

ТЕОРІЯ ТА ЕКСПЕРИМЕНТ

УДК 613.84:615.25: 618.2: 618.2:599.323.4

DOI <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2024-5-1>

I. В. Волохов^{1,2} <https://orcid.org/0000-0001-6138-5889>
*V. A. Rybak*² <https://orcid.org/0000-0001-7649-4287>
*L. Ю. Сергієнко*¹ <https://orcid.org/0000-0002-1474-222X>
*C. С. Соколова*¹ <https://orcid.org/0000-0001-7084-0011>
*C. П. Кустова*¹ <https://orcid.org/0000-0003-0964-5318>

ГІСТОСТРУКТУРА НИРОК ЩУРІВ, МАТЕРІ ЯКИХ ПІД ЧАС ВАГІТНОСТІ ПРИ ПАСИВНОМУ ТЮТЮНОПАЛІННІ ОТРИМУВАЛИ ФАРМАЦЕВТИЧНУ КОМПОЗИЦІЮ НА ОСНОВІ ЛІВОКАРНІТИНУ

¹ДУ «Інститут проблем ендокринної патології імені В. Я. Данилевського Національної академії медичних наук України», Харків, Україна

²Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

УДК 613.84:615.25: 618.2: 618.2:599.323.4

I. В. Волохов^{1,2}, **V. A. Rybak**², **L. Ю. Сергієнко**¹, **C. С. Соколова**¹, **C. П. Кустова**¹
ГІСТОСТРУКТУРА НИРОК ЩУРІВ, МАТЕРІ ЯКИХ ПІД ЧАС ВАГІТНОСТІ ПРИ ПАСИВНОМУ ТЮТЮНОПАЛІННІ ОТРИМУВАЛИ ФАРМАЦЕВТИЧНУ КОМПОЗИЦІЮ НА ОСНОВІ ЛІВОКАРНІТИНУ

¹ДУ «Інститут проблем ендокринної патології імені В. Я. Данилевського Національної академії медичних наук України», Харків, Україна

²Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

Проведено дослідження гістоструктурних особливостей нирок нащадків щурів, матері яких під час вагітності зазнавали впливу пасивного тютюнопаління та отримували фармацевтичну композицію на основі лівокарнітину. Вплив пасивного тютюнопаління під час внутрішньоутробного розвитку на гістоструктуру нирок у зрілому віці проявляється негативними ознаками: зменшенням ниркових тілець та діаметра приносячої артеріоли, збільшенням просвіту капсули Шумлянського-Боумена та діаметра просвіту звивистих каналців, білковою дистрофією епітелію каналців, артеріосклерозом. Застосування фармацевтичної композиції на основі лівокарнітину під час вагітності за умов моделювання пасивного тютюнопаління у матерів призводить до значного зменшення вираженості негативних змін гістоструктури нирок у нащадків.

Ключові слова: пасивне тютюнопаління, внутрішньоутробний вплив, нефропротекторна дія, фармацевтична композиція, лівокарнітин.

UDC 613.84:615.25: 618.2: 618.2:599.323.4

I. V. Volokhov^{1,2}, **V. A. Rybak**², **L. Yu. Sergienko**¹, **S. S. Sokolova**¹, **S. P. Kustova**¹
HISTOSTRUCTURE OF THE KIDNEYS OF RATS WHOSE MOTHERS RECEIVED A PHARMACEUTICAL COMPOSITION BASED ON L-CARNITINE DURING PREGNANCY WITH PASSIVE TOBACCO SMOKING

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

Introduction. Passive tobacco smoking is an unfavorable environmental factor, which remains quite common among pregnant women. Nicotine reduces the activity of uteroplacental circulation, which leads to fetal hypoxia that is the pathogenetic basis of structural changes in the kidneys and the risk of developing kidney disease in the periods of life remote from birth.

The **aim** of the study is to investigate the histostructural features of the kidneys in the offspring of mothers who received a pharmaceutical composition based on L-carnitine in the modeling of passive smoking during pregnancy.

Materials and methods. The following experimental stages were carried out: modeling of passive smoking and administration of the test substances to the experimental groups during pregnancy, autopsy of offspring at the age of 11 months with further assessment of histostructural features of the kidneys.

Results. The effect of passive tobacco smoking during fetal development on the histostructural features of the kidneys is manifested in mature rats by negative signs: reduction in the number and size of renal corpuscles, increase in the lumen of the capsule of Shumlansky-Bowman and the diameter of the lumen of convoluted tubules, reduction in the diameter of the afferent arteriole, arteriosclerosis, as well as pronounced foci of protein dystrophy of the epithelium of the convoluted tubules of the cortex, characterized by increased nephrocyte

© I. В. Волохов, V. A. Rybak, L. Ю. Сергієнко та ін., 2024

Стаття поширюється на умовах ліцензії



desquamation and the formation of protein cylinders in the lumen of convoluted tubules. The nephroprotective effect of a pharmaceutical composition based on L-carnitine at a dose of 25 mg/kg in offspring of mothers with a reproduced model of passive smoking during pregnancy was proved, as a decrease in negative changes in renal histology was observed, as evidenced by the presence of only small foci of protein dystrophy, as well as the dynamics of approaching histostructural parameters of the renal parenchyma of the intact control group.

Key words: passive tobacco smoking, in utero exposure, nephroprotective effect, pharmaceutical composition, L-carnitine.

Вступ. Одним із несприятливих чинників навколишнього середовища є пасивне тютюнопаління, яке залишається досить поширеним явищем у сучасному суспільстві. Поширеність пасивного тютюнопаління серед вагітних жінок у США становить близько 25% [1]. Метаболіти нікотину та продукти згоряння сигарет завдають найбільшої шкоди вагітним та їхнім плодам, оскільки можуть проникати через плацентарний бар'єр [2].

Внаслідок вазоконстрикторної дії нікотину зменшується активність матково-плацентарного кровообігу, виникає плацентарна недостатність, що призводить до гіпоксії плода та зниження до нього транспорту поживних речовин, а це сприятиме ризику затримки внутрішньоутробного розвитку [3; 4]. Відхилення від нормальної оксигенації плода, яке спостерігається за умов плацентарної недостатності, негативно впливає на розвиток нирок та їх функціонування у пренатальному та післянатальному періоді [5]. Епідеміологічні дослідження показали, що тютюнопаління слід розглядати як один із найважливіших факторів ризику розвитку нефропатій, зокрема хронічної хвороби нирок та нефролітіазу [6].

Доведено, що в умовах плацентарної недостатності та затримки внутрішньоутробного розвитку значно підвищується ризик мікроальбумінурії, зниження швидкості клубочкової фільтрації й ниркової недостатності, також відбуваються зміни у ренін-ангіотензиновій системі плода, що відіграє роль у програмуванні розвитку гіпертензії та захворювань нирок у нащадків у післянатальному періоді [7].

Деякі автори показали, що в умовах пасивного тютюнопаління та плацентарної недостатності у плода відбувається порушення нефрогенезу із зменшенням кількості нефронів [8; 9], а також спостерігається медулярна дисплазія нирок, що може підвищувати ризик альбумінурії, гломерулосклерозу, інтерстиціального фіброзу та помірної ниркової недостатності в майбутньому за умов дії певних нефродеструктивних та генетичних чинників [10].

Зважаючи на вищевикладене, доцільним є вивчення структурно-функціональних особливостей нирок нащадків щурів зрілого віку, матері яких під час вагітності зазнавали впливу пасивного тютюнопаління та отримували фармацевтичну композицію (ФК) на основі лівокарнітину для встановлення її нефропротекторної дії, що дозволить обґрунтувати перспективність її застосування при гіпоксемічних станах у вагітних, асоційованих з плацентарною недостатністю, яка індукована пасивним тютюнопалінням та з метою профілактики віддалених наслідків у нащадків.

Мета – вивчити гістоструктурні особливості нирок у нащадків щурів, матері яких отримували фармацевтичну композицію на основі лівокарнітину на моделі пасивного тютюнопаління під час вагітності.

Матеріали та методи. Експериментальне дослідження проведено на 80 нащадках нелінійних щурів віком 11 місяців обох статей. Об'єктом цього дослідження є ФК на основі лівокарнітину [11].

Проведено такі експериментальні етапи: спарування, встановлення першого дня вагітності, моделювання пасивного тютюнопаління та введення досліджуваних речовин піддослідним групам під час вагітності, аутопсія нащадків у віці 11 місяців з подальшою оцінкою гістоструктурних особливостей нирок.

Після встановлення першого дня вагітності щури були розподілені на 4 групи по 10 самиць і самців у кожній. Перша група тварин була інтактним контролем, а друга група представляла негативний контроль з отриманням дистильованої води. Тварини третьої групи отримували препарат порівняння Кардонат в ізоєфективній дозі 68 мг/кг. Щурам четвертої групи вводили ФК на основі лівокарнітину в ефективній дозі 25 мг/кг, яка була встановлена у попередніх дослідженнях.

З першого дня гестації щоденно протягом 20 днів у вигляді суспензії з Твіном-80 внутрішньошлунково вводили ФК на основі лівокарнітину, а щурам групи позитивного контролю – препарат порівняння Кардонат. 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 під час комплексної терапії гестозів у вагітних, фетоплацентарної недостатності та затримки внутрішньоутробного розвитку плода [12; 13]. Методом Ю.Р. Риболовлева з урахуванням коефіцієнта видової чутливості визначена ізоєфективна доза Кардонату для щурів, яка становить 68 мг/кг.

Моделювання пасивного тютюнопаління проводили з 1 по 20 день вагітності. Щурів другої, третьої та четвертої груп щоденно піддавали дії пасивного тютюнопаління, тривалість якого відповідала часу тління однієї сигарети (8–10 хвилин). Тварин розміщували в прозорій камері розміром 95x80x65 см, а спалювання сигарет проводили в металевій коробці з отворами в окремій експериментальній кімнаті. Використовували сигарети комерційного бренду (0,5 мг нікотину, 6 мг смоли), які вважаються сигаретами середньої міцності [14; 15].

У результаті пологів були отримані нащадки, позначені аналогічно до назв груп, до яких належали їхні матері. У віці 11 місяців з метою дослідження мікроструктури нирок нащадків виводили з експерименту шляхом декапітації під ефірним наркозом з дотриманням правил евтаназії.

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 р.). Дослідження проведено з дотриманням: «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідницьких та

інших наукових цілей» від 18.03.1986 р. з доповненнями 02.12.2005 р.; «Директиви Європейського парламенту та Ради ЄС про захист тварин, які використовуються для наукових цілей» 2010/63/ЄС від 22.09.2010 р.; «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених П'ятим національним конгресом з біоетики (Київ, 2013). Дизайн експерименту узгоджено на засіданні комісії з питань біоетики Національного фармацевтичного університету (01.11.2021 р., протокол № 7).

Виготовлення гістологічних препаратів проведено за стандартними методами. Мікропрепарати забарвлювали гематоксилином-еозином та вивчали за допомогою світлового мікроскопа «Primo Star» (Zeiss, Німеччина). На гістологічних препаратах різних ділянок ниркової паренхіми визначено такі показники, як: площа клубочка з капсулою Шумлянського-Боумена, діаметр просвіту проксимальних та дистальних каналців, діаметр приносячої артеріоли. Діаметр просвіту каналців розраховували шляхом визначення середньої довжини двох перпендикулярних прямих (найменшої та найдовшої) між двома точками обводу.

Статистичний аналіз отриманих даних проведено за допомогою пакета статистичних програм Excel 2010 та програми Statistica 13.0 з використанням критерію Данна. Відмінності між групами вважали статистично значущими за $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення. Проведено аналіз гістологічних препаратів нирок 11-місячних нащадків інтактних та піддослідних самиць, які протягом вагітності зазнавали впливу пасивного тютюнопаління, а також отримували ФК на основі лівокарнітину або препарат порівняння Кардонат.

Гістологічна структура нирок 11-місячних самиць і самців щурів – нащадків *інтактних* матерів у разі мікроскопічного дослідження мала типову будову (рис. 1). Нирки вкриті тонкою фіброзною капсулою. Паренхіма органу складається з чітко розмежованих кіркового і мозкового шарів та внутрішньониркових

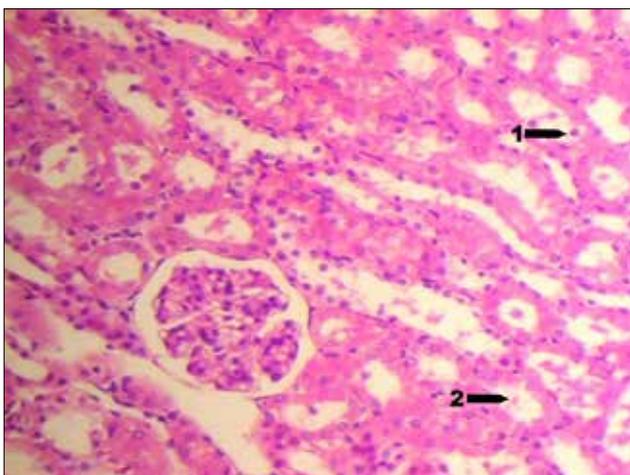


Рис. 1. Паренхіма нирки 11-місячного щура – нащадка інтактної матері. Ниркові тільця та переважна кількість кіркових каналців без змін; злушення нефроцитів (1), білкові циліндри у просвіті деяких каналців (2). Забарвлення гематоксилином-еозином, збільшення $\times 250$

сечовивідних шляхів. Кірковий шар має в наявності численні ниркові тільця (клубочки), що розташовані зі звичайною щільністю і представлені утвореннями округлої форми, які мають переважно середній розмір і складаються з розгорнутих петель капілярів з високою концентрацією клітин і нормальних сечових просторів. Також чітко простежувався зовнішній прошарок капсули Шумлянського-Боумена. Коливання розмірів клубочків – несуттєве і залишається в межах фізіологічної вікової норми.

Малюнок капілярних петель, які утворюють клубочки, був виразним, ядра ендотелію мають чітку будову та досить насичене забарвлення. Ступінь розширення та повнокровності капілярів у межах норми; еритроцити у капілярах переважно центрального розташування. Обидва листка капсули Шумлянського-Боумена, що представлені одношаровим плоским епітелієм, візуально не змінені. Просвіт капсули вільний, звичайний за розміром. Проксимальні звивисті каналці досить крупні з вузьким злегка нерівним просвітом, їхні клітини мають кубічну форму із заокругленою верхньою частиною з щіточковою облямівкою. Дистальні каналці в частині прилягання до ниркового тільця мають більш широкий і рівний просвіт, вистелені низьким призматичним епітелієм. Епітелій дистальних каналців без щіточкової облямівки. Загалом нефротелій не має ознак дистрофії, проте у частині каналців відзначено помірне розпушування апікальних відділів нефротелію та спостерігається злушення окремих клітин, а в поодиноких полях зору виявлені одиничні білкові циліндри у просвіті каналців.

Мозковий шар розміщується під кірковим, структурною одиницею його морфологічної будови є піраміда, утворена прямими каналцями та збірними трубочками. Прямі каналці висхідної та спадної частини петлі Генле невеликого діаметра з тонкою стінкою, сформованою плоскими ендотеліоцитами без ознак дистрофії. Дистальні прямі каналці мають широкий рівний просвіт та вистелені низьким призматичним епітелієм.

На межі двох прошарків ниркової паренхіми чітко простежуються поперечні зрізи дугових та міждолькових артерій і вен, від яких відходять приносячі артеріоли, що розділяються на капіляри ниркового тільця. Капіляри клубочка збираються у виносні артеріоли, які дають початок первинній перитубулярній мережі.

У нащадків щурів, матері яких під час вагітності зазнали впливу *пасивного тютюнопаління (негативний контроль)*, під час мікроскопічного дослідження спостерігалися доволі виражені гістологічні зміни (рис. 2) порівняно з тваринами інтактної групи, а саме: відзначалося зменшення як кількості, так і розміру ниркових тілець, візуальне збільшення просвіту капсули Шумлянського-Боумена і одночасно її потовщення за рахунок розростання сполучної тканини, що свідчить про досить виразний гломерулосклероз і склероз судинних петель.

Окрім того, спостерігалось збільшення кількості каналців кіркової зони з ознаками білкової дистрофії, а подекуди і атрофії зі злушенням нефроцитів і білковими циліндрами у просвіті. Виявлено артері-

ТЕОРІЯ ТА ЕКСПЕРИМЕНТ

олосклероз та осередковий склероз ниркової стромы. Внутрішня оболонка міжчасточкових артерій має звивистий вигляд та нерівномірно звужені просвіти через різний розмір ендотелію. Також зазнали змін і приносні артерії, які набували аналогічного нерівномірно звуженого вигляду за рахунок потовщення еластичної мембрани. В їх просвітах у деяких місцях відзначалася картина складжу еритроцитів. Виразність наведених ознак однакова у нащадків обох статей.

Отже, внаслідок пасивного тютюнопаління матерів під час гестації у нащадків зрілого віку спостерігаються виразні дистрофічні зміни з проявами склерозу як паренхіми, так і стромы органу.

Під час гістологічного дослідження нирок нащадків, матері яких отримували препарат порівняння Кардонат у разі моделювання пасивного тютюнопаління, спостерігається збереження нормальної гістоструктури органу (рис. 3), але з незначним зниженням кількості ниркових тілець порівняно з групою інтактного контролю. Клубочки мають округлу форму, переважно нормальний розмір і лише подекуди виявлені ознаки незначного склерозу. Клубочки складаються з розгорнутих петель капілярів з досить високою концентрацією усіх

типів клітин, а також характеризуються нормальним сечовим простором.

Просвіт капсули Шумлянського-Боумена більшості ниркових тілець візуально однаковий з таким у інтактних нащадків, лише в поодиноких полях зору відзначалося його розширення. Обидва листки капсули вистелені плоским епітелієм без видимих дистрофічних змін.

Звивисті каналці кіркової зони характеризуються невеликими осередками дрібнозернистої білкової дистрофії зі злуцненням нефроцитів і білковими циліндрами у просвіті каналців. У мозковому шарі ниркові каналці розташовувалися досить щільно з нерізко вираженими прошарками сполучної тканини. Прямі каналці були вистелені плоскими ендотеліоцитами.

Більша частина артерій у тварин цієї групи має нормальну будову. Їх внутрішня оболонка досить рівна з просвітами достатнього обсягу завдяки однаковому розміру ендотелію. Ознаки помірно вираженого артеріосклерозу виявлені лише в одиничних полях зору.

Вищезазначене може свідчити про досить нормальну роботу фільтраційного та реабсорбційного апарату нирок у нащадків матерів, які за умов моде-

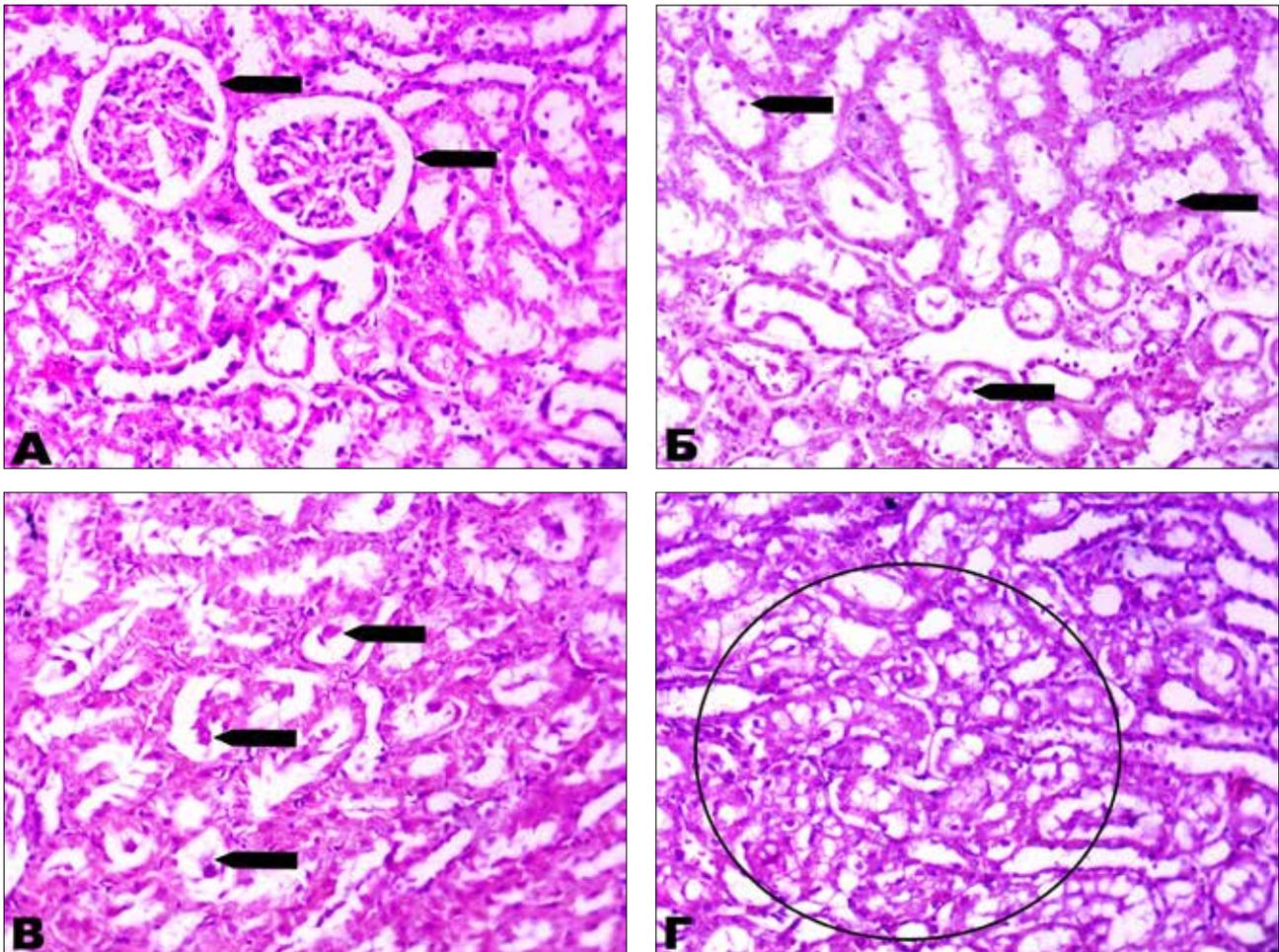


Рис. 2. Паренхіма нирки 11-місячного щура – нащадка матері, у якої відтворено модель пасивного тютюнопаління під час вагітності: А – збільшення просвіту капсули Шумлянського-Боумена у ниркових тільцях; Б – злуцнення частини нефроцитів у просвіті каналців; В – наявність білкових циліндрів у каналцях; Г – осередок вакуолізації паренхіми. Забарвлення гематоксиліном-еозином, збільшення $\times 250$

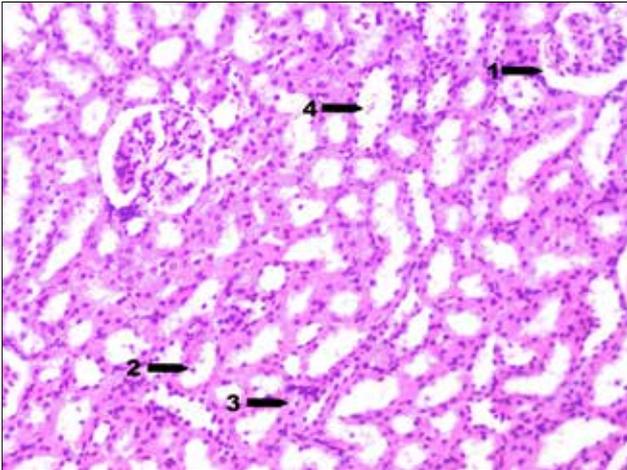


Рис. 3. Нирка 11-місячного щура – нащадка матері, яка отримувала Кардонат у разі моделювання пасивного тютюнопаління під час вагітності. Помірне збільшення просвіту капсули Шумлянського-Боумена (1), нерізка підвищення десквамації нефроцитів (2), білкова дистрофія окремих нефроцитів (3), незначне збільшення кількості звивистих каналців з білковими циліндрами у просвіті (4). Забарвлення гематоксилином-еозином, збільшення x200

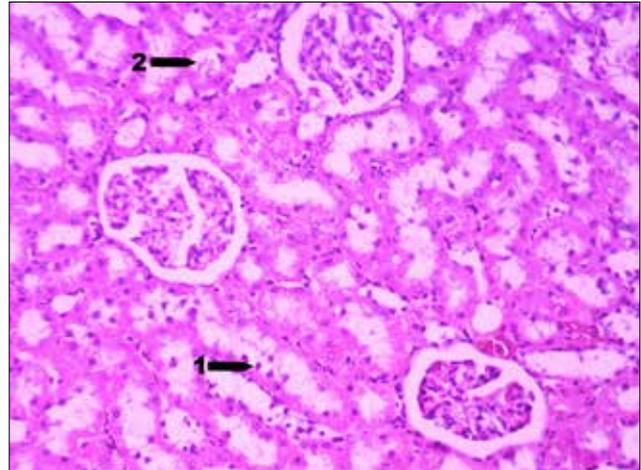


Рис. 4. Нирка 11-місячного щура – нащадка матері, яка отримувала ФК на основі лівокарнітину у разі моделювання пасивного тютюнопаління під час вагітності. Ниркові тільця нормального обсягу, просвіт капсули Шумлянського-Боумена має звичайний розмір, велика кількість кіркових каналців без змін. Злушення одиничних нефроцитів (1), поодинокі білкові циліндри у просвіті частини каналців (2). Забарвлення гематоксилином-еозином, збільшення x250

лювання пасивного тютюнопаління під час вагітності отримували препарат порівняння Кардонат.

Під час гістологічного дослідження нирок нащадків, матері яких отримували *ФК на основі лівокарнітину* у разі моделювання пасивного тютюнопаління, спостерігається збереження паренхіми нирок з чітким поділом на кірковий та мозковий шари (рис. 4). У кірковому шарі досить велика кількість ниркових тілець, які мають вигляд округлих утворень та складаються з дрібних тонкостінних капілярів, вистелених ендотеліоцитами. У тварин цієї групи кількість ниркових тілець візуально дещо більша ніж у щурів позитивного контролю, які отримували препарат порівняння. Навколо капілярів у ниркових тільцях розташовані подоцити.

Зовнішній прошарок капсули Шумлянського-Боумена представлений пласким одношаровим епітелієм. Візуально розміри ниркових клубочків незначно коливаються та не мають відмінностей від клубочків групи інтактного контролю. Капілярні петлі досить виразні з чіткими добре забарвленими ядрами ендотелію.

Проксимальні звивисті каналці вистелені кубічним епітелієм і лише подекуди апікальна частина без щиточкової облямівки. Дистальні каналці вистелені низьким призматичним епітелієм та мають досить широкий просвіт. І тільки в одиничних полях зору візуалізуються ознаки дрібновогнищевої білкової дистрофії, про що свідчить злушення окремих нефроцитів та поодинокі білкові циліндри в просвіті каналців.

У мозковому шарі ниркові каналці щільно розташовуються серед пухких волокон сполучної тканини. Епітелій каналців – призматичний, у поодиноких полях зору відзначається зернистість епітелію за рахунок відкладення білків у цитоплазмі, що є проявом слабовираженої дрібнозернистої дистрофії.

Отже, внаслідок введення ФК на основі лівокарнітину матерям під час гестації у нащадків зрілого віку спостерігається збереження нормальної гістофункціональної будови органу з дрібноосередковими, незначними дистрофічними ознаками в паренхімі та стромі.

Одночасно у всіх піддослідних групах нащадків інтактних та піддослідних матерів, які протягом вагітності зазнавали впливу пасивного тютюнопаління, а також отримували ФК на основі лівокарнітину або препарат порівняння Кардонат, проведено вивчення гістоструктурних характеристик паренхіми нирок (табл. 1).

Необхідно зазначити, що статистично значущих відмінностей у показниках маси тіла, абсолютної та відносної ваги нирок в усіх експериментальних групах не виявлено.

Аналіз гістоструктурних характеристик нирок, які наведені в табл. 1, свідчить про те, що площа клубочка з капсулою Шумлянського-Боумена у нащадків, матері яких зазнавали дію пасивного тютюнопаління, є статистично значуще меншою на 24,57% порівняно з групою інтактного контролю. Нашадки тварин, які отримували препарат порівняння або ФК на основі лівокарнітину, демонстрували менш виразне зниження площі клубочка з капсулою Шумлянського-Боумена, оскільки вона була більшою на 16,02% і 22,49% відповідно порівняно з негативним контролем. Площа клубочка з капсулою Шумлянського-Боумена у нащадків тварин, яким вводили ФК на основі лівокарнітину, майже не відрізнялася від нащадків щурів інтактної групи.

Показники діаметра просвіту звивистих каналців внаслідок дії пасивного тютюнопаління зростають: діаметр просвіту проксимальних каналців збільшується на 32,69%, а дистальних – на 19,79% порівняно

Гістоструктурні характеристики паренхіми нирок у 11-місячних нащадків інтактних та піддослідних самиць, які протягом вагітності зазнавали впливу пасивного тютюнопаління

| Група тварин, Me [Q ₁ -Q ₃], n = 80 | Площа клубочка з капсулою Шумлянського- Боумена, мкм ² | Діаметр просвіту каналців, мкм | | Діаметр приносної артеріоли, мкм |
|--|--|--------------------------------|--------------------------|--|
| | | проксимальних | дистальних | |
| I Інтактний контроль | 7009,40 [6021,87–7415,67] | 21,29 [19,05–24,11] | 17,08 [14,83–18,56] | 14,80 [13,03–16,20] |
| II Пасивне тютюнопаління (негативний контроль) | 5286,85 * [4546,01–6301,39] | 28,25 * [25,36–31,64] | 20,46 * [18,63–23,08] | 10,24 * [9,13–11,17] |
| III Пасивне тютюнопаління та Кардонат, 68 мг/кг | 6133,73 ^ [5580,25–7101,82] | 24,33 ^ [21,60–26,93] | 17,55 ^ [14,76–20,15] | 12,70 ^ [11,57–13,80] |
| IV Пасивне тютюнопаління та ФК на основі лівокарнітину, 25 мг/кг | 6475,62 ^ [5655,24–7207,87] | 23,18 ^ [20,18–27,12] | 18,19 ^ [15,94–19,77] | 12,63 ^ [11,06–14,66] |

Примітка: n – кількість визначень у групі; Me – медіана; Q₁ – перший кватиль; Q₃ – третій кватиль; * – статистично значущі відмінності за критерієм Данна (p < 0,05) порівняно з інтактним контролем; ^ – статистично значущі відмінності за критерієм Данна (p < 0,05) порівняно з групою негативного контролю.

з інтактними тваринами. Водночас діаметри просвіту проксимальних та дистальних каналців у нащадків, матерям яких вводили препарат порівняння, характеризуються меншими значеннями (майже на 14%) порівняно із групою пасивного тютюнопаління. У нащадків щурів, які отримували ФК на основі лівокарнітину, спостерігається статистично значуще менший діаметр просвіту проксимальних та дистальних каналців (на 17,95% і 11,09% відповідно) порівняно із групою пасивного тютюнопаління.

Діаметр приносної артеріоли також зазнає змін у щурів групи негативного контролю, оскільки він є меншим на 30,81% порівняно з інтактним контролем. У нащадків тварин, які отримували ФК на основі лівокарнітину, зафіксовані вищі показники діаметра приносної артеріоли на 23,34% порівняно з групою пасивного тютюнопаління.

Статистично значущих відмінностей у показниках площі клубочка з капсулою Шумлянського-Боумена, діаметра просвіту звивистих каналців та діаметра приносної артеріоли між групами тварин, які отримували ФК на основі лівокарнітину та препарат порівняння, не виявлено.

Отже, дослідження гістологічної будови нирок 11-місячних щурів – нащадків інтактних матерів свідчить, що їх структура відповідає фізіологічній нормі зрілого репродуктивного віку.

Відомо, що під час несприятливих умов у внутрішньоутробному середовищі, зокрема у разі пасивного тютюнопаління, порушується нефрогенез, що призводить до зменшення кількості нефронів та підвищення фільтраційного навантаження на решту нефронів, виникає їх гіпертрофія та клубочкова гіперфільтрація, що сприяє фіброзним змінам у клубочках, затримці натрію та формуванню системної й внутрішньоклубочкової гіпертензії. Ці процеси відіграють роль у розвитку гломерулосклерозу, що згодом призводять до подальшого зменшення кількості функціонально активних нефронів, мікроальбумінурії й протеїнурії та можуть завершитися нирковою недостатністю на спадних етапах онтогенезу [8].

У дослідженні нирок 11-місячних нащадків матерів, які під час вагітності були піддані пасивному тютюно-

палінню, зафіксовані ознаки дистрофічних змін, а саме: зменшення кількості та розміру ниркових тілець, артеріолосклероз, збільшення просвіту капсули Шумлянського-Боумена, що може свідчити про гломерулярну гіперфільтрацію, а також підвищення десквамації нефроцитів та кількості білкових циліндрів у просвіті звивистих каналців, що вказує на активні процеси білкової дистрофії в епітелії каналців кори.

Зафіксовані явища гломерулосклеру у тварин групи негативного контролю свідчать про гіперфільтрацію, яка може супроводжуватися тубулоінтерстиціальним запаленням і мікроальбумінурією за твердженням деяких авторів [16].

Виявлені зміни гістоструктури нирок у нащадків 11-місячного віку вказують на те, що дія нікотину у внутрішньоутробному періоді негативно впливає на розвиток та становлення функції нирок у цих тварин. Повідомляється, що пасивне тютюнопаління викликає ендотеліальну дисфункцію в нирках внаслідок підвищення ступеня апоптозу подоцитів через індукцію оксидативного стресу [17].

Відомо, що лівокарнітин залучений до транспорту довголанцюгових жирних кислот через мітохондріальну мембрану, пригнічує утворення вільних радикалів, що сприяє β-окисленню жирних кислот у мітохондріях для забезпечення клітин енергією [18].

Доведено, що внаслідок гіпоксії активуються процеси запалення, які викликають надмірне відкладення білків у позаклітинному матриксі тубулоінтерстиціального простору в нирках, що призводить до незворотного фіброзу останніх. Завдяки лівокарнітину відбувається послаблення запалення та активності апоптотичних процесів у нирках зі зменшенням прогресування тубулоінтерстиціального фіброзу шляхом збереження гомеостазу в мітохондріях та зниження експресії прозапальних і профіброзних цитокінів [19].

Можна висунути припущення, що вищезазначені позитивні гістоструктурні характеристики нирок у тварин зрілого віку, матері яких отримували ФК на основі лівокарнітину під час вагітності за умов моделювання пасивного тютюнопаління, зумовлені підтримкою нормального функціонування мітохондріальної мережі,

зниженням окислювального стресу та рівня медіаторів запалення під час внутрішньоутробного розвитку завдяки антиоксидантним властивостям об'єкта дослідження [20].

Всі вищеописані зміни гістологічної будови нирок у групі тварин, матері яких протягом вагітності отримували ФК на основі лівокарнітину за умов моделювання пасивного тютюнопаління, засвідчують нефропротекторну дію, про що вказує значне зниження вираженості, порівняно із групою негативного контролю, або відсутність негативних ознак у тварин цієї групи. На гістологічних препаратах цієї групи тварин зафіксовані лише дрібні осередки білкової дистрофії, про яку свідчить злушення одиничних нефроцитів та поодинокі білкові циліндри у просвіті каналців.

Необхідно також вказати, що за виразністю нефропротекторного впливу на структурні прояви функціональних змін нирок у нащадків зрілого віку, які зазнали впливу пасивного тютюнопаління у внутрішньоутробному періоді, ФК на основі лівокарнітину перевищує дію препарату порівняння Кардонат, оскільки на гістологічних препаратах нирок останнього візуалізується незначне підвищення десквамації нефроцитів та їх білкової дистрофії.

Отримані результати дають інформацію щодо впливу умов внутрішньоутробного розвитку, зокрема пасивного тютюнопаління, індукованих ним гіпоксії та плацентарної недостатності, на гістоструктурний стан нирок щурів, а також про можливість ранньої профілактики нефропатій, патогенетичні основи яких сформовані у гестаційному періоді під впливом вищезазначених чинників.

Отже, результати цього дослідження вказують на те, що нирки нащадків матерів, які зазнавали впливу пасивного тютюнопаління, демонструють ознаки зниженої функціональності порівняно з інтактними тваринами, що з часом може призвести до вищезазначених наслідків для здоров'я, особливо на спадному етапі онтогенезу.

Отримані дані доєднуються до сучасних уявлень про важливість підтримки нормального внутрішньоутробного середовища для забезпечення оптимального розвитку нирок та їх функціонування протягом життя. Оскільки негативні чинники, які змінюють умови внутрішньоутробного розвитку, зокрема пасивне тютюнопаління матері, можуть віддзеркалюватися на стані здоров'я як матері, так і нащадка в майбутньому, важливим є проведення подальших досліджень з вивчення механізмів формування віддалених наслідків впливу пасивного тютюнопаління, а також пошук засобів, здатних зменшувати його негативну дію. Результати оцінки нефропротекторної дії фармацевтичної композиції на основі лівокарнітину свідчать про перспективність подальших фармакологічних досліджень з метою обґрунтування підходів до профілактики та лікування негативних наслідків фетоплацентарної недостатності у матерів та їхніх плодів, викликаних гіпоксією внаслідок тютюнопаління.

Висновки

1. Встановлено негативні структурні зміни нирок у щурів – нащадків матерів, які під час вагітності зазнавали впливу пасивного тютюнопаління, зокрема: зменшення ниркових тілець та діаметра приносячої артеріоли, збільшення просвіту капсули Шумлянського-Боумена та діаметра просвіту звивистих каналців, посилення білкової дистрофії епітелію каналців, артеріосклероз.

2. Визначено нефропротекторну дію у нащадків зрілого віку, матері яких отримували фармацевтичну композицію на основі лівокарнітину в дозі 25 мг/кг у разі моделювання пасивного тютюнопаління під час вагітності, яка проявлялася значним зменшенням вираженості негативних змін у гістоструктурі нирок. За виразністю нефропротекторної дії на гістоструктурні особливості нирок у нащадків фармацевтична композиція на основі лівокарнітину в дозі 25 мг/кг перевищує ефективність дії препарату порівняння Кардонат у дозі 68 мг/кг.

ЛІТЕРАТУРА

- Moore BF, Shapiro AL, Wilkening G, et al. Prenatal Exposure to Tobacco and Offspring Neurocognitive Development in the Healthy Start Study. *J Pediatr*. 2020; 218: 28–34.e2. doi: 10.1016/j.jpeds.2019.10.056.
- Sharma T, Khapre M. Exposure of second hand smoke in women and children: A narrative review. *J Family Med Prim Care*. 2021; 10(5): 1804–1807. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_1397_20.
- Delcroix MH, Delcroix-Gomez C, Marquet P, et al. Active or passive maternal smoking increases the risk of low birth weight or preterm delivery: Benefits of cessation and tobacco control policies. *Tob Induc Dis*. 2023; 21: 72. doi: 10.18332/tid/156854.
- Cevik J, Salehi O, Gaston J, Rozen WM. Maternal Cigarette Smoking and Congenital Upper and Lower Limb Differences: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2023; 12(13):4181. doi: 10.3390/jcm12134181.
- Cargill KR, Chiba T, Murali A, et al. Prenatal hypoxia increases susceptibility to kidney injury. *PLoS One*. 2020; 15(2): e0229618. doi: 10.1371/journal.pone.0229618.
- Eid HA, Moazen EM, Elhussini M, et al. The Influence of Smoking on Renal Functions Among Apparently Healthy Smokers. *J Multidiscip Healthc*. 2022; 15: 2969–2978. doi: 10.2147/JMDH.S392848.
- Tain YL, Hsu CN. The Renin-Angiotensin System and Cardiovascular-Kidney-Metabolic Syndrome: Focus on Early-Life Programming. *Int J Mol Sci*. 2024; 25(6): 3298. doi: 10.3390/ijms25063298.
- Perl AJ, Schuh MP, Kopan R. Regulation of nephron progenitor cell lifespan and nephron endowment. *Nat Rev Nephrol*. 2022; 18(11): 683–695. doi: 10.1038/s41581-022-00620-w.
- Sutherland MR, Black MJ. The impact of intrauterine growth restriction and prematurity on nephron endowment. *Nat Rev Nephrol*. 2023; 19(4): 218–228. doi: 10.1038/s41581-022-00668-8.
- Walton SL, Singh RR, Little MH, et al. Prolonged prenatal hypoxia selectively disrupts collecting duct patterning and postnatal function in male mouse offspring. *J Physiol*. 2018; 596(23): 5873–5889. doi: 10.1113/JP275918.

11. Kustova SP, Karachentsev YuI, Sergienko LYu, et al., inventor; State Institution “V. Danilevsky Institute of Endocrine Pathology Problems of the National Academy of Medical Science of Ukraine”, assignee. Farmatsevychna kompozytsiia u vyhliadi 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. (in Ukrainian).
12. 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.
13. Sukhanova AA, Savchenko SYe, Karlova OO, Onyshchuk LM. Novi mozhyvosti v kompleksnii terapii platsentarnoi dysfunksii [New opportunities in the complex therapy of placental dysfunction]. *Women's doctor*. 2020; 2(88): 30–35. (in Ukrainian). Available from: http://synergia-pharm.com.ua/wp-content/uploads/2021/05/women_journal-1.pdf.
14. Valenti VE, Abreu LC, Fonseca FL, 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): 851–857. [https://doi.org/10.6061/clinics/2013\(06\)21](https://doi.org/10.6061/clinics/2013(06)21).
15. Sergienko LYu, Sokolova SS, Hievorkian AR, 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 pasyvnogo tiutiuopalinnia vahitnykh [Method for modeling fetoplacental insufficiency in pregnant women with passive smoking]. Utility model patent UA 124864. 25.04.2018. (in Ukrainian).
16. Akalay S, Rayyan M, Fidlers T, et al. Impact of preterm birth on kidney health and development. *Front Med (Lausanne)*. 2024; 11: 1363097. doi: 10.3389/fmed.2024.1363097.
17. Chen CH, Lee JI, Jhan JH, et al. Secondhand smoke increases the risk of developing kidney stone disease. *Sci Rep*. 2021; 11(1): 17694. doi: 10.1038/s41598-021-97254-y.
18. Zheng HL, Zhang HY, Zhu CL, et al. L-Carnitine protects against tacrolimus-induced renal injury by attenuating programmed cell death via PI3K/AKT/PTEN signaling. *Acta Pharmacol Sin*. 2021; 42(1): 77–87. doi: 10.1038/s41401-020-0449-8.
19. Zhao HY, Li HY, Jin J, et al. L-carnitine treatment attenuates renal tubulointerstitial fibrosis induced by unilateral ureteral obstruction. *Korean J Intern Med*. 2021; 36(Suppl 1): S180–S195. doi: 10.3904/kjim.2019.413.
20. Sharma B, Schmidt L, Nguyen C, et al. The Effect of L-Carnitine on Critical Illnesses Such as Traumatic Brain Injury (TBI), Acute Kidney Injury (AKI), and Hyperammonemia (HA). *Metabolites*. 2024; 14(7): 363. doi: 10.3390/metabo14070363.

Надійшла до редакції 08.10.2024 р.

Прийнята до друку 26.12.2024 р.

Електронна адреса для листування chronos2000.org@gmail.com