

УДК 616.127-008.64:615.277:577.112:615.014.41
DOI <https://doi.org/10.32689/2663-0672-2025-3-5>

Ігор ДРОБНЕР

аспірант в галузі охорони здоров'я за спеціальністю «Медицина», кафедра загальної хірургії, анестезіології та паліативної медицини, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна; завідувач відділення новоутворень грудної залози, шкіри, м'яких тканин і кісток, Комунальне некомерційне підприємство «Хмельницький протипухлинний центр» Хмельницької обласної ради, ukrmedsci@gmail.com
ORCID: 0009-0003-4753-7366

Федір ГЛАДКИХ

доктор філософії в галузі охорона здоров'я за спеціальністю «Медицина», доцент кафедри загальної хірургії, анестезіології та паліативної медицини, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна; старший науковий співробітник, Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології імені С. П. Григор'єва Національної академії медичних наук України», fedir.hladkykh@gmail.com
ORCID: 0000-0001-7924-4048

Тетяна ЛЯДОВА

доктор медичних наук, професор, професор кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології, декан медичного факультету, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, t.lyadova@karazin.ua
ORCID: 0000-0002-5892-2599

Марія МАТВЕЄНКО

доктор філософії в галузі охорона здоров'я за спеціальністю «Медицина», доцент, завідувач кафедри загальної хірургії, анестезіології та паліативної медицини, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, maria.matvieienko@karazin.ua
ORCID: 0000-0002-0388-138X

Володимир СТУДЕНТ

аспірант в галузі охорони здоров'я за спеціальністю «Медицина», кафедра загальної хірургії, анестезіології та паліативної медицини, Харківський національний університет Каразіна; викладач за спеціальністю «Хірургія», Комунальний заклад Львівської обласної ради «Львівський медичний фаховий коледж післядипломної освіти»; медичний директор, Товариство з обмеженою відповідальністю «Центр Медичної 3D Діагностики», student.volodymyr@gmail.com
ORCID: 0000-0002-0928-2695

**КОРЕКЦІЯ ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОГО ДИСБАЛАНСУ
ПРИ ДОКСОРУБІЦИН-ІНДУКОВАНІЙ КАРДІОМІОПАТІЇ БЕЗКЛІТИННИМИ КРІОКОНСЕРВОВАНИМИ
БІОЛОГІЧНИМИ ЗАСОБАМИ**

Антрациклінові цитостатичні препарати, зокрема доксорубіцин, є невід'ємною складовою сучасних протипухлинних схем лікування, проте їх тривале застосування супроводжується високим ризиком розвитку серцевої недостатності через виражену кардіотоксичність. Основним механізмом ушкодження серця є надмірне утворення активних форм кисню, посилення процесів перекисного окиснення ліпідів і виснаження ферментативних систем антиоксидантного захисту. Ефективних засобів комплексної профілактики таких ушкоджень бракує. Перспективу становлять безклітинні кріоконсервовані біологічні засоби, здатні відновлювати редокс-рівновагу, стабілізувати мембрани кардіоміоцитів і стимулювати репаративні процеси, що обґрунтовує доцільність їх порівняльного вивчення в умовах доксорубіцин-індукованої кардіоміопатії.

Мета роботи – оцінити здатність кріоекстракту серця, кріоекстракту селезінки та кондиціонованого середовища мезенхімальних стовбурових клітин відновлювати прооксидантно-антиоксидантну рівновагу при доксорубіцин-індукованій кардіоміопатії щурів.

Матеріали та методи дослідження. Дослідження виконано на самцях щурів із відтвореною моделлю хронічної доксорубіцин-індукованої кардіоміопатії. Тварин розподілено на 6 груп: інтактні, контроль без лікування, а також групи, що отримували карведилол, кріоекстракт серця, кріоекстракт селезінки або кондиціоноване середовище мезенхімальних стовбурових клітин. Засоби вводили профілактично-лікувально у стандартизованих дозах. Визначали вміст тіобарбітуровоокислот-реактивних продуктів, активність каталази, супероксиддисмутази, глутатіонпероксидази

та рівень відновленого глутатіону. Розраховували антиоксидантно-прооксидантний індекс. Статистичну обробку виконували з перевіркою нормальності розподілу та рівності дисперсії.

Результати та їх обговорення. У тварин із доксорубіцин-індукованою кардіоміопатією спостерігалось суттєве підвищення рівня продуктів перекисного окиснення ліпідів, зниження активності супероксиддисмутази, каталази й глутатіонпероксидази, а також зменшення концентрації відновленого глутатіону. Це свідчило про виражений оксидативний стрес і виснаження антиоксидантного резерву серця. Карведилол та кріоекстракт серця знижували інтенсивність перекисних процесів і частково відновлювали ферментативну активність. Кріоекстракт селезінки виявляв слабші коригувальні властивості. Найвиразніший ефект спостерігався у групі тварин, які отримували кондиціоноване середовище мезенхімальних стовбурових клітин: рівень продуктів перекисного окиснення ліпідів зменшувався, а активність ферментів антиоксидантного захисту та вміст глутатіону відновлювалися до значень, близьких до інтактних. Антиоксидантно-прооксидантний індекс достовірно зростає, що свідчить про нормалізацію редокс-гомеостазу. Отримані результати підтверджують комплексну антиоксидантну та мембраностабілізуючу дію безклітинних кріоконсервованих біологічних засобів.

Висновки. Безклітинні кріоконсервовані біологічні засоби ефективно знижують інтенсивність оксидативного стресу при доксорубіцин-індукованій кардіоміопатії. Найвищу ефективність продемонструвало кондиціоноване середовище мезенхімальних стовбурових клітин, яке нормалізувало прооксидантно-антиоксидантний баланс, активність ферментів антиоксидантної системи та рівень глутатіону. Кріоекстракт серця виявив помірну дію, кріоекстракт селезінки – менш виражений ефект. Отримані результати підтверджують перспективність подальших досліджень цих біологічних засобів для створення нових кардіопротекторних препаратів.

Ключові слова: антрациклінова кардіоміопатія, доксорубіцин, оксидативний стрес, антиоксидантна система, перекисне окиснення ліпідів, супероксиддисмутаза, каталаза, глутатіонпероксидаза, глутатіон, кріоекстракт серця, кріоекстракт селезінки, кондиціоноване середовище мезенхімальних стовбурових клітин, безклітинні кріоконсервовані біологічні засоби, карведилол, кардіопротекція.

Ihor Drobner, Fedir Hladkykh, Tetiana Liadova, Mariia Matvieienko, Volodymyr Student. CORRECTION OF PROOXIDANT-ANTIOXIDANT IMBALANCE IN DOXORUBICIN-INDUCED CARDIOMYOPATHY USING CELL-FREE CRYOPRESERVED BIOLOGICAL AGENTS

Introduction. Anthracycline cytostatic drugs, particularly doxorubicin, remain an integral component of modern anticancer treatment regimens; however, their prolonged use is associated with a high risk of heart failure due to pronounced cardiotoxicity. The main mechanism of myocardial injury is excessive generation of reactive oxygen species, enhancement of lipid peroxidation processes, and depletion of enzymatic antioxidant systems. Effective means of complex prevention of such damage are lacking. Promising approaches include cell-free cryopreserved biological agents capable of restoring redox balance, stabilizing cardiomyocyte membranes, and stimulating reparative processes, which substantiates the relevance of their comparative study under conditions of doxorubicin-induced cardiomyopathy.

The aim of the study – to evaluate the ability of heart cryoextract, spleen cryoextract, and mesenchymal stem cell-conditioned medium to restore the prooxidant-antioxidant balance in rats with doxorubicin-induced cardiomyopathy.

Materials and methods. The study was conducted on male rats with an experimentally reproduced model of chronic doxorubicin-induced cardiomyopathy. Animals were divided into six groups: intact, untreated control, and those treated with carvedilol, heart cryoextract, spleen cryoextract, or mesenchymal stem cell-conditioned medium. The agents were administered in standardized therapeutic-preventive regimens. The levels of thiobarbituric acid-reactive substances, catalase, superoxide dismutase, and glutathione peroxidase activity, as well as reduced glutathione concentration, were determined. The antioxidant-prooxidant index was calculated. Statistical analysis included verification of normality and homogeneity of variance.

Research results and their discussion. In rats with doxorubicin-induced cardiomyopathy, a marked increase in lipid peroxidation products was observed, along with a decrease in the activity of superoxide dismutase, catalase, and glutathione peroxidase, and a reduction in reduced glutathione concentration. These findings indicate severe oxidative stress and depletion of the cardiac antioxidant reserve. Carvedilol and heart cryoextract reduced lipid peroxidation intensity and partially restored enzymatic activity. Spleen cryoextract showed weaker corrective properties. The most pronounced effect was observed in animals treated with mesenchymal stem cell-conditioned medium: lipid peroxidation products decreased, while the activity of antioxidant enzymes and glutathione content were restored to near-normal levels. The antioxidant-prooxidant index significantly increased, indicating normalization of redox homeostasis. The obtained results confirm the complex antioxidant and membrane-stabilizing effects of cell-free cryopreserved biological agents.

Conclusions. Cell-free cryopreserved biological agents effectively reduce oxidative stress intensity in doxorubicin-induced cardiomyopathy. The highest efficacy was demonstrated by mesenchymal stem cell-conditioned medium, which normalized the prooxidant-antioxidant balance, the activity of antioxidant enzymes, and glutathione levels. Heart cryoextract exhibited moderate effects, while spleen cryoextract showed weaker action. The results confirm the prospects for further research of these biological agents to develop novel cardioprotective preparations.

Key words: anthracycline cardiomyopathy, doxorubicin, oxidative stress, antioxidant system, lipid peroxidation, superoxide dismutase, catalase, glutathione peroxidase, glutathione, heart cryoextract, spleen cryoextract, mesenchymal stem cell-conditioned medium, cell-free cryopreserved biological agents, carvedilol, cardioprotection.

Вступ. Антрациклінові антибіотики, серед яких провідне місце займає доксорубіцин (ДОКС), є невід'ємною складовою сучасних схем хіміотерапії. Їх протипухлинна дія зумовлена здатністю вбудовуватися між ланцюгами ДНК, пригнічувати активність топоізомерази II та ініціювати

апоптоз злоякісних клітин. Висока клінічна ефективність цих препаратів супроводжується серйозним побічним ефектом – **кардіотоксичністю**, що обмежує кумулятивну дозу і тривалість лікування [31]. Кардіоміопатія (КМП), спричинена антрациклінами, залишається провідною причиною розвитку хронічної серцевої недостатності у пацієнтів, які вижили після онкологічного лікування, і суттєво знижує їхню якість життя [52].

За даними сучасних оглядів, антрациклін-індукована КМП є дозозалежним, багатофакторним процесом, який може проявлятися як під час терапії, так і через роки після її завершення [38]. Відстрочені форми ураження, латентний перебіг і відсутність патогномонічних клінічних маркерів ускладнюють ранню діагностику, що робить цю патологію особливо небезпечною. З огляду на збільшення тривалості життя онкологічних хворих, проблема профілактики і лікування медикаментозно-індукованих кардіоміопатій набуває дедалі більшої клінічної та соціально-економічної ваги [55].

Патогенез ушкодження міокарда під впливом ДОКС характеризується взаємодією низки клітинно-молекулярних механізмів. Одним із ключових процесів є надмірне утворення активних форм кисню (АФК) унаслідок редокс-циклу ДОКС у мітохондріях кардіоміоцитів [37]. Генерація супероксид-аніона та пероксиду водню призводить до переокисного окиснення ліпідів (ПОЛ) мембран, порушення структурних білків і деградації ДНК [41]. Міокард особливо чутливий до оксидативного стресу через низьку активність ферментів антиоксидантної системи (АОС) – супероксиддисмутази (СОД), каталази (КАТ) і глутатіонпероксидази (ГПО). Одночасно з генерацією АФК активується каскад апоптозу за участю мітохондріального цитохрому с, каспази-9 і каспази-3, що сприяє загибелі кардіоміоцитів [41].

ДОКС також порушує Ca^{2+} -гомеостаз через пригнічення Ca^{2+} -АТФази саркоплазматичного ретикулуму та активацію кальцієвих каналів, що веде до дисфункції скоротливого апарату клітини. Результатом стає хронічний енергетичний дефіцит, зниження потенціалу мітохондрій та активація процесів фероптозу – регульованої, залізозалежної загибелі клітин, асоційованої з ліпідною пероксидацією [38]. Сукупність цих механізмів формує патогенетичне підґрунтя антрациклінової КМП, у якому домінують оксидативно-апоптотичні та мітохондріальні порушення.

Попри значні досягнення кардіоонкології, можливості фармакологічної профілактики антрациклінової кардіотоксичності залишаються обмеженими. Єдиним схваленим кардіопротектором є дексразоксан, який реалізує дію шляхом

хелатування іонів Fe^{2+} і пригнічення утворення гідроксильних радикалів. Однак його застосування обмежене через ризик зниження протипухлинної ефективності антрациклінів і потенційну канцерогенність [48]. Інші підходи – антиоксиданти (вітамін Е, коензим Q_{10} , мелатонін), β -адреноблокатори та інгібітори ренін-ангіотензинової системи – мають часткову ефективність, оскільки зменшують оксидативний стрес, але не впливають на апоптотичні та репаративні механізми [37, 56].

Сучасні стратегії кардіопротекції не відповідають вимогам мультимодального підходу, що мав би поєднувати антиоксидантну, антиапоптотичну, протизапальну та репаративну дії. Пошук засобів, здатних впливати на кілька ланок патологічного процесу одночасно, є одним із найактуальніших напрямів доклінічних досліджень [31].

Одним із перспективних рішень цієї проблеми вважаються безклітинні кріоконсервовані біологічні засоби (БКБЗ) – концентровані комплекси біоактивних молекул, отриманих із тканин або культур клітин. До їх складу входять цитокіни, фактори росту, сигнальні пептиди, екстрацелюлярні везикули (ЕВ) та інші компоненти, здатні модулювати клітинний метаболізм і регенераторні процеси [33, 21, 20]. БКБЗ позбавлені ризику імунологічної несумісності або пухлинної трансформації, властивих клітинним технологіям, і зберігають біологічну активність після кріоконсервування [42, 8].

Експериментальні дослідження довели, що ЕВ мезенхімальних стовбурових клітин (МСК) проявляють виражену кардіопротекторну активність, знижуючи рівень оксидативного стресу, апоптозу й фіброзу в моделі антрациклінової КМП [8, 29]. Секретом МСК активує ендогенну АОС, підвищує експресію ферментів глутатіонового циклу, стимулює синтез білків теплового шоку, стабілізує мітохондріальні мембрани. Крім того, БКБЗ можуть нормалізувати міжклітинну взаємодію та зменшувати запальну інфільтрацію міокарда через регуляцію сигнальних шляхів NF- κ B та STAT3 [46].

Комплексна дія цих біомолекул забезпечує багатофакторний ефект, спрямований на зниження інтенсивності оксидативних реакцій, гальмування апоптозу і стимуляцію репарації кардіоміоцитів, що наближає концепцію безклітинної органопротекції до універсальної терапевтичної платформи [54]. Сукупність наявних даних підтверджує, що антрациклінова КМП залишається серйозною клінічною проблемою, для якої бракує ефективних засобів профілактики та лікування. Оксидативно-апоптотичний каскад є центральною ланкою її патогенезу, тому стратегії, спрямовані на відновлення прооксидантно-антиоксидантного балансу, мають найбільший потенціал у створенні нових кардіопротекторів [11].

Використання БКБЗ як мультикомпонентних модифікаторів редокс-гомеостазу відкриває перспективу створення нової генерації кардіопротекторів, здатних не лише запобігати ушкодженню міокарда, але й сприяти його відновленню. Пошук стратегій мультимодальної кардіопротекції активував інтерес до БКБЗ як засобів із потенційною кардіоселективністю, здатних впливати на ПОЛ, глутатіонзалежну детоксикацію, енергетичний метаболізм і мембраностабілізацію кардіоміоцитів [17].

Комплексні дослідження з вивчення впливу кріоекстрактів плаценти на стан міокарда в моделі ДОКС-індукованої КМП показали здатність безклітинних препаратів модулювати антиоксидантно-прооксидантний баланс, що узгоджується з концепцією поліфункціональної кардіопротекції та відкриває шлях до органоспецифічної корекції ушкодження [7]. Дані, отримані на моделях аутоімунного ураження, підтверджують здатність кондиціонованого середовища МСК (КС-МСК) покращувати функціональні показники серця за результатами ультразвукової візуалізації, що відображає відновлення взаємозв'язку між редокс-процесами і скоротливою функцією міокарда [9].

Порівняльні спостереження щодо застосування кріоекстрактів плаценти та селезінки (КЕС) свідчать про наявність диференційованих ефектів на морфологічний стан серця, що має значення для стандартизації складу та режимів введення безклітинних засобів у контексті доклінічної транслюваності [8]. Узагальнені дані монографічних праць підкреслюють концепцію кардіоселективності кріобіотехнологічних препаратів, що поєднують антиоксидантну, протизапальну та метаболічну дію і створюють наукове підґрунтя для системної оцінки їх ефективності в моделях медикаментозно-індукованої КМП [8].

Експериментальна верифікація антиоксидантного потенціалу кріоекстракту серця (КЕСц) в умовах вільнорадикального стресу показала корекцію показників ПОЛ і підтвердила значення редокс-таргетування як центральної осі кардіопротекції [24, 22, 19]. Дослідження впливу КЕСц на глікогеноліз і лактат-піруватний обмін виявили нормалізацію енергетичного метаболізму, що є ключовим і при ДОКС-індукованих порушеннях мітохондріального гомеостазу [6, 10].

Результати ехокардіографії за умов катехоламінового ушкодження із застосуванням ксеноекстракту серця підтверджують структурно-функціональні переваги безклітинних препаратів у відновленні насосної функції серця, що корелює з біохімічними маркерами редокс-гомеостазу. Повідомлення щодо впливу різних БКБЗ на антиоксидантно-прооксидантний баланс у тканинах серця

підкреслюють можливість персоналізованого підбору біоактивних композицій з урахуванням домінуючих ланок ушкодження [8, 23].

Порівняльні дані ехокардіографії при застосуванні кріоекстрактів різного походження деталізують спектр ефектів на ремоделювання та діастолічну функцію, що є важливим для інтеграції БКБЗ у алгоритми кардіопротекції та моніторинг ефективності [9]. Систематизовані монографічні огляди щодо метаболічних, регенераторних та імунологічних властивостей водно-сольових екстрактів кріоконсервованих тканин, а також технології отримання і стандартизації БКБЗ, формують методологічну основу для масштабування, відтворюваності та контролю якості, що є критично важливим на етапах доклінічної та клінічної валідації [8, 9].

Таким чином, узагальнення наведених положень узгоджує патогенетичну логіку переходу від симптоматичних фармакологічних стратегій до органопротекторних підходів, які поєднують антиоксидантну, антиапоптотичну, метаболічну та мембраностабілізуючу дії. Це визначає актуальність дослідження БКБЗ у моделі ДОКС-індукованої кардіоміопатії.

Мета дослідження – оцінити здатність кріоекстракту серця, кріоекстракту селезінки та кондиціонованого середовища мезенхімальних стовбурових клітин відновлювати прооксидантно-антиоксидантну рівновагу при доксорубіцин-індукованій кардіоміопатії щурів.

Матеріали та методи дослідження. Всі експерименти проведено відповідно до національних і міжнародних нормативно-правових актів [13, 15, 44]: Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» № 3477-IV (2006 р.), наказів МОН України № 249 (2012 р.) та МОЗ України № 944 (2009 р.), Загальних етичних принципів експериментів на тваринах (Київ, 2001 р.), Директиви 2010/63/EU, Європейської конвенції (Страсбург, 1986 р.) та рекомендацій ARRIVE 2.0 (2020 р.). Усі маніпуляції виконано з дотриманням біоетичних норм та принципів 3R (Replacement, Reduction, Refinement), що передбачають використання тварин лише за відсутності альтернативних методів отримання достовірних результатів, залучення мінімально необхідної кількості тварин завдяки оптимізації дизайну експерименту та статистичному обґрунтуванню вибірки, а також удосконалення умов утримання та проведення процедур із застосуванням адекватної анестезії, анальгезії й гуманних методів евтаназії для мінімізації болю, стресу та дискомфорту.

Кріоекстракт серця (КЕСц) готували за методикою *Гальченка С.Є. та співавт.* [4, 34, 3] із серцевої тканини новонароджених поросят. Подрібнену тканину змішували 1:1 з 20% розчином ПЕО-1500,

заморожували до -70°C ($1^{\circ}\text{C}/\text{хв}$), зберігали в рідкому азоті (-196°C), після відтавання фільтрували. Концентрацію пептидів стандартизували ($0,1\text{ мг/мл}$); вводили в/о у дозі $0,05\text{ мг/100 г}$ маси тіла.

Кріоекстракт селезінки (КЕС) готували аналогічно [3, 2, 1] із селезінки поросят, застосовуючи 10–20% розчини гліцерину та ПЕО-1500 як кріопротектори. Після відтавання фільтрували, стандартизували за білком ($0,1\text{ мг/мл}$) та вводили в/м у дозі $5,0\text{ мл/кг}$.

Кондиціоноване середовище МСК (КС-МСК) отримували з пуповинних МСК, вирощених у DMEM/F12 при 37°C та 5% CO_2 . Після III пасажу середовище збирали, очищали ультрафільтрацією, заморожували (-20°C). Активність стандартизували за галектином-1 ($6,0\text{ пг/мл}$); вводили в/м у дозі $0,6\text{ мл/кг}$ [32, 12, 5].

Хронічну ДОКС-індуковану КМП (ДОКС-КМП) моделювали шляхом внутрішньоочеревинного (в/о) введення доксорубіцину гідрохлориду (ЕБЕВЕ Фарма Гес.м.б.Х. Нфг. КГ, Австрія) у дозі 5 мг/кг маси тіла 1 раз на тиждень протягом 4 тижнів – на 7, 14, 21 та 28 дні експерименту [45]. Кумулятивна доза 20 мг/кг відповідає загальноприйнятим експериментальним підходам для відтворення хронічної ДОКС-індукованої кардіотоксичності у щурів, що супроводжується зниженням насосної функції серця та типовими морфологічними змінами міокарда [25, 14, 16].

Досліджувані засоби – КЕСц, КЕС та КС-МСК – внутрішньом'язово (в/м) вводили у лікувально-профілактичному режимі 1 раз на тиждень: одноразово до початку введення ДОКС та ще 4 рази за 60 хв до ДОКС на 7, 14, 21 та 28 дні експерименту (усього 5 введень).

Дослідження виконано на 42 самцях щурів ($200\text{--}220\text{ г}$), розподілених на 6 груп по 7 тварин:

– **група I** – інтактні щури ($n=7$), яким на 1, 7, 14, 21 та 28 дні в/о вводили 0,9 % розчин NaCl у дозі $1,0\text{ мл/кг}$ маси тіла [18];

– **група II** – щури ($n=7$) з моделлю ДОКС-КМП без лікування (контроль), яким на 1, 7, 14, 21 та 28 дні вводили 0,9 % розчин NaCl у дозі $1,0\text{ мл/кг}$ [42];

– **група III** – щури ($n=7$) з ДОКС-КМП, яким на 1, 7, 14, 21 та 28 дні внутрішньошлунково (в/шл) вводили карведилол (КРВ) у дозі 30 мг/кг [26];

– **група IV** – щури з ДОКС-КМП, яким на 1, 3, 5, 7 та 9 дні в/м вводили КЕСц у дозі $2,5\text{ мл/кг}$ [1];

– **група V** – щури з ДОКС-КМП, яким на 1, 7, 14, 21 та 28 дні в/м вводили КЕС у дозі $5,0\text{ мл/кг}$ [19];

– **група VI** – щури з ДОКС-КМП, яким на 1, 7, 14, 21 та 28 дні в/м вводили КС-МСК у дозі $0,6\text{ мл/кг}$ [5].

Як референс-препарат використано карведилол (КРВ, «Карведилол-Зентіва», ТОВ «Зентіва», Чеська Республіка) – неселективний β - та α_1 -адреноблокатор, що належить до базових засобів

у кардіологічних протоколах лікування серцевої недостатності та має виражені антиоксидантні й мембраностабілізуючі властивості [40, 27]. Його вводили в/шл у дозі 30 мг/кг на 1, 7, 14, 21 та 28 дні експерименту; на 7, 14, 21 та 28 дні препарат вводили за 60 хв до ДОКС у вигляді водно-полісорбатної суспензії на Tween-80 [50].

На 35 день тварин виводили з експерименту шляхом декапітації, після чого відбирали змішану венозно-артеріальну кров та екстерпували серце для подальших біохімічних досліджень.

Оцінку стану прооксидантно-антиоксидантної рівноваги у тканинах серця здійснювали комплексом біохімічних методів, спрямованих на визначення основних маркерів оксидативного стресу та функціональної активності антиоксидантних ферментів.

Вміст ТБК-реактивних продуктів (ТБК-РП), що характеризують інтенсивність перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) і є одним з найбільш інформативних показників ушкодження клітинних мембран, визначали спектрофотометрично за методом *Asakawa T. та співавт.* [28]. Результати виражали у мкмоль/кг тканини міокарда.

Активність супероксиддисмутази (СОД, КФ 1.15.1.1) визначали спектрофотометричним методом за ступенем інгібування автоокиснення адреналіну в лужному середовищі [49]. Показники СОД оцінювали у сироватці крові та виражали в умовних одиницях активності на літр. Цей показник відображає здатність ферментної системи організму інактивувати супероксид-аніон-радикал і тим самим запобігати утворенню більш токсичних форм кисню, зокрема гідроксильного радикала.

Активність каталази (КАТ, КФ 1.11.1.6) визначали за швидкістю розкладання пероксиду водню (H_2O_2), що є одним із ключових етапів антиоксидантного захисту клітин, за спектрофотометричною методикою [35]. Результати виражали у мкат/кг тканини гомогенату. Підвищення або зниження цього показника розцінювали як відображення змін у швидкості нейтралізації перекисних сполук і функціонального стану ферментативної ланки антиоксидантної системи (АОС).

Антиоксидантно-прооксидантний індекс (АПІ) розраховували за формулою: $\text{АПІ} = (\text{Активність каталази} \times 100) / \text{Вміст ТБК-РП}$.

Активність глутатіонпероксидази (ГПО, КФ 1.11.1.9) визначали спектрофотометрично за швидкістю окиснення відновленого глутатіону (G-SH) [51]. Активність ферменту виражали у мкмоль G-SH/мг білка/хв, що відображає здатність ГПО перетворювати перекиси ліпідів у нетоксичні сполуки за рахунок окиснення G-SH до GSSG. Зміна цього показника свідчить про рівень напруженості антиоксидантної відповіді та

ефективність глутатіонзалежної системи у підтриманні редокс-гомеостазу.

Рівень відновленого глутатіону (G-SH) у міокарді визначали спектрофотометричним методом із застосуванням 5,5'-дитіобіс(2-нітробензойної кислоти) [36]. Концентрацію G-SH виражали у ммоль/кг тканини. Цей показник є інтегральним маркером внутрішньоклітинного редокс-стану, відображає співвідношення між антиоксидантним потенціалом клітини та інтенсивністю ПОЛ. Зменшення вмісту G-SH свідчить про виснаження ендogenous антиоксидантного резерву, тоді як його підвищення вказує на відновлення редокс-гомеостазу та ефективність захисних механізмів.

Комплексне визначення рівнів ТБК-РП, активності СОД, КАТ, ГПО та концентрації G-SH забезпечувало всебічну оцінку прооксидантно-антиоксидантного статусу серцевого м'яза за умов токсичного ураження та при корекційній дії БКБЗ.м

Статистичне опрацювання отриманих експериментальних даних здійснювали у «Microsoft Office Excel 2016», використовуючи програмний пакет для первинних статистичних розрахунків, визначення варіаційних характеристик і побудови графічних моделей. Нормальність розподілу перевіряли критерієм Шапіро-Вілка (Shapiro-Wilk, $n < 50$), а рівність дисперсій – тестом Левена (Levene's test), що дозволяло обґрунтовано застосовувати параметричні методи. За нормального розподілу відмінності між незалежними вибірками оцінювали за t-критерієм Ст'юдента; при відхиленні від нормальності – за непараметричним U-тестом Манна-Уїтні. Для аналізу динаміки всередині однієї групи використовували парний критерій Вілкоксона.

Статистичну значущість результатів визначали за рівнями: $p < 0,05$ – тенденція, $p < 0,01$ – достовірна різниця, $p < 0,005$ – високий ступінь достовірності, $p < 0,001$ – дуже високий рівень достовірності. Дані з нормальним розподілом подано у форматі $M \pm m$ ($M \pm SE$, 95%ДІ), а при асиметричному – як Me [LQ; UQ], що відображає медіану та міжквартильний діапазон. Для візуалізації результатів використовували діаграми типу «ящик із вусами» (*box-and-whiskers plot*), які відображають медіану, варіабельність і характер розподілу показників [43, 57, 47].

Результати дослідження та їх обговорення.

Проведене дослідження показало, що у тварин із ДОКС-КМП розвивався глибокий прооксидантно-антиоксидантний дисбаланс, який проявлявся достовірним накопиченням продуктів ПОЛ та виснаженням АОС. Концентрація ТБК-РП у тканинах серця контрольних щурів з КМП досягала $21,3 \pm 1,2$ мкмоль/кг тканини (табл. 1), перевищуючи показники інтактних тварин на 91% ($p < 0,001$). Це вказує на значне утворення вторинних продуктів ПОЛ і узгоджується з даними літератури

щодо інтенсивної активації окислювальних процесів у міокарді під впливом антрациклінів. На тлі корекції КРВ вміст ТБК-РП зменшувався до $15,1 \pm 1,2$ мкмоль/кг тканини ($p = 0,004$), що відображало майже третину зниження інтенсивності ПОЛ.

Подібний рівень ефективності зафіксовано у групі з КЕСц, де показник становив $15,9 \pm 1,2$ мкмоль/кг тканини ($p = 0,007$). У групі з КЕС зниження було менш вираженим і недостовірним ($17,9 \pm 1,2$ мкмоль/кг тканини, $p = 0,07$), що свідчить про обмежену здатність цього засобу коригувати оксидативні порушення. Найсильніший ефект відмічено при застосуванні КС-МСК – рівень ТБК-РП зменшувався до $13,1 \pm 1,6$ мкмоль/кг тканини ($p = 0,001$), що наближало показники до значень інтактних тварин.

Щодо активності КАТ, то у контрольних щурів вона знижувалась з $0,27 \pm 0,04$ до $0,17 \pm 0,03$ мкат/кг тканини ($p = 0,1$), що узгоджується з висновками про антиоксидантне виснаження на тлі кардіотоксичності ДОКС. Проте на тлі введення як КРВ, так і БКБЗ значущого відновлення не відбувалось: активність залишалася на рівні $0,19$ – $0,20$ мкат/кг тканини у більшості груп. Лише введення КС-МСК супроводжувалося дещо вищими значеннями ($0,24 \pm 0,04$ мкат/кг тканини), однак відмінності не досягали статистичної значущості ($p = 0,2$). Це може свідчити, що головний внесок у кардіопротекторний ефект цих засобів робить не стільки активація КАТ, скільки інші антиоксидантні механізми.

Особливо інформативним виявився аналіз АПІ, що інтегрує співвідношення між прооксидантними та антиоксидантними параметрами. В інтактних щурів цей показник становив $2,5 \pm 0,4$, тоді як у контрольних з ДОКС-КМП – лише $0,8 \pm 0,1$ ($p = 0,003$), що свідчило про різке зниження антиоксидантного резерву. Застосування КРВ і КЕСц забезпечувало тенденцію до його зростання ($1,4 \pm 0,3$ і $1,3 \pm 0,3$ відповідно), однак без достовірних розбіжностей відносно контролю. У групі з КЕС показник підвищувався лише до $1,1 \pm 0,3$ ($p = 0,3$), підтверджуючи слабку коригувальну дію. На відміну від цього, введення КС-МСК зумовлювало значне зростання АПІ до $2,0 \pm 0,3$ ($p = 0,004$), що на 153,7% перевищувало показники контрольних тварин. Це означає, що КС-МСК здатні не лише знижувати рівень продуктів ПОЛ, але й відновлювати загальну антиоксидантну активність, що свідчить про їхню комплексну дію.

Таким чином, у моделі ДОКС-КМП було доведено, що ключовим проявом токсичного ушкодження міокарда є надмірна активація ПОЛ і пригнічення антиоксидантного захисту. Серед досліджених засобів КС-МСК продемонстрували найвищу ефективність, перевищивши навіть КРВ. Це підтверджує доцільність подальших досліджень КС-МСК як перспективного кардіопротектора, що може

Таблиця 1

Вплив КЕСц, КЕС, КС-МСК та карведилолу (КРВ) на антиоксидантно-прооксидантний гомеостаз у тканинах серця щурів з ДОКС-КМП на 35 день експерименту ($M \pm m$ (95% ДІ) або $Me [LQ; UQ]$, $n=42$)

Досліджувані показники, одиниці вимірювання	Умови експерименту					
	I (1) група	II (2) група	III (3) група	IV (4) група	V (5) група	VI (6) група
	Інтактні щури	Контроль (ДОКС-КМП)	ДОКС-КМП + карведилол	ДОКС-КМП + КЕСц	ДОКС-КМП + КЕС	ДОКС-КМП + КС-МСК
n	7	7	7	7	7	7
Вміст ТБК-РП, мкмоль / кг тканини	11,1±0,7 (95% ДІ: 9,7-12,9)	21,3±1,2 (95% ДІ: 19,0-23,6) $p_1 < 0,001$ [91,0%]	15,1±1,2 (95% ДІ: 12,7-17,5) $p_2 = 0,004$ [28,9%] $p_3 = 0,7$ [4,7%]	15,9±1,2 (95% ДІ: 13,5-18,2) $p_2 = 0,007$ [25,5%] $p_3 = 0,1$ [21,3%]	17,9±1,2 (95% ДІ: 15,5-20,3) $p_2 = 0,07$ [16,1%] $p_3 = 0,1$ [21,3%]	13,1±1,6 (95% ДІ: 10,0-16,2) $p_2 = 0,001$ [38,3%] $p_3 = 0,3$ [13,2%]
Активність каталази, мкат / кг тканини	0,27±0,04 (95% ДІ: 0,19-0,35)	0,17±0,03 (95% ДІ: 0,12-0,23) $p_1 = 0,1$ [36,8%]	0,20±0,03 (95% ДІ: 0,14-0,26) $p_2 = 0,5$ [16,7%]	0,20±0,03 (95% ДІ: 0,14-0,26) $p_2 = 0,5$ [16,7%] $p_3 = 1,0$ [-]	0,19±0,03 (95% ДІ: 0,12-0,25) $p_2 = 0,8$ [8,3%] $p_3 = 0,8$ [14,7%]	0,24±0,04 (95% ДІ: 0,17-0,32) $p_2 = 0,2$ [41,7%] $p_3 = 0,4$ [21,4%]
Антиоксидантно-прооксидантний індекс (АПІ)	2,5±0,4 (95% ДІ: 1,6-3,3)	0,8±0,1 (95% ДІ: 0,6-1,0) $p_1 = 0,003$ [68,2%]	1,4±0,3 (95% ДІ: 0,9-2,0) $p_2 = 0,1$ [79,4%]	1,3±0,3 (95% ДІ: 0,8-1,8) $p_2 = 0,1$ [68,3%] $p_3 < 0,0$ [%]	1,1±0,3 (95% ДІ: 0,6-1,6) $p_2 = 0,3$ [40,6%] $p_3 < 0,0$ [%]	2,0±0,3 (95% ДІ: 1,4-2,6) $p_2 = 0,004$ [153,7%] $p_3 = 0,2$ [41,4%]

Примітки.

1. p_1 – рівень статистичної вірогідності розбіжності показників;
2. [%] – значення розбіжностей показників у відсотках;
3. Індексами _{1,2,3} вказано номер групи, з показниками якої проведено зрівняння.

застосовуватися для модифікації оксидативного стресу та обмеження прогресування антрациклінової кардіотоксичності (див. табл. 1).

Також виявлено, що розвиток ДОКС-КМП супроводжувався вираженим значним зниженням активності СОД (рис. 1). У тканинах серця інтактних щурів показник становив $0,43 \pm 0,03$ ум. од./л, тоді як у контрольних тварин з КМП він зменшувався до $0,26 \pm 0,03$ ум. од./л, що відповідало зниженню на 40,1% і було статистично значущим ($p < 0,001$). Це підтверджує розвиток глибокого оксидативного стресу при кардіотоксичності ДОКС та виснаження ферментативної ланки антиоксидантного захисту.

На тлі корекції КРВ активність СОД зростала до $0,41 \pm 0,04$ ум. од./л, що на 62,0% перевищувало показники контрольної групи ($p < 0,004$). Відновлення активності цього ферменту до рівнів, близьких до інтактних тварин, свідчить про ефективність КРВ як стандартного кардіопротектора у запобіганні надмірному накопиченню супероксид-аніонів та стабілізації функції мітохондріальних ензимних систем.

Застосування КЕСц також мало істотний антиоксидантний ефект: активність СОД у цій групі сягала $0,37 \pm 0,03$ ум. од./л, що на 43,6% перевищувало контроль ($p = 0,01$). Водночас відмінності між групою з КЕСц та групою з КРВ не досягали статистичної значущості ($p = 0,3$), що свідчить про подібний рівень коригувальної дії цих засобів. КЕС демонстрував більш помірний ефект: активність СОД зростала до $0,33 \pm 0,03$ ум. од./л, що відповідало лише 29,1% підвищення відносно контролю і не мало достовірності ($p = 0,09$). Попри тенденцію до зростання, КЕС виявився менш потужним у корекції оксидативних порушень.

Найбільш виражений результат зафіксовано у групі з КС-МСК, де активність СОД становила $0,44 \pm 0,05$ ум. од./л. Це було достовірно вище за контроль на 70,4% ($p = 0,006$) і фактично досягало рівня інтактних тварин. Водночас відмінності між КС-МСК та КРВ були статистично недостовірними ($p = 0,7$), що свідчить про порівнянну ефективність цих двох засобів. Проте з огляду на відновлення активності СОД до фізіологічного рівня, саме КС-МСК демонстрували найбільш повний антиоксидантний захист.

Отримані результати дозволяють стверджувати, що ДОКС-КМП зумовлювала суттєве пригнічення ключової ферментативної ланки АОС – СОД, що підтверджує критичну роль оксидативного стресу в патогенезі антрациклінової кардіоміопатії. Корекція із застосуванням КРВ та БКБЗ забезпечувала відновлення активності ферменту, причому КС-МСК перевершували інші біологічні агенти, проявляючи потужний антиоксидантний потенціал (див. рис. 1). Це підтверджує їхню

перспективність як експериментального кардіопротектора з вираженим впливом на глутатіон-залежну АОС.

Встановлено, що розвиток ДОКС-КМП супроводжувався істотним виснаженням глутатіонзалежної АОС, що підтверджувалося як зниженням вмісту відновленого глутатіону (G-SH), так і зменшенням активності ГПО. У тканинах серця інтактних щурів рівень G-SH становив $1,6 \pm 0,15$ ммоль/кг, тоді як у контрольних тварин з КМП цей показник зменшувався до $0,9 \pm 0,14$ ммоль/кг, що відповідало зниженню на 43,5% ($p = 0,005$) (табл. 2). Це свідчить про суттєве виснаження внутрішньоклітинних резервів глутатіону, необхідних для підтримки редокс-гомеостазу. На тлі застосування КРВ спостерігалось часткове відновлення – рівень G-SH зростав до $1,3 \pm 0,14$ ммоль/кг, що на 36,9% перевищувало контроль, однак ці зміни не досягали статистичної значущості ($p = 0,1$). Подібний ефект спостерігався у групі з КЕСц, де показник досягав $1,3 \pm 0,08$ ммоль/кг, перевищуючи контроль на 35,4% ($p = 0,06$), без достовірних розбіжностей. У тварин, які отримували КЕС, рівень G-SH зростав до $1,2 \pm 0,12$ ммоль/кг, що відповідало 30,8% підвищення ($p = 0,1$). Найбільш виражений ефект зафіксовано при застосуванні КС-МСК, де G-SH зростав до $1,7 \pm 0,17$ ммоль/кг тканини, що перевищувало контрольні значення на 87,7% ($p = 0,003$), фактично відновлюючи показники до рівня інтактних тварин.

Активність ГПО демонструвала ще більш виражені відмінності. Якщо у контрольних щурів вона знижувалася до 54,0 [45,5; 62,5] мкмоль G-SH/мг білка/хв, то на тлі введення КРВ цей показник підвищувався до 85,0 [68,0; 88,5] ($p = 0,009$). КЕСц та КЕС сприяли більш помірному відновленню (77,0 [72,5; 78,0], $p = 0,001$ та 72,0 [71,0; 76,0], $p = 0,002$ відповідно), проте їхня ефективність поступалася як КРВ, так і КС-МСК. Останні забезпечували активність ГПО на рівні 83,0 [73,5; 87,0] ($p < 0,001$), що відображало практично повне відновлення цього ключового антиоксидантного ферменту.

Важливо підкреслити, що саме глутатіонова система відіграє провідну роль у підтриманні клітинного редокс-балансу та детоксикації перекисних радикалів. Зниження рівня G-SH та активності ГПО створює умови для подальшого пошкодження білків, ліпідів і нуклеїнових кислот, що прискорює розвиток структурних змін у міокарді. Тому відновлення функціональної активності цих показників можна розглядати як один з найважливіших критеріїв ефективності кардіопротекторної терапії.

Серед досліджених засобів КС-МСК показали найбільш виражену здатність до нормалізації глутатіонзалежної АОС. Вони перевершували інші БКБЗ і за рівнем G-SH, і за активністю ГПО, що

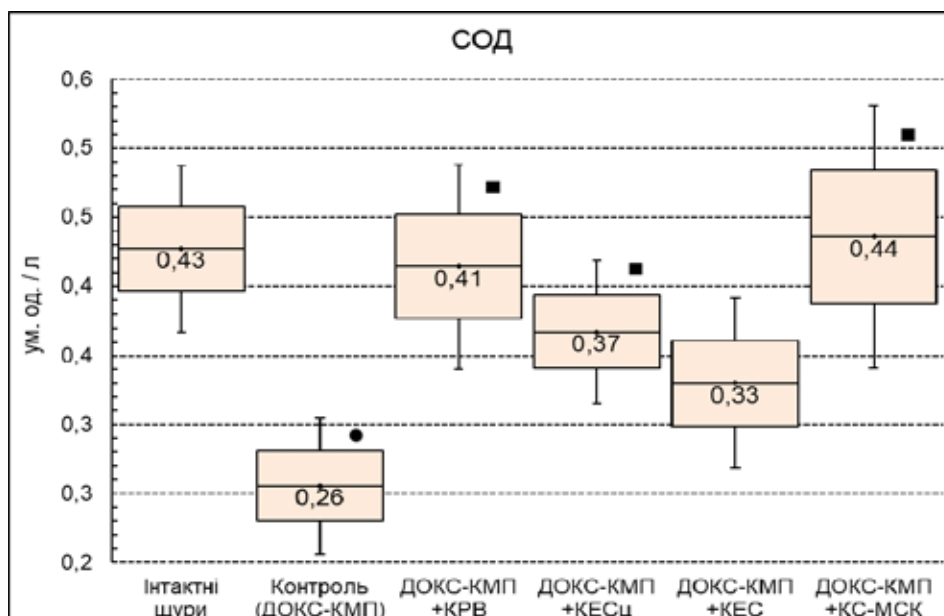


Рис. 1. Вплив КЕСц, КЕС, КС-МСК та карведилолу (КРВ) на рівень СОД у крові щурів з ДОКС-індукованою КМП

Примітки.

1. Розподіл величин кожної групи вибіркової сукупності нормальний.
2. Бокси включають значення стандартної похибки середнього арифметичного, вертикальні лінії за межами боксів – 95% довірчий інтервал.
3. Горизонтальна лінія всередині боксу – середнє арифметичне значення.
4. ● – $p < 0,05$ відносно показників інтактних щурів;
5. ■ – $p < 0,05$ відносно показників щурів з ДОКС-індукованою КМП без лікування (контрольна група).

підтверджує їх комплексний механізм дії. У той час як КРВ забезпечував ефективність, порівнянню з КС-МСК у відновленні ГПО, його вплив на G-SH був менш вираженим. КЕСц демонстрував проміжні результати, тоді як КЕС мав найслабший ефект.

Таким чином, у моделі ДОКС-КМП показано, що серед усіх досліджуваних засобів найбільш вагомий вплив на глутатіонзалежну ланку АОС справляли КС-МСК, які не лише знижували вираженість оксидативних порушень, але й забезпечували практично повне відновлення рівня G-SH та активності ГПО до величин, близьких до фізіологічних. Така здатність свідчить про багатокомпонентний механізм їх дії, який може включати стимуляцію внутрішньоклітинного синтезу глутатіону, активацію ферментативних систем антиоксидантного захисту та стабілізацію мембранних структур кардіоміоцитів. На відміну від КЕСц та КЕС, ефект яких був обмеженим і у більшості випадків залишався на рівні тенденцій, КС-МСК демонстрували достовірне і відтворюване підвищення ключових показників редокс-балансу. За ефективністю вони не поступалися КРВ і в ряді параметрів навіть перевершували його, що надає підстави розглядати їх як унікальний біологічний агент із вираженим кардіопротекторним

потенціалом. Це робить КС-МСК надзвичайно перспективним напрямом для подальших доклінічних і клінічних досліджень, спрямованих на профілактику та лікування антрациклінової кардіотоксичності, а також відкриває можливості для їх інтеграції у сучасні стратегії персоналізованої кардіопротекції (див. табл. 2).

У відтвореній моделі ДОКС-КМП простежується формування вираженого прооксидантно-антиоксидантного дисбалансу міокарда з посиленням ПОЛ і пригніченням ключових ланок АОС. Така динаміка відповідає сучасним уявленням про кардіотоксичність антрациклінів, де домінують мітохондріальна генерація активних форм кисню, порушення обміну $\text{Fe}^{2+}/\text{Fe}^{3+}$, активація пероксидного каскаду та ушкодження мембран кардіоміоцитів [53].

Підвищення продуктів ПОЛ у групі з ДОКС-КМП слід розглядати як наслідок активації вільнорадикальних реакцій і накопичення альдегідних похідних, що безпосередньо порушують структурно-функціональну цілісність сарколеми та мітохондрій. Відомо, що антрациклін-індукований стрес супроводжується приростом ТБК-РП/ТБARS і погіршенням насосної функції серця; отже, фіксована нами тенденція є типовим маркером ДОКС-ушкодження [45].

На тлі корекції БКБЗ простежується зниження вмісту продуктів ПОЛ, що свідчить про реалізацію антиоксидантних і мембраностабілізуючих механізмів цих засобів. Зниження ПОЛ у поєднанні з відновленням антиоксидантних показників є характерною ознакою ефективної кардіопротекції при антрацикліновій дії [30].

Щодо референс-препарату, ефект КРВ узгоджується з відомою його здатністю перехоплювати вільні радикали, пригнічувати надмірне утворення супероксиду та апоптоз у кардіоміоцитах, що клініко-експериментально підтверджено при ДОКС-кардіотоксичності.

Зниження активності СОД у контрольних тварин відображає виснаження ферментативної ланки АОС та зсув редокс-балансу у бік прооксидантних процесів. З огляду на те, що ДОКС зменшує експресію/активність Mn-SOD і Cu/Zn-SOD та підсилює накопичення супероксид-аніона, виявлена тенденція є патогенетично закономірною. Відновлювальний ефект КРВ та БКБЗ на СОД свідчить про переривання ланцюга утворення активних форм кисню з подальшим зменшенням ПОЛ [39].

Не спостерігається виразної нормалізації КАТ у більшості груп (табл. 1), що можна пояснити різною чутливістю компонентів ферментної АОС до ДОКС-стресу та можливим зсувом навантаження на інші системи детоксикації H_2O_2 (зокрема глутатіонзалежну). Для ДОКС-кардіоміопатії описано гетерохронність змін СОД/КАТ/ГПО; тому відсутність чіткої динаміки КАТ на тлі позитивних зрушень інших показників не суперечить загальній тенденції редокс-репрограмування.

Поглиблення дефіциту G-SH та зниження ГПО у контролі (табл. 2) вказують на виснаження глутатіонзалежної ланки АОС і обмеження здатності нейтралізувати органічні пероксиди. Відомо, що ДОКС порушує гомеостаз G-SH та активність глутатіон-ферментів у серці, що підсилює оксидативну та карбонільну токсичність. Тенденції до відновлення G-SH і ГПО на тлі корекції свідчать про перезапуск детоксикації пероксидів і відновлення внутрішньоклітинного редокс-пулу.

Інтегральний АПІ віддзеркалює співвідношення прооксидантних і антиоксидантних впливів. Його зниження у контролі та зростання на тлі коригувальної дії засобів підтверджують, що ефективна кардіопротекція має поєднувати зменшення ПОЛ і відновлення ферментативних/неферментативних компонентів АОС, а не лише впливати на окремий маркер.

Серед БКБЗ найбільш цілісну картину редокс-корекції демонструють КС-МСК: на тлі зменшення ПОЛ спостерігається виразніше відновлення глутатіонзалежної ланки та підвищення АПІ. Подібні ефекти узгоджуються з даними щодо секретому/

позаклітинних везикул МСК, які знижують оксидативний стрес, апоптоз і фіброз, а також покращують життєздатність кардіальних клітин при ДОКС-ушкодженні. Отримані нами тенденції свідчать про багатокомпонентний механізм дії КС-МСК із залученням антиоксидантних, протизапальних і мембраностабілізуючих шляхів.

Порівняння з референс-препаратом показує, що КРВ забезпечує очікувану антиоксидантну дію та нормалізацію ключових ферментів, що відповідає літературним даним про радикал-перехоплювальну та мітохондріопротекторну активність КРВ при ДОКС-кардіотоксичності. Водночас спектр ефектів КС-МСК за низкою редокс-показників є не менш широкий, що вказує на перспективність їх подальшого дослідження в контексті мультимодальної кардіопротекції.

Отже, за умов ДОКС-КМП провідними є посилення ПОЛ та пригнічення ферментативної і глутатіонзалежної АОС. Корекція БКБЗ зменшує прояви оксидативного ушкодження і сприяє відновленню редокс-гомеостазу, причому КС-МСК демонструють найповнішу констеляцію антиоксидантних ефектів серед досліджених біологічних агентів; це узгоджується з сучасними підходами до нейтралізації ДОКС-індукованого стресу та підтримує доцільність їх подальшої трансляційної розробки.

Висновки. На підставі виконаного експериментального дослідження на моделі доксорубіцин-індукованої кардіоміопатії щурів узагальнено результати порівняльної оцінки органопротекторної дії кріоекстракту серця, кріоекстракту селезінки, кондиціонованого середовища мезенхімальних стовбурових клітин та карведилолу. Подані нижче висновки відображають ключові підтверджені ефекти досліджуваних засобів щодо корекції оксидативного ушкодження та відновлення редокс-гомеостазу міокарда в заданих умовах експерименту.

На моделі доксорубіцин-індукованої кардіоміопатії зафіксовано виражений редокс-зсув: зростання тіобарбітурової кислоти-реактивних продуктів на 91,0% ($11,1 \pm 0,7 \rightarrow 21,3 \pm 1,2$ мкмоль/кг; $p < 0,001$), зниження активності супероксиддисмутази на 40,1% ($0,43 \pm 0,03 \rightarrow 0,26 \pm 0,03$ ум. од./л; $p < 0,001$) та падіння інтегрального антиоксидантно-прооксидантного індексу на 68,2% ($2,5 \pm 0,4 \rightarrow 0,8 \pm 0,1$; $p = 0,003$).

Кондиціоноване середовище мезенхімальних стовбурових клітин продемонструвало найповнішу корекцію: зменшення продуктів пероксидації на 38,3% (до $13,1 \pm 1,6$ мкмоль/кг; $p = 0,001$), відновлення активності супероксиддисмутази на 70,4% (до $0,44 \pm 0,05$ ум. од./л; $p = 0,006$), підвищення рівня відновленого глутатіону на 87,7% (до $1,7 \pm 0,17$ ммоль/кг; $p = 0,003$) і зростання інтегрального індексу на 153,7% (до $2,0 \pm 0,3$; $p = 0,004$).

Таблиця 2

Вплив КЕСл, КЕС, КС-МСК та карведилолу (КРВ) на показники глутатіонзалежної антиоксидантної системи у тканинах серця щурів з ДОКС-КМП на 35 день експерименту ($M \pm m$ (95 % ДІ) або Me [LQ; UQ], $n=42$)

Досліджуваний показник, одиниці вимірювання	Умови експерименту					
	I (1) група	II (2) група	III (3) група	IV (4) група	V (5) група	VI (6) група
	Інтактні щури	Контроль (ДОКС-КМП)	ДОКС-КМП + карведилол	ДОКС-КМП + КЕСц	ДОКС-КМП + КЕС	ДОКС-КМП + КС-МСК
n	7	7	7	7	7	7
Рівень G-SH, ммоль / кг тканини	1,6±0,15 (95 % ДІ: 1,3–1,9)	0,9±0,14 (95 % ДІ: 0,7–1,2) $p_1=0,005$ [43,5%]	1,3±0,14 (95 % ДІ: 1,0–1,6) $p_2=0,1$ [36,9%]	1,3±0,08 (95 % ДІ: 1,1–1,4) $p_2=0,06$ [35,4%] $p_3=0,9$ [1,1%]	1,2±0,12 (95 % ДІ: 1,0–1,5) $p_2=0,1$ [30,8%] $p_3=0,8$ [4,5%]	1,7±0,17 (95 % ДІ: 1,4–2,1) $p_2=0,003$ [87,7%] $p_3=0,055$ [37,1%]
Активність ГПО, мкмоль G-SH / мг білка / хв	87,0 [72,5; 89,0]	54,0 [45,5; 62,5] $p_2<0,001$ [37,9%]	85,0 [68,0; 88,5] $p_2=0,009$ [57,4%]	77,0 [72,5; 78,0] $p_2=0,001$ [42,6%] $p_3=0,1$ [9,4%]	72,0 [71,0; 76,0] $p_2=0,002$ [33,3%] $p_3=0,1$ [15,3%]	83,0 [73,5; 87,0] $p_2<0,001$ [53,7%] $p_3=0,5$ [7,8%]

Примітки.

1. p_1 – рівень статистичної вірогідності розбіжності показників;
2. [%] – значення розбіжностей показників у відсотках;
3. Індексами $_{1,2,3}$ вказано номер групи, з показниками якої проведено зрівняння.

Карведилол і кріоекстракт серця забезпечили помірну, але статистично підтверджену редокс-корекцію (зниження продуктів пероксидації на 28,9%; $p=0,004$ і на 25,5%; $p=0,007$ відповідно; підвищення активності супероксиддисмутази на 62,0%; $p=0,004$ і на 43,6%; $p=0,01$; відновлення активності глутатіонпероксидази на 57,4%; $p=0,009$ і на 42,6%; $p=0,001$). Кріоекстракт селезінки мав слабші ефекти на продукти пероксидації (–16,1%; $p=0,07$) та супероксиддисмутази (+29,1%; $p=0,09$), але підвищував активність глутатіонпероксидази на 33,3% ($p=0,002$).

Перспективи подальших досліджень. Встановлена здатність безклітинних біологічних засобів відновлювати прооксидантно-антиоксидантну рівновагу за умов доксорубіцин-індукованої кардіоміопатії визначає доцільність подальших досліджень щодо уточнення їх молекулярних механізмів дії, взаємозв'язку між складом біоактивних компонентів і функціональними ефектами, а також вивчення динаміки редокс-репрограмування та метаболічних зрушень у міокарді за різних режимів застосування цих засобів.

Перелік скорочень.

АФК – активні форми кисню
АОС – антиоксидантна система
АПІ – антиоксидантно-прооксидантний індекс
ДОКС – доксорубіцин
ДОКС-КМП – доксорубіцин-індукована кардіоміопатія
G-SH – відновлений глутатіон
GSSG – окиснений глутатіон
ГПО – глутатіонпероксидаза
КАТ – каталаза
КЕС – кріоекстракт селезінки
КЕСц – кріоекстракт серця
КМП – кардіоміопатія
КРВ – карведилол
КС-МСК – кондіціоноване середовище мезенхімальних стовбурових клітин
МСК – мезенхімальні стовбурові клітини
Mn-COD / Cu/Zn-COD – мітохондріальна / цитозольна ізоформи супероксиддисмутази (MnSOD / Cu,Zn-SOD)
NF- κ B – nuclear factor kappa-B
STAT3 – signal transducer and activator of transcription 3
ПЕО-1500 (PEG-1500) – поліетиленоксид-1500
ПОЛ – перекисне окиснення ліпідів
СОД – супероксиддисмутаза
ТБК-РП – тіобарбітуровоокислот-реактивні продукти
DMEM/F12 – Dulbecco's Modified Eagle Medium / Nutrient Mixture F-12

Література:

1. Беспалова І. Г. Пептидний склад та біологічна дія екстрактів кріоконсервованих фрагментів селезінки свиней та шкіри поросят: дис. ... канд. біол. наук: 03.00.19 – Кріобіологія. Харків, 2016. 162 с. URL: <https://nrat.ukrintei.ua/searchdoc/0416U004539/>
2. Бизов В. В. Одержання екстракту з кріоконсервованих фрагментів ксеноселезінки та його застосування при абсцесах легенів: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.35 – Кріомедицина. Харків, 2002. 147 с. URL: <https://nrat.ukrintei.ua/searchdoc/0402U002111/>
3. Гальченко С. Є. Кріоконсервування фрагментів органів ссавців і біологічна дія одержаних з них водно-солевих екстрактів: дис. ... д-ра біол. наук: 03.00.19 – Кріобіологія. Харків, 2007. 277 с. URL: <https://nrat.ukrintei.ua/searchdoc/0507U000372/>
4. Гальченко С. Є., Шкодовська Н. Ю., Сандомирський Б. П., Грищенко В. І. Патент України № 64381. Спосіб отримання екстрактів ксеногенних органів. № заявки 2003054649. Заявлено 22.05.2003; Опубл. 16.02.2004. Бюл. № 2.
5. Гладких Ф. В. Оцінка впливу кондіціонованого середовища мезенхімальних стовбурових клітин та кріоекстрактів біологічних тканин на прояви цитолітичного синдрому при експериментальному аутоімунному гепатиті. *Одеський медичний журнал*. 2024. Т. 6, № 191. С. 45–50. DOI: <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2024-6-8>
6. Гладких Ф. В. Характеристика впливу безклітинних кріоконсервованих біологічних засобів на антиоксидантно-прооксидантний гомеостаз у тканинах серця на моделі аутоімунного міокардиту. *Health & Education*. 2024. Т. 2. С. 23–30. DOI: <https://doi.org/10.32782/health-2024.2.4>
7. Гладких Ф. В., Лядова Т. І., Коморовський Р. Р., Чиж М. О. Ультразвукова характеристика функціональних змін міокарда при застосуванні кондіціонованого середовища мезенхімальних стовбурових клітин на моделі аутоімунного міокардиту. *Український кардіологічний журнал*. 2024. Т. 31, № 6. С. 35–46. DOI: <https://doi.org/10.31928/2664-4479-2024.6.3546>
8. Гладких Ф. В., Лядова Т. І., Чиж М. О., Коморовський Р. Р., Бабаєва Г. Г., Матвеєнко М. С. *Кардіоселективність кріобіотехнологічних засобів у терапії серцево-судинних захворювань*. Монографія. Вінниця: Твори, 2025. 384 с. DOI: <https://doi.org/10.46879/2025.4>
9. Гладких Ф. В., Лядова Т. І., Чиж М. О., Матвеєнко М. С., Коморовський Р. Р. Ехокардіографічна оцінка впливу кріоекстрактів плаценти та селезінки на функціональний стан міокарда при експериментальному аутоімунному міокардиті. *Здоров'я суспільства*. 2024. Т. 14, № 2. С. 16–24. DOI: <https://doi.org/10.32782/2306-2436.14.2.2024.314>
10. Гладких Ф. В., Лядова Т. І., Чиж М. О., Матвеєнко М. С., Коморовський Р. Р. Порівняльна характеристика морфофункціонального стану серця при застосуванні кріоекстракту плаценти та кріоекстракту селезінки на моделі аутоімунного міокардиту за даними ультразвукового дослідження. *Сучасна медицина, фармація та психологічне здоров'я*. 2024. Т. 4 (18). С. 27–36. DOI: <https://doi.org/10.32689/2663-0672-2024-4-4>
11. Гладких Ф. В., Чиж М. О., Кошурба І. В., Белочкіна І. В., Коморовський Р. Р., Марченко М. М., Кошурба Ю. В. Антрациклінові ушкодження серця та вплив кріоекстракту плаценти на стан міокарда при доксорубіциновій кардіомі-

опатії. *Український радіологічний та онкологічний журнал*. 2023. Т. 31, № 2. С. 190–205. DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.2.2023.190-205>

12. Глоба В. Ю. Застосування кріоконсервованих культур клітин та нейротрофічних факторів при експериментальній інфравезикальній обструкції: дис. ... PhD: 222 – Медицина. Харків, 2021. 156 с. URL: <https://nrat.ukrintei.ua/searchdoc/0821U100913/>

13. Закон України № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження» (зі змінами). Відомості Верховної Ради України. 2006. № 27. С. 230. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/3447-15#Text>.

14. Ракетська О. О., Чекман І. С., Горчакова Н. С., Беленічев І. Ф. Вплив яктону та мексикору на показники енергетичного обміну у міокарді щурів в умовах доксорубіцинової кардіоміопатії. *Вісник проблем біології та медицини*. 2015. Т. 2, № 3. С. 214–217.

15. Резніков О. Г. Загальні етичні принципи експериментів на тваринах. Перший національний конгрес з біоетики. *Ендокринологія*. 2003. Т. 8, № 1. С. 142–145.

16. Степанюк Г. І., Іванова Е. Г., Іванова Н. І. Вплив вінборону на розвиток оксидативного стресу при експериментальній доксорубіцинової кардіоміопатії за динамікою біохімічних показників. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2010. Т. 4, № 17. С. 56–59.

17. Степанюк Г. І., Сокирко М. В., Степанюк Н. Г., Гладких Ф. В., Короткий Ю. В. Оцінка кардіопротекторної дії 1-(1-адамантил-1-етокси)-3-(N-метилморфоліній)-2-пропанол йодиду (ЮК-76) в умовах експериментального адреналінового ушкодження міокарда. *Одеський медичний журнал*. 2016. № 6 (158). С. 26–32. DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.7907521>

18. Стефанов О. В., ред. *Доклінічні дослідження лікарських засобів. Методичні рекомендації*. Київ: Авіцена, 2001. 527 с. URL: <https://pubmed.com.ua/xmlui/handle/123456789/77>

19. Чиж М. О., Белочкіна І. В., Глоба В. Ю., Слета І. В., Михайлова І. П., Гладких Ф. В. Ультразвукове дослідження серця щурів після експериментального ураження епінефрином та застосування ксеноекстракту серця. *Вісник Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна. Серія Медицина*. 2024. Т. 32, № 2 (49). С. 185–197. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2024-49-06>

20. Чиж М. О., Гальченко С. Є., Гладких Ф. В., Бизов В. В., Рогоза Л. А., Белочкіна І. В., Слета І. В. *Безклітинні кріоконсервовані біологічні засоби: технологія отримання та визначення складу*. Монографія. Вінниця: Твори, 2024. 264 с. DOI: <https://doi.org/10.46879/2024.1>

21. Чиж М. О., Гальченко С. Є., Гладких Ф. В., Лядова Т. І., Бизов В. В., Рогоза Л. А., Беспалова І. Г., Белочкіна І. В., Слета І. В., Матвеєнко М. С., Кошурба І. В., Глоба В. Ю. *Метаболічні, регенеративні та імунологічні властивості водно-солевих екстрактів кріоконсервованих тканин*. Монографія. Вінниця: Твори, 2025. 296 с. DOI: <https://doi.org/10.46879/2025.5>

22. Чиж М. О., Гладких Ф. В., Лядова Т. І., Матвеєнко М. С., Коморовський Р. Р. Кріоекстракт серця як модулятор глікогенлізу в умовах експериментальної міокардіодистрофії. *Східноукраїнський медичний журнал*. 2025. Т. 13, № 3. С. 712–722. DOI: [https://doi.org/10.21272/eumj.2025;13\(3\):712-722](https://doi.org/10.21272/eumj.2025;13(3):712-722)

23. Чиж М. О., Гладких Ф. В., Лядова Т. І., Матвеєнко М. С., Коморовський Р. Р. Метаболічні зміни в міокарді під час ураження, викликаного адреналіном, та вплив кріоекстракту серця на метаболізм лактату-пірувату. *Український журнал серцево-судинної хірургії*. 2025. Т. 33, № 2. С. 53–61. DOI: [https://doi.org/10.63181/ujcvs.2025.33\(2\).53-61](https://doi.org/10.63181/ujcvs.2025.33(2).53-61)

24. Чиж М. О., Матвеєнко М. С., Гладких Ф. В., Лядова Т. І., Коморовський Р. Р., Козлова Т. В. Оцінка кардіопротекторної активності кріоекстракту серця на моделі адреналінової міокардіодистрофії за показниками вільнорадикального окиснення. *The Journal of V. N. Karazin Kharkiv National University. Series Medicine*. 2025. Вип. 33, № 2 (53). С. 178–193. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-53-02>

25. Afonso A. I., Amaro-Leal A., Machado F., Rocha I., Gerales V. Doxorubicin dose-dependent impact on physiological balance – a holistic approach in a rat model. *Biology (Basel)*. 2023. Vol. 12, № 7. P. 1031. DOI: <https://doi.org/10.3390/biology12071031>

26. Alanazi A. M., Fadda L., Alhusaini A., Ahmad R., Hasan I. H., Mahmoud A. M. Liposomal resveratrol and/or carvedilol attenuate doxorubicin-induced cardiotoxicity by modulating inflammation, oxidative stress and S100A1 in rats. *Antioxidants (Basel)*. 2020. Vol. 9, № 2. P. 159. DOI: <https://doi.org/10.3390/antiox9020159>

27. Arozal W., Watanabe K., Veeraveedu P. T., Ma M., Thandavarayan R. A., Sukumaran V. та ін. Protective effect of carvedilol on daunorubicin-induced cardiotoxicity and nephrotoxicity in rats. *Toxicology*. 2010. Vol. 274, № 1–3. P. 18–26. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tox.2010.05.003>

28. Asakawa T., Matsushita S. Coloring condition of thiobarbituric acid test for detecting lipid hydroperoxides. *Lipids*. 1980. Vol. 15, № 3. P. 137–140.

29. Bagno L., Hatzistergos K. E., Balkan W., Hare J. M. Mesenchymal stem cell-based therapy for cardiovascular disease: progress and challenges. *Molecular Therapy*. 2018. Vol. 26, № 7. P. 1610–1623. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2018.05.009>

30. Botelho A. F. M., Lempek M. R., Branco S. E. M. T., Nogueira M. M., de Almeida M. E., Costa A. G., Freitas T. G., Rocha M. C. R. C., Moreira M. V. L., Barreto T. O., Santos J. C., Lavalle G., Melo M. M. Coenzyme Q10 cardioprotective effects against doxorubicin-induced cardiotoxicity in Wistar rat. *Cardiovascular Toxicology*. 2020. Vol. 20, № 3. P. 222–234. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12012-019-09547-4>

31. Camilli M., Cipolla C. M., Dent S., Minotti G., Cardinale D. M. Anthracycline cardiotoxicity in adult cancer patients: JACC: CardioOncology state-of-the-art review. *JACC: CardioOncology*. 2024. Vol. 6, № 5. P. 655–677. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2024.07.016>

32. Caroline Evette Mathen. Patent. A61K35/12. Stem cell conditioned media for clinical and cosmetic applications. Application PCT/IN2018/050078. 2018. Publication of WO2018150440A1. URL: <https://patents.google.com/patent/WO2018150440A1/>

33. Ferreira J. R., Teixeira G. Q., Santos S. G., Barbosa M. A., Almeida-Porada G., Gonçalves R. M. Mesenchymal stromal cell secretome: influencing therapeutic potential by cellular pre-conditioning. *Frontiers in Immunology*. 2018. Vol. 9. P. 2837. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02837>
34. Galchenko S. E. Extracts of cryopreserved fragments of xenoorgans: procurement and biological effect. *Problems of Cryobiology and Cryomedicine*. 2005. Vol. 15, № 3. P. 403–406.
35. Hadwan M. H., Hussein M. J., Mohammed R. M., Hadwan A. M., Saad Al-Kawaz H., Al-Obaidy S. S. M., Al Talebi Z. A. An improved method for measuring catalase activity in biological samples. *Biological Methods and Protocols*. 2024. Vol. 9, № 1. Article bpae015. DOI: <https://doi.org/10.1093/biomethods/bpae015>
36. Kalinovic S., Stamm P., Oelze M., Daub S., Kröller-Schön S., Kvandova M., Steven S., Münzel T., Daiber A. Comparison of three methods for in vivo quantification of glutathione in tissues of hypertensive rats. *Free Radical Research*. 2021. Vol. 55, № 11–12. P. 1048–1061. DOI: <https://doi.org/10.1080/10715762.2021.2016735>
37. Kuang Z., Ge Y., Cao L., Wang X., Liu K., Wang J., Zhu X., Wu M., Li J. Precision treatment of anthracycline-induced cardiotoxicity: an updated review. *Current Treatment Options in Oncology*. 2024. Vol. 25, № 8. P. 1038–1054. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11864-024-01238-9>
38. Li H., Wang M., Huang Y. Anthracycline-induced cardiotoxicity: an overview from cellular structural perspective. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2024. Vol. 179. P. 117312. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2024.117312>
39. Liao W., Rao Z., Wu L., Chen Y., Li C. Cariporide attenuates doxorubicin-induced cardiotoxicity in rats by inhibiting oxidative stress, inflammation and apoptosis partly through regulation of Akt/GSK-3 β and Sirt1 signaling pathway. *Frontiers in Pharmacology*. 2022. Vol. 13. Article 850053. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.850053>
40. Matsui H., Morishima I., Numaguchi Y., Toki Y., Okumura K., Hayakawa T. Protective effects of carvedilol against doxorubicin-induced cardiomyopathy in rats. *Life Sciences*. 1999. Vol. 65, № 12. P. 1265–1274. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0024-3205\(99\)00362-8](https://doi.org/10.1016/S0024-3205(99)00362-8)
41. Narezkina A., Narayan H. K., Zemljic-Harpe A. E. Molecular mechanisms of anthracycline cardiovascular toxicity. *Clinical Science (London)*. 2021. Vol. 135, № 10. P. 1311–1332. DOI: <https://doi.org/10.1042/CS20200301>
42. O'Brien C. G., Ozen M. O., Ikeda G., Vaskova E., Jung J. H., Bayardo N., Santoso M. R., Shi L., Wahlquist C., Jiang Z., Jung Y., Zeng Y., Egan E., Sinclair R., Gee A., Witteles R., Mercola M., Svensson K. J., Demirci U., Yang P. C. Mitochondria-rich extracellular vesicles rescue patient-specific cardiomyocytes from doxorubicin injury: insights into the SENECA trial. *JACC: CardioOncology*. 2021. Vol. 3, № 3. P. 428–440. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.05.006>
43. Park J. H., Lee D. K., Kang H., Kim J. H., Nahm F. S., Ahn E., In J., Kwak S. G., Lim C. Y. The principles of presenting statistical results using figures. *Korean Journal of Anesthesiology*. 2022. Vol. 75, № 2. P. 139–150. DOI: <https://doi.org/10.4097/kja.21508>
44. Percie du Sert N., Hurst V., Ahluwalia A., Alam S., Avey M. T., Baker M., Browne W. J., Clark A., et al. The ARRIVE guidelines 2.0: updated guidelines for reporting animal research. *PLOS Biology*. 2020. Vol. 18, № 7. P. e3000410. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000410>
45. Podyacheva E. Y., Kushnareva E. A., Karpov A. A., Toropova Y. G. Analysis of models of doxorubicin-induced cardiomyopathy in rats and mice: a modern view from the perspective of the pathophysiological and the clinician. *Frontiers in Pharmacology*. 2021. Vol. 12. Article 670479. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.670479>
46. Ranganath S. H., Levy O., Inamdar M. S., Karp J. M. Harnessing the mesenchymal stem cell secretome for the treatment of cardiovascular disease. *Cell Stem Cell*. 2012. Vol. 10, № 3. P. 244–258. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.stem.2012.02.005>
47. Serdar C. C., Cihan M., Yücel D., Serdar M. A. Sample size, power and effect size revisited: simplified and practical approaches in pre-clinical, clinical and laboratory studies. *Biochemia Medica (Zagreb)*. 2021. Vol. 31, № 1. Article 010502. DOI: <https://doi.org/10.11613/BM.2021.010502>
48. Shaikh F., Dupuis L. L., Alexander S., Gupta A., Mertens L., Nathan P. C. Cardioprotection and second malignant neoplasms associated with dexrazoxane in children receiving anthracycline chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the National Cancer Institute*. 2015. Vol. 108, № 4. P. djv357. DOI: <https://doi.org/10.1093/jnci/djv357>
49. Sirota T. V. Standardization and regulation of the rate of the superoxide-generating adrenaline autoxidation reaction used for evaluation of pro/antioxidant properties of various materials. *Biomeditsinskaia Khimiia*. 2016. Vol. 62, № 6. P. 650–655. DOI: <https://doi.org/10.18097/PBMC20166206650>
50. Thoman C. J. The versatility of polysorbate 80 (Tween 80) as an ionophore. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 1999. Vol. 88, № 2. P. 258–260. DOI: <https://doi.org/10.1021/js980216n>
51. Veskoukis A. S., Margaritelis N. V., Kyparos A., Paschalis V., Nikolaidis M. G. Spectrophotometric assays for measuring redox biomarkers in blood and tissues: the NADPH network. *Redox Report*. 2018. Vol. 23, № 1. P. 47–56. DOI: <https://doi.org/10.1080/13510002.2017.1392695>
52. Vo J. B., Ramin C., Veiga L. H. S., Brandt C., Curtis R. E., Bodelon C., Barac A., Roger V. L., Feigelson H. S., Buist D. S. M., Bowles E. J. A., Gierach G. L., Berrington de González A. Long-term cardiovascular disease risk after anthracycline and trastuzumab treatments in US breast cancer survivors. *Journal of the National Cancer Institute*. 2024. Vol. 116, № 8. P. 1384–1394. DOI: <https://doi.org/10.1093/jnci/djae107>
53. Wallace K. B., Sardão V. A., Oliveira P. J. Mitochondrial determinants of doxorubicin-induced cardiomyopathy. *Circulation Research*. 2020. Vol. 126, № 7. P. 926–941. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.119.314681>
54. Wang Y., Zhu J., Ma Q., Zhou W., Yang L., Sheng S., Zhu F., Xia Z. Trends in mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles clinical trials 2014–2024: is efficacy optimal in a narrow dose range? *Frontiers in Medicine (Lausanne)*. 2025. Vol. 12. P. 1625787. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmed.2025.1625787>

55. Wong J., Soh C. H., Wang B., Marwick T. Long-term risk of heart failure in adult cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *Heart*. 2024. Vol. 110, № 19. P. 1188–1195. DOI: <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2024-324301>
56. Zheng H., Zhan H. Dexrazoxane makes doxorubicin-induced heart failure a rare event in sarcoma patients receiving high cumulative doses. *CardioOncology*. 2025. Vol. 11, № 1. P. 29. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40959-025-00323-8>
57. Zhou Y., Zhu Y., Wong W. K. Statistical tests for homogeneity of variance for clinical trials and recommendations. *Contemporary Clinical Trials Communications*. 2023. Vol. 33. Article 101119. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.conctc.2023.101119>

Дата надходження статті: 29.10.2025

Дата прийняття статті: 25.11.2025

Опубліковано: 29.12.2025