]	0,35 □° [0,33-0,36]	68,25 [67,73-69,98]	22,10 [21,98-22,65]	324,32 [323,83-324,54]
ФКЛ, 39 мг/кг	111,90 □° [103,33-115,00]	5,03 □° [4,67-5,32]	1,97 □° [1,70-2,26]	0,35 □° [0,32-0,35]	67,60 [66,21-68,42]	21,89 [21,43-22,18]	324,25 [323,60-324,46]
ФКЛ, 46 мг/кг	112,15 □° [102,90-114,98]	5,04 □° [4,67-5,21]	2,04 □° [1,62-2,32]	0,35 □° [0,32-0,35]	67,29 [66,15-68,87]	21,82 [21,37-22,31]	324,26 [323,56-324,45]

Примітки:

- * – статистично значущі відмінності за критерієм Данна ($p < 0,05$) порівняно з інтактним контролем;
- – статистично значущі відмінності за критерієм Данна ($p < 0,05$) порівняно з негативним контролем;
- ^ – статистично значущі відмінності за критерієм Данна ($p < 0,05$) порівняно з групою тварин, які отримували триметазидин;
- ° – статистично значущі відмінності за критерієм Данна ($p < 0,05$) порівняно з групою тварин, яким вводили фармацевтичну композицію на основі лівокарнітину в дозі 11 мг/кг.

**Значення доз і рівня активності фармацевтичної композиції
на основі лівокарнітину (n = 8)**

Доза, мг/кг	Кількість тварин, які проявили вірогідний антигіпоксичний ефект		Рівень ефекту у пробітах (Y)	Ваговий коефіцієнт пробіт (Z)
	абсолютна частота, n	відносна частота, %		
11	0	0,00	3,13	1,20
18	2	25,00	4,33	4,10
25	5	62,50	5,32	4,70
32	6	75,00	5,67	4,10
39	7	87,50	6,15	2,90
46	8	100,00	6,87	1,20

Примітка: n – кількість тварин у кожній групі.

**Результати розрахунків для визначення ефективної дози
фармацевтичної композиції на основі лівокарнітину**

Показник	Значення
Кількість тварин для розрахунку стандартної похибки, n	32
Коефіцієнт регресії b_1	0,09
Коефіцієнт регресії b_0	2,66
Виправлений відсоток P_0 , %	3,13
Виправлений відсоток P_{100} , %	96,88
ED_{50} , мг/кг	24,86
ED_{16} , мг/кг	14,23
ED_{84} , мг/кг	35,50
ED_{100} , мг/кг	40,82
Стандартна похибка ED_{50} ($S_{\bar{x}ED_{50}}$), мг/кг	2,65
95 % довірчий інтервал ED_{50} , мг/кг	19,44-30,29
Стандартне відхилення ($S_{ED_{50}}$), мг/кг	10,64
Коефіцієнт варіації C_v , %	42,78

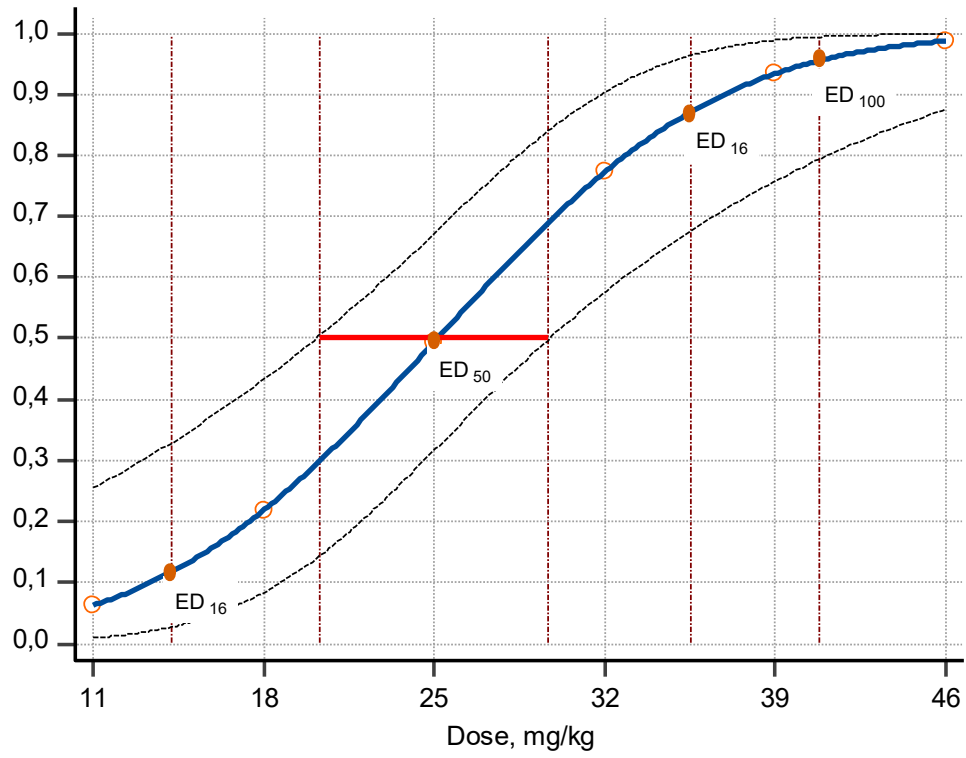


Рис. А.1 Характеристична крива «доза – ефект» фармацевтичної композиції на основі лівокарнітину

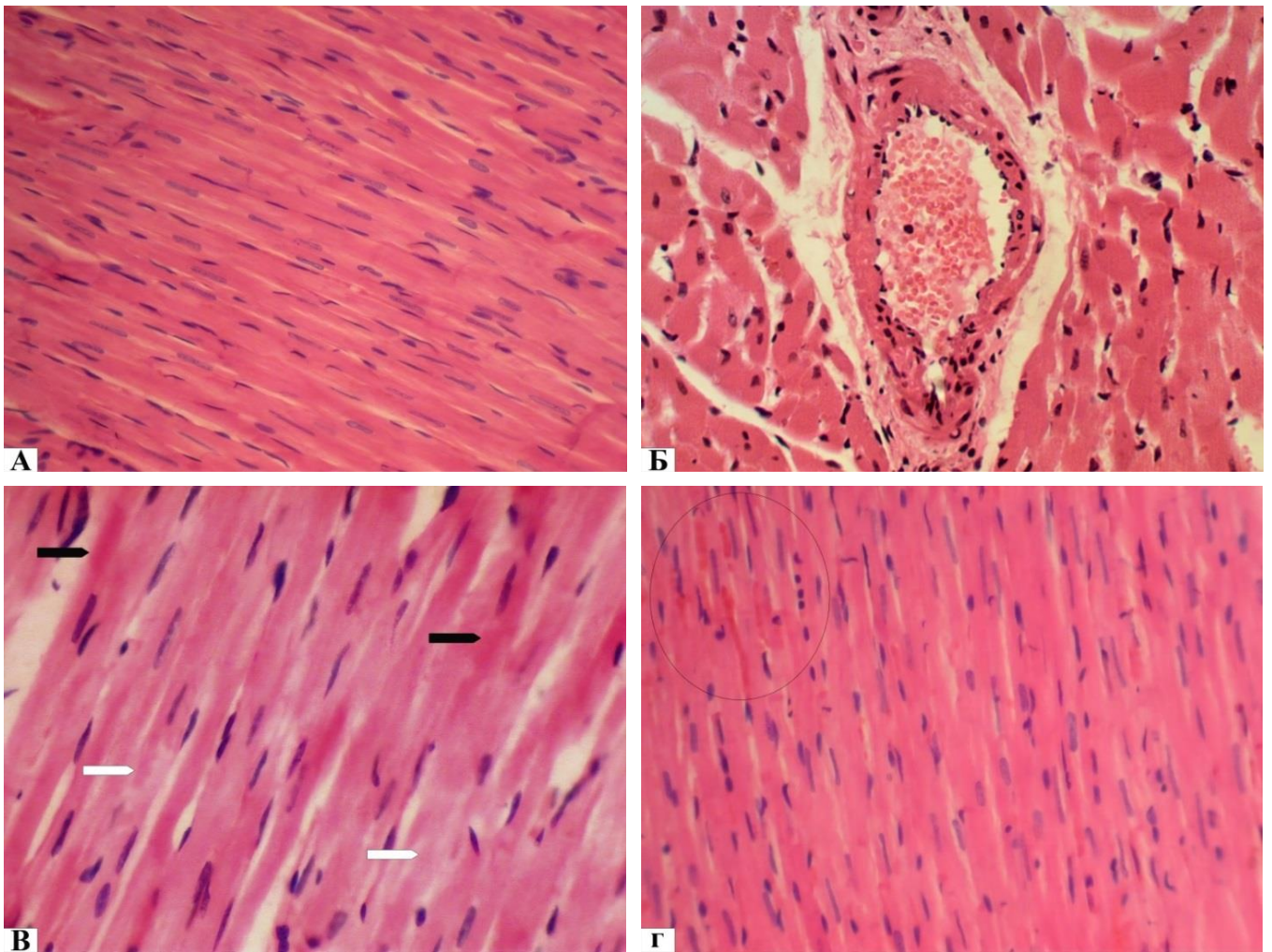


Рис. А.2 Міокард інтактної самиці: А – нормальний стан серцево-м'язових волокон (збільшення x200); Б – артерії середнього калібру (збільшення x400); В – контрактура (чорна стрілка) та міоцитоліз (біла стрілка) фрагментів волокон (збільшення x250); Г – поодинокі ділянки (овал) з підвищеним кровонаповненням капілярів (збільшення x250). Забарвлення гематоксиліном-еозином

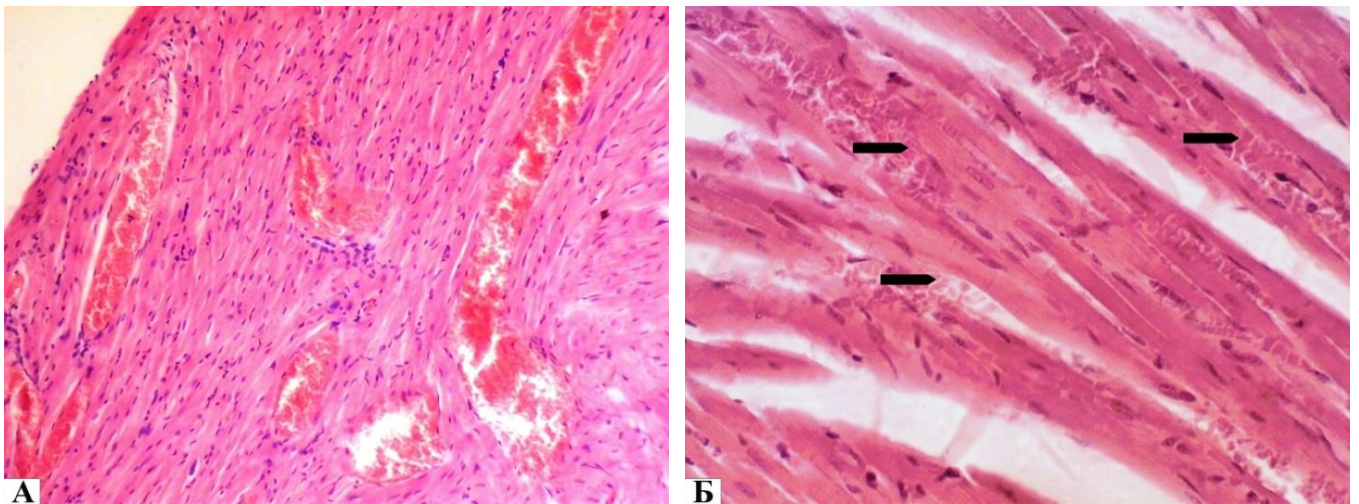


Рис. А.3 Міокард тварини з групи негативного контролю: А – виражене венозне повнокрів'я (збільшення $\times 200$); Б – виражене капілярне повнокрів'я, стаз еритроцитів (збільшення $\times 250$). Забарвлення гематоксиліном-еозином

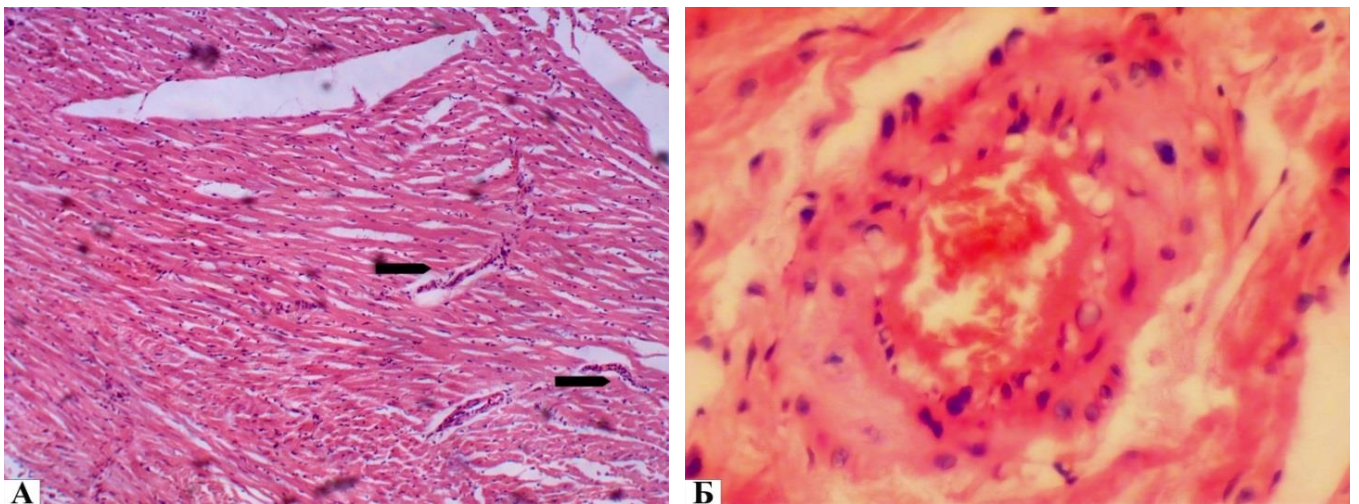


Рис. А.4 Міокард тварини з групи негативного контролю: А – спазм та спустілість артеріол, периартеріолярний набряк (збільшення $\times 200$); Б – потовщення, плазматичне просякнення судинної стінки, дистрофія ендотеліоцитів, перивазальний набряк (збільшення $\times 400$). Забарвлення гематоксиліном-еозином

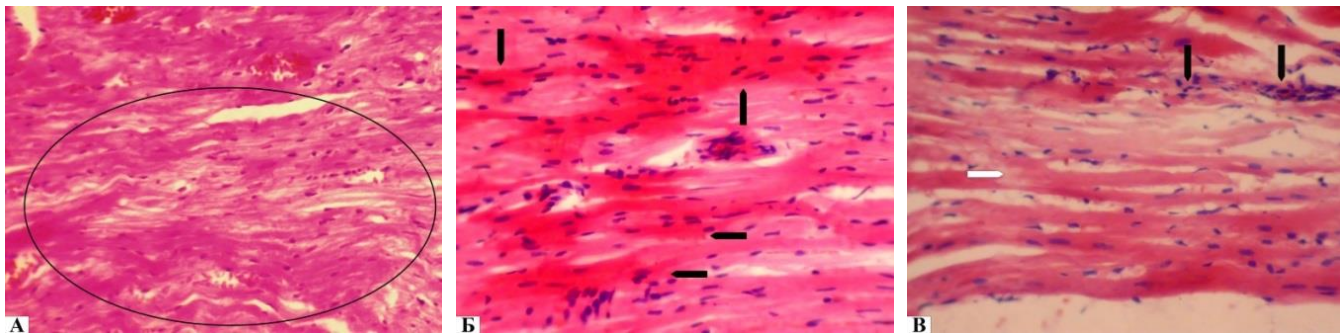


Рис. А.5 Міокард тварини з групи негативного контролю: А – звивистий хід, стоншення частини волокон; Б – поля контрактури (чорні стрілки); В – осередок міоцитолізу (біла стрілка) та перифокальна круглоклітинна інфільтрація (чорні стрілки). Забарвлення гематоксиліном-еозином, збільшення x250

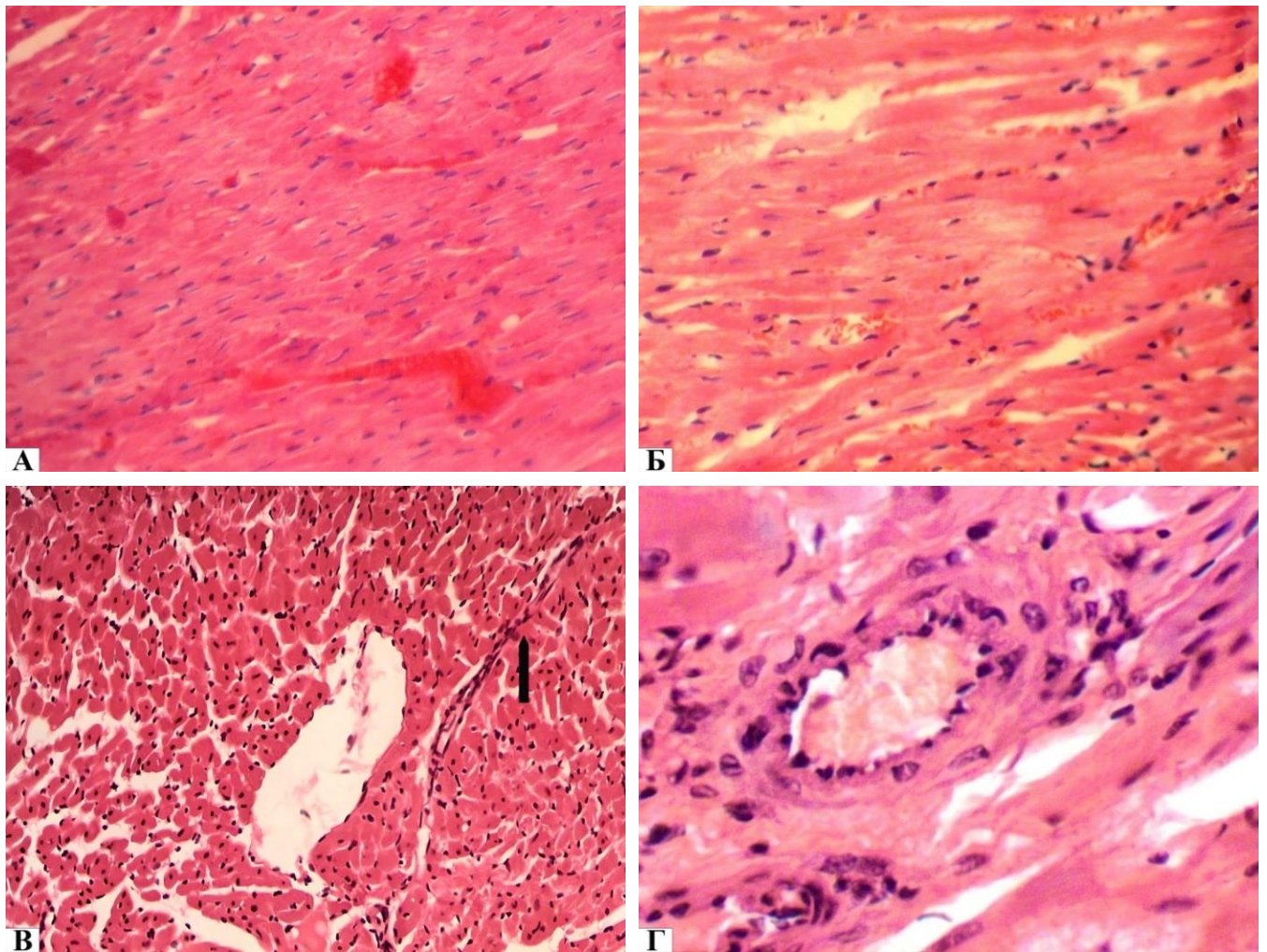


Рис. А.6 Міокард самиці, яка отримувала фармацевтичну композицію на основі лівокарнітину: А – зменшення вираженості венозного повнокрів'я (збільшення $\times 200$); Б – зменшення вираженості капілярного повнокрів'я (збільшення $\times 250$), В – зменшення гемостазу в артеріолах (збільшення $\times 200$); Г – помітне зменшення набряклості судинної стінки та перивазальної тканини (збільшення $\times 400$). Забарвлення гематоксиліном-еозином

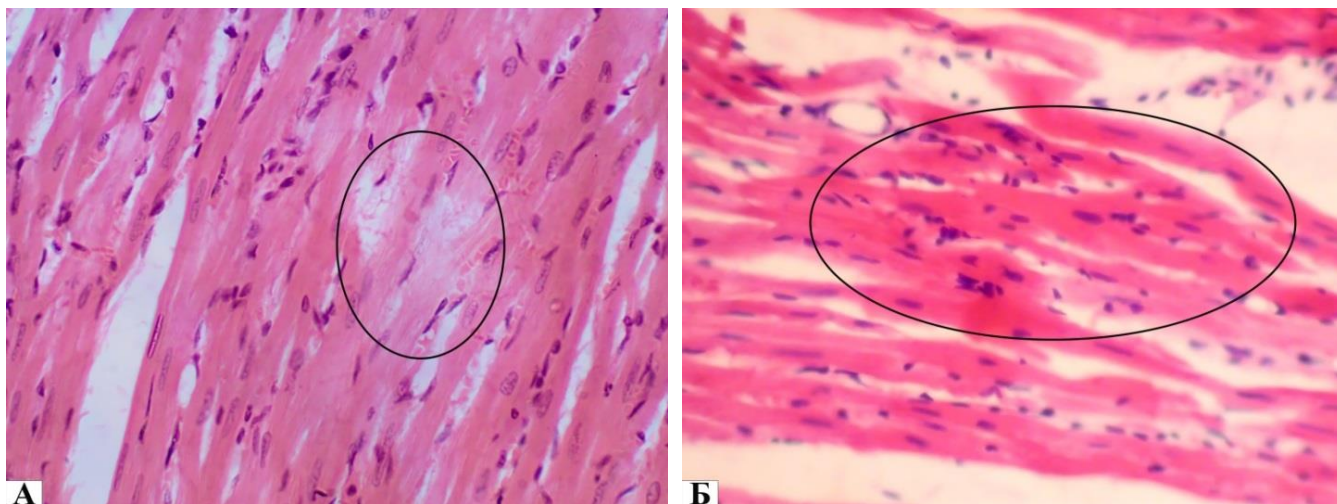


Рис. А.7 Міокард самиці, яка отримувала фармацевтичну композицію на основі лівокарнітину: А – осередок міоцитолізу; Б – контрактура волокон, дрібна фрагментація. Забарвлення гематоксиліном-еозином, збільшення x250

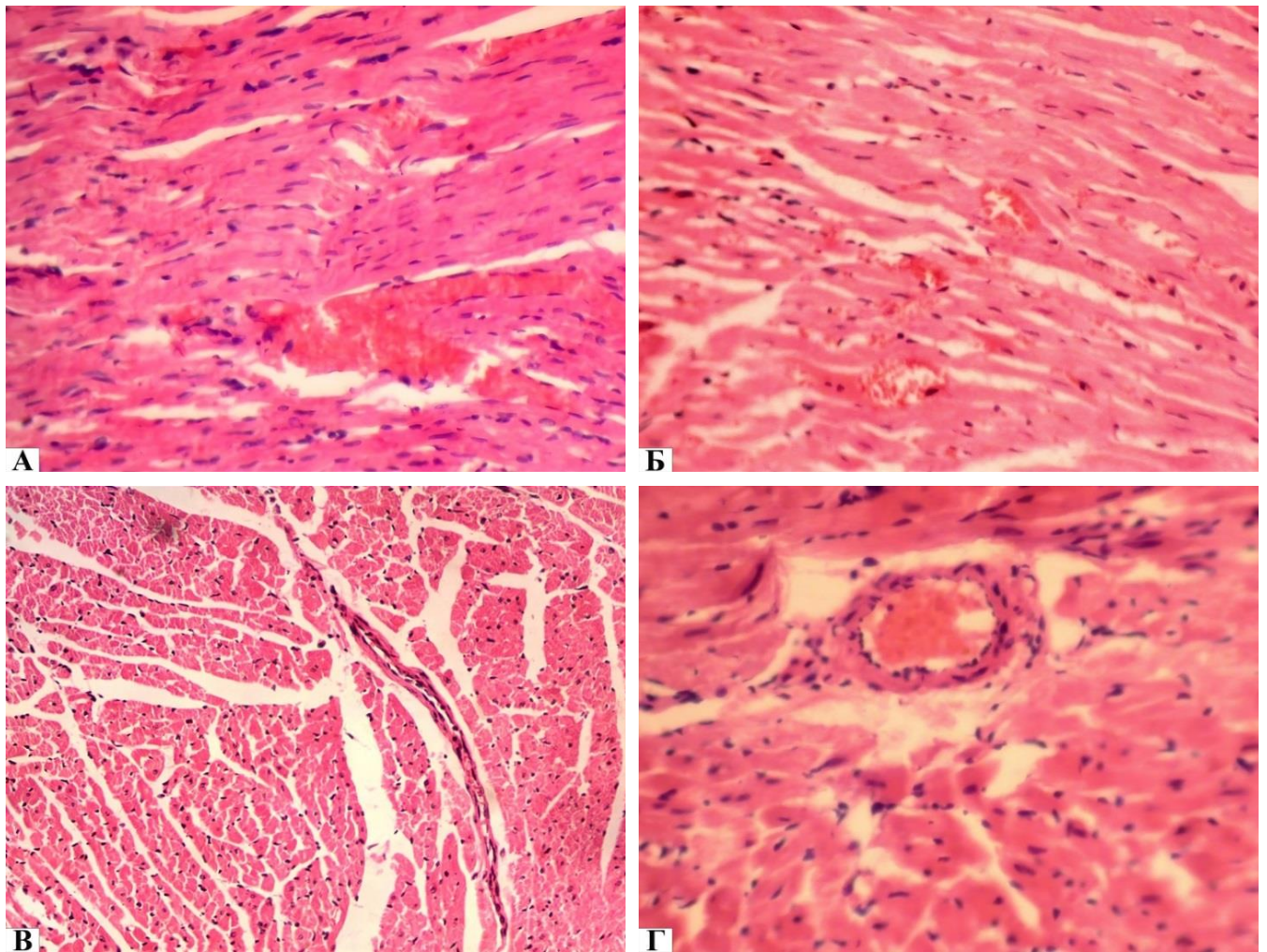


Рис. А.8 Міокард тварини, яка отримувала триметазидин: А – зменшення вираженості венозного повнокрів'я (збільшення $\times 200$); Б – зменшення вираженості капілярного повнокрів'я (збільшення $\times 250$); В – відсутність стазу в артеріолах (збільшення $\times 250$); Г – відсутність патологічних змін судинної стінки артерій (збільшення $\times 250$). Забарвлення гематоксиліном-еозином

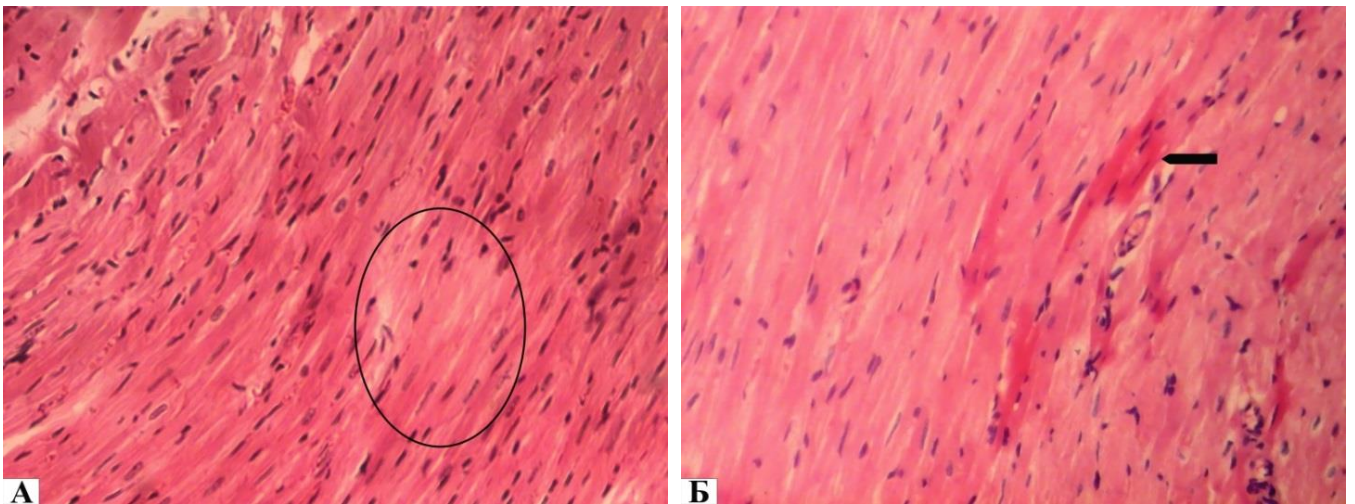


Рис. А.9 Міокард тварини, яка отримувала триметазидин: А – зменшення вираженості міоцитолізу, Б – осередки контрактурних змін міокардіоцитів. Забарвлення гематоксиліном-еозином, збільшення x250

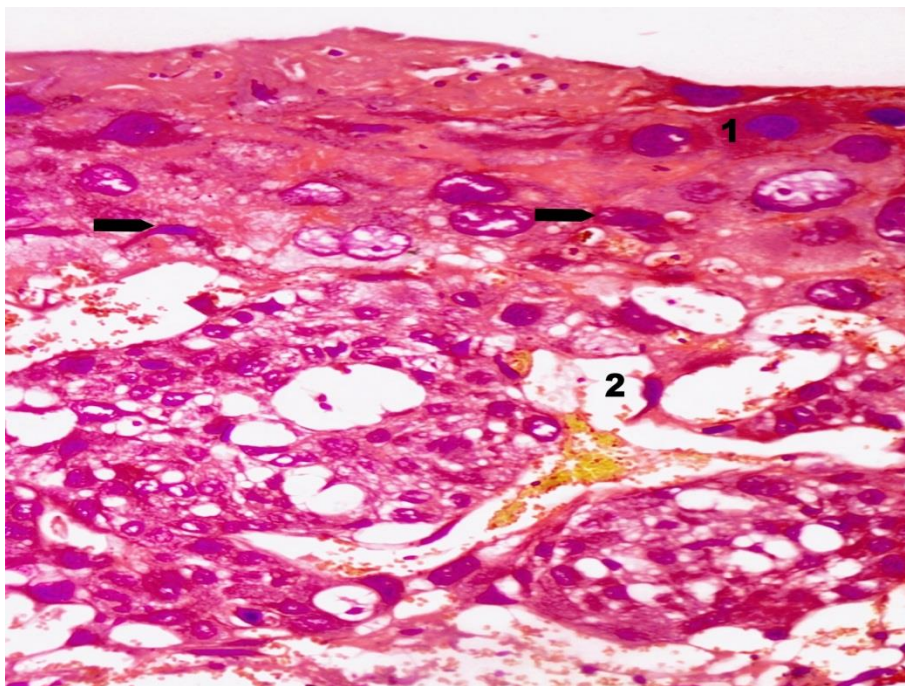


Рис. А.10 Плацента інтактної самиці. Добре розмежовані децидуальна оболонка (1), поліморфні гігантські клітини (стрілки), глікогенні острівці (2). Забарвлення гематоксиліном-еозином, збільшення x400

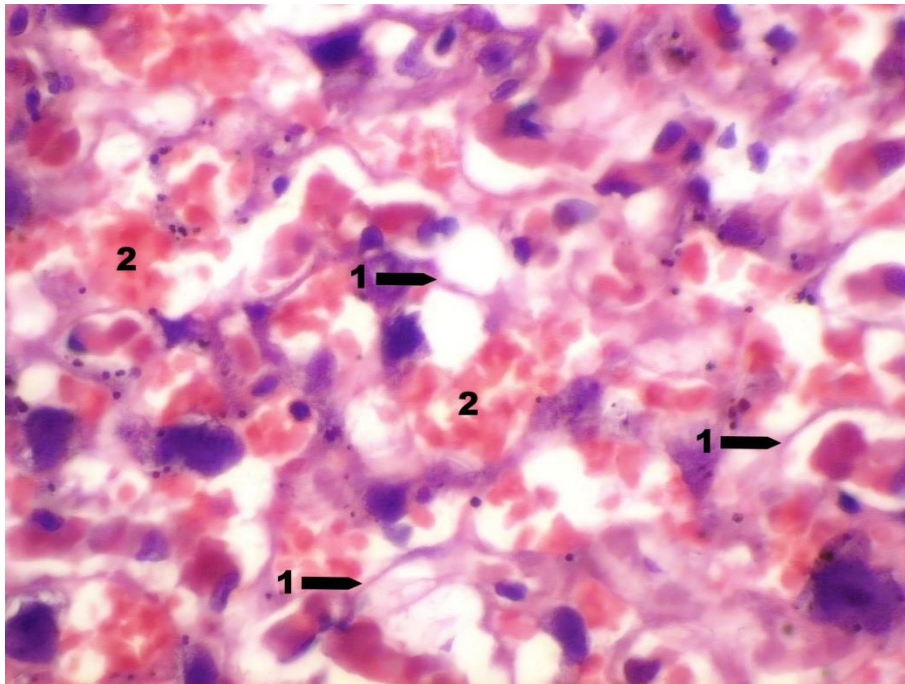


Рис. А.11 Плацента інтактної самиці. Ділянка лабіринту – численні фетальні судини (1) та материнські лакуни (2). Забарвлення гематоксиліном-еозином, збільшення x400

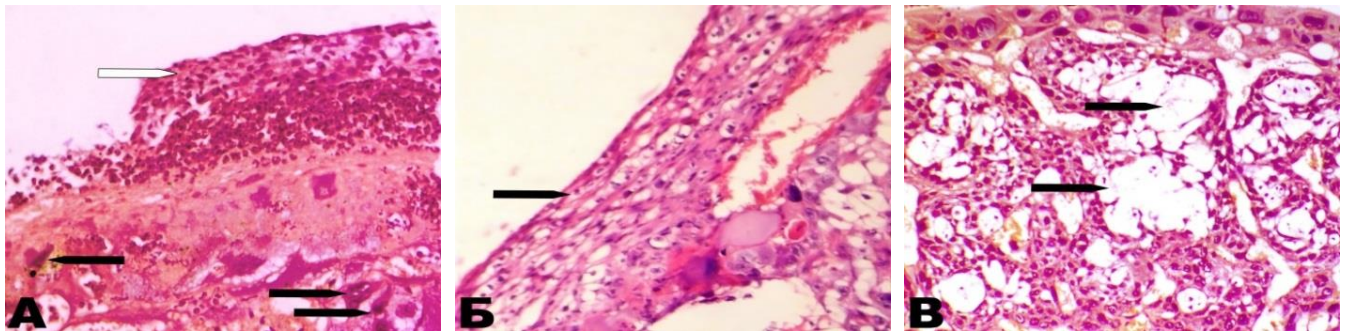


Рис. А.12 Плацента тварини після моделювання пасивного тютюнопаління: А – гіперплазія та виражена клітинна інфільтрація децидуальної оболонки (біла стрілка), гіпертрофія гігантських клітин (чорна стрілка); Б – гідропічна дистрофія клітин децидіума; В – осередки деструкції клітин у трофоспонгіумі з формуванням великих порожнин на місцях глікогенових острівців. Забарвлення гематоксиліном-еозином, збільшення x250

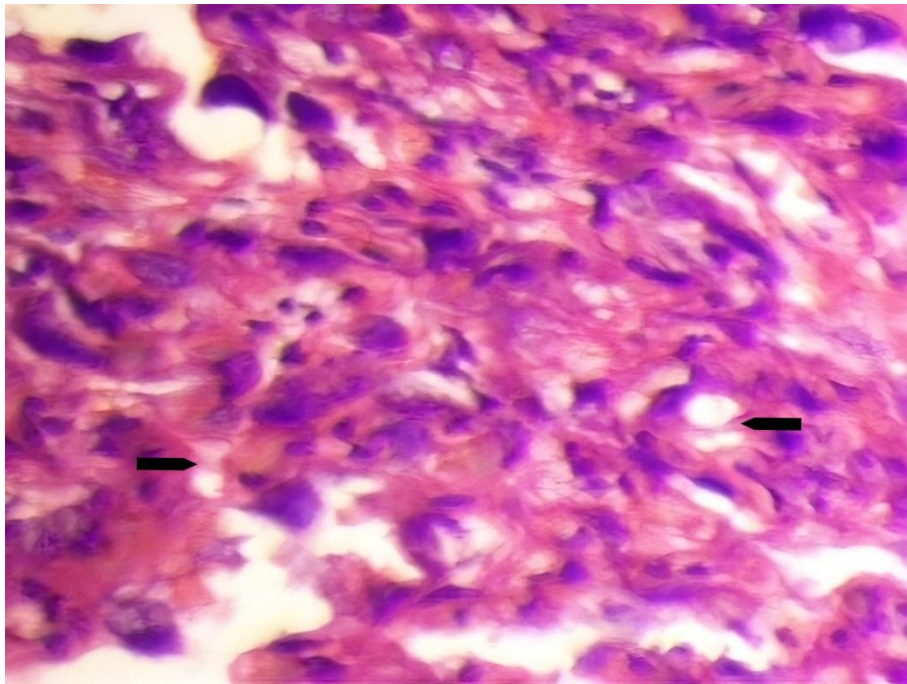


Рис. А.13 Плацента самиці після моделювання пасивного тютюнопаління. Ущільнена структура лабіринту; значне зменшення кількості фетальних судин (стрілки). Забарвлення гематоксиліном-еозином, збільшення x400

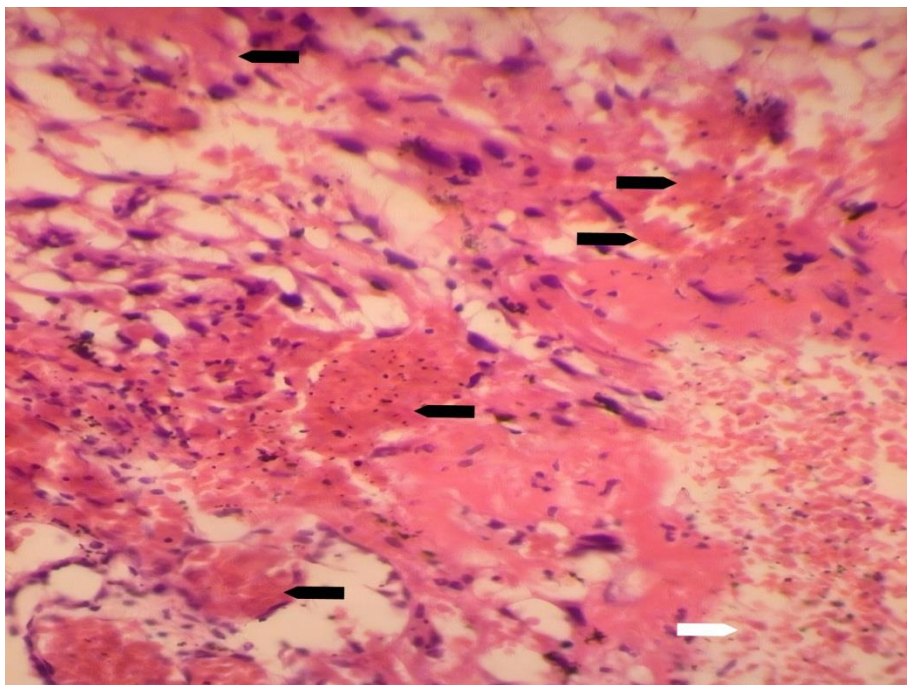


Рис. А.14 Плацента самиці після моделювання пасивного тютюнопаління. Виразне повнокров'я та тромбози (чорні стрілки) материнських лакун, крововилив (біла стрілка) в лабіринтному шарі. Забарвлення гематоксиліном-еозином, збільшення x250

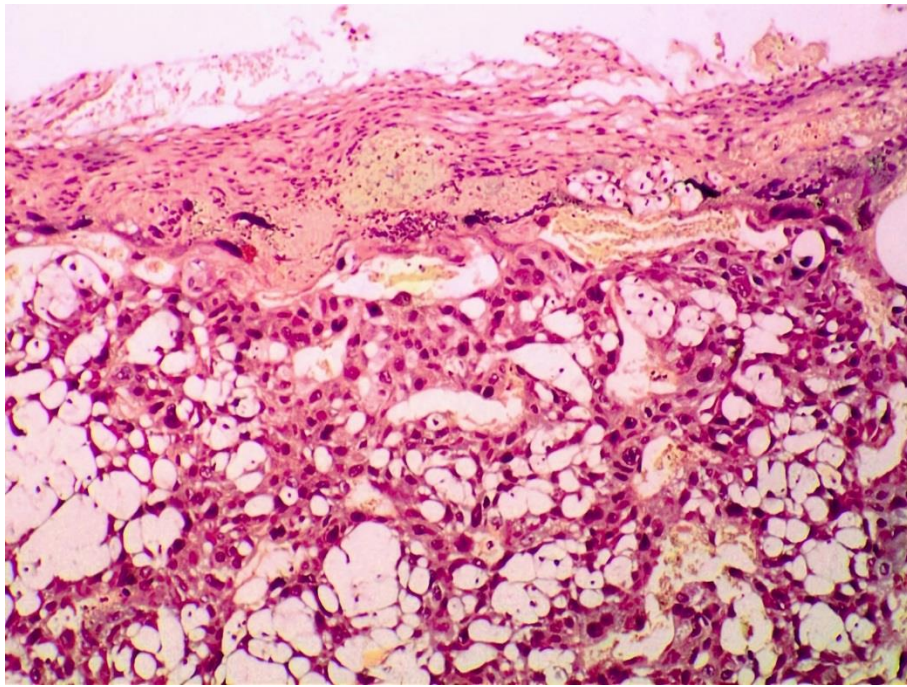


Рис. А.15 Плацента самиці після моделювання пасивного тютюнопаління та введення карбонату. Залишки лейкоцитарної інфільтрації в децидуальній оболонці, зменшення гідропічної дистрофії, гіпертрофії і гіперплазії гігантських клітин. Глікогенові островці трофоспонгіума здебільше нормального вигляду. Забарвлення гематоксиліном-еозином, збільшення x200

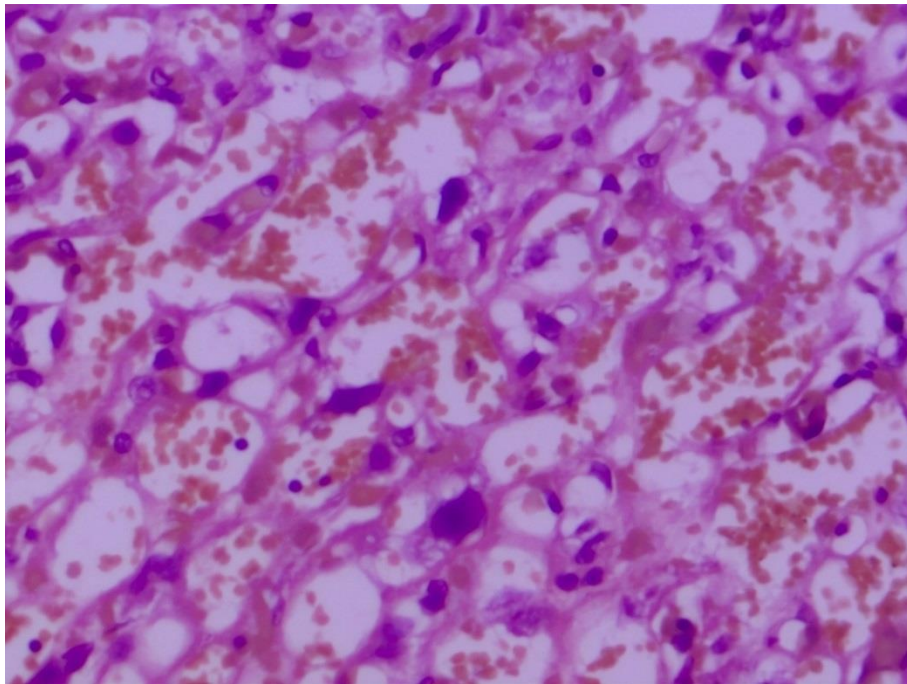


Рис. А.16 Плацента самиці після моделювання пасивного тютюнопаління та введення кардонату. Нормальне кровонаповнення материнських та плодових судин. Забарвлення гематоксиліном-еозином, збільшення x400

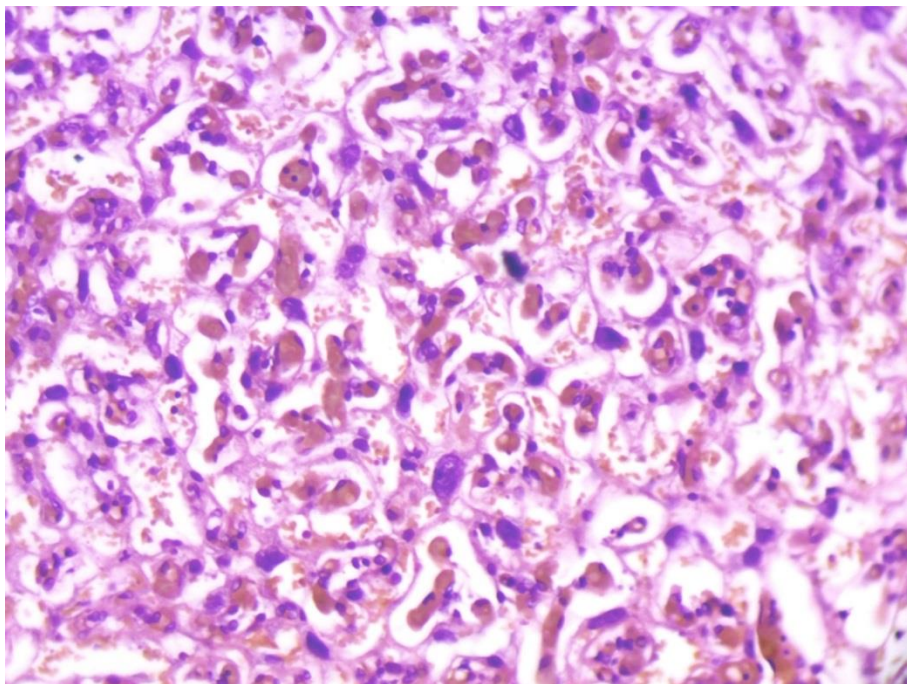


Рис. А.17 Плацента самиці після моделювання пасивного тютюнопаління та введення кардонату. Розширені повнокровні фетальні капіляри серед помірно кровонаповнених материнських лакун. Забарвлення гематоксиліном-еозином, збільшення x250

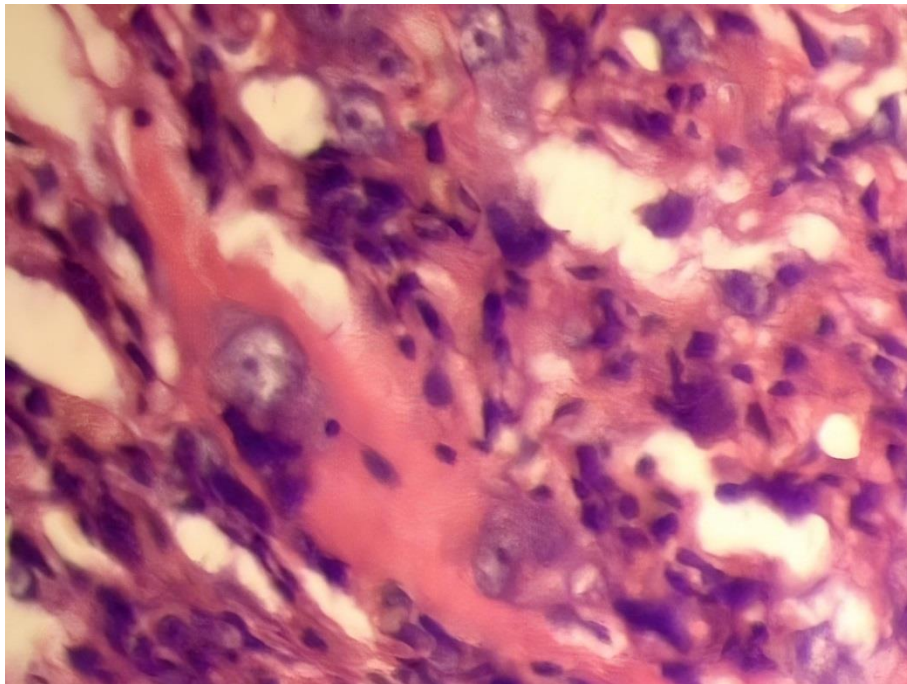


Рис. А.18 Плацента самиці після моделювання пасивного тютюнопаління та введення кардонату. Забарвлення гематоксиліном-еозином, збільшення x400

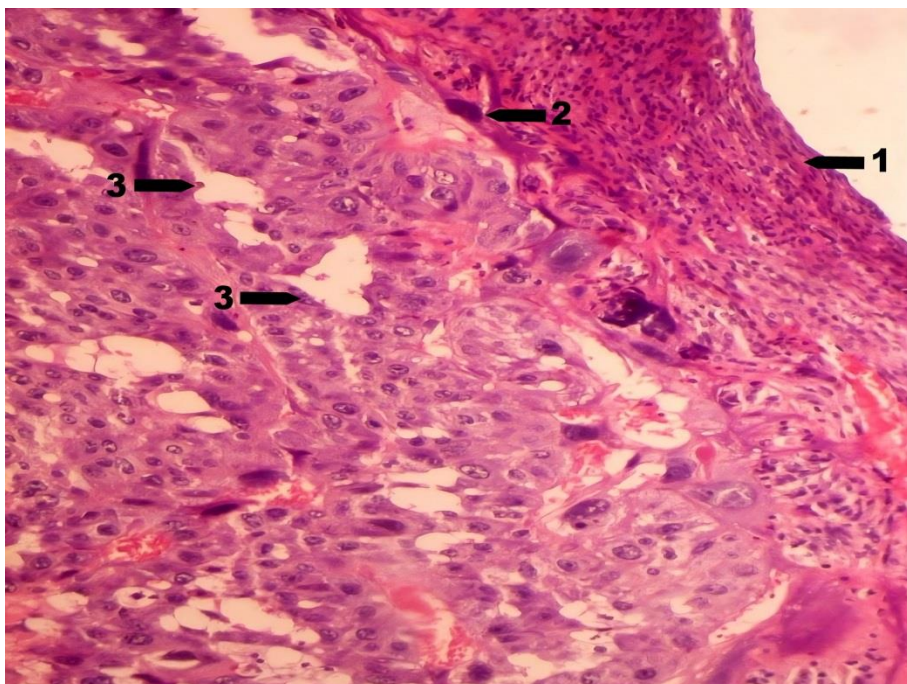


Рис. А.19 Плацента самиці після моделювання пасивного тютюнопаління та введення фармацевтичної композиції на основі лівокарнітину. Стан клітин децидуальної оболонки (1) та гігантських клітин (2), глікогенних острівців (3) у межах норми. Забарвлення гематоксиліном-еозином, збільшення x400

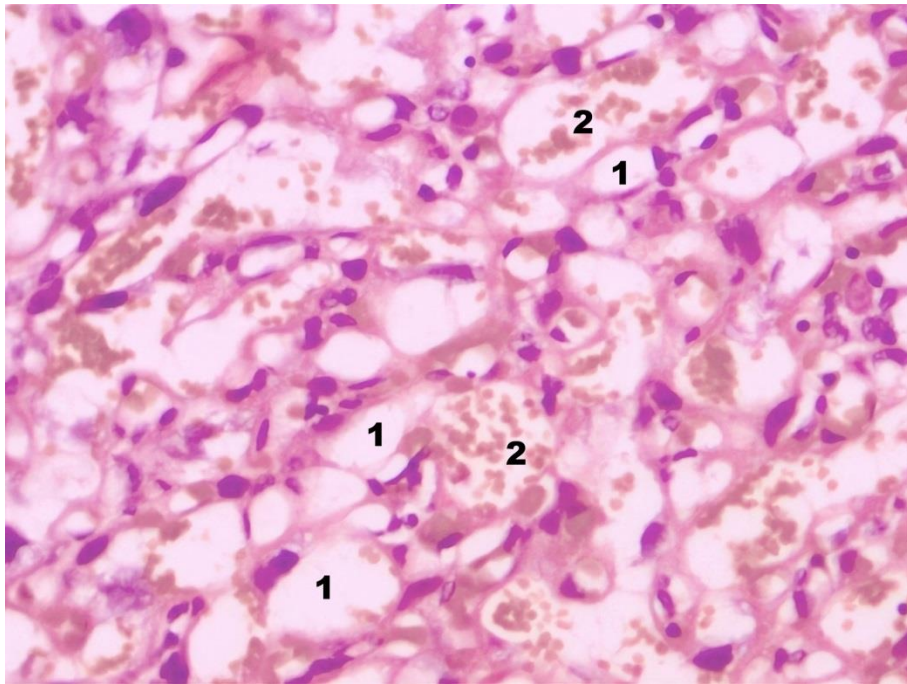


Рис. А.20 Плацента самиці після моделювання пасивного тютюнопаління та введення фармацевтичної композиції на основі лівокарнітину. Нормальний стан плодових (1) та материнських (2) судин у лабіринтному відділі. Забарвлення гематоксиліном-еозином, збільшення x250

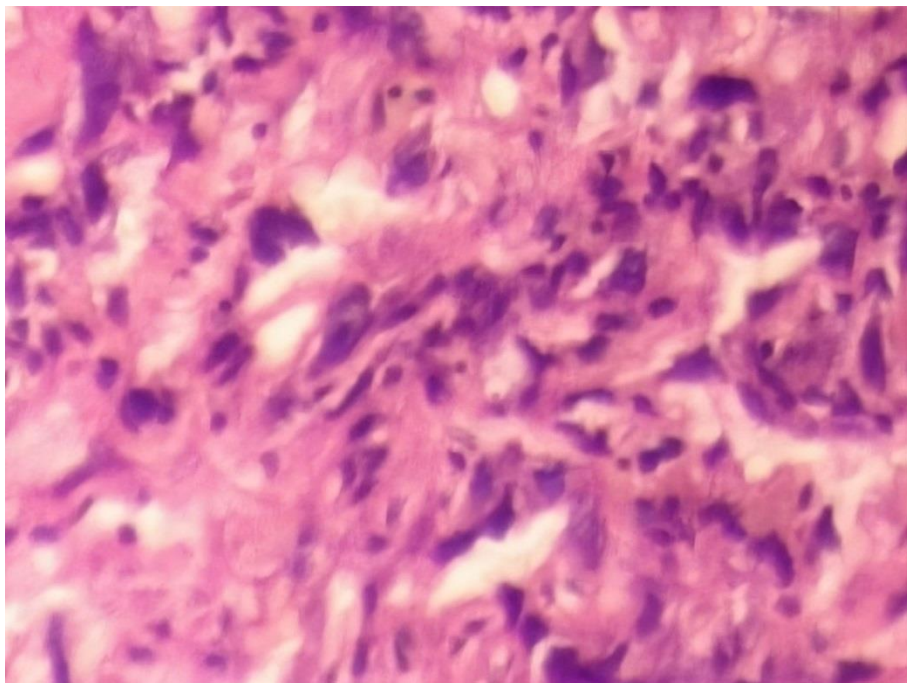


Рис. А.21 Плацента самиці після моделювання пасивного тютюнопаління та введення фармацевтичної композиції на основі лівокарнітину. Ділянка лабіринтного відділу з ущільненою структурою. Забарвлення гематоксиліном-еозином, збільшення x400

**Вплив фармацевтичної композиції на основі лівокарнітину на показники концентрації статевих гормонів
у вагітних щурів на 20-й день гестації (Me [Q₁-Q₃]; n = 10)**

Група тварин, доза	Прогестерон, нмоль/л	Естріол вільний, нмоль/л	Естрадіол, нмоль/л	Тестостерон, нмоль/л	Співвідношення Т/Е ₂ , ум. од.
Інтактний контроль	191,18 [179,77-202,88]	2,07 [1,38-2,76]	0,58 [0,57-0,61]	3,31 [3,12-3,94]	5,99 [5,33-6,42]
Пасивне тютюнопаління (негативний контроль)	126,35 * [122,28-128,13]	0,69 * [0,43-1,04]	0,32 * [0,29-0,40]	6,00 * [5,35-6,63]	16,09 * [13,12-21,06]
Пасивне тютюнопаління та кардонат, 68 мг/кг	168,35 ^ [153,53-172,33]	1,38 ^ [1,12-1,98]	0,54 ^ [0,48-0,57]	3,88 ^ [3,29-4,75]	7,21 ^ [6,32-9,90]
Пасивне тютюнопаління та фармацевтична композиція на основі лівокарнітину, 25 мг/кг	163,00 ^ [149,95-180,00]	1,55 ^ [1,12-1,73]	0,51 ^ [0,45-0,56]	3,65 ^ [3,28-4,53]	7,08 ^ [6,14-9,85]

Примітки:

- * – статистично значущі відмінності за критерієм Данна ($p < 0,05$) порівняно з інтактним контролем;
- ^ – статистично значущі відмінності за критерієм Данна ($p < 0,05$) порівняно з негативним контролем.

**Показники перебігу вагітності та ембріональної летальності в умовах
моделювання пасивного тютюнопаління та застосування
фармацевтичної композиції на основі лівокарнітину (Me [Q₁-Q₃])**

Показник, n ₁ = 10	Інтактний контроль	Пасивне тютюнопаління (негативний контроль)	Пасивне тютюнопаління та кардонат, 68 мг/кг	Пасивне тютюнопаління та ФКЛ, 25 мг/кг
Розмір приплоду, n ₂	13,00 [10,50-14,75]	10,50 [8,00-11,00]	9,00 [7,50-10,75]	11,00 [10,00-11,00]
Абсолютна частота самців у приплоді, n ₂	6,00 [5,00-7,00]	6,00 [5,00-7,00]	5,00 [4,25-6,75]	5,00 [3,00-6,75]
Абсолютна частота самиць у приплоді, n ₂	6,00 [4,25-7,50]	4,00 [3,00-4,75]	4,00 [2,50-5,00]	5,00 [3,00-7,50]
Відносна частота самців у приплоді, %	51,92 [42,50-61,88]	63,07 [51,14-70,44]	56,94 [50,00-63,64]	42,73 [36,16-66,14]
Відносна частота самиць у приплоді, %	48,08 [38,13-57,50]	36,93 [29,56-48,86]	43,06 [36,36-50,00]	57,27 [33,86-63,84]
Співвідношення статей (самці/самиці), ум. од.	1,08 [0,75-1,63]	1,71 [1,05-2,38]	1,33 [1,00-1,75]	0,75 [0,57-2,05]
Кількість жовтих тіл, n ₂	14,00 [13,25-15,00]	16,00 [14,00-16,75]	11,00 ^ [9,25-12,00]	12,00 ^ [10,25-13,75]
Кількість місць імплантацій, n ₂	13,50 [12,25-14,75]	12,50 [12,00-13,00]	9,50 [9,00-11,75]	11,00 [10,25-12,50]
Кількість резорбцій, n ₂	0,00 [0,00-0,00]	1,00 [0,25-2,00]	0,00 [0,00-0,00]	0,00 [0,00-0,75]
Преімплантаційна загибель, %	3,13 [0,00-12,38]	16,52 * [5,95-32,35]	8,01 ^ [0,00-9,77]	8,33 ^ [0,00-13,13]
Постімплантаційна загибель, %	0,00 [0,00-5,36]	9,72 [6,77-21,15]	8,33 [0,00-9,77]	0,00 [0,00-8,74]
Загальна ембріональна смертність, %	6,90 [1,56-18,57]	35,42 * [21,43-38,78]	16,03 ^ [8,75-18,18]	16,03 ^ [2,08-20,00]

Примітки:

1. n₁ – кількість вагітних тварин у групі;
2. n₂ – кількість визначень;
3. * – статистично значущі відмінності за критерієм Данна (p < 0,05) порівняно з інтактним контролем;
4. ^ – статистично значущі відмінності за критерієм Данна (p < 0,05) порівняно з негативним контролем.

Характеристика фетоплацентарного комплексу на 20-й день вагітності при аутопсії інтактних самиць та самиць, які зазнавали дію пасивного тютюнопаління (Me [Q₁-Q₃])

Група тварин, n ₁ = 10	Стать плода	Маса плода, г	Маса плаценти, г	Фето- плацентарний коефіцієнт, ум. од.	Діаметр плаценти, мм	Краніо- каудальний розмір плода, мм
Інтактний контроль	самиці	2,45 [2,34-2,55]	0,41 [0,37-0,44]	0,16 [0,16-0,18]	13,48 [13,04-13,79]	32,25 [30,02-34,58]
	самці	2,59 [2,53-2,73]	0,44 [0,41-0,46]	0,16 [0,16-0,18]	13,76 [13,57-14,33]	33,05 [30,00-34,85]
Пасивне тютюнопаління (негативний контроль)	самиці	1,95 * [1,86-2,05]	0,30 * [0,29-0,34]	0,17 [0,15-0,20]	12,75 [12,27-13,08]	30,50 [29,76-31,10]
	самці	2,16 * [2,00-2,24]	0,33 * [0,32-0,35]	0,16 [0,15-0,18]	12,90 [12,58-13,34]	31,23 [30,58-31,42]
Пасивне тютюнопаління та кардонат, 68 мг/кг	самиці	2,33 ^ [2,18-2,70]	0,45 ^ [0,43-0,48]	0,20 [0,18-0,21]	14,45 ^ [14,10-14,79]	33,50 ^ [32,44-35,13]
	самці	2,82 ^ [2,29-3,07]	0,47 ^ [0,45-0,48]	0,17 [0,15-0,20]	14,44 ^ [14,04-15,36]	35,11 ^ [34,43-36,19]
Пасивне тютюнопаління та ФКЛ, 25 мг/кг	самиці	2,15 [1,68-2,42]	0,47 ^ [0,40-0,54]	0,23 [0,22-0,26]	14,61 ^ [14,24-14,92]	32,37 [28,26-32,63]
	самці	2,23 [1,73-2,41]	0,50 ^ [0,43-0,54]	0,23 [0,21-0,28]	14,67 ^ [14,15-15,00]	32,50 [30,10-33,94]

Примітки:

1. n₁ – кількість вагітних тварин у групі;
2. * – статистично значущі відмінності за критерієм Данна (p < 0,05) в межах однієї статі плода порівняно з інтактним контролем;
3. ^ – статистично значущі відмінності за критерієм Данна (p < 0,05) в межах однієї статі плода порівняно з негативним контролем.

**Рівень плацентарного лактогену у вагітних щурів на 20-й день гестації
при моделюванні пасивного тютюнопаління (Me [Q₁-Q₃]; n = 10)**

Група тварин, доза	Плацентарний лактоген, мг/л	Співвідношення плацентарного лактогену до середньої маси плаценти, мг/л ¹ /г
Інтактний контроль	103,00 [101,00-104,00]	240,42 [224,83-255,09]
Пасивне тютюнопаління (негативний контроль)	46,50 * [41,25-53,50]	137,32 * [127,57-169,47]
Пасивне тютюнопаління та кардонат, 68 мг/кг	82,50 ^ [74,50-86,00]	174,39 ^ [154,56-191,77]
Пасивне тютюнопаління та фармацевтична композиція на основі лівокарнітину, 25 мг/кг	84,00 ^ [79,00-85,50]	179,56 ^ [156,02-209,03]

Примітки:

1. * – статистично значущі відмінності за критерієм Данна ($p < 0,05$) порівняно з інтактним контролем;

2. ^ – статистично значущі відмінності за критерієм Данна ($p < 0,05$) порівняно з негативним контролем.

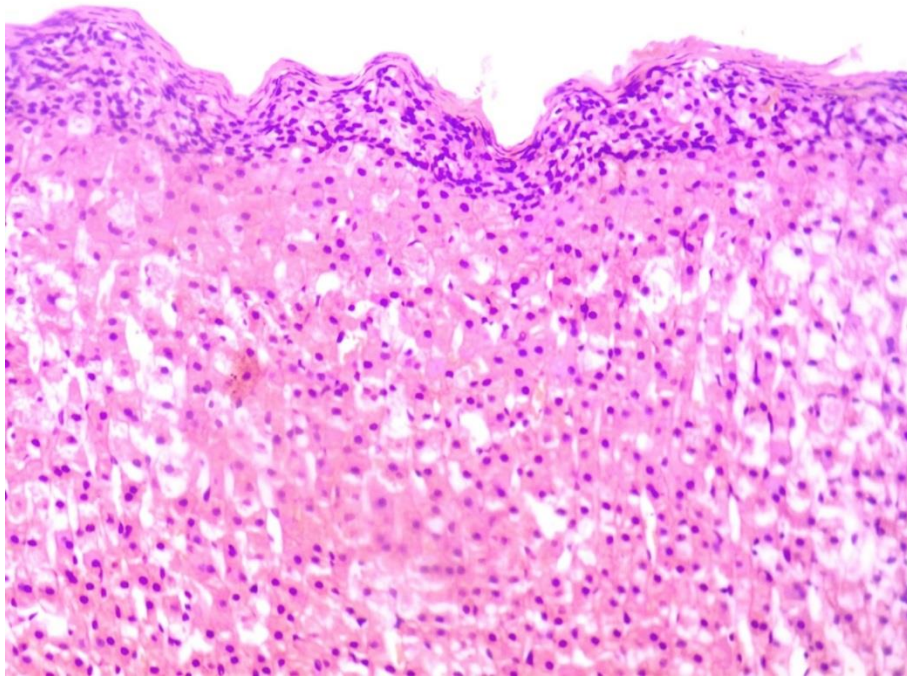


Рис. А.22 Надниркова залоза інтактної тварини на 20-й день гестації. Відсутність вакуолей в цитоплазмі значної частини адренкортикоцитів клубочкової та пучкової зон кори. У поверхневих ділянках пучкової зони – порушення формування радіальних тяжів спонгіоцитами, помірна кількість спонгіоцитів з ознаками лізису. Забарвлення гематоксиліном-еозином, збільшення x250

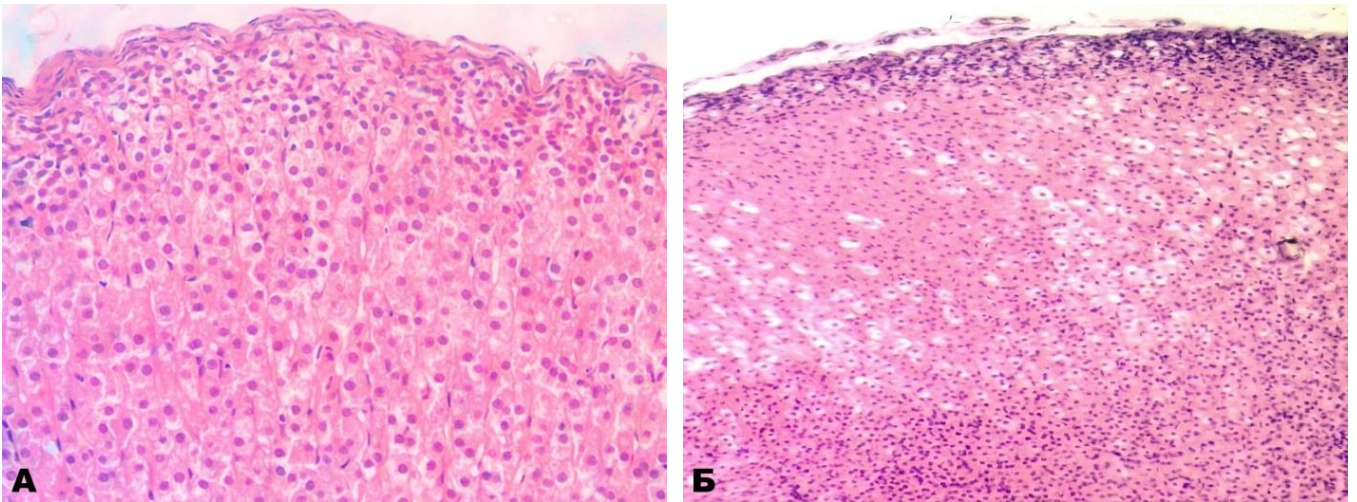


Рис. А.23 Надниркова залоза самиці щура на 20-й день вагітності за умов моделювання пасивного тютюнопаління: А – зменшення вакуолізації цитоплазми спонгіоцитів (збільшення $\times 400$), Б – збільшення обсягу ділянок з порушенням типового розташування спонгіоцитів, а також кількості спонгіоцитів з ознаками лізису (збільшення $\times 200$). Забарвлення гематоксиліном-еозином

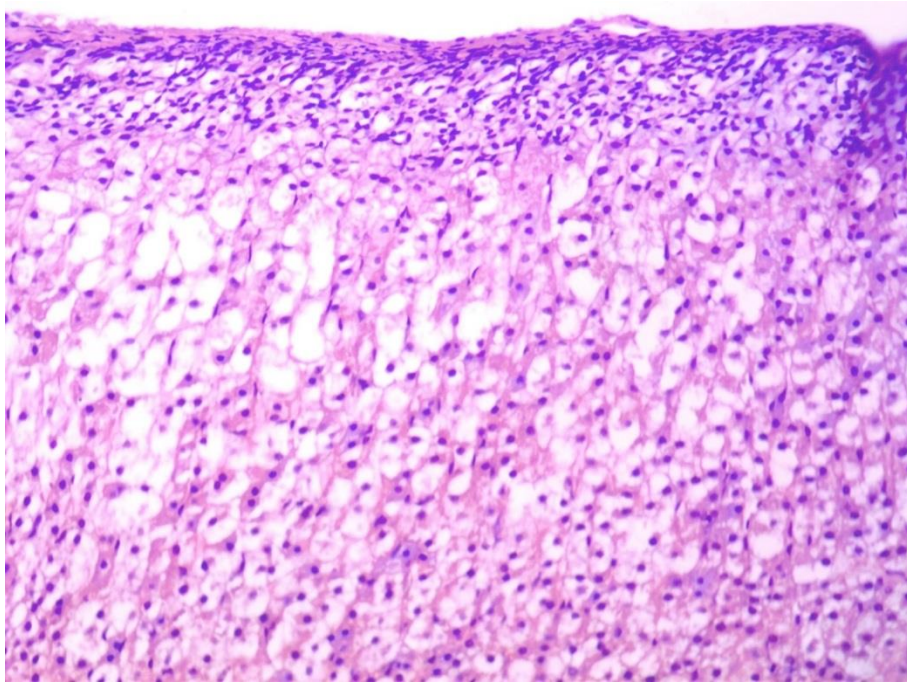


Рис. А.24 Надниркова залоза самиці щура на 20-й день гестації, яка отримувала кардонат на тлі пасивного тютюнопаління. Структурно-функціональний стан клітин відповідає статусу спокійно функціонуючого органу. Збарвлення гематоксиліном-еозином, збільшення x250

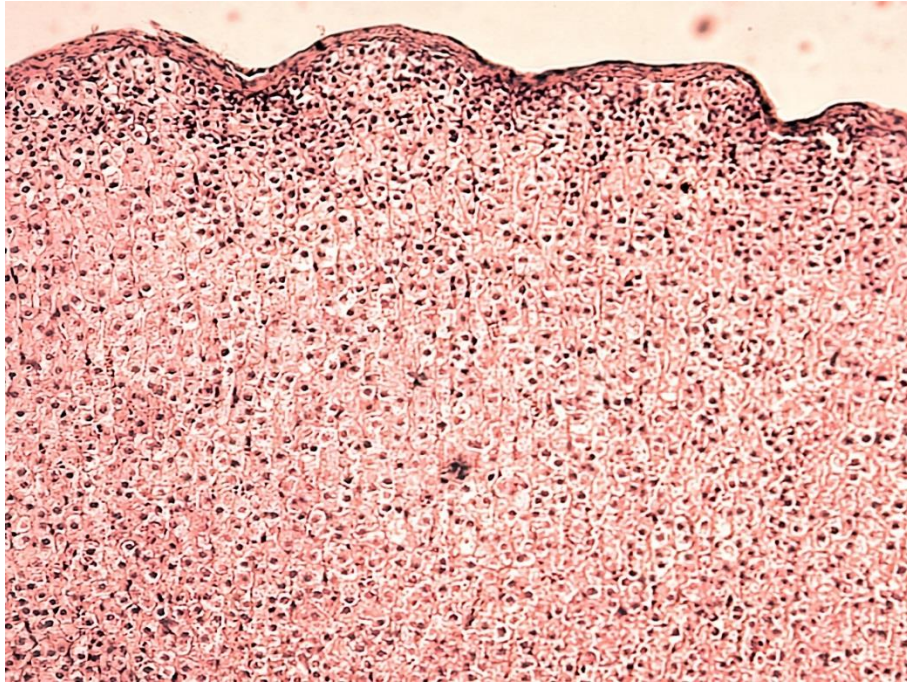


Рис. А.25 Надниркова залоза самиці щура на 20-й день гестації, яка за умов моделювання пасивного тютюнопаління отримувала фармацевтичну композицію на основі лівокарнітину. Переважна кількість адренокортикоцитів з вакуолями у цитоплазмі, клітини пучкової зони формують характерні радіальні тяжі та демонструють відсутність лізису спонгіоцитів. Забарвлення гематоксиліном-еозином, збільшення x200

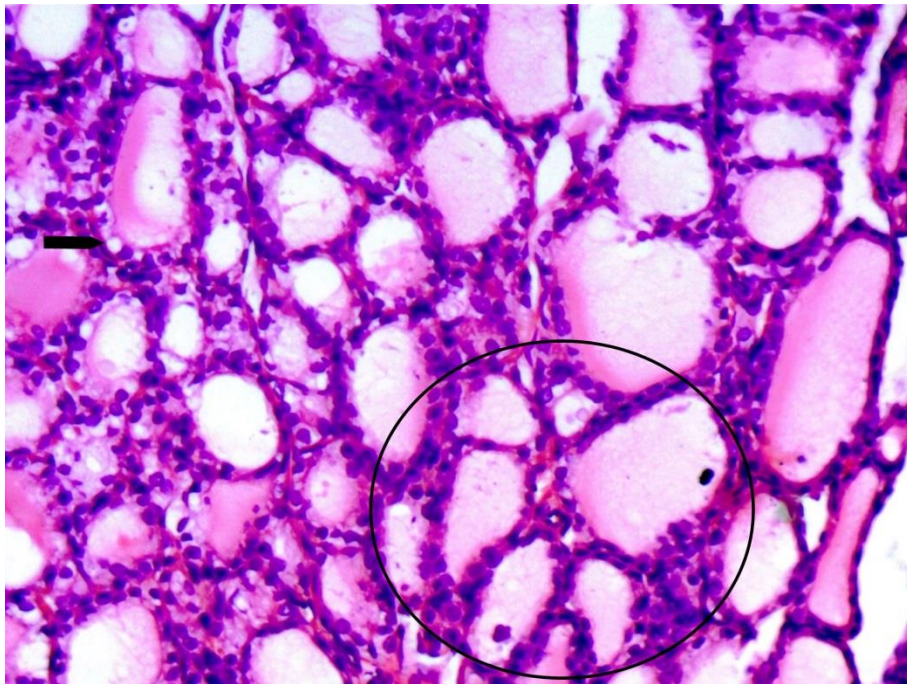


Рис. А.26 Щитоподібна залоза інтактної самиці на 20-й день гестації. Тиреоїдні фолікули помірно гетерогенні за розміром (овал), вогнищева вакуолізація тиреоцитів (стрілка). Забарвлення гематоксиліном-еозином, збільшення x250

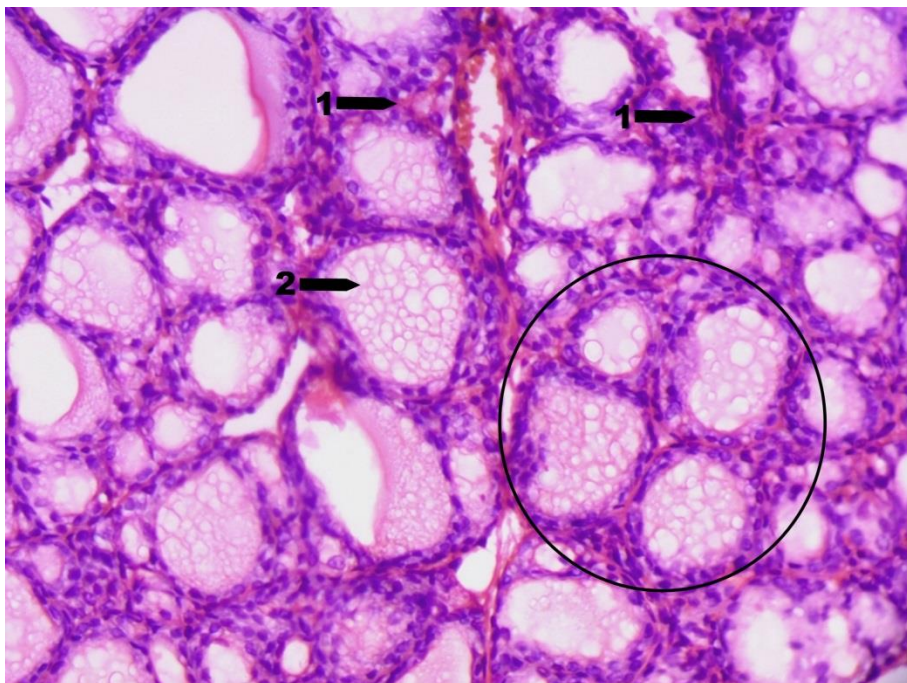


Рис. А.27 Щитоподібна залоза самиці на 20-й день гестації, у якої відтворено модель пасивного тютюнопаління. Збільшення мономорфності фолікулів (овал), підвищення ступеня повнокровності капілярної мережі (1) та вакуолізації колоїду (2). Забарвлення гематоксиліном-еозином, збільшення x250

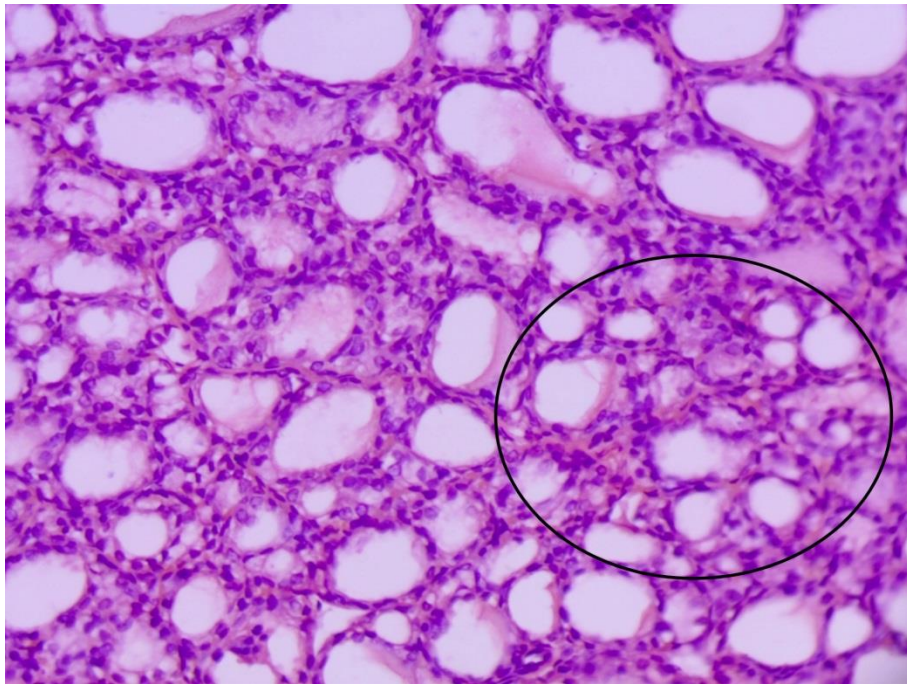


Рис. А.28 Щитоподібна залоза самиці на 20-й день гестації, яка за умов моделювання пасивного тютюнопаління отримувала кардонат. Морфофункціональний стан тиреоцитів та гетерогенність розміру фолікулів (овал) наближені до норми. Забарвлення гематоксиліном-еозином, збільшення x250

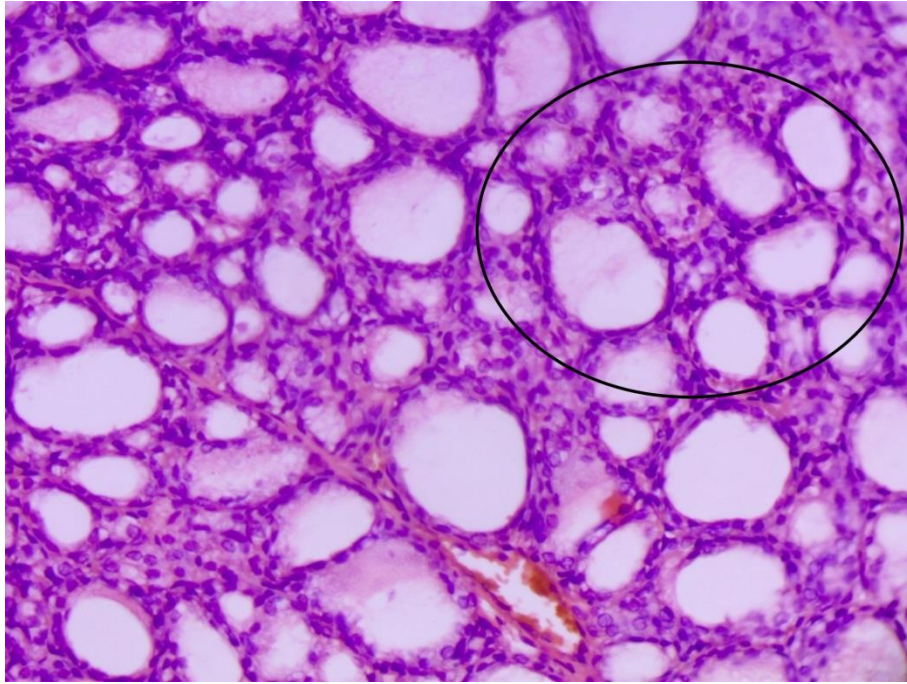


Рис. А.29 Щитоподібна залоза самиці на 20-й день гестації, яка при моделюванні пасивного тютюнопаління отримувала фармацевтичну композицію на основі лівокарнітину. Виражена гетерогенність фолікулів (овал), значна кількість інтерфолікулярного епітелію та мікрофолікулів, зниження вакуолізації та ознак згущення колоїду. Забарвлення гематоксиліном-еозином, збільшення x250

**Концентрація тиреоїдних гормонів у інтактних та піддослідних вагітних щурів
на 20-й день гестації (Me [Q₁-Q₃]; n = 10)**

Група тварин, доза	Трийодтиронін загальний, нмоль/л	Тироксин загальний, нмоль/л	Тироксин вільний, пмоль/л	Співвідношення Т ₃ заг./Т ₄ заг., ум. од. x10 ²
Інтактний контроль	2,15 [1,93-2,38]	27,80 [25,58-28,45]	7,85 [7,15-8,43]	7,82 [7,26-8,41]
Пасивне тютюнопаління (негативний контроль)	3,40 * [3,13-3,60]	33,30 * [31,95-34,35]	14,35 * [12,95-16,33]	10,54 * [9,16-10,85]
Пасивне тютюнопаління та кардонат, 68 мг/кг	2,65 ^ [2,43-2,88]	28,85 ^ [28,08-31,55]	10,15 ^ [9,85-10,48]	8,87 [8,45-9,60]
Пасивне тютюнопаління та фармацевтична композиція на основі лівокарнітину, 25 мг/кг	2,85 ^ [2,55-3,08]	28,80 ^ [27,60-30,30]	7,85 ^ [6,73-8,18]	10,07 [8,86-11,01]

Примітки:

1. * – статистично значущі відмінності за критерієм Данна ($p < 0,05$) порівняно з інтактним контролем;

2. ^ – статистично значущі відмінності за критерієм Данна ($p < 0,05$) порівняно з негативним контролем.

Характеристика соматичного розвитку щурів, які зазнали дію пасивного тютюнопаління під час внутрішньоутробного періоду ($\bar{x} \pm S_{\bar{x}}$)

Показник соматичного розвитку	Термін появи ознак, доба			
	Інтактний контроль	Пасивне тютюнопаління (негативний контроль)	Пасивне тютюнопаління та кардонат, 68 мг/кг	Пасивне тютюнопаління та фармацевтична композиція на основі лівокарнітину, 25 мг/кг
Відлипання вушок	n = 72 3,74 ± 0,09	n = 96 4,14 ± 0,08 *	n = 113 3,91 ± 0,08	n = 81 3,83 ± 0,09
Первинний волосяний покрив	n = 72 4,47 ± 0,06	n = 96 5,73 ± 0,09 *	n = 113 4,61 ± 0,07 ^	n = 81 4,65 ± 0,06 ^
Вторинний волосяний покрив	n = 67 9,96 ± 0,10	n = 83 10,22 ± 0,09	n = 95 10,04 ± 0,08	n = 64 9,91 ± 0,11
Прорізування зубів	n = 67 10,03 ± 0,10	n = 83 10,16 ± 0,09	n = 95 10,07 ± 0,08	n = 64 10,14 ± 0,11
Відкриття очей	n = 61 17,97 ± 0,11	n = 75 19,25 ± 0,10 *	n = 88 18,25 ± 0,09 ^	n = 57 18,09 ± 0,11 ^

Примітки:

1. n – кількість тварин;
2. * – статистично значущі відмінності за t-критерієм Стьюдента ($p < 0,05$) з поправкою Бонферроні порівняно з інтактним контролем;
3. ^ – статистично значущі відмінності за t-критерієм Стьюдента ($p < 0,05$) з поправкою Бонферроні порівняно з негативним контролем.

Показники статевого розвитку щурів, які зазнавали дію пасивного тютюнопаління під час внутрішньоутробного періоду (Me [Q₁-Q₃])

Група тварин, доза	Опущення сім'яників, доба	Відкриття піхви, доба
Інтактний контроль	n = 30 30,00 [27,50-34,00]	n = 28 59,50 [49,00-64,00]
Пасивне тютюнопаління	n = 34 37,00 [34,00-40,00] *	n = 31 70,00 [65,50-76,50] *
Пасивне тютюнопаління та кардонат, 68 мг/кг	n = 42 32,00 [31,00-34,00] ^	n = 27 62,00 [55,50-68,50] ^
Пасивне тютюнопаління та фармацевтична композиція на основі лівокарнітину, 25 мг/кг	n = 24 33,00 [31,00-35,00] ^	n = 21 63,00 [55,00-67,00] ^

Примітки:

1. n – кількість тварин;
2. * – статистично значущі відмінності за критерієм Данна ($p < 0,05$) порівняно з інтактним контролем;
3. ^ – статистично значущі відмінності за критерієм Данна ($p < 0,05$) порівняно з негативним контролем.

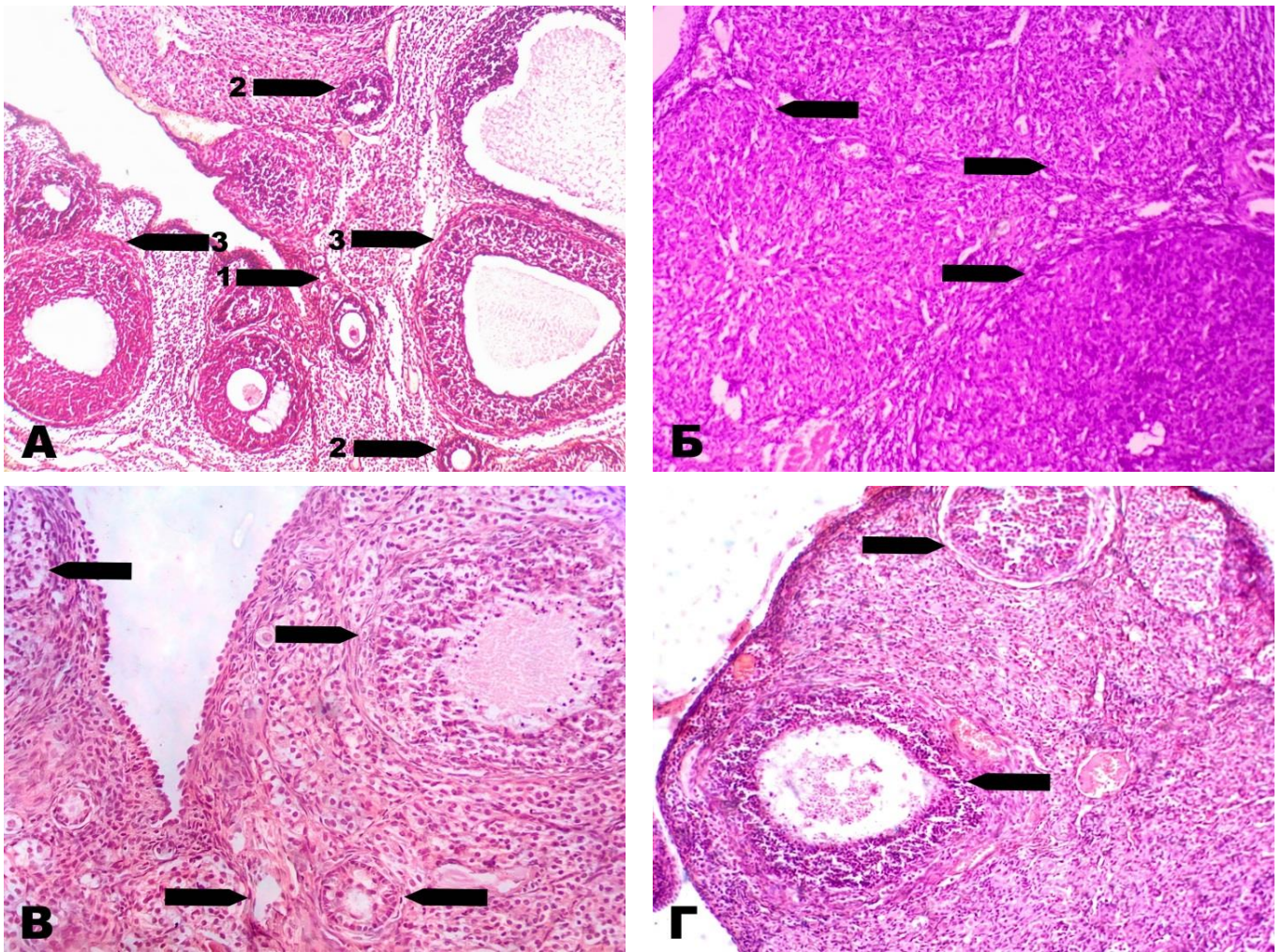


Рис. А.30 Яєчник 11-ти місячної самиці-нащадка інтактної матері:
 А – достатня кількість фолікулів різного ступеню зрілості: примордіальних та первинних (1), вторинних (2), третинних (3), (збільшення $\times 200$); Б – повноцінні жовті тіла (збільшення $\times 400$); В, Г – атрезія фолікулів на різних стадіях розвитку (збільшення $\times 400$). Забарвлення гематоксиліном-еозином

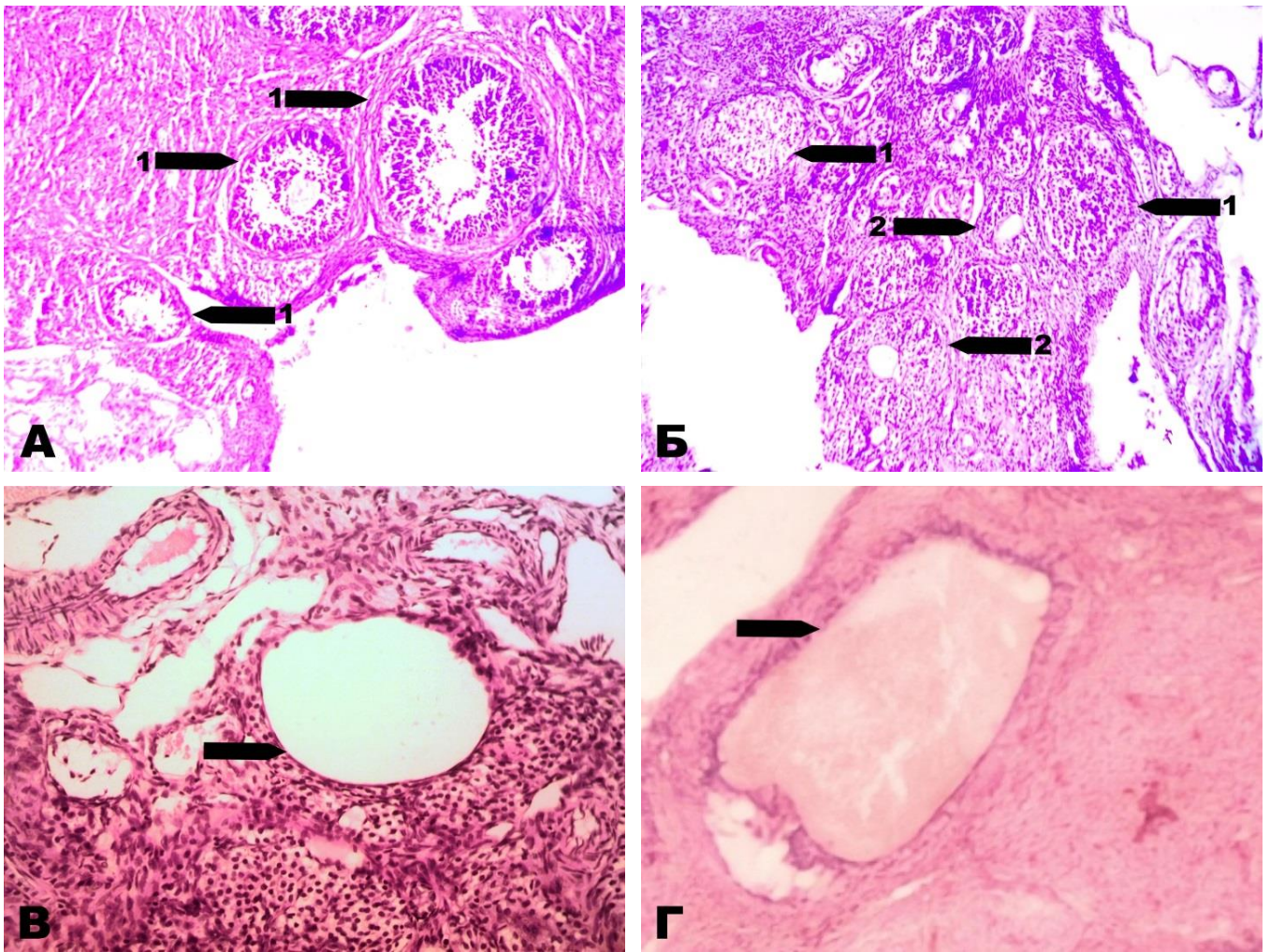


Рис. А.31 Яєчник 11-ти місячної самиці-нащадка матері, яка зазнала впливу пасивного тютюнопаління під час вагітності: А, Б – виражене зменшення кількості фолікулів нормальної будови та зрілих жовтих тіл, підвищений рівень атрезії фолікулів на ранніх (1) та пізніх (2) етапах (збільшення $\times 200$); В, Г – кистозоподібні фолікули (збільшення $\times 400$). Забарвлення гематоксиліном-еозином

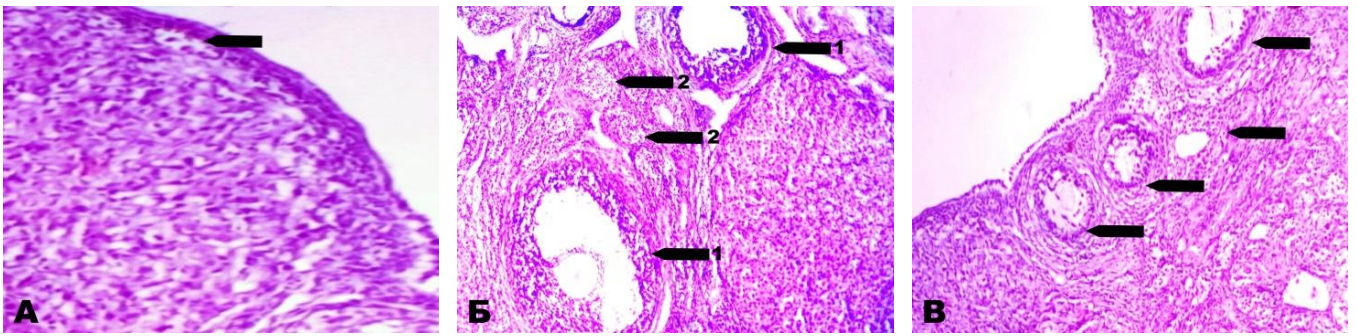


Рис. А.32 Яечник 11-ти місячної самиці щура-нащадка вагітної матері, яка на тлі пасивного тютюнопаління отримувала кардонат: А – збільшення кількості фолікулів ранніх етапів розвитку; Б – вторинні пізні фолікули (1), атретичні фолікули (2); В – помірний ступінь атрезії фолікулів. Забарвлення гематоксиліном-еозином, збільшення x100

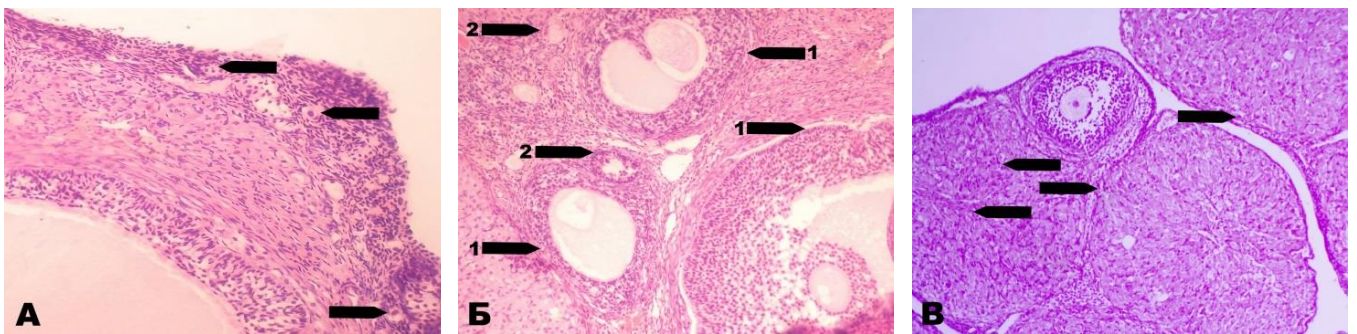


Рис. А.33 Яечник 11-ти місячної самиці щура-нащадка вагітної матері, яка на тлі пасивного тютюнопаління отримувала фармацевтичну композицію на основі лівокарнітину: А – збільшення резерву фолікулогенезу; Б – фолікули пізніх етапів розвитку (1), атретичні фолікули (2); В – численні повноцінні жовті тіла. Забарвлення гематоксиліном-еозином, збільшення x200

Показники концентрації статевих гормонів у 11-ти місячних самиць-нащадків інтактних та піддослідних матерів, які під час вагітності зазнавали впливу пасивного тютюнопаління (Ме [Q₁-Q₃]; n = 10)

Група тварин, доза	Естрадіол, нмоль/л	Прогестерон, нмоль/л	Тестостерон, нмоль/л	Співвідношення Т/Е ₂ , ум. од.
Інтактний контроль	0,54 [0,45-0,60]	153,20 [137,04-161,50]	2,97 [2,53-3,34]	5,41 [4,90-5,89]
Пасивне тютюнопаління (негативний контроль)	0,26 * [0,22-0,28]	118,89 * [108,90-119,99]	4,29 * [3,62-5,04]	15,89 * [13,23-19,45]
Пасивне тютюнопаління та кардонат, 68 мг/кг	0,57 ^ [0,53-0,62]	141,42 ^ [136,21-153,44]	3,32 ^ [3,02-3,61]	6,13 ^ [4,81-6,88]
Пасивне тютюнопаління та фармацевтична композиція на основі лівокарнітину, 25 мг/кг	0,52 ^ [0,47-0,54]	146,32 ^ [138,76-156,32]	3,14 ^ [2,48-3,42]	5,87 ^ [4,64-7,19]

Примітки:

1. * – статистично значущі відмінності за критерієм Данна ($p < 0,05$) порівняно з інтактним контролем;

2. ^ – статистично значущі відмінності за критерієм Данна ($p < 0,05$) порівняно з негативним контролем.

Рівень антимюллерового гормону та фолітропіну у 11-ти місячних самиць-нащадків інтактних та піддослідних матерів, які під час вагітності зазнавали впливу пасивного тютюнопаління (Me [Q₁-Q₃]; n = 10)

Група тварин, доза	АМГ, нг/мл	ФСГ, МО/л
Інтактний контроль	1,36 [1,25-1,55]	0,50 [0,40-0,50]
Пасивне тютюнопаління (негативний контроль)	0,35 [0,25-0,44] *	1,65 [1,50-2,03] *
Пасивне тютюнопаління та кардонат, 68 мг/кг	1,16 [1,04-1,22] ^	0,80 [0,63-1,05] ^
Пасивне тютюнопаління та фармацевтична композиція на основі лівокарнітину, 25 мг/кг	1,04 [0,99-1,07] ^	0,75 [0,55-0,95] ^

Примітки:

1. * – статистично значущі відмінності за критерієм Данна ($p < 0,05$) порівняно з інтактним контролем;
2. ^ – статистично значущі відмінності за критерієм Данна ($p < 0,05$) порівняно з негативним контролем.

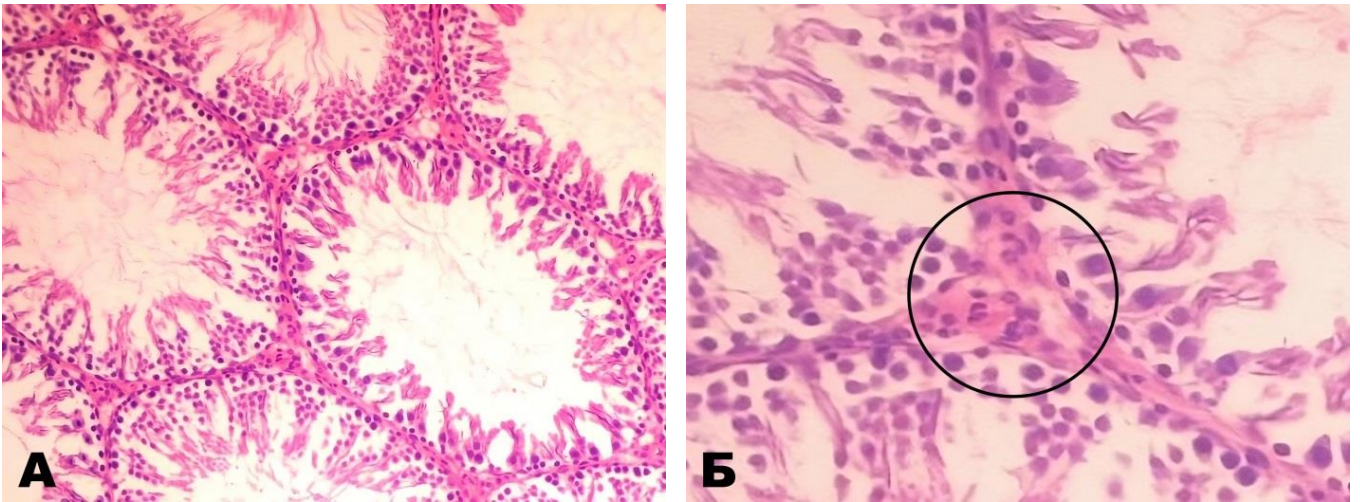


Рис. А.34 Сім'яник 11-ти місячного щура-нащадка інтактної матері:
А – нормальний стан тестикулярної тканини (збільшення x200); Б – функціонально активні клітини Лейдіга (збільшення x400). Забарвлення гематоксиліном-еозином

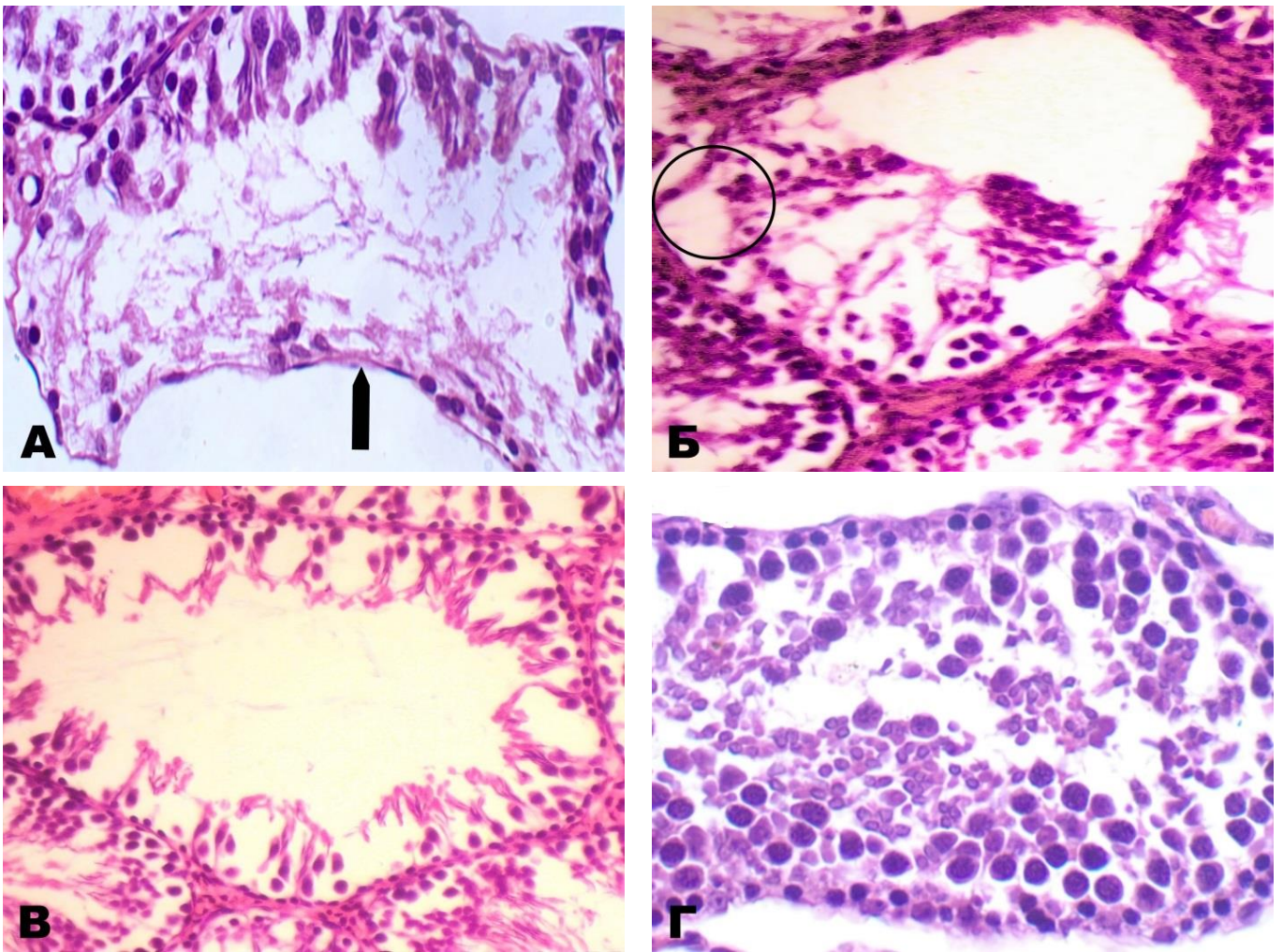


Рис. А.35 Сім'яник 11-ти місячного щура-нащадка матері, яка зазнавала впливу пасивного тютюнопаління під час вагітності: А – зона відсутності сперматогенних клітин пізніх етапів розвитку, а саме сперматид та сперматозоїдів (збільшення $\times 400$); Б – відшарування сперматогенних клітин від базальної мембрани (збільшення $\times 400$); В – редукція рядів сперматогенних клітин (збільшення $\times 250$); Г – дезорганізація сперматогенних клітин (збільшення $\times 400$). Забарвлення гематоксиліном-еозином

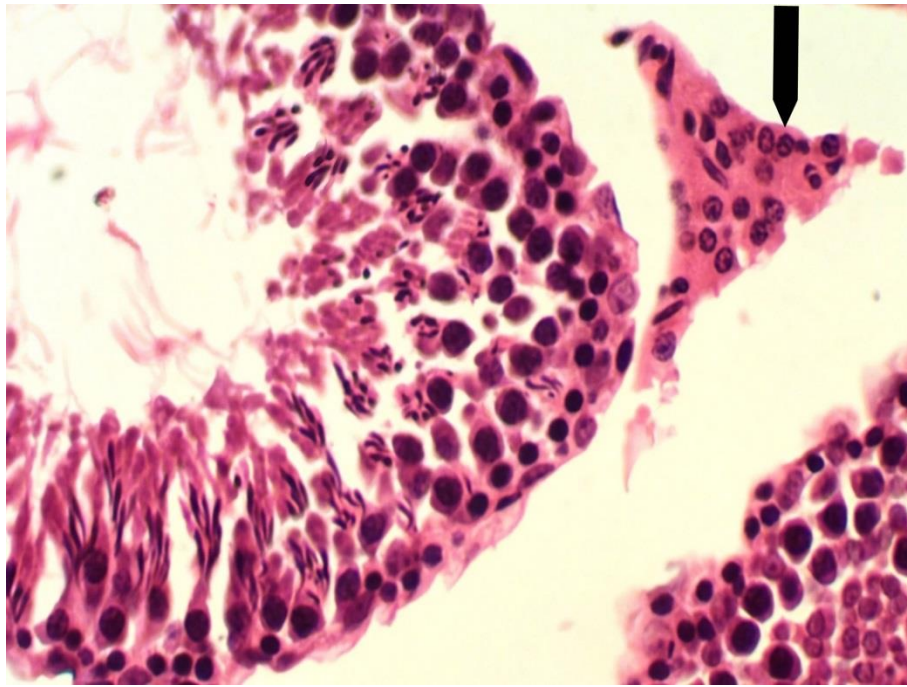


Рис. А.36 Сім'яник 11-ти місячного щура-нащадка матері, яка зазнавала впливу пасивного тютюнопаління під час вагітності. Зменшення кількості функціонально активних клітин Лейдіга. Забарвлення гематоксиліном-еозином, збільшення x400

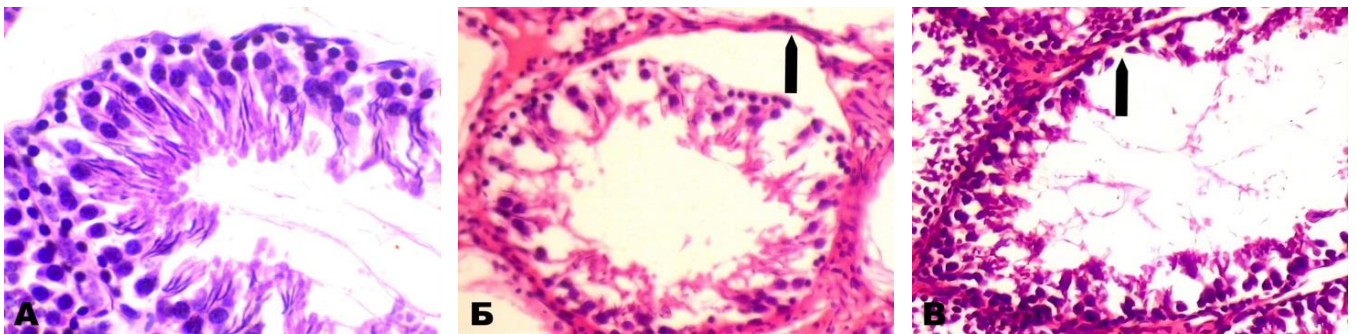


Рис. А.37 Сім'яник 11-ти місячного щура-нащадка матері, яка зазнавала впливу пасивного тютюнопаління під час вагітності та отримувала кардонат: А – нормальний стан сім'яного каналця (збільшення x400); Б – відшарування сперматогенних клітин від базальної мембрани (збільшення x250); В – редукція рядів сперматогенних клітин у каналці (збільшення x250). Забарвлення гематоксиліном-еозином

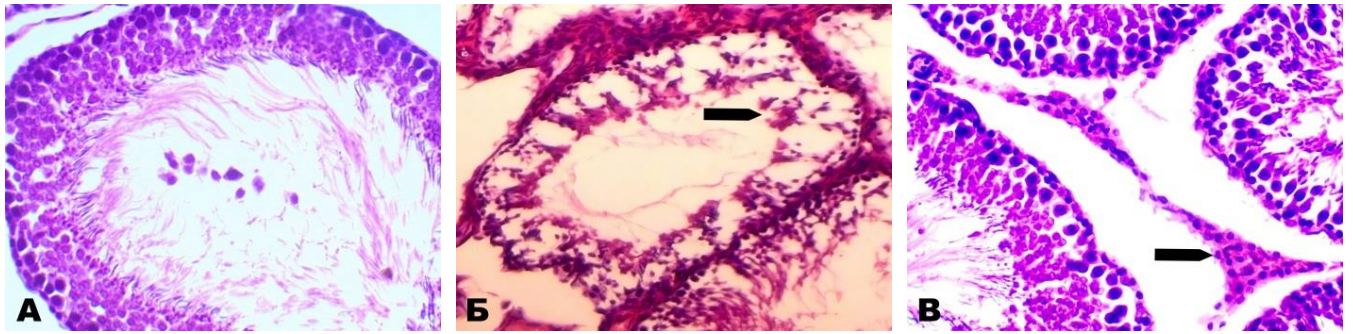


Рис. А.38 Сім'яник 11-ти місячного щура-нащадка матері, яка зазнавала впливу пасивного тютюнопаління під час вагітності та отримувала фармацевтичну композицію на основі лівокарнітину: А – активний сперматогенез у сім'яному каналці (збільшення x250); Б – редукція рядів сперматогенних клітин у поодиноких каналцях (збільшення x250); В – нормальний стан клітин Лейдіга (збільшення x400). Забарвлення гематоксиліном-еозином

Показники маси тіла і маси сім'яників у щурів 11-ти місячного віку, які зазнавали впливу пасивного тютюнопаління під час внутрішньоутробного розвитку (Me [Q₁-Q₃])

Група тварин (n ₁ = 10, n ₂ = 20), доза	Маса тіла, г	Маса сім'яників	
		абсолютна, г	відносна, %
Інтактний контроль	281,50 [228,75-302,25]	1,58 [1,52-1,71]	0,62 [0,53-0,71]
Пасивне тютюнопаління (негативний контроль)	306,00 [292,25-322,00]	1,25 * [1,14-1,29]	0,42 * [0,34-0,47]
Пасивне тютюнопаління та кардонат, 68 мг/кг	298,50 [278,75-336,75]	1,55 [1,46-1,61]	0,52 [0,46-0,56]
Пасивне тютюнопаління та фармацевтична композиція на основі лівокарнітину, 25 мг/кг	268,00 [248,50-339,50]	1,54 [1,49-1,60]	0,55 [0,45-0,64]

Примітки:

1. n₁ – кількість тварин;
2. n₂ – кількість органів;
3. * – статистично значущі відмінності за критерієм Данна (p < 0,05) порівняно з інтактним контролем.

**Показники функціонального стану епідидимальних спермій у нащадків
інтактних та піддослідних самиць, які під час вагітності зазнавали впливу
пасивного тютюнопаління (Me [Q₁-Q₃]; n = 6)**

Група тварин, доза	Концентрація сперматозоїдів, млн/мл	Кількість рухливих сперматозоїдів, %	Патологічні форми, %
Інтактний контроль	27,50 [27,00-28,75]	59,00 [54,25-63,00]	12,00 [10,50-12,75]
Пасивне тютюнопаління (негативний контроль)	16,00 * [14,25-18,50]	42,50 * [38,50-45,00]	17,00 * [16,25-17,75]
Пасивне тютюнопаління та кардонат, 68 мг/кг	24,00 ^ [21,75-24,75]	51,50 ^ [48,75-59,50]	9,50 ^ [9,00-11,50]
Пасивне тютюнопаління та фармацевтична композиція на основі лівокарнітину, 25 мг/кг	25,00 ^ [22,00-26,50]	58,50 ^ [54,75-63,75]	10,50 ^ [10,00-11,75]

Примітки:

1. * – статистично значущі відмінності за критерієм Данна ($p < 0,05$) порівняно з інтактним контролем;

2. ^ – статистично значущі відмінності за критерієм Данна ($p < 0,05$) порівняно з негативним контролем.

Показники концентрації статевих гормонів у 11-ти місячних самців-нащадків інтактних та піддослідних матерів, які під час вагітності зазнавали впливу пасивного тютюнопаління (Ме [Q₁-Q₃]; n = 10)

Група тварин, доза	Естрадіол, нмоль/л	Прогестерон, нмоль/л	Тестостерон, нмоль/л	Співвідношення Т/Е ₂ , ум. од.
Інтактний контроль	0,26 [0,21-0,29]	13,62 [10,63-14,79]	19,56 [16,28-21,70]	76,88 [62,36-93,58]
Пасивне тютюнопаління (негативний контроль)	0,44 * [0,39-0,47]	12,01 [11,51-12,68]	12,95 * [11,79-14,29]	29,26 * [26,03-33,13]
Пасивне тютюнопаління та кардонат, 68 мг/кг	0,34 ^ [0,28-0,37]	13,28 [10,69-15,52]	15,48 ^ [13,02-17,07]	45,92 ^ [40,52-52,12]
Пасивне тютюнопаління та фармацевтична композиція на основі лівокарнітину, 25 мг/кг	0,31 ^ [0,28-0,34]	12,63 [11,45-14,58]	16,52 ^ [13,65-17,24]	51,82 ^ [45,93-58,24]

Примітки:

1. * – статистично значущі відмінності за критерієм Данна ($p < 0,05$) порівняно з інтактним контролем;

2. ^ – статистично значущі відмінності за критерієм Данна ($p < 0,05$) порівняно з негативним контролем.

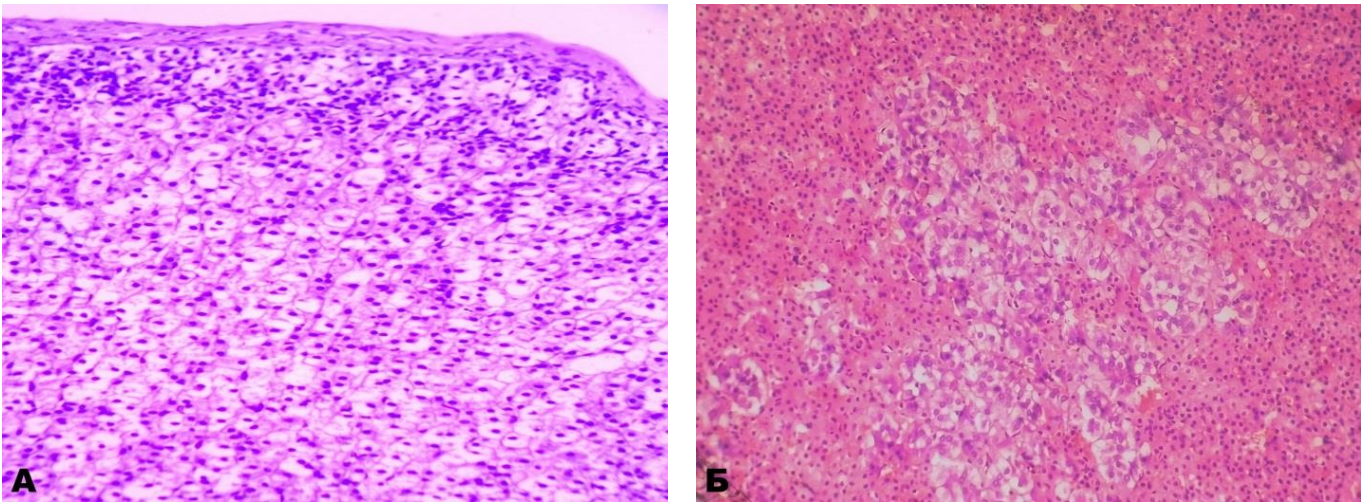


Рис. А.39 Надниркова залоза 11-ти місячного щура-нащадка інтактної матері. Співвідношення зон кори, рівень ліпоїдизації адренокортикоцитів (а, збільшення $\times 250$), стан нейроендокриноцитів мозкового шару (б, збільшення $\times 100$) відповідає нормі. Забарвлення гематоксиліном-еозином

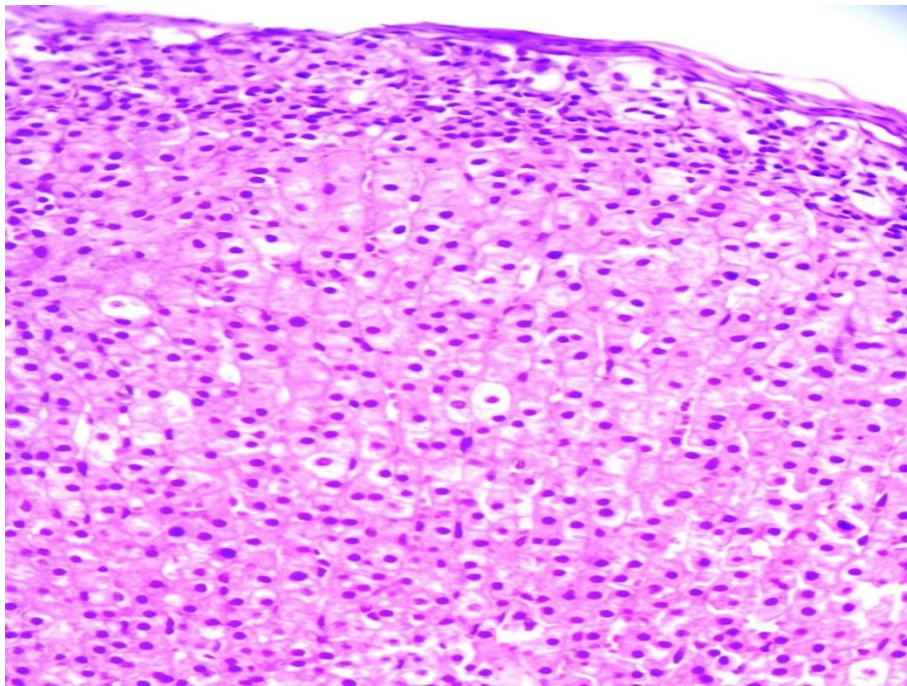


Рис. А.40 Надниркова залоза 11-ти місячного щура-нащадка матері, яка зазнала дію пасивного тютюнопаління під час вагітності. Більш функціональний стан клітин клубочкової та пучкової зон кори. Забарвлення гематоксиліном-еозином, збільшення $\times 250$

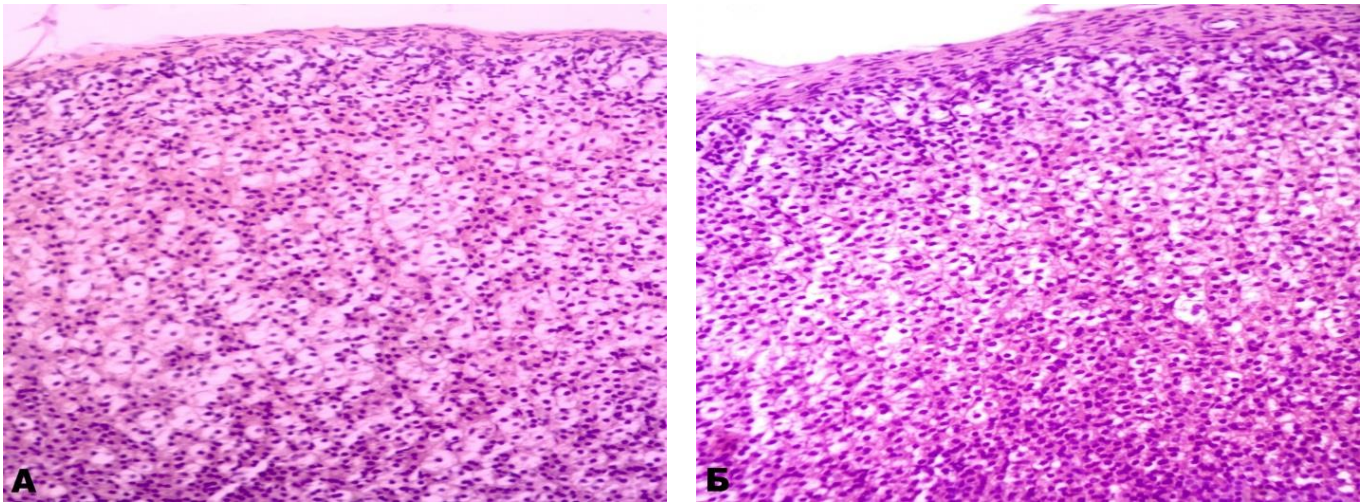


Рис. А.41 Надниркова залоза 11-ти місячного щура-нащадка матері, яка на тлі пасивного тютюнопаління отримувала: А – кардонат (мозаїчний характер збільшення кількості клітин пучкової зони кори у стані спокою), Б – фармацевтичну композицію на основі лівокарнітину (виразний стан спокою адренкортикоцитів пучкової зони кори). Забарвлення гематоксиліном-еозином, збільшення $\times 200$

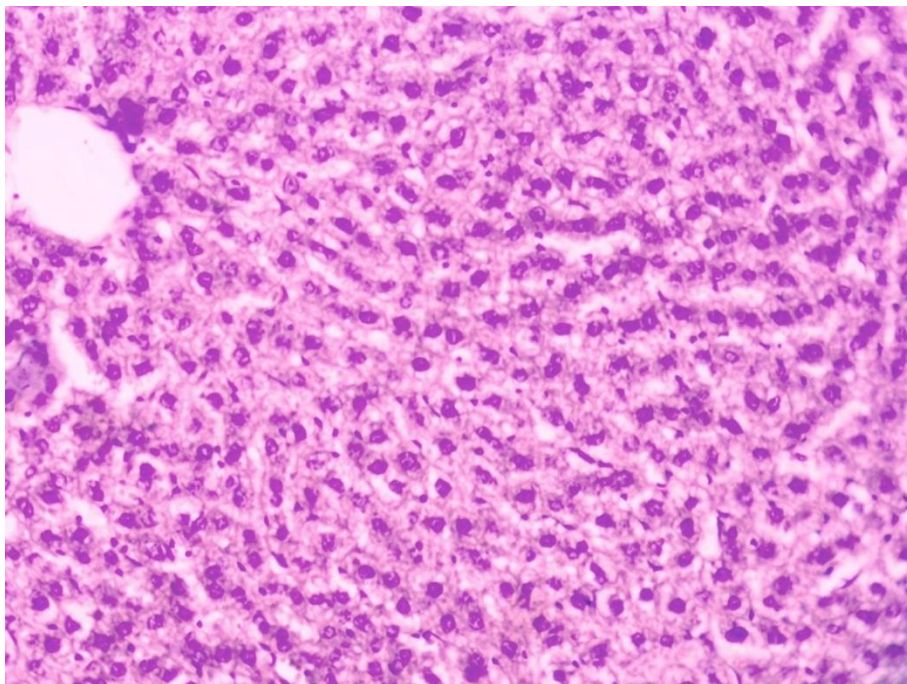


Рис. А.42 Печінка 11-ти місячного щура-нащадка інтактної матері. Радіальна спрямованість тяжів гепатоцитів не порушена, просвіт синусоїдальних гемокапілярів нормальний; поодинокі зони зниження оптичної щільності в цитоплазмі гепатоцитів. Забарвлення гематоксиліном-еозином, збільшення $\times 250$

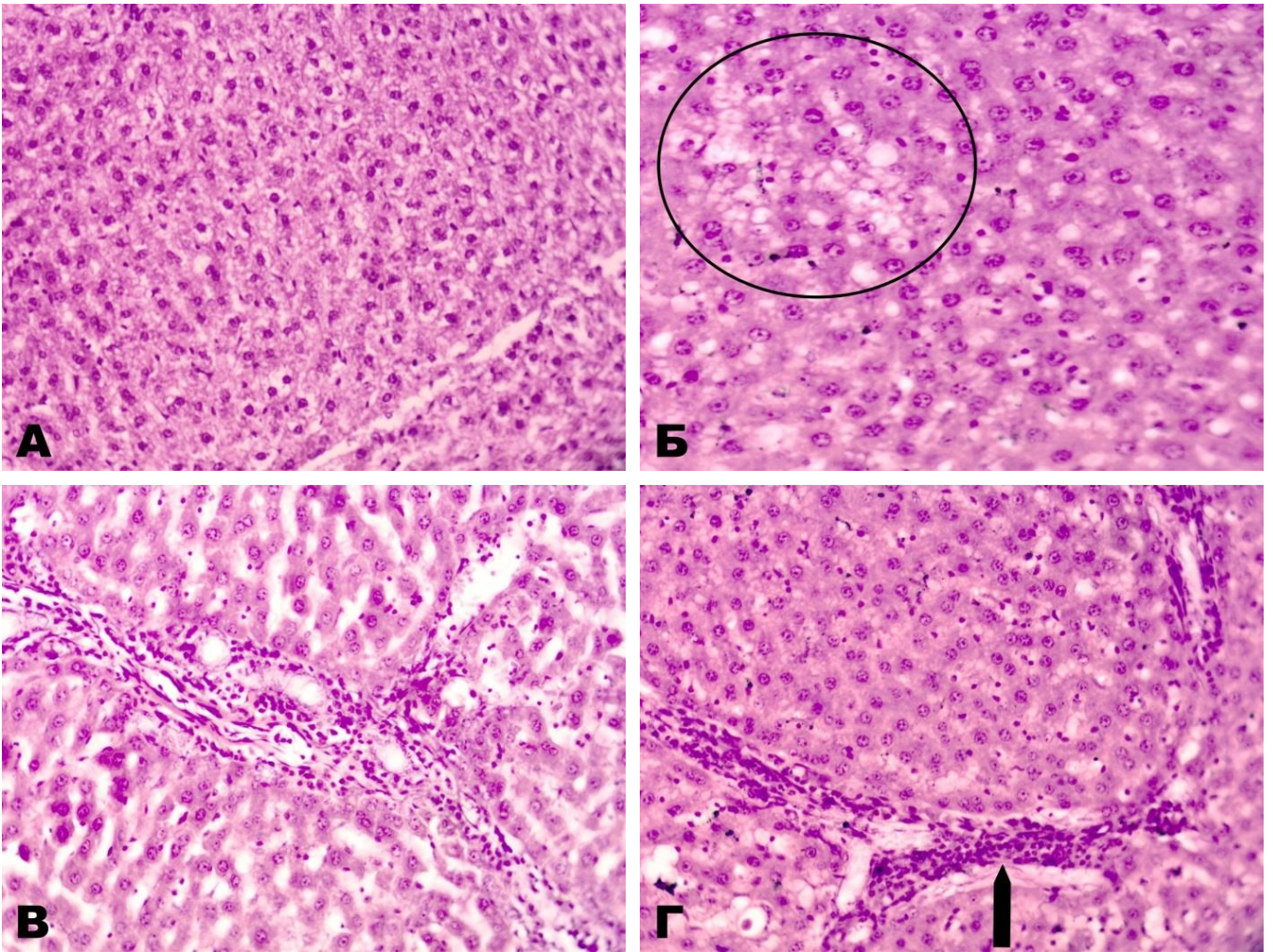


Рис. А.43 Печінка 11-ти місячних нащадків матерів, які зазнали впливу пасивного тютюнопаління під час вагітності: А – збільшення кількості гепатоцитів з просвітленою цитоплазмою; Б – осередок жирової дистрофії гепатоцитів; В – виразна круглоклітинна інфільтрація портального тракту; Г – неповна «хибна часточка». Забарвлення гематоксиліном-еозином, збільшення: А – $\times 200$, Б-Г – $\times 250$

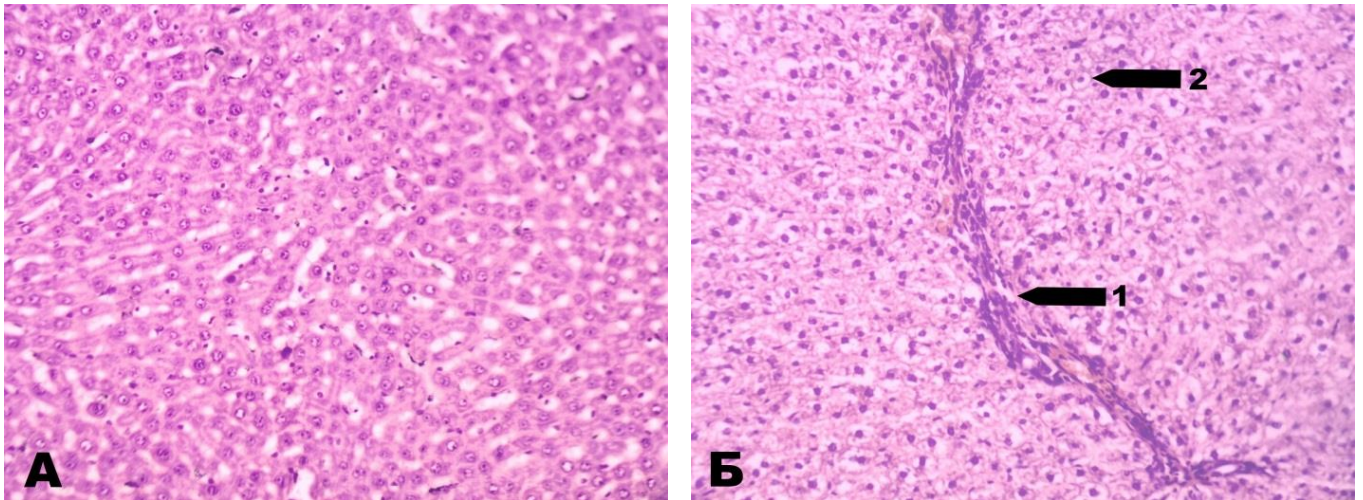


Рис. А.44 Печінка 11-ти місячних нащадків матерів, які під час вагітності на тлі пасивного тютюнопаління отримували кардонат: А – стан печінкової паренхіми в межах норми; Б – інфільтрація портального тракту (1), просвітлення цитоплазми перипортальних гепатоцитів (2). Забарвлення гематоксиліном-еозином, збільшення x200

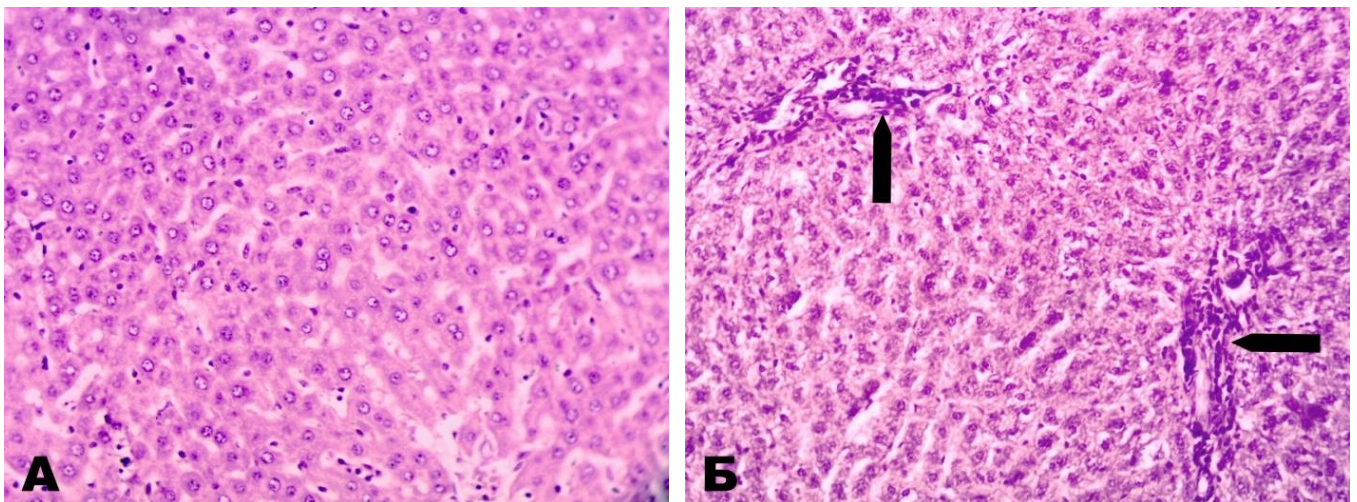


Рис. А.45 Печінка 11-ти місячних нащадків матерів, які під час вагітності на тлі пасивного тютюнопаління отримували фармацевтичну композицію на основі лівокарнітину: А – нормальний гістоморфологічний стан печінкової паренхіми; Б – зменшення інтенсивності круглоклітинної інфільтрації, звуження зон портальних трактів (стрілки), помірне просвітлення цитоплазми гепатоцитів. Забарвлення гематоксиліном-еозином, збільшення x200.

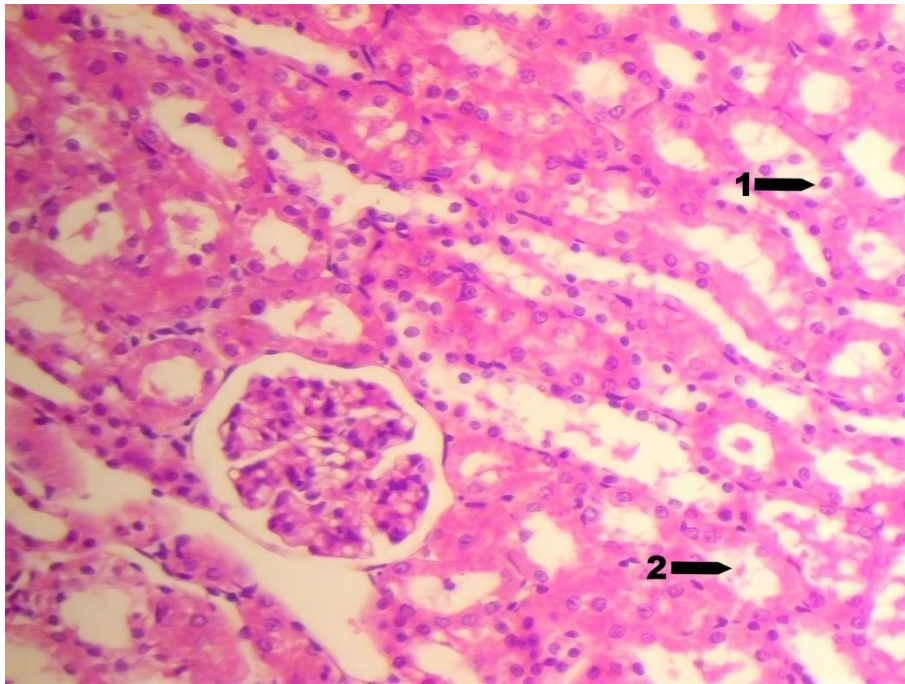


Рис. А.46 Паренхіма нирки 11-ти місячного щура-нащадка інтактної матері. Ниркові тільця та переважна кількість кіркових канальців без змін; злушення нефроцитів (1), білкові циліндри у просвіті деяких канальців (2). Збарвлення гематоксиліном-еозином, збільшення x250

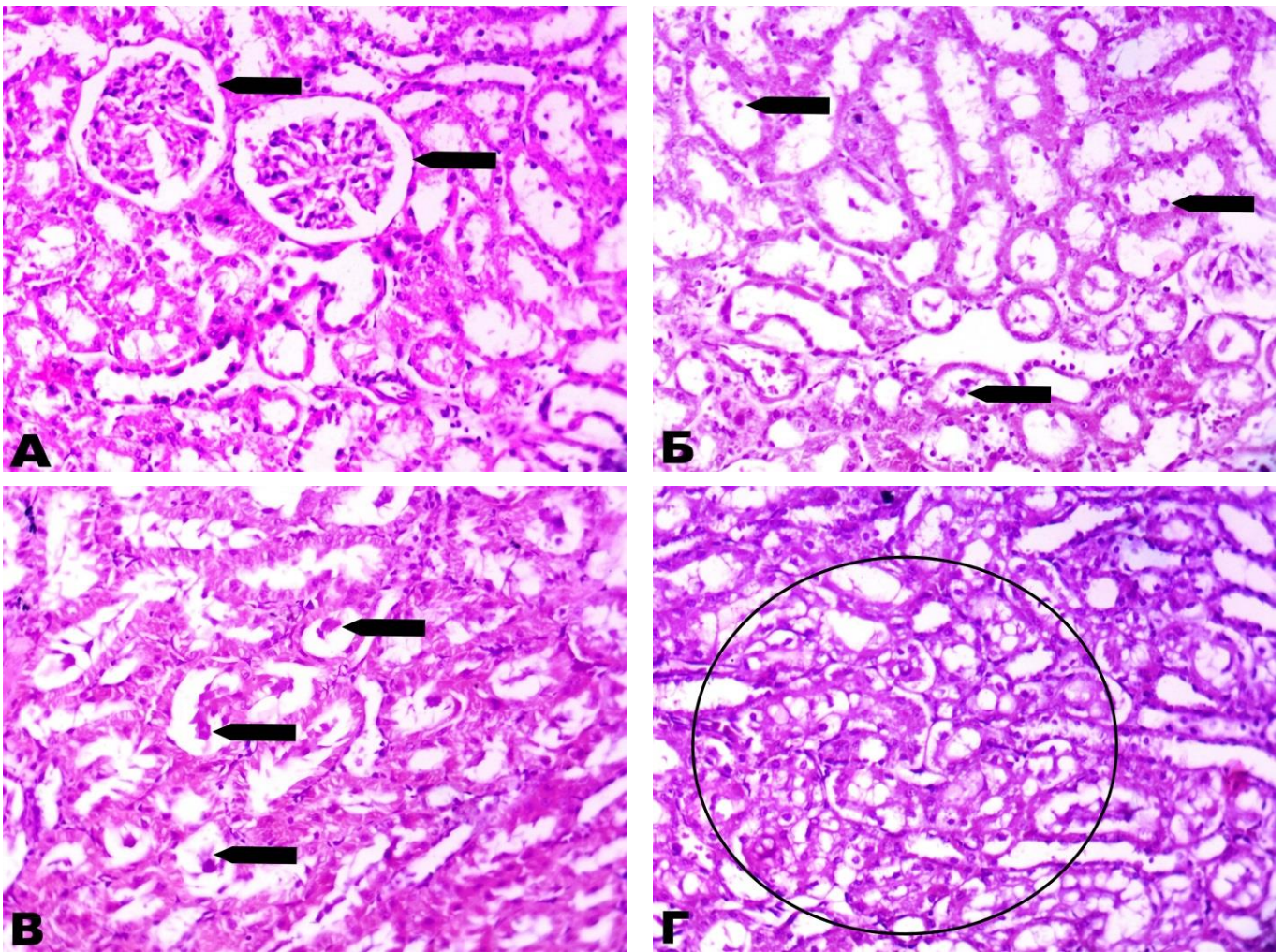


Рис. А.47 Паренхіма нирки 11-ти місячного щура-нащадка матері, у якої відтворено модель пасивного тютюнопаління під час вагітності: А – збільшення просвіту капсули Шумлянського-Боумена у ниркових тільцях; Б – злушення частини нефроцитів у просвіт каналців; В – наявність білкових циліндрів у каналцях; Г – осередок вакуолізації паренхіми. Зabarвлення гематоксиліном-еозином, збільшення x250

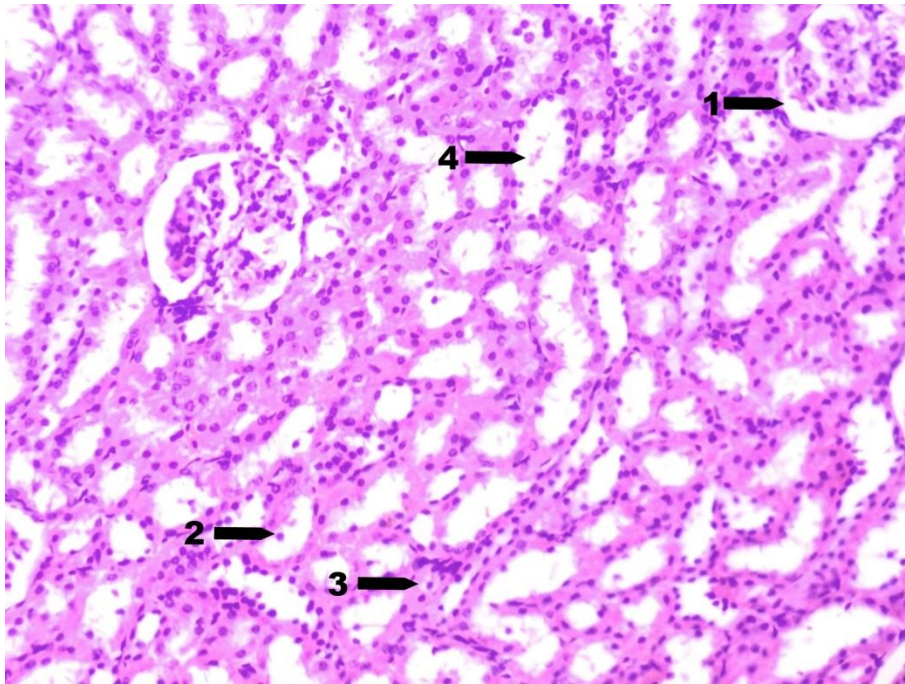


Рис. А.48 Нирка 11-ти місячного щура-нащадка матері, яка отримувала кардонат при моделюванні пасивного тютюнопаління під час вагітності. Помірне збільшення просвіту капсули Шумлянського-Боумена (1), нерізке підвищення десквамації нефроцитів (2), білкова дистрофія окремих нефроцитів (3), незначне збільшення кількості звивистих каналців з білковими циліндрами у просвіті (4). Забарвлення гематоксилином-еозином, збільшення x200

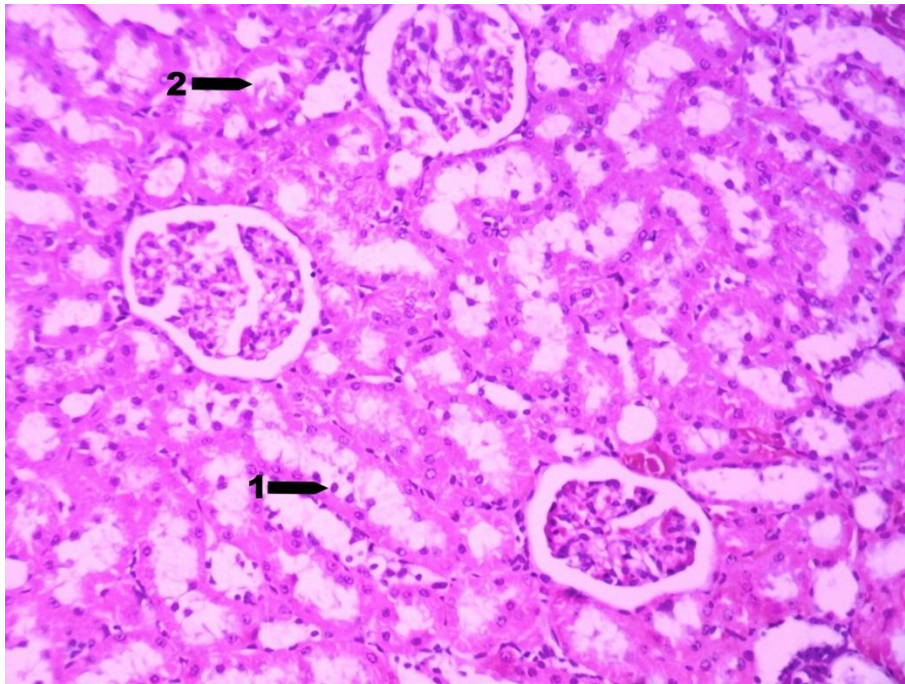


Рис. А.49 Нирка 11-ти місячного щура-нащадка матері, яка отримувала фармацевтичну композицію на основі лівокарнітину при моделюванні пасивного тютюнопаління під час вагітності. Ниркові тільця нормального обсягу, просвіт капсули Шумлянського-Боумена має звичайний розмір, переважна кількість кіркових канальців без змін. Злушення одиничних нефроцитів (1), поодинокі білкові циліндри у просвіті частини канальців (2). Зabarвлення гематоксиліном-еозином, збільшення x250

Гістоструктурні характеристики паренхіми нирок у 11-ти місячних нащадків інтактних та піддослідних самиць, які протягом вагітності зазнавали впливу пасивного тютюнопаління (Ме [Q₁-Q₃]; n = 80)

Група тварин, доза	Площа клубочка з капсулою Шумлянського- Боумена, мкм ²	Діаметр просвіту каналців, мкм		Діаметр приносної артеріоли, мкм
		проксимальних	дистальних	
Інтактний контроль	7009,40 [6021,87-7415,67]	21,29 [19,05-24,11]	17,08 [14,83-18,56]	14,80 [13,03-16,20]
Пасивне тютюнопаління (негативний контроль)	5286,85 * [4546,01-6301,39]	28,25 * [25,36-31,64]	20,46 * [18,63-23,08]	10,24 * [9,13-11,17]
Пасивне тютюнопаління та кардонат, 68 мг/кг	6133,73 ^ [5580,25-7101,82]	24,33 ^ [21,60-26,93]	17,55 ^ [14,76-20,15]	12,70 ^ [11,57-13,80]
Пасивне тютюнопаління та фармацевтична композиція на основі лівокарнітину, 25 мг/кг	6475,62 ^ [5655,24-7207,87]	23,18 ^ [20,18-27,12]	18,19 ^ [15,94-19,77]	12,63 ^ [11,06-14,66]

Примітка:

1. * – статистично значущі відмінності за критерієм Данна ($p < 0,05$) порівняно з інтактним контролем;

2. ^ – статистично значущі відмінності за критерієм Данна ($p < 0,05$) порівняно з негативним контролем.

Технологічні характеристики та оцінка якості фармацевтичної композиції на основі лівокарнітину

Аналітичні та фармтехнологічні випробування фармацевтичної композиції на основі лівокарнітину (ФКЛ), яка пропонується для медичного застосування у формі сублінгвальних таблеток, проведені відповідно до методик, які наведені у ДФУ 2.0. Критерії оцінки якості ФКЛ визначено в лабораторії аналітичних та фізико-хімічних досліджень ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України» під керівництвом ст. наук. співроб., канд. хім. наук Нікішиної Л. Є. згідно ДФУ 2.0.

ФКЛ – суміш білого кольору без запаху, одержана через грануляцію, зокрема вологу, яка передбачає послідовне застосування діючих речовин – лівокарнітину гідрохлориду та гліцину в індивідуальних розчинах.

Технологічні характеристики ФКЛ мають наступні параметри: насипна густина – $0,452 \pm 0,003$ г/мл, кут укосу – $32,6 \pm 0,43$ град, текучість – $6,78 \pm 0,19$ г/с, показник стисливості – $5,10 \pm 0,67$ %, коефіцієнт Гауснера – $0,87 \pm 0,01$. Ці результати вказують на можливість отримання в подальшому сублінгвальних таблеток належної якості.

Тверді лікарські форми, зокрема і сублінгвальні таблетки, проконтрольовано за такими тестами: «Опис», «Ідентифікація», «Стиранність», «Розчинення» (або «Розпадання»), «Стійкість до роздавлювання», «Однорідність дозованих одиниць», «Мікробіологічна чистота», «Кількісне визначення», результати яких представлено в табл. Б.1-Б.3.

Зовнішній вигляд і характерні органолептичні властивості (колір, запах, консистенцію) експериментальних порошкових композицій та пероральних лікарських форм контролювали візуально [ДФУ, п. 1.4, п. 2.3.4].

Фармако-технологічне тестування сублінгвальних таблеток (табл. Б.1) проводили згідно з вимогами, що висуваються до твердих лікарських форм без оболонки. Оцінка розпадання проведена із використанням кошику із сітчастим

дном-підставкою, що має шість порожнистих прозорих трубок, до яких поміщають дозовані одиниці, прилад занурюють у зазначені рідини, підтримуючи температуру занурення (37 ± 2) °С, після чого оцінюють стан дозованих одиниць [ДФУ, п. 2.9.1]. Для визначення стираності використовували барабан із прозорого полімеру, який обертається; рух таблеток усередині надається за допомогою зігнутої лопаті, розташованої між центром барабана і його зовнішньою стінкою; при обертанні таблетки падають на стінки барабану або одна на одну; до і після випробувань таблетки зважували та визначали втрату маси [ДФУ, п. 2.9.7]. Встановлення стійкості до роздавлювання визначали на приладі із двома затискачами, які розташовані один проти одного, таким чином: таблетку поміщали між ними, для усіх вимірювань вона має бути орієнтована однаково стосовно напрямку сили, що прикладається; визначали середнє, мінімальне і максимальне значення вимірної сили у ньютонах [ДФУ, п. 2.9.8].

Таблиця Б.1

Фармако-технологічні випробування сублінгвальних таблеток по 1,5 г

Параметр, одиниці вимірювання	Вимога Державної фармакопеї України, 2 видання	Таблетка
Розпадання, хв	до 15	12 – 13
Стиранність, %	до 1	0,6 – 0,7
Стійкість до роздавлювання, Н	50	80 – 90

Вивчення мікробіологічних характеристик сублінгвальних таблеток (табл. Б.2) здійснювали шляхом визначення загального числа колонійутворюючих одиниць (КУО) аеробних мікроорганізмів (ТАМС – total aerobic microbial count) та дріжджових і плісневих грибів (ТҮМС – total fungal yeast and mold count), а також встановлена відсутність бактерій *Staphylococcus aureus* та *Pseudomonas aeruginosa* згідно до [ДФУ, п. 2.6.12, п. 2.6.13, п. 5.1.4].

Мікробіологічна чистота сублінгвальних таблеток по 1,5 г у різні терміни зберігання

Об'єкт дослідження	Вимога	Термін зберігання, міс.			
		0	6	12	18
Загальне число аеробних мікроорганізмів, КУО/г	10^2	125±3	142±3	145±2	158±3
Загальна кількість дріжджів і плісневих грибів, КУО/г	10^1	< 10	11±2	15±2	15±3
<i>Staphylococcus aureus</i>	відсутність	відповідає			
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	відсутність	відповідає			

Встановлено, що як свіжовиготовлені зразки сублінгвальних таблеток, так і ті, що зберігалися протягом 18 місяців не містять грамнегативних бактерій *Pseudomonas aeruginosa* та грампозитивних коків *Staphylococcus aureus*; також загальна кількість аеробних мікроорганізмів бактерій не перевищувала 10^2 КУО/г, а вміст дріжджових та плісневих грибів був менше 10^1 КУО/г.

Вивчення мікробіологічної чистоти підтверджує, що якість сублінгвальних таблеток відповідає критеріям прийнятності оромукозних лікарських засобів згідно ДФУ 2.0 протягом 18 місяців [ДФУ]. Отримані результати доводять те, що термін зберігання готової лікарської форми може становити більше 1,5 років.

Вимоги до однорідності дозованих одиниць витримані відповідно до ДФУ 2.0 [ДФУ, п. 2.9.40].

Також проведена оцінка кількісного вмісту діючих речовин. Вміст лівокарнітину гідрохлориду запропоновано визначати методом, який базується на титруванні хлорид-іону, зв'язаного з молекулою лівокарнітину, розчином срібла азотнокислого (метод Мора) з додаванням розчину сульфату заліза (III) як індикатора. В процесі титрування випадає білий осад хлориду срібла, який набуває червоного кольору при досягненні точки еквівалентності.

Концентрацію гліцину визначено методом неводного титрування розчином хлорної кислоти в середовищі оцтової кислоти з потенціометричною реєстрацією точки еквівалентності.

Відхилення у вмісті діючих речовин в готовій лікарській формі при їх дозуванні від 10 до 100 мг згідно ДФУ 2.0 має становити +7,5 %.

Показники кількісного вмісту основних діючих речовин ФКЛ гідрохлориду наведено в табл. Б.3.

Таблиця Б.3

**Показники кількісного вмісту основних діючих речовин
фармацевтичної композиції на основі лівокарнітину**

Компонент	Концентрація, %	
	Вимога	ФКЛ
Лівокарнітину гідрохлорид	8,46 ± 7,5	8,45
Гліцин	6,67 ± 7,5	6,58

Таким чином, тестування ФКЛ гідрохлориду у формі сублінгвальних таблеток на відповідність статтям ДФУ 2.0 підтверджує дотримання вимог, які до них висуваються.

Література

1. Державна Фармакопея України : в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Х., 2015. Т. 1. 1128 с.

2. Prajapati S. T., Patel P. B., Patel C. N. Formulation and evaluation of sublingual tablets containing Sumatriptan succinate. *Int J Pharm Investig.* 2012. Vol. 2 (3). P. 162–168. DOI: 10.4103/2230-973X.104400.

3. Яковенко О. В., Рубан О. А. Дослідження фізико-хімічних та фармакотехнологічних властивостей активних фармацевтичних інгредієнтів у складі сублінгвальних таблеток. *Український біофармацевтичний журнал*. 2019. № 4. С. 17–22. <https://doi.org/10.24959/ubphj.19.244>.

4. Microbiological quality of non-sterile pharmaceutical products / M. Ratajczak. *Saudi Pharm J*. 2015. Vol. 23 (3). P. 303–307. DOI: 10.1016/j.jsps.2014.11.015.

5. Roesti D. Microbiological Examination of Non-sterile Final Dosage Forms and Raw Material Including Acceptance Criteria and Testing Frequency. *Pharmaceutical Microbiological Quality Assurance and Control: Practical Guide for Non-Sterile Manufacturing* / ed. by D. Roesti, M. Goverde. 2019. P. 105–151. <https://doi.org/10.1002/9781119356196.ch5>.

6. Myemba D. T., Bwire G. M., Sangeda R. Z. Microbiological Quality of Selected Local and Imported Non-Sterile Pharmaceutical Products in Dar es Salaam, Tanzania. *Infect Drug Resist*. 2022. Vol. 15. P. 2021–2034. DOI: 10.2147/IDR.S355331.

Список публікацій здобувача

1. Скринінгові дослідження антигіпоксичних властивостей фармацевтичної композиції на основі лівокарнітину для корекції наслідків фетоплацентарної недостатності / І. В. Волохов, В. А. Рибак, Л. Ю. Сергієнко, С. П. Кустова, Т. В. Матвеєва, Т. В. Бондаренко, М. О. Бойко. *Фармацевтичний часопис*. 2023. № 1. С. 50–57. URL: <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2023.1.13912> (*Особистий внесок здобувача* – аналіз літератури, проведення експерименту, збір матеріалу, статистичний аналіз, написання тексту, оформлення статті; Рибак В. А. – розробка ідеї дослідження, формування концепції та дизайну дослідження, редагування та затвердження; Сергієнко Л. Ю. – критичний аналіз та редагування; Кустова С. П., Матвеєва Т. В., Бойко М. О. – розробка складу та технології об'єкта дослідження; Бондаренко Т. В. – проведення експерименту).

2. Волохов І., Рибак В., Кустова С. Експериментальне визначення ефективної дози (ЕД₅₀) фармацевтичної композиції на основі лівокарнітину з потенційними антигіпоксичними властивостями. *Фітотерапія. Часопис*. 2024. № 1. С. 122–130. URL: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2024-1-122> (Scopus) (*Особистий внесок здобувача* – аналіз літератури, збір матеріалу, статистичний аналіз даних, написання тексту, оформлення статті; Рибак В. А. – концепція і дизайн дослідження, редагування; Кустова С. П. – розробка складу та технології об'єкта дослідження).

3. Гістоморфологічні дослідження міокарда під впливом фармацевтичної композиції на основі лівокарнітину на моделі помірної гемічної гіпоксії / І. Волохов, В. Рибак, С. Соколова, Л. Сергієнко, С. Кустова. *Фітотерапія. Часопис*. 2024. № 2. С. 125–136. URL: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2024-2-125> (Scopus) (*Особистий внесок здобувача* – аналіз літератури, проведення експерименту, збір матеріалу, написання тексту, оформлення статті; Рибак В. – концепція і дизайн дослідження, редагування; Соколова С. – проведення гістологічних досліджень, написання тексту; Сергієнко Л. – редагування та затвердження; Кустова С. – розробка складу та технології об'єкта дослідження).

4. Вплив фармацевтичної композиції на основі лівокарнітину на структурно-функціональні особливості плаценти щурів на моделі пасивного тютюнопаління / І. В. Волохов, В. А. Рибак, Л. Ю. Сергієнко, С. С. Соколова, С. П. Кустова. *Медичні перспективи*. 2024. № 4. С. 23–38. URL: <https://journals.uran.ua/index.php/2307-0404/article/view/319172> (Scopus) (*Особистий внесок здобувача* – дослідження, формальний аналіз, ресурси, візуалізація, написання – початковий проєкт; Рибак В. А. – концептуалізація, курація даних, адміністрування проєкту, редагування; Сергієнко Л. Ю. – концептуалізація, методологія, ресурси, критичний аналіз, затвердження; Соколова С. С. – дослідження, написання – початковий проєкт; Кустова С. П. – ресурси).

5. Гістоструктура нирок щурів, матері яких під час вагітності при пасивному тютюнопалінні отримували фармацевтичну композицію на основі лівокарнітину / І. В. Волохов, В. А. Рибак, Л. Ю. Сергієнко, С. С. Соколова, С. П. Кустова. *Одеський медичний журнал*. 2024. № 5. С. 9–16. URL: <https://journals.onmedu.od.ua/index.php/med/article/view/149> (Scopus) (*Особистий внесок здобувача* – забезпечення матеріалами, дослідження, обробка результатів, написання (підготовка первинної чернетки); Рибак В. А. – адміністрування проєкту, концептуалізація, затвердження; Сергієнко Л. Ю. – концептуалізація, забезпечення матеріалами, методологія, критичний аналіз, редагування; Соколова С. С. – дослідження, написання (підготовка первинної чернетки); Кустова С. П. – забезпечення матеріалами).

6. Дослідження впливу фармацевтичної композиції на основі лівокарнітину на структурно-функціональний стан щитоподібної залози вагітних щурів при пасивному курінні / І. В. Волохов, В. А. Рибак, Л. Ю. Сергієнко, С. С. Соколова, С. П. Кустова, М. О. Бойко. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2025. № 2. С. 34–44. URL: <https://ojs.tdmu.edu.ua/index.php/zdobutky-eks-med/article/view/15235> (*Особистий внесок здобувача* – аналіз літератури, проведення експерименту, збір матеріалу, статистичний аналіз, написання тексту; оформлення статті; Рибак В. А. – формування дизайну дослідження, редагування; Сергієнко Л. Ю. – розробка ідеї дослідження, формування концепції дослідження,

критичний аналіз, редагування та затвердження; Соколова С. С. – проведення гістологічних досліджень, написання тексту; Кустова С. П. та Бойко М. О. – розробка складу та технології об'єкта дослідження).

7. Сергієнко Л. Ю., Соколова С. С., Геворкян А. Р., Бондаренко Т. В., Черевко Г. М., Толмачова Л. М., Волохов І. В., Селюкова Н. Ю. Спосіб моделювання фетоплацентарної недостатності за умов пасивного тютюнопаління вагітних: пат. 124864 Україна. № u201711019 ; заявл. 10.11.2017 ; опубл. 25.04.2018, Бюл. № 8. 9 с. URL: <https://sis.nipo.gov.ua/uk/search/detail/681577/> (*Особистий внесок здобувача – проведення експериментальних досліджень*).

8. Кустова С. П., Караченцев Ю. І., Сергієнко Л. Ю., Бойко М. О., Матвеева Т. В., Нікішина Л. Є., Черняєва О. І., Лукацька Л. Л., Геворкян А. Р., Камишан А. С., Перець О. В., Бондаренко Т. В., Волохов І. В. Фармацевтична композиція у вигляді сублінгвальних таблеток для профілактики негативного впливу на гормональний статус вагітних чинників різної етіології: пат. 143851 Україна. № u2020021113 ; заявл. 30.03.2020 ; опубл. 10.08.2020, Бюл. № 15. 6 с. URL: <https://sis.nipo.gov.ua/uk/search/detail/1447597/> (*Особистий внесок здобувача – проведення експериментальних досліджень*).

9. Сучасні підходи до лікування та профілактики фетоплацентарної недостатності / І. В. Волохов, В. А. Рибак, В. В. Король. *Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція* : тези доповідей IV Науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю, м. Харків, 18 листопада 2021 р. Х. : Вид-во НФаУ, 2021. С. 67–69.

10. Особливості фетоплацентарної недостатності у пацієнтів з серцево-судинними захворюваннями: фокус на тютюнопаління / І. В. Волохов, В. А. Рибак, В. В. Король. *Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації* : тези доповідей IV науково-практичної конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю, м. Харків, 19 травня 2022 р. Х. : Вид-во НФаУ, 2022. С. 114-117.

11. Вплив пасивного тютюнопаління матерів під час вагітності на гістоморфологічні особливості печінки нащадків щурів / І. В. Волохов, В. А. Рибак,

С. С. Соколова, В. В. Король. *Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації* : матеріали VI науково-практичної конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю, м. Харків, 16 травня 2024 р. Х. : Вид-во НФаУ, 2024. С. 69–71.

12. Наслідки внутрішньоутробного впливу пасивного тютюнопаління для репродуктивної системи самиць-щурів у зрілому віці / І. В. Волохов, В. А. Рибак, Л. Ю. Сергієнко, С. С. Соколова. *Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації* : матеріали VII науково-практичної конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю, м. Харків, 15 травня 2025 р. Х. : Вид-во НФаУ, 2025. С. 98–100.



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **143851** (13) **U**

(51) МПК (2020.01)

A61K 31/205 (2006.01)

A61K 31/198 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61P 5/00

МІНІСТЕРСТВО РОЗВИТКУ
ЕКОНОМІКИ, ТОРГІВЛІ ТА
СІЛЬСЬКОГО ГОСПОДАРСТВА
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2020 02113**
 (22) Дата подання заявки: **30.03.2020**
 (24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: **10.08.2020**
 (46) Публікація відомостей про видачу патенту: **10.08.2020, Бюл.№ 15**

(72) Винахідник(и):
 Кутова Світлана Петрівна (UA),
 Караченцев Юрій Іванович (UA),
 Сергієнко Лоріана Юріївна (UA),
 Бойко Марина Олександрівна (UA),
 Матвеева Тетяна Вікторівна (UA),
 Нікішина Людмила Євгенівна (UA),
 Черняєва Олена Іванівна (UA),
 Лукацька Любов Львівна (UA),
 Геворкян Аїда Рубенівна (UA),
 Камишан Алла Сергіївна (UA),
 Перець Олена Вікторівна (UA),
 Бондаренко Тетяна Вікторівна (UA),
 Волохов Ігор Вікторович (UA)

(73) Власник(и):
 ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "ІНСТИТУТ
 ПРОБЛЕМ ЕНДОКРИННОЇ ПАТОЛОГІЇ ІМ.
 В.Я. ДАНИЛЕВСЬКОГО НАЦІОНАЛЬНОЇ
 АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ",
 вул. Алчевських, 10, м. Харків, 61002 (UA)

(54) ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ У ВИГЛЯДІ СУБЛІНГВАЛЬНИХ ТАБЛЕТОК ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ НЕГАТИВНОГО ВПЛИВУ НА ГОРМОНАЛЬНИЙ СТАТУС ВАГІТНИХ ЧИННИКІВ РІЗНОЇ ЕТІОЛОГІЇ

(57) Реферат:

Фармацевтична композиція у вигляді сублінгвальних таблеток для профілактики негативного впливу на гормональний статус вагітних чинників різної етіології містить активні сполуки лівокарнітину гідрохлорид або основу, гліцин та фармакологічно прийнятні носії: ковзка речовина, розпушувач, зв'язуюча речовина, коригент смаку, наповнювач.

UA 143851 U



МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **124864** (13) **U**
(51) МПК
G09B 23/28 (2006.01)

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2017 11019**
(22) Дата подання заявки: **10.11.2017**
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: **25.04.2018**
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: **25.04.2018, Бюл.№ 8**

(72) Винахідник(и):
Сергієнко Лоріана Юріївна (UA),
Соколова Світлана Сергіївна (UA),
Геворкян Аїда Рубенівна (UA),
Бондаренко Тетяна Вікторівна (UA),
Черевко Ганна Миколаївна (UA),
Толмачова Любов Миколаївна (UA),
Волохов Ігор Вікторович (UA),
Селюкова Наталія Юріївна (UA)

(73) Власник(и):
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "ІНСТИТУТ
ПРОБЛЕМ ЕНДОКРИННОЇ ПАТОЛОГІЇ ІМ.
В.Я. ДАНИЛЕВСЬКОГО НАЦІОНАЛЬНОЇ
АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ",
вул. Алчевських, 10, м. Харків, 61002 (UA)

(54) СПОСІБ МОДЕЛЮВАННЯ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ ЗА УМОВ ПАСИВНОГО ТЮТЮНОПАЛІННЯ ВАГІТНИХ

(57) Реферат:

Заявлений спосіб моделювання фетоплацентарної недостатності за умов пасивного тютюнопаління вагітних як негативного чинника навколишнього середовища. Самиць щурів щоденно з першого дня вагітності піддають дії нікотину протягом всього періоду гестації двічі на добу тривалістю 8-10 хвилин.

UA 124864 U

Апробація результатів дисертації

Основні результати дисертаційної роботи представлені та обговорені на наукових конференціях:

1. IV науково-практична internet-конференція з міжнародною участю «Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція» (м. Харків, 18 листопада 2021 р., форма участі – усна доповідь та публікація тез);

2. IV науково-практична конференція студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації» (м. Харків, 19 травня 2022 р., форма участі – публікація тез);

3. V науково-практична internet-конференція з міжнародною участю «Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція» (м. Харків, 17 листопада 2022 р., форма участі – усна доповідь);

4. Науково-практична конференція з онлайн-трансляцією «Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології» (Двадцять другі Данилевські читання, м. Харків, 9-10 березня 2023 р., форма участі – усна доповідь);

5. VI науково-практична конференція студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації» (м. Харків, 16 травня 2024 р., форма участі – усна доповідь та публікація тез);

6. VII науково-практична конференція студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації» (м. Харків, 15 травня 2025 р., форма участі – усна доповідь та публікація тез).

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА НОРМАЛЬНОЇ ТА ПАТОЛОГІЧНОЇ ФІЗІОЛОГІЇ



ПРОГРАМА

IV Науково-практичної internet-конференції
з міжнародною участю

«МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ ПАТОЛОГІЧНИХ ПРОЦЕСІВ І ХВОРОБ ТА ЇХНЯ ФАРМАКОЛОГІЧНА КОРЕКЦІЯ»

(реєстраційне посвідчення УкрПНТЕІ
№ 419 від 16.09.2020 р.)

17.15–17.30	Негяліна Марія Михайлівна ¹ , Вовк В. І. ¹ , Шкавалев С. Ю. ¹ , Лазаренко Ю. М. ² ДЕЗОРГАНІЗАЦІЯ ЕМОЦІЙНОГО КОНТРОЛЮ ЯК ПЕРЕДИКТОР РОЗВИТКУ МЕНТАЛЬНИХ КАТАСТРОФ (НА ПРИКЛАДІ КЛІНІЧНОГО ВИПАДКУ) ¹ Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, м. Харків, Україна ² Військово-медичний клінічний центр Північного регіону, м. Харків, Україна
17.30–17.45	Бондаренко Катерина Вадимівна, Штикер Ангеліна Станіславівна, Дяченко І. О., Кателівська Н. М. ПСИХОНЕВРОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ МЕХАНІЗМУ РОЗВИТКУ ХАРЧОВОЇ ЗАЛЕЖНОСТІ Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна
17.45–18.00	Волохов Георгій Вікторович, Рибак В. А. СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКИ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна
18.00–18.15	Скобенко Марія Володимирівна, Бібіченко В. О. ПАТОГЕНЕЗ ВИНИКНЕННЯ ІНСУЛІНО-РЕЗИСТЕНТНОСТІ ПРИ ОЖИРІННІ Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна
18.15–18.30	УРОЧИСТЕ ЗАКРИТТЯ КОНФЕРЕНЦІЇ

18 листопада 2021 р.
м. Харків

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА НОРМАЛЬНОЇ ТА ПАТОЛОГІЧНОЇ ФІЗІОЛОГІЇ



ПРОГРАМА

У науково-практичній internet-конференції
з міжнародною участю

«МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ ПАТОЛОГІЧНИХ ПРОЦЕСІВ І ХВОРОБ ТА ЇХ ФАРМАКОЛОГІЧНА КОРЕКЦІЯ»

(реєстраційне посвідчення УкрПНТЕІ
№ 595 від 02.08.2021 р.)

17 листопада 2022 р.
м. Харків

- 14.15–14.30** *Саматіна Любов Михайлівна¹, Ломако В.В.²*
**ВПЛИВ ІМЕРСІЙНОЇ ГІПОТЕРМІЇ НА ПРОЦЕСИ
ПРОТЕОЛІЗУ**
¹Державна установа «Національний інститут терапії
імені Л.Т. Малої Національної академії медичних наук
України», м. Харків, Україна
²Інститут проблем кріобіології і кріомедицини
Національної академії наук України, м. Харків, Україна
- 14.30–14.45** *Бесчасний Сергій Павлович*
**МОНООКСИД КАРБОНУ ТА ДИМЕР
ТРИКАРБОНІЛДИХЛОРИДЕНІО (II) ЗНИЖУЮТЬ
ЕКСПРЕСІЮ AQP3 ПІСЛЯ ОБРОБКИ
ПОШКОДЖЕНОЇ ШКІРИ**
Херсонський державний університет, м. Херсон, Україна
- 14.45–15.00** *Волохов Георгій Вікторович, Рибак В.А.*
**АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ТАРГЕТНОЇ ТЕРАПІЇ
ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ**
Національний фармацевтичний університет,
м. Харків, Україна
- 15.00–15.15** *Танська Марія Сергіївна*
**ДОСЛІДЖЕННЯ АНТИГІПЕРЛІПЕМІЧНИХ
ВЛАСТИВОСТЕЙ ФІТОКОМПОЗИЦІЇ НА
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ МОДЕЛІ ЦУКРОВОГО
ДІАБЕТУ 2 ТИПУ**
Національний фармацевтичний університет,
м. Харків, Україна
- 15.15–15.30** *Кітова Ольга Вячеславівна, Сагайдак-Нікітюк Р.В.*
**ВИЗНАЧЕННЯ РІВНЯНЬ РЕГРЕСІЇ ДЛЯ
ХАРАКТЕРИСТИКИ ВПЛИВУ ДОПОМІЖНИХ
РЕЧОВИН НА ПОКАЗНИКИ ЯКОСТІ ТАБЛЕТОК
ЗА ДАНИМИ ЕКСПЕРИМЕНТУ ТИПУ 2¹**
Національний фармацевтичний університет, м. Харків,
Україна
- 15.30–15.45** *Андрієнко Наталія Володимирівна,
Сагайдак-Нікітюк Р.В.*
**ТЕОРЕТИЧНІ ЗАСАДИ КЛІМАТУ
ПСИХОСОЦІАЛЬНОЇ БЕЗПЕКИ В ТРУДОВОМУ
КОЛЕКТИВІ АПТЕЧНОГО ЗАКЛАДУ**
Національний фармацевтичний університет, м. Харків,
Україна
- 15.45–16.00** **ДИСКУСІЙНА ПАНЕЛЬ
УРОЧИСТЕ ЗАКРИТТЯ КОНФЕРЕНЦІЇ**

Національна академія медичних наук України
Міністерство охорони здоров'я України
ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України»
Харківський національний медичний університет МОЗ України

ТОВ «Пульс»
Технічний організатор Triolan live
Інформаційний партнер медичний науково-практичний журнал
«Проблеми ендокринної патології»

ПРОГРАМА

науково-практичної конференції з онлайн-трансляцією

"Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології" (Двадцять другі Данилевські читання)

Дата проведення: 9 – 10 березня 2023 року

Головний модератор: д.мед.н., проф., Заслужений діяч науки і техніки України
Місюра Катерина Василівна (Харків)

Трансляція буде доступна: 9 березня 2023 року з 9.00
10 березня 2023 року з 9.00

Контакти з організаційних питань:

Козаков Олександр Вікторович 067-57-18-600, E-mail: org@ipenp.com.ua

Контакти з технічних питань:

Марченко Олег Володимирович 050-237-06-06

Контакти з питань отримання сертифікатів:

Варавін Віталій Павлович E-mail: certificate.ipenp@gmail.com

16.45–17.05	Предиктори аутоімунного тиреоїдиту та корекція цієї патології засобами регенеративної медицини (експериментальне дослідження) <i>к.б.н. Сиротенко Л.А., Харків</i>
17.05–17.25	Коморбідна ендокринна патологія як наслідок метаболічних порушень печінки та її корекція новим засобом на основі похідного дискарбової кислоти та селеновмісної сполуки <i>к.б.н., с.н.с. Мельниківська Н.В., к.б.н., с.н.с. Кудря М.Я., н.с. Устенко Н.О., Морозюк А.Ю., Ганненко С.Г., к.фарм.н., с.н.с. Кустова С.П., к.фарм.н., с.н.с. Бойко М.О., Матвеева Т.В., Харків</i>
17.25–17.45	Дослідження асоціації однонуклеотидних поліморфізмів у хворих на цукровий діабет 2 типу, ускладнений неалкогольною жировою хворобою печінки <i>к.б.н. Тижненко Т.В., д.мед.н., проф. Місюра К.В., д.мед.н., проф. Гарциунська М.Ю., Почерняєв А.К., д.мед.н., проф. Кравчун Н.О., Харків</i>
17.45–18.05	Вплив ендогенних та екзогенних естрогенів на функціональний стан мітохондрій серця щурів із цукровим діабетом 2 типу <i>к.б.н. Кіприч Т.В., д.б.н., проф. Горбенко Н.І., к.б.н. Боріков О.Ю., к.б.н., с.н.с. Іванова О.В., к.б.н., с.н.с. Таран К.В., к.б.н. Литвінова Т.С., Харків</i>
18.05–18.25	Скринінгові дослідження антигіпоксичної активності фармацевтичної композиції на основі лівокарнітину для корекції наслідків фетоплацентарної недостатності <i>Волохов І.В., д.б.н., проф. Рибак В.А., д.мед.н. проф. Сергієнко Л.Ю., к.фарм.н., с.н.с. Кустова С.П., Матвеева Т.В., к.б.н. Бондаренко Т.В., к.фарм.н., с.н.с. Бойко М.О. Харків</i>
18.25–18.45	Результати експериментального коригування аутоімунного тиреоїдиту на віддаленому терміні спостереження <i>Курилко Ю.С., Харків</i>
18.45–19.05	Підведення підсумків четвертого засідання конференції модераторами Нагородження доповідачів за кращі наукові роботи Закриття конференції
19.05–23.00	Тестування *

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА НОРМАЛЬНОЇ ТА ПАТОЛОГІЧНОЇ ФІЗІОЛОГІЇ



ПРОГРАМА

VI науково-практичної конференції
студентів та молодих вчених з міжнародною участю

«ВІД ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ТА КЛІНІЧНОЇ
ПАТОФІЗІОЛОГІЇ ДО ДОСЯГНЕНЬ
СУЧАСНОЇ МЕДИЦИНИ І ФАРМАЦІЇ»

(посвідчення УкрІНТЕІ
№ 604 від 11.12.2023 р.)

16 травня 2024 р.
м. Харків

Національний фармацевтичний університет, м. Харків,
Україна

15.00–15.15 Саусіян Яна Сергіївна, Селюкова Н. Ю.
ПОТЕРАЩА ДЛЯ ВІЙСЬКОВИХ
Національний фармацевтичний університет, м. Харків,
Україна

15.15–15.30 Волохов Ігор Вікторович, Рибак В. А.
ВПЛИВ ПАСИВНОГО ТРОТІОНОПАЛІННЯ МАТЕРІВ
ПІД ЧАС ВАГІТНОСТІ НА ГІСТОМОРФОЛОГІЧНІ
ОСОБЛИВОСТІ ПЕЧІНКИ НАЩАДКІВ ЩУРІВ
Національний фармацевтичний університет, м. Харків,
Україна

15.30–15.45 Керімова Гюнель Фаяддінієна, Рибак В. А.
ПЕРСПЕКТИВИ ЗАСТОСУВАННЯ СУХИХ ЕКСТРАКТІВ
ЛИСТЯ І КОРЕНЕВИЦІRIS HUNGARICA В МЕДИЧНІЙ
ПРАКТИЦІ
Національний фармацевтичний університет, м. Харків,
Україна

15.45–16.00 Кононенко Т. Р., Срьомленко Р. Ф., Чікіткіна В. В.
ВИВЧЕННЯ ПРОТИШЕЛІЧНОЇ ДІЇ КОМБІНОВАНОГО
ЗАСОБУ НА ОСНОВІ МОРКВИ ПОСІВНОЇ
КОРЕНЕЦЮДІВ ЕКСТРАКТУ ГУСТОГО ТА
КВЕРЦЕТИНУ НА МОДЕЛІ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО
ІНФАРКТУ МІОКАРДА У ЩУРІВ
Національний фармацевтичний університет, м. Харків,
Україна

16.00–16.15 Кононенко Н. М., Танська М. С., Чікіткіна В. В.
СКРИНІНГ МОЖЛИВОЇ ГІПОГЛІКЕМІЧНОЇ ДІЇ
ФІТОКОМПОЗИЦІЇ НА ОСНОВІ ЕКСТРАКТУ З ЛИСТЯ
ЖУРАВЛИНИ ВЕЛИКОПЛІДНОЇ ТА АМІНОКИСЛОТ
ПРИ ОДНОКРАТНОМУ ВВЕДЕННІ
НОРМОГЛІКЕМІЧНИМ ЩУРАМ
Національний фармацевтичний університет, м. Харків,
Україна

16.15–16.30 ДИСКУСІЙНА ПАНЕЛЬ
УРОЧИСТЕ ЗАКРИТТЯ КОНФЕРЕНЦІЇ

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА ФІЗИЧНОЇ РЕАБІЛІТАЦІЇ І ЗДОРОВ'Я



ПРОГРАМА

VII науково-практичної конференції студентів та
молодих вчених з міжнародною участю

«ВІД ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ТА КЛІНІЧНОЇ ПАТОФІЗІОЛОГІЇ ДО ДОСЯГНЕНЬ СУЧАСНОЇ МЕДИЦИНИ І ФАРМАЦІЇ»

(реєстраційне посвідчення УкрІНТЕІ
№ 844 від 26.12.2024 р.)

15 травня 2025 р.
м. Харків

- 13.15-13.30** *Дерсугова Дар'я Вадимівна¹, Проценко О. С.¹, Шаповал О. В.¹, Кравцов О. В.²*
КЛІНІЧНІ АСПЕКТИ ВИВЧЕННЯ МОРФОЛОГІЇ ШКІРИ
*1. Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна,
2. ДУ «Інститут засадної та невідкладної хірургії імені В. Т. Зайцева НАМН України», м. Харків, Україна*
- 13.30-13.45** *Прокочик Діана Максимівна, Герасименко О. І.*
**КОФЕЇН ЯК ФАКТОР, ЩО ВПЛИВАЄ НА
ФУНКЦІОНУВАННЯ ЛЮДСЬКОГО ОРГАНІЗМУ – ДРУГ ЧИ
ВОРОГ?**
*Харківський національний медичний університет
м. Харків, Україна*
- 13.45-14.00** *Волохов Ігор Вікторович, Рибак В. А.*
**НАСЛІДКИ ВНУТРІШНЬОУТРОБНОГО ВПЛИВУ
ПАСИВНОГО ТЮТЮНОПАЛІННЯ ДЛЯ РЕПРОДУКТИВНОЇ
СИСТЕМИ САМИЦЬ-ЩУРІВ У ЗРІЛОМУ ВІСІ ТА ЇХ
КОРЕКЦІЯ**
*Національний фармацевтичний університет,
м. Харків, Україна*
- 14.00-14.15** *Худякова Марина Борисівна*
**ОСОБЛИВОСТІ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ
ГЕНЕРАЛІЗОВАНОГО ПАРОДОНТИТА У ХВОРИХ, ЩО
ПЕРЕБУВАЮТЬ В МІСЦЯХ ПРОВЕДЕННЯ АКТИВНИХ
БОЙОВИХ ДІЙ**
*Харківський національний медичний університет
м. Харків, Україна*
- 14.15-14.30** *Шарівара Лариса Павлівна*
**ВМІСТ ХІМІЧНИХ РЕЧОВИН ТА ЗВАЖЕНИХ
УЛЬТРАДИСПЕРСНИХ ЧАСТИНОК У ПОВІТРІ РОБОЧОЇ
ЗОНИ ПРАШВНИКІВ МАШИНОБУДІВНОГО
ПІДПРИЄМСТВА ЯК ФАКТОР НЕКАНЦЕРОГЕННОГО
РИЗИКУ**
*Запорізький державний медико-фармацевтичний університет,
м. Запоріжжя, Україна*
- 14.30-14.45** *Галена Анна Юрївна*
ФІЗИЧНА ТЕРАПІЯ ПІСЛЯ ШЕМПІЧНИХ ІНСУЛЬТІВ
*Національний фармацевтичний університет
м. Харків, Україна*
- 14.45-15.00** *Орловська Олександра Максимівна, Новосел Олена Миколаївна*
**НУТРИГЕНОМІКА: ВПЛИВ ХАРЧУВАННЯ НА ЕКСПРЕСІЮ
ГЕНІВ**
*Національний фармацевтичний університет,
м. Харків, Україна*

Акти впровадження

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи та інноваційної діяльності Ніжинського державного університету імені Миколи Гоголя д.фіз.-мат.н., проф. Мельничук О.В.



»; жовтня 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: результати дослідження антигіпоксичної дії фармацевтичної композиції на основі лівокарнітину для корекції і наслідків фетоплацентарної недостатності (експериментальне дослідження).

2. Установа, автор: Національний фармацевтичний університет (м. Харків), кафедра фізичної реабілітації і здоров'я, 61002, м. Харків, вул. Григорія Сковороди, 53. Аспірант Волохов І. В.

3. Джерела інформації:

1) Скринінгові дослідження антигіпоксичних властивостей фармацевтичної композиції на основі лівокарнітину для корекції наслідків фетоплацентарної недостатності / І.В. Волохов, В.А. Рибак, Л.Ю. Сергієнко та ін. // Фармацевтичний часопис. – 2023. – № 1. – С. 50-57.

2) Волохов І.В, Рибак В.А., Кустова С.П. Експериментальне визначення ефективної дози (ЕД₅₀) фармацевтичної композиції на основі лівокарнітину з потенційними антигіпоксичними властивостями // Фітотерапія. Часопис. – 2024. – № 1. – С.122-130.

3) Гістоморфологічні дослідження міокарда під впливом фармацевтичної композиції на основі лівокарнітину на моделі помірної гемічної гіпоксії / І.В. Волохов, В.А. Рибак, С.С. Соколова та ін. // Фітотерапія. Часопис. – 2024. – № 2. – С. 125-136.

4. Де впроваджено: у науково-дослідну роботу кафедри хімії та фармації Ніжинського державного університету імені Миколи Гоголя.

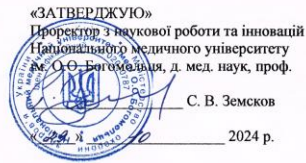
5. Форма впровадження: науково-дослідна робота.

6. Ефект від впровадження: поглиблення знань щодо антигіпоксичних засобів.

7. Строки впровадження: 2024-2025 навч. рік.

Затверджено на засіданні кафедри, протокол № 3 від 19.10.2024 р.

Завідувач кафедри хімії та фармації
Ніжинського державного університету
імені Миколи Гоголя,
доктор хімічних наук, професор В. В. Суховеев

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

результатів наукових досліджень в науково-педагогічний процес

- Назва пропозиції для впровадження:** антигіпоксична дія фармацевтичної композиції на основі лівокарнітину для корекції наслідків фетоплацентарної недостатності.
- Установа-розробник, автор:** Національний фармацевтичний університет МОЗ України (м. Харків), кафедра фізичної реабілітації і здоров'я, Волохов І.В.
- Джерела інформації:**
 - Скринінгові дослідження антигіпоксичних властивостей фармацевтичної композиції на основі лівокарнітину для корекції наслідків фетоплацентарної недостатності / І.В. Волохов, В.А. Рибак, Л.Ю. Сергінко та ін. // Фармацевтичний часопис. – 2023. – № 1. – С. 50-57.
 - Волохов І.В., Рибак В.А., Кустова С.П. Експериментальне визначення ефективної дози (ЕД₅₀) фармацевтичної композиції на основі лівокарнітину з потенційними антигіпоксичними властивостями // Фітотерапія. Часопис. – 2024. – № 1. – С. 122-130.
 - Гістоморфологічні дослідження міокарда під впливом фармацевтичної композиції на основі лівокарнітину на моделі помірної гемічної гіпоксії / І.В. Волохов, В.А. Рибак, С.С. Соколова та ін. // Фітотерапія. Часопис. – 2024. – № 2. – С. 125-136.
- Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра фармакології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця в лекційному курсі та при проведенні практичних занять за темами «Лікарські засоби, що впливають на функції нирок та репродуктивні процеси», «Вітамінні препарати, як лікарські засоби та мікронутрієнти».
- Форма впровадження:** науково-педагогічний процес.
- Результат впровадження:** Комісія під головуванням завідувачки кафедри фармакології проф. Зайченко Г.В. підтверджує, що надані дані щодо антигіпоксичної дії фармацевтичної композиції на основі лівокарнітину, яка пропонується до застосування при гіпоксичних станах, які асоціюються з плацентарною недостатністю, індукованою негативними факторами навколишнього середовища впроваджені в науковий та освітній процес кафедри, використовуються в лекційному курсі, на практичних заняттях зі

студентами медичних, фармацевтичного і стоматологічного факультетів за темами «Лікарські засоби, що впливають на функції нирок та репродуктивні процеси», «Вітамінні препарати, як лікарські засоби та мікронутрієнти».

- Ефективність впровадження.** Результати наукових досліджень впроваджені в науково-методичну роботу кафедри фармакології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця. Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, які наведені в джерелах інформації.
- Термін впровадження:** 2024-2025 навчальний рік.
- Зауваження та пропозиції:** не вносилися.

Обговорено та затверджено на засіданні кафедри фармакології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (протокол № 9 від 21 жовтня 2024 р.)

Відповідальний за впровадження: доц. Гнатюк В.В.

Завідувачка кафедри фармакології
 НМУ імені О.О. Богомольця
 д. мед. н., професор



Зайченко Г. В.

Доцент кафедри фармакології
 НМУ імені О.О. Богомольця
 д.мед.н, доцент



Гнатюк В.В.

ЗАТВЕРДЖУЮ

Заст. директора з наукової роботи
ДУ «Інститут проблем ендокринної
патології ім. В. Я. Данилевського
НАМН України», канд. мед. н., доц.

Інна ТИХА

23.10.2024

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: антигіпоксична дія фармацевтичної композиції на основі лівокарнітину для корекції наслідків фетоплацентарної недостатності (експериментальне дослідження).

2. Установа-розробник та її адреса, виконавці: кафедра фізичної реабілітації і здоров'я Національного фармацевтичного університету МОЗ України, м. Харків, вул. Григорія Сковороди, 53, асп. Волохов І.В.

3. Джерела інформації:

1) Скринінгові дослідження антигіпоксичних властивостей фармацевтичної композиції на основі лівокарнітину для корекції наслідків фетоплацентарної недостатності / І.В. Волохов, В.А. Рибак, Л.Ю. Сергієнко та ін. // Фармацевтичний часопис. – 2023. – № 1. – С. 50-57.

2) Волохов І.В, Рибак В.А., Кустова С.П. Експериментальне визначення ефективної дози (ЕД₅₀) фармацевтичної композиції на основі лівокарнітину з потенційними антигіпоксичними властивостями // Фітотерапія. Часопис. – 2024. – № 1. – С.122-130.

3) Гістоморфологічні дослідження міокарда під впливом фармацевтичної композиції на основі лівокарнітину на моделі помірної гемічної гіпоксії / І.В. Волохов, В.А. Рибак, С.С. Соколова та ін. // Фітотерапія. Часопис. – 2024. – № 2. – С. 125-136.

4. Установа, яка проводить впровадження: відділ патоморфології та генетики ендокринних захворювань ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України».

5. Форма впровадження: науково-дослідний процес.

6. Ефективність впровадження: розширення арсеналу потенційних засобів для корекції гіпоксичних станів, які асоціюються з негативними факторами навколишнього середовища та плацентарною недостатністю.

7. Термін впровадження: 2024-2025 рік.

8. Зауваження та пропозиції: відсутні.

Відповідальний за впровадження:

Старший науковий співробітник відділу патоморфології та генетики ендокринних захворювань ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України», к. біол. н.

Аїда ГЄВОРКЯН

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з науково-педагогічної роботи
Запорізького державного медико-фармацевтичного університету,
д. наук, проф.

Вадим ВІЗІР

9 жовтня 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: антигіпоксична дія фармацевтичної композиції на основі лівокарнітину для корекції наслідків фетоплацентарної недостатності (експериментальне дослідження).

2. Установа-розробник та її адреса, виконавці: кафедра фізичної реабілітації і здоров'я Національного фармацевтичного університету МОЗ України, м. Харків, вул. Григорія Сковороди, 53, асп. Волохов І.В.

3. Джерела інформації:

1) Скринінгові дослідження антигіпоксичних властивостей фармацевтичної композиції на основі лівокарнітину для корекції наслідків фетоплацентарної недостатності / І.В. Волохов, В.А. Рибак, Л.Ю. Сергієнко та ін. // Фармацевтичний часопис. – 2023. – № 1. – С. 50-57.

2) Волохов І.В., Рибак В.А., Кустова С.П. Експериментальне визначення ефективної дози (ЕД₅₀) фармацевтичної композиції на основі лівокарнітину з потенційними антигіпоксичними властивостями // Фітотерапія. Часопис. – 2024. – № 1. – С.122-130.

3) Гістоморфологічні дослідження міокарда під впливом фармацевтичної композиції на основі лівокарнітину на моделі помірної гемічної гіпоксії / І.В. Волохов, В.А. Рибак, С.С. Соколова та ін. // Фітотерапія. Часопис. – 2024. – № 2. – С. 125-136.

4. Установа, яка проводить впровадження: кафедра фармакогнозії, фармакології та ботаніки Запорізького державного медико-фармацевтичного університету.

5. Форма впровадження: освітній процес.

6. Результат впровадження: поглиблення знань здобувачів вищої освіти щодо корекції гіпоксичних станів, які асоціюються з негативними факторами навколишнього середовища та плацентарною недостатністю.

7. Ефективність впровадження. Результати наукових досліджень впроваджені в наукову та навчально-методичну роботу кафедри.

8. Термін впровадження: 2024-2025 навчальний рік.

9. Зауваження та пропозиції: не вносилися.

Обговорено та затверджено на засіданні кафедри фармакогнозії, фармакології та ботаніки Запорізького державного медико-фармацевтичного університету (протокол № 2 від 09.10.2024 р.)

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри фармакогнозії,
фармакології та ботаніки Запорізького
державного медико-фармацевтичного
університету, д. біол. н., проф.

Сергій ТРЖЕЦИНСЬКИЙ

ЗАТВЕРДЖУЮ
Проректор з наукової роботи
Дніпровського державного медичного
університету, д.мед.н., професор

Олександр ГУДАР'ЯН
« 29 » жовтня 2024 р.

Обговорено та затверджено на засіданні кафедри фармакології, загальної та клінічної фармації Дніпровського державного медичного університету (протокол № 5 від 23.10.2024 р.)

Відповідальний за впровадження:
Завідувач кафедри фармакології,
загальної та клінічної фармації
Дніпровського державного медичного
університету, к.фарм.н., доцент


Антон ЛІСВИХ

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів наукових досліджень Волохова Ігоря Вікторовича

1. Найменування пропозиції для впровадження: антигіпоксична дія фармацевтичної композиції на основі лівокарнітину для корекції наслідків фетоплацентарної недостатності (експериментальне дослідження).

2. Ким запропоновано, адреса, виконавці: кафедра фізичної реабілітації і здоров'я Національного фармацевтичного університету МОЗ України, м. Харків, вул. Григорія Сковороди, 53, асп. Волохов І.В.

3. Джерела інформації:

1) Скринінгові дослідження антигіпоксичних властивостей фармацевтичної композиції на основі лівокарнітину для корекції наслідків фетоплацентарної недостатності / І.В. Волохов, В.А. Рибак, Л.Ю. Сергієнко та ін. // Фармацевтичний часопис. – 2023. – № 1. – С. 50-57.

2) Волохов І.В., Рибак В.А., Кустова С.П. Експериментальне визначення ефективної дози (ЕД₅₀) фармацевтичної композиції на основі лівокарнітину з потенційними антигіпоксичними властивостями // Фітотерапія. Часопис. – 2024. – № 1. – С. 122-130.

3) Гістоморфологічні дослідження міокарда під впливом фармацевтичної композиції на основі лівокарнітину на моделі помірної гемічної гіпоксії / І.В. Волохов, В.А. Рибак, С.С. Соколова та ін. // Фітотерапія. Часопис. – 2024. – № 2. – С. 125-136.

4. Де впроваджено: Дніпровський державний медичний університет, кафедра фармакології, загальної та клінічної фармації.

5. Форма впровадження: освітній процес. Використовується в лекційному курсі та при проведенні практичних занять за темою: «Фармакологія засобів, які впливають на репродуктивну функцію».

6. Термін впровадження: 2024-2025 навчальний рік.

7. Результат впровадження: використання результатів наукових досліджень Волохова І.В. в освітньому процесі дозволяє розширити знання здобувачів вищої освіти про нові експериментальні розробки щодо антигіпоксичних засобів для корекції наслідків фетоплацентарної недостатності.

8. Зауваження та пропозиції: не вносилися.