



УДК 615.2:615.322:618.36-008.9:616-092.9

DOI <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2023.1.13912>

СКРИНІНГОВІ ДОСЛІДЖЕННЯ АНТИГІПОКСИЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ КОМПОЗИЦІЇ НА ОСНОВІ ЛІВОКАРНІТИНУ ДЛЯ КОРЕКЦІЇ НАСЛІДКІВ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

І. В. Волохов^{1,2}, В. А. Рибак², Л. Ю. Сергієнко¹, С. П. Кустова¹,
Т. В. Матвеєва¹, Т. В. Бондаренко¹, М. О. Бойко¹

Державна установа «Інститут проблем ендокринної патології
ім. В. Я. Данилевського Національної академії медичних наук України»¹, Харків
Національний фармацевтичний університет², Харків
chronos2000.org@gmail.com

ІНФОРМАЦІЯ

Надійшла до редакції / Received:
07.12.2022

Після доопрацювання / Revised:
20.01.2023

Прийнято до друку / Accepted:
30.01.2023

Ключові слова:

гіпоксія;
фетоплацентарна недостатність;
антигіпоксанти;
фармацевтична композиція;
лівокарнітин.

АНОТАЦІЯ

Мета. Встановити антигіпоксичні властивості фармацевтичної композиції на основі лівокарнітину.

Матеріали та методи. Дослідження антигіпоксичних властивостей фармацевтичної композиції на основі лівокарнітину проведено на двох експериментальних моделях гострої гіпоксії, відтворених на нелінійних мишах-самцях (*Mus musculus*). Щоденно впродовж 15 діб та за годину до проведення тестів із визначення антигіпоксичної дії тваринам вводили фармацевтичну композицію на основі лівокарнітину, а мишам групи позитивного контролю – референтний препарат – мексикор. Ефективність дії фармацевтичної композиції на основі лівокарнітину на експериментальних моделях гіпоксії визначено за показниками: коефіцієнт антигіпоксичної активності, середня тривалість життя тварин та відносна антигіпоксична активність.

Результати й обговорення. Встановлено, що фармацевтична композиція на основі лівокарнітину в дозі 25 мг/кг на моделі гострої нормобаричної гіпоксії з гіперкапнією проявляє найбільшу антигіпоксичну активність, яка становить – 31 %, що відповідає активності препарату порівняння мексикор у дозі 16 мг/кг. На моделі гострої гемічної гіпоксії визначено більш виражену антигіпоксичну активність фармацевтичної композиції на основі лівокарнітину у дозі 25 мг/кг, яка становить 41 % та є дещо вищою порівняно із мексикором у дозі 16 мг/кг.

Висновки. Визначено, що фармацевтична композиція на основі лівокарнітину у дозі 25 мг/кг при внутрішньошлунковому введенні мишам проявляє найбільш виражену антигіпоксичну дію на моделі гострої гемічної гіпоксії, порівняно із референтним препаратом мексикор у дозі 16 мг/кг (41 % проти 33 %). Профілактичне введення фармацевтичної композиції на основі лівокарнітину у дозі 25 мг/кг підвищує стійкість тварин до гіпоксичних станів. Встановлено виражену антигіпоксичну активність фармацевтичної композиції на основі лівокарнітину на моделі гострої гемічної гіпоксії, що зумовлює перспективність подальших фармакологічних досліджень для застосування в медичній практиці з метою профілактики наслідків фетоплацентарної недостатності.

Вступ. Проблема фетоплацентарної недостатності (ФПН), в основі якої лежать порушення компенсаторно-приспосувальних механізмів, є актуальною, що пов'язано з негативним впливом ФПН на плід та численними ускладненнями пологів, високою перинатальною смертністю та появою багатьох розладів у дітей у післянатальному періоді. ФПН є клінічним синдромом, що виникає внаслідок порушень інвазії трофобласта, недостатнього ремоделювання плацентарних судин та змін матково-плацентарного кровотоку [1]. ФПН ускладнює перебіг вагітності у кожної третьої жінки, зумовлює виникнення гіпоксії, окисного стресу, метаболічної дисфункції та дефіциту поживних речовин і, як наслідок, формування синдрому затримки внутрішньоутробного розвитку плода [2].

Основним чинником, що індукує розвиток негативних змін в організмі плода, є хронічний дефіцит кисню при ФПН. Гіпоксія є патологічним станом, при якому спостерігається зменшення впродовж короткого або тривалого періоду вмісту кисню у тканинах, необхідного для підтримки функціонування організму матері та плода. Загальна частота виявлених випадків гіпоксії значно відрізняється в європейських країнах і коливається від 0,06 до 2,8 % [3]; також гіпоксія є причиною 23 % неонатальних смертей у всьому світі [4].

Причинами виникнення пренатальних гіпоксичних станів у плодів можуть бути деякі порушення в організмі матері: зниження маткового кровообігу, морфофункціональні зміни плаценти, підвищений периферійний опір у мікроваскулярному руслі плаценти, знижений кровотік в артерії пуповини, анемія, захворювання серця, легень і нирок [5]. Також недостатнє фізіологічне ремоделювання спіральних артерій ендометрію, які доставляють збагачену киснем кров до плода, негативно впливає на плацентарну гемодинаміку, а зниження оксигенації плода може бути результатом аномального розвитку ворсинок хоріона, що спричиняє ФПН і загрожує нормальному розвитку плода [6].

При внутрішньоутробній гіпоксії плід зазнає оксидативного стресу, порушується функціонування вегетативної нервової системи, відбуваються морфологічні зміни серця та кровоносних судин, що може спричинити у майбутньому розвиток артеріальної гіпертензії, ішемічної хвороби серця, серцевої недостатності, метаболічного синдрому, хронічних захворювань нирок, репродуктивних порушень [7, 8].

Тому для вирішення вищезазначеної проблеми створена фармацевтична композиція (ФК) на основі лівокарнітину з теоретично обґрунтованими, вираженими антигіпоксичними та антиоксидантними властивостями, яка б впливала на основні ланки патогенезу гіпоксії, зумовленої 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 С. П. Кустової. Основними діючими компонентами об'єкта дослідження є лівокарнітину гідрохлорид та гліцин [9].

Мета роботи – встановити антигіпоксичні властивості фармацевтичної композиції на основі лівокарнітину.

Матеріали і методи. Дослідження антигіпоксичних властивостей ФК на основі лівокарнітину проведено на 3-місячних нелінійних мишах-самцях (*Mus musculus*) з масою тіла 18–20 г на моделях гострої нормобаричної гіпоксії з гіперкапнією (40 тварин) та гострої гемічної гіпоксії (50 тварин).

Щоденно впродовж 15 діб та за годину до проведення тестів з визначення антигіпоксичної дії мишам внутрішньошлунково, у вигляді суспензії з Твіном-80, вводили ФК на основі лівокарнітину, а мишам групи позитивного контролю – референтний препарат – мексикор (капсули 100 мг етилметилгідроксипіридину сукцинат, ПрАТ «Технолог», Україна), який займає провідне місце в терапії гіпоксичних станів та застосовується у кардіометаболічній терапії ішемічної хвороби серця, оскільки підвищує енергопродукувальну функцію мітохондрій, проявляє антиоксидантні, цитопротекторні та антиішемічні властивості [10, 11].

Експериментальні тварини були поділені на 5 груп. При моделюванні гострої нормобаричної гіпоксії з гіперкапнією кожна група тварин складалася з 8 мишей, а при дослідженні гострої гемічної гіпоксії у кожній групі використано 10 тварин. Тваринам 1 групи (негативний контроль) вводили дистильовану воду в об'ємі 0,3 мл, який еквівалентний об'єму суспензії, що вводилася піддослідним групам. Тваринам групи 2 вводили препарат порівняння – мексикор в ізоєфективній дозі 16 мг/кг, яка була визначена з урахуванням коефіцієнта видової чутливості [12]. Відповідно до інструкції для медичного застосування добова доза мексикору для людини складає 300 мг (100 мг 3 рази на добу), при цьому разова доза не повинна перевищувати 200 мг. В експериментальних дослідженнях мексикор застосували профілактично, тому обрана максимальна разова доза для людини – 200 мг, що при перерахунку дози для мишей становить 16 мг/кг. Тваринам 3-ї, 4-ї та 5-ї груп вводили ФК на основі лівокарнітину в дозах 15 мг/кг, 25 мг/кг, 35 мг/кг, відповідно.

Згідно з методичними рекомендаціями [13] щодо експериментального моделювання гострої нормобаричної гіпоксії з гіперкапнією, мишей розміщували у скляні герметичні камери об'ємом 0,2 л та реєстрували тривалість їх життя до першого агонального вдиху.

Експериментальне моделювання гострої гемічної гіпоксії відбувалося шляхом підшкірного введення тваринам розчину натрію нітриту в летальній дозі 200 мг/кг маси тіла [14].

Фармакологічні дослідження біологічно активних речовин
Pharmacological researches of biologically active substances

Усі тварини знаходилися на стандартному раціоні харчування з вільним доступом до води відповідно до рекомендацій [15]. Дослідження проведено з дотриманням: «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідницьких та інших наукових цілей» від 18.03.1986 р. з доповненнями 02.12.2005 р.; «Директиви Європейського парламенту та Ради ЄС про захист тварин, які використовуються для наукових цілей» 2010/63/ЄС від 22.09.2010 р.; «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених П'ятим національним конгресом з біоетики (Київ, 2013). Дизайн експерименту узгоджено на засіданні комісії з питань біоетики Національного фармацевтичного університету (01.11.2021 р., протокол № 7).

Ефективність дії ФК на основі лівокарнітину на експериментальних моделях гіпоксії визначено за такими показниками: середня тривалість життя тварин, коефіцієнт антигіпоксичної активності та відносна антигіпоксична активність, значення яких порівнювались з групами негативного контролю та препарату порівняння. Зазначені показники та визначені за формулами:

$$КАА = \frac{T_d}{T_k}; ВАА = \frac{T_d - T_k}{T_k} \times 100,$$

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

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

КАА – коефіцієнт антигіпоксичної активності, ум. од.;

ВАА – відносна антигіпоксична активність, ум. од.

Статистичний аналіз отриманих даних проведено за допомогою пакета статистичних програм Excel 2010 та Statistica 10.0 з використанням критерію Данна. Отримані результати представлені у вигляді медіани, першого й третього квантилів. Відмінності між групами вважали статистично значущими при $p < 0,05$ [16].

Результати й обговорення. Першим етапом нашої роботи було дослідження антигіпоксичної активності ФК на основі лівокарнітину на моделі гострої нормобаричної гіпоксії з гіперкапнією, результати якого представлені в таблиці 1.

Гостра нормобарична гіпоксія виникає внаслідок зниження парціального тиску кисню в повітрі, що поглинається в умовах нормального атмосферного тиску при тривалому перебуванні в приміщеннях, які погано вентилуються, в результаті чого відбувається артеріальна гіпоксемія (зниження парціального тиску кисню в артеріальній крові), що викликає компенсаторну гіпервентиляцію легень та гіперкапнію (підвищення парціального тиску вуглекислого газу, що призводить до розширення судин головного мозку і міокарда та зниження спорідненості гемоглобіну до кисню); при цьому формується газовий ацидоз [17].

Вищезазначені зміни в організмі тварин впливають на показники виживання тварин за умов гіпоксемії та

Таблиця 1

Вплив ФК на основі лівокарнітину на показники виживання та антигіпоксичного захисту в мишей на моделі гострої нормобаричної гіпоксії з гіперкапнією (n = 8, Me [Q₁-Q₃])

№ з/п	Група тварин, доза	Тривалість життя, хв	Коефіцієнт антигіпоксичної активності, ум. од.	Відносна антигіпоксична активність, %
1	Негативний контроль	18,18 [17,89–18,66]	–	–
2	Мексикор, 16 мг/кг	24,33 * [24,00–25,52]	1,32 [1,31–1,43]	31,95 [30,87–43,25]
3	ФК на основі лівокарнітину, 15 мг/кг	19,71 ^ [19,31–21,11]	1,09 ^ [1,0–51,13]	8,55 ^ [5,42–12,71]
4	ФК на основі лівокарнітину, 25 мг/кг	24,16 * ° [23,84–24,37]	1,32 ° [1,30–1,35]	31,56 ° [29,97–34,91]
5	ФК на основі лівокарнітину, 35 мг/кг	24,22 * ° [23,48–24,65]	1,30 ° [1,28–1,35]	29,67 ° [28,17–35,03]

Примітки: n – кількість тварин у групі; ум. од. – умовні одиниці; Me – медіана; Q₁ – перший квантиль; Q₃ – третій квантиль; * – статистично значущі відмінності порівняно з негативним контролем; ^ – статистично значущі відмінності порівняно з мексикором; ° – статистично значущі відмінності порівняно з групою тварин, які отримували ФК на основі лівокарнітину у дозі 15 мг/кг.

гіперкапнії. За даними таблиці 1, у групі тварин, які отримували ФК на основі лівокарнітину у дозі 25 мг/кг і 35 мг/кг, коефіцієнт антигіпоксичної активності на 21,10 % і 19,26 % був статистично значуще вищим порівняно із групою тварин, яким вводили ФК у дозі 15 мг/кг (1,32 ум. од. та 1,30 ум. од. проти 1,09 ум. од., $p < 0,05$). Водночас не виявлено статистично значущих відмінностей показників виживання та антигіпоксичного захисту між групами тварин, які отримували ФК на основі лівокарнітину у дозі 25 мг/кг і 35 мг/кг.

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

При оцінці середньої тривалості життя за умов гострої нормобаричної гіпоксії з гіперкапнією встановлено, що вона є статистично значуще вищою на 32 % у групах тварин, які отримували ФК на основі лівокарнітину у дозі 25 мг/кг і 35 мг/кг порівняно з групою негативного контролю (24,16 хв і 24,22 хв проти 18,18 хв, $p < 0,05$) та не відрізняється від показника групи препарату порівняння, яка становить 24,33 хв.

Наступним етапом наших досліджень є вивчення антигіпоксичної дії на моделі гострої гемічної гіпоксії, результати якого представлені в таблиці 2.

В основі гострої гемічної гіпоксії лежить зниження кисневої ємності крові, викликане анемією або порушенням здатності гемоглобіну зв'язувати та транспортувати кисень до тканин. При введенні нітриту натрію збільшується рівень метгемоглобіну, який не здатний транспортувати кисень до тканин; також виникає метаболічний ацидоз, що є результатом накопичення молочної кислоти у тканинах [18].

Як свідчать дані, представлені в таблиці 2, коефіцієнт антигіпоксичного захисту у групах тварин, які отримували ФК на основі лівокарнітину в дозі 25 мг/кг і 35 мг/кг на 31,77 % був статистично значуще вищим, ніж у групі тварин, яким вводили ФК на основі лівокарнітину у дозі 15 мг/кг (1,41 ум. од. проти 1,07 ум. од., $p < 0,05$).

Водночас між групами тварин, які отримували препарат порівняння мексикор у дозі 16 мг/кг та ФК на основі лівокарнітину у дозі 25 мг/кг і 35 мг/кг, статистично значущих відмінностей у показниках виживання та антигіпоксичного захисту не виявлено.

Найбільшу антигіпоксичну дію зареєстровано у групі, що отримувала ФК на основі лівокарнітину у дозі 25 мг/кг – 41,35 % проти 7,09 % у групі тварин, яким вводили ФК на основі лівокарнітину у дозі 15 мг/кг. Також показник відносної антигіпоксичної активності в групах тварин, яким вводили ФК на основі лівокарнітину у дозі 25 мг/кг і 35 мг/кг, був дещо вищим порівняно з групою референс-препарату мексикор у

Таблиця 2

Вплив ФК на основі лівокарнітину на показники виживання та антигіпоксичного захисту в мишей на моделі гострої гемічної гіпоксії (n = 10, Me [Q₁-Q₃])

№ з/п	Група тварин, доза	Тривалість життя, хв	Кількість загиблих тварин/кількість тварин, що вижили, n	Коефіцієнт антигіпоксичної активності, ум. од.	Відносна антигіпоксична активність, %
1	Негативний контроль	27,76 [27,16–28,54]	10/0	–	–
2	Мексикор, 16 мг/кг	37,42 * [36,86–37,89]	8/2	1,34 [1,30–1,41]	33,74 [29,62–41,17]
3	ФК на основі лівокарнітину, 15 мг/кг	30,11 ^ [28,95–31,18]	10/0	1,07 ^ [1,05–1,13]	7,09 ^ [5,49–13,15]
4	ФК на основі лівокарнітину, 25 мг/кг	38,22 *° [37,62–40,06]	8/2	1,41 ° [1,37–1,45]	41,35 ° [36,85–44,80]
5	ФК на основі лівокарнітину, 35 мг/кг	38,78 *° [37,89–39,68]	8/2	1,41 ° [1,40–1,44]	40,87 ° [39,97–43,76]

Примітка: n – кількість тварин у групі; ум. од. – умовні одиниці; Me – медіана; Q₁ – перший квантиль; Q₃ – третій квантиль; * – статистично значущі відмінності порівняно з негативним контролем; ^ – статистично значущі відмінності порівняно з мексикором; ° – статистично значущі відмінності порівняно з групою тварин, які отримували ФК на основі лівокарнітину у дозі 15 мг/кг.

дозі 16 мг/кг (41,35 % та 40,87 % проти 33,74 %, що не є статистично значущим). Статистично значущих відмінностей у показниках виживання та антигіпоксичного захисту між групами тварин, яким вводили ФК на основі лівокарнітину у дозі 25 мг/кг і 35 мг/кг, не виявлено.

Встановлено, що середня тривалість життя за умов гострої гемічної гіпоксії є статистично значуще вищою на 37 % у групах тварин, які отримували ФК на основі лівокарнітину у дозі 25 мг/кг і 35 мг/кг порівняно з групою негативного контролю (38,22 хв і 38,78 хв проти 27,76 хв, $p < 0,05$) та дещо перевищує показник групи референс-препарату мексикор – 37,42 хв, але це підвищення не є статистично значущим.

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

Отже, на двох експериментальних моделях гіпоксії введення ФК на основі лівокарнітину у дозі 16 мг/кг не сприяє достатній антигіпоксичній дії, а збільшення дози до 35 мг/кг не призводить до підвищення показників антигіпоксичного захисту.

Відомо, що під час патологічної гіпоксії обмежена доступність кисню знижує окисне фосфорилування, що призводить до нездатності ресинтезувати АТФ і фосфокреатин. В цих умовах мембранний АТФ-

залежний Na^+/K^+ насос сприяє надходженню Na^+ , Ca^{++} і води в клітину і таким чином відбувається цитотоксичний набряк [19]; також характерне надмірне утворення активних форм кисню, що порушує метаболічні реакції [20].

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

Висновки. 1. Встановлено, що ФК на основі лівокарнітину у дозі 25 мг/кг на моделі гострої нормобаричної гіпоксії з гіперкапнією проявляє найбільшу антигіпоксичну активність – 31,56 %, що майже відповідає активності препарату порівняння мексикору у дозі 16 мг/кг – 31,95 %.

2. На моделі гострої гемічної гіпоксії визначено більш виражену антигіпоксичну активність ФК на основі лівокарнітину у дозі 25 мг/кг, яка склала 41,35 %, що на 7,61 % вище, ніж при застосуванні препарату порівняння мексикор – 33,74 % у дозі 16 мг/кг.

3. Встановлена виражена антигіпоксична активність ФК на основі лівокарнітину на моделі гострої гемічної гіпоксії зумовлює перспективність подальших фармакологічних досліджень для застосування в медичній практиці, з метою профілактики розвитку негативних наслідків ФПН в нащадків у післянатальному періоді, викликаних пренатальною гіпоксією.

Конфлікт інтересів. Конфлікт інтересів відсутній.

Conflict of interest: authors have no conflict of interest to declare.

THE SCREENING RESEARCH OF ANTIHYPOXIC PROPERTIES OF THE PHARMACEUTICAL COMPOSITION BASED ON L-CARNITINE FOR CORRECTION OF FETOPLACENTAL INSUFFICIENCY

I. V. Volokhov^{1,2}, V. A. Rybak², L. Yu. Sergienko¹, S. P. Kustova¹, T. V. Matvieieva¹, T. V. Bondarenko¹, M. O. Boiko¹

State Institution "V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of National Academy of Medical Sciences of Ukraine¹, Kharkiv

National University of Pharmacy², Kharkiv

chronos2000.org@gmail.com

The aim of the work. To determine antihypoxic properties of pharmaceutical composition (PhC) based on L-carnitine.

Materials and Methods. The researching of antihypoxic properties of the PhC based on L-carnitine has been fulfilled on two experimental models of acute hypoxia which were applied in non-line mice males (*Mus musculus*). The PhC has been introduced to animals during 15 days, daily and one hour before tests for detection of antihypoxic activity to be carried out; the reference drug – Mexikor® – has been introduced to mice of positive control group.

Results and Discussion. It has been determined the L-carnitine based PhC in a dose of 25 mg/kg was demonstrated the highest antihypoxic activity on the model of acute normobaric hypoxia with hypocapnia. Its activity was 31 % which corresponded to the drug of comparison Mexikor® in a dose of 16 mg/kg. More expressed antihypoxic activity of PhC based on L-carnitine in a dose of 25 mg/kg has been detected on the model of acute hemic hypoxia. This efficiency was 41 % and was a little over comparing with Mexikor® in a dose of 16 mg/kg.

Conclusions. It has been determined, L-carnitine based PhC in a dose of 25 mg/kg administrated intragastrically has demonstrated more expressed antihypoxic activity on the model of acute hemic hypoxia comparing with reference drug Mexicor® in a dose of 16 mg/kg (41 % vs 33 %). The prophylactic administration of PhC based on L-carnitine in a dose of 25 mg/kg has increased resistance of animals to hypoxic conditions. The expressed antihypoxic activity of PhC based on L-carnitine has been determined on the acute hemic hypoxia model which confirmed the perspective of further pharmacological investigations for using in medicine with the aim to prevent the consequences associated with fetoplacental insufficiency.

Key words: hypoxia; fetoplacental insufficiency; antihypoxants; pharmaceutical composition; L-carnitine.

Перелік бібліографічних посилань

1. Hart B., Morgan E., Alejandro E. U. Nutrient sensor signaling pathways and cellular stress in fetal growth restriction. *Journal of Molecular Endocrinology*. 2019. Vol. 62 (2). P. R155–R165.
2. Concentrations of endothelial nitric oxide synthase, angiotensin-converting enzyme, vascular endothelial growth factor and placental growth factor in maternal blood and maternal metabolic status in pregnancy complicated by hypertensive disorders / A. Zawiejska et al. *Journal of Human Hypertension*. 2014. Vol. 28 (11). P. 670–676.
3. Prenatal Hypoxia and Placental Oxidative Stress: Insights from Animal Models to Clinical Evidences / S. Silvestro et al. *Antioxidants (Basel)*. 2020. Vol. 9 (5). P. 414.
4. Perinatal hypoxia as a risk factor for psychopathology later in life: the role of dopamine and neurotrophins / I. Giannopoulou et al. *Hormones (Athens)*. 2018. Vol. 17 (1). P. 25–32.
5. Sex-dependent effect of perinatal hypoxia on cardiac tolerance to oxygen deprivation in adults / B. Ostadal et al. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*. 2021. Vol. 99 (1). P. 1–8.
6. Lyall F., Robson S. C., Bulmer J. N. Spiral artery remodeling and trophoblast invasion in preeclampsia and fetal growth restriction relationship to clinical outcome. *Hypertension*. 2013. Vol. 62 (6). P. 1046–1054.
7. Prenatal hypoxia affects foetal cardiovascular regulatory mechanisms in a sex- and circadian-dependent manner: A review. H. Sutovska, Babarikova K, Zeman M, Molcan L. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022. Vol. 23 (5). P. 2885.
8. Pathophysiological implications of hypoxia in human diseases. P. S. Chen, W. T. Chiu, P. L. Hsu et al. *Journal of Biomedical Science*. 2020. Vol. 27 (1). P. 63.
9. 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.
10. Zhuravlyova L. V., Lopina N. A. Is there any point in cardiometabolic therapy in the treatment of patients with coronary artery disease and type 2 diabetes mellitus? (literature review). *Problems of Endocrine Pathology*. 2016. Vol. 58 (4). P. 105–120.
11. Патогенетичне обґрунтування застосування метаболічної терапії у пацієнтів з хронічною ішемічною хворобою серця / Є. Х. Заремба та ін. *Ліки України*. 2018. № 7 (223). С. 46–50.
12. 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.
13. Експериментальне вивчення нових адаптогенних засобів : методичні рекомендації / Л. В. Яковлева та ін.; Державний фармакологічний центр МОЗ України. К., 2009. 38 с.
14. Крижна С. І., Березнякова А. І. Спосіб фармакокорекції гемічної гіпоксії : пат. 106738 Україна. № a201110255 ; заявл. 22.08.2011 ; опубл. 10.10.2014, Бюл. № 19. 5 с.
15. *Guide for the Care and Use of Laboratory Animals : Eighth Edition*. National Research Council. Washington, DC: National Academies Press, 2011. 246 p.
16. Атраментова Л. О., Утевська О. М. Статистичні методи в біології : підручник. Х. : ХНУ імені В. Н. Каразіна, 2007. 288 с.
17. Salyha N., Oliynyk I. Hypoxia modeling techniques: A review. *Heliyon*. 2023. Vol. 9 (2). P. e13238. URL: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e13238>. (Date of access: 16.01.2023).
18. Khatun F., Aizu Y., Nishidate I. Transcutaneous monitoring of hemoglobin derivatives during methemoglobinemia in rats using spectral diffuse reflectance. *Journal of Biomedical Optics*. 2021. Vol. 26 (3). P. 033708.
19. Maltepe E., Saugstad O. Oxygen in health and disease: Regulation of oxygen homeostasis-clinical implications. *Pediatric Research*. 2009. Vol. 65 (3). P. 261–268.
20. Маньковська І. М., Серебровська Т. В. Мітохондрії як мішень інтервальної гіпоксії. *Фізіологічний журнал*. 2014. Т. 60, № 6. С. 75–87.

References

1. Hart B, Morgan E, Alejandro EU. Nutrient sensor signaling pathways and cellular stress in fetal growth restriction. *J Mol Endocrinol*. 2019;62(2): R155-65. DOI:10.1530/JME-18-0059

2. Zawiejska A, Wender-Ozegowska E, Iciek R, Brazert J. Concentrations of endothelial nitric oxide synthase, angiotensin-converting enzyme, vascular endothelial growth factor and placental growth factor in maternal blood and maternal metabolic status in pregnancy complicated by hypertensive disorders. *J Hum Hypertens.* 2014;28(11): 670-6. DOI:10.1038/jhh.2014.42
3. Silvestro S, Calcaterra V, Pelizzo G, Bramanti P, Mazzon E. Prenatal hypoxia and placental oxidative stress: Insights from animal models to clinical evidences. *Antioxidants (Basel).* 2020;9(5): 414. DOI: 10.3390/antiox9050414
4. Giannopoulou I, Pagida MA, Briana DD, Panayotacopoulou MT. Perinatal hypoxia as a risk factor for psychopathology later in life: the role of dopamine and neurotrophins. *Hormones (Athens).* 2018;17(1): 25-32. DOI:10.1007/s42000-018-0007-7
5. Ostadal B, Ostadalova I, Szarszoi O. Sex-dependent effect of perinatal hypoxia on cardiac tolerance to oxygen deprivation in adults. *Can J Physiol Pharmacol.* 2021;99(1): 1-8. DOI:10.1139/cjpp-2020-0310
6. Lyall F, Robson SC, Bulmer JN. Spiral artery remodeling and trophoblast invasion in preeclampsia and fetal growth restriction: relationship to clinical outcome. *Hypertension.* 2013;62(6): 1046-54. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01892
7. Sutovska H, Babarikova K, Zeman M, Molcan L. Prenatal hypoxia affects foetal cardiovascular regulatory mechanisms in a sex- and circadian-dependent manner: A Review. *International Journal of Molecular Sciences.* 2022;23(5): 2885. DOI: 10.3390/ijms23052885.
8. Chen PS, Chiu WT, Hsu PL. Pathophysiological implications of hypoxia in human diseases. *J Biomed Sci.* 2020;27(1): 63. DOI: 10.1186/s12929-020-00658-7.
9. Kustova SP, Karachentsev Yul, Serhiienko LYu. Utility model patent (143851). [Pharmaceutical composition in the form of sublingual tablets for the prevention of negative effects on the hormonal status of pregnant women of various etiologies] (u2020021113); Application 30.03.2020; Publ. 10.08.2020, Bull. (15). 6 p. Ukrainian
10. Zhuravlyova LV, Lopina NA. Is there any point in cardiometabolic therapy in the treatment of patients with coronary artery disease and type 2 diabetes mellitus? (literature review). *Problems of Endocrine Pathology.* 2016;58(4): 105-20. DOI:10.21856/j-PEP.2016.4.13
11. Zaremba EH, Karplyak VM, Virna MM. Pathogenetic substantiation of metabolic treatment for patients with ischemic heart disease. *Medicine of Ukraine.* 2018;7(223):46-50. DOI: 10.37987/1997-9894.2018.7(223).199778.
12. Hladkykh FV, Stepaniuk NH. Experimental substantiation of effectively administration of vinboron for analgesic activity increase of ibuprofen. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice.* 2016;3(22): 41-8. DOI: 10.14739/2409-2932.2016.3.77934
13. Yakovlieva LV, Mishchenko OYa, Larianovska YuB, Koshova OYu, Hrashchenkova SA. [Experimental study of new adaptogenic means: methodical recommendations]; State Pharmacological Center of the Ministry of Health of Ukraine. Kyiv; 2009. Ukrainian
14. Kryzhna SYu, Bereznikova AI. Utility model patent (106738). [The method of pharmacocorrection of hemich hypoxia] (a201110255); Application 22.08.2011; Publ. 10.10.2014, Bull. (19). 5 p. Ukrainian
15. *Guide for the Care and Use of Laboratory Animals:* 8th edition. National Research Council (US). Washington (DC): National Academies Press; 2011. 246 p. DOI:10.17226/12910.
16. Atramentova LO, Utevska OM. [Statistical methods in biology: a textbook]. Kharkiv: V.N. Karazin Kharkiv National University; 2007. 288 p. Ukrainian
17. Salyha N, Oliynyk I. Hypoxia modeling techniques: A review. *Heliyon.* 2023;9(2):e13238. DOI: 10.1016/j.heliyon.2023.e13238. URL: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e13238>. (Date of access: 16.01.2023).
18. Khatun F, Aizu Y, Nishidate I. Transcutaneous monitoring of hemoglobin derivatives during methemoglobinemia in rats using spectral diffuse reflectance. *J Biomed Opt.* 2021;26(3):033708. DOI: 10.1117/1.JBO.26.3.033708.
19. Maltepe E, Saugstad O. Oxygen in health and disease: Regulation of oxygen homeostasis-clinical implications. *Pediatr Res.* 2009;65(3): 261-8. DOI:10.1203/PDR.0b013e3181818f83f
20. Mankovska IM, Serebrovska T.V. Mitochondria as a target of intermittent hypoxia. *Fiziologichnyi Zhurnal.* 2014;60(6): 75-87. DOI: 10.15407/fz60.06.075. Ukrainian

Відомості про авторів

Волохов І. В. – молодший науковий співробітник відділу патоморфології та генетики ендокринних захворювань, ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України», Харків, Україна; аспірант кафедри нормальної та патологічної фізіології, Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна. E-mail: chronos2000.org@gmail.com, ORCID <https://orcid.org/0000-0001-6138-5889>.

Рибак В. А. – д. біол. наук, професор кафедри нормальної та патологічної фізіології, Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна. E-mail: viktoriarybak2@gmail.com, ORCID <https://orcid.org/0000-0001-7649-4287>.

Сергієнко Л. Ю. – д. мед. наук, професор, провідний науковий співробітник відділу патоморфології та генетики ендокринних захворювань, ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України», Харків, Україна. E-mail: iper_pathohistology@ukr.net, ORCID <https://orcid.org/0000-0002-1474-222X>.

Кустова С. П. – канд. фармац. наук, старший науковий співробітник, завідувачка сектору технології лікарських форм лабораторії аналітичних та фізико-хімічних досліджень, ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України», Харків, Україна. E-mail: avotsvet@gmail.com, ORCID <https://orcid.org/0000-0003-0964-5318>.

Матвеева Т. В. – молодший науковий співробітник сектору технології лікарських форм лабораторії аналітичних та фізико-хімічних досліджень, ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України», Харків, Україна. E-mail: matveevav13@gmail.com, ORCID <https://orcid.org/0009-0001-7919-9176>.

Бондаренко Т. В. – старший науковий співробітник відділу патоморфології та генетики ендокринних захворювань, ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України», Харків, Україна. E-mail: schevkina2015@ukr.net, ORCID <https://orcid.org/0009-0001-9548-7928>.

Бойко М. О. – канд. фармацевт. наук, старший науковий співробітник сектору технології лікарських форм лабораторії аналітичних та фізико-хімічних досліджень, ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України», Харків, Україна. E-mail: bma.november@gmail.com, ORCID <https://orcid.org/0000-0001-5252-3418>.

Information about the authors

Volokhov I. V. – Junior Researcher of the Department of Pathomorphology and Genetics of Endocrine Diseases, V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of National Academy of Medical Science of Ukraine, Kharkiv, Ukraine; PhD-student, Department of Physiology and Pathological Physiology, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine. E-mail: chronos2000.org@gmail.com, ORCID <https://orcid.org/0000-0001-6138-5889>.

Rybak V. A. – DSc (Biology), Professor of the Department of Physiology and Pathological Physiology, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine. E-mail: viktorarybak2@gmail.com, ORCID <https://orcid.org/0000-0001-7649-4287>.

Sergienko L. Yu. – DSc (Medicine), Professor, Leading Researcher of the Department of Pathomorphology and Genetics of Endocrine Diseases, V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of National Academy of Medical Science of Ukraine, Kharkiv, Ukraine. E-mail: ipep_pathohistology@ukr.net, ORCID <https://orcid.org/0000-0002-1474-222X>.

Kustova S. P. – PhD (Pharmacy), Senior Researcher, Head of the Pharmaceutical form Technology Sector of the Analytical and Physicochemical Research Laboratory, V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of National Academy of Medical Science of Ukraine, Kharkiv, Ukraine. E-mail: avotsvet@gmail.com, ORCID <https://orcid.org/0000-0003-0964-5318>.

Matvieieva T. V. – Junior Researcher of the Pharmaceutical form Technology Sector of the Analytical and Physicochemical Research Laboratory, V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of National Academy of Medical Science of Ukraine, Kharkiv, Ukraine. E-mail: matveevav13@gmail.com, ORCID <https://orcid.org/0009-0001-7919-9176>.

Bondarenko T. V. – Senior Researcher of the Department of Pathomorphology and Genetics of Endocrine Diseases, V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of National Academy of Medical Science of Ukraine, Kharkiv, Ukraine; E-mail: schevkina2015@ukr.net, ORCID <https://orcid.org/0009-0001-9548-7928>.

Boiko M. O. – Candidate of Pharmaceutical Sciences, Senior Researcher of the Pharmaceutical form Technology Sector of the Analytical and Physicochemical Research Laboratory, V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of National Academy of Medical Science of Ukraine, Kharkiv, Ukraine. E-mail: bma.november@gmail.com, ORCID <https://orcid.org/0000-0001-5252-3418>.