

УДК 612.63:615.221:616.127

**Ігор ВОЛОХОВ**

молодший науковий співробітник відділу патоморфології та генетики ендокринних захворювань, ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України», вул. Алчевських, 10, м. Харків, Україна, 61002; аспірант кафедри нормальної та патологічної фізіології, Національний фармацевтичний університет, вул. Григорія Сковороди, 53, м. Харків, Україна, 61002 ([chronos2000.org@gmail.com](mailto:chronos2000.org@gmail.com))

**ORCID:** 0000-0001-6138-5889**SCOPUS:** 57226104499**Вікторія РИБАК**

доктор біологічних наук, професор кафедри нормальної та патологічної фізіології, Національний фармацевтичний університет, вул. Григорія Сковороди, 53, м. Харків, Україна, 61002 ([viktoriarybak2@gmail.com](mailto:viktoriarybak2@gmail.com))

**ORCID:** 0000-0001-7649-4287**SCOPUS:** 55888289500**Світлана СОКОЛОВА**

кандидат медичних наук, завідувач патологоанатомічної лабораторії, лікар-патологоанатом вищої категорії, ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України», вул. Алчевських, 10, м. Харків, Україна, 61002 ([svetik\\_sokoloff@yahoo.com](mailto:svetik_sokoloff@yahoo.com))

**ORCID:** 0000-0001-7084-0011**SCOPUS:** 57223853703**Лоріана СЕРГІЄНКО**

доктор медичних наук, професор, провідний науковий співробітник відділу патоморфології та генетики ендокринних захворювань, ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України», вул. Алчевських, 10, м. Харків, Україна, 61002 ([iper\\_pathohistology@ukr.net](mailto:iper_pathohistology@ukr.net))

**ORCID:** 0000-0002-1474-222X**SCOPUS:** 16414897200**Світлана КУСТОВА**

кандидат фармацевтичних наук, старший науковий співробітник, завідувач сектору технології лікарських форм лабораторії аналітичних та фізико-хімічних досліджень, ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України», вул. Алчевських, 10, м. Харків, Україна, 61002 ([avotsvet@gmail.com](mailto:avotsvet@gmail.com))

**ORCID:** 0000-0003-0964-5318**SCOPUS:** 57203714707

**Бібліографічний опис статті:** Волохов І., Рибак В., Соколова С., Сергієнко Л., Кустова С. (2024). Гістоморфологічні дослідження міокарда під впливом фармацевтичної композиції на основі лівокарнітину на моделі помірної гемічної гіпоксії. *Фітотерапія. Часопис*, 2, 125–136. doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2024-2-125>

## ГІСТОМОРФОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ МІОКАРДА ПІД ВПЛИВОМ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ КОМПОЗИЦІЇ НА ОСНОВІ ЛІВОКАРНІТИНУ НА МОДЕЛІ ПОМІРНОЇ ГЕМІЧНОЇ ГІПОКСІЇ

**Актуальність.** Достатнє забезпечення тканин киснем є важливим для нормального функціонування організму матері та плода, особливо в другому та третьому триместрах вагітності. Тривала гестаційна гіпоксія асоційована з такими ускладненнями вагітності, як фетоплацентарна недостатність (ФПН), преєклампсія, хоріоамніоніт, гестаційний діабет та ожиріння матері. Найпоширенішою причиною затримки внутрішньоутробного розвитку є ФПН, яка характеризується порушенням матково-плацентарного кровотоку, що призводить до обмеження надходження кисню та поживних речовин до плода. Водночас патологічні зміни в плацентарних судинах, мікросудинна ендотеліальна дисфункція різних органів та несприятливий перебіг вагітності у матерів сприяє підвищенню ризику серцево-судинних захворювань – артеріальної гіпертензії, ішемічної хвороби серця, серцевої недостатності, атеросклерозу, інсульту як у ранньому післяпологовому періоді, так і протягом подальшого життя. Оскільки кардіоміоцити є дуже чутливими до адекватного забезпечення киснем, доцільно дослідити гістоструктурні особливості міокарда у вагітних щурів з експериментально відтвореною помірною гемічною гіпоксією

після застосування фармацевтичної композиції (ФК) на основі лівокарнітину для встановлення її кардіопротекторної дії, що дасть змогу обґрунтувати перспективність її застосування при гіпоксемічних станах у вагітних, які асоційовані з ФПН.

**Мета дослідження** – встановити вплив фармацевтичної композиції на основі лівокарнітину на гістоморфологічні особливості міокарда щурів на моделі помірної гемічної гіпоксії.

**Матеріали та методи дослідження.** Дослідження проведено на 32 нелінійних вагітних щурах віком 6 місяців. З першого дня гестації щоденно впродовж 15 діб щурам внутрішньошлунково вводили ФК на основі лівокарнітину в ефективній дозі 25 мг/кг, а щурам групи позитивного контролю – референтний препарат – триметазидин у дозі 5,5 мг/кг. Із 16 до 20 дня вагітності відтворено помірну гемічну гіпоксію шляхом внутрішньоочеревинного введення нітриту натрію в дозі 50 мг/кг. На 20 день вагітності тварин виводили з експерименту для подальшого гістоморфологічного дослідження міокарда.

**Результати дослідження.** Встановлено кардіопротекторну дію ФК на основі лівокарнітину шляхом оцінки мікроструктури міокарда вагітних щурів на моделі помірної гемічної гіпоксії при профілактичному застосуванні. Профілактичне введення ФК на основі лівокарнітину в дозі 25 мг/кг чинить досить виражений позитивний вплив на гістофункціональний стан міокарда, що проявлялося, як порівняти з групою негативного контролю, зниженням ознак порушення гемодинаміки (венозне та капілярне повнокрів'я, спустілість та спазм артеріол) і змін структури судинних стінок (потовщення та білкове просякнення судинної стінки інтрамуральних артерій), які виникли внаслідок помірної гемічної гіпоксії.

**Висновки.** Встановлено кардіопротекторну дію фармацевтичної композиції на основі лівокарнітину в ефективній дозі 25 мг/кг у вагітних щурів на моделі помірної гемічної гіпоксії. Кардіопротекторна дія фармацевтичної композиції на основі лівокарнітину в ефективній дозі 25 мг/кг у вагітних щурів проявлялася зменшенням морфологічних ознак порушення гемодинаміки міокарда і змін структури стінок інтрамуральних артерій, як порівняти з негативним контролем, та наблизилася до стану референс-препарату триметазидин в ізоелективній дозі 5,5 мг/кг. Наявність кардіопротекторної дії фармацевтичної композиції на основі лівокарнітину свідчить про перспективність подальших фармакологічних досліджень з метою профілактики й лікування негативних наслідків фетоплацентарної недостатності для матері та плода, викликаних гіпоксією під час вагітності.

**Ключові слова:** кардіопротекторна дія, фармацевтична композиція, лівокарнітин, вагітність, міокард.

## **Ihor VOLOKHOV**

Junior Researcher of the Department of Pathomorphology and Genetics of Endocrine Diseases, SI "V. Danilevsky Institute of Endocrine Pathology Problems of the National Academy of Medical Science of Ukraine", Alchevskikh str., 10, Kharkiv, Ukraine, 61002; PhD-student, Department of Physiology and Pathological Physiology, National University of Pharmacy, Hryhorii Skovoroda str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002 ([chronos2000.org@gmail.com](mailto:chronos2000.org@gmail.com))

**ORCID:** 0000-0001-6138-5889

**SCOPUS:** 57226104499

## **Vikoriia RYBAK**

DSc (Biology), Professor of the Department of Physiology and Pathological Physiology, National University of Pharmacy, Hryhorii Skovoroda str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002 ([viktoriarybak2@gmail.com](mailto:viktoriarybak2@gmail.com))

**ORCID:** 0000-0001-7649-4287

**SCOPUS:** 55888289500

## **Svitlana SOKOLOVA**

Candidate of Medical Sciences, Head of the Pathology Laboratory, Pathologist of the highest category, SI "V. Danilevsky Institute of Endocrine Pathology Problems of the National Academy of Medical Science of Ukraine", Alchevskikh str., 10, Kharkiv, Ukraine, 61002 ([svetik\\_sokoloff@yahoo.com](mailto:svetik_sokoloff@yahoo.com))

**ORCID:** 0000-0001-7084-0011

**SCOPUS:** 57223853703

## **Loriana SERGIENKO**

DSc (Medicine), Professor, Leading Researcher of the Department of Pathomorphology and Genetics of Endocrine Diseases, SI "V. Danilevsky Institute of Endocrine Pathology Problems of the National Academy of Medical Science of Ukraine", Alchevskikh str., 10, Kharkiv, Ukraine, 61002 ([ipep\\_pathohistology@ukr.net](mailto:ipep_pathohistology@ukr.net))

**ORCID:** 0000-0002-1474-222X

**SCOPUS:** 16414897200

## **Svitlana KUSTOVA**

Candidate of Pharmaceutical Sciences, Senior Researcher, Head of the Pharmaceutical form Technology Sector of the Analytical and Physicochemical Research Laboratory, SI "V. Danilevsky Institute of Endocrine Pathology Problems of National Academy of Medical Science of Ukraine", Alchevskikh str., 10, Kharkiv, Ukraine, 61002 ([avotsvet@gmail.com](mailto:avotsvet@gmail.com))

**ORCID:** 0000-0003-0964-5318

**SCOPUS:** 57203714707

**To cite this article:** Volokhov I., Rybak V., Sokolova S., Sergienko L., Kustova S. (2024). Histomorphological studies of myocardium under the influence of pharmaceutical composition based on L-carnitine in the model of moderate hemic hypoxia. *Fitoterapiia. Chasopys – Phytotherapy. Journal*, 2, 125–136, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2024-2-125>

## HISTOMORPHOLOGICAL STUDIES OF MYOCARDIUM UNDER THE INFLUENCE OF PHARMACEUTICAL COMPOSITION BASED ON L-CARNITINE IN THE MODEL OF MODERATE HEMIC HYPOXIA

**Actuality.** Sufficient oxygen supply to tissues is important for the normal functioning of the mother and fetus, especially in the second and third trimesters of pregnancy. Prolonged gestational hypoxia is associated with pregnancy complications such as fetoplacental insufficiency (FPI), preeclampsia, chorioamnionitis, gestational diabetes, and maternal obesity. The most common cause of intrauterine growth retardation is FPI, which is characterized by impaired uteroplacental blood flow, leading to a restricted supply of oxygen and nutrients to the fetus. At the same time, pathological changes in the placental vessels, microvascular endothelial dysfunction of various organs and unfavorable pregnancy in mothers increase the risk of cardiovascular diseases, such as hypertension, coronary heart disease, heart failure, atherosclerosis, stroke in the early postpartum period and throughout life. Since cardiomyocytes are very sensitive to adequate oxygen supply, it was advisable to study the histological features of the myocardium in pregnant rats with experimentally reproduced moderate hemic hypoxia after administration of a pharmaceutical composition (PC) based on L-carnitine to determine its cardioprotective effect, which will substantiate the prospects of its use in hypoxemic conditions in pregnant women associated with PH.

The purpose of the study was to determine the effect of a pharmaceutical composition based on L-carnitine on the histomorphological features of rat myocardium in a model of moderate hemic hypoxia.

**Materials and methods of the study.** The study was conducted on 32 nonlinear pregnant rats aged 6 months. From the first day of gestation, daily for 15 days, rats were administered intragastrically with PC based on L-carnitine at an effective dose of 25 mg/kg. Rats of the positive control group were administered the reference drug trimetazidine at a dose of 5.5 mg/kg. From day 16 to day 20 of pregnancy, moderate hemic hypoxia was reproduced by intraperitoneal injection of sodium nitrite at a dose of 50 mg/kg. On day 20 of gestation, animals were withdrawn from the experiment for further histomorphological examination of the myocardium.

**Results of the study.** The cardioprotective effect of PC based on L-carnitine was established by assessing the myocardial microstructure of pregnant rats in a model of moderate hemic hypoxia during prophylactic administration. Prophylactic administration of PC based on L-carnitine at a dose of 25 mg/kg has a sufficiently pronounced positive effect on the histological and functional state of the myocardium, which was manifested, compared to the negative control group reduction of signs of hemodynamic disorders (venous and capillary hemorrhage, arteriolar emptiness and spasm) and changes in the structure of vascular walls (thickening and protein saturation of the vascular wall of intramural arteries), which occurred as a result of moderate hemic hypoxia.

**Conclusions.** The cardioprotective effect of a pharmaceutical composition based on L-carnitine at an effective dose of 25 mg/kg in pregnant rats with moderate hemic hypoxia was established. The cardioprotective effect of the pharmaceutical composition based on L-carnitine 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 the walls of intramural arteries, compared to the negative control and approached the state of the reference drug trimetazidine at an isoeffective dose of 5.5 mg/kg. The presence of cardioprotective effect of the pharmaceutical composition based on L-carnitine indicates the prospects of further pharmacological studies for the prevention and treatment of the negative effects of fetoplacental insufficiency on the mother and fetus caused by hypoxia during pregnancy.

**Key words:** cardioprotective effect, pharmaceutical composition, L-carnitine, pregnancy, myocardium.

**Вступ. Актуальність.** Достатнє забезпечення тканин киснем є важливим для нормального функціонування організму матері та плода, особливо в другому та третьому триместрах вагітності. Тривала гестаційна гіпоксія асоційована з такими ускладненнями вагітності, як фетоплацентарна недостатність (ФПН), преєклампсія, хоріоамніоніт, гестаційний діабет та ожиріння матері (Giussani, 2016). Відомо, що гіпоксичні стани можуть підвищувати ризик розвитку серцево-судинних та неврологічних захворювань, хронічної хвороби нирок та хронічного обструктивного захворювання легень (Lee, 2019).

Водночас гіпоксія під час вагітності призводить до порушення постачання кисню до плаценти, внаслідок чого в плода може виникати затримка внутрішньоутробного розвитку та респіраторний дистрес-синдром,

бронхолегенева дисплазія та легенева гіпертензія (Хіе, 2022; Rock, 2021). Зі свого боку, несприятливі внутрішньоутробні умови, гіпоксемія та затримка розвитку плода збільшують ризик виникнення в дорослому віці серцево-судинних та цереброваскулярних хвороб, цукрового діабету (Herrera, 2014; Rock, 2021).

Вважається, що найпоширенішою причиною затримки внутрішньоутробного розвитку є ФПН, яка характеризується порушенням матково-плацентарного кровотоку, що призводить до обмеження надходження кисню та поживних речовин до плода (Rock, 2021). Водночас патологічні зміни в плацентарних судинах, мікросудинна ендотеліальна дисфункція різних органів та несприятливий перебіг вагітності у матерів сприяє підвищенню ризику серцево-судинних захворювань – артеріальної гіпертензії, ішемічної хвороби

серця, серцевої недостатності, атеросклерозу, інсульту як у ранньому післяпологовому періоді, так і протягом подальшого життя (Jowell, 2022; Quesada, 2023).

Внаслідок ФПН у плода відбувається перерозподіл кровотоку з переважним забезпеченням кисню життєво важливих органів (головного мозку, міокарда, надниркових залоз), а травний канал, шкіра та підшкірна клітковина, нижні кінцівки тощо характеризуються послабленням мікроциркуляції. 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 безпосередньо чи опосередковано впливає на розвиток серцево-судинної системи (Malhotra, 2019).

Хронічна гіпоксія призводить до морфологічних та функціональних змін у серці плода з можливим подальшим підвищенням систолічного тиску й зниженням діастолічного наповнення. Внаслідок першочергового збереження мозку знижується постнавантаження на лівий шлуночок через церебральну вазодилатацію та збільшується постнавантаження на правий шлуночок через легеневу вазоконстрикцію і системну артеріальну вазоконстрикцію судин нижніх кінцівок. Крім того, гіпоксемія може порушити скорочувальну здатність міокарда. Зміни у венозному кровообігу плода також проявляються збільшенням зворотного кровотоку в нижній порожнистій вені під час скорочення передсердь (Herrera, 2014; Hutter, 2010).

Оскільки кардіоміоцити є дуже чутливими до адекватного забезпечення киснем (Rodríguez-Rodríguez, 2018), доцільно дослідити гістоструктурні особливості міокарда у вагітних щурів з експериментально відтвореною помірною гемічною гіпоксією після застосування фармацевтичної композиції (ФК) на основі лівокарнітину для встановлення її кардіопротекторної дії, що дасть змогу обґрунтувати перспективність її застосування при гіпоксемічних станах у вагітних, які асоційовані з ФПН.

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 (Kustova, 2020).

**Мета дослідження** – встановити вплив фармацевтичної композиції на основі лівокарнітину на гісто-морфологічні особливості міокарда щурів на моделі помірної гемічної гіпоксії.

**Матеріали та методи дослідження.** Дослідження проведено на 32 нелінійних вагітних щурах віком 6 місяців. З першого дня гестації, який встановлено за наявності сперматозоїдів у вагінальних мазках, щоденно впродовж 15 діб щурам у вигляді суспензії з Твіном-80 внутрішньошлунково вводили ФК на основі лівокарнітину, а щурам групи позитивного контролю – референтний препарат – триметазидин (таблетки, 20 мг, ТОВ «Астрафарм», Україна). ФК на основі лівокарнітину вводили в ефективній дозі 25 мг/кг, яка була встановлена у попередніх дослідженнях за антигіпоксичною дією (Волохов, 2024). Доведено, що триметазидин є кардіоцитопротектором, інгібітором окиснення вільних жирних кислот, проявляє антиангінальну та антигіпоксичну дію, а також зменшує структурні зміни в міокарді, викликані гіпоксією (van de Vovenkamp, 2020; Бєленічев, 2022). Результати рандомізованих контрольованих досліджень свідчать про ефективність застосування триметазидину при серцевій недостатності (Grajek, 2015; Yu, 2022). Також встановлено кардіопротекторні ефекти триметазидину за умов гіпоксії в експерименті (Zhong, 2017; Chen, 2023). Показано, що цитопротекція триметазидину зумовлена інтенсифікацією забезпечення клітин енергією (Бєленічев, 2022). Водночас раціональне утворення й використання енергетичних субстратів є ключовим аспектом у запобіганні розвитку порушень функціонування серця, а метаболічна терапія підвищує стійкість тканин до гіпоксії (Нетяженко, 2015). Відповідно до інструкції для медичного застосування добова доза триметазидину для людини становить 60 мг (20 мг 3 рази на добу). Методом Ю. Р. Риболовлева, урахувавши коефіцієнт видової чутливості (Гладких, 2016), визначено ізоєфективну дозу триметазидину для щурів – 5,5 мг/кг.

Експериментальних тварин розподілено на 4 групи по 8 щурів у кожній, з масою тіла 210–230 г. Першу групу тварин становили інтактні щури, тварини 2-ї групи (негативний контроль) отримували дистильовану воду в об'ємі 3,2 мл, щурам 3-ї групи вводили препарат порівняння триметазидин в ізоєфективній дозі 5,5 мг/кг, а четвертій групі тварин вводили ФК на основі лівокарнітину в ефективній дозі 25 мг/кг.

Із 16 до 20 дня вагітності відтворено помірну гемічну гіпоксію шляхом внутрішньоочеревинного введення нітриту натрію в дозі 50 мг/кг (Porazova, 2022). На 20-й день вагітності тварин виводили з експерименту, дотримуючись правил евтаназії.

Приготування гістологічних препаратів здійснювалося за стандартними методами (Suvarna,



2019). Мікропрепарати забарвлювали гематоксиліном-еозином та вивчали за допомогою світлового мікроскопа «Primo Star» (Carl Zeiss, Німеччина) з вмонтованою камерою Canon G 10.

Усі тварини перебували на стандартному раціоні харчування з вільним доступом до води відповідно до рекомендацій (Guide for the Care and Use of Laboratory Animals, 2011). Дослідження проведено з дотриманням: «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які 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).

### Результати дослідження та їх обговорення.

Виявом високої чутливості міокарда до рівня кисню в крові є наявність певних змін у його гістологічній будові, які характерні для тривалої гіпоксії.

При гістологічному дослідженні морфофункціональної будови серця *інтактних* щурів встановлено, що переважна маса стінок серця припадає на середню м'язову оболонку – міокард. Зі свого боку, міокард

побудовано з кардіоміоцитів, які можна поділити на 3 групи: робочі (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 цитолемі, а їх довга вісь паралельно орієнтована відносно сарколеми. Міофібрили мають чітку поперечну покресленість. Сарколема кардіоміоцитів, тісно контактуючи з тонкими колагеновими та еластичними волокнами, 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 лімфатичних 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 органа спостерігаються дрібні ділянки з помірно вираженими ознаками підвищеного капілярного й венозного повнокрів'я (рис. 1).

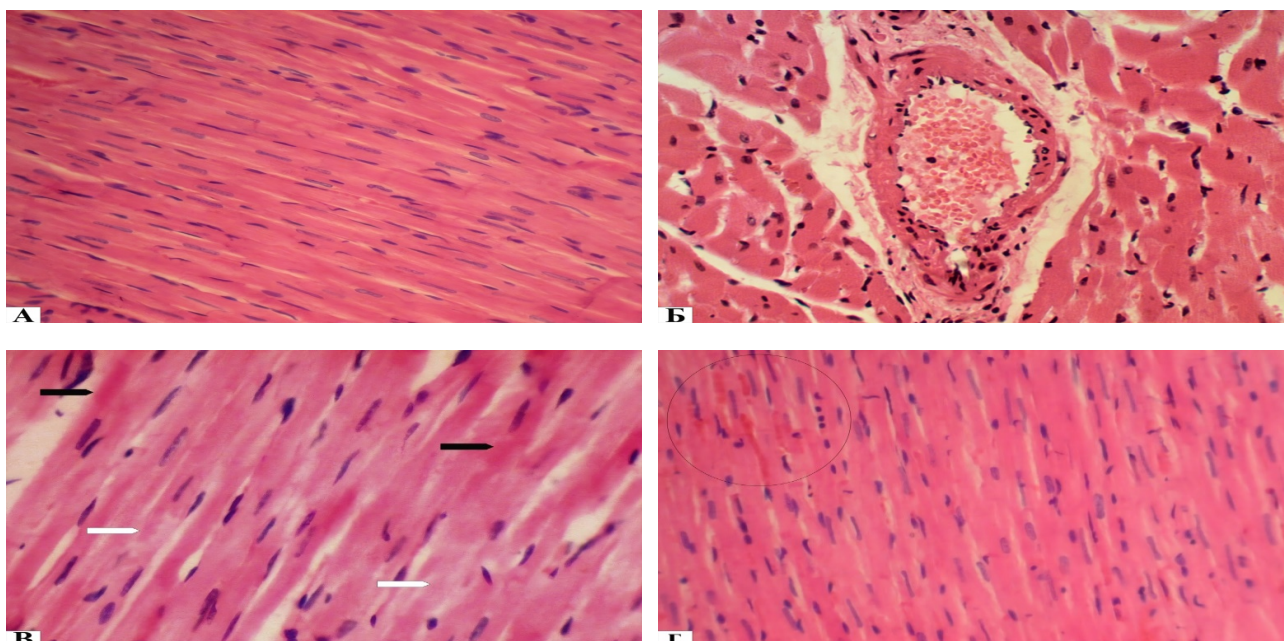


Рис. 1. Міокард інтактної самиці: А – нормальний стан серцево-м'язових волокон (збільшення x200); Б – артерії середнього калібру (збільшення x400); В – контрактура (чорна стрілка) та міоцитоліз (біла стрілка) фрагментів волокон (збільшення x250); Г – поодинокі ділянки (овал) з підвищеним кровонаповненням капілярів (збільшення x250). Забарвлення гематоксиліном-еозином

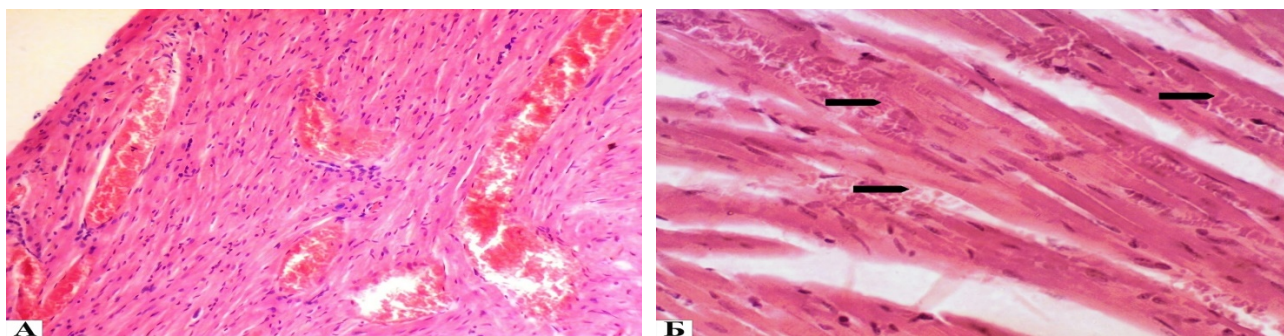
Вищенаведені структурні особливості в інтактних тварин можуть бути виявами підвищеного навантаження на організм під час вагітності та пов'язані з підвищеною потребою в кровопостачанні й оксигенації органів.

При моделюванні помірної гемічної гіпоксії внаслідок утворення метгемоглобіну відбувається гіпоксичне пошкодження органів-мішеней, зокрема серця.

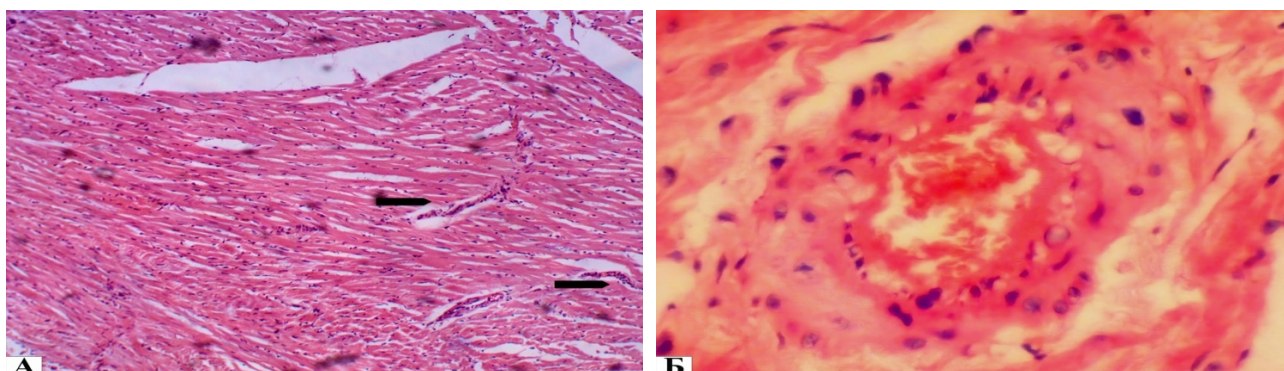
У групі *негативного контролю* виявлено ознаки порушення гемодинаміки у вигляді венозного й капілярного повнокрів'я. У просвітах великої кількості судин мікроциркуляторного русла спостерігалися явища стазу еритроцитів (рис. 2). При цьому певна частина артеріол перебувала в стані спустілості, а інша частина демонструвала морфологічні ознаки спазму зі значним звуженням просвітів судин (рис. 3). 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. 3).

Помітних змін зазнавали й 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 у цих ділянках має гіпереозинофільне забарвлення. Ядра дрібні, неправильної округлої форми й 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. 4). Іноді,



**Рис. 2.** 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. 3.** Міокард тварини з групи негативного контролю: А – спазм та спустілість артеріол, периартеріолярний набряк (збільшення  $\times 200$ ); Б – потовщення, плазматичне просякнення судинної стінки, дистрофія ендотеліоцитів, периваскулярний набряк (збільшення  $\times 400$ ).  
Забарвлення гематоксиліном-еозином



перифокально, спостерігається дрібновогнищева круглоклітинна інфільтрація. При цьому ділянки з вищеописаним деструктивним станом волокон переважали над ділянками з візуально незміненими волокнами.

У тварин, які отримували *ФК* на основі лівокарнітину, спостерігається помітне покращення кровообігу в міокарді, як порівняти з групою негативного контролю. Установлено, що картина венозного й капілярного повнокрів'я має помірну вираженість. У просвітах більшості судин еритроцити розташовані вільно. При цьому їх агрегація в просвіті гемо-

капілярів відмічалася лише в поодиноких випадках. Перикапілярні й 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 вистілали внутрішню стінку та не демонстрували дистрофічних змін (рис. 5).

Кардіоміоцити мають незначні морфофункціональні зміни, як порівняти з гістологічною карти-

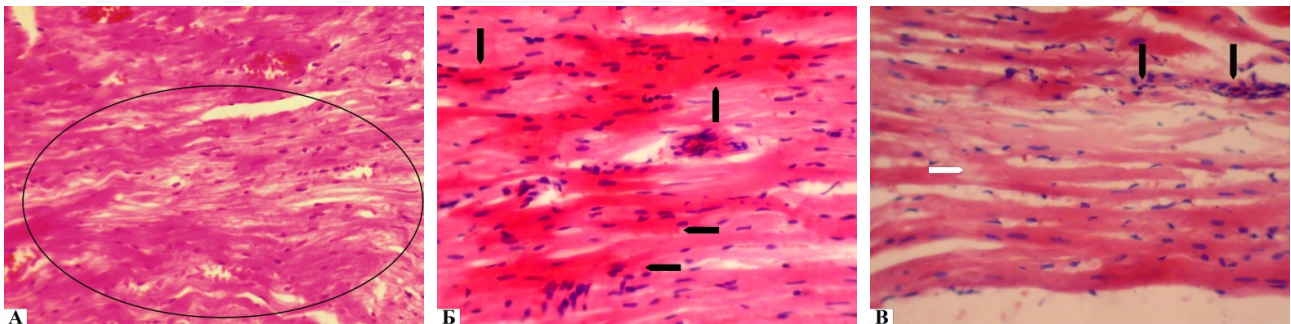


Рис. 4. Міокард тварини з групи негативного контролю: А – звивистий хід, стоншення частини волокон; Б – поля контрактири (чорні стрілки); В – осередок міоцитолізу (біла стрілка) та перифокальна круглоклітинна інфільтрація (чорні стрілки).  
Забарвлення гематоксиліном-еозином, збільшення  $\times 250$

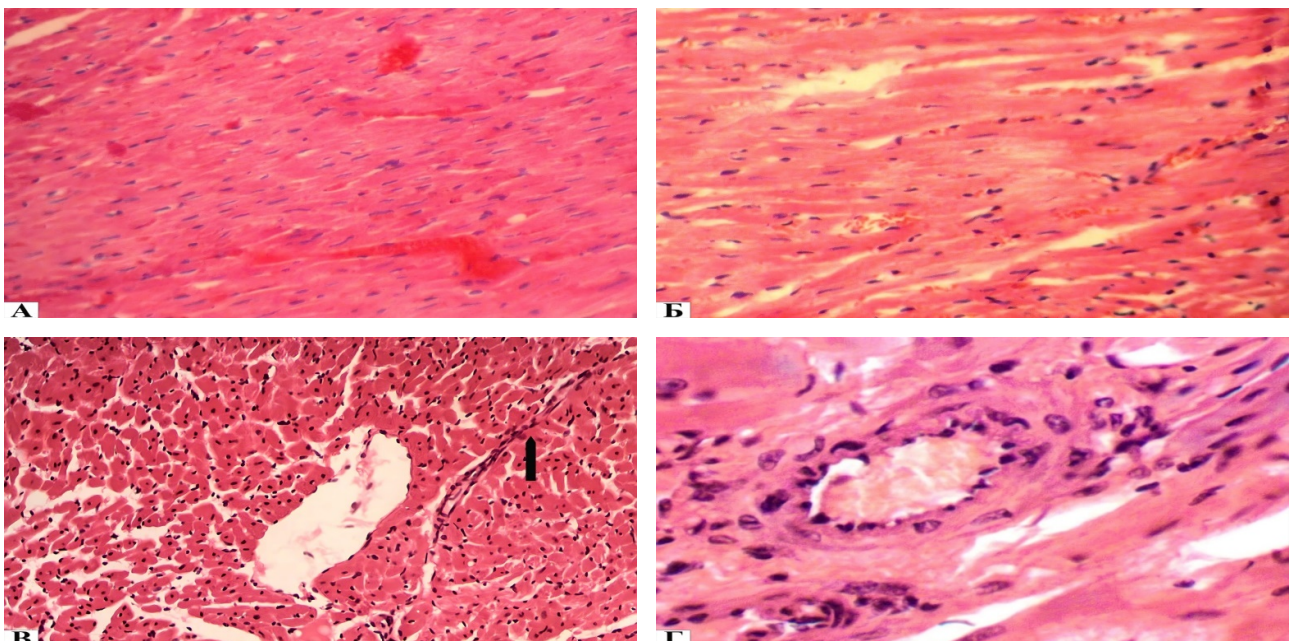


Рис. 5. Міокард самиці, яка отримувала *ФК* на основі лівокарнітину: А – зменшення вираженості венозного повнокрів'я (збільшення  $\times 200$ ); Б – зменшення вираженості капілярного повнокрів'я (збільшення  $\times 250$ ); В – зменшення гемостазу в артеріолах (збільшення  $\times 200$ ); Г – помітне зменшення набрякості судинної стінки та перивазальної тканини (збільшення  $\times 400$ ).  
Забарвлення гематоксиліном-еозином

ною кардіоміоцитів самиць інтактною 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 виражена. Дистрофічні зміни спостерігаються лише в окремих ділянках невеликого розміру. Ознаки міоцитолізу мали дрібновогнищевий характер. Також лише на поодиноких ділянках зафіксовано картину фрагментації волокон та наявність контрактур. Подколі відмічалось дрібноосередкове розширення просторів між волокнами з незначним розростанням пухких сполучнотканинних прошарків (рис. 6).

У тварин, що отримували препарат порівняння – *триметазидин*, як порівняти з тваринами, які отримували ФК на основі лівокарнітину, ступінь вираженості венозного та капілярного повнокрів'я візуально був майже 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. 7).

Як порівняти 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. 8).

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 (Gandoy-Fieiras, 2020, Беленічев, 2022).

Отже, при гістологічних дослідженнях міокарда самиць щурів, які зазнали помірної гемічної гіпоксії,

встановлено такі морфологічні ознаки: порушення гемодинаміки (венозне та капілярне повнокрів'я, спустілість і 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 контракттури, втрата поперечної посмугованості міофібрил). При цьому дилатаційна гіперемія венозних структур і капілярів супроводжувалася стазом крові.

Профілактичне введення ФК на основі лівокарнітину 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 ФК на основі лівокарнітину на стан міокарда вагітних щурів візуально дещо поступався аналогічному впливу препарату порівняння – триметазидину.

Відомо, що лівокарнітин чинить кардіопротекторну дію через альтернативні механізми: зниження окислювального стресу та запалення, покращення функцій ендотелію, запобігання інтерстиціальному ремоделюванню серця. Також лівокарнітин сприяє транспортуванню довголанцюгових жирних кислот через мембрану мітохондрій у мітохондріальний матрикс для забезпечення достатньої продукції аденозинтрифосфату в клітинах міокарда (Zhao, 2020).

Можна припустити, що вищенаведені позитивні гістоморфологічні особливості у тварин, які отримували ФК на основі лівокарнітину, зумовлені зниженням окислювального стресу завдяки антиоксидантним властивостям досліджуваного об'єкта (Al-Eisa, 2018).

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 вазодилаторів для обмеження впливу внутрішньоутробної гіпоксії (Hutter, 2010; Rodríguez-Rodríguez, 2018).

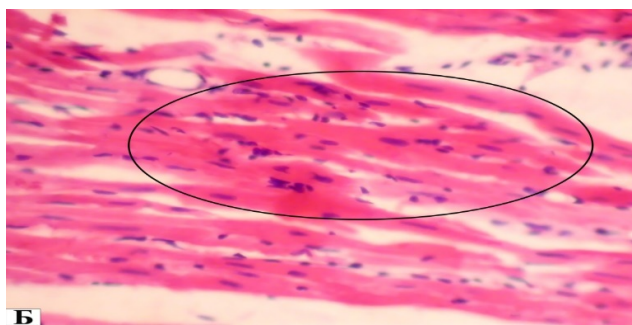
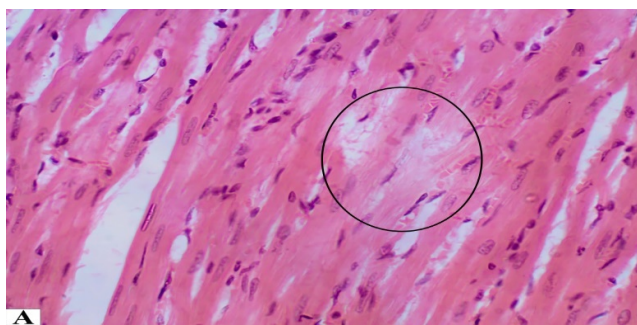


Рис. 6. Міокард самиці, яка отримувала ФК на основі лівокарнітину: А – осередок міоцитолізу; Б – контрактура волокон, дрібна фрагментація. Забарвлення гематоксилином-еозином, збільшення  $\times 250$



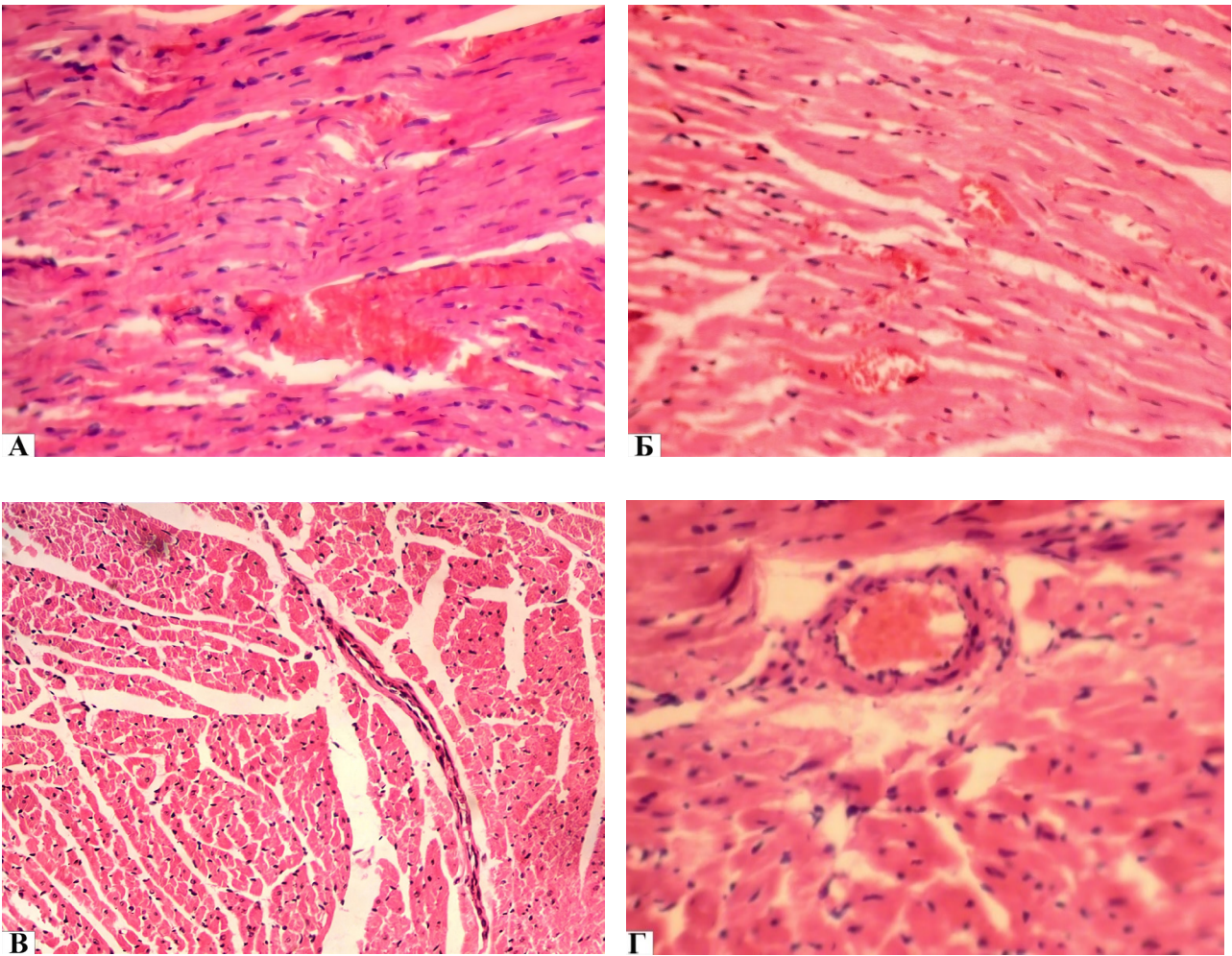


Рис. 7. Міокард тварини, яка отримувала триметазидин: А – зменшення вираженості венозного повнокрів'я (збільшення x200); Б – зменшення вираженості капілярного повнокрів'я (збільшення x250); В – відсутність стазу в артеріолах (збільшення x250); Г – відсутність патологічних змін судинної стінки артерій (збільшення x250). Забарвлення гематоксилином-еозином

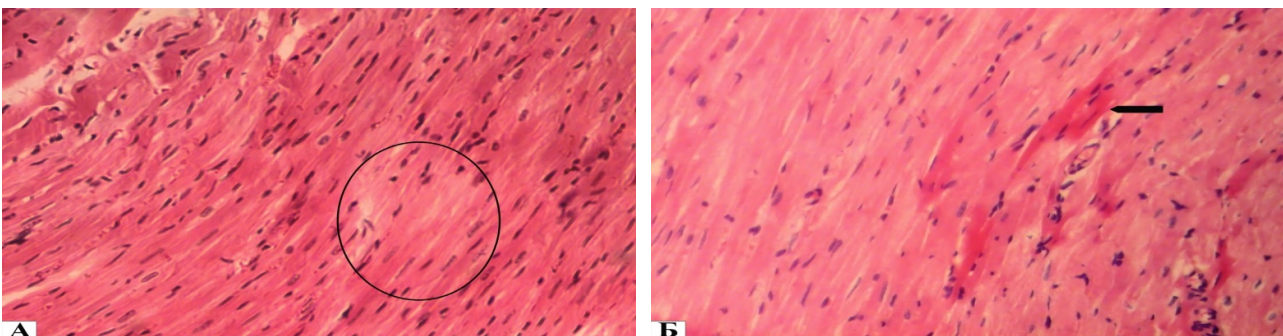


Рис. 8. Міокард тварини, яка отримувала триметазидин: А – зменшення вираженості міоцитолізу, Б – осередки контрактурних змін міокардіоцитів. Забарвлення гематоксилином-еозином, збільшення x250

Отже, встановлено наявність кардіопротекторної дії ФК на основі лівокарнітину в дозі 25 мг/кг, яка забезпечує протекторний вплив від наслідків помірної гемічної гіпоксії у вагітних щурів та їхніх плодів.

#### Висновки

1. Встановлено кардіопротекторну дію фармацевтичної композиції на основі лівокарнітину в ефективній дозі 25 мг/кг

у вагітних щурів на моделі помірної гемічної гіпоксії.

2. Кардіопротекторна дія фармацевтичної композиції на основі лівокарнітину в ефективній дозі 25 мг/кг у вагітних щурів проявлялася зменшенням морфологічних ознак порушення гемодинаміки міокарда й змін структури стінок інтрамуральних артерій, як порівняти з негативним контролем, та набли-

жалася до стану референс-препарату триметазидин в ізоєфективній дозі 5,5 мг/кг.

3. Наявність кардіопротекторної дії фармацевтичної композиції на основі лівокарнітину свідчить про перспективність подальших фармакологічних досліджень з метою профілактики та лікування негативних наслідків фетоплацентарної недостатності для матері й плода, викликаних гіпоксією під час вагітності.

## ЛІТЕРАТУРА

- Волохов І., Рибак В., Кустова С. Експериментальне визначення ефективної дози ( $ED_{50}$ ) фармацевтичної композиції на основі лівокарнітину з потенційними антигіпоксичними властивостями. *Фітотерапія. Часопис*. 2024. № 1. С. 122–130. DOI: 10.32782/2522-9680-2024-1-122.
- Cardiovascular and Cerebrovascular Implications of Growth Restriction: Mechanisms and Potential Treatments / C. R. Rock et al. *International journal of molecular sciences*. 2021. V. 22 (14). P. 7555. DOI: 10.3390/ijms22147555.
- 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.
- 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. V. 21 (7). P. 2641. DOI: 10.3390/ijms21072641.
- Giussani D. A. The fetal brain sparing response to hypoxia: physiological mechanisms. *The Journal of Physiology*. 2016. V. 594 (5). P. 1215–1230. DOI: 10.1113/JP271099.
- 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 (22). С. 41–48. DOI: 10.14739/2409-2932.2016.3.77934.
- Grajek S., Michalak M. The effect of trimetazidine added to pharmacological treatment on all-cause mortality in patients with systolic heart failure. *Cardiology*. 2015. V. 131 (1). P. 22–29. DOI: 10.1159/000375288.
- 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.
- Нетяженко В. З., Нетяженко Н. В., Мальчевська Т. Й. Цитопротекція міокарда в лікуванні хворих на ішемічну хворобу серця. *Артеріальна гіпертензія*. 2015. № 3. С. 40–50. DOI: 10.22141/2224-1485.3.41.2015.80657.
- Heart Failure and Drug Therapies: A Metabolic Review / F. Yu. *International journal of molecular sciences*. 2022. V. 23 (6). P. 2960. DOI: 10.3390/ijms23062960.
- 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. V. 2010. P. 401323. DOI: 10.1155/2010/401323.
- Hypoxia signaling in human diseases and therapeutic targets / J. W. Lee et al. *Experimental & molecular medicine*. 2019. V. 51 (6), 1–13. DOI: 10.1038/s12276-019-0235-1.
- Implication of Oxidative Stress in Fetal Programming of Cardiovascular Disease / P. Rodríguez-Rodríguez et al. *Frontiers in physiology*. 2018. V. 9. P. 602. DOI: 10.3389/fphys.2018.00602.
- Indicators of Bioelectrical Activity of the Rat Heart After Prenatal Hypoxia and Pharmacological Correction / O. Popazova et al. *Innovative Biosystems and Bioengineering*. 2023. V. 6, № 3-4. P. 148–160. DOI: 10.20535/ibb.2022.6.3-4.268504.
- Interventions to Mitigate Risk of Cardiovascular Disease After Adverse Pregnancy Outcomes: A Review / A. R. Jowell et al. *JAMA cardiology*. 2022. V. 7 (3), 346–355. DOI: 10.1001/jamacardio.2021.4391.
- 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. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research*. 2020. V. 26. P. e923251. DOI: 10.12659/MSM.923251.
- Markers of Cardiovascular Risk Associated with Pregnancy / O. Quesada et al. *Current cardiology reports*. 2023, V. 25 (2). P. 77–87. DOI: 10.1007/s11886-022-01830-1.
- Maternal Physiological Variations Induced by Chronic Gestational Hypoxia:  $^1\text{H}$  NMR-Based Metabolomics Study / J. X. Xie et al. *Molecules (Basel, Switzerland)*. 2022. V. 27 (22). P. 8013. DOI: 10.3390/molecules27228013.
- Neonatal Morbidities of Fetal Growth Restriction: Pathophysiology and Impact / A. Malhotra et al. *Frontiers in endocrinology*. 2019. V. 10. P. 55. DOI: 10.3389/fendo.2019.00055.
- Принципи метаболітопропної терапії у педіатричній практиці. Клініко-фармакологічна характеристика сучасних метаболітопропних засобів (частина 1) / І. Беленічев та ін. *Фітотерапія. Часопис*. 2022. № 3. С. 27–48. DOI: 10.33617/2522-9680-2022-3-27.
- 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. V. 13 (11). P. e0204913. DOI: 10.1371/journal.pone.0204913.
- 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.
- The placental pursuit for an adequate oxidant balance between the mother and the fetus / E. A. Herrera et al. *Frontiers in pharmacology*. 2014. V. 5, 149. DOI: 10.3389/fphar.2014.00149.



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. *Netherlands heart journal : monthly journal of the Netherlands Society of Cardiology and the Netherlands Heart Foundation*. 2020. V. 28 (6). P. 312–319. DOI: 10.1007/s12471-020-01407-z.

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 V. 37 (8). P. 4427–4442. DOI: 10.23812/j.biol.regul.homeost.agents.20233708.434.

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. V. 69 (6). P. 389–397. DOI: 10.1097/FJC.0000000000000487.

## REFERENCES

Al-Eisa, R. A., Al-Salmi, F. A., Hamza, R. Z., & El-Shenawy, N. S. (2018). Role of L-carnitine in protection against the cardiac oxidative stress induced by aspartame in Wistar albino rats. *PLoS one*, 13(11), e0204913. DOI: 10.1371/journal.pone.0204913.

Belenichev, I., Gorchakova, N., Kuchkovskiy, O., Ryzhenko, V., Varavka, I., Varvanskyi, P., & Gorova, E. (2022). Pryntsyty metabolitotropnoi terapii u pediatrichnii praktytisi. Kliniko-farmakolohichna kharakterystyka suchasnykh metabolitotropnykh zasobiv (chastyna 1) [Principles of metabolitotropic therapy in pediatric practice. Clinical and pharmacological characteristics of modern metabolitotropic agents (part 1)]. *Phytotherapy. Journal*, (3), 27–48. DOI: 10.33617/2522-9680-2022-3-27.

Chen, Y., Chen, B., Hou, H., & Xu, S. (2023). Trimetazidine Protects against Hypoxia/Reoxygenation Injury in Cardiomyocytes by Modulating *miR-125b-5p/ATG4D* Axis. *Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents*, 37(8), 4427–4442. DOI: 10.23812/j.biol.regul.homeost.agents.20233708.434.

Gandoy-Fieiras, N., Gonzalez-Juanatey, J. R., & Eiras, S. (2020). Myocardium Metabolism in Physiological and Pathophysiological States: Implications of Epicardial Adipose Tissue and Potential Therapeutic Targets. *International journal of molecular sciences*, 21(7), 2641. DOI: 10.3390/ijms21072641.

Giussani, D. A. (2016). The fetal brain sparing response to hypoxia: physiological mechanisms. *The Journal of physiology*, 594(5), 1215–1230. DOI: 10.1113/JP271099.

Grajek, S., & Michalak, M. (2015). The effect of trimetazidine added to pharmacological treatment on all-cause mortality in patients with systolic heart failure. *Cardiology*, 131(1), 22–29. DOI: 10.1159/000375288.

Herrera, E. A., Krause, B., Ebensperger, G., Reyes, R. V., Casanello, P., Parra-Cordero, M., & Llanos, A. J. (2014). The placental pursuit for an adequate oxidant balance between the mother and the fetus. *Frontiers in pharmacology*, 5, 149. DOI: 10.3389/fphar.2014.00149.

Hladkykh, F. V., & Stepaniuk, N. H. (2016). Experimental substantiation of effectively administration of vinboron for analgesic activity increase of ibuprofen. *Current Issues in Pharmacy and Medicine: Science and Practice*, 22(3). DOI: 10.14739/2409-2932.2016.3.77934.

Hutter, D., Kingdom, J., & Jaeggi, E. (2010). Causes and mechanisms of intrauterine hypoxia and its impact on the fetal cardiovascular system: a review. *International journal of pediatrics*, 2010, 401323. DOI: 10.1155/2010/401323.

Jowell, A. R., Sarma, A. A., Gulati, M., Michos, E. D., Vaught, A. J., Natarajan, P., Powe, C. E., & Honigberg, M. C. (2022). Interventions to Mitigate Risk of Cardiovascular Disease After Adverse Pregnancy Outcomes: A Review. *JAMA cardiology*, 7(3), 346–355. DOI: 10.1001/jamacardio.2021.4391.

Kustova, S. P., Karachentsev, Yu. I., Sergienko L. Yu. et al. (2020) [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 143851, u2020021113; Application 30.03.2020; Publ. 10.08.2020, Bull. (15). 6 p. [in Ukrainian].

Lee, J. W., Ko, J., Ju, C., & Eltzschig, H. K. (2019). Hypoxia signaling in human diseases and therapeutic targets. *Experimental & molecular medicine*, 51(6), 1–13. DOI: 10.1038/s12276-019-0235-1.

Malhotra, A., Allison, B. J., Castillo-Melendez, M., Jenkin, G., Polglase, G. R., & Miller, S. L. (2019). Neonatal Morbidities of Fetal Growth Restriction: Pathophysiology and Impact. *Frontiers in endocrinology*, 10, 55. DOI: 10.3389/fendo.2019.00055.

National Research Council (US) Committee for the Update of the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. (2011). *Guide for the Care and Use of Laboratory Animals*. (8th ed.). National Academies Press (US). DOI: 10.17226/12910.

Netiazhenko, V. Z., Netiazhenko, N. V., & Malchevska, T. I. (2015). Myocardial Citoprotection in Treatment of Ischemic Heart Disease. *Hypertension*, 3, 40–50. DOI: 10.22141/2224-1485.3.41.2015.80657.

Popazova, O., Belenichev, I., Abramov, A., Bukhtiyarova, N., Cheresniuk, I., & Skoryna, D. (2023). Indicators of Bioelectrical Activity of the Rat Heart After Prenatal Hypoxia and Pharmacological Correction. *Innovative Biosystems and Bioengineering*, 6(3-4), 148–160. DOI: 10.20535/ibb.2022.6.3-4.268504.

Quesada, O., Scantlebury, D. C., Briller, J. E., Michos, E. D., & Aggarwal, N. R. (2023). Markers of Cardiovascular Risk Associated with Pregnancy. *Current cardiology reports*, 25(2), 77–87. DOI: 10.1007/s11886-022-01830-1.

Rock, C. R., White, T. A., Piscopo, B. R., Sutherland, A. E., Miller, S. L., Camm, E. J., & Allison, B. J. (2021). Cardiovascular and Cerebrovascular Implications of Growth Restriction: Mechanisms and Potential Treatments. *International journal of molecular sciences*, 22(14), 7555. DOI: 10.3390/ijms22147555.

Rodríguez-Rodríguez, P., Ramiro-Cortijo, D., Reyes-Hernández, C. G., López de Pablo, A. L., González, M. C., & Arribas, S. M. (2018). Implication of Oxidative Stress in Fetal Programming of Cardiovascular Disease. *Frontiers in physiology*, 9, 602. DOI: 10.3389/fphys.2018.00602.

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.

van de Bovenkamp, A. A., Bakermans, A. J., Allaart, C. P., Nederveen, A. J., Kok, W. E. M., van Rossum, A. C., & Handoko, M. L. (2020). 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. *Netherlands heart journal : monthly journal of the Netherlands Society of Cardiology and the Netherlands Heart Foundation*, 28(6), 312–319. DOI: 10.1007/s12471-020-01407-z.

Volokhov, I., Rybak, V. & Kustova, S. (2024). Eksperymentalne vyznachennia efektyvnoi dozy (ED<sub>50</sub>) farmatsevychnoi kompozycji na osnovi livokarnitynu z potentsiinymy antyhipoksychnymy vlastyviostiamy [Experimental determination of the effective dose (ED<sub>50</sub>) of a pharmaceutical composition based on L-carnitine with potential antihypoxic properties]. *Fitoterapiia. Chasopys – Phytotherapy. Journal*, 1, 122–130. DOI: 10.32782/2522-9680-2024-1-122.

Xie, J. X., Chen, Q. F., Fan, Y. F., Qin, Y., Zhang, X. Q., & Zhong, H. X. (2022). Maternal Physiological Variations Induced by Chronic Gestational Hypoxia: <sup>1</sup>H NMR-Based Metabolomics Study. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 27(22), 8013. DOI: 10.3390/molecules27228013.

Yu, F., McLean, B., Badiwala, M., & Billia, F. (2022). Heart Failure and Drug Therapies: A Metabolic Review. *International journal of molecular sciences*, 23(6), 2960. DOI: 10.3390/ijms23062960.

Zhao, T., Chen, S., Wang, B., & Cai, D. (2020). 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. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research*, 26, e923251. DOI: 10.12659/MSM.923251.

Zhong, Y., Zhong, P., He, S., Zhang, Y., Tang, L., Ling, Y., ...Wang, X. (2017). Trimetazidine Protects Cardiomyocytes Against Hypoxia/Reoxygenation Injury by Promoting AMP-activated Protein Kinase-dependent Autophagic Flux. *Journal of cardiovascular pharmacology*, 69(6), 389–397. DOI: 10.1097/FJC.0000000000000487.

Стаття надійшла до редакції 27.04.2024.

Стаття прийнята до друку 28.05.2024.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

**Внесок авторів:**

**Волохов І.В.** – аналіз літератури, проведення експерименту, збір матеріалу, написання тексту; оформлення статті;

**Рибак В.А.** – концепція і дизайн дослідження, редагування;

**Соколова С.С.** – проведення гістологічних досліджень, написання тексту;

**Сергієнко Л.Ю.** – редагування та затвердження;

**Кустова С.П.** – розробка складу та технології об'єкта дослідження.

**Електронна адреса для листування з авторами:**

***chronos2000.org@gmail.com***