






УДК 613.84:615.25:618.2:618.46:599.323.4

<https://doi.org/10.26641/2307-0404.2024.4.319172>

І.В. Волохов^{1,2,*}, 
В.А. Рибак², 
Л.Ю. Сергієнко¹, 
С.С. Соколова¹, 
С.П. Кустова¹ 

ВПЛИВ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ КОМПОЗИЦІЇ НА ОСНОВІ ЛІВОКАРНІТИНУ НА СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЛАЦЕНТИ ЩУРІВ НА МОДЕЛІ ПАСИВНОГО ТЮТЮНОПАЛІННЯ

ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України»¹

вул. Алчевських, 10, Харків, 61002, Україна

Національний фармацевтичний університет²

вул. Григорія Сковороди, 53, Харків, 61002, Україна

SI "V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the NAMS of Ukraine"¹

Alchevskyykh str., 10, Kharkiv, Ukraine

National University of Pharmacy²

Hryhorii Skovoroda str., 53, Kharkiv, Ukraine

*e-mail: chronos2000.org@gmail.com

Цитування: Медичні перспективи. 2024. Т. 29, № 4. С. 23-38

Cited: *Medicni perspektivi*. 2024;29(4):23-38

Ключові слова: пасивне тютюнопаління, фетоплацентарна недостатність, гравідопротекторна дія, фармацевтична композиція, лівокарнітин, вагітність, плацента, статеві гормони

Key words: passive tobacco smoking, fetoplacental insufficiency, gravidoprotective effect, pharmaceutical composition, L-carnitine, pregnancy, placenta, sex hormones

Реферат. Вплив фармацевтичної композиції на основі лівокарнітину на структурно-функціональні особливості плаценти щурів на моделі пасивного тютюнопаління. Волохов І.В., Рибак В.А., Сергієнко Л.Ю., Соколова С.С., Кустова С.П. Пасивне тютюнопаління в сучасному суспільстві є досить поширеним явищем. Тютюнопаління матері, зокрема й пасивне, є одним з модифікуючих факторів ризику виникнення несприятливих наслідків вагітності та асоційоване з порушеннями в репродуктивній системі вагітної, зокрема з розвитком дисфункцій плаценти. Метою цього дослідження було вивчення впливу фармацевтичної композиції на основі лівокарнітину на структурно-функціональні особливості плаценти щурів на моделі пасивного тютюнопаління. Дослідження проведено на 40 нелінійних вагітних щурах віком 6 місяців. Моделювання пасивного тютюнопаління проводили з 1-го по 20-й день вагітності. З першого дня гестації щоденно впродовж 20 діб щурам внутрішньошлунково вводили фармацевтичну композицію на основі лівокарнітину в ефективній дозі 25 мг/кг, а щури групи позитивного контролю отримували референтний препарат у дозі 68 мг/кг. На 20-й день вагітності тварин виводили з експерименту для дослідження мікроструктури плаценти та визначення рівня статевих гормонів. Установлено структурно-функціональні зміни плаценти щурів на моделі пасивного тютюнопаління. Доведено гравідопротекторну дію фармацевтичної композиції на основі лівокарнітину в дозі 25 мг/кг у вагітних щурів з відтвореною моделлю пасивного тютюнопаління, яка проявлялася зменшенням гістоморфологічних та гормональних ознак фетоплацентарної недостатності порівняно з негативним контролем. Гравідопротекторна дія у щурів, які отримували фармацевтичну композицію на основі лівокарнітину та зазнавали дії пасивного тютюнопаління, проявлялася значним зменшенням вираженості негативних змін гістоструктури плаценти, що були зафіксовані у тварин з групи пасивного тютюнопаління, 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 і товщиною стінки. Застосування фармацевтичної композиції на основі лівокарнітину в дозі 25 мг/кг у вагітних щурів з відтвореною моделлю пасивного тютюнопаління зменшує ушкоджувальний вплив продуктів згоряння сигарет на плацентарний стероїдогенез, що проявляється менш вираженим зниженням, порівняно з тваринами, які піддавалися впливу пасивного тютюнопаління, рівня прогестерону на 22,47% та естріолу вільного на 55,48%, що майже відповідає активності препарату порівняння в дозі 68 мг/кг. Наявність гравідопротекторної дії фармацевтичної композиції на основі лівокарнітину свідчить про перспективність подальших фармакологічних досліджень з метою профілактики та лікування негативних наслідків фетоплацентарної недостатності для матері та плода, викликаних гіпоксією плаценти внаслідок тютюнопаління.

Abstract. The effect of pharmaceutical composition based on L-carnitine on structural and functional features of rat placenta in the model of passive tobacco smoking. Volokhov I.V., Rybak V.A., Sergienko L.Yu., Sokolova S.S., Kustova S.P. Passive tobacco smoking in modern society is quite common phenomenon. Maternal smoking, including passive smoking, is one of the modifying risk factors for adverse pregnancy outcomes and is associated with disorders of the pregnant woman's reproductive system, including the development of placental dysfunction. The aim of this study was to investigate the effect of a pharmaceutical composition based on L-carnitine on the structural and functional features of the rat placenta in a model of passive tobacco smoking. The study was conducted on 40 nonlinear pregnant rats aged 6 months. Passive smoking modeling was performed from day 1 to day 20 of pregnancy. From the first day of gestation, daily for 20 days, rats were intragastrically administered a pharmaceutical composition based on L-carnitine at an effective dose of 25 mg/kg, and rats of the positive control group received the reference drug at a dose of 68 mg/kg. On the 20th day of pregnancy, the animals were withdrawn from the experiment to study the microstructure of the placenta and determine the level of sex hormones. Structural and functional changes in the rat placenta in the model of passive tobacco smoking were determined. The gravidoprotective effect of the pharmaceutical composition based on L-carnitine 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 fetoplacental insufficiency compared to the negative control. The gravidoprotective effect in rats treated with a pharmaceutical composition based on L-carnitine 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 from the passive smoking group, as evidenced by the following signs of increased width of the labyrinthine section normal width of the decidual membrane, no expansion of blood-filled lacunae, sufficient contact area of 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 pharmaceutical composition based on L-carnitine 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 is manifested by a less pronounced decrease in progesterone levels by 22.47% and free estriol by 55.48% compared to animals exposed to passive smoking, which almost corresponds to the activity of the reference drug at a dose of 68 mg/kg. The presence of a gravidoprotective effect of the pharmaceutical composition based on L-carnitine indicates the prospects for further pharmacological studies to prevent and treat the negative effects of fetoplacental insufficiency on the mother and fetus caused by placental hypoxia due to tobacco smoking.

Пасивне тютюнопаління в сучасному суспільстві є досить поширеним явищем, під вплив якого підпадають близько 37% населення світу [1]. Особливо сприйнятливі до впливу пасивного тютюнопаління вагітні жінки, які можуть перебувати в громадських місцях, де здійснюється паління сигарет, а також у приміщеннях осіб, які палять [2]. Результати досліджень свідчать, що поширеність пасивного тютюнопаління під час вагітності становить від 17% до 94% у різних країнах світу [3].

Доведено, що пасивне тютюнопаління підвищує ризик ішемічної хвороби серця, інсульту [4], інсулінорезистентності, цукрового діабету 2 типу [5], раку легень [6], раку молочної залози [7], неалкогольної жирової хвороби печінки [8], бронхіальної астми, хронічного обструктивного захворювання легень [1, 9, 10].

Тютюнопаління матері, зокрема й пасивне, є одним з модифікуючих факторів ризику виникнення несприятливих наслідків вагітності та асоціюється, насамперед, із затримкою внутрішньоутробного розвитку, передчасними пологами, інтранатальною мертвонародженістю та перинатальною смертністю, низькою вагою дітей при народженні, а також з підвищеним ризиком багатьох захворювань у нащадків протягом подальшого життя [3, 11, 12].

Виявлено взаємозв'язок пасивного тютюнопаління з порушеннями в репродуктивній системі вагітних, зокрема з розвитком дисфункцій плаценти [13, 14]. Пасивне тютюнопаління є одним з основних чинників ризику фетоплацентарної недостатності (ФПН), яка призводить до затримки внутрішньоутробного розвитку плода, передусім унаслідок вазоконстрикції матки та плаценти, що сприяє зниженню забезпечення плода киснем та іншими поживними речовинами [13]. Тютюнопаління матерів викликає морфологічні зміни в плаценті, які представлені ділянками некрозу синцитіотрофобласта, зменшенням ступеня загальної васкуляризації та проліферації цитотрофобласта, стоншенням судинно-синцитіальної мембрани, а також збільшенням кількості синцитіальних вузлів. Ці зміни можуть сприяти розвитку ФПН, при якій порушується обмін поживними речовинами в материнському і плодовому кровообігу, що підвищує ризик ускладнень вагітності та негативно впливає на розвиток плода [15].

Оскільки пасивне тютюнопаління може сприяти вищезазначеним ускладненням вагітності, а метаболіти нікотину та інших продуктів згоряння сигарет надходять через плацентарний бар'єр до плода, доцільним є вивчення структурно-функціональних особливостей плаценти після застосування фармацевтичної композиції (ФК) на основі

лівокарнітину для встановлення її гравідопротекторної дії, що дозволить обґрунтувати перспективність її застосування при гіпоксемічних станах у вагітних, які асоційовані з ФПН.

Метою цього дослідження було вивчення впливу фармацевтичної композиції на основі лівокарнітину на структурно-функціональні особливості плаценти щурів на моделі пасивного тютюнопаління.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Експериментальне дослідження проведено на 40 нелінійних вагітних щурах віком 6 місяців. Об'єктом цього дослідження є ФК на основі лівокарнітину у формі сублінгвальних 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 Кустової С.П. Основними активними компонентами об'єкта дослідження є лівокарнітину гідрохлорид та гліцин [16].

Для експерименту відбирали самиць з нормальним естральним циклом, який встановлювали при оцінці вагінальних мазків [17, 18]. Вивчення естрального циклу, для визначення функціонального стану яєчників, було проведено шляхом щоденного аналізу вагінальних мазків протягом 16 діб [19]. Забір вагінального секрету здійснювали тонкою очною піпеткою з подальшим його розміщенням на предметному склі та вивченням під мікроскопом «Primo Star» (Zeiss, Німеччина) при збільшенні в 400 разів. У всіх самиць визначали тривалість та фазову структуру естрального циклу, оскільки саме ці показники характеризують функціональну активність репродуктивної системи тварин жіночої статі.

Спарування відібраних самиць із самцями віком 7 місяців здійснювали у співвідношенні 3:1. Перший день вагітності встановлено за наявністю сперматозоїдів у вагінальних мазках [17].

Експериментальні тварини з вихідною масою тіла 210-230 грамів були розподілені на 4 групи по 10 щурів у кожній. Перша група тварин – інтактний контроль, а друга група – негативний контроль (отримували дистильовану воду). Тварини третьої групи отримували препарат порівняння в ізоєфективній дозі 68 мг/кг. Щурам четвертої групи вводили ФК на основі лівокарнітину в ефективній дозі 25 мг/кг, яка була встановлена в попередніх дослідженнях [20].

З першого дня гестації щоденно протягом 20 днів, у вигляді суспензії з полісорбатом 80, внутрішньошлунково вводили ФК на основі лівокарнітину, а щурам групи позитивного контролю – препарат порівняння. Відомо, що

комплекс активних речовин препарату порівняння (кобамамід, кокарбоксілаза, піридоксал-5-фосфат, карнітин хлорид, лізин гідрохлорид) чинить метаболічну дію (є одним з ефективних регуляторів окиснювальних процесів в умовах порушеного метаболізму й гіпоксії) та застосовується в акушерсько-гінекологічній практиці при комплексній терапії гестозів, ФПН і затримки внутрішньоутробного розвитку плода [21, 22, 23]. Відповідно до інструкції для медичного застосування, рекомендована добова доза препарату порівняння для людини становить 753 мг (251 мг тричі на добу). За методом Риболовлева Ю.Р., з урахуванням коефіцієнта видової чутливості [24], визначена ізоєфективна доза препарату порівняння для щурів, яка становить 68 мг/кг.

Моделювання пасивного тютюнопаління проводили з 1-го по 20-й день вагітності. Щурів 2, 3 та 4 груп щоденно піддавали дії пасивного тютюнопаління 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 [25, 26, 27].

На 20-й день вагітності тварин виводили з експерименту шляхом декапітації під ефірним наркозом з дотриманням правил евтаназії з метою подальшого дослідження мікроструктури плаценти та отримання сироватки крові.

Усі тварини перебували на стандартному раціоні харчування з вільним доступом до води відповідно до рекомендацій [28]. Кожну вагітну самицю утримували в окремій клітці впродовж усієї гестації. 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).

Виготовлення гістологічних препаратів здійснювалося за стандартними методами [29]. Мікропрепарати фарбували гематоксиліном-еозинном та вивчали за допомогою світлового мікроскопа

«Primo Star» (Zeiss, Німеччина) з вмонтованою камерою Canon G10.

Визначення рівня статевих гормонів здійснювали методом твердофазного імуоферментного аналізу з використанням наборів реагентів для кількісного визначення концентрацій на мікропланшетному імуоферментному аналізаторі «Stat Fax 3200» (Awareness Technology, Inc., США).

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) з використанням критерію Данна. Отримані результати подано у вигляді медіани, першого та третього кuartилів. Відмінності між групами вважали статистично значущими за $p < 0,05$ [30].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

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 шурів, які зазнавали впливу пасивного тютюнопаління протягом вагітності, а також отримували ФК на основі лівокарнітину або референтний препарат.

При морфологічному дослідженні плаценти *інтактних тварин* установлено, що вона сформо-

вана 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 розташовуються в зоні контакту з базальним шаром фетальної частини, при цьому їх щільність зростає в напрямку маткових залоз, де поміж клітин містяться кровоносні лакуни. Подекуди в цій частині відмічаються клітини трофобласта, які мають різний розмір і розташовуються нерівномірно тонким шаром, переважно в зоні сполучнотканинних структур стінки матки. У клітинах трофобласта 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. 1).

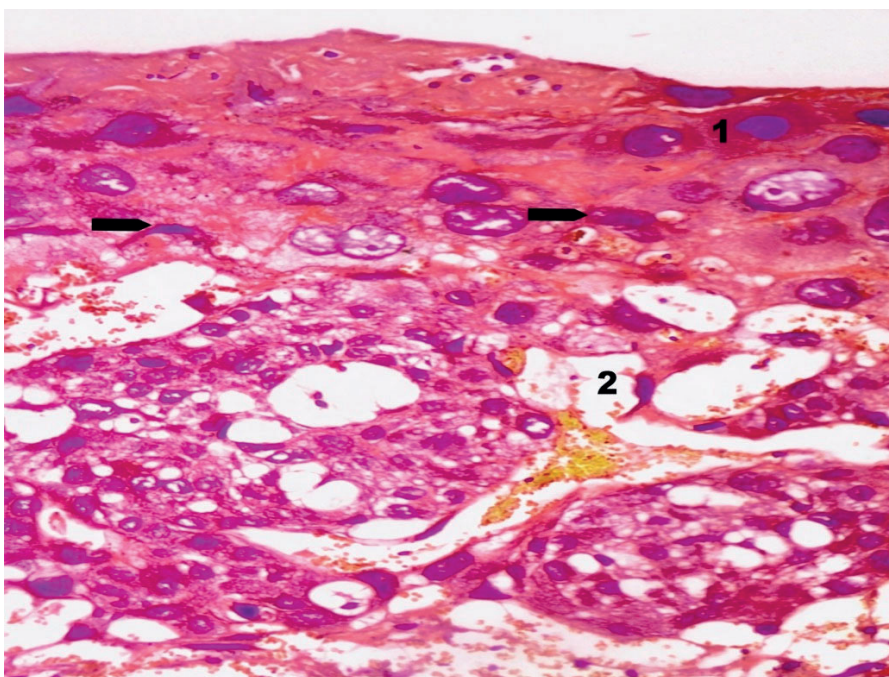


Рис. 1. Плацента інтактної самиці. Добре розмежовані децидуальна оболонка (1), поліморфні гігантські клітини (стрілки), глікогенні острівці (2). Фарбування гематоксиліном-еозином, збільшення x400

Переважний 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 гемато-плацентарний бар'єр, в якому здійснюється обмін між кров'ю матері та плода. Лабіринтова зона містить велику кількість повнокровних фетальних капілярів, які розташовані в 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. 2).

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 сплюснену форму зі слабо оксифільною цитоплазмою, яка часто була вакуолізована.

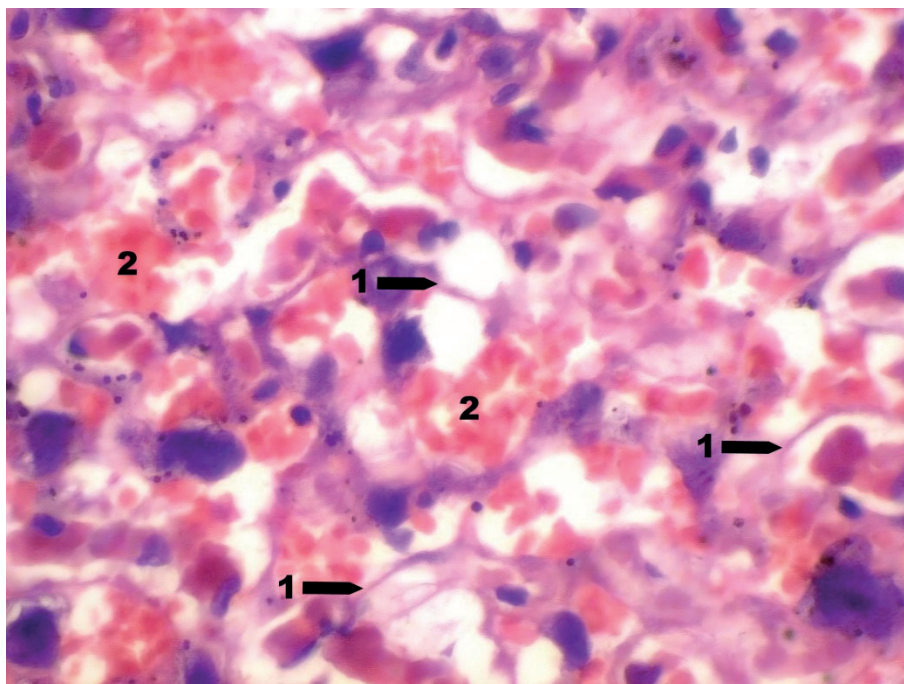


Рис. 2. Плацента інтактної самиці. Ділянка лабіринту – численні фетальні судини (1) та материнські лакуни (2). Фарбування гематоксилином-еозином, збільшення x400

У просторах між синцитіотрофобластами розташовується багато клітин Кашенка-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 ядрцями. Подекуди плацентарні макрофаги випинаються поміж синцитіотрофобластів у просвіт лакун і мають безпосередній контакт з материнською кров'ю.

При дослідженні плаценти самиць із групи *негативного контролю (пасивне тютюнопаління)* 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 розта-

шовуються товстостінні материнські кровеносні 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. 3а).

Децидуальна оболонка нерівномірно розширена за рахунок вираженої гіперплазії клітин, водночас лабіринтовий шар звужений. Подекуди децидуальні клітини мають ознаки гідропічної дистрофії (рис. 3б).

Спостерігається нерівномірна вогнищева гіперплазія гігантських клітин, що може бути наслідком функціональної активації парієтальних 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 й нерівномірно та демонструють порушену структуру (рис. 3в).

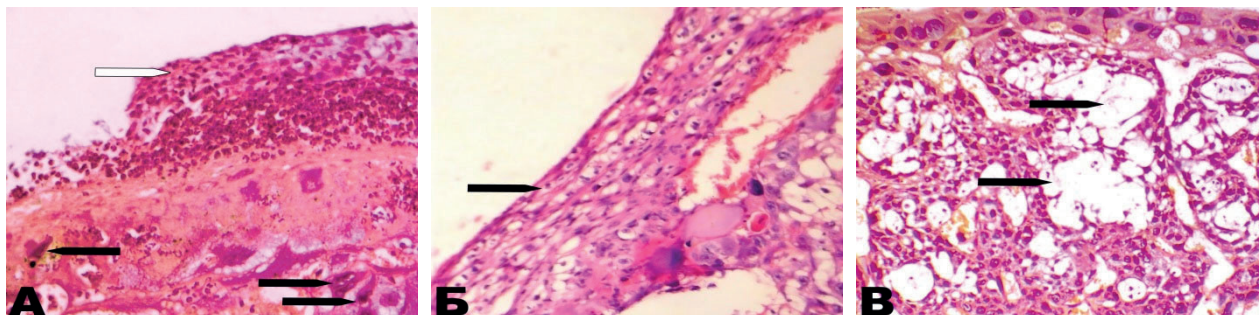


Рис. 3. Плацента тварини після моделювання пасивного тютюнопаління:
А – гіперплазія та виражена клітинна інфільтрація децидуальної оболонки (біла стрілка), гіпертрофія гігантських клітин (чорна стрілка); Б – гідропічна дистрофія клітин децидуума;
В – осередки деструкції клітин у трофоспонгії з формуванням великих порожнин на місцях глікогенових острівців. Фарбування гематоксиліном-еозином, збільшення x250

Гістоструктура лабіринтового шару, який переважно складається з плодових капілярів та материнських лакун, також зазнає низки 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 пасивного тютюнопаління, у більшості ділянок виявлені лише нечисленні фетальні судини, які були малокровні та перебували в стані спустіння. Спостерігаються дрібноосередкові скупчення пухкої сполучної тканини у вигляді тон-

ких тяжів. Загалом через патологічні зміни структура лабіринту набуває ущільненого вигляду (рис. 4).

Також відмічено суттєве зменшення кількості материнських лакун у полі зору; при цьому більшість збережених лакун переважно демонструють картину вираженого повнокров'я. Водночас спостерігаються осередкові крововиливи, набряки та тромбоз у деяких материнських лакунах. Виявлені поодинокі дрібні осередки ішемічних інфарктів. Лакуни обмежуються спонгіотрофобластами, які формують тяжі та мають полігональну форму й еозинофільне забарвлення (рис. 5).

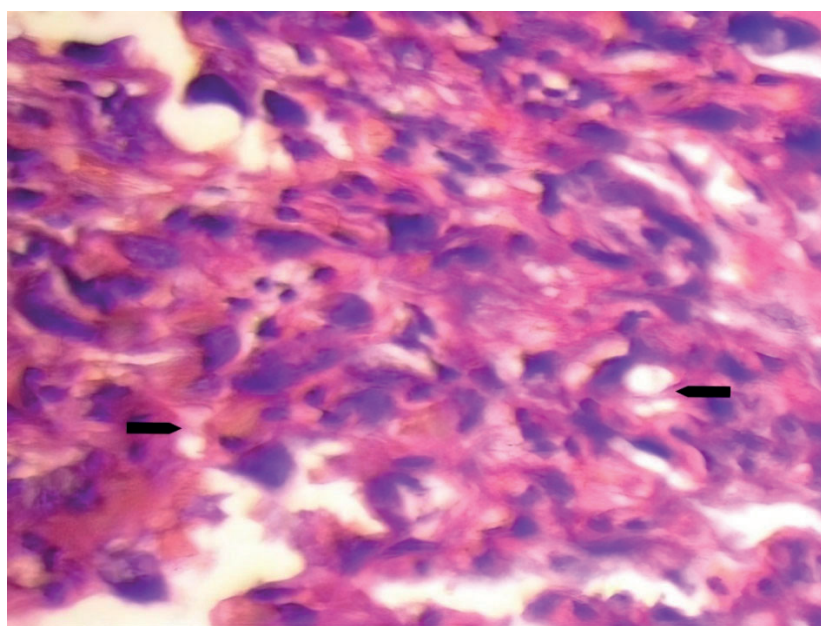


Рис. 4. Плацента самиці після моделювання пасивного тютюнопаління.
Ущільнена структура лабіринту; значне зменшення кількості фетальних судин (стрілки).
Фарбування гематоксиліном-еозином, збільшення x400

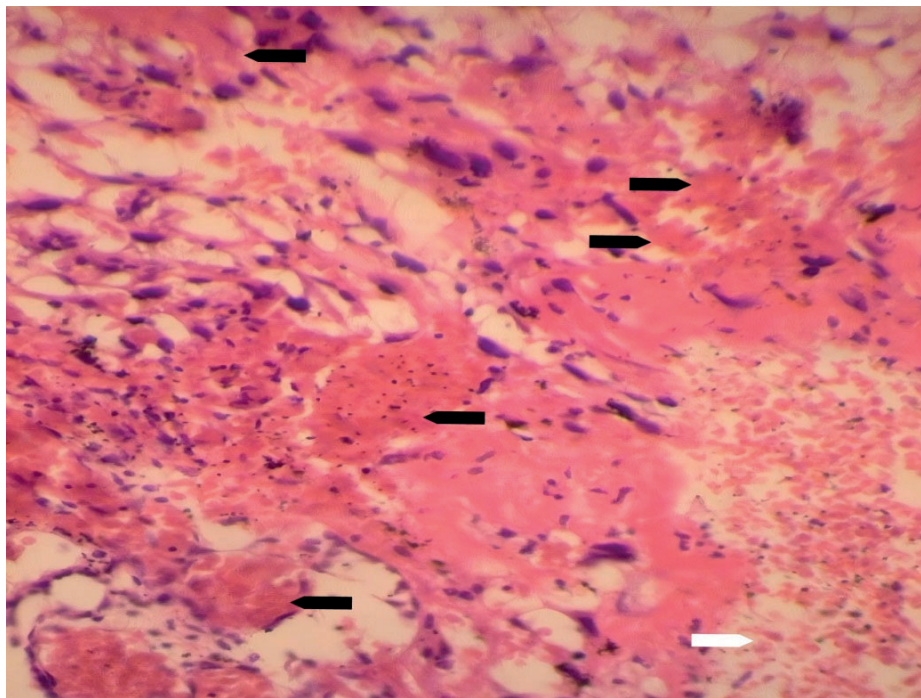


Рис. 5. Плацента самиці після моделювання пасивного тютюнопаління. Виражене повнокров'я та тромбози (чорні стрілки) материнських лакун, крововилив (біла стрілка) в лабіринтному шарі. Фарбування гематоксиліном-еозином, збільшення x250

Отже, всі вищезазначені зміни є картиною склерозування плаценти, що призводить до її сталих функціональних змін. 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 [31].

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 [32, 33, 34].

При дослідженні препаратів плаценти щурів, які отримували препарат порівняння, встановлені достатньо позитивні ефекти. Порівняно з негативним контролем у цій групі зафіксована більш-менш нормальна структура оболонок позалабіринтового й лабіринтового відділу плаценти: ширина децидуальної оболонки скоротилася, а лабіринту розширилася за рахунок кількості та щільності розташування клітин. У децидуальній оболонці лише в поодиноких дрібних ділянках спостерігаються залишки лейкоцитарної інфільтрації. Дистрофічні зміни децидуальних клітин мають дрібноосередковий невиражений характер, загалом вони крупні та життєздатні. Гіпертрофія та гіперплазія гігантських клітин невиражена. У трофоспонгії глікогенові острівці представлені клітинами, які переважно мали звичайний вигляд. Материнська частина плаценти досить щільно прилягає до плодової. У материнській частині та на межі з плодовою частиною подекуди зустрічаються розширені лакунки, які переповнені материнською кров'ю, що свідчить про покращення кровообігу між цими частинами органа (рис. 6).

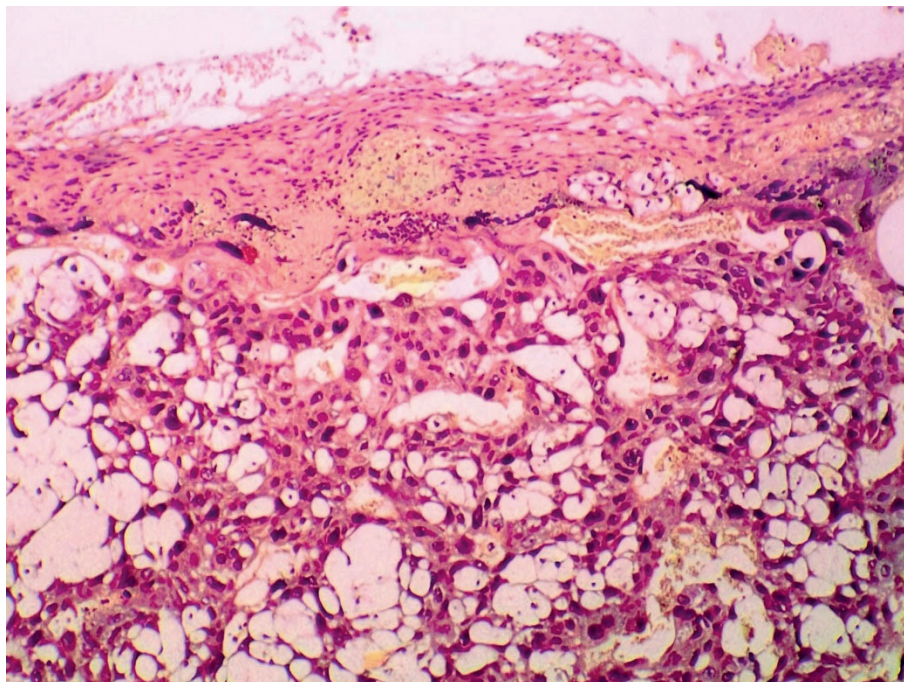


Рис. 6. Плацента самиці після моделювання пасивного тютюнопаління та введення препарату порівняння. Залишки лейкоцитарної інфільтрації в децидуальній оболонці, зменшення гідропічної дистрофії, гіпертрофії і гіперплазії гігантських клітин. Глікогенові островці трофоспонгіума здебільше нормального вигляду. Фарбування гематоксиліном-еозином, збільшення x200

Стан фетальних та материнських судин у лабіринтному відділі плаценти на більшості ділянок у межах норми (рис. 7). Водночас на деяких ділянках, ближче до плодової частини,

спостерігаються розширені повнокровні фетальні капіляри, які оточені материнськими лакунами з незначним кровонаповненням (рис. 8).

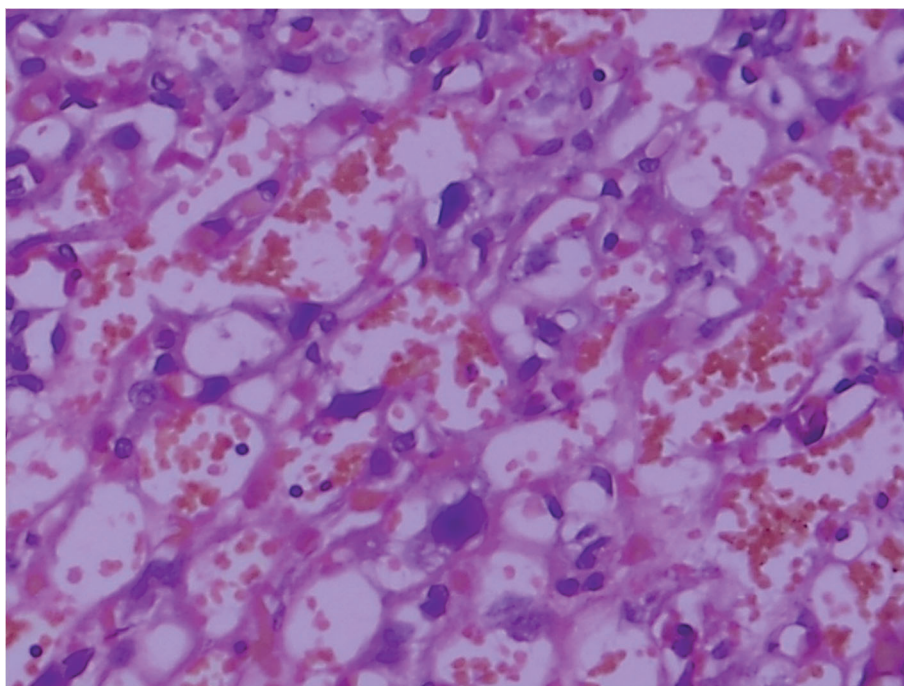


Рис. 7. Плацента самиці після моделювання пасивного тютюнопаління та введення препарату порівняння. Нормальне кровонаповнення материнських та плодових судин. Фарбування гематоксиліном-еозином, збільшення x400

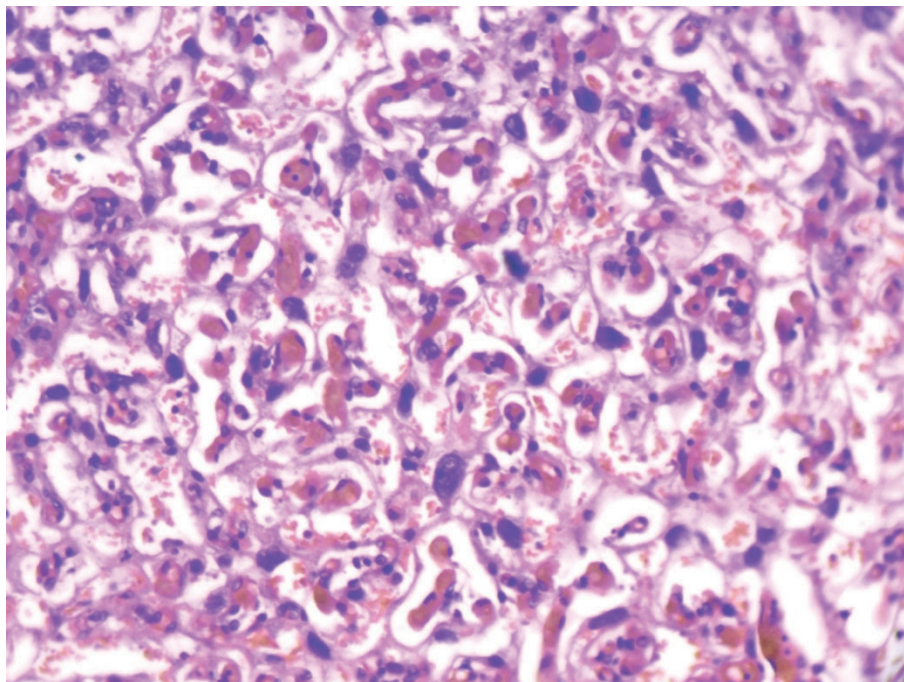


Рис. 8. Плацента самиці після моделювання пасивного тютюнопаління та введення препарату порівняння. Розширені повнокровні фетальні капіляри серед помірно кровонаповнених материнських лакун. Фарбування гематоксиліном-еозином, збільшення x250

Також спостерігаються зони з ущільненням структури деяких лабіринтних балочок унаслідок наближення плодових капілярів один до одного (рис. 9).

Отже, вищенаведені гістологічні ознаки свідчать про позитивний вплив препарату по-

рівняння на структуру плаценти. Однак подекуди зберігаються ознаки запалення та дистрофії, спостерігаються осередки недостатньо активного кровообігу між материнською та фетальною частинами плаценти.

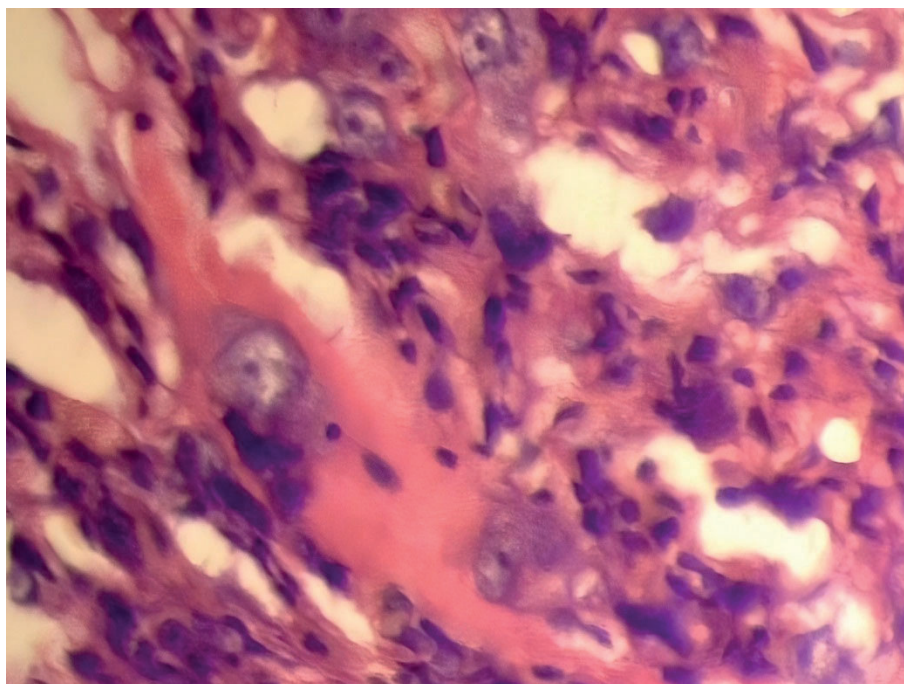


Рис. 9. Плацента самиці після моделювання пасивного тютюнопаління та введення препарату порівняння. Фарбування гематоксиліном-еозином, збільшення x400

При дослідженні препаратів плаценти тварин, які отримували *ФК* на основі лівокарнітину, виявлені зміни позитивного характеру в обох частинах плаценти порівняно з групою негативного контролю. У цих тварин простежується значне збільшення ширини лабіринтового відділу, яка майже відповідала інтактному контролю. При цьому, порівняно з групою пасивного тютюнопаління, відмічається стоншення децидуальної оболонки, про що свідчить менша кількість рядів децидуальних клітин, які щільно містяться в зоні маткових залоз та мають більш пухке розташування в зоні контакту з фетальною частиною. Серед децидуальних клітин також спостерігаються кровоносні лакунни та осередки клітин трофобласта невеликого розміру.

Децидуальні клітини, які знаходяться поміж кровоносних лакун, поліморфні та розташовуються достатньо щільно. Цитоплазма децидуальних клітин слабооксифільна. У деяких децидуальних клітинах структура цитоплазми дрібно-везикулярна. 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 Кашенка-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. 10).

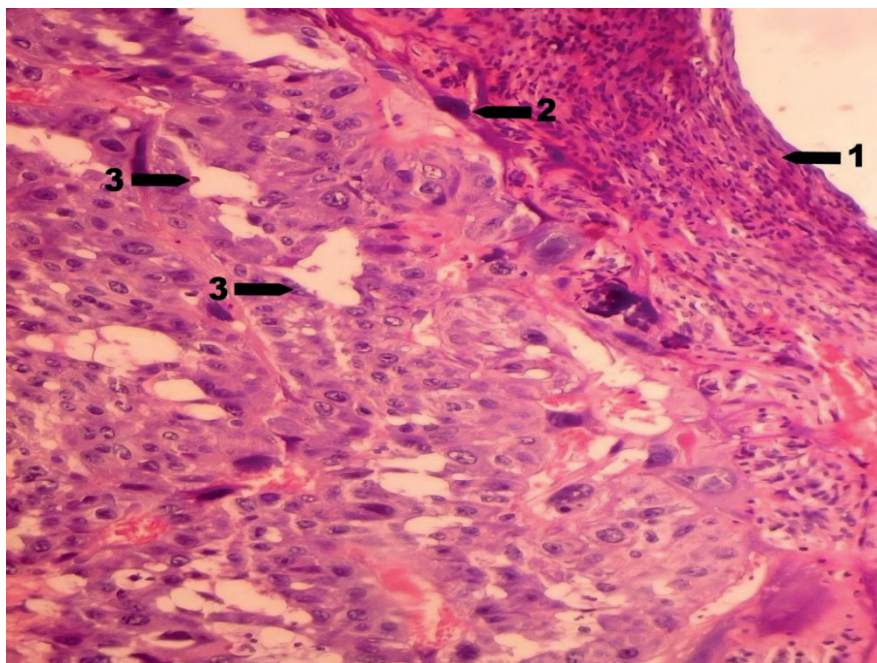


Рис. 10. Плацента самиці після моделювання пасивного тютюнопаління та введення *ФК* на основі лівокарнітину. Стан клітин децидуальної оболонки (1) та гігантських клітин (2), глікогених острівців (3) у межах норми. Фарбування гематоксиліном-еозином, збільшення $\times 400$

Порівняно із групою негативного контролю (пасивного тютюнопаління) 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 в близькому контакті з материнськими лакунами, які мають нормальний вигляд без ознак тромбозу (рис. 11).

Водночас у поодиноких полях зору спостерігаються залишкові ознаки порушення плодово-

вого кровообігу у вигляді наближення фетальних капілярів один до одного, за рахунок чого структура лабіринтових балочок виглядає дещо ущільненою (рис. 12).

Отже, виявлені позитивні характеристики морфологічної структури обох частин плаценти під впливом *ФК* на основі лівокарнітину, 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.

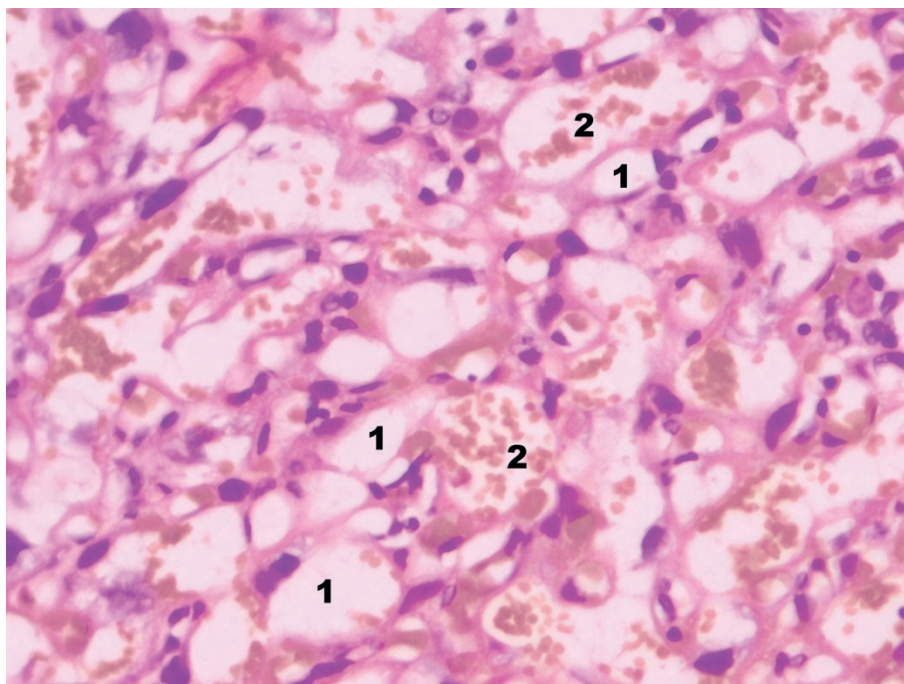


Рис. 11. Плацента самиці після моделювання пасивного тютюнопаління та введення ФК на основі лівокарнітину. Нормальний стан плодових (1) та материнських (2) судин у лабіринтному відділі. Фарбування гематоксиліном-еозином, збільшення x250

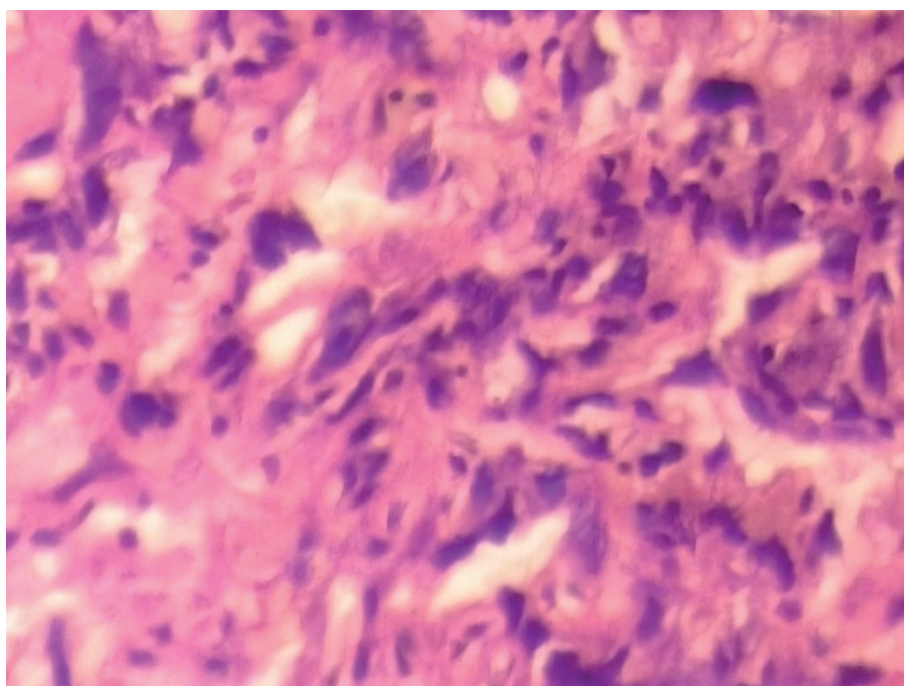


Рис. 12. Плацента самиці після моделювання пасивного тютюнопаління та введення ФК на основі лівокарнітину. Ділянка лабіринтного відділу з ущільненою структурою. Фарбування гематоксиліном-еозином, збільшення x400

Оскільки тютюнопаління впливає на плацентарний стероїдогенез [35], наступним етапом нашої роботи було визначення *рівнів статевих гормонів* на 20-й день гестації в інтактних та

піддослідних самиць після моделювання пасивного тютюнопаління (табл.). Унаслідок дії пасивного тютюнопаління на вагітних щурів спостерігається значне зниження рівнів

прогестерону, естріолу вільного та естрадіолу, що може бути пов'язано зі зменшенням кількості та функціональної активності децидуальних

клітин, які продукують ці гормони, а також супроводжується гіпертрофією гігантських клітин цитотрофобласта.

Вплив фармацевтичної композиції на основі лівокарнітину на показники концентрації статевих гормонів у вагітних щурів на 20-й день гестації (n=10; Me [Q₁-Q₃])

Група тварин, доза	Прогестерон, нмоль/л	Естріол вільний, нмоль/л	Естрадіол, нмоль/л	Тестостерон, нмоль/л	Співвідношення T/E ₂ , ум. од.
I 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]
II 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]
III Пасивне тютюнопаління та препарат порівняння, 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]
IV Пасивне тютюнопаління та ФК 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: n – кількість тварин у групі; Me – медіана; Q₁ – перший кватиль; Q₃ – третій кватиль; * – статистично значущі відмінності за критерієм Данна (p<0,05) порівняно з інтактним контролем; ^ – статистично значущі відмінності за критерієм Данна (p<0,05) порівняно з групою негативного контролю.

Установлено, що концентрація прогестерону у тварин після моделювання пасивного тютюнопаління є статистично значуще меншою на 33,91% порівняно з інтактним контролем (126,35 нмоль/л проти 191,18 нмоль/л). Рівень естріолу вільного та естрадіолу, порівняно з групою інтактного контролю, теж є статистично значуще меншим на 66,67% (0,69 нмоль/л проти 2,07 нмоль/л) й 44,83% (0,32 нмоль/л проти 0,58 нмоль/л) відповідно.

Водночас за умов пасивного тютюнопаління рівень тестостерону та його співвідношення до естрадіолу, порівняно з групою інтактного контролю, є більшими на 81,27% (6,00 нмоль/л проти 3,31 нмоль/л) та 168,61% (16,09 ум.од. проти 5,99 ум.од.) 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 [36].

Повідомляється про взаємозв'язок тютюнопаління матерів з вищим рівнем тестостерону [37, 38]. Тютюнопаління сприяє зростанню рівня

циркулюючих андрогенів через інгібіторний вплив на ферменти кори надниркових залоз (21- та 11β-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 [36].

У тварин, які отримували ФК на основі лівокарнітину, спостерігається менш виражене зниження, порівняно з негативним контролем, рівня прогестерону, естріолу вільного та естрадіолу. За умов застосування ФК на основі лівокарнітину концентрація прогестерону є більшою на 29,01% порівняно з групою негативного контролю (163,00 нмоль/л проти 126,35 нмоль/л). Також показники рівня естріолу вільного та естрадіолу у тварин, яким вводили ФК на основі лівокарнітину, є вищими на 124,64% (1,55 нмоль/л проти 0,69 нмоль/л) й 59,38% (0,51 нмоль/л проти 0,32 нмоль/л) відповідно, порівняно з групою тварин негативного контролю. Проте ці показники не є статистично значущими за умов порівняння з групою інтактного контролю та

наближаються до значень групи тварин, яким вводили референтний препарат.

Застосування ФК на основі лівокарнітину за умов моделювання пасивного тютюнопаління запобігає підвищенню рівня тестостерону та зростанню його співвідношення до естрадіолу. Порівняно з групою негативного контролю концентрація тестостерону є нижчою на 39,17% (6,00 нмоль/л проти 3,65 нмоль/л), а співвідношення тестостерону до естрадіолу також є меншим на 56,00% (16,09 ум.од. проти 7,08 ум.од.).

Отже, завдяки впливу ФК на основі лівокарнітину 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 ФК на основі лівокарнітину, не виявлено.

Результати цього дослідження свідчать, що пасивне тютюнопаління спричиняє порушення структури та елементів матково-плацентарного й плодово-плацентарного кровообігу. При гістологічних дослідженнях плаценти щурів, які зазнали впливу пасивного тютюнопаління, встановлені такі морфологічні особливості: нерівномірне потовщення хоріальної пластинки, розширені просвіти материнських кровеносних 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».

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 трофобласта 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 [14].

Введення ФК на основі лівокарнітину вагітним самицям на моделі пасивного тютюнопаління свідчить про позитивний вплив на стан плаценти щурів і характеризується значним зменшенням негативних гістоморфологічних змін, які були

зафіксовані у тварин групи негативного контролю. До того ж морфофункціональні характеристики плаценти наближаються до стану групи інтактних тварин. У плаценті тварин, які отримували ФК на основі лівокарнітину, спостерігаються 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.

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

Відомо, що лівокарнітин поліпшує метаболічні процеси, сприяє екзоцитозу із цитоплазми токсичних речовин [39], здійснює протизапальну й антиапоптозну дію, а також покращує функціонування гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної вісі й залучений до регуляції синтезу гонадотропінів та статевих гормонів [40, 41].

У 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 синцитіотрофобласта та в ендотеліальних клітинах плода [42].

Можна припустити, що вищенаведені позитивні структурно-функціональні особливості плаценти у тварин, які отримували ФК на основі лівокарнітину, зумовлені зниженням окиснювального стресу та рівня прозапальних цитокінів завдяки антиоксидантним властивостям досліджуваного об'єкта [43].

Застосування препарату порівняння у щурів на моделі пасивного тютюнопаління 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 ФК на основі лівокарнітину.

Отже, встановлена наявність гравідопротекторної дії ФК на основі лівокарнітину в дозі 25 мг/кг, яка забезпечує протекторний вплив від наслідків пасивного тютюнопаління та гіпоксії у вагітних щурів.

ВИСНОВКИ

1. Установлено структурно-функціональні зміни плаценти щурів на моделі пасивного тютюнопаління. Вплив пасивного тютюнопаління на плаценту характеризується негативними морфологічними ознаками: 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. Унаслідок пасивного тютюнопаління знижується рівень статевих гормонів – прогестерону на 33,91% та естріолу вільного на 66,67% порівняно з групою інтактного контролю.

2. Доведено гравідопротекторну дію фармацевтичної композиції на основі лівокарнітину в дозі 25 мг/кг у вагітних щурів з відтвореною моделлю пасивного тютюнопаління, яка проявлялася зменшенням гістоморфологічних та гормональних ознак фетоплацентарної недостатності порівняно з негативним контролем.

3. Гравідопротекторна дія у щурів, які отримували фармацевтичну композицію на основі лівокарнітину та зазнавали дії пасивного тютюнопаління, проявлялася значним зменшенням вираженості негативних змін гістоструктури плаценти, що були зафіксовані у тварин з групи пасивного тютюнопаління, 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 і товщиною стінки. За вираженістю дії на структурні особливості плаценти фармацевтична композиція на основі лівокарнітину в дозі 25 мг/кг дещо перевищувала ефективність дії препарату порівняння в ізоеквівалентній дозі 68 мг/кг, водночас морфофункціональні характеристики плаценти наближалися до стану групи інтактних тварин.

4. Застосування фармацевтичної композиції на основі лівокарнітину в дозі 25 мг/кг у вагітних щурів з відтвореною моделлю пасивного тютюнопаління зменшує ушкоджуючий вплив продуктів згоряння сигарет на плацентарний стероїдогенез, що проявляється менш вираженим зниженням, порівняно з тваринами, які піддавалися впливу пасивного тютюнопаління, рівня прогестерону на 22,47% та естріолу вільного на 55,48%, що майже відповідає активності препарату порівняння в дозі 68 мг/кг.

5. Наявність гравідопротекторної дії фармацевтичної композиції на основі лівокарнітину свідчить про перспективність подальших фармакологічних досліджень з метою профілактики та лікування негативних наслідків фетоплацентарної недостатності для матері та плода, викликаних гіпоксією плаценти внаслідок тютюнопаління.

Внесок авторів:

Волохов І.В. – 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.

Фінансування. Дослідження не має зовнішніх джерел фінансування.

Конфлікт інтересів. Авторі заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES

1. Flor LS, Anderson JA, Ahmad N, Aravkin A, Carr S, Dai X, et al. Health effects associated with exposure to secondhand smoke: a Burden of Proof study. *Nat Med.* 2024;30:149-67. doi: <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02743-4>

2. Kim K, Chang Y. Association of secondhand smoke exposure with cardiometabolic health in never-

smoking adult cancer survivors: a population-based cross-sectional study. *BMC Public Health.* 2022;22(1):518. doi: <https://doi.org/10.1186/s12889-022-12962-y>

3. Yang Y, Zhang M, Bo HX, Zhang DY, Ma LK, Wang PH, et al. Secondhand smoking exposure and quality of life among pregnant and postnatal women: a network

- approach. *BMJ Open*. 2022;12(9):e060635.
doi: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-060635>
4. Zhang Q, Zeng G, Wang X, Wu KH. Associations of exposure to secondhand smoke with hypertension risk and blood pressure values in adults. *Environ Health Prev Med*. 2021;26(1):86.
doi: <https://doi.org/10.1186/s12199-021-01009-0>
 5. Pan S, Karey E, Nieves-Cintrón M, Chen YJ, Hwang SH, Hammock BD, et al. Effects of chronic secondhand smoke exposure on cardiovascular regulation and the role of soluble epoxide hydrolase in mice. *Front Physiol*. 2023;14:1185744.
doi: <https://doi.org/10.3389/fphys.2023.1185744>
 6. Stepánek L, Sevcikova J, Horakova D, Patel MS, Durdakova R. Public Health Burden of Secondhand Smoking: Case Reports of Lung Cancer and a Literature Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(20):13152.
doi: <https://doi.org/10.3390/ijerph192013152>
 7. Possenti I, Scala M, Carreras G, Bagnardi V, Bossetti C, Gorini G, et al. Exposure to second-hand smoke and breast cancer risk in non-smoking women: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer*. 2024 Oct;131(7):1116-25.
doi: <https://doi.org/10.1038/s41416-024-02732-5>
 8. Tommasi S, Yoon JI, Besaratinia A. Secondhand Smoke Induces Liver Steatosis through Dereglulation of Genes Involved in Hepatic Lipid Metabolism. *Int J Mol Sci*. 2020;21(4):1296.
doi: <https://doi.org/10.3390/ijms21041296>
 9. Chen P, Li Y, Wu D, Liu F, Cao C. Secondhand Smoke Exposure and the Risk of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2023;18:1067-76. doi: <https://doi.org/10.2147/COPD.S403158>
 10. Curtis KL, Homer KM, Wendt RA, Stapley BM, Clark ET, Harward K, et al. Inflammatory Cytokine Elaboration Following Secondhand Smoke (SHS) Exposure Is Mediated in Part by RAGE Signaling. *Int J Mol Sci*. 2023;24(21):15645.
doi: <https://doi.org/10.3390/ijms242115645>
 11. Hamadneh S, Hamadneh J. Active and Passive Maternal Smoking During Pregnancy and Birth Outcomes: A Study From a Developing Country. *Ann Glob Health*. 2021;87(1):122. doi: <https://doi.org/10.5334/aogh.3384>
 12. Frazer K, Fitzpatrick P, Brosnan M, Dromey AM, Kelly S, Murphy M, et al. 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. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(6):1838.
doi: <https://doi.org/10.3390/ijerph17061838>
 13. Correa PCRP, Sales RKB, Knorst MM, Pinto SRHL, Ragnini LFQ, Tourinho CAP, et al. The challenge of tobacco and nicotine use among women. *Rev Assoc Med Bras*. 2023;69(1):e2023S124.
doi: <https://doi.org/10.1590/1806-9282.2023S124>
 14. Kirkham MN, Cooper C, Broberg E, Robertson P, Clarke D, Pickett BE, et al. Different Lengths of Gestational Exposure to Secondhand Smoke or e-Cigarette Vapor Induce the Development of Placental Disease Symptoms. *Cells*. 2024;13(12):1009.
doi: <https://doi.org/10.3390/cells13121009>
 15. Banerjee S, Deacon A, Suter MA, Aagaard KM. Understanding the Placental Biology of Tobacco Smoke, Nicotine, and Marijuana (THC) Exposures During Pregnancy. *Clin Obstet Gynecol*. 2022;65(2):347-59.
doi: <https://doi.org/10.1097/GRF.0000000000000691>
 16. Kustova SP, Karachentsev YuI, Sergienko LYu, Boiko MO, Matveieva TV, Nikishyna LYe, et al., inventor; State Institution «V. Danilevsky Institute of Endocrine Pathology Problems of the National Academy of Medical Science of Ukraine», assignee. [Pharmaceutical composition in the form of sublingual tablets for the prevention of negative effects on the hormonal status of pregnant women of various etiologies]. Utility model patent UA 143851. 10.08.2020. Ukrainian.
 17. Bradshaw JL, Cushen SC, Ricci CA, Tucker SM, Gardner JJ, Little JT, et al. Exposure to unmethylated CpG oligonucleotides disrupts blood pressure circadian rhythms and placental clock gene network in pregnant rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2023;325(2):H323-H337.
doi: <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00154.2023>
 18. Babb JA, Constantino NJ, Kaplan GB, Charloff EH. Estrous cycle dependent expression of oxycodone conditioned reward in rats. *Sci Rep*. 2023;13(1):13946.
doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-023-40971-3>
 19. Choi SH, Cho YS, Kim MJ, Lee CH, Seong HH, Baek SH, et al. Studies on the induction of pregnancy and the number of fetuses during pregnancy in rats. *Journal of Animal Reproduction and Biotechnology*. 2020;35:232-8.
doi: <https://doi.org/10.12750/JARB.35.3.232>
 20. Volokhov I, Rybak V, Kustova S. [Experimental determination of the effective dose (ED50) of a pharmaceutical composition based on L-carnitine with potential antihypoxic properties]. *Phytotherapy Journal*. 2024;1:122-30. Ukrainian.
doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2024-1-122>
 21. Pecheryaga SV. [Prevention and treatment of primary placental dysfunction with abnormal placement of a fertilized egg in the uterus]. [dissertation]. Chernivtsi: Bukovinian state medical university; 2016. 180 p.
 22. Sukhanova AA, Savchenko SYe, Karlova OO, Onyshchuk LM. [New opportunities in the complex therapy of placental dysfunction]. *Women's doctor*. 2020;2(88):30-5. Ukrainian.
 23. Sergienko LYu. [Endocrinopathy and disorders in hormone-dependent systems in offspring in outcome of social and emotional stress of mothers on the early period of pregnancy (experimental research)]. [dissertation]. Kharkiv: State Institution «V. Danilevsky Institute of Endocrine Pathology Problems of the National Academy of Medical Science of Ukraine»; 2013. 318 p. Ukrainian.
 24. Hladkykh FV, Stepaniuk NH. [Experimental substantiation of effectively administration of vinboron for analgesic activity increase of ibuprofen]. *Current Issues in Pharmacy and Medicine: Science and Practice*. 2016;3(22):41-8. Ukrainian.
doi: <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2016.3.77934>
 25. Valenti VE, Abreu LC, Fonseca FL, Adami F, Sato MA, Vanderlei LC, et al. Effects of the administration of a catalase inhibitor into the fourth cerebral ventricle on cardiovascular responses in spontaneously hypertensive rats expo-

sed to sidestream cigarette smoke. *Clinics*. 2013;68(6):851-7. doi: [https://doi.org/10.6061/clinics/2013\(06\)21](https://doi.org/10.6061/clinics/2013(06)21)

26. Sergienko LYu, Sokolova SS, Yakovtsova II, Seljukova NYu, Biletska OM. [Histological features of thyroid in the early prepuberty period offspring whose mothers were exposed to passive smoking and restricted nutrition during pregnancy]. *Problemy endokrynnoi patolohii*. 2015;2:110-9. doi: <https://doi.org/10.21856/j-PEP.2015.2.15>

27. Sergienko LYu, Sokolova SS, Hievorkian AR, Bondarenko TV, Cherevko HM, Tolmachova LM, et al., inventor; State Institution «V. Danilevsky Institute of Endocrine Pathology Problems of the National Academy of Medical Science of Ukraine», assignee. [Method for modeling fetoplacental insufficiency in pregnant women with passive smoking]. Utility model patent UA 124864. 2018 Apr 25. Ukrainian. doi: <https://doi.org/10.1007/978-981-19-6616-3>

28. Canadian Council on Animal Care Guidelines: Rats. Ottawa; 2020. 101 p.

29. Dey P. Basic and Advanced Laboratory Techniques in Histopathology and Cytology. Singapore: Springer Nature; 2022. 340 p.

doi: <https://doi.org/10.1007/978-981-19-6616-3>

30. Mitchell PJ. Experimental design and statistical analysis for pharmacology and the biomedical sciences. 1st ed. Chichester: Wiley-Blackwell; 2022. 256 p.

31. Holloway AC, Salomon A, Soares MJ, Garnier V, Raha S, Sergent F, et al. Characterization of the adverse effects of nicotine on placental development: in vivo and in vitro studies. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2014;306(4):E443-56. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00478.2013>

32. Machaalani R, Ghazavi E, Hinton T, Makris A, Hennessy A. Immunohistochemical expression of the nicotinic acetylcholine receptor (nAChR) subunits in the human placenta, and effects of cigarette smoking and preeclampsia. *Placenta*. 2018;71:16-23. doi: <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2018.09.008>

33. Machaalani R, Ghazavi E, Hinton T, Waters KA, Hennessy A. Cigarette smoking during pregnancy regulates the expression of specific nicotinic acetylcholine receptor (nAChR) subunits in the human placenta. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2014;276(3):204-12. doi: <https://doi.org/10.1016/j.taap.2014.02.015>

34. Suter MA, Aagaard KM. The impact of tobacco chemicals and nicotine on placental development. *Prenat Diagn*. 2020;40(9):1193-200. doi: <https://doi.org/10.1002/pd.5660>

35. Kotta-Loizou I, Pritsa A, Antasouras G, Vasilopoulos SN, Voulgaridou G, Papadopoulou SK, et al. Fetus Exposure to Drugs and Chemicals: A Holistic Overview on the Assessment of Their Transport and Metabolism across the Human Placental Barrier. *Diseases*. 2024;12(6):114. doi: <https://doi.org/10.3390/diseases12060114>

36. Toriola AT, Vaarasmaki M, Lehtinen M, Zeleniuch-Jacquotte A, Lundin E, Rodgers KG, et al. Determinants of maternal sex steroids during the first half of pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2011;118(5):1029-36. doi: <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3182342b7f>

37. Schock H, Zeleniuch-Jacquotte A, Lundin E, Grankvist K, Lakso HA, Idahl A, et al. Hormone concentrations throughout uncomplicated pregnancies: a longitudinal study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2016;16(1):146. doi: <https://doi.org/10.1186/s12884-016-0937-5>

38. Kallak TK, Hellgren C, Skalkidou A, Sandelin-Francke L, Ubhayasekhara K, Bergquist J, et al. Maternal and female fetal testosterone levels are associated with maternal age and gestational weight gain. *Eur J Endocrinol*. 2017;177(4):379-88. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-17-0207>

39. Belenichev I, Gorchakova N, Kuchkovskiy O, Ryzhenko V, Varavka I, Varvanskyi P, et al. [Principles of metabolithotropic therapy in pediatric practice. Clinical and pharmacological characteristics of modern metabolithotropic agents (part 1)]. *Phytotherapy Journal*. 2022;3:27-48. Ukrainian. doi: <https://doi.org/10.33617/2522-9680-2022-3-27>

40. Skoracka K, Ratajczak AE, Rychter AM, Dobrowolska A, Krela-Kaźmierczak I. Female Fertility and the Nutritional Approach: The Most Essential Aspects. *Adv Nutr*. 2021;12(6):2372-86. doi: <https://doi.org/10.1093/advances/nmab068>

41. Vaskova J, Klepcova Z, Spakova I, Urdzík P, Stofilova J, Bertkova I, et al. The Importance of Natural Antioxidants in Female Reproduction. *Antioxidants*. 2023;12(4):907. doi: <https://doi.org/10.3390/antiox12040907>

42. Yamashita M, Markert UR. Overview of Drug Transporters in Human Placenta. *Int J Mol Sci*. 2021;22(23):13149. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms222313149>

43. Wang B, Chan YL, Zhou S, Saad S, Chen H, Oliver BG. Offspring sex affects the susceptibility to maternal smoking-induced lung inflammation and the effect of maternal antioxidant supplementation in mice. *J Inflamm*. 2020;17:24. doi: <https://doi.org/10.1186/s12950-020-00253-5>

Стаття надійшла до редакції 29.07.2024;
затверджена до публікації 22.10.2024

