

УДК 615.22:615.015.3:618.2

## Ігор ВОЛОХОВ

молодший науковий співробітник відділу патоморфології та генетики ендокринних захворювань, ДУ «Інститут проблем ендокринної патології імені 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 КУСТОВА

кандидат фармацевтичних наук, старший науковий співробітник, завідувачка сектору технології лікарських форм лабораторії аналітичних та фізико-хімічних досліджень, ДУ «Інститут проблем ендокринної патології імені 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., Кустова С. (2024). Експериментальне визначення ефективної дози ( $ED_{50}$ ) фармацевтичної композиції на основі лівокарнітину з потенційними антигіпоксичними властивостями. *Фітотерапія. Часопис*, 1, 122–130, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2024-1-122>

## ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ВИЗНАЧЕННЯ ЕФЕКТИВНОЇ ДОЗИ ( $ED_{50}$ ) ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ КОМПОЗИЦІЇ НА ОСНОВІ ЛІВОКАРНІТИНУ З ПОТЕНЦІЙНИМИ АНТИГІПОКСИЧНИМИ ВЛАСТИВОСТЯМИ

**Актуальність.** Основним чинником, що індукує розвиток багатьох негативних змін в організмі матері та плода, є хронічний дефіцит кисню. Гестаційний гіпоксичний стрес є поширеним явищем, що виникає в разі захворювань серця та дихальної системи, анемії, бронхіальної астми, тютюнопаління матері. Також одним із патологічних станів, що призводить до зниження надходження кисню та поживних речовин до плода через плаценту, є фетоплацентарна недостатність (ФПН), поширеність якої становить 10% серед усіх вагітностей. Головним в індивідуалізованому підході раціональної фармакотерапії, з метою констатації достатніх позитивних ефектів за наявності мінімальних ризиків, є встановлення середньоефективної дози ( $ED_{50}$ ). Використання найнижчої ефективної дози є особливо бажаним, коли лікарські препарати використовуються під час вагітності, а також для довгострокової профілактики ускладнень серцево-судинних захворювань в осіб з кардіоваскулярним ризиком, який може сформуватися у вагітної та плода внаслідок порушень функціонування плаценти. Тому важливим є встановлення середньоефективної дози фармацевтичної композиції (ФК) на основі лівокарнітину у вагітних тварин із теоретично обґрунтованою, вираженою антигіпоксичною дією, яка б впливала на основні патогенетичні ланки фетоплацентарної недостатності та була б безпечною для плода.

**Мета дослідження** – визначення середньоефективної дози фармацевтичної композиції на основі лівокарнітину за антигіпоксичною дією.

**Матеріал і методи дослідження.** Дослідження проведено на 72 нелінійних вагітних щурах віком 6 місяців. З першого дня гестації щоденно впродовж 15 діб щурам внутрішньошлунково вводили фармацевтичну композицію на основі лівокарнітину в дозах 11, 18, 25, 32, 39, 46 мг/кг, а щурам групи позитивного контролю – референтний препарат – триметазидин, у дозі 5,5 мг/кг. Із 16 по 20 день вагітності відтворено помірну гемічну гіпоксію шляхом внутрішньоочеревинного введення нітритру натрію в дозі 50 мг/кг протягом 5 діб. На 20 день вагітності проведено забір крові та забій щурів. Антигіпоксична активність фармацевтичної композиції на основі лівокарнітину встановлена за гематологічними показниками, як-от: метгемоглобін, гемоглобін, еритроцити та гематокритне число, на підставі яких визначена середньоефективна доза.

**Результати дослідження.** Встановлено виражену антигіпоксичну активність фармацевтичної композиції на основі лівокарнітину в дозі 25 мг/кг у вагітних щурів на моделі гемічної гіпоксії в разі профілактичного застосування. Водночас гематологічні показники, які характеризують кисневотransпортну функцію, майже не відрізнялися між групами тварин, які отримували препарат порівняння триметазидин в ізоелективній дозі 5,5 мг/кг та фармацевтичну композицію на основі лівокарнітину в дозі 25 мг/кг і вище. Уведення фармацевтичної композиції на основі лівокарнітину в дозі 11 і 18 мг/кг не сприяло

достатній антигіпоксичній дії, а збільшення дози в діапазоні 32–46 мг/кг не приводило до підвищення гематологічних показників, які характеризують кисневотransпортну функцію. Визначена середньоєфективна доза фармацевтичної композиції на основі лівокарнітину, яка становить 25 мг/кг.

**Висновок.** На моделі помірної гемічної гіпоксії фармацевтична композиція на основі лівокарнітину в дозі 25 мг/кг проявила виражену антигіпоксичну дію щодо впливу на гематологічні показники (метгемоглобін, гемоглобін, еритроцити й гематокритне число), значення яких свідчили про динаміку відновлення кисневотransпортної функції. У результаті дії фармацевтичної композиції на основі лівокарнітину в дозі 25 мг/кг рівень метгемоглобіну був нижчим на 40,71% порівняно з негативним контролем і не відрізнявся від показника групи референс-препарату триметазидину в дозі 5,5 мг/кг. Рівні гемоглобіну, еритроцитів і гематокритного числа у тварин, що отримували фармацевтичну композицію на основі лівокарнітину в дозі 25 мг/кг, були вищими на 30,96, 33,87 і 30,77% відповідно, порівняно із групою негативного контролю та наближались до показника групи триметазидину. Визначена середньоєфективна доза фармацевтичної композиції на основі лівокарнітину – 25 мг/кг маси тіла за антигіпоксичною активністю у вагітних інтактних щурів.

**Ключові слова:** ефективна доза, вагітність, антигіпоксична дія, фармацевтична композиція, лівокарнітин.

## 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

## Viktoriiia 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 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., Kustova S. (2024). Eksperymentalne vyznachennia efektyvnoi dozy ( $ED_{50}$ ) farmatsevychnoi kompozycji na osnovi livokarnitynu z potentsiinymy antyhipoksychnymy vlastyvostiamy [Experimental determination of the effective dose ( $ED_{50}$ ) of a pharmaceutical composition based on L-carnitine with potential antihypoxic properties]. *Fitoterapiia. Chasopys – Phytotherapy. Journal*, 1, 122–130, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2024-1-122>

## EXPERIMENTAL DETERMINATION OF THE EFFECTIVE DOSE ( $ED_{50}$ ) OF A PHARMACEUTICAL COMPOSITION BASED ON L-CARNITINE WITH POTENTIAL ANTIHYPOXIC PROPERTIES

**Actuality.** The main factor that induces the development of many negative changes in the body of the mother and fetus is chronic oxygen deficiency. Gestational hypoxic stress is a common phenomenon that occurs in diseases of the heart and respiratory system, anemia, bronchial asthma, and maternal smoking. Fetoplacental insufficiency (FPI) is also one of the pathological conditions that leads to a decrease in the supply of oxygen and nutrients to the fetus through the placenta, with a prevalence of 10% among all pregnancies. The key to an individualized approach to rational pharmacotherapy, in order to establish sufficient positive effects with minimal risks, is the establishment of an average effective dose ( $ED_{50}$ ). The use of the lowest effective dose is especially desirable when medicines are used during pregnancy, as well as for the long-term prevention of cardiovascular disease complications in individuals with cardiovascular risk that may be formed in the pregnant woman and fetus due to placental dysfunction. Therefore, it is important to establish the  $ED_{50}$  of a pharmaceutical composition (PC) based on L-carnitine in pregnant animals with a theoretically substantiated, pronounced antihypoxic effect that would affect the main pathogenic links of FPI and be safe for the fetus.

**The purpose of the study** was to determine the  $ED_{50}$  of a pharmaceutical composition based on L-carnitine for antihypoxic effect.

**Material and methods.** The study was conducted on 72 nonlinear pregnant rats aged 6 months. From the first day of gestation, daily for 15 days, rats were intragastrically administered PC based on livocarnitine at doses of 11, 18, 25, 32, 39, 46 mg/kg, and 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 for 5 days. On the 20<sup>th</sup> day of pregnancy, blood was taken and rats were slaughtered. The antihypoxic activity of PC based on L-carnitine was determined by hematological parameters: methemoglobin, hemoglobin, red blood cells and hematocrit, on the basis of which the ED<sub>50</sub> was determined.

**Research results.** A pronounced antihypoxic activity of PC based on L-carnitine at a dose of 25 mg/kg in pregnant rats in the model of hemic hypoxia was established at prophylactic use. At the same time, hematological parameters characterizing oxygen transport function did not differ between the groups of animals treated with the reference drug trimetazidine at an isoeffective dose of 5,5 mg/kg and with the L-carnitine-based PC at a dose of 25 mg/kg and above. The administration of L-carnitine-based PC at a dose of 11 mg/kg and 18 mg/kg did not have a sufficient antihypoxic effect, and increasing the dose in the range of 32–46 mg/kg did not lead to an increase in hematological parameters characterizing oxygen transport function. The ED<sub>50</sub> of PC based on L-carnitine was determined to be 25 mg/kg.

**Conclusion.** In the model of moderate hemic hypoxia, PC based on L-carnitine at a dose of 25 mg/kg showed a pronounced antihypoxic effect on hematological parameters (methemoglobin, hemoglobin, red blood cells and hematocrit), the values of which indicated the dynamics of restoration of oxygen transport function. As a result of the action of PC based on L-carnitine at a dose of 25 mg/kg, the level of methemoglobin was lower by 40,71% compared with the negative control and did not differ from the group of the reference drug trimetazidine at a dose of 5,5 mg/kg. The levels of hemoglobin, red blood cells and hematocrit in animals treated with PC based on L-carnitine at a dose of 25 mg/kg were higher by 30,96, 33,87 and 30,77%, respectively, compared to the negative control group and approached the level of the trimetazidine group. The ED<sub>50</sub> of the pharmaceutical composition based on L-carnitine – 25 mg/kg body weight – was determined for antihypoxic activity in pregnant intact rats.

**Key words:** effective dose, pregnancy, antihypoxic effect, pharmaceutical composition, L-carnitine.

**Вступ. Актуальність.** Основним чинником, що індукує розвиток багатьох негативних змін в організмі матері та плода, є хронічний дефіцит кисню. Завдяки плацентарному кровообігу плід отримує поживні речовини та кисень (Chu, 2019), потреба в якому змінюється протягом внутрішньоутробного розвитку та зростає із другого триместру вагітності. Відомо, що внутрішньоутробний рівень кисню та механізми, які його контролюють, здійснюють регуляцію плацентації (Dunwoodie, 2009).

Гестаційний гіпоксичний стрес є поширеним явищем, що виникає в разі захворювань серця та дихальної системи, анемії, бронхіальної астми, тютюнопаління матері (Jang, 2015; Siragher, 2021). Також одним із патологічних станів, що призводить до зниження надходження кисню та поживних речовин до плода через плаценту, є фетоплацентарна недостатність (далі – ФПН), поширеність якої становить 10% серед усіх вагітностей (Chu, 2019). У разі ФПН відбувається зниження матково-плацентарного кровотоку, яке ініціює каскад молекулярних ефектів, що призводять до гіпоксії, тромбозу, запалення та дисфункції ендотеліальних клітин. Наслідком ФПН можуть бути прееклампсія, гестаційна гіпертензія та затримка внутрішньоутробного розвитку, передчасні пологи та підвищений ризик спонтанного аборту в наступних вагітностях (Pels, 2020).

Сучасні дослідження описують взаємозв'язок функціональних порушень плаценти зі станом здоров'я плода, новонародженого та нащадка у віддаленому від народження періоді. Також патологічні зміни у плаценті й ускладнення вагітності (прееклампсія, передчасні пологи, затримка розвитку плода) формують до восьми разів вищий ризик серцево-судинних захворювань (далі – ССЗ) у матері в майбутньому (Holzman, 2021).

Гіпоксія матері та порушення транспорту поживних речовин до плода, унаслідок ФПН, негативно впливають на розвиток серця та неонатальну судинну функцію (Jang, 2015). Серце плода дуже чутливе до внутрішньоутробної гіпоксії, яка сприяє витонченню міокарда, що може бути наслідком зниження клітинної проліферації. Також унаслідок гіпоксії спостерігається зниження числа серцевих скорочень, через що зменшується хвилинний об'єм крові та перфузія тканин, що ще більше посилює гіпоксичний стан (Ream, 2008).

Головним в індивідуалізованому підході раціональної фармакотерапії, з метою констатації достатніх позитивних ефектів за наявності мінімальних ризиків, є встановлення середньоефективної дози (далі – ED<sub>50</sub>). Використання найнижчої ефективної дози є особливо бажаним тоді, коли лікарські препарати використовуються під час вагітності, а також для довгострокової профілактики ускладнень ССЗ в осіб із кардіоваскулярним ризиком (Dimmitt, 2017), який може сформуватися у вагітної та плода внаслідок порушень функціонування плаценти (Gallagher, 2023).

Тому важливим є встановлення ED<sub>50</sub> фармацевтичної композиції (далі – ФК) на основі лівокарнітину у вагітних тварин з теоретично обґрунтованою, вираженою антигіпоксичною дією, яка б впливала на основні патогенетичні ланки ФПН та була б безпечною для плода.

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 С.П. Кустової. Основними діючими компонентами об'єкта дослідження є лівокарнітину гідрохлорид і гліцин у співвідношенні 1:1 (Kustova, 2020).

**Мета дослідження.** Визначення  $ED_{50}$  фармацевтичної композиції на основі лівокарнітину за антигіпоксичною дією.

**Матеріали та методи дослідження.** Дослідження проведено на 72 нелінійних вагітних щурах віком 6 місяців. З першого дня вагітності, який встановлено за наявністю сперматозоїдів у вагінальних мазках, щоденно впродовж 15 діб щурам, у вигляді суспензії із Твіном-80, внутрішньошлунково вводили ФК на основі лівокарнітину, а щурам групи позитивного контролю – референтний препарат – триметазидин (таблетки, 20 мг, ТОВ «Астрафарм», Україна), який є кардіоцитопротектором, інгібітором окиснення вільних жирних кислот, проявляє антиангінальну й антигіпоксичну дію (Van de Bovenkamp, 2020). Відповідно до інструкції для медичного застосування добова доза триметазидину для людини становить 60 мг (20 мг тричі на добу). Методом Ю.Р. Риболовлева, з урахуванням коефіцієнта видової чутливості (Гладких, 2016), визначена ізоєфективна доза триметазидину для щурів – 5,5 мг/кг. Доза кожної активної субстанції ФК на основі лівокарнітину становила 11, 18, 25, 32, 39, 46 мг/кг.

Експериментальні тварини були розподілені на 9 груп по 8 щурів у кожній, з масою тіла 210–230 г. Перша група – інтактний контроль. Друга група була негативним контролем із введенням дистильованої води в об'ємі 3,2 мл, який еквівалентний об'єму суспензії, що вводилася піддослідним групам. Тваринам 3 групи вводили препарат порівняння – триметазидин в ізоєфективній дозі 5,5 мг/кг. ФК на основі лівокарнітину вводили в таких дозах: 11 мг/кг (4 група), 18 мг/кг (5 група), 25 мг/кг (6 група), 32 мг/кг (7 група), 39 мг/кг (8 група), 46 мг/кг (9 група).

Із 16 по 20 день вагітності відтворено помірну гемічну гіпоксію шляхом внутрішньоочеревинного введення нітриту натрію в дозі 50 мг/кг протягом 5 діб (Porazova, 2022).

На 20 день вагітності, через годину після моделювання гемічної гіпоксії, проведено забір крові з латеральної хвостової вени та забій щурів. Тварин виводили з експерименту з дотриманням правил евтаназії.

Рівень гемоглобіну визначено гемоглобінцианідним методом, метгемоглобіну – спектрофотометричним методом із використанням наборів ТОВ «Науково-виробниче підприємство «Філісіт-діагностика»». Гематокритне число визначали методом центрифугування в гематокритних капілярах за допомогою гематокритної центрифуги СМ-70 компанії «ELMI». Кількість еритроцитів підраховано в камері Горяєва. Еритроцитарні індекси визначені за уніфікованими формулами.

**Визначення ефективної дози.**  $ED_{50}$  фармацевтичної композиції на основі лівокарнітину визначено методом найменших квадратів з використанням пробіт-аналізу (Керімова, 2020).

Відповідність ефекту, який спостерігався в досліді, пробітам з урахуванням «робочих пробіт» для ефектів 0 та 100% визначено за таблицею М.Л. Беленького. Вагові коефіцієнти пробіт визначені за таблицею, яка розроблена Девідом Фінні.

У загальному вигляді залежність між дозами та пробітами виражається рівнянням прямої:  $Y = b_0 + b_1 X$ , де  $X$  – дози досліджуваного препарату на 1 кг маси тіла тварини,  $Y$  – пробіти,  $b_0$  та  $b_1$  – коефіцієнти регресії. Параметри цього рівняння обчислені методом найменших квадратів за формулами:

$$b_1 = \frac{\sum_{i=1}^N x_i y_i z_i x \sum_{i=1}^N z_i x \sum_{i=1}^N x_i z_i x \sum_{i=1}^N y_i z_i}{\sum_{i=1}^N z_i x \sum_{i=1}^N x_i^2 z_i - \left(\sum_{i=1}^N x_i z_i\right)^2};$$

$$b_0 = \frac{\sum_{i=1}^N y_i z_i - b_1 \left(\sum_{i=1}^N x_i z_i\right)}{\sum_{i=1}^N z_i}$$

де:  $x_i$  –  $i$ -е значення дози препарату в мг/кг маси тіла тварини;

$y_i$  –  $i$ -е значення пробіта ефекту, що відповідає визначеній дозі  $x_i$ ;

$z_i$  –  $i$ -е значення вагового коефіцієнта пробіта, що відповідає  $y_i$ ;

$N$  – кількість дослідів (доз).

Визначення  $ED_{50}$ ,  $ED_{16}$  та  $ED_{84}$  здійснювалося за формулою:

$$X = \frac{Y - b_0}{b_1},$$

де  $X$  – відповідне значення ефективної дози;

$Y$  – значення пробіта, який відповідає цій дозі;

$b_0$  та  $b_1$  – коефіцієнти рівняння лінійної регресії;

$ED_{50}$  (Effective dose) – кількість речовини, яка спричиняє визначений ефект у 50% стандартної групи піддослідних тварин протягом деякого терміну спостереження; відповідає пробіту 5;

$ED_{16}$  – кількість речовини, яка менша на одне стандартне відхилення від  $ED_{50}$  та спричиняє визначений ефект у 16% стандартної групи піддослідних тварин протягом деякого терміну спостереження; відповідає пробіту 4;

$ED_{84}$  – кількість речовини, яка більша на одне стандартне відхилення від  $ED_{50}$  та спричиняє деякий ефект у 84% стандартної групи піддослідних тварин протягом деякого терміну спостереження; відповідає пробіту 6.

В аналізі експериментальних даних для доз, які спричиняли 0 та 100% ефекти, відповідно до методики Бартлета, використано «виправлений» відсо-



ток для дози, яка не призводить до досліджуваного ефекту в жодній тварини в експериментальній групі:

$P_0 = \frac{0,25 \times 100}{n} \%$ , а для дози, яка проявляється у тварин 100% ефектом:  $P_{100} = \frac{(n-0,25) \times 100}{n} \%$ , де  $n$  – кількість тварин у групі.

Стандартну похибку  $ED_{50}$  розраховували за формулою:

$$S_{\bar{x}ED_{50}} = \frac{ED_{84} - ED_{16}}{\sqrt{2N}},$$

де  $N$  – кількість тварин у групах, використаних для дослідження доз, які перебувають у межах значень пробіт від 3,5 до 6,5 (тобто кількість тварин у всіх групах, за винятком тих, які відповідають імовірності 0 та 100%).

Стандартне відхилення  $ED_{50}$  визначено за формулою:

$$S_{ED_{50}} = \frac{ED_{84} - ED_{16}}{2}.$$

Верхню та нижню межу 95% довірчого інтервалу розраховано за формулою:

$$\Delta ED_{50} = ED_{50} \pm t S_{\bar{x}ED_{50}},$$

де  $t$  – порогове значення  $t$ -критерію Стьюдента за обраного рівня статистичної значущості 0,05 та числа ступенів свободи  $f - 1$ , де  $f$  – кількість тварин у всіх групах, за винятком тих, які відповідають імовірності 0 та 100%);

$S_{\bar{x}ED_{50}}$  – стандартна похибка середньоелективної дози.

$ED_{100}$  обчислено за формулою:

$$ED_{100} = ED_{84} + \frac{ED_{84} - ED_{50}}{2}.$$

Характер розподілу даних визначено за коефіцієнтом варіації, який обчислювали за формулою:

$$C_V = \frac{S_{ED_{50}}}{ED_{50}},$$

де  $S_{ED_{50}}$  – стандартне відхилення середньоелективної дози.

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, що використовуються для дослідницьких та інших наукових цілей» від 18 березня 1986 р. з доповненнями від 2 грудня 2005 р.; «Директиви Європейського парламенту та Ради ЄС про захист тварин, які використовуються для наукових цілей» 2010/63/ЄС від 22 вересня 2010 р.; «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених П'ятим національним конгресом з біоетики (м. Київ, 2013 р.).

Дизайн експерименту узгоджено на засіданні комісії з питань біоетики Національного фармацевтичного університету (1 листопада 2021 р., протокол № 7).

Статистичний аналіз отриманих даних проведено за допомогою пакету статистичних програм *Excel 2010* та *Statistica 10.0* з використанням критерію Данна. Отримані результати представлені у вигляді медіани, першого та третього квартилів. Відмінності між групами вважали статистично значущими за  $p < 0,05$  (Атраментова, 2007).

### Результати дослідження та їх обговорення.

В основі гемічної гіпоксії лежить зниження кисневої ємності крові, спричинене анемією або порушенням здатності гемоглобіну зв'язувати й ефективно доставляти кисень до тканин. У разі введення нітриту натрію утворюється дисфункціональна форма гемоглобіну – метгемоглобін, у якій двовалентне ( $Fe^{2+}$ ) залізо гему окислюється до тривалентного заліза ( $Fe^{3+}$ ), що унеможливує зв'язування кисню й ефективне його вивільнення до тканин організму. Рівень метгемоглобіну у крові є важливим діагностичним параметром гіпоксії (Kaewprayoorn, 2020).

Результати дослідження антигіпоксичної дії ФК на основі лівокарнітину, на моделі помірної гемічної гіпоксії, представлені в табл. 1.

Унаслідок дії помірних доз нітриту натрію в щурів спостерігається значне підвищення рівня метгемоглобіну на 192,24% порівняно з інтактним контролем (3,39 проти 1,16 г/л,  $p < 0,05$ ).

У групі тварин, які отримували ФК на основі лівокарнітину в дозі 25 мг/кг, рівень метгемоглобіну був статистично значуще нижчим на 41,57% порівняно із групою тварин, яким вводили ФК на основі лівокарнітину в дозі 11 мг/кг (2,01 проти 3,44 г/л). Рівень метгемоглобіну у тварин, яким вводили ФК на основі лівокарнітину в дозі 25 мг/кг, не відрізнявся від показника групи тварин, що отримували препарат порівняння триметазидин (2,01 проти 1,96 г/л).

Менш виражене підвищення (приблизно 73%) рівня метгемоглобіну у тварин, які отримували ФК на основі лівокарнітину в дозі 25 мг/кг і вище, порівняно із групою інтактного контролю, пояснюється активацією метгемоглобінредуктази.

В експериментальних групах спостерігаються зміни рівнів еритроцитів і гемоглобіну внаслідок гіпоксії, що зумовлено мембранодеструктивними процесами в еритроцитах і зменшенням їх кількості внаслідок гемолізу.

Значний гемоліз призводить до зменшення продукції й активності системи глутатіону, який є універсальним регулятором гомеостазу в організмі, під-

Таблиця 1

Вплив фармацевтичної композиції на основі лівокарнітину на гематологічні показники (n = 8, Me [Q<sub>1</sub>–Q<sub>3</sub>])

№	Група тварин, доза	Гемоглобін, г/л	Еритроцити, ×10 <sup>12</sup> /л	Метгемоглобін, г/л	Гематокрит, л/л	Середній об'єм еритроцита, фл	Середній вміст гемоглобіну в еритроциті, пг	Середня концентрація гемоглобіну в об'ємі еритроцитів, г/л
1	інтактний контроль	136,45 [130,75–143,98]	5,98 [5,56–6,24]	1,16 [1,11–1,23]	0,42 [0,40–0,44]	69,57 [68,31–75,57]	22,69 [22,24–24,59]	325,65 [325,37–325,99]
2	негативний контроль	85,10* [79,25–93,20]	3,75* [3,40–4,13]	3,39* [3,24–3,44]	0,26* [0,25–0,29]	71,43 [70,39–73,43]	22,98 [22,64–23,66]	321,80* [321,06–322,69]
3	триметазидин, 5,5 мг/кг	119,95 ◻ [107,88–122,88]	5,14 ◻ [4,86–5,46]	1,96 ◻ [1,69–2,15]	0,37 ◻ [0,33–0,38]	68,96 [66,94–70,43]	22,39 [21,73–22,87]	324,77 ◻ [323,94–324,94]
4	ФК на основі лівокарнітину, 11 мг/кг	88,25*^ [86,03–90,63]	3,71*^ [3,47–4,01]	3,44*^ [3,36–3,59]	0,27*^ [0,27–0,28]	74,89 [70,00–77,16]	24,14 [22,60–24,84]	322,17 *^ [321,91–322,42]
5	ФК на основі лівокарнітину, 18 мг/кг	92,20*^ [86,73–94,90]	3,79*^ [2,88–4,10]	2,86*^ [2,54–3,17]	0,29*^ [0,27–0,29]	75,56 [72,26–93,22]	24,37 [23,34–30,01]	322,59*^ [322,00–322,85]
6	ФК на основі лівокарнітину, 25 мг/кг	111,45 ◻° [107,65–113,75]	5,02 ◻° [4,74–5,27]	2,01 ◻° [1,86–2,21]	0,34 ◻° [0,33–0,35]	67,18 [66,61–69,56]	21,79 [21,56–22,52]	324,21 [323,93–324,37]
7	ФК на основі лівокарнітину, 32 мг/кг	113,05 ◻° [106,30–116,28]	5,04 ◻° [4,68–5,31]	1,97 ◻° [1,72–2,13]	0,35 ◻° [0,33–0,36]	68,25 [67,73–69,98]	22,10 [21,98–22,65]	324,32 [323,83–324,54]
8	ФК на основі лівокарнітину, 39 мг/кг	111,90 ◻° [103,33–115,00]	5,03 ◻° [4,67–5,32]	1,97 ◻° [1,70–2,26]	0,35 ◻° [0,32–0,35]	67,60 [66,21–68,42]	21,89 [21,43–22,18]	324,25 [323,60–324,46]
9	ФК на основі лівокарнітину, 46 мг/кг	112,15 ◻° [102,90–114,98]	5,04 ◻° [4,67–5,21]	2,04 ◻° [1,62–2,32]	0,35 ◻° [0,32–0,35]	67,29 [66,15–68,87]	21,82 [21,37–22,31]	324,26 [323,56–324,45]

**Примітка:** n – кількість тварин у групі, Me – медіана, Q<sub>1</sub> – перший квартиль, Q<sub>3</sub> – третій квартиль, \* – статистично значущі відмінності (p < 0,05) порівняно з інтактним контролем; ◻ – статистично значущі відмінності порівняно з негативним контролем; ^ – статистично значущі відмінності (p < 0,05) порівняно із триметазидином; ° – статистично значущі відмінності (p < 0,05) порівняно із групою тварин, які отримували ФК на основі лівокарнітину в дозі 11 мг/кг.

тримує структурну цілісність еритроцитів і захищає гемоглобін від дії окиснювачів, що забезпечує регуляцію кисневотранспортної функції (Лановенко, 2022). У тварин, які отримували ФК на основі лівокарнітину в дозі 25 мг/кг та вище, після моделювання гемічної гіпоксії, рівень еритроцитів і гемоглобіну, знижується не так суттєво, порівняно із групою негативного контролю. Можна припустити, що це зумовлено підвищенням концентрації глутатіону (Керка, 2020).

Кількість еритроцитів у тварин, яким вводили ФК на основі лівокарнітину в дозі 25 мг/кг, становила 5,02 × 10<sup>12</sup>/л, що наближається до значень препарату порівняння триметазидину – 5,14 × 10<sup>12</sup>/л, є статистично значуще вищою на 35,31% порівняно із групою тварин, які отримували ФК на основі лівокарнітину в дозі 11 мг/кг.

Встановлено, що рівень гемоглобіну у тварин, які отримували ФК на основі лівокарнітину в дозі 25 мг/кг, був вищим на 26,29% порівняно із групою тварин, яким вводили ФК на основі лівокарнітину в дозі

11 мг/кг (111,45 проти 88,25 г/л, p < 0,05) та майже не відрізнявся від групи референс-препарату триметазидину.

Гематокритне число у тварин, які отримували ФК на основі лівокарнітину в дозі 25 мг/кг, було статистично значуще вищим на 25,93% порівняно із групою тварин, яким вводили ФК на основі лівокарнітину в дозі 11 мг/кг (0,34 проти 0,27 л/л). Статистично значущих відмінностей показників гематокриту між групами тварин, які отримували триметазидин і ФК на основі лівокарнітину в дозі 25 мг/кг і вище, не виявлено.

У результаті проведеного аналізу показників середнього об'єму еритроцита та середнього вмісту гемоглобіну в еритроциті серед усіх груп не встановлено статистично значущих відмінностей (табл. 1). Водночас між групами тварин, які отримували препарат порівняння триметазидин у дозі 5,5 мг/кг та ФК на основі лівокарнітину в дозах 25, 32, 39 і 46 мг/кг, статистично значущих відмінностей у гематологічних показниках не виявлено.

Вищенаведені результати гематологічного дослідження з оцінки антигіпоксичних властивостей ФК на основі лівокарнітину, у різних дозах, дають можливість визначити  $ED_{50}$  (табл. 2, 3).

Таблиця 2  
Значення доз і рівня активності фармацевтичної композиції на основі лівокарнітину,  $n = 8$

Доза, мг/кг	Кількість тварин, які проявили вірогідний антигіпоксичний ефект		Рівень ефекту у пробітах (Y)	Ваговий коефіцієнт пробіт (Z)
	абсолютна частота, n	відносна частота, %		
11	0	0,00	3,13	1,20
18	2	25,00	4,33	4,10
25	5	62,50	5,32	4,70
32	6	75,00	5,67	4,10
39	7	87,50	6,15	2,90
46	8	100,00	6,87	1,20

Примітка: n – кількість тварин у кожній групі.

Таблиця 3  
Результати розрахунків для визначення ефективної дози фармацевтичної композиції на основі лівокарнітину

Показник	Значення
Кількість тварин для розрахунку стандартної похибки, n	32
Коефіцієнт регресії $b_1$	0,09
Коефіцієнт регресії $b_0$	2,66
Виправлений відсоток $P_{0^2}$ , %	3,13
Виправлений відсоток $P_{100^2}$ , %	96,88
$ED_{50^2}$ мг/кг	24,86
$ED_{16^2}$ мг/кг	14,23
$ED_{84^2}$ мг/кг	35,50
$ED_{100^2}$ мг/кг	40,82
Стандартна похибка $ED_{50}$ ( $S_{ED_{50}}$ ), мг/кг	2,65
95% довірчий інтервал $ED_{50}$ , мг/кг	19,44–30,29
Стандартне відхилення ( $SE_{ED_{50}}$ ), мг/кг	10,64
Коефіцієнт варіації $C_v$ , %	42,78

На підставі залежності антигіпоксичної активності ФК на основі лівокарнітину від використаної дози, методом найменших квадратів із використанням пробіт-аналізу, було розраховано показник  $ED_{50}$  за гематологічними параметрами у вагітних щурів, які були піддані помірній гемічній гіпоксії.  $ED_{50}$  ФК на основі лівокарнітину щурів становить  $24,86 \pm 2,65$  мкг/кг маси тіла (95% довірчий інтервал 19,44–30,29 мкг/кг). Характеристична крива «доза – ефект» ФК на основі лівокарнітину наведена на рис. 1.

Також визначена кількість ФК на основі лівокарнітину, що спричиняє визначений ефект у 100% (з урахуванням

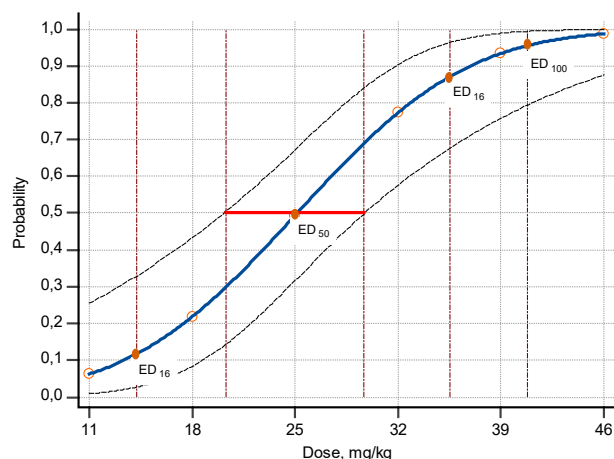


Рис. 1. Характеристична крива «доза – ефект» фармацевтичної композиції на основі лівокарнітину

«виправлених» відсотків) стандартної групи піддослідних тварин протягом деякого терміну спостереження –  $ED_{100^2}$ , яка становить 40,82 мкг/кг. Оскільки кінцеві точки («хвости») кривої нормального розподілу асимптотичні, наближаючись до осі абсцис, ніколи її не досягають, то теоретично не може існувати доз (а також відповідним їх пробіт), які спричиняють ефекти 0 і 100%. У такому разі під час проведеного аналізу експериментальних даних для доз, які спричиняли 0 та 100% ефекти, використано «виправлений» відсоток за Бартлетом. Виправлений відсоток для дози, яка не призводить до досліджуваного ефекту в жодній тварини в експериментальній групі, становить 3,13%, а для дози, яка проявляється у тварин стовідсотковим ефектом, становить 96,88%.

Коефіцієнт варіації становить 42,78%, що свідчить про вільний розподіл даних.

Отже, на моделі помірної гемічної гіпоксії у вагітних щурів уведення ФК на основі лівокарнітину в дозі 11 та 18 мг/кг не сприяє достатній антигіпоксичній дії, а збільшення дози в діапазоні 32–46 мг/кг не призводить до підвищення гематологічних показників, які характеризують киснево-транспортну функцію. Також визначена  $ED_{50}$  ФК на основі лівокарнітину, яка становить 25 мг/кг.

Витоки ССЗ можуть формуватися в період вагітності. Тому особливості перебігу вагітності є важливими для розуміння чинників і причин розвитку захворювань у майбутньому. Анемія досить часто трапляється у вагітних, що негативно впливає на їхнє здоров'я та здоров'я плода, який розвивається в умовах гіпоксії.

Унаслідок гіпоксії у вагітних щурів можуть виникати гіперкальцієурія та метаболічний ацидоз, який і провокує вивільнення кальцію з кісток, формує підґрунтя остеопоротичних змін, цукрового

діабету, нефролітазу та прееклампсії; також характерне зменшення маси тіла внаслідок зниження споживання їжі (Yang, 2013; Chu, 2019).

Отримані результати свідчать про позитивну динаміку подальшого відновлення рівня еритроцитів.

Отже, профілактичне застосування ФК на основі лівокарнітину в ЕД<sub>50</sub> (25 мг/кг) проявило виражену антигіпоксичну активність у вагітних щурів, на моделі гемічної гіпоксії. Водночас гематологічні показники, які характеризують кисневотранспортну функцію, майже не відрізнялися між групами тварин, які отримували препарат порівняння триметазидин в ізофективній дозі 5,5 мг/кг та ФК на основі лівокарнітину в дозі 25 мг/кг і вище.

## Висновки.

**1. На моделі помірної гемічної гіпоксії ФК на основі лівокарнітину в дозі 25 мкг/кг проявила виражену антигіпоксичну дію щодо впливу на гематологічні показники (метгемоглобін, гемоглобін, еритроцити та гематокритне число), значення яких свідчили про динаміку відновлення кисневотранспортної функції.**

**2. У результаті дії ФК на основі лівокарнітину в дозі 25 мкг/кг рівень метгемоглобіну був нижчим на 40,71% порівняно з негативним контролем і не відрізнявся від показника групи референс-препарату триметазидину в дозі 5,5 мг/кг. Рівні гемоглобіну, еритроцитів і гематокритного числа у тварин, що отримували ФК на основі лівокарнітину в дозі 25 мкг/кг, були вищими на 30,96, 33,87 і 30,77% відповідно, порівняно із групою негативного контролю та наближались до показника групи триметазидину.**

**3. Визначена ЕД<sub>50</sub> фармацевтичної композиції на основі лівокарнітину – 25 мкг/кг маси тіла за антигіпоксичною активністю у вагітних інтактних щурів.**

**4. Установлену ЕД<sub>50</sub> фармацевтичної композиції на основі лівокарнітину доцільно використовувати для подальших фармакологічних досліджень, щодо обґрунтування застосування з метою профілактики розвитку негативних наслідків фетоплацентарної недостатності в нащадків у післянатальному періоді, спричинених внутрішньоутробною гіпоксією.**

## ЛІТЕРАТУРА

- Атраментова Л. О., Утевська О. М. Статистичні методи в біології : підручник. Х. : ХНУ імені В. Н. Каразіна, 2007. 288 с.
- Change of genes in calcium transport channels caused by hypoxic stress in the placenta, duodenum, and kidney of pregnant rats / H. Yang et al. *Biology of reproduction*. 2013. V. 88 (2). P. 30. DOI: 10.1095/biolreprod.112.103705.
- Determination of Methemoglobin in Hemoglobin Submicron Particles Using NMR Relaxometry / W. Kaewprayoon et al. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020. V. 21 (23). P. 8978. DOI: 10.3390/ijms21238978.
- Dimmitt S., Stampfer H., Martin J.H. When less is more – efficacy with less toxicity at the ED50. *British journal of clinical pharmacology*. 2017. V. 83 (7). P. 1365–1368. DOI: 10.1111/bcp.13281.
- Dunwoodie S.L. The role of hypoxia in development of the Mammalian embryo. *Developmental cell*. 2009. V. 17 (6). P. 755–773. DOI: 10.1016/j.devcel.2009.11.008.
- Early fetal hypoxia leads to growth restriction and myocardial thinning / M. Ream et al. *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology*. 2008. V. 295 (2). P. R583–95. DOI: 10.1152/ajpregu.00771.2007.
- Early-onset fetal growth restriction: a systematic review on mortality and morbidity / A. Pels et al. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2020. V. 99 (2). P. 153–166. DOI: 10.1111/aogs.13702.
- 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.
- 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.
- Indicators of Bioelectrical Activity of the Rat Heart After Prenatal Hypoxia and Pharmacological Correction / O. Popazova et al. *Innovative Biosystems and Bioengineering*. 2023. Vol. 6, № № 3–4. P. 148–160. DOI: 10.20535/ibb.2022.6.3-4.268504.
- Jang E.A., Longo L.D., Goyal R. Antenatal maternal hypoxia: criterion for fetal growth restriction in rodents. *Frontiers in physiology*. 2015. V. 6. P. 176. DOI: 10.3389/fphys.2015.00176.
- Керімова Г. Ф., Рибак В. А. Експериментальне визначення ефективної дози (ЕД50) сухих екстрактів листя та кореневищ *Iris Hungarica* з потенційними анаболічними властивостями. *Фітотерапія. Часопис*. 2020. № 3. С. 33–39. DOI: 10.33617/2522-9680-2020-3-33.
- Лановенко І. І., Гащук Г. П. Реактивність і взаємодія глутатіону еритроцитів і кисневотранспортної функції крові при гемічній гіпоксії гемолітичного генезу. *Доповіді Національної академії наук України*. 2022. № 4. С. 106–114. DOI: 10.15407/dopovidi2022.04.106.
- Maternal risk of hypertension 7–15 years after pregnancy: clues from the placenta / C. Holzman et al. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2021. V. 128 (5). P. 827–836. DOI: 10.1111/1471-0528.16498.
- 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.
- Placental pathology reports: A qualitative study in a US university hospital setting on perceived clinical utility and areas for improvement / K. Gallagher et al. *PLoS One*. 2023. V. 18 (6). P. e0286294. DOI: 10.1371/journal.pone.0286294.
- Preventive Role of L-Carnitine and Balanced Diet in Alzheimer's Disease / A. Kepka et al. *Nutrients*. 2020. V. 12 (7). P. 1987. DOI: 10.3390/nu12071987.
- Siragher E., Sferruzzi-Perri A.N. Placental hypoxia: What have we learnt from small animal models? *Placenta*. 2021 V. 113. P. 29–47. DOI: 10.1016/j.placenta.2021.03.018.



The Placental Transcriptome in Late Gestational Hypoxia Resulting in Murine Intrauterine Growth Restriction Parallels Increased Risk of Adult Cardiometabolic Disease / A. Chu et al. *Scientific reports*. 2019. V. 9 (1). P. 1243. DOI: 10.1038/s41598-018-37627-y.

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.

## REFERENCES

- Atramentova, L. O. & Utevska, O. M. (2007). *Statystychni metody v biologii : pidruchnyk [Statistical methods in biology: a textbook]*. Kharkiv: V.N. Karazin Kharkiv National University; 288 p [in Ukrainian].
- Yang, H., An, B. S., Choi, K. C., & Jeung, E. B. (2013). Change of genes in calcium transport channels caused by hypoxic stress in the placenta, duodenum, and kidney of pregnant rats. *Biology of reproduction*, 88(2), 30. DOI:10.1095/biolreprod.112.103705.
- Kaewprayoon, W., Suwannasom, N., Kloypan, C., Steffen, A., Xiong, Y., Schellenberger, E., Pruß, A., Georgieva, R., & Bäumler, H. (2020). Determination of Methemoglobin in Hemoglobin Submicron Particles Using NMR Relaxometry. *International journal of molecular sciences*, 21(23), 8978. DOI: 10.3390/ijms21238978.
- Dimmitt, S., Stampfer, H., & Martin, J. H. (2017). When less is more - efficacy with less toxicity at the ED<sub>50</sub>. *British journal of clinical pharmacology*, 83(7), 1365–1368. DOI: 10.1111/bcp.13281.
- Dunwoodie S. L. (2009). The role of hypoxia in development of the Mammalian embryo. *Developmental cell*, 17(6), 755–773. DOI: 10.1016/j.devcel.2009.11.008.
- Ream, M., Ray, A. M., Chandra, R., & Chikaraishi, D. M. (2008). Early fetal hypoxia leads to growth restriction and myocardial thinning. *American journal of physiology, integrative and comparative physiology*, 295(2), R583–R595. DOI: 10.1152/ajpregu.00771.2007.
- Pels, A., Beune, I. M., van Wassenaer-Leemhuis, A. G., Limpens, J., & Ganzevoort, W. (2020). Early-onset fetal growth restriction: A systematic review on mortality and morbidity. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*, 99(2), 153–166. DOI: 10.1111/aogs.13702.
- 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.
- 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*, 9(3). DOI: 10.14739/2409-2932.2016.3.77934.
- Popazova, O., Belenichev, I., Abramov, A., Bukhtiyarova, N., Chereszniuk, 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.
- Jang, E. A., Longo, L. D., & Goyal, R. (2015). Antenatal maternal hypoxia: criterion for fetal growth restriction in rodents. *Frontiers in physiology*, 6, 176. DOI: 10.3389/fphys.2015.00176.
- Kerimova, G. F. & Rybak, V. A. (2020). Experimental determination of the effective dose (ED<sub>50</sub>) values of *Iris Hungarica* leaf and rhizome dry extracts with potential anabolic properties. *Phytotherapy. Journal*, 3, 33–39. DOI: 10.33617/2522-9680-2020-3-33.
- Lanovenko, I.I. & Gaschuk, A.P. (2022). Reactivity and interaction of glutathione of erythrocytes and oxygen blood transport function in haemic hypoxia of hemolytic genesis. *Dopov. Nac. akad. nauk Ukr*; 4, 106–114. DOI: 10.15407/dopovidi2022.04.106.
- Holzman, C. B., Senagore, P., Xu, J., Dunietz, G. L., Strutz, K. L., Tian, Y., Bullen, B. L., Eagle, M., & Catov, J. M. (2021). Maternal risk of hypertension 7–15 years after pregnancy: clues from the placenta. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*, 128(5), 827–836. DOI: 10.1111/1471-0528.16498.
- 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. Retrieved from <https://base.uipv.org/searchINV/search.php?action=viewdetails&IdClaim=270645&chapter=description> [in Ukrainian].
- Gallagher, K., Aruma, J. C., Oji-Mmuo, C. N., Pauli, J. M., Curtin, W. M., Goldstein, J. A., Stuckey, H. L., & Gernand, A. D. (2023). Placental pathology reports: A qualitative study in a US university hospital setting on perceived clinical utility and areas for improvement. *PLoS one*, 18(6), e0286294. DOI:10.1371/journal.pone.0286294.
- Kepka, A., Ochocinska, A., Borzym-Kluczyk, M., Skorupa, E., Stasiewicz-Jarocka, B., Chojnowska, S., & Waszkiewicz, N. (2020). Preventive Role of L-Carnitine and Balanced Diet in Alzheimer's Disease. *Nutrients*, 12(7), 1987. DOI: 10.3390/nu12071987.
- Siragher, E., & Sferruzzi-Perri, A. N. (2021). Placental hypoxia: What have we learnt from small animal models?. *Placenta*, 113, 29–47. DOI: 10.1016/j.placenta.2021.03.018.
- Chu, A., Casero, D., Thamocharan, S., Wadehra, M., Cosi, A., & Devaskar, S. U. (2019). The Placental Transcriptome in Late Gestational Hypoxia Resulting in Murine Intrauterine Growth Restriction Parallels Increased Risk of Adult Cardiometabolic Disease. *Scientific reports*, 9(1), 1243. DOI: 10.1038/s41598-018-37627-y.
- 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.

Стаття надійшла до редакції 29.11.2023

Стаття прийнята до друку 23.01.2024

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

**Внесок авторів:**

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

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

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

**Електронна адреса для листування з авторами:**

[chronos2000.org@gmail.com](mailto:chronos2000.org@gmail.com)