

©І. В. Волохов^{1,2} <https://orcid.org/0000-0001-6138-5889>

©В. А. Рибак² <https://orcid.org/0000-0001-7649-4287>

©Л. Ю. Сергієнко¹ <https://orcid.org/0000-0002-1474-222X>

©С. С. Соколова¹ <https://orcid.org/0000-0001-7084-0011>

©С. П. Кустова¹ <https://orcid.org/0000-0003-0964-5318>

©М. О. Бойко¹ <https://orcid.org/0000-0001-5252-3418>

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

²Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ КОМПОЗИЦІЇ НА ОСНОВІ ЛІВОКАРНІТИНУ НА СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ ВАГІТНИХ ЩУРІВ ПРИ ПАСИВНОМУ КУРІННІ

РЕЗЮМЕ. Неприятливим чинником навколишнього середовища є пасивне куріння, яке сприяє ризику виникнення тиреоїдної патології серед вагітних.

Мета – оцінити гістологічну будову щитоподібної залози та забезпечення тиреоїдними гормонами організму вагітних щурів під впливом фармацевтичної композиції на основі лівокарнітину на тлі моделювання пасивного куріння.

Матеріал і методи. Дослідження проведено на 40 нелінійних вагітних щурах 6-місячного віку, складовими якого є такі експериментальні етапи: спаровування тварин, встановлення першого дня вагітності, моделювання пасивного куріння та введення досліджуваних речовин (препарат порівняння кардонат, фармацевтична композиція на основі лівокарнітину) піддослідним групам під час вагітності, автопсія вагітних щурів на 20 день гестації з подальшою оцінкою гістоструктури щитоподібної залози та визначенням рівня тиреоїдних гормонів у сироватці крові.

Результати. Вплив пасивного куріння під час вагітності проявляється негативними змінами у гістоструктурі щитоподібної залози: збільшенням розмірів фолікулів, сплющеною формою тиреоцитів фолікулярного епітелію, вираженням міжчасточкових прошарків сполучної тканини, підвищеною повнокровністю судин мікроциркуляторного русла, зменшенням обсягу інтрафолікулярного епітелію. Також унаслідок впливу пасивного куріння під час вагітності спостерігається підвищення рівня тиреоїдних гормонів у сироватці крові. Застосування фармацевтичної композиції на основі лівокарнітину у вагітних щурів на тлі моделювання пасивного куріння знижує рівень тиреоїдних гормонів та зменшує морфологічні ознаки структурних порушень щитоподібної залози, які були виявлені у щурів групи пасивного куріння.

Висновки. Встановлено структурно-функціональні особливості щитоподібної залози у вагітних щурів при моделюванні пасивного куріння, які характеризуються гістологічними ознаками помірного зниження здатності паренхіми органа до репаративних процесів та утворення нових фолікулів з одночасним зростанням тиреоїдних гормонів у сироватці крові. Застосування фармацевтичної композиції на основі лівокарнітину в дозі 25 мг/кг при моделюванні пасивного куріння під час вагітності сприяє збереженню нормальної гістоструктури щитоподібної залози та запобігає надмірному підвищенню тиреоїдних гормонів за умов дії продуктів згорання сигарет.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: пасивне куріння; вагітність; фармацевтична композиція; лівокарнітин; щитоподібна залоза.

Вступ. Дисфункції щитоподібної залози під час вагітності займають друге місце серед ендокринних порушень після гестаційного діабету [1]. Поширеність патологій щитоподібної залози у вагітних жінок варіює залежно від країни, генетичних факторів, стану здоров'я матері та рівня забезпечення її організму йодом, селеном і залізом [2]. Повідомляється, що явна дисфункція щитоподібної залози виникає у 2–3 % вагітних, субклінічна дисфункція – у 10 %, водночас автоімунні захворювання трапляються ще частіше, хоча часто залишаються не діагностованими [3, 4].

Нормальне функціонування щитоподібної залози під час вагітності є критично важливим для

матері та плода. Вагітність супроводжується фізіологічними змінами, зокрема естроген-індукованим підвищенням рівня тироксина зв'язувального глобуліну, стимуляцією тиреоцитів хоріонічним гонадотропіном, збільшенням транспорту йоду до плода, що забезпечує його потребу в тироксині до 18–20 тижня гестації [5, 6].

Відомо, що одним із факторів ризику функціональних порушень щитоподібної залози є куріння, зокрема пасивне [7–9]. Сигаретний дим містить близько 7000 сполук [10], з яких щонайменше 200 є деструкторами ендокринної системи [11]. Компоненти тютюнового диму, такі як тіоціанат і 2,3-гідроксипіридин, пригнічують транспорт

йодидів до щитоподібної залози та органіфікацію йоду в тиреоцитах, а також порушують процеси синтезу тироксину та дейодизації [12–14].

Дисфункція щитоподібної залози пов'язана з ризиком виникнення несприятливих наслідків для матері та плода [3]. Повідомляється, що гіпотиреоз може призводити до гестаційної гіпертензії, пре-еклампсії, гестаційного діабету [1, 15], респіраторного дистрес-синдрому [16]; перинатальної гіпоксичної енцефалопатії, а також до затримки внутрішньоутробного розвитку, низької ваги плода при його народженні та передчасних пологів у матері [17, 18]. Гіперфункціональні стани щитоподібної залози вагітних також можуть бути залучені до етіопатогенезу гестаційної гіпертензії, пре-еклампсії, гестозу, серцевої недостатності у матерів [3, 5, 16], а також сприяти підвищенню рівнів тиреоїдних гормонів у плода із можливістю прискореного дозрівання кісток, краніосиностозу, дифузного зоба [19], порушення серцевого ритму [20], внутрішньоутробної та перинатальної смертності [17].

Проте інформація в науковій літературі про вплив пасивного куріння на гістоструктуру та гормональну активність щитоподібної залози вагітних залишається обмеженою до цього часу.

З урахуванням вищевикладеного, доцільним є дослідження структурно-функціональних змін щитоподібної залози вагітних щурів, які під час гестації зазнали дії пасивного куріння та визначення впливу на ці зміни фармацевтичної композиції (ФК) на основі лівокарнітину, що дозволить обґрунтувати можливість її застосування у вагітних при гіпоксемічних станах, асоційованих із плацентарною недостатністю, яка викликана пасивним курінням, для профілактики порушень тиреоїдної системи як у матері, так і в її плода.

Мета – оцінити гістологічну будову щитоподібної залози та забезпечення тиреоїдними гормонами організму вагітних щурів під впливом фармацевтичної композиції на основі лівокарнітину на тлі моделювання пасивного куріння.

Матеріал і методи дослідження. До експериментального дослідження залучені 40 нелінійних вагітних щурів 6-місячного віку, які мали вихідну масу тіла 210–230 г та були поділені на 4 групи по 10 тварин у кожній після встановлення першого дня гестації за наявністю сперматозоїдів у вагінальних мазках внаслідок спаровування із самцями віком 7 місяців. Об'єктом дослідження є ФК на основі лівокарнітину для вивчення фармакологічних ефектів щодо тиреоїдної системи вагітних щурів за умов моделювання пасивного куріння [21].

Перша група щурів представляла інтактний контроль, а друга група була негативним контролем та отримувала дистильовану воду в об'ємі

3,2 мл. Щурам третьої групи вводили препарат порівняння кардонат в ізоєфективній дозі 68 мг/кг. Тварини четвертої групи отримували ФК на основі лівокарнітину в ефективній дозі 25 мг/кг, яка була встановлена у попередніх дослідженнях.

З першого дня вагітності щоденно протягом 20 днів, у вигляді суспензії з Твіном-80, внутрішньошлунково вводили ФК на основі лівокарнітину, а щурам групи позитивного контролю – препарат порівняння кардонат (капсули, 251 мг, СУІП ТОВ «Сперко Україна»). Відомо, що кардонат є препаратом метаболічної дії, одним із ефективних регуляторів окислювальних процесів в умовах порушеного метаболізму і гіпоксії, який застосовується в акушерсько-гінекологічній практиці при комплексній терапії гестозів у вагітних, фетоплацентарної недостатності та затримки внутрішньоутробного розвитку плода [22, 23]. З урахуванням коефіцієнта видової чутливості методом Риболовлева Ю. Р. визначена ізоєфективна доза кардонату для щурів, яка становить 68 мг/кг.

Моделювання пасивного куріння проводили з 1 по 20 день вагітності. Щурів 2, 3 та 4 груп щоденно піддавали дії пасивного куріння протягом часу тління однієї сигарети (8–10 хвилин). Дослід проводили в окремій експериментальній кімнаті, де тварин розміщували в прозорій камері розміром 95×80×65 см, а спалювання сигарет проводилося в металевій коробці з отворами, які спрямовані на цю камеру. Використовували сигарети комерційного бренду (0,5 мг нікотину, 6 мг смоли), які вважаються сигаретами середньої міцності [24, 25].

На 20 день вагітності тварин виводили з експерименту шляхом декапітації під ефірним наркозом з дотриманням правил евтаназії для подальшого вивчення гістоструктури щитоподібної залози та визначення рівня тиреоїдних гормонів у сироватці крові.

Протягом усього експерименту 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). Кожну вагітну самицю утримували в окремій клітці впродовж усієї гестації. Дослідження проведено з дотриманням: «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідницьких та інших наукових цілей» від 18.03.1986 р. з доповненнями 02.12.2005 р.; «Директиви Європейського парламенту та Ради ЄС про захист тварин, які використовуються для наукових цілей» 2010/63/ЄС від 22.09.2010 р.; «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених П'ятим національним конгресом з біоетики (Київ, 2013).

Виготовлення гістологічних препаратів здійснювали за стандартними методами. Мікропре-

парати забарвлювали гематоксиліном-еозином та аналізували на світловому мікроскопі «Primo Star» (Zeiss, Німеччина).

Установлення рівня тиреоїдних гормонів проведено методом імуноферментного аналізу з використанням наборів реагентів для кількісного визначення концентрацій на мікропланшетному імуноферментному аналізаторі «Stat Fax 3200» (Awareness Technology, Inc., США).

Статистичний аналіз отриманих даних здійснювали за допомогою пакета статистичних програм Excel 2010 та програми Statistica 13.0. Нормальність розподілу даних (відповідність закону Гаусса) визначено за допомогою критерію Шапіро-Уїлка. Оскільки показники в піддослідних групах характеризуються вільним розподілом даних, застосовували непараметричний критерій Данна для встановлення статистичної значущості відмінностей між групами. Отримані результати представлені у вигляді медіани, першого та третього квартилів. Відмінності між групами вважали статистично значущими за $p < 0,05$ [26].

Результати. При вивченні мікроструктури щитоподібної залози вагітних щурів *контрольної групи* з'ясовано, що орган має дрібночасточкову будову та характерний розподіл на центральну та периферичну зони. При цьому великі фолікули розташовані на периферії, а центральну частину займають фолікули середнього та малого розмірів. В одній частці містяться фолікули з різною секреторною активністю. У всіх тварин цієї групи паренхіма залози представлена сформованими фолікулами, які мають овально-круглясту, а іноді видовжену або неправильну форму. Стінки фолікулів утворені тиреоцитами кубічної і циліндричної форми, в більшості випадків однакової висоти в одному фолікулі, за рахунок чого внутрішні

межі порожнини фолікулів чітко окреслені. Колоїд достатньо щільної структури та має рожеве забарвлення; проте спостерігаються осередки з вакуолізованим колоїдом світло-рожевого кольору. Ядра тиреоцитів мають круглу форму, світлі; подекуди трапляються темні ядра сплющеної форми, які розташовуються переважно в центрі клітин або знаходяться ближче до її зовнішньої мембрани (рис. 1).

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

У щитоподібній залозі тварин, які зазнавали впливу *пасивного куріння* (група негативного контролю) протягом вагітності, при гістологічному дослідженні встановлена значно більш виражена візуальна мономорфність розміру фолікулів, порівняно з інтактним контролем. Фолікули переважно збільшених розмірів; тиреоцити, що їх вистеляють, мають дещо нижчу висоту. Відзначається дещо посилена оксифілія колоїду. Втім, сам колоїд демонструє дуже виразну вакуолізацію в значній кількості фолікулів. Водночас у поодиноких фолікулах не спостерігається колоїду. Міжчасточкові прошарки сполучної тканини в багатьох полях зору набувають більш виразного характеру, у порівнянні з інтактною групою. Візуалізується підвищена повнокровність судин мікроциркуляторного русла часточок органа (рис. 2). Осередки інтрафолікулярного епітелію спостерігаються рідше, ніж у контрольній групі.

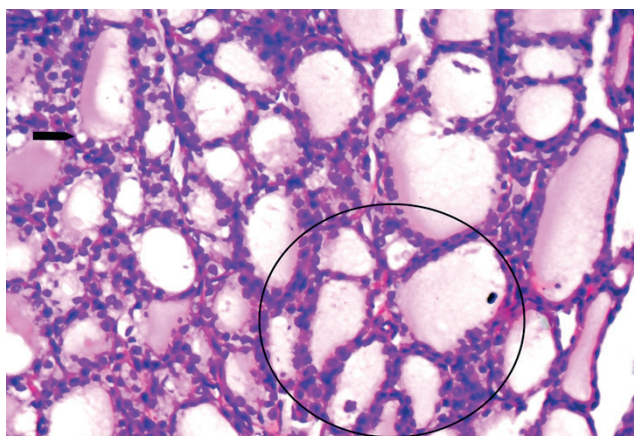


Рис. 1. Щитоподібна залоза інтактної самиці на 20 день гестації. Тиреоїдні фолікули помірно гетерогенні за розміром (овал), вогнищева вакуолізація тиреоцитів (стрілка). Забарвлення гематоксиліном-еозином, збільшення $\times 250$.

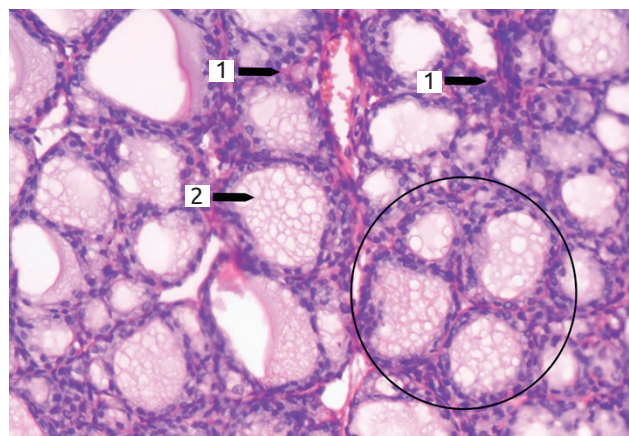


Рис. 2. Щитоподібна залоза самиці на 20 день гестації, у якій відтворено модель пасивного куріння. Збільшення мономорфності фолікулів (овал), підвищення ступеня повнокровності капілярної мережі (1) та вакуолізації колоїду (2). Забарвлення гематоксиліном-еозином, збільшення $\times 250$.

Усі вищезазначені зміни щитоподібної залози щурів групи негативного контролю можуть бути морфологічним обґрунтуванням помірного зниження здатності до репаративних процесів та утворення нових фолікулів.

Щитоподібна залоза вагітних тварин, які на тлі пасивного куріння отримували препарат порівняння *кардонат*, при гістологічному дослідженні демонструє ряд певних позитивних змін. Паренхіма органа характеризується виразною гетерогенністю фолікулів. Переважають фолікули невеликих розмірів, а середні й великі трапляються рідше, навіть на периферії залози. Мікрофолікули в основному мають звичайну структуру. Іноді спостерігається інтрафолікулярне вrostання тиреоцитів. Подекуди відмічаються осередки інтерфолікулярного епітелію. Слід зазначити, що в інтерфолікулярному епітелії мають місце дрібні поодинокі осередки недиференційованого та структурно неорганізованого епітелію. Певна кількість тиреоцитів в середніх та великих фолікулах має сплюснену форму. Подекуди можна бачити порушення цілісності базальної мембрани фолікулів. Просвіти більшості фолікулів є оптично порожніми. У деяких фолікулах спостерігається достатньо щільний яскраво-рожевий колоїд (застійний тип колоїду). Також характерні дрібні осередки розростання сполучної тканини з ділянками, які демонструють повнокров'я мікроциркуляторного русла (рис. 3).

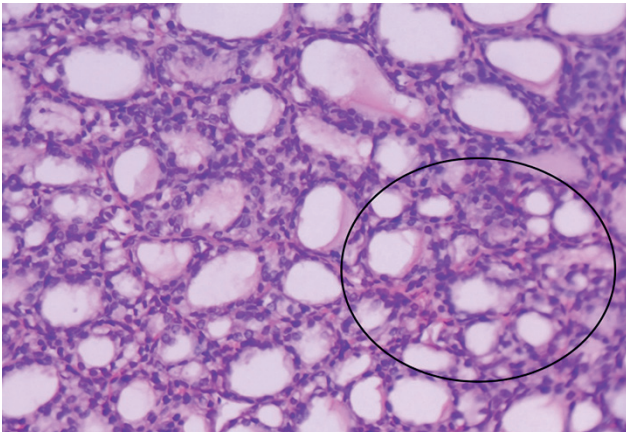


Рис. 3. Щитоподібна залоза самиці на 20 день гестації, яка за умов моделювання пасивного куріння отримувала кардонат. Морфофункціональний стан тиреоцитів та гетерогенність розміру фолікулів (овал) наближені до норми. Забарвлення гематоксиліном-еозином, збільшення $\times 250$.

Отже, у щурів цієї групи спостерігається позитивний вплив препарату порівняння кардонат на гістоструктуру щитоподібної залози за умов моделювання пасивного куріння.

При мікроскопічному дослідженні щитоподібної залози тварин, які на тлі пасивного куріння протягом вагітності отримували *ФК на основі лі-*

вокарнітину, відмічається помітне покращення гістоморфологічної структури органа.

Установлено, що паренхіма органа у цієї групи тварин має достатньо виражену гетерогенність фолікулів із домінуванням фолікулів середнього та подекуди великого розміру. Біля стінок фолікулів розташовані тиреоцити кубічної форми. Внутрішні межі фолікулів чітко окреслені. Ядра тиреоцитів фолікулярного епітелію переважно забарвлені в базofilний колір, хоча подекуди інтенсивність забарвлення менша. Фолікули прилягають достатньо щільно один до одного. У їх просвітах візуалізується колоїд, що представлений помірно в'язкою рідиною світло-рожевого кольору з осередками резорбції. Однак, часто спостерігаються ділянки, представлені фолікулами з оптично пустими просвітами або з достатньо вираженою резорбцією, що свідчить про певний баланс функціональної активності залози. Іноді простежується інтрафолікулярне вrostання тиреоцитів. Також характерне формування значної кількості мікрофолікулів та наявність достатньої кількості осередків інтерфолікулярного епітелію без патологічних змін (рис. 4).

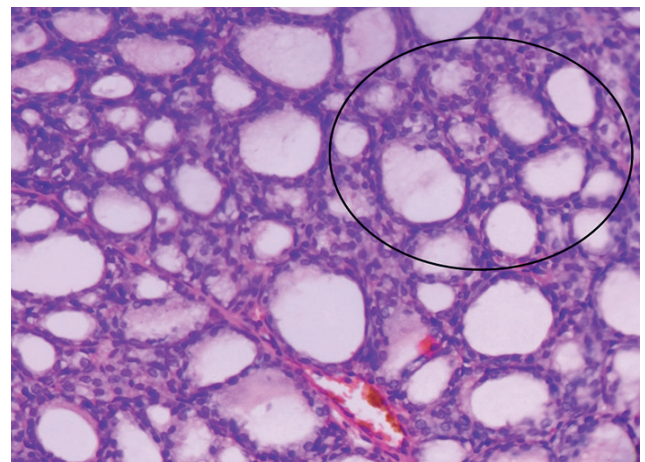


Рис. 4. Щитоподібна залоза самиці на 20 день гестації, яка при моделюванні пасивного куріння отримувала *ФК* на основі лівокарнітину. Виразена гетерогенність фолікулів (овал), значна кількість інтерфолікулярного епітелію та мікрофолікулів, зниження вакуолізації та ознак згущення колоїду. Забарвлення гематоксиліном-еозином, збільшення $\times 250$.

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

Вищенаведені особливості мікропрепаратів щитоподібної залози вагітних щурів, яким при моделюванні пасивного куріння вводили *ФК* на основі лівокарнітину, свідчать про значне покращення

морфофункціональної структури органа, порівняно з групою негативного контролю.

Одночасно були досліджені рівні тиреоїдних гормонів на 20 день вагітності в інтактних та піддослідних матерів з відтвореною моделлю пасивного куріння (табл. 1).

Необхідно зазначити, що в усіх експеримен-

тальних тварин до вагітності були досліджені рівні тиреоїдних гормонів, значення яких статистично значуще не відрізнялися між групами. Аналіз рівня тиреоїдних гормонів у вагітних щурів показує високі концентрації тиреоїдних гормонів та співвідношення загального трийодтироніну до загального тироксину при пасивному курінні.

Таблиця 1. Концентрація тиреоїдних гормонів у інтактних та піддослідних вагітних щурів на 20 день гестації (Me [Q1-Q3]; n=10)

Група тварин, доза	Трийодтиронін загальний, нмоль/л	Тироксин загальний, нмоль/л	Тироксин вільний, пмоль/л	Співвідношення T_3 заг./ T_4 заг., ум. од. $\times 10^2$
Інтактний контроль	2,15 [1,93–2,38]	27,80 [25,58–28,45]	7,85 [7,15–8,43]	7,82 [7,26–8,41]
Пасивне куріння (негативний контроль)	3,40 * [3,13–3,60]	33,30 * [31,95–34,35]	14,35 * [12,95–16,33]	10,54 * [9,16–10,85]
Пасивне куріння та кардонат, 68 мг/кг	2,65 ^ [2,43–2,88]	28,85 ^ [28,08–31,55]	10,15 ^ [9,85–10,48]	8,87 [8,45–9,60]
Пасивне куріння та ФК на основі лівокарнітину, 25 мг/кг	2,85 ^ [2,55–3,08]	28,80 ^ [27,60–30,30]	7,85 ^ [6,73–8,18]	10,07 [8,86–11,01]

Примітки: n – кількість тварин у групі; Me – медіана; Q1 – перший квартиль; Q3 – третій квартиль; T_3 заг. – трийодтиронін загальний; T_4 заг. – тироксин загальний; ум. од. – умовні одиниці; * – статистично значущі відмінності за критерієм Данна ($p < 0,05$) порівняно з інтактним контролем; ^ – статистично значущі відмінності за критерієм Данна ($p < 0,05$) порівняно з групою негативного контролю.

Установлено, що рівень загального трийодтироніну та його співвідношення до загального тироксину в групі пасивного куріння статистично значуще більший на 58,14 % і 34,78 % відповідно, порівняно з інтактними тваринами. У щурів групи негативного контролю загальна і вільна фракції тироксину теж характеризуються вищими значеннями на 19,78 % і 82,80 % відповідно, порівняно з інтактними самицями.

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

Отже, застосування ФК на основі лівокарнітину при моделюванні пасивного куріння під час вагітності сприяє збереженню нормальної гістоструктури щитоподібної залози та запобігає надмірній активації гормональної функції органа в умовах дії продуктів згорання сигарет. Між групами тварин, яким вводили препарат порівняння і

ФК на основі лівокарнітину, статистично значущих відмінностей у показниках тиреоїдних гормонів не спостерігалось.

Обговорення. Аналіз гістологічних препаратів щитоподібної залози щурів показує, що пасивне куріння під час гестації індукує негативні зміни цього органа, які проявляються збільшенням розмірів фолікулів, сплющеною формою тиреоцитів фолікулярного епітелію, достатнім вираженням міжчасточкових прошарків сполучної тканини, підвищеною повнокровністю судин мікроциркуляторного русла, зменшенням обсягу інтрафолікулярного епітелію. Ці ознаки свідчать про помірне зниження здатності паренхіми щитоподібної залози до репарації та утворення нових фолікулів.

Проте вивчення гормональної активності щитоподібної залози щурів групи негативного контролю вказує на наявність високої забезпеченості йодованими гормонами. Останнє дає змогу припустити, що при пасивному курінні структурні зміни в щитоподібній залозі дисоціюють із рівнем забезпеченості тиреоїдними гормонами організму вагітних щурів.

У науковій літературі більшість авторів вказує на підвищення рівня трийодтироніну і тироксину при курінні, зокрема про асоціацію цього процесу із дифузним нетоксичним зобом [7, 27–29]. У нашому експериментальному дослідженні, в групі негативного контролю, також були зафіксовані дещо підвищені концентрації тиреоїдних гормонів. Ця

особливість може бути обумовлена: надмірною експресією рецепторів до тиреотропіну в щитоподібній залозі; зниженням периферичного дейодування [30, 31]; зниженням чутливості до тиреотропіну [32], яка пов'язана з меншою кількістю рецепторів до нього в органах-мішенях, що може індукувати зниження чутливості до дії гормону (стан периферичної резистентності до тиреоїдних гормонів), тим самим підвищуючи рівень тиреотропного гормону у плазмі крові [33].

Підвищене співвідношення загального трийодтироніну до загального тироксину може свідчити про високу активність дейодинази 2, яка здійснює конверсію тироксину до трийодтироніну [34].

Ще однією із причин статистично значуще більшої концентрації тиреоїдних гормонів у групі пасивного куріння може бути зниження рівнів естрадіолу та естріолу вільного [35], яке також спостерігалось у попередніх дослідженнях при моделюванні пасивного куріння у вагітних щурів [36]. Своєю чергою гіпоестрогенемія, спричинена курінням, сприяє зниженню рівня тироксина зв'язувального глобуліну, що індукує зменшення зв'язування цим білком тироксину і, отже, зростання кількості його вільної форми [11].

Останнім часом у наукових літературних джерелах більше повідомляється про феномен конверсії функції щитоподібної залози (від явного гіпертиреозу до явного гіпотиреозу або навпаки), зокрема через зміни співвідношення різних типів антитіл до рецепторів тиреотропіну [37, 38]. Можливо, у щурів, які зазнавали впливу пасивного куріння, одночасно продукуються стимулюючі та блокуючі антитіла до рецепторів тиреотропіну. Стимулюючі антитіла посилюють функціональний стан щитоподібної залози, внаслідок якого можуть виникати дифузний зоб та гіпертиреоз, однак антитіла блокуючого типу перешкоджають дії тиреотропіну, що призводить до атрофії органа й гіпотиреозу.

Необхідно також зазначити про плацентарно-тиреоїдні взаємовідношення, які відіграють значну роль у гомеостазі цих органів [39]. Доведено, що гормони щитоподібної залози відіграють певну роль у проліферації та диференціації трофобласта, інвазії трофобласта в децидуальну оболонку, децидуальному ангіогенезі [1, 40]. Вплив тютюнового диму пов'язаний з біохімічними змінами в плаценті, що сприяють змінам в антиоксидантній системі плода, які призводять до несприятливих наслідків для здоров'я як у пренатальному, так і в постнатальному періодах [41].

Відомо, що дейодиназа 3, яка експресується у плаценті, особливо в плодовій частині, регулює трансплацентарне транспортування тироксину [42].

Оскільки вагітність супроводжується метаболічними змінами в щитоподібній залозі матері [6], підтримка гомеостазу цього органа та плаценти є важливими.

Введення ФК на основі лівокарнітину в дозі 25 мг/кг вагітним самицям позитивно впливає на стан щитоподібної залози, оскільки спостерігається зменшення патологічних змін, які були виявлені у групі негативного контролю (пасивне куріння) та наближення гістологічної будови цієї залози до норми. Завдяки застосуванню ФК на основі лівокарнітину в дозі 25 мг/кг на тлі пасивного куріння у вагітних щурів зафіксовані позитивні морфологічні ознаки щитоподібної залози: домінування фолікулів середнього розміру, переважно кубічна форма тиреоцитів фолікулярного епітелію, чіткість контурів фолікула, збереження нормального обсягу інтра- та інтерфолікулярного епітелію.

Препарат порівняння кардонат в дозі 68 мг/кг достатньо позитивно впливає на гістологічний стан щитоподібної залози вагітних щурів, які зазнавали дії пасивного куріння. Вираження дії препарату порівняння кардонат на структуру цього органа дещо поступалася впливу ФК на основі лівокарнітину, оскільки на гістологічних препаратах щитоподібної залози деяких тварин, яким вводили кардонат, залишалися негативні структурні ознаки, що констатують зниження функціональної активності органа: переважна кількість фолікулів невеликих розмірів, дрібні поодинокі осередки недиференційованого та структурно неорганізованого епітелію, сплюснена форма тиреоцитів, застійний колоїд, порушення цілісності базальної мембрани фолікулів, дрібні осередки розростання сполучної тканини.

Можна припустити, що зафіксоване зниження рівня тиреоїдних гормонів у піддослідних тварин, які при моделюванні пасивного куріння отримували ФК на основі лівокарнітину, обумовлене активацією плацентарної дейодинази 3, яка здійснює інактивацію трийодтироніну й тироксину [5]. Вважаємо, що зниження тиреоїдних гормонів у групі тварин, які отримували ФК на основі лівокарнітину, можна пояснити зменшенням оксидативного й нітрозативного стресу, підвищенням естрадіолу та вільного естріолу, а також збільшенням продукції та зменшенням кліренсу тироксина зв'язувального глобуліну. В літературних джерелах повідомляється про застосування лівокарнітину як додатка до основної терапії дисфункцій щитоподібної залози [43, 44].

Результати нашого дослідження доводять те, що пасивне куріння під час вагітності динамічно змінює функцію щитоподібної залози. Встановлено, що у вагітних тварин, які зазнавали впливу па-

сивного куріння, спостерігаються гістологічні ознаки помірного зниження здатності паренхіми органа до репаративних процесів та утворення нових фолікулів з одночасним зростанням рівня тиреоїдних гормонів у сироватці крові. Отримані результати щодо підвищеного рівня тиреоїдних гормонів не можуть бути інтерпретовані як явний гіпертиреоїдний статус вагітних щурів, оскільки спостерігаються певні гістологічні ознаки зниженої функціональності.

Для об'єктивнішої оцінки гормональної активності щитоподібної залози та визначення походження вказаних вищих циркулюючих тиреоїдних гормонів у експериментальних тварин планується у подальших дослідженнях вивчити рівень тироксина зв'язувального глобуліну, концентрацію реверсивних форм трийодтироніну та тироксину, активність дейодинази 1 в печінці та плацентарної дейодинази 3 [30, 45].

Висновки. 1. Встановлено структурно-функціональні особливості щитоподібної залози у вагітних щурів на моделі пасивного куріння. Вплив пасивного куріння під час вагітності проявляється негативними ознаками у гістоструктурі щитоподібної залози: збільшенням розмірів фолікулів, сплющеною формою тиреоцитів фолікулярного епітелію, вираженням міжчасточкових прошарків сполучної тканини, підвищеною повнокровністю судин мікроциркуляторного русла, зменшенням обсягу інтрафолікулярного епітелію. Внаслідок впливу пасивного куріння під час вагітності спостерігається підвищення рівня тиреоїдних гормонів у крові піддослідних тварин.

2. Застосування фармацевтичної композиції на основі лівокарнітину в дозі 25 мг/кг у вагітних щурів при моделюванні пасивного куріння сприяє зменшенню морфологічних ознак структурних порушень щитоподібної залози, які були виявлені у щурів групи пасивного куріння, оскільки спостерігається домінування фолікулів середнього

розміру, переважно кубічна форма тиреоцитів фолікулярного епітелію, чіткість контурів фолікула, збереження нормального обсягу інтра- та інтерфолікулярного епітелію. При моделюванні пасивного куріння фармацевтична композиція на основі лівокарнітину в дозі 25 мг/кг зменшує ушкоджувальну дію продуктів згорання сигарет на адекватне забезпечення організму гормонами щитоподібної залози у вагітних щурів, що проявляється менш вираженим підвищенням, порівняно із самицями, які зазнавали впливу пасивного куріння, рівня загального трийодтироніну на 19,30 %, загального тироксину на 15,63 % та вільного тироксину на 82,80 %, що майже відповідає активності референтного препарату кардонат в дозі 68 мг/кг.

Перспективи подальших досліджень полягають у необхідності дослідження механізмів формування змін тиреоїдної функції нащадків на різних етапах онтогенезу, матері яких під час вагітності зазнавали впливу пасивного куріння.

Джерела фінансування. Зовнішні джерела фінансування відсутні.

Внесок авторів:

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

В. А. Рибак – формування дизайну дослідження, редагування;

Л. Ю. Сергієнко – розробка ідеї дослідження, формування концепції дослідження, критичний аналіз, редагування та затвердження;

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

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

М. О. Бойко – розробка складу та технології об'єкта дослідження.

Конфлікт інтересів. Конфлікт інтересів відсутній.

ЛІТЕРАТУРА

1. Associations of Hypothyroxinemia With Risk of Preeclampsia-Eclampsia and Gestational Hypertension / X. Su et al. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021. Vol. 12. P. 777152. DOI: 10.3389/fendo.2021.777152.
2. The Role of Nutrition on Thyroid Function / A. M. Shulhai et al. *Nutrients*. 2024. Vol. 16 (15). P. 2496. DOI: 10.3390/nu16152496.
3. Impact of maternal thyroid dysfunction on fetal and maternal outcomes in pregnancy: a prospective cohort study / R. Vamja et al. *Clin Diabetes Endocrinol*. 2024. Vol. 10 (1). P. 50. DOI: 10.1186/s40842-024-00212-6.
4. Thyroid dysfunction and pregnancy outcomes / S. Nazarpour et al. *Iran J Reprod Med*. 2015. Vol. 13 (7). P. 387–396. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4609317>.
5. Management of Hyperthyroidism during Pregnancy: A Systematic Literature Review / A. Petca et al. *J Clin Med*. 2023. Vol. 12 (5). P. 1811. DOI: 10.3390/jcm12051811.
6. Yap Y. W., Onyekwelu E., Alam U. Thyroid disease in pregnancy. *Clin Med (Lond)*. 2023. Vol. 23 (2). P. 125–128. DOI: 10.7861/clinmed.2023-0018.
7. The association between cigarette smoking and serum thyroid stimulating hormone, thyroid peroxidase antibodies and thyroglobulin antibodies levels in Chinese residents: A cross-sectional study in 10 cities / Y. Zhang

- et al. *PLoS One*. 2019. Vol. 14 (11). P. e0225435. DOI: 10.1371/journal.pone.0225435.
8. Impact of smoking on thyroid gland: dose-related effect of urinary cotinine levels on thyroid function and thyroid autoimmunity / S. J. Kim et al. *Sci Rep*. 2019. Vol. 9 (1). P. 4213. DOI: 10.1038/s41598-019-40708-1.
9. Biological evidence for the acute health effects of secondhand smoke exposure / A. D. Flouris et al. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2010. Vol. 298 (1). P. L3–L12. DOI: 10.1152/ajplung.00215.2009.
10. Secondhand and thirdhand smoke: a review on chemical contents, exposure routes, and protective strategies / H. Arfaenia et al. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2023. Vol. 30 (32). P. 78017–78029. DOI: 10.1007/s11356-023-28128-1.
11. Thyroid hormone levels associated with active and passive cigarette smoking / O. P. Soldin et al. *Thyroid*. 2009. Vol. 19 (8). P. 817–823. DOI: 10.1089/thy.2009.0023.
12. Maternal smoking and high BMI disrupt thyroid gland development / P. Filis et al. *BMC Med*. 2018. Vol. 16 (1). P. 194. DOI: 10.1186/s12916-018-1183-7.
13. Leach P. T., Gould T. J. Thyroid hormone signaling: Contribution to neural function, cognition, and relationship to nicotine. *Neurosci Biobehav Rev*. 2015. Vol. 57. P. 252–263. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2015.09.001.
14. Autoimmune Thyroid Disease and Pregnancy: The Interaction Between Genetics, Epigenetics and Environmental Factors / T. Bogovic Crncic et al. *J Clin Med*. 2024. Vol. 14 (1). P. 190. DOI: 10.3390/jcm14010190.
15. Maternal hypothyroidism and the risk of preeclampsia: a Danish national and regional study / M. H. Lundgaard et al. *Matern Health Neonatol Perinatol*. 2024. Vol. 10 (1). P. 16. DOI: 10.1186/s40748-024-00186-4.
16. Lee S. Y., Pearce E. N. Assessment and treatment of thyroid disorders in pregnancy and the postpartum period. *Nat Rev Endocrinol*. 2022. Vol. 18 (3). P. 158–171. DOI: 10.1038/s41574-021-00604-z.
17. Prevalence of thyroid dysfunction during first trimester of pregnancy: a descriptive cross-sectional study / S. K. Sharma et al. *Reproductive, Female and Child Health*. 2023. Vol. 2. P. 203–207. DOI: 10.1002/rfc2.53.
18. A Systematic Review and Meta-Analysis Examining the Risk of Adverse Pregnancy and Neonatal Outcomes in Women with Isolated Hypothyroxinemia in Pregnancy / Y. Han et al. *Thyroid*. 2023. Vol. 33 (5). P. 603–614. DOI: 10.1089/thy.2022.0600.
19. Panaitescu A. M., Nicolaidis K. Fetal goitre in maternal Graves' disease. *Acta Endocrinol (Buchar)*. 2018. Vol. 14 (1). P. 85–89. DOI: 10.4183/aeb.2018.85.
20. Fetal Hyperthyroidism Secondary to Maternal Basedow-Graves' Disease / J. Soto et al. *AJP Rep*. 2024. Vol. 14 (2). P. e176–e183. DOI: 10.1055/a-2317-9431.
21. Фармацевтична композиція у вигляді сублінгвальних таблеток для профілактики негативного впливу на гормональний статус вагітних чинників різної етіології: пат. 143851 Україна. № u202002113; заявл. 30.03.2020; опубл. 10.08.2020, Бюл. № 15. 6 с.
22. Печеряга С. В. Профілактика та лікування первинної плацентарної дисфункції при аномальному розміщенні плідного яйця в матці: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01. Чернівці, 2016. 180 с.
23. Нові можливості в комплексній терапії плацентарної дисфункції / А. А. Суханова та ін. *Жіночий лікар*. 2020. № 2 (88). С. 30–35. http://synergia-pharm.com.ua/wp-content/uploads/2021/05/women_journal-1.pdf.
24. Effects of the administration of a catalase inhibitor into the fourth cerebral ventricle on cardiovascular responses in spontaneously hypertensive rats exposed to sidestream cigarette smoke / V. E. et al. Valenti. *Clinics*. 2013. Vol. 68 (6). P. 851–857. DOI: 10.6061/clinics/2013(06)21.
25. Спосіб моделювання фетоплацентарної недостатності за умов пасивного тютюнопаління вагітних: пат. 124864 Україна. № u201711019; заявл. 10.11.2017; опубл. 25.04.2018, Бюл. № 8. 9 с.
26. Атраментова Л. О., Утевська О. М. Статистичні методи в біології: підручник. Харків: ХНУ імені В. Н. Каразіна, 2007. 288 с.
27. Environmental Factors Affecting Thyroid-Stimulating Hormone and Thyroid Hormone Levels / M. Babic Leko et al. *Int J Mol Sci*. 2021. Vol. 22 (12). P. 6521. DOI: 10.3390/ijms22126521.
28. Cigarette smoking is associated with higher thyroid hormone and lower TSH levels: the PREVENT study / E. G. Gruppen et al. *Endocrine*. 2020. Vol. 67 (3). P. 613–622. DOI: 10.1007/s12020-019-02125-2.
29. Cigarette smoking during pregnancy is associated with alterations in maternal and fetal thyroid function / B. Shields et al. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009. Vol. 94 (2). P. 570–574. DOI: 10.1210/jc.2008-0380.
30. Thyroid redox imbalance in adult Wistar rats that were exposed to nicotine during breastfeeding / R. A. Miranda et al. *Sci Rep*. 2020. Vol. 10 (1). P. 15646. DOI: 10.1038/s41598-020-72725-w.
31. Endocrine effects of tobacco smoke exposure during lactation in weaned and adult male offspring / A. P. Santos-Silva et al. *J Endocrinol*. 2013. Vol. 218 (1). P. 13–24. DOI: 10.1530/JOE-13-0003.
32. Fetal Exposure to High Maternal Thyroid Hormone Levels Causes Central Resistance to Thyroid Hormone in Adult Humans and Mice / P. Srichomkwun et al. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017. Vol. 102 (9). P. 3234–3240. DOI: 10.1210/jc.2017-00019.
33. Higher maternal thyroid resistance indices were associated with increased neonatal thyroid-stimulating hormone- analyses based on the Huizhou mother-infant cohort / S. Li et al. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022. Vol. 13. P. 937430. DOI: 10.3389/fendo.2022.937430.
34. Maternal adiposity, smoking, and thyroid function in early pregnancy / S. L. Andersen et al. *Endocr Connect*. 2021. Vol. 10 (9). P. 1125–1133. DOI: 10.1530/EC-21-0376.
35. Nicotine alters progesterone and estradiol levels during the first trimester of pregnancy in Wistar rats / D. H. Adeyemi et al. *JBRA Assist Reprod*. 2018. Vol. 22 (2). P. 78–81. DOI: 10.5935/1518-0557.20180014.
36. Вплив фармацевтичної композиції на основі лівокарнітину на структурно-функціональні особливості плаценти щурів на моделі пасивного тютюнопаління / І. В. Волохов та ін. *Медичні перспективи*. 2024. № 4. С. 23–38. <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2024.4.319172>
37. Wong M., Inder W. J. Alternating hyperthyroidism and hypothyroidism in Graves' disease. *Clin Case Rep*. 2018. Vol. 6 (9). P. 1684–1688. DOI: 10.1002/ccr3.1700.

38. Watari J., Jassil N. Conversion of hypothyroidism to hyperthyroidism: a rare clinical phenomenon. *AACE Clin Case Rep.* 2020. Vol. 6 (5). P.e279–e281. DOI: 10.4158/ACCR-2020-0076.

39. The Effect of Thyrotropin-Releasing Hormone and Antithyroid Drugs on Fetal Thyroid Function / N. Vrachnis et al. *Children (Basel).* 2021. Vol. 8 (6). P. 454. DOI: 10.3390/children8060454.

40. Adu-Gyamfi E. A., Wang Y. X., Ding Y. B. The interplay between thyroid hormones and the placenta: a comprehensive review. *Biol Reprod.* 2020. Vol. 102 (1). P. 8–17. DOI: 10.1093/biolre/iox182.

41. Influence of Second-Hand Smoke and Prenatal Tobacco Smoke Exposure on Biomarkers, Genetics and Physiological Processes in Children-An Overview in Research Insights of the Last Few Years / M. Braun et al. *Int J Environ Res Public Health.* 2020. Vol. 17 (9). P. 3212. DOI: 10.3390/ijerph17093212.

42. Study of iodine transport and thyroid hormone levels in the human placenta under different iodine nutritional status / M. Fu et al. *Br J Nutr.* 2024. Vol. 131 (9). P. 1488-1496. DOI: 10.1017/S0007114524000084.

43. Nutraceutical Supplements in the Thyroid Setting: Health Benefits beyond Basic Nutrition / S. Benvenga et al. *Nutrients.* 2019. Vol. 11 (9). P. 2214. DOI: 10.3390/nu11092214.

44. Kravchenko V, Zakharchenko T. Thyroid hormones and minerals in immunocorrection of disorders in autoimmune thyroid diseases. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023. Vol. 14. P. 1225494. DOI: 10.3389/fendo.2023.1225494.

45. Russo S. C., Salas-Lucia F., Bianco A. C. Deiodinases and the Metabolic Code for Thyroid Hormone Action. *Endocrinology.* 2021. Vol. 162 (8). P. bqab059. DOI: 10.1210/endo/bqab059.

REFERENCES

1. Su X, Liu Y, Li G, Liu X, Huang S, Duan T, et al. Associations of Hypothyroxinemia With Risk of Preeclampsia-Eclampsia and Gestational Hypertension. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:777152. DOI: 10.3389/fendo.2021.777152.

2. Shulhai AM, Rotondo R, Petraroli M, Patianna V, Predieri B, Iughetti L, et al. The Role of Nutrition on Thyroid Function. *Nutrients.* 2024;16(15):2496. DOI: 10.3390/nu16152496.

3. Vamja R, Patel M, Vala V, Ramachandran A, Surati B, et al. Impact of maternal thyroid dysfunction on fetal and maternal outcomes in pregnancy: a prospective cohort study. *Clin Diabetes Endocrinol.* 2024;10(1):50. DOI: 10.1186/s40842-024-00212-6.

4. Nazarpour S, Ramezani Tehrani F, Simbar M, Azizi F. Thyroid dysfunction and pregnancy outcomes. *Iran J Reprod Med.* 2015;13(7):387-96. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4609317>.

5. Petca A, Dimcea DA, Dumitrașcu MC, Șandru F, Mehedințu C, Petca RC. Management of Hyperthyroidism during Pregnancy: A Systematic Literature Review. *J Clin Med.* 2023;12(5):1811. DOI: 10.3390/jcm12051811.

6. Yap YW, Onyekwelu E, Alam U. Thyroid disease in pregnancy. *Clin Med (Lond).* 2023;23(2):125-128. DOI: 10.7861/clinmed.2023-0018.

7. Zhang Y, Shi L, Zhang Q, Peng N, Chen L, Lian X, et al. The association between cigarette smoking and serum thyroid stimulating hormone, thyroid peroxidase antibodies and thyroglobulin antibodies levels in Chinese residents: A cross-sectional study in 10 cities. *PLoS One.* 2019; 14(11):e0225435. DOI: 10.1371/journal.pone.0225435.

8. Kim SJ, Kim MJ, Yoon SG, Myong JP, Yu HW, Chai YJ, et al. Impact of smoking on thyroid gland: dose-related effect of urinary cotinine levels on thyroid function and thyroid autoimmunity. *Sci Rep.* 2019;9(1):4213. DOI: 10.1038/s41598-019-40708-1.

9. Flouris AD, Vardavas CI, Metsios GS, Tsatsakis AM, Koutedakis Y. Biological evidence for the acute health

effects of secondhand smoke exposure. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2010;298(1):L3-L12. DOI: 10.1152/ajplung.00215.2009.

10. Arfaeina H, Ghaemi M, Jahantigh A, Soleimani F, Hashemi H. Secondhand and thirdhand smoke: a review on chemical contents, exposure routes, and protective strategies. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2023;30(32):78017-78029. DOI: 10.1007/s11356-023-28128-1.

11. Soldin OP, Goughenour BE, Gilbert SZ, Landy HJ, Soldin SJ. Thyroid hormone levels associated with active and passive cigarette smoking. *Thyroid.* 2009;19(8):817-23. DOI: 10.1089/thy.2009.0023.

12. Filis P, Hombach-Klonisch S, Ayotte P, Nagrah N, Soffientini U, Klonisch T, et al. Maternal smoking and high BMI disrupt thyroid gland development. *BMC Med.* 2018;16(1):194. DOI: 10.1186/s12916-018-1183-7.

13. Leach PT, Gould TJ. Thyroid hormone signaling: Contribution to neural function, cognition, and relationship to nicotine. *Neurosci Biobehav Rev.* 2015;57:252-63. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2015.09.001.

14. Bogovic Crncic T, Curko-Cofek B, Baticic L, Giroto N, Tomas MI, Krsek A, et al. Autoimmune Thyroid Disease and Pregnancy: The Interaction Between Genetics, Epigenetics and Environmental Factors. *J Clin Med.* 2024;14(1):190. DOI: 10.3390/jcm14010190.

15. Lundgaard MH, Sinding MM, Sørensen AN, Handberg A, Andersen S, Andersen SL. Maternal hypothyroidism and the risk of preeclampsia: a Danish national and regional study. *Matern Health Neonatol Perinatol.* 2024;10(1):16. DOI: 10.1186/s40748-024-00186-4.

16. Lee SY, Pearce EN. Assessment and treatment of thyroid disorders in pregnancy and the postpartum period. *Nat Rev Endocrinol.* 2022;18(3):158-171. DOI: 10.1038/s41574-021-00604-z.

17. Sharma SK, Gurung G, Katuwal N, Joshi PR, Chaurasia H, Lamsal S. Prevalence of thyroid dysfunction during first trimester of pregnancy: a descriptive cross-sectional study. *Reproductive, Female and Child Health.* 202W3;2:203-207. DOI: 10.1002/rfc2.53.

18. Han Y, Gao X, ang X, Zhang C, Gong B, Peng B, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis Examining the Risk of Adverse Pregnancy and Neonatal Outcomes in Women with Isolated Hypothyroxinemia in Pregnancy. *Thyroid*. 2023;33(5):603-614. DOI: 10.1089/thy.2022.0600.
19. Panaitescu AM, Nicolaidis K. Fetal goitre in maternal Graves' disease. *Acta Endocrinol (Buchar)*. 2018;14(1):85-89. DOI: 10.4183/aeb.2018.85.
20. Soto J, Weissglas B, von Plessing-Pierry G, Del Solar MP, Peña-Villa C, Flores X, et al. Fetal Hyperthyroidism Secondary to Maternal Basedow-Graves' Disease. *AJP Rep*. 2024;14(2):e176-e183. DOI: 10.1055/a-2317-9431.
21. Kustova SP, Karachentsev Yul, Sergienko LYU, Boiko MO, Matveieva TV, Nikishyna LYe, et al., inventor; State Institution «V. Danilevsky Institute of Endocrine Pathology Problems of the National Academy of Medical Science of Ukraine», assignee. Farmatsevtichna kompozitsiia u vyhladi sublinhvalnykh tabletok dlia profilaktyky nehatyvnoho vplyvu na hormonalnyi status vahitnykh chynnykiv riznoi etiologii [Pharmaceutical composition in the form of sublingual tablets for the prevention of negative effects on the hormonal status of pregnant women of various etiologies]. Utility model patent UA 143851. 10.08.2020. Ukrainian.
22. Pecheryaga SV. Prevention and treatment of primary placental dysfunction with abnormal placement of a fertilized egg in the uterus [dissertation]. Chernivtsi: Bukovinian state medical university; 2016. 180 p.
23. Sukhanova AA, Savchenko SYe, Karlova OO, Onyshchuk LM. Novi mozhyvosti v kompleksnii terapii platsentarnoi dysfunktsii [New opportunities in the complex therapy of placental dysfunction]. *Women's doctor*. 2020;2(88):30-5. http://synergia-pharm.com.ua/wp-content/uploads/2021/05/women_journal-1.pdf Ukrainian.
24. Valenti VE, Abreu LC, Fonseca FL, Adami F, Sato MA, Vanderlei LC, et al. Effects of the administration of a catalase inhibitor into the fourth cerebral ventricle on cardiovascular responses in spontaneously hypertensive rats exposed to sidestream cigarette smoke. *Clinics*. 2013;68(6):851-7. DOI: 10.6061/clinics/2013(06)21.
25. Sergienko LYU, Sokolova SS, Hievorkian AR, Bondarenko TV, Cherevko HM, Tolmachova LM, et al., inventor; State Institution «V. Danilevsky Institute of Endocrine Pathology Problems of the National Academy of Medical Science of Ukraine», assignee. Sposib modeliuvannia fetoplatsentarnoi nedostatnosti za umov pasyvnoho tiutiunopalinnia vahitnykh [Method for modeling fetoplacental insufficiency in pregnant women with passive smoking]. Utility model patent UA 124864. 25.04.2018. Ukrainian.
26. Atramentova LO., Utevska OM Statystychni metody v biolohii : pidruchnyk. [Statistical methods in biology: a textbook]. Kharkiv; 2007. 288 p. Ukrainian.
27. Babic Leko M, Gunjaca I, Pleic N, Zemunik T. Environmental Factors Affecting Thyroid-Stimulating Hormone and Thyroid Hormone Levels. *Int J Mol Sci*. 2021;22(12):6521. DOI: 10.3390/ijms22126521.
28. Gruppen EG, Kootstra-Ros J, Kobold AM, Connelly MA, Touw D, Bos JHJ, et al. Cigarette smoking is associated with higher thyroid hormone and lower TSH levels: the PREVEND study. *Endocrine*. 2020;67(3):613-622. DOI: 10.1007/s12020-019-02125-2.
29. Shields B, Hill A, Bilous M, Knight B, Hattersley AT, Bilous RW, et al. Cigarette smoking during pregnancy is associated with alterations in maternal and fetal thyroid function. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(2):570-4. DOI: 10.1210/jc.2008-0380.
30. Miranda RA, de Moura EG, Soares PN, Peixoto TC, Lopes BP, de Andrade CBV, et al. Thyroid redox imbalance in adult Wistar rats that were exposed to nicotine during breastfeeding. *Sci Rep*. 2020;10(1):15646. DOI: 10.1038/s41598-020-72725-w.
31. Santos-Silva AP, Oliveira E, Pinheiro CR, Santana AC, Nascimento-Saba CC, Abreu-Villaça Y, et al. Endocrine effects of tobacco smoke exposure during lactation in weaned and adult male offspring. *J Endocrinol*. 2013; 218(1):13-24. DOI: 10.1530/JOE-13-0003.
32. Srichomkwun P, Anselmo J, Liao XH, Hönes GS, Moeller LC, Alonso-Sampedro M, et al. Fetal Exposure to High Maternal Thyroid Hormone Levels Causes Central Resistance to Thyroid Hormone in Adult Humans and Mice. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(9):3234-3240. DOI: 10.1210/jc.2017-00019.
33. Li S, Wu Y, Zhang SJ, Li G, Xiang YT, Zhang WZ, et al. Higher maternal thyroid resistance indices were associated with increased neonatal thyroid-stimulating hormone-analyses based on the Huizhou mother-infant cohort. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:937430. DOI: 10.3389/fendo.2022.937430.
34. Andersen SL, Knøsgaard L, Handberg A, Vestergaard P, Andersen S. Maternal adiposity, smoking, and thyroid function in early pregnancy. *Endocr Connect*. 2021;10(9):1125-1133. DOI: 10.1530/EC-21-0376.
35. Adeyemi DH, Oyeyipo IP, Akanbi KA, Oluwole T. Nicotine alters progesterone and estradiol levels during the first trimester of pregnancy in Wistar rats. *JBRA Assist Reprod*. 2018;22(2):78-81. DOI: 10.5935/1518-0557.20180014.
36. Volokhov I.V., Rybak V.A., Sergienko L.Yu., Sokolova S.S., Kustova S.P. The effect of pharmaceutical composition based on L-carnitine on structural and functional features of rat placenta in the model of passive tobacco smoking. *Medicni perspektivi*. 2024;29(4):23-38. DOI: 10.26641/2307-0404.2024.4.319172.
37. Wong M, Inder WJ. Alternating hyperthyroidism and hypothyroidism in Graves' disease. *Clin Case Rep*. 2018;6(9):1684-1688. DOI: 10.1002/ccr3.1700.
38. Watari J, Jassil N. Conversion of hypothyroidism to hyperthyroidism: a rare clinical phenomenon. *AACE Clin Case Rep*. 2020;6(5):e279-e281. DOI: 10.4158/ACCR-2020-0076.
39. Vrachnis N, Tsonis O, Vrachnis D, Antonakopoulos N, Paltoglou G, Barbounaki S, et al. The Effect of Thyrotropin-Releasing Hormone and Antithyroid Drugs on Fetal Thyroid Function. *Children (Basel)*. 2021;8(6):454. DOI: 10.3390/children8060454.
40. Adu-Gyamfi EA, Wang YX, Ding YB. The interplay between thyroid hormones and the placenta: a comprehensive review. *Biol Reprod*. 2020;102(1):8-17. DOI: 10.1093/biolre/ioz182.
41. Braun M, Klingelhöfer D, Oremek GM, Quarcoo D, Groneberg DA. Influence of Second-Hand Smoke and Prenatal Tobacco Smoke Exposure on Biomarkers, Genetics and Physiological Processes in Children-An

Overview in Research Insights of the Last Few Years. Int J Environ Res Public Health. 2020;17(9):3212. DOI: 10.3390/ijerph17093212.

42. Fu M, Ren Z, Gao Y, Zhang H, Guo W, Zhang W. Study of iodine transport and thyroid hormone levels in the human placenta under different iodine nutritional status. Br J Nutr. 2024;131(9):1488-1496. DOI: 10.1017/S0007114524000084.

43. Benvenista S, Feldt-Rasmussen U, Bonofiglio D, Asamoah E. Nutraceutical Supplements in the Thyroid

Setting: Health Benefits beyond Basic Nutrition. Nutrients. 2019;11(9):2214. DOI: 10.3390/nu11092214.

44. Kravchenko V, Zakharchenko T. Thyroid hormones and minerals in immunocorrection of disorders in autoimmune thyroid diseases. Front Endocrinol (Lausanne). 2023;14:1225494. DOI: 10.3389/fendo.2023.1225494.

45. Russo SC, Salas-Lucia F, Bianco AC. Deiodinases and the Metabolic Code for Thyroid Hormone Action. Endocrinology. 2021;162(8):bqab059. DOI: 10.1210/endo.2021-0059.

I. V. Volokhov^{1,2}, V. A. Rybak², L. Yu. Sergienko¹, S. S. Sokolova¹, S. P. Kustova¹, M. O. Boiko¹

¹SI «V. Danilevsky Institute of Endocrine Pathology Problems of the National Academy of Medical Science of Ukraine», Kharkiv, Ukraine

²National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine

STUDY OF THE EFFECT OF A PHARMACEUTICAL COMPOSITION BASED ON L-CARNITINE ON THE STRUCTURAL AND FUNCTIONAL STATE OF THE THYROID GLAND OF PREGNANT RATS UNDER PASSIVE TOBACCO SMOKING

SUMMARY. An unfavorable environmental factor is passive smoking, which contributes to the risk of thyroid pathology among pregnant.

The aim – to evaluate the thyroid gland histology and the thyroid hormone levels in pregnant rats under the influence of a pharmaceutical composition based on L-carnitine in the passive smoking modelling.

Material and Methods. The study was conducted on 40 nonlinear pregnant rats of 6 months of age, which included the following experimental stages: animals mating, determination of the first day of pregnancy, passive smoking modeling and administration of test substances to experimental groups, autopsy of rats on day 20 of gestation, assessment of the thyroid gland histology and determination of the thyroid hormones level in the serum.

Results. The effect of passive smoking during pregnancy is manifested by negative changes in the thyroid gland histology: an increase in the follicles size, a flattened form of thyrocytes, the severity of interlobular connective tissue layers, increased blood flow to the microcirculatory vessels, a decrease in the intrafollicular epithelium volume. Also, the passive smoking during pregnancy caused an increase in serum thyroid hormone levels. The use of a studied pharmaceutical composition in pregnant rats with passive smoking modeling reduced the thyroid hormones level and the morphological signs of the thyroid gland structural disorders, which were found in untreated rats.

Conclusions. The structural and functional features of the thyroid gland in pregnant rats with passive smoking modeling were established, characterized by histological signs of a moderate decrease in the ability of the organ parenchyma to reparative processes and the formation of new follicles with a simultaneous increase in thyroid hormones. The use of a pharmaceutical composition based on L-carnitine at a dose of 25 mg/kg in the passive smoking modeling during pregnancy helped to maintain normal thyroid gland histology and prevents excessive increase in thyroid hormones.

KEY WORDS: passive tobacco smoking; pregnancy; pharmaceutical composition; L-carnitine; thyroid gland.

Отримано 18.03.2025

Електронна адреса для листування: chronos2000.org@gmail.com