

DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.4.2025.461-483>  
УДК: 616.12-008.6-092.9:615.357:577.112.3



## Кардіотоксичний потенціал протипухлинної комбінації доксорубіцину з целекоксибом та можливості його корекції кондиціонованим середовищем мезенхімальних стовбурових клітин (огляд літератури та експериментальне дослідження)

Дробнер І.Г.<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0009-0003-4753-7366>, e-mail: [drobneri@gmail.com](mailto:drobneri@gmail.com)  
Гладких Ф.В.<sup>1,3</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-7924-4048>, e-mail: [fedir.hladkykh@gmail.com](mailto:fedir.hladkykh@gmail.com)  
Студент В.О.<sup>1,4</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0928-2695>, e-mail: [student.volodymyr@gmail.com](mailto:student.volodymyr@gmail.com)  
Лядова Т.І.<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5892-2599>, e-mail: [t.lyadova@karazin.ua](mailto:t.lyadova@karazin.ua)  
Матвєєнко М.С.<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0388-138X>, e-mail: [mariia.matvieienko@karazin.ua](mailto:mariia.matvieienko@karazin.ua)

<sup>1</sup>Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна

Міністерства освіти і науки України, Харків, Україна

<sup>2</sup>Комунальне некомерційне підприємство «Хмельницький протипухлинний центр»

Хмельницької обласної ради, Хмельницький, Україна

<sup>3</sup>Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології імені С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України», Харків, Україна

<sup>4</sup>Товариство з обмеженою відповідальністю «Медичний центр 3D Діагностики», Львів, Україна

## The cardiotoxic potential of the anticancer combination of doxorubicin and celecoxib and the possibilities of its correction with mesenchymal stem cell conditioned medium (literature review and an experimental study)

Drobner I.H.<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0009-0003-4753-7366>, e-mail: [drobneri@gmail.com](mailto:drobneri@gmail.com)  
Hladkykh F.V.<sup>1,3</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-7924-4048>, e-mail: [fedir.hladkykh@gmail.com](mailto:fedir.hladkykh@gmail.com)  
Student V.O.<sup>1,4</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0928-2695>, e-mail: [student.volodymyr@gmail.com](mailto:student.volodymyr@gmail.com)  
Liadova T.I.<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5892-2599>, e-mail: [t.lyadova@karazin.ua](mailto:t.lyadova@karazin.ua)  
Matvieienko M.S.<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0388-138X>, e-mail: [mariia.matvieienko@karazin.ua](mailto:mariia.matvieienko@karazin.ua)

<sup>1</sup>V.N. Karazin Kharkiv National University

of the Ministry of Education and Science of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

<sup>2</sup>Communal Non-Commercial Enterprise «Khmelnyskyi Regional Antitumor Center» of the Khmelnytskyi Regional Council, Khmelnytskyi, Ukraine

<sup>3</sup>State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kharkiv, Ukraine

<sup>4</sup>Limited Liability Company «Center of Medical 3D Diagnostics», Lviv, Ukraine

### Ключові слова:

кондиціоноване середовище, мезенхімальні стовбурові клітини, доксорубіцин, целекоксиб, кардіоміопатія, цитоліз, оксидативний стрес, карведилол.

### РЕЗЮМЕ

**Актуальність.** Доксорубіцин та целекоксиб здатні викликати тяжке ушкодження серцевого м'яза шляхом розвитку оксидативного стресу та цитолітичні зміни, що ускладнює лікування та обмежує застосування цих препаратів. Пошук ефективніших кардіопротекторних підходів є важливим, а кондиціоноване середовище мезенхімальних стовбурових клітин розглядається як перспективний біологічний засіб із потенційними кардіопротекторними властивостями.

**Мета роботи** – теоретично обґрунтувати та експериментально оцінити вплив кондиціонованого середовища мезенхімальних стовбурових клітин у порівнянні з референс-β-блокатором карведилолом на біохімічні маркери цитолізу та оксидативного стресу на моделі комбінованої доксорубіцин/целекоксиб-індукованої кардіоміопатії у щурів.

**Матеріали та методи.** Дослідження проведено на 28 самцях щурів, розподілених на 4 групи. Модель кардіоміопатії формували шляхом введення доксорубіцину та целекоксибу. Лікування включало введення карведилолу або кондиціонованого середовища мезенхімальних стовбурових клітин у визначені інтервали. На 35 день визначали активність аланінамінотрансферази, аспартатамінотранс-

### Для кореспонденції:

Гладких Федір Володимирович  
Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології імені С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України», відділ променевої патології та паліативної медицини; вул. Григорія Сковороди, буд. 82, м. Харків, Україна, 61024;  
e-mail: fedir.hladkykh@gmail.com

© Дробнер І.Г., Гладких Ф.В.,  
Студент В.О., Лядова Т.І.,  
Матвієнко М.С., 2025

фери, а також рівні альдегідофенілгідрозонів і карбоксифенілгідрозонів у сироватці крові.

**Результати.** На тлі доксорубіцин/целексиб-індукованої кардіоміопатії активність аланінамінотрансферази збільшувалася на 233,3%, а аспартатамінотрансферази – на 266,7% відносно інтактних значень. Рівні альдегідофенілгідрозонів і карбоксифенілгідрозонів підвищувалися на 166,7 та 147,2% відповідно, що підтверджує розвиток інтенсивного оксидативного стресу. Карведилол зменшував активність трансаміназ на 30,0 і 33,3%, а маркери окисної модифікації білків – на 32,0 і 33,7%, однак показники залишалися значно вищими за інтактні. Застосування кондиціонованого середовища мезенхімальних стовбурових клітин забезпечувало зниження аланінамінотрансферази на 55,0% і аспартатамінотрансферази на 59,1%, а рівнів альдегідофенілгідрозонів і карбоксифенілгідрозонів – на 53,1 і 53,4%, з наближенням до фізіологічних меж. Міжгрупові переваги становили 35,7 та 38,6% для трансаміназ і 31,0 та 29,7% для продуктів окисної модифікації білків, що свідчить про більш виражений захисний ефект.

**Висновки.** Кондиціоноване середовище мезенхімальних стовбурових клітин продемонструвало суттєво вищу ефективність порівняно з карведилолом у зниженні цитолітичних проявів та оксидативного стресу при доксорубіцин/целексиб-індукованій кардіоміопатії, що підкреслює його потенціал як перспективного кардіопротекторного засобу.

### Для цитування:

Дробнер І.Г., Гладких Ф.В., Студент В.О., Лядова Т.І., Матвієнко М.С. Кардіотоксичний потенціал антипухлинної комбінації доксорубіцину з целексибом та можливості його корекції кондиціонованим середовищем мезенхімальних стовбурових клітин (огляд літератури та експериментальне дослідження). *Український радіологічний та онкологічний журнал*. 2025. Т. 33. № 4. С.461–483. DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.4.2025.461-483>

### Key words:

conditioned medium, mesenchymal stem cells, doxorubicin, celecoxib, cardiomyopathy, cytolysis, oxidative stress, carvedilol.

### For correspondence:

Hladkykh Fedir Volodymyrovych  
State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Department of Radiation Pathology and Palliative Medicine;  
82 Hryhoriia Skovorody Str., Kharkiv, Ukraine, 61024;  
e-mail: fedir.hladkykh@gmail.com

© Drobner I.H., Hladkykh F.V.,  
Student V.O., Liadova T.I.,  
Matvieienko M.S., 2025

### ABSTRACT

**Background.** Doxorubicin and celecoxib can induce severe myocardial injury through the development of oxidative stress and cytolytic changes, which complicates treatment and limits the therapeutic use of these agents. The search for more effective cardioprotective strategies remains important, and the conditioned medium of mesenchymal stem cells is considered a promising biological product with potential cardioprotective properties.

**Purpose** – to experimentally evaluate the effects of mesenchymal stem cell derived conditioned medium in comparison with the reference beta-blocker carvedilol on biochemical markers of cytolysis and oxidative stress in a rat model of combined doxorubicin/celecoxib-induced cardiomyopathy.

**Materials and Methods.** The study was conducted on 28 male rats divided into 4 groups. Cardiomyopathy was induced by the administration of doxorubicin and celecoxib. Treatment included the administration of carvedilol or mesenchymal stem cell conditioned medium at predefined intervals. On day 35, serum levels of alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, aldehyde-phenylhydrazones and carboxy-phenylhydrazones were measured.

**Results.** In the doxorubicin/celecoxib-induced cardiomyopathy group, alanine aminotransferase activity increased by 233.3% and aspartate aminotransferase by 266.7% compared to intact animals. Aldehyde-phenylhydrazones and carboxy-phenylhydrazones rose by 166.7 and 147.2%, confirming intensive oxidative stress. Carvedilol reduced aminotransferase activity by 30.0 and 33.3% and decreased oxidative protein modification markers by 32.0 and 33.7%, though values remained markedly above normal. Mesenchymal stem cell – conditioned medium provided a greater reduction in alanine aminotransferase (55.0%) and aspartate aminotransferase (59.1%), as well as a decrease in aldehyde-phenylhydrazones and carboxy-phenylhydrazones by 53.1 and 53.4%, approaching physiological levels. Intergroup advantages were 35.7 and 38.6% for aminotransferases and 31.0 and 29.7% for oxidative modification markers, indicating a more pronounced protective effect.

**Conclusions.** Mesenchymal stem cell conditioned medium demonstrated markedly greater efficacy than carvedilol in reducing cytolytic activity and oxidative stress in doxorubicin/celecoxib-induced cardiomyopathy, highlighting its potential as a promising cardioprotective approach.

### For citation:

Drobner IH, Hladkykh FV, Student VO, Liadova TI, Matvieienko MS. The cardiotoxic potential of the anticancer combination of doxorubicin and celecoxib and the possibilities of its correction with mesenchymal stem cell conditioned medium (literature review and an experimental study). *Ukrainian journal of radiology and oncology*. 2025;33(4):461–483. DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.4.2025.461-483>

## ВСТУП

Доксорубіцин (ДОКС) та його метаболіти характеризуються високою спорідненістю до міокарда, що зумовлює їх накопичення в серцевій тканині та тривале збереження токсичного впливу. Препарат легко проникає в кардіоміоцити, взаємодіючи з кардіоліпіном внутрішньої мітохондріальної мембрани, що сприяє його дифузії [1]. Наслідком є порушення мітохондріального дихання, зростання утворення активних форм кисню (АФК) та розвиток оксидативного стресу [2], який посилюється метаболітами, зокрема доксорубіцинолом. Ці процеси супроводжуються зниженням мембранного потенціалу, активацією апоптозу та посиленням перекисного окиснення ліпідів [3], що у хронічній перспективі спричинює ремоделювання серця та серцеву недостатність.

Гостра кардіотоксичність ДОКС становить близько 11%, виникає протягом днів і проявляється зокрема аритміями, хронічна ж розвивається через тижні – місяці та асоціюється з дисфункцією лівого шлуночка та серцевою недостатністю [4, 5]. Некроз і апоптоз кардіоміоцитів посилюються внаслідок мітохондріальної дисфункції, відкриття пори перехідної проникності, вивільнення цитохрому С, підвищення експресії рецепторів смерті та активації каспаз [4]. Додатково залучаються некроптоз і фероптоз [6], стрес ендоплазматичного ретикулуму [7] та дисрегуляція аутофагії [1, 8], що узгоджується із прогресуючою втратою міоцитів і погіршенням серцевої функції.

Сукупність згаданих вище механізмів ДОКС-індукованого ураження міокарда підсилює клінічну настороженість щодо будь-яких супутніх препаратів, здатних модифікувати серцево-судинний ризик у онкологічних пацієнтів. Особливої уваги потребують засоби, що широко застосовуються в комплексному лікуванні, зокрема селективні інгібітори ЦОГ-2. У цьому контексті важливим є розгляд целекоксибу (ЦКС) – нестероїдного протизапального препарату з потенціалом використання як ад'юванта протипухлинної терапії, однак із суперечливими даними щодо серцево-судинної безпеки [9].

ЦКС, високоселективний інгібітор ЦОГ-2, має не лише протизапальні, а й потенційні протипухлинні властивості, підтверджені низкою доклінічних та клінічних досліджень [10, 11]. Його дія реалізується через модифікацію ключових сигнальних каскадів, включно з FAK, Cx43, p21, Ki-67 та пригніченням АКТ-залежної проліферації, а також через вплив на шляхи ERK1/2 MAPK та PI3K/AKT, що забезпечує антиангіогенний ефект [12]. ЦКС може знижувати інвазивність пухлин завдяки регуляції осі COX-2/PGE2/EP2 та NF-κB. Попри окремі повідомлення про його користь у гормональній та хіміопроменевої терапії, клінічні результати залишаються неоднозначними, що зумовлює потребу у визначенні чітких груп пацієнтів, які потенційно можуть отримати від нього терапевтичну користь [13].

Поєднане застосування ДОКС та ЦКС є клінічно значущим, оскільки онкопацієнти часто отримують антрацикліни паралельно з інгібіторами ЦОГ-2 для контролю хронічного болю. У такій ситуації можливе поєднання перелічених нижче ушкоджень: накладання оксидативного стресу, ендотеліальної дисфункції та мітохондріального порушення. Попри по-

## INTRODUCTION

Doxorubicin (DOX) and its metabolites are characterized by a high affinity for the myocardium, which leads to their accumulation in cardiac tissue and prolonged persistence of toxic effects. The drug readily penetrates cardiomyocytes by interacting with cardiolipin of the inner mitochondrial membrane, which facilitates its diffusion [1]. The consequence is impairment of mitochondrial respiration, increased generation of reactive oxygen species (ROS), and the development of oxidative stress [2], which is further enhanced by metabolites, in particular doxorubicinol. These processes are accompanied by a decrease in membrane potential, activation of apoptosis, and intensification of lipid peroxidation [3], which in the chronic perspective leads to cardiac remodeling and heart failure.

Acute DOX cardiotoxicity is approximately 11%, occurs within days, and manifests, in particular, as arrhythmias, whereas the chronic form develops over weeks to months and is associated with left ventricular dysfunction and heart failure [4, 5]. Necrosis and apoptosis of cardiomyocytes are exacerbated as a result of mitochondrial dysfunction, opening of the mitochondrial permeability transition pore, release of cytochrome C, increased expression of death receptors, and activation of caspases [4]. In addition, necroptosis and ferroptosis [6], endoplasmic reticulum stress [7], and dysregulation of autophagy [1, 8] are involved, which is consistent with progressive loss of myocytes and deterioration of cardiac function.

The combination of the above-mentioned mechanisms of DOX-induced myocardial injury increases clinical vigilance regarding any concomitant drugs capable of modifying cardiovascular risk in oncology patients. Particular attention should be paid to agents widely used in combination therapy, notably selective COX-2 inhibitors. In this context, consideration of celecoxib (CCS) is important – a nonsteroidal anti-inflammatory drug with potential use as an adjuvant to anti-cancer therapy, but with controversial data regarding cardiovascular safety [9].

CCS, a highly selective COX-2 inhibitor, has not only anti-inflammatory but also potential antitumor properties, confirmed by a number of preclinical and clinical studies [10, 11]. Its effects are mediated through modification of key signaling cascades, including FAK, Cx43, p21, Ki-67, and inhibition of AKT-dependent proliferation, as well as through effects on the ERK1/2 MAPK and PI3K/AKT pathways, which provides an antiangiogenic effect [12]. CCS may reduce tumor invasiveness through regulation of the COX-2/PGE2/EP2 axis and NF-κB. Despite isolated reports of its benefit in hormonal and chemoradiation therapy, clinical outcomes remain heterogeneous, necessitating the identification of clearly defined patient groups that may potentially derive therapeutic benefit from its use [13].

The combined use of DOX and CCS is clinically relevant, as cancer patients often receive anthracyclines in parallel with COX-2 inhibitors for the control of chronic pain. In such a situation, a combination of the following injuries is possible: overlap of oxidative stress, endothelial dysfunction, and mitochondrial impairment. Despite the potential synergy of toxicity, data on DOX/CCS interactions are limited, creating a knowledge

тенційну синергію токсичності, дані щодо взаємодії ДОКС/ЦКС обмежені, що формує прогалину знань. Єдиним специфічним засобом кардіопротекції, схваленим для зниження кардіотоксичності антрациклінів, залишається дексразоксан, проте його застосування обмежується певними категоріями пацієнтів, зокрема через занепокоєння щодо можливого впливу на протипухлинну ефективність терапії [14].

Упродовж останнього десятиліття посилюється увага до можливостей мезенхімальних стовбурових клітин (МСК) у лікуванні кардіотоксичних уражень. Хоча початково терапевтичний потенціал МСК асоціювали передусім з їх здатністю до диференціювання та прямої репарації тканин, нині доведено, що провідну роль у відновлювальних ефектах відіграє їхній секретом – комплекс біологічно активних молекул, включно з цитокінами, факторами росту та позаклітинними везикулами [15]. Саме тому формується нова парадигма: безклітинна («cell-free») терапія, в якій ключову дію виконують не самі клітини, а їхні секреторні продукти, зокрема кондиціоноване середовище МСК (КС-МСК).

Окремої уваги заслуговують переваги безклітинного підходу над класичною клітинною терапією. КС-МСК не несе ризику пухлинної трансформації, імунної інкорпорації або мікросудинних емболій, демонструє кращу стандартизованість, можливість масштабування, тривале зберігання шляхом криоконсервування й стабільність біологічних властивостей після розморожування [16, 17]. Це робить КС-МСК привабливою платформою для створення безпечних біотерапевтичних препаратів нового покоління.

**Мета роботи** – теоретично обґрунтувати та експериментально оцінити вплив кондиціонованого середовища мезенхімальних стовбурових клітин (КС-МСК) у порівнянні з референс-β-блокатором карведилолом на біохімічні маркери цитолізу та оксидативного стресу на моделі комбінованої доксорубіцин/целекоксиб-індукованої кардіоміопатії (ДОКС/ЦКС-КМП).

gap. The only specific cardioprotective agent approved to reduce anthracycline cardiotoxicity remains dexrazoxane; however, its use is restricted to certain patient categories, in particular due to concerns about a possible impact on the antitumor efficacy of therapy [14].

Over the past decade, attention has increasingly focused on the potential of mesenchymal stem cells (MSCs) in the treatment of cardiotoxic injuries. Although initially the therapeutic potential of MSCs was associated primarily with their ability to differentiate and directly repair tissues, it is now proven that the leading role in their restorative effects is played by their secretome – a complex of biologically active molecules, including cytokines, growth factors, and extracellular vesicles [15]. For this reason, a new paradigm is emerging: cell-free therapy, in which the key action is exerted not by the cells themselves but by their secretory products, in particular MSC-conditioned medium (MSC-CM).

The advantages of the cell-free approach over classical cell therapy deserve special attention. MSC-CM carries no risk of tumor transformation, immune incorporation, or microvascular embolization, demonstrates better standardization, scalability, long-term storage via cryopreservation, and stability of biological properties after thawing [16, 17]. This makes MSC-CM an attractive platform for the development of safe next-generation biotherapeutic products.

**Objective** – to theoretically substantiate and experimentally evaluate the effect of mesenchymal stem cell-conditioned medium (MSC-CM) in comparison with the reference β-blocker carvedilol on biochemical markers of cytolysis and oxidative stress in a model of combined doxorubicin/celecoxib-induced cardiomyopathy (DOX/CCS-CMP).

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

## MATERIALS AND METHODS

### Огляд літературних джерел

Підбір публікацій виконано за базами даних PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), Clinical Key Elsevier (<https://www.clinicalkey.com/>), Cochrane Library (<https://www.cochranelibrary.com/>), eBook Business Collection (EBSCO) (<https://www.ebsco.com/>) та Google Scholar (<https://scholar.google.com/>), у яких висвітлювалися відомості щодо механізмів антрациклін-індукованої кардіотоксичності, серцево-судинної безпеки селективних інгібіторів циклооксигенази-2, а також кардіопротекторного потенціалу мезенхімальних стовбурових клітин та їх секреторних продуктів.

На першому етапі здійснювали пошук літературних джерел за ключовими словами та їх комбінаціями: doxorubicin, anthracycline cardiotoxicity, celecoxib, COX-2 inhibitors, cardiovascular risk, oxidative stress, cardiomyopathy, mesenchymal stem cells, MSC conditioned medium, MSC secretome, exosomes, cardioprotection, cell-free therapy.

На другому етапі проводили аналіз резюме публікацій із виключенням робіт, що не відповідали тематиці дослідження, мали описовий характер без експериментального або клінічного обґрунтування,

### Review of literary sources

The selection of publications was performed using the databases PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), Clinical Key Elsevier (<https://www.clinicalkey.com/>), Cochrane Library (<https://www.cochranelibrary.com/>), eBook Business Collection (EBSCO) (<https://www.ebsco.com/>), and Google Scholar (<https://scholar.google.com/>), which provided information on the mechanisms of anthracycline-induced cardiotoxicity, cardiovascular safety of selective cyclooxygenase-2 inhibitors, as well as the cardioprotective potential of mesenchymal stem cells and their secretory products.

At the first stage, a search of the literature was conducted using the following keywords and their combinations: doxorubicin, anthracycline cardiotoxicity, celecoxib, COX-2 inhibitors, cardiovascular risk, oxidative stress, cardiomyopathy, mesenchymal stem cells, MSC conditioned medium, MSC secretome, exosomes, cardioprotection, cell-free therapy.

At the second stage, abstracts of publications were analyzed with exclusion of studies that did not correspond to the research topic, were descriptive in nature without experimental or clinical substantiation, or did not

або не стосувалися серцево-судинних аспектів дії доксорубіцину, целекоксибу чи продуктів секреції мезенхімальних стовбурових клітин.

На третьому етапі здійснювали повнотекстовий аналіз відібраних публікацій з оцінкою їх методологічної якості, релевантності поставленим завданням та відповідності критеріям включення до вибірки для подальшого контент-аналізу.

*Критеріями включення публікацій до вибірки, яка підлягала контент-аналізу, були:*

1) наявність сучасних даних щодо патогенетичних механізмів доксорубіцин-індукованої кардіотоксичності та/або серцево-судинних ефектів селективних інгібіторів ЦОГ-2, з акцентом на оксидативний стрес, цитоліз, апоптоз і ремоделювання міокарда;

2) відповідність досліджень принципам доказової медицини, включно з експериментальними *in vivo* / *in vitro* моделями, систематичними оглядами або метааналізами;

3) наявність експериментальних або оглядових даних щодо кардіопротекторних ефектів мезенхімальних стовбурових клітин, їх кондиціонованого середовища, екзосом або інших компонентів секретому в моделях медикаментозно-індукованої кардіоміопатії.

### Експериментальні дослідження

Експериментальні дослідження проведено на базі Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України. Дослідження виконано на 28 статевозрілих рандом-бредних самцях нелінійних щурів масою 200–220 г, яких утримували у виварії. Протокол затверджено Комісією з питань етики та біоетики медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України. Перед початком експерименту тварини проходили 14-денний карантин відповідно до СТ-Н МОЗ України 42-6.0:2008, після чого їх рандомізували у групи по 7 особин і утримували на стандартному раціоні з вільним доступом до води та корму [30].

Протягом досліду здійснювали індивідуальне маркування щурів, контроль маси тіла, загального стану, поведінкових реакцій і рефлексів. Усі маніпуляції проводили в першій половині дня (8:00–11:00) для зниження впливу добових ритмів. У разі загибелі тварин виконували розтин із макроскопічною оцінкою органів черевної порожнини. Евтаназію проводили методом декапітації [31].

Експерименти здійснювали відповідно до національних і міжнародних нормативно-правових актів [32], зокрема: Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» № 3477-IV (2006 р.), наказів Міністерства освіти і науки України України № 249 (2012 р.) та Міністерства охорони здоров'я України 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

address cardiovascular aspects of the effects of doxorubicin, celecoxib, or secretion products of mesenchymal stem cells.

At the third stage, a full-text analysis of the selected publications was performed with assessment of their methodological quality, relevance to the stated objectives, and compliance with the inclusion criteria for further content analysis.

*The inclusion criteria for publications subjected to content analysis were as follows:*

1) availability of up-to-date data on pathogenetic mechanisms of doxorubicin-induced cardiotoxicity and/or cardiovascular effects of selective COX-2 inhibitors, with an emphasis on oxidative stress, cytolysis, apoptosis, and myocardial remodeling;

2) compliance of the studies with the principles of evidence-based medicine, including experimental *in vivo* / *in vitro* models, systematic reviews, or meta-analyses;

3) availability of experimental or review data on the cardioprotective effects of mesenchymal stem cells, their conditioned medium, exosomes, or other components of the secretome in models of drug-induced cardiomyopathy.

### Experimental studies

The experimental studies were conducted at V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine. The study was performed on 28 sexually mature random-bred male non-linear rats weighing 200–220 g, which were housed in the vivarium. The protocol was approved by the Commission on Ethics and Bioethics of the Medical Faculty of V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine. Before the start of the experiment, the animals underwent a 14-day quarantine in accordance with ST-N of the Ministry of Health of Ukraine 42-6.0:2008, after which they were randomized into groups of 7 animals and maintained on a standard diet with free access to water and feed [30].

During the experiment, individual marking of rats, monitoring of body weight, general condition, behavioral responses, and reflexes were performed. All manipulations were carried out in the first half of the day (8:00–11:00) to reduce the influence of circadian rhythms. In the event of animal death, necropsy with macroscopic evaluation of the abdominal organs was performed. Euthanasia was carried out by decapitation [31].

The experiments were conducted in accordance with national and international regulatory legal acts [32], including: the Law of Ukraine «On the Protection of Animals from Cruelty» No. 3477-IV (2006), orders of the Ministry of Education and Science of Ukraine No. 249 (2012) and the Ministry of Health of Ukraine No. 944 (2009), the General Ethical Principles of Animal Experiments (Kyiv, 2001), Directive 2010/63/EU, the European Convention (Strasbourg, 1986), and the ARRIVE 2.0 guidelines (2020). All manipulations were performed in compliance with bioethical standards and the principles of 3R (Replacement, Reduction, Refinement), which предусматривают the use of animals only in the absence of alternative methods for obtaining reliable results, the involvement of the minimum necessary number of animals through optimization of experimental design and statistical justification of sample size,

утримання та проведення процедур із застосуванням адекватної анестезії, анальгезії й гуманних методів евтаназії для мінімізації болю, стресу та дискомфорту. Тварин розподіляли по групах методом рандомізації, а оцінювання результатів здійснювали у засліпленому режимі, коли дослідник, що аналізував дані, не знав про належність тварини до тієї чи іншої групи, що дозволяло знизити ризик систематичної похибки та підвищувало достовірність експерименту.

#### Характеристика об'єкту дослідження (КС-МСК)

Кондиціоноване середовище мезенхімальних стовбурових клітин (КС-МСК) отримували шляхом культивування пуповинних МСК у стандартних умовах газового інкубатора (37°C, 5% CO<sub>2</sub>). Для підтримання життєздатності застосовували безсироваткову поживну суміш DMEM/F12 (Dulbecco's Modified Eagle Medium/Nutrient Mixture F-12).

Збір середовища проводили на етапі стаціонарного росту після третього пасажу (рис. 1), коли клітинна культура формувала суцільний шар, що візуалізували під інвертованим мікроскопом. Отриманий культуральний супернатант очищали методом ультрафільтрації за допомогою системи Vivaflow-200 (Sartorius) з мембранами Millipore (Німеччина). Далі очищене середовище розподіляли у мікропробірки, заморожували та зберігали при температурі – 20°C до використання [33].

as well as improvement of housing conditions and procedures using adequate anesthesia, analgesia, and humane methods of euthanasia to minimize pain, stress, and discomfort. Animals were allocated to groups by randomization, and outcome assessment was performed in a blinded manner, where the researcher analyzing the data was unaware of the animal's group assignment, which reduced the risk of systematic bias and increased the reliability of the experiment.

#### Characteristics of the study object (MSC-CM)

The conditioned medium of mesenchymal stem cells (MSC-CM) was obtained by culturing umbilical cord MSCs under standard conditions of a gas incubator (37°C, 5% CO<sub>2</sub>). To maintain cell viability, a serum-free nutrient mixture DMEM/F12 (Dulbecco's Modified Eagle Medium/Nutrient Mixture F-12) was used.

The medium was collected at the stationary growth phase after the third passage (Fig. 1), when the cell culture formed a continuous monolayer, which was visualized using an inverted microscope. The obtained culture supernatant was purified by ultrafiltration using a Vivaflow-200 system (Sartorius) with Millipore membranes (Germany). Subsequently, the purified medium was aliquoted into microtubes, frozen, and stored at – 20°C until use [33].



Рис. 1. Схема отримання кондиціонованого середовища мезенхімальних стовбурових клітин  
Fig. 1. Scheme of obtaining mesenchymal stem cell-conditioned medium

Біологічну активність КС-МСК стандартизували за рівнем галектину-1, який у готовому препараті становив 6,0 пг/мл. Для експериментальних досліджень КС-МСК вводили щурам в/м у дозі 0,6 мл/кг маси тіла [34].

The biological activity of MSC-CM was standardized by the level of galectin-1, which in the finished preparation was 6.0 pg/mL. For the experimental studies, MSC-CM was administered to rats intramuscularly at a dose of 0.6 mL/kg body weight [34].

#### Експериментальна доксорубіци- та целекоксиб-індукована кардіоміопатія

Хронічну поєднану кардіотоксичність ДОКС та ЦКС вивчали на моделі комбінованої доксорубіци- та целекоксиб-індукованої кардіоміопатії (ДОКС/ЦКС-КМП), яку моделювали шляхом внутрішньошлункового (в/шл) введення ЦКС («Целебрекс®», Р-Фарм Джермані ГмбХ, Німеччина) у дозі 100 мг/кг маси тіла 1 р/д протягом 28 днів [35] нарізно з ДОКС (ЕБЕВЕ Фарма Гес.м.б.Х. Нфг. КГ, Австрія), який вводили

#### Experimental doxorubicin- and celecoxib-induced cardiomyopathy

Chronic combined cardiotoxicity of DOX and CCS was studied using a model of combined doxorubicin- and celecoxib-induced cardiomyopathy (DOX/CCS-CMP), which was established by intragastric (i.g.) administration of CCS (Celebrex®, R-Pharm Germany GmbH, Germany) at a dose of 100 mg/kg body weight once daily for 28 days [35], separately from DOX (EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG, Austria), which was admi-

у дозі 5 мг/кг маси тіла 1 раз на тиждень протягом 4 тижнів [36] з кумулятивною дозою 20 мг/кг.

nistered at a dose of 5 mg/kg body weight once weekly for 4 weeks [36], with a cumulative dose of 20 mg/kg.

### Обґрунтування вибору дози ДОКС

Обраний режим моделювання хронічної ДОКС-індукованої КМП (кумулятивно 20 мг/кг) є валідованим у щурів і відтворює клінічно релевантну, дозозалежну хронічну кардіотоксичність із зниженням насосної функції та типовими гістологічними змінами міокарда з чіткими ехокардіографічними й морфологічними критеріями ушкодження серця. Додатково валідність підходу «повільної кумуляції» підтверджують протоколи низьких щотижневих доз (2–3 мг/кг протягом 5–6 тиж.; кумулятивно 12–15 мг/кг), які відтворюють дисфункцію лівого шлуночка та ремоделювання, хоча формують дещо м'якший фенотип порівняно з кумулятивною дозою 20 мг/кг [37, 38]. Тому вибрана схема оптимально поєднує відтворюваність, прийнятну виживаність тварин і технічну простоту без необхідності венозного доступу, забезпечуючи стабільне формування моделі хронічної кардіотоксичності для оцінки кардіопротекторних втручань.

### Rationale for the choice of the DOX dose

The selected regimen for modeling chronic DOX-induced CMP (cumulative dose of 20 mg/kg) is validated in rats and reproduces clinically relevant, dose-dependent chronic cardiotoxicity with reduced pumping function and typical histological changes in the myocardium, with clear echocardiographic and morphological criteria of cardiac injury. Additionally, the validity of the «slow accumulation» approach is supported by low weekly dose protocols (2–3 mg/kg for 5–6 weeks; cumulative dose 12–15 mg/kg), which reproduce left ventricular dysfunction and remodeling, although they produce a somewhat milder phenotype compared with a cumulative dose of 20 mg/kg [37, 38]. Therefore, the chosen scheme optimally combines reproducibility, acceptable animal survival, and technical simplicity without the need for venous access, ensuring stable formation of a chronic cardiotoxicity model for the assessment of cardioprotective interventions.

### Обґрунтування вибору дози ЦКС

Найчастіше застосовують високодозові схеми введення ЦКС (≈25–50 або 100 мг/кг/добу) впродовж 14–28 днів для індукції біохімічних ознак ушкодження серця або для загострення фонові патології [39]. Режим перорального введення ЦКС у дозі 100 мг/кг щоденно протягом 14 діб відтворює тривале застосування ЦКС та забезпечує стабільне формування системних ефектів, що патогенетично пов'язані з кардіотоксичністю: пригнічення синтезу простагліцину з ендотеліальної ланки, дисбаланс судинних медіаторів, ініціація оксидативного стресу, порушення електролітного гомеостазу і вторинні зміни енергетичного та вуглеводного обміну в міокарді.

### Rationale for the choice of the CCS dose

High-dose CCS regimens (≈25–50 or 100 mg/kg/day) administered for 14–28 days are most commonly used to induce biochemical signs of cardiac injury or to exacerbate underlying pathology [39]. Oral administration of CCS at a dose of 100 mg/kg daily for 14 days reproduces prolonged CCS use and ensures stable development of systemic effects pathogenetically associated with cardiotoxicity: inhibition of prostacyclin synthesis from the endothelial component, imbalance of vascular mediators, initiation of oxidative stress, disturbance of electrolyte homeostasis, and secondary changes in energy and carbohydrate metabolism in the myocardium.

КС-МСК вводили у лікувально-профілактичному режимі 1 р/д на 1, 7, 14, 21 та 28 дні (усього 5 введень). Дослідження проведено на 28 щурах-самцях (200–220 г), рандомізованих на 4 групи по 7 тварин (табл. 1).

MSC-CM was administered in a therapeutic – prophylactic regimen once daily on days 1, 7, 14, 21, and 28 (a total of 5 administrations). The study was conducted on 28 male rats (200–220 g), randomized into 4 groups of 7 animals each (Table 1).

**Таблиця 1.** Розподіл експериментальних тварин за групами та умовами моделювання і лікування щурів з ДОКС/ЦКС-індукованою КМП (N=28)

**Table 1.** Distribution of experimental animals by groups and conditions of modeling and treatment in rats with DOX/CCS-induced cardiomyopathy (N = 28)

Група / Group	n	Умови експерименту / Experimental conditions
I	7	інтактні щури, яким щоденно впродовж 28 днів в/шл вводили дистильовану воду, а на 1, 7, 14, 21 та 28 дні в/м вводили 0,9% розчин NaCl у дозі 1,0 мл/кг; intact rats that received intragastric (i.g.) administration of distilled water for 28 days and i.m. injections of 0.9% NaCl solution at a dose of 1.0 mL/kg on days 1, 7, 14, 21, and 28 of the experiment;
II	7	щури зі змодельованою ДОКС/ЦКС-КМП без лікування (контрольна група), яким на 1, 7, 14, 21 та 28 дні в/м вводили 0,9% розчин NaCl у дозі 1,0 мл/кг; rats with modeled DOX/CLX-induced CMP that did not get treatment (control group) and received i.m. injections of 0.9% NaCl solution at a dose of 1.0 mL/kg on days 1, 7, 14, 21, and 28 of the experiment.
III	7	щури зі змодельованою ДОКС/ЦКС-КМП, яким на 1, 7, 14, 21 та 28 дні експерименту в/шл вводили референс-препарат карведилол у дозі 30 мг/кг [40]; rats with modeled DOX/CLX-induced CMP that received i.g. injections of reference drug carvedilol at a dose of 30 mg/kg on days 1, 7, 14, 21, and 28 of the experiment [40];
IV	7	щури зі змодельованою ДОКС/ЦКС-КМП, яким на 1, 7, 14, 21 та 28 дні експерименту в/м вводили КС-МСК у дозі 0,6 мл/кг [34] rats with modeled DOX/CLX-induced CMP that received i.m. injections of MSC-CM at a dose of 0.6 mL/kg on days 1, 7, 14, 21, and 28 of the experiment [34]

Як референс-препарат обрано неселективний ( $\beta$  та  $\alpha_1$ ) адреноблокатор карведилол («Карведилол-Зентіва», ТОВ «Зентіва», Чеська Республіка), який належить до базових засобів у кардіологічних протоколах лікування серцевої недостатності, має виражені антиоксидантні та мембраностабілізуючі властивості [40].

Карведилол (КРВ) вводили внутрішньошлунково (в/шл) у дозі 30 мг/кг на 1, 7, 14, 21 та 28 дні експерименту за 60 хв ЦКС [40]. КРВ та ЦКС вводили у вигляді водно-полісорбатної суспензії на Tween-80 [41].

На 35 день тварин виводили з експерименту шляхом декапітації [31], після чого відбирали змішану венозно-артеріальну кров для подальших досліджень.

#### Біохімічні методи дослідження

Для одержання плазми цільну кров збирали у пробірки з антикоагулянтом – етилендіамінтетраоцтовою кислотою (ЕДТА), після чого проводили центрифугування протягом 15 хв при 3000 г. Сироватку отримували шляхом забору крові у скляні пробірки без антикоагулянта, витримували її при кімнатній температурі (20–26°C) до завершення природного відділення сироватки, яку відбирали та додатково центрифугували 15–20 хв при 3000 г.

Аспартатамінотрансферазу (АсАт) та аланінаміно-трансферазу (АлАт) визначали ферментативним методом за Reitman S. & Frankel S. відповідно до КФ 2.6.1.1/2, використовуючи сироватку крові як досліджуваний матеріал; результати виражали в мкмоль/(мл×год) [42].

Рівні альдегідофенілгідразонів (АФГ) визначали спектрофотометрично із застосуванням 2,4-динітрофенілгідразину у сироватці крові з вираженням результатів в умовних одиницях на грам білка [43].

Концентрацію карбоксифенілгідразонів (КФГ) оцінювали аналогічним спектрофотометричним методом на основі взаємодії з 2,4-динітрофенілгідразином; результати також нормували на вміст білка та подавали в умовних одиницях на грам білка [44].

#### Методи статистичної обробки

Опрацювання експериментальних даних здійснювали за допомогою «Microsoft Office Excel 2016». Програмний пакет використовували для виконання первинних статистичних розрахунків, визначення варіаційних характеристик та побудови графічних моделей результатів. Тип розподілу показників перевіряли за допомогою критерію Шапіро–Уїлка (Shapiro–Wilk,  $n < 50$ ), який вважається оптимальним для невеликих вибірок і дозволяє оцінити відповідність даних нормальному розподілу. Для контролю рівності дисперсій додатково застосовували тест Левена (Levene's test), що дає можливість обґрунтовано використовувати параметричні статистичні процедури.

У випадках, коли характеристики розподілу не відхилялися від нормальних, різницю між незалежними групами оцінювали за допомогою t-критерію Стьюдента. За відсутності нормальності розподілу використовували непараметричний U-тест Манна–Уїтні, що ґрунтується на ранговому аналізі даних. Для дослідження змін усередині однієї вибірки при повторних вимірюваннях застосовували парний критерій Вілкоксона, який є надійним методом для аналізу динаміки непараметричних показників.

As a reference drug, the nonselective ( $\beta$  and  $\alpha_1$ ) adrenergic blocker carvedilol («Carvedilol-Zentiva», Zentiva LLC, Czech Republic) was selected, which belongs to the basic agents in cardiology treatment protocols for heart failure and has pronounced antioxidant and membrane-stabilizing properties [40].

Carvedilol (CRV) was administered intragastrically (i.g.) at a dose of 30 mg/kg on days 1, 7, 14, 21, and 28 of the experiment, 60 min before CCS administration [40]. CRV and CCS were administered in the form of an aqueous polysorbate suspension based on Tween-80 [41].

On day 35, the animals were withdrawn from the experiment by decapitation [31], after which mixed venous – arterial blood was collected for further studies.

#### Biochemical research methods

To obtain plasma, whole blood was collected into tubes containing the anticoagulant ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA), followed by centrifugation for 15 min at 3000 g. Serum was obtained by collecting blood into glass tubes without anticoagulant and keeping it at room temperature (20–26°C) until natural serum separation was completed; the serum was then collected and additionally centrifuged for 15–20 min at 3000 g.

Aspartate aminotransferase (AST) and alanine aminotransferase (ALT) were determined by the enzymatic method according to Reitman S. & Frankel S. in accordance with KPh 2.6.1.1/2, using blood serum as the test material; the results were expressed in  $\mu\text{mol}/(\text{mL}\times\text{h})$  [42].

Levels of aldehyde phenylhydrazones (APH) were determined spectrophotometrically using 2,4-dinitrophenylhydrazine in blood serum, with results expressed in arbitrary units per gram of protein [43].

The concentration of carboxyphenylhydrazones (CPH) was assessed by a similar spectrophotometric method based on interaction with 2,4-dinitrophenylhydrazine; the results were also normalized to protein content and expressed in arbitrary units per gram of protein [44].

#### Methods of statistical analysis

Experimental data processing was performed using «Microsoft Office Excel 2016». The software package was used for primary statistical calculations, determination of variation characteristics, and construction of graphical models of the results. The type of data distribution was tested using the Shapiro–Wilk test (Shapiro–Wilk,  $n < 50$ ), which is considered optimal for small samples and allows assessment of conformity to a normal distribution. To control the equality of variances, Levene's test was additionally applied, enabling justified use of parametric statistical procedures.

In cases where distribution characteristics did not deviate from normality, differences between independent groups were assessed using Student's t-test. In the absence of normality of distribution, the nonparametric Mann–Whitney U test was used, which is based on rank analysis of data. To investigate changes within a single sample under repeated measurements, the paired Wilcoxon test was applied, which is a reliable method for analyzing the dynamics of nonparametric indicators.

Data with a normal distribution were presented in the format  $M \pm m$  (mean  $\pm$  standard error of the mean;  $M \pm SE$ ) with calculated 95% confidence intervals. In the

Дані з нормальним розподілом представляли у форматі  $M \pm m$  (середнє  $\pm$  стандартна похибка середнього;  $M \pm SE$ ) з розрахованими 95% довірчими інтервалами. У разі асиметричного розподілу результати подавали як  $Me [LQ; UQ]$  (медіана з міжквартирним діапазоном), що найбільш адекватно відображає розкид показників [45–47].

case of an asymmetric distribution, results were presented as  $Me [LQ; UQ]$  (median with interquartile range), which most adequately reflects data variability [45–47].

**РЕЗУЛЬТАТИ**

**RESULTS**

Попри значний прогрес у розумінні механізмів доксорубіцин-індукованої кардіотоксичності та накопичення даних про потенційні серцево-судинні ризики застосування целекоксибу, модель комбінованої ДОКС/ЦКС-індукованої кардіоміопатії практично не досліджена. У той час як існуючі публікації (табл. 2) свідчать про перспективність МСК та їх секретому у профілактиці та лікуванні медикаментозної кардіоміопатії, жодне дослідження не розглядало КС-МСК як інструмент для корекції комбінованої ДОКС/ЦКС-КМП, що формує очевидну прогалину знань.

Despite significant progress in understanding the mechanisms of doxorubicin-induced cardiotoxicity and the accumulation of data on potential cardiovascular risks associated with celecoxib use, the model of combined DOX/CCS-induced cardiomyopathy remains practically unexplored. While existing publications (Table 2) indicate the promise of MSCs and their secretome in the prevention and treatment of drug-induced cardiomyopathy, no study has considered MSC-conditioned medium as a tool for correction of combined DOX/CCS-CMP, which forms an evident knowledge gap.

**Таблиця 2.** Огляд експериментальних досліджень, присвячених кардіопротекторним ефектам кондиціонованого середовища МСК та екзосомальних препаратів у моделях доксорубіцин-індукованої кардіотоксичності  
**Table 2.** The review of experimental studies concerned with cardioprotective effects of conditioned environment of MSC and exosomal drugs in the models of doxorubicin-induced cardiotoxicity

№	Автор, рік Author, year	Тип біопрепарату Type of biopreparat	Модель дослідження Model of study ( <i>in vitro</i> / <i>in vivo</i> )	Основні механізми дії Main mechanisms of action	Стислий зміст результатів Brief summary of results
1	2	3	4	5	6
1	Villa F., 2021 [21]	Кондиціоноване середовище стовбурових клітин амніотичної рідини та мезенхімальних клітин Conditioned environment of amniotic fluid stem cells and mesenchymal cells	Дослідження <i>in vitro</i> : культура кардіоміоцитів з доксорубіцином; дослідження <i>in vivo</i> : експериментальна модель доксорубіцин-індукованої кардіоміопатії на мишах <i>In vitro</i> study: cardiomyocyte culture with doxorubicin; <i>in vivo</i> study: an experimental mouse model of doxorubicin-induced cardiomyopathy	Антиапоптотичний та антиоксидантний вплив, стабілізація мітохондріальної функції, збереження енергетичного обміну Anti-apoptotic and antioxidant effects, stabilization of mitochondrial function, preservation of energy metabolism	Зменшення загибелі кардіоміоцитів, зниження окисного стресу, покращення структурного стану міокарда і насосної функції серця Reduction of cardiomyocyte death, decreased oxidative stress, improvement of myocardial structural integrity and cardiac pumping function
2	Zhang Y., 2015	Кондиціоноване середовище мезенхімальних клітин кісткового мозку та індукованих плюрипотентних клітин Conditioned environment of mesenchymal cells of the bone marrow and induced pluripotent stem cells	Дослідження <i>in vitro</i> : культура кардіоміоцитів з доксорубіцином; дослідження <i>in vivo</i> : експериментальна модель доксорубіцин-індукованого ушкодження серця на мишах <i>In vitro</i> study: cardiomyocyte culture with doxorubicin; <i>in vivo</i> study: an experimental mouse model of doxorubicin-induced cardiac injury	Послаблення апоптозу та окисного стресу, активація факторів виживання клітин, корекція порушеної функції міокарда Attenuation of apoptosis and oxidative stress, activation of cell survival factors, correction of impaired myocardial function	Покращення фракції викиду, зменшення патологічного ремоделювання; кондиціоноване середовище індукованих плюрипотентних клітин є ефективнішим за середовище клітин кісткового мозку Improvement of ejection fraction, reduction of pathological remodeling; conditioned environment of induced pluripotent stem cells is more effective than the one of the bone marrow cells
3	Lee J., 2021 [22]	Позаклітинні везикули мезенхімальних клітин (екзосомальний препарат) Extracellular vesicles of mesenchymal cells (an exosomal drug)	Дослідження <i>in vitro</i> : кардіоміоцити з доксорубіцином; дослідження <i>in vivo</i> : експериментальна модель доксорубіцин-індукованої кардіоміопатії на мишах <i>In vitro</i> study: cardiomyocytes with doxorubicin; <i>in vivo</i> study: an experimental mouse model of doxorubicin-induced cardiomyopathy	Підсилення білків клітинного виживання, зниження апоптозу, регуляція сигнальних шляхів ушкодження Upregulation of cell survival proteins, reduction of apoptosis, modulation of injury-related signaling pathways	Надійний захист кардіоміоцитів, зменшення апоптозу, покращення скоротливої функції серця Reliable protection of cardiomyocytes, reduction of apoptosis, improvement of cardiac contractile function
4	Ali S., 2024 [23]	Екзосоми мезенхімальних клітин Mesenchymal cell exosomes	Дослідження <i>in vivo</i> : експериментальна модель доксорубіцин-індукованої кардіотоксичності на щурах <i>In vivo</i> study: an experimental rat model of doxorubicin-induced cardiotoxicity	Антиапоптотичний, протизапальний і профібротичний вплив, модифікація маркерів ушкодження і запалення Anti-apoptotic, anti-inflammatory, and anti-fibrotic effects, modulation of injury and inflammation markers	Зменшення запалення і фіброзу, покращення гістологічної картини та функції міокарда Reduction of inflammation and fibrosis, improvement of myocardial histology and function

Продовження таблиці 2  
 Continuation of table 2

1	2	3	4	5	6
5	Tian C., 2022 [24]	Екзосоми мезенхімальних клітин кісткового мозку, збагачені довголанцюговою некодуючою РНК  Mesenchymal cell exosomes of the bone marrow enriched with long non-coding RNA	Дослідження <i>in vivo</i> : експериментальна модель доксорубіцин-індукованої кардіотоксичності на мишах  <i>In vivo</i> study: an experimental mouse model of doxorubicin-induced cardiotoxicity	Гальмування запального каскаду, нормалізація регуляторних механізмів клітинної відповіді  Inhibition of the inflammatory cascade, normalization of regulatory mechanisms of the cellular response	Зниження запального ураження та покращення функціональних показників серця  Reduction of inflammatory injury and improvement of cardiac functional parameters
6	Imam R., 2024 [25]	Екзосоми мезенхімальних клітин  Mesenchymal cell exosomes	Дослідження <i>in vivo</i> : експериментальна модель доксорубіцин-індукованої кардіотоксичності на щурах з морфометричним аналізом  <i>In vivo</i> study: an experimental rat model of doxorubicin-induced cardiotoxicity with morphometric analysis	Зменшення апоптозу і фіброзу, відновлення мікроструктури міокарда, нормалізація кількості й функції телоцитів  Reduction of apoptosis and fibrosis, restoration of myocardial microstructure, normalization of telocyte number and function	Відновлення архітектури міокарда, виражене зниження ступеня токсичних змін  Restoration of myocardial architecture, marked reduction of the severity of toxic changes
7	Zhuang L., 2020 [26]	Екзосоми мезенхімальних клітин після стимуляції фактором індукції міграції макрофагів  Mesenchymal cell exosomes after stimulation with macrophage migration-inducing factor	Дослідження <i>in vitro</i> : клітинні моделі старіння кардіоміоцитів; дослідження <i>in vivo</i> : експериментальна модель доксорубіцин-індукованого ушкодження серця на мишах  <i>In vitro</i> study: cardiomyocyte aging cell models; <i>in vivo</i> study: experimental mouse model of doxorubicin-induced cardiac injury	Послаблення процесів клітинного старіння через регуляцію некодуючих РНК та мікроРНК  Attenuation of cellular aging processes through regulation of non-coding RNAs and microRNAs	Зменшення фіброзу, зниження маркерів клітинного старіння, часткове відновлення механічних властивостей міокарда  Reduction of fibrosis, decrease in cellular aging markers, partial restoration of myocardial mechanical properties
8	Zheng H., 2024 [27]	Екзосоми індукваних плюрипотентних клітин, збагачені мікроРНК  Exosomes of induced pluripotent cells enriched with microRNAs	Дослідження <i>in vivo</i> : експериментальна модель доксорубіцин-індукованої кардіоміопатії на мишах  <i>In vivo</i> study: experimental mouse model of doxorubicin-induced cardiomyopathy	Гальмування клітинного старіння, нормалізація експресії маркерів ушкодження і регенерації  Inhibition of cellular aging, normalization of expression of injury and regeneration markers	Покращення фракції викиду, зменшення фіброзу і маркерів передчасного старіння кардіоміоцитів  Improvement of ejection fraction, reduction of fibrosis, and decrease in markers of premature cardiomyocyte aging
9	Milano G., 2020 [28]	Екзосоми прогениторних клітин серця  Exosomes of cardiac progenitor cells	Дослідження <i>in vivo</i> : експериментальна модель комбінованої токсичності доксорубіцину та трастузумабу на мишах  <i>In vivo</i> study: experimental mouse model of combined doxorubicin and trastuzumab toxicity	Зниження апоптозу, захист структурних елементів міокарда при поєднаній дії препаратів  Reduction of apoptosis, protection of myocardial structural components under combined drug exposure	Збереження фракції викиду, зменшення структурного ушкодження міокарда при комбінованій кардіотоксичності  Preservation of ejection fraction, reduction of myocardial structural damage in combined cardiotoxicity
10	Wei H., 2022 [29]	Екзосоми мезенхімальних клітин як носій доксорубіцину  Mesenchymal cell exosomes as a doxorubicin delivery vehicle	Дослідження <i>in vivo</i> : експериментальна модель пухлини та системної токсичності на мишах  <i>In vivo</i> study: experimental mouse model of tumor and systemic toxicity	Таргетоване доставлення доксорубіцину до пухлини, зменшення його накопичення в міокарді  Targeted delivery of doxorubicin to the tumor, reduction of its accumulation in the myocardium	Значне зниження кардіотоксичності порівняно з вільним доксорубіцином при збереженні протипухлинної дії  Significant reduction of cardiotoxicity compared to free doxorubicin while preserving antitumor efficacy

Аналіз експериментальних робіт, узагальнених у табл. 2, свідчить, що основний масив доказів стосується кардіопротекторного потенціалу МСК та їх секретому, зокрема КС-МСК і екзосомальних препаратів, у моделях ізольованої ДОКС-індукованої кардіотоксичності [21]. У цих дослідженнях показано, що паракринні фактори, які входять до складу кондіціонованого середовища або екзосом, реалізують антиапоптотичний та антиоксидантний ефекти, стабілізують мітохондріальну функцію та сприяють збереженню енергетичного обміну кардіоміоцитів, що асоціюється зі зменшенням структурного ушкодження міокарда та покращенням його насосної функції [21].

Подальший розвиток цього напрямку представлений роботами, в яких акцент зроблено на застосуванні екзосом МСК як більш стандартизованого та біологічно активного компонента секретому. Встановлено, що екзосомальні препарати здатні посилювати експресію білків клітинного виживання, знижувати інтенсивність апоптозу та модулювати сигнальні шляхи ушкодження кардіоміоцитів, що супроводжується покращенням скоротливої функції серця в умовах

Analysis of experimental studies summarized in Table 2 indicates that the main body of evidence concerns the cardioprotective potential of MSCs and their secretome, in particular MSC-conditioned medium and exosomal preparations, in models of isolated DOX-induced cardiotoxicity [21]. These studies demonstrate that paracrine factors contained in the conditioned medium or exosomes exert antiapoptotic and antioxidant effects, stabilize mitochondrial function, and contribute to preservation of cardiomyocyte energy metabolism, which is associated with reduced structural myocardial damage and improved cardiac pump function [21].

Further development of this field is represented by studies focusing on the use of MSC-derived exosomes as a more standardized and biologically active component of the secretome. It has been established that exosomal preparations are capable of enhancing the expression of cell survival proteins, reducing the intensity of apoptosis, and modulating cardiomyocyte injury signaling pathways, which is accompanied by improved cardiac contractile function under conditions of DOX-induced CMP [22]. *In vivo* models have additionally demonstrated a reduction

ДОКС-індукованої КМП [22]. На моделях *in vivo* додатково продемонстровано зменшення запальної реакції та фіброзу, а також покращення гістологічної картини міокарда [23, 24].

Окремі дослідження зосереджені на ролі регуляторних РНК у реалізації кардіопротекторних ефектів екзосом. Показано, що екзосоми МСК, збагачені довголанцюговою некодуючою РНК або модифіковані шляхом попередньої стимуляції клітин-донорів, здатні пригнічувати запальний каскад, зменшувати прояви клітинного старіння та частково відновлювати механічні властивості міокарда [24, 26, 27]. Ці результати підкреслюють багаторівневий характер дії екзосом, який виходить за межі суто антиапоптотичних ефектів і включає епігенетичну регуляцію клітинної відповіді на токсичне ушкодження.

Водночас навіть дослідження, що моделюють підвищене фармакологічне навантаження на міокард, обмежуються іншими комбінаціями кардіотоксичних агентів, зокрема поєднанням ДОКС і трастузумабу, де екзосоми прогеніторних клітин серця забезпечували збереження фракції викиду та структурної цілісності міокарда [28]. Окремий підхід представлений використанням екзосом МСК як носія ДОКС, що дозволяло зменшити його накопичення в міокарді при збереженні протипухлинної дії [29]. Однак і в цих роботах не розглядалася модель поєднаної ДОКС/ЦКС-КМП.

Таким чином, узагальнення даних табл. 2 свідчить про високу кардіопротекторну перспективність МСК та їх секретому, зокрема КС-МСК і екзосомальних препаратів, у контексті медикаментозної КМП. Проте відсутність експериментальних досліджень, спрямованих на оцінку ефективності КС-МСК саме в умовах поєднаної ДОКС/ЦКС-КМП, формує чітко окреслену прогалину сучасних знань. Заповнення цієї прогалини є методологічно обґрунтованим і науково значущим, оскільки дозволить оцінити специфіку ушкодження міокарда при комбінованій фармакологічній дії та потенціал КС-МСК як засобу цілеспрямованої кардіопротекції в умовах підвищеного токсичного навантаження.

За результатами проведених експериментальних досліджень нами встановлено чіткий цитолітичний зсув на тлі ДОКС/ЦКС-КМП, який проявляється різким зростанням активності амінотрансфераз у сироватці на 35 день експерименту (табл. 3). АлАт у щурів контрольної групи з ДОКС/ЦКС-КМП досягала 2,00 [2,00; 2,00], що на 233,3% перевищувало показники інтактних щурів 0,60 [0,55; 0,85] при високій статистичній вірогідності ( $p < 0,001$ ). Аналогічно АсАт у контролі дорівнювала 6,60 [6,40; 6,60], що на 266,7% вище від інтактних значень 1,80 [1,80; 2,08] ( $p < 0,001$ ). Таке паралельне підвищення обох ферментів формує узгоджений профіль цитолітичного ушкодження при поєднаній кардіотоксичній дії, що підкреслює тяжкість моделі ДОКС/ЦКС-КМП на пізньому етапі спостереження.

Оцінка фармакологічної корекції свідчить про суттєве зниження інтенсивності цитолізу під впливом обох втручань, причому вираженість ефекту є більшою у групі з КС-МСК. За умов додавання КРВ АлАт зменшувалася до 1,40 [1,20; 1,40] з достовірною різницею порівняно з контролем ( $p < 0,001$ ; 30,0%). АсАт у цій же групі знижувалася до 4,40 [4,05; 4,40], що також супроводжувалося статистично значущим

inflammatory response and fibrosis, as well as improvement of myocardial histological appearance [23, 24].

Some studies focus on the role of regulatory RNAs in mediating the cardioprotective effects of exosomes. It has been shown that MSC exosomes enriched with long noncoding RNA or modified by prior stimulation of donor cells are able to suppress inflammatory cascades, reduce manifestations of cellular senescence, and partially restore the mechanical properties of the myocardium [24, 26, 27]. These results emphasize the multilevel nature of exosomal action, which goes beyond purely antiapoptotic effects and includes epigenetic regulation of the cellular response to toxic injury.

At the same time, even studies modeling increased pharmacological burden on the myocardium are limited to other combinations of cardiotoxic agents, in particular the combination of DOX and trastuzumab, where exosomes of cardiac progenitor cells preserved ejection fraction and myocardial structural integrity [28]. A separate approach involves the use of MSC exosomes as carriers of DOX, which allowed reduction of its accumulation in the myocardium while preserving antitumor activity [29]. However, even in these studies, the model of combined DOX/CCS-CMP was not addressed.

Thus, generalization of the data in Table 2 indicates high cardioprotective promise of MSCs and their secretome, in particular MSC-conditioned medium and exosomal preparations, in the context of drug-induced CMP. However, the absence of experimental studies aimed at evaluating the effectiveness of MSC-conditioned medium specifically under conditions of combined DOX/CCS-CMP forms a clearly defined gap in current knowledge. Filling this gap is methodologically justified and scientifically significant, as it will allow assessment of the specificity of myocardial injury under combined pharmacological exposure and the potential of MSC-conditioned medium as a means of targeted cardioprotection under conditions of increased toxic load.

According to the results of the conducted experimental studies, we established a pronounced cytolytic shift in DOX/CCS-CMP, manifested by a sharp increase in serum aminotransferase activity on day 35 of the experiment (Table 3). ALT in rats of the DOX/CCS-CMP control group reached 2.00 [2.00; 2.00], which exceeded values in intact rats 0.60 [0.55; 0.85] by 233.3% with high statistical significance ( $p < 0.001$ ). Similarly, AST in the control group was 6.60 [6.40; 6.60], which was 266.7% higher than intact values 1.80 [1.80; 2.08] ( $p < 0.001$ ). Such parallel elevation of both enzymes forms a consistent profile of cytolytic injury under combined cardiotoxic action, emphasizing the severity of the DOX/CCS-CMP model at the late stage of observation.

Analysis of pharmacological correction indicates a substantial reduction in the intensity of cytotoxicity under the influence of both interventions, with a more pronounced effect observed in the MSC-CM group. With the addition of CRV, ALT decreased to 1.40 [1.20; 1.40] with a significant difference compared with the control ( $p < 0.001$ ; 30.0%). AST in the same group decreased to 4.40 [4.05; 4.40], which was also accompanied by a statistically significant reduction relative to the control ( $p < 0.001$ ; 33.3%). At the same time, the use of MSC-CM demonstrated a deeper normalization: ALT was 0.90 [0.80; 0.90] compared with the control ( $p < 0.001$ ; 55.0%), and AST was 2.70 [2.55; 2.80] with a significant decrease ( $p < 0.001$ ; 59.1%). Comparative analysis

зменшенням відносно контролю ( $p < 0,001$ ; 33,3%). Водночас застосування КС-МСК демонструвало більш глибоку нормалізацію: АлАт становила 0,90 [0,80; 0,90] при порівнянні з контролем ( $p < 0,001$ ; 55,0%), а АсАт – 2,70 [2,55; 2,80] з достовірним зниженням ( $p < 0,001$ ; 59,1%). Порівняльний аналіз між двома підходами показав додаткову перевагу КС-МСК над КРВ: для АлАт різниця між групою КС-МСК і КРВ становила 35,7% із статистичною значущістю ( $p < 0,01$ ), для АсАт – 38,6% ( $p < 0,001$ ). Таким чином, КС-МСК забезпечує більш глибоке зменшення активності обох трансфераз, ніж КРВ, що свідчить про вищий потенціал у стримуванні цитолітичної хвилі, притаманної пізньому етапу ДОКС/ЦКС-КМП.

between the two approaches showed an additional advantage of MSC-CM over CRV: for ALT, the difference between the MSC-CM and CRV groups was 35.7% with statistical significance ( $p < 0.01$ ), and for AST, 38.6% ( $p < 0.001$ ). Thus, MSC-CM provides a deeper reduction in the activity of both transferases than CRV, indicating a higher potential for restraining the cytolytic wave characteristic of the late stage of DOX/CCS-CMP.

**Таблиця 3.** Вплив КС-МСК та карведилолу (КРВ) на рівень амінотрансфераз у сироватці крові щурів з ДОКС/ЦКС-КМП на 35 день експерименту ( $M \pm m$  (95% ДІ) або  $Me$  [LQ; UQ],  $n=28$ )  
**Table 3.** The effect of MSC-CM and carvedilol (CRV) on blood serum aminotransferase level in rats with DOX/CLX-induced CMP on day 35 of the experiment ( $M \pm m$  (95% CI) or  $Me$  [LQ; UQ],  $n=28$ )

Досліджуваний показник, одиниці вимірювання Parameter, units of measurement	Умови експерименту / Experimental conditions			
	I група / group	II група / group	III група / group	IV група / group
	Інтактні щури Intact rats	Контроль (ДОКС/ЦКС-КМП) Control (DOX/CLX-induced CMP)	ДОКС/ЦКС-КМП + карведилол DOX/CLX-induced CMP + carvedilol	ДОКС/ЦКС-КМП + КС-МСК DOX/CLX-induced CMP + MSC-CM
$n$	7	7	7	7
АлАт, мкмоль / (мл×год) ALT, $\mu\text{mol} / (\text{mL} \times \text{h})$	0,60 [0,55; 0,85]	2,00 [2,00; 2,00] $p_2 < 0,001$ [233,3%]	1,40 [1,20; 1,40] $p_2 < 0,001$ [30,0%]	0,90 [0,80; 0,90] $p_2 < 0,001$ [55,0%] $p_3 < 0,01$ [35,7%]
АсАт, мкмоль / (мл×год) AST, $\mu\text{mol} / (\text{mL} \times \text{h})$	1,80 [1,80; 2,08]	6,60 [6,40; 6,60] $p_2 < 0,001$ [266,7%]	4,40 [4,05; 4,40] $p_2 < 0,001$ [33,3%]	2,70 [2,55; 2,80] $p_2 < 0,001$ [59,1%] $p_3 < 0,001$ [38,6%]
Коефіцієнт де Рітиса (АсАт / АлАт) De Ritis ratio (AST / ALT)	3,03±0,3 (95% ДІ: 2,35–3,71 95% CI: 2,35–3,71)	3,24±0,1 (95% ДІ: 3,08–3,40 95% CI: 3,08–3,40) $p_1 = 0,6$ [7,0%]	3,34±0,2 (95% ДІ: 2,93–3,75 95% CI: 2,93–3,75) $p_2 = 0,7$ [2,9%]	3,08±0,2 (95% ДІ: 2,75–3,40 95% CI: 2,75–3,40) $p_2 = 0,6$ [5,1%] $p_3 = 0,3$ [7,8%]

**Примітки:**

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

**Notes:**

$p_1$  – level of statistical significance of differences between the indicators;  
 [%] – percentage values of differences between the indicators;  
 Indices 1, 2, 3 indicate the group numbers with whose indicators the comparison was performed.

Незважаючи на суттєву динаміку абсолютних значень АлАт і АсАт, співвідношення де Рітиса залишалося близьким у різних групах, без статистично значущих відмінностей. У інтактних воно становило  $3,03 \pm 0,3$  (95% ДІ: 2,35–3,71), у контролі –  $3,24 \pm 0,1$  (95% ДІ: 3,08–3,40), у групі з КРВ –  $3,34 \pm 0,2$  (95% ДІ: 2,93–3,75), у групі з КС-МСК –  $3,08 \pm 0,2$  (95% ДІ: 2,75–3,40). Відсутність достовірних змін коефіцієнта за наявності значного зменшення як АлАт, так і АсАт, у групах корекції вказує на пропорційне пригнічення активності обох ферментів, що має ознаки узгодженої модерації цитолітичних процесів без зсуву у відносному внеску окремих трансаміназ.

Детальніше розглядаючи медіанні та інтерквартильні характеристики, слід акцентувати, що АлАт у контролі була стабільно підвищеною з вкрай вузьким розкидом 2,00 [2,00; 2,00], що відображає сформований «плато»-рівень цитолізу в умовах 35 дня ДОКС/ЦКС-КМП. Втручання КРВ зменшувало АлАт до 1,40 [1,20; 1,40], тоді як КС-МСК – до 0,90 [0,80; 0,90], що не лише нижче за контроль, а й ближче до діапа-

Despite the substantial dynamics of absolute ALT and AST values, the De Ritis ratio remained similar across groups, without statistically significant differences. In intact animals it was  $3.03 \pm 0.3$  (95% CI: 2.35–3.71), in the control group  $3.24 \pm 0.1$  (95% CI: 3.08–3.40), in the CRV group  $3.34 \pm 0.2$  (95% CI: 2.93–3.75), and in the MSC-CM group  $3.08 \pm 0.2$  (95% CI: 2.75–3.40). The absence of significant changes in the coefficient in the presence of a marked decrease in both ALT and AST in the correction groups indicates proportional suppression of the activity of both enzymes, which has features of coordinated moderation of cytolytic processes without a shift in the relative contribution of individual transaminases.

Considering the median and interquartile characteristics in more detail, it should be emphasized that ALT in the control group was stably elevated with an extremely narrow spread of 2.00 [2.00; 2.00], reflecting a formed «plateau» level of cytolysis under conditions of day 35 of DOX/CCS-CMP. CRV intervention reduced ALT to 1.40 [1.20; 1.40], whereas MSC-CM reduced it

зону інтактних значень. Для АсАт спостерігається аналогічна картина: контрольна медіана 6,60 [6,40; 6,60] різко контрастує з 4,40 [4,05; 4,40] на тлі КРВ і 2,70 [2,55; 2,80] у разі КС-МСК, де останній показник тяжіє до інтактного діапазону 1,80 [1,80; 2,08]. Сукупно це підтверджує більш відчутний «цитопротекторний» ефект КС-МСК, який перевищує зниження, досягнуте за допомогою КРВ, у межах обох маркерів цитолізу та при наявності міжгрупової статистичної значущості.

З огляду на те, що дослідження проведене на 35 день, коли наслідки поєднаної кардіотоксичності набувають стійкого характеру, отримані ефекти КС-МСК мають особливу вагу. Зменшення АлАт і АсАт на 55,0 і 59,1% відповідно у порівнянні з контролем при  $p < 0,001$  вказує не лише на спад активності ферментів, а й на потенційну стабілізацію клітинних мембран та пригнічення вторинного uszkodження, що підтримується в моделі ДОКС/ЦКС-КМП. Додатково, порівняння із КРВ, де зниження становило 30,0 і 33,3%, демонструє, що КС-МСК формує якісно інший рівень біохімічної відповіді – і саме ця міжгрупова перевага підтверджена значущими  $p$  для АлАт ( $p < 0,01$ ) та АсАт ( $p < 0,001$ ) (табл. 3).

Важливо підкреслити, що односпрямованість змін АлАт і АсАт за відсутності вірогідних коливань де Рітиса виключає артефакти вибіркового пригнічення однієї трансамінази. Умовно «паралельне» зниження обох ферментів створює враження скоординованого ефекту, коли втручання не лише зменшує пікове підвищення, а й стискає інтерквартильний діапазон до значень, наближених до інтактних тварин. Така риса є релевантною для оцінки відновлення гомеостатичних механізмів на тлі тривалої кардіотоксичної агресії.

Порівнюючи величини та рівні значущості, доречно акцентувати ступінь «виходу» показників у бік норми. Якщо для КРВ «залишкові» значення все ще розташовані вище інтактних меж (АлАт 1,40 [1,20; 1,40] проти 0,60 [0,55; 0,85]; АсАт 4,40 [4,05; 4,40] проти 1,80 [1,80; 2,08]), то для КС-МСК АлАт 0,90 [0,80; 0,90] вже межує з інтактним інтервалом, а АсАт 2,70 [2,55; 2,80] помітно зближується з ним. Цей «градієнт нормалізації» і є ключовим підсумком для інтерпретації кардіопротекторного потенціалу КС-МСК у контексті поєднаної кардіотоксичності.

Окремої уваги заслуговує статистична структура відмінностей. Для всіх ключових порівнянь з контролем у групах втручання досягнуто  $p < 0,001$ , що відповідає дуже високій надійності висновків щодо зниження цитолітичних маркерів. Міжгрупова різниця на користь КС-МСК ( $p < 0,01$  для АлАт і  $p < 0,001$  для АсАт) доповнює картину різноспрямованої ефективності і дозволяє впевнено стверджувати про вищу результативність КС-МСК порівняно з КРВ у цій моделі (табл. 3).

Таким чином, поєднана дія ДОКС і ЦКС формує стійкий цитолітичний синдром, відображений кратним підвищенням АлАт і АсАт. Обидва втручання – КРВ та КС-МСК – достовірно послаблюють інтенсивність цитолізу, однак КС-МСК забезпечує більш глибоку корекцію з наближенням до інтактних діапазонів і підтвердженою міжгруповою перевагою за обома ферментами. Відсутність значущих змін де Рітиса при помітному зниженні абсолютних значень трансаміназ свідчить про пропорційний характер коригуючого впливу, що корелює з уніфікованим зменшенням активності обох ферментів без зміщення їхнього

до 0,90 [0,80; 0,90], which is not only lower than the control but also closer to the range of intact values. A similar pattern was observed for AST: the control median of 6.60 [6.40; 6.60] sharply contrasts with 4.40 [4.05; 4.40] under CRV and 2.70 [2.55; 2.80] with MSC-CM, the latter approaching the intact range of 1.80 [1.80; 2.08]. Taken together, this confirms a more pronounced «cytoprotective» effect of MSC-CM, exceeding the reduction achieved with CRV for both cytolysis markers and with intergroup statistical significance.

Given that the study was conducted on day 35, when the consequences of combined cardiotoxicity acquire a stable character, the observed effects of MSC-CM are of particular importance. Reductions in ALT and AST by 55.0 and 59.1%, respectively, compared with the control at  $p < 0.001$  indicate not only a decrease in enzyme activity but also potential stabilization of cell membranes and suppression of secondary injury maintained in the DOX/CCS-CMP model. Additionally, comparison with CRV, where reductions were 30.0 and 33.3%, demonstrates that MSC-CM forms a qualitatively different level of biochemical response – this intergroup advantage being confirmed by significant  $p$  values for ALT ( $p < 0.01$ ) and AST ( $p < 0.001$ ) (Table 3).

It is important to emphasize that the unidirectional changes in ALT and AST in the absence of significant fluctuations in the De Ritis ratio exclude artifacts of selective suppression of a single transaminase. The conditionally «parallel» reduction of both enzymes creates the impression of a coordinated effect, whereby the intervention not only reduces peak elevation but also compresses the interquartile range toward values close to those of intact animals. This feature is relevant for assessing the restoration of homeostatic mechanisms under conditions of prolonged cardiotoxic aggression.

Comparing magnitudes and significance levels, it is appropriate to emphasize the degree of «shift» of indicators toward normal values. If for CRV the «residual» values remain above intact limits (ALT 1.40 [1.20; 1.40] vs 0.60 [0.55; 0.85]; AST 4.40 [4.05; 4.40] vs 1.80 [1.80; 2.08]), then for MSC-CM ALT 0.90 [0.80; 0.90] already borders the intact interval, and AST 2.70 [2.55; 2.80] noticeably approaches it. This «normalization gradient» is the key outcome for interpreting the cardioprotective potential of MSC-CM in the context of combined cardiotoxicity.

Special attention should be paid to the statistical structure of differences. For all key comparisons with the control in the intervention groups,  $p < 0.001$  was achieved, corresponding to very high reliability of conclusions regarding reduction of cytolytic markers. The intergroup difference in favor of MSC-CM ( $p < 0.01$  for ALT and  $p < 0.001$  for AST) complements the picture of differential effectiveness and allows confident assertion of the higher efficacy of MSC-CM compared with CRV in this model (Table 3).

Thus, the combined action of DOX and CCS forms a stable cytolytic syndrome, reflected by multiple increases in ALT and AST. Both interventions – CRV and MSC-CM – significantly attenuate the intensity of cytolysis; however, MSC-CM provides a deeper correction with approximation to intact ranges and a confirmed intergroup advantage for both enzymes. The absence of significant changes in the De Ritis ratio with a marked reduction in absolute transaminase values indicates a proportional nature of the corrective effect, correlating

співвідношення. Отримані дані створюють біохімічне підґрунтя для висновку про кардіопротекторний потенціал КС-МСК у моделі ДОКС/ЦКС-КМП.

Оцінка вмісту продуктів окисної модифікації білків у сироватці на 35 день експерименту виявила виражені порушення на тлі ДОКС/ЦКС-КМП, що підтверджує розвиток оксидативного пошкодження білкових структур (табл. 4)

with a uniform decrease in the activity of both enzymes without shifting their ratio. The obtained data provide a biochemical basis for concluding the cardioprotective potential of MSC-CM in the DOX/CCS-CMP model.

Assessment of the content of products of oxidative modification of proteins in serum on day 35 of the experiment revealed pronounced disturbances under conditions of DOX/CCS-CMP, confirming the development of oxidative damage to protein structures (Table 4).

**Таблиця 4.** Вплив КС-МСК та карведилолу (КРВ) на вміст продуктів окисної модифікації білків у сироватці крові щурів з ДОКС/ЦКС-КМП на 35 день експерименту ( $M \pm m$  (95% ДІ) або Me [LQ; UQ],  $n=28$ )

**Table 4.** The effect of MSC-CM and carvedilol (CRV) on the levels of protein oxidative modification products in the blood serum of rats with DOX/CLX-induced CMP on day 35 of the experiment ( $M \pm m$  (95% CI) or Me [LQ; UQ],  $n=28$ )

Досліджуваний показник, одиниці вимірювання Parameter, units of measurement	Умови експерименту / Experimental conditions			
	I група / group	II група / group	III група / group	IV група / group
	Інтактні щури Intact rats	Контроль (ДОКС/ЦКС-КМП) Control (DOX/CLX-induced CMP)	ДОКС/ЦКС-КМП + карведилол DOX/CLX-induced CMP + carvedilol	ДОКС/ЦКС-КМП + КС-МСК DOX/CLX-induced CMP + MSC-CM
n	7	7	7	7
Рівень АФГ, ум. од. / г білка APH level, arbitrary units (a. u.) / g protein	6,9±0,6 (95% ДІ: 5,8–7,9 95% CI: 5,8–7,9)	18,3±0,8 (95% ДІ: 16,6–19,9 95% CI: 16,6–19,9) $p_1 < 0,001$ [166,7%]	12,4±1,2 (95% ДІ: 10,2–14,7 95% CI: 10,2–14,7) $p_2 < 0,01$ [32,0%]	8,6±0,4 (95% ДІ: 7,8–9,3 95% CI: // 7,8–9,3) $p_2 < 0,001$ [53,1%] $p_3 = 0,008$ [31,0%]
Рівень КФГ, ум. од. / г білка CPH level, arbitrary units (a. u.) / g protein	10,3±0,7 (95% ДІ: 8,8–11,7 95% CI: 8,8–11,7)	25,4±1,8 (95% ДІ: 21,8–29,1 95% CI: 21,8–29,1) $p_1 < 0,001$ [147,2%]	16,9±0,9 (95% ДІ: 15,1–18,6 95% CI: 15,1–18,6) $p_2 < 0,01$ [33,7%]	11,9±0,8 // (95% ДІ: 10,3–13,4 95% CI: // 10,3–13,4) $p_2 < 0,001$ [53,4%] $p_3 < 0,01$ [29,7%]

**Примітки:**

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

**Notes:**

$p_1$  – level of statistical significance of differences between the indicators;  
 [%] – percentage values of differences between the indicators.  
 Indices 1, 2, 3 indicate the group numbers with whose indicators the comparison was performed.

У контрольній групі щурів з ДОКС/ЦКС-КМП рівень АФГ становив 18,3±0,8 (95% ДІ: 16,6–19,9), що перевищувало інтактні значення 6,9±0,6 (95% ДІ: 5,8–7,9) на 166,7% при високій статистичній значущості ( $p < 0,001$ ). Аналогічно, концентрація КФГ у контролі зростала до 25,4±1,8 (95% ДІ: 21,8–29,1), що на 147,2% більше за інтактні показники 10,3±0,7 (95% ДІ: 8,8–11,7), також з  $p < 0,001$ . Така синхронна активація обох маркерів свідчить про інтенсивну генерацію вільнорадикальних процесів з вираженим ушкодженням білкових молекул при комбінованій кардіотоксичності.

Застосування КРВ сприяло зменшенню інтенсивності окисної модифікації, однак ефект був частковим. Так, рівень АФГ у групі з КРВ знизився до 12,4±1,2 (95% ДІ: 10,2–14,7), що відповідало зменшенню на 32,0% відносно контролю при  $p < 0,01$ . Водночас КФГ досягав 16,9±0,9 (95% ДІ: 15,1–18,6), тобто зменшувався на 33,7% ( $p < 0,01$ ). Незважаючи на достовірність отриманих результатів, показники залишалися суттєво вищими за інтактні, що вказує на обмеженість компенсаторного потенціалу КРВ у подоланні оксидативного дисбалансу.

Більш виражений коригуючий ефект відзначено при застосуванні КС-МСК. У цій групі рівень АФГ становив 8,6±0,4 (95% ДІ: 7,8–9,3), що означало зниження на 53,1% у порівнянні з контролем при  $p < 0,001$ .

In the control group of rats with DOX/CCS-CMP, the level of aldehyde phenylhydrazones (APH) was 18.3±0.8 (95% CI: 16.6–19.9), which exceeded intact values of 6.9±0.6 (95% CI: 5.8–7.9) by 166.7% with high statistical significance ( $p < 0.001$ ). Similarly, the concentration of carboxyphenylhydrazones (CPH) in the control group increased to 25.4±1.8 (95% CI: 21.8–29.1), which was 147.2% higher than intact values of 10.3±0.7 (95% CI: 8.8–11.7), also with  $p < 0.001$ . Such synchronous activation of both markers indicates intense generation of free radical processes with pronounced damage to protein molecules under combined cardiotoxicity.

The use of CRV contributed to a reduction in the intensity of oxidative modification; however, the effect was partial. Thus, the level of APH in the CRV group decreased to 12.4±1.2 (95% CI: 10.2–14.7), corresponding to a 32.0% reduction relative to the control at  $p < 0.01$ . At the same time, CPH reached 16.9±0.9 (95% CI: 15.1–18.6), i.e., decreased by 33.7% ( $p < 0.01$ ). Despite the statistical significance of the obtained results, the values remained substantially higher than intact levels, indicating the limited compensatory potential of CRV in overcoming oxidative imbalance.

A more pronounced corrective effect was observed with the use of MSC-CM. In this group, the APH level was 8.6±0.4 (95% CI: 7.8–9.3), which meant a 53.1% reduction compared with the control at  $p < 0.001$ . CPH in

КФГ у цій же групі дорівнював  $11,9 \pm 0,8$  (95% ДІ: 10,3–13,4), зменшившись на 53,4% відносно контролю ( $p < 0,001$ ). Примітним є той факт, що обидва маркери після застосування КС-МСК наближалися до діапазону інтактних значень, що свідчить про практично повну нормалізацію білкових компонентів антиоксидантного балансу. Додатково міжгрупове порівняння виявило суттєву перевагу КС-МСК над КРВ: рівень АФГ був нижчим на 31,0% ( $p = 0,008$ ), а КФГ – на 29,7% ( $p < 0,01$ ), що підтверджує вищу антиоксидантну ефективність КС-МСК у даній моделі (табл. 3).

Таким чином, результати демонструють чіткий патерн: ДОКС/ЦКС-КМП призводить до значного накопичення продуктів окисної модифікації білків, що відображає прогресуючий оксидативний стрес і структурне ушкодження білкових молекул. КРВ частково зменшує ці прояви, однак КС-МСК забезпечує більш глибоку корекцію з відновленням показників до рівня, близького до інтактних. Узгоджене зниження АФГ і КФГ при відсутності протилежних зрушень підтверджує комплексний характер антиоксидантної дії КС-МСК, який охоплює різні ланки білкової модифікації.

Важливо відзначити, що ефект КС-МСК має не лише кількісну, але й якісну характеристику. При КРВ, попри статистично достовірне зниження, зберігається значне відхилення від норми, що може бути інтерпретоване як частковий контроль над оксидативним каскадом. Натомість КС-МСК не тільки зменшує величину відхилення, а й фактично «зрізає» пікові значення, наближаючи їх до фізіологічних меж. Це створює підґрунтя для висновку про більш повний і стійкий антиоксидантний ефект.

Узагальнюючи, дослідження підтверджує, що поєднана дія ДОКС і ЦКС супроводжується суттєвим посиленням окисної модифікації білків, що проявляється різким підвищенням АФГ та КФГ. Фармакологічна корекція КРВ послаблює, але не усуває ці зміни. Натомість КС-МСК демонструє виражений антиоксидантний потенціал, ефективно модулюючи процеси окисного пошкодження білкових структур і наближаючи їхні параметри до інтактних значень. Отримані результати формують переконливе експериментальне підтвердження кардіопротекторної ролі КС-МСК у зниженні інтенсивності оксидативного стресу при ДОКС/ЦКС-КМП.

the same group was  $11,9 \pm 0,8$  (95% CI: 10.3–13.4), decreasing by 53.4% relative to the control ( $p < 0.001$ ). Notably, both markers after MSC-CM administration approached the range of intact values, indicating almost complete normalization of protein components of the antioxidant balance. Additionally, intergroup comparison revealed a significant advantage of MSC-CM over CRV: the APH level was lower by 31.0% ( $p = 0.008$ ), and CPH by 29.7% ( $p < 0.01$ ), confirming the higher antioxidant efficacy of MSC-CM in this model (Table 3).

Thus, the results demonstrate a clear pattern: DOX/CCS-CMP leads to significant accumulation of products of oxidative modification of proteins, reflecting progressive oxidative stress and structural damage to protein molecules. CRV partially reduces these manifestations; however, MSC-CM provides a deeper correction with restoration of parameters to levels close to intact values. The coordinated decrease in APH and CPH in the absence of opposite shifts confirms the complex nature of the antioxidant action of MSC-CM, encompassing different links of protein modification.

It is important to note that the effect of MSC-CM has not only a quantitative but also a qualitative characteristic. With CRV, despite statistically significant reduction, a marked deviation from normal persists, which may be interpreted as partial control of the oxidative cascade. In contrast, MSC-CM not only reduces the magnitude of deviation but also effectively «cuts off» peak values, bringing them closer to physiological limits. This provides a basis for concluding a more complete and sustained antioxidant effect.

In summary, the study confirms that the combined action of DOX and CCS is accompanied by a significant enhancement of oxidative modification of proteins, manifested by a sharp increase in APH and CPH. Pharmacological correction with CRV attenuates but does not eliminate these changes. In contrast, MSC-CM demonstrates pronounced antioxidant potential, effectively modulating processes of oxidative damage to protein structures and bringing their parameters closer to intact values. The obtained results provide convincing experimental evidence of the cardioprotective role of MSC-CM in reducing the intensity of oxidative stress in DOX/CCS-CMP.

## ОБГОВОРЕННЯ

У проведеному дослідженні було отримано переконливі дані щодо формування цитолітичного та оксидативного ушкодження у щурів із ДОКС/ЦКС-КМП, що відобразалося підвищенням активності АлАт і АсАт та накопиченням АФГ і КФГ у сироватці на 35 день експерименту. Такі зміни можуть розглядатися як прояв інтенсивного ушкодження білкових і мембранних структур, що характерне для антрациклін-асоційованих порушень, тоді як поєднання з ЦКС потенційно посилює цей процес. У доступній літературі підкреслено, що ДОКС здатний порушувати мітохондріальний метаболізм і стимулювати генерацію АФК, створюючи умови для посилення оксидативного навантаження та розвитку пошкодження клітинних компонентів [48]. Підвищення АФГ і КФГ, виявлене в моделі ДОКС/ЦКС-КМП, узгоджу-

## DISCUSSION

In the present study, convincing data were obtained regarding the formation of cytolytic and oxidative injury in rats with DOX/CCS-CMP, reflected by increased ALT and AST activity and accumulation of APH and CPH in serum on day 35 of the experiment. Such changes may be regarded as manifestations of intense damage to protein and membrane structures characteristic of anthracycline-associated disorders, while combination with CCS potentially enhances this process. Available literature emphasizes that DOX is capable of disrupting mitochondrial metabolism and stimulating ROS generation, creating conditions for increased oxidative burden and development of cellular component damage [48]. The increase in APH and CPH detected in the DOX/CCS-CMP model is consistent with data on accumulation of products of oxidative protein modification due to

ється з даними про накопичення продуктів окисної модифікації білків унаслідок інтенсивної дії АФК на білкові субстрати при медикаментозно-індукованій КМП [49].

Формування вираженого цитолітичного синдрому, що проявляється зростанням активності АлАт і АсАт, можна трактувати як наслідок порушення цілісності клітинних мембран і вивільнення внутрішньоклітинних ферментів у системний кровотік. Обидві трансамінази в даному експерименті демонстрували узгоджену тенденцію до підвищення, що вказує не на вибіркоче ушкодження окремих клітинних компартментів, а на комплексність токсичного процесу. Згідно з літературними даними, у випадку антрациклін-індукованого стресу мітохондрії стають основним джерелом надлишкового утворення АФК, що потенційно запускає каскад пероксидації та активацію шляхів апоптозу [50]. Комбінація з ЦКС, інгібітором ЦОГ-2, може додатково змінювати простаноїдний баланс і ендотеліальний статус, посилюючи оксидативний компонент ушкодження, як це зазначено в експериментальних роботах [51]. Сукупність цих даних дозволяє припускати, що модель ДОКС/ЦКС-КМП, використана в нашому дослідженні, створює умови для розвитку стійкого оксидативного дисбалансу з вираженою цитолітичною відповіддю.

Пом'якшений характер обговорення передбачає обережність у формулюванні причинно-наслідкових зв'язків, проте узгодженість отриманих результатів дозволяє стверджувати, що зростання маркерів окисної модифікації білків є вагомим індикатором виснаження антиоксидантного потенціалу та накопичення продуктів оксидативного ушкодження. У тварин із ДОКС/ЦКС-КМП такі явища можуть відображати як первинний вплив токсичних агентів, так і вторинні компенсаторні зрушення, пов'язані з адаптивною відповіддю на тривалий стрес. У публікаціях про ДОКС-КМП підкреслюється, що оксидативна модифікація білків є ранньою та довготривалою ознакою токсичного впливу, яка корелює із зниженням скоротливості й ремоделюванням міокарда [24]. Тому підвищення АФГ і КФГ у нашому дослідженні може розглядатися як маркер глибших патологічних зрушень, що зачіпають структуру і функцію клітинних білків.

Корегувальний вплив КС-МСК на тлі ДОКС/ЦКС-КМП проявився зменшенням активності АлАт і АсАт та зниженням вмісту АФГ і КФГ. Хоча інтерпретація механізмів потребує обережності, такі зміни узгоджуються з відомими властивостями секретому МСК, який містить цитокіни, фактори росту, мікроРНК і позаклітинні везикули. Ці біоактивні компоненти можуть впливати на редокс-баланс, модулюючи активність антиоксидантних ферментів та шляхів клітинного виживання. За даними експериментальних робіт, позаклітинні везикули МСК здатні впливати на мітохондріальні функції, що супроводжується зменшенням утворення АФК і стабілізацією внутрішньоклітинного середовища [23]. У цьому контексті зниження АФГ і КФГ у тварин, яким вводили КС-МСК, може свідчити про відновлення білкових структур або про пригнічення їх надмірної модифікації під дією АФК.

У літературі повідомляється, що екзосомальні мікроРНК МСК контролюють активність генів, пов'язаних із запаленням, апоптозом і метаболічним балансом [52]. Вплив КС-МСК у нашому експерименті може бути пов'язаний із регуляцією цих сигнальних

intensive ROS action on protein substrates in drug-induced CMP [49].

The formation of a pronounced cytolytic syndrome, manifested by increased ALT and AST activity, can be interpreted as a consequence of disruption of cell membrane integrity and release of intracellular enzymes into the systemic circulation. Both transaminases in this experiment showed a coordinated tendency to increase, indicating not selective damage to individual cellular compartments but the complexity of the toxic process. According to literature data, in anthracycline-induced stress, mitochondria become the main source of excessive ROS generation, potentially triggering peroxidation cascades and activation of apoptotic pathways [50]. Combination with CCS, a COX-2 inhibitor, may additionally alter prostanoid balance and endothelial status, enhancing the oxidative component of injury, as noted in experimental studies [51]. Taken together, these data suggest that the DOX/CCS-CMP model used in our study creates conditions for the development of sustained oxidative imbalance with a pronounced cytolytic response.

The tempered nature of the discussion implies caution in formulating causal relationships; however, the consistency of the obtained results allows the assertion that increased markers of oxidative protein modification are a significant indicator of antioxidant potential depletion and accumulation of oxidative damage products. In animals with DOX/CCS-CMP, such phenomena may reflect both the primary effects of toxic agents and secondary compensatory shifts associated with adaptive responses to prolonged stress. Publications on DOX-CMP emphasize that oxidative protein modification is an early and long-lasting sign of toxic exposure, correlating with reduced contractility and myocardial remodeling [24]. Therefore, the increase in APH and CPH in our study may be considered a marker of deeper pathological shifts affecting the structure and function of cellular proteins.

The corrective effect of MSC-CM against DOX/CCS-CMP manifested as a decrease in ALT and AST activity and a reduction in APH and CPH levels. Although interpretation of mechanisms requires caution, such changes are consistent with known properties of the MSC secretome, which contains cytokines, growth factors, microRNAs, and extracellular vesicles. These bioactive components may influence redox balance by modulating antioxidant enzyme activity and cell survival pathways. According to experimental data, MSC-derived extracellular vesicles are capable of affecting mitochondrial functions, accompanied by reduced ROS formation and stabilization of the intracellular environment [23]. In this context, the decrease in APH and CPH in animals treated with MSC-CM may indicate restoration of protein structures or suppression of their excessive modification under ROS action.

Literature reports indicate that MSC exosomal microRNAs regulate the activity of genes associated with inflammation, apoptosis, and metabolic balance [52]. The effect of MSC-CM in our experiment may be related to regulation of these signaling pathways, gradually reducing cellular sensitivity to stress factors. The decrease in transaminase activity may be interpreted as evidence of partial restoration of membrane integrity or limitation of secondary injury caused by oxidative stress.

Comparison of MSC-CM with carvedilol demonstrates an interesting trend: although both approaches

шляхів, що поступово зменшує чутливість клітин до стресових факторів. Зниження активності трансаміназ при цьому може інтерпретуватися як свідчення часткового відновлення мембранної цілісності або обмеження вторинного ушкодження, зумовленого оксидативним стресом.

Порівняння КС-МСК із карведилолом демонструє цікаву тенденцію: хоча обидва підходи знижували прояви цитолізу та оксидативного ушкодження, ефект КС-МСК був більш вираженим. Такий результат можна розглядати в контексті багатовекторного механізму дії секретому МСК, який включає не лише антиоксидантну активність, але й модуляцію прямих сигнальних шляхів ушкодження. Карведилол, відомий як  $\beta$ -блокатор з антиоксидантними властивостями, впливає переважно на мембранну стабільність і кверцювання АФК, тоді як КС-МСК потенційно здійснює ширший спектр молекулярних мішеней. Це дозволяє припускати, що безклітинні біопрепарати можуть забезпечувати більш комплексний захист у моделях медикаментозно-індукованої КМП.

Отже, результати нашого дослідження дозволяють розглядати КС-МСК як перспективний засіб модулювання цитолітичного та оксидативного ушкодження при ДОКС/ЦКС-КМП. Зниження АлАт, АсАт, АФГ і КФГ при введенні КС-МСК можна трактувати як прояв злагодженої дії біоактивних компонентів секретому МСК, які впливають на ключові патогенетичні ланки медикаментозно-індукованої КМП. У пом'якшеній інтерпретації ці результати не претендують на встановлення остаточного механізму, але демонструють стабільну й узгоджену позитивну динаміку, що співпадає з сучасними уявленнями про регенеративний потенціал МСК та їхніх похідних.

## ВИСНОВКИ

На моделі доксорубіцин/целекоксиб-індукованої кардіоміопатії встановлено різко виражений цитолітичний синдром: активність аланінамінотрансферази збільшилася на 233,3%, а активність аспаратамінотрансферази – на 266,7% порівняно з інтактними щурами ( $p < 0,001$ ). Це свідчить про значне ушкодження клітин серцевого м'яза та формування стійкої кардіоміопатії на 35 добу експерименту.

Як карведилол, так і кондиціоноване середовище мезенхімальних стовбурових клітин, достовірно зменшували активність аланінамінотрансферази та аспаратамінотрансферази, але кондиціоноване середовище мезенхімальних стовбурових клітин діяло ефективніше. Зниження аланінамінотрансферази становило 55,0% ( $p < 0,001$ ), а аспаратамінотрансферази – 59,1% ( $p < 0,001$ ). Міжгрупові переваги становили 35,7% ( $p < 0,01$ ) та 38,6% ( $p < 0,001$ ).

Доксорубіцин/целекоксиб-індукована кардіоміопатія супроводжувалася значним підвищенням продуктів окисної модифікації білків: рівень альдегідофенілгідрозонів зріс на 166,7% і рівень карбоксифенілгідрозонів зріс на 147,2% ( $p < 0,001$ ). Кондиціоноване середовище мезенхімальних стовбурових клітин знижувало альдегідофенілгідрозони на 53,1% ( $p < 0,001$ ) та карбоксифенілгідрозони на 53,4% ( $p < 0,001$ ), істотно ефективніше за карведилол ( $p = 0,008$  та  $p < 0,01$ ).

reduced manifestations of cytotoxicity and oxidative injury, the effect of MSC-CM was more pronounced. This result can be considered in the context of the multivector mechanism of action of the MSC secretome, which includes not only antioxidant activity but also modulation of direct injury signaling pathways. Carvedilol, known as a  $\beta$ -blocker with antioxidant properties, primarily affects membrane stability and ROS quenching, whereas MSC-CM potentially engages a broader spectrum of molecular targets. This suggests that cell-free biopreparations may provide more comprehensive protection in models of drug-induced CMP.

Thus, the results of our study allow MSC-CM to be considered a promising means of modulating cytotoxicity and oxidative injury in DOX/CCS-CMP. The decrease in ALT, AST, APH, and CPH with MSC-CM administration may be interpreted as a manifestation of coordinated action of bioactive components of the MSC secretome, affecting key pathogenetic links of drug-induced CMP. In a tempered interpretation, these results do not claim to establish a final mechanism but demonstrate stable and consistent positive dynamics consistent with current concepts of the regenerative potential of MSCs and their derivatives.

## CONCLUSIONS

In the model of doxorubicin/celecoxib-induced cardiomyopathy, a sharply pronounced cytotoxic syndrome was established: alanine aminotransferase activity increased by 233.3%, and aspartate aminotransferase activity by 266.7% compared with intact rats ( $p < 0.001$ ). This indicates significant damage to cardiac muscle cells and formation of persistent cardiomyopathy on day 35 of the experiment.

Both carvedilol and mesenchymal stem cell-conditioned medium significantly reduced alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase activity; however, mesenchymal stem cell-conditioned medium was more effective. The reduction in alanine aminotransferase was 55.0% ( $p < 0.001$ ), and in aspartate aminotransferase 59.1% ( $p < 0.001$ ). Intergroup advantages were 35.7% ( $p < 0.01$ ) and 38.6% ( $p < 0.001$ ).

Doxorubicin/celecoxib-induced cardiomyopathy was accompanied by a significant increase in products of oxidative protein modification: aldehyde phenylhydrazones increased by 166.7% and carboxyphenylhydrazones by 147.2% ( $p < 0.001$ ). Mesenchymal stem cell-conditioned medium reduced aldehyde phenylhydrazones by 53.1% ( $p < 0.001$ ) and carboxyphenylhydrazones by 53.4% ( $p < 0.001$ ), significantly more effectively than carvedilol ( $p = 0.008$  and  $p < 0.01$ ).

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

REFERENCES

1. Bhutani V, Varzideh F, Wilson S, Kansakar U, Jankauskas S.S., Santulli G. Correction: doxorubicin-induced cardiotoxicity: a comprehensive update. *Journal of Cardiovascular Development and Disease*. 2025. Vol. 12, № 7. P. 242. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcdd12070242>
2. Zhang Q, Zhang Y, Xie B, Liu D, Wang Y, Zhou Z, et al. Resveratrol activation of SIRT1/MFN2 can improve mitochondria function, alleviating doxorubicin-induced myocardial injury. *Cancer Innovation*. 2023. Vol. 2, № 4. P. 253 – 264. DOI: <https://doi.org/10.1002/cai2.64>
3. Liu Y, Corrales-Guerrero S, Kuo J.C., Robb R., Nagy G., Cui T., et al. Improved targeting and safety of doxorubicin through a novel albumin binding prodrug approach. *ACS Omega*. 2023. Vol. 9, № 1. P. 977 – 987. DOI: <https://doi.org/10.1021/acsomega.3c07163>
4. Dulf P.L., Mocan M., Coadă C.A., Dulf D.V., Moldovan R., Baldea I., et al. Doxorubicin-induced acute cardiotoxicity is associated with increased oxidative stress, autophagy, and inflammation in a murine model. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*. 2023. Vol. 396, № 6. P. 1105 – 1115. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00210-023-02382-z>
5. Wang F, Chandra J, Kleinerman E.S. Exercise intervention decreases acute and late doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Cancer Medicine*. 2021. Vol. 10, № 21. P. 7572–7584. DOI: <https://doi.org/10.1002/cam4.4283>
6. Hou Y, Gao W, Lui K.O. A hidden role of Th17 cells in doxorubicin-induced cardiac ferroptosis. *Cardiovascular Research*. 2024. Vol. 120, № 16. P. 1989 – 1991. DOI: <https://doi.org/10.1093/cvr/cvae226>
7. Sun M., Zhang X., Tan B., Zhang Q., Zhao X., Dong D. Potential role of endoplasmic reticulum stress in doxorubicin-induced cardiotoxicity: an update. *Frontiers in Pharmacology*. 2024. Vol. 15. P. 1415108. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1415108>
8. Tan N., Luo H, Li W, Ling G, Wei Y., Wang W., et al. The dual function of autophagy in doxorubicin-induced cardiotoxicity: mechanism and natural products. *Seminars in Cancer Biology*. 2025. Vol. 109. P. 83 – 90. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2025.01.004>
9. Ye S.Y., Li J.Y., Li T.H., Song Y.X., Sun J.X., Chen X.W., et al. The efficacy and safety of celecoxib in addition to standard cancer therapy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Current Oncology*. 2022. Vol. 29, № 9. P. 6137 – 6153. DOI: <https://doi.org/10.3390/curroncol29090482>
10. El-Malah A.A., Gineinah M.M., Deb P.K., Khayyat A.N., Bansal M., Venugopala K.N., et al. Selective COX-2 inhibitors: road from success to controversy and the quest for repurposing. *Pharmaceuticals*. 2022. Vol. 15, № 7. P. 827. DOI: <https://doi.org/10.3390/ph15070827>
11. Thompson P.A., Martinez J.A. The importance of drug concentration at the site of action: celecoxib and colon polyp prevention as a case study. *Cancer Prevention Research*. 2022. Vol. 15, № 4. P. 205 – 208. DOI: <https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-21-0524>
12. Tudor D.V., Bâldea I., Olteanu D.E., Fischer-Fodor E., Pirosova V., Lupu M., et al. Celecoxib as a valuable adjuvant in cutaneous melanoma treated with trametinib. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021. Vol. 22, № 9. P. 4387. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms22094387>
13. Мітрянєва Н.А., Старєнкий В.П., Білозор Н.В., Гребіник Л.В., Артюх С.В. Радіосенсибілізація інгібіторами циклооксигенази-2 у променевої терапії злоякісних новоутворень: колективна монографія. Харків: Інститут медичної радіології та онкології імені С.П. Григор'єва НАМН України, 2021. 132 с.
14. Ganatra S, Nohria A, Shah S., Groarke J.D., Sharma A., Venesy D., et al. Upfront dexrazoxane for the reduction of anthracycline-induced cardiotoxicity in adults with preexisting cardiomyopathy and cancer: a consecutive case series. *Cardio-Oncology*. 2019. Vol. 5. P. 1. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40959-019-0036-7>
15. Матвєєнко М.С., Гладких Ф.В., Олексюк О.Б. Терапевтичний потенціал екзосом із мезенхімальних стромальних клітин при сепсисі. *Каразинський імунологічний журнал*. 2024. Т. 7, № 1(13). С. 84 – 97. DOI: <https://doi.org/10.26565/3083-5615-2024-13-09>
16. Гладких Ф.В., Чиж М.О., Кошурба І.В., Беложкіна І.В., Коморовський Р.Р., Марченко М.М., та ін. Антрациклінові ушкодження серця та вплив кріоекстракту плаценти на стан міокарда при доxorубіциновій кардіоміопатії. *Український радіологічний та онкологічний журнал*. 2023. Т. 31, № 2. С. 190 – 205. DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.2.2023.190-205>
17. Чиж М.О., Матвєєнко 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. *Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія Медицина*. 2025. Т. 33, № 2(53). С. 178 – 193. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-53-02>
18. Чиж М.О., Гладких Ф.В., Лядова Т.І., Матвєєнко 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)
1. Bhutani V, Varzideh F, Wilson S, Kansakar U, Jankauskas SS, Santulli G. Correction: doxorubicin-induced cardiotoxicity: a comprehensive update. *Journal of Cardiovascular Development and Disease*. 2025;12(7):242. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcdd12070242>
2. Zhang Q, Zhang Y, Xie B, Liu D, Wang Y, Zhou Z, et al. Resveratrol activation of SIRT1/MFN2 can improve mitochondria function, alleviating doxorubicin-induced myocardial injury. *Cancer Innovation*. 2023;2(4):253 – 64. DOI: <https://doi.org/10.1002/cai2.64>
3. Liu Y, Corrales-Guerrero S, Kuo JC, Robb R, Nagy G, Cui T, et al. Improved targeting and safety of doxorubicin through a novel albumin binding prodrug approach. *ACS Omega*. 2023;9(1):977 – 87. DOI: <https://doi.org/10.1021/acsomega.3c07163>
4. Dulf PL, Mocan M, Coadă CA, Dulf DV, Moldovan R, Baldea I, et al. Doxorubicin-induced acute cardiotoxicity is associated with increased oxidative stress, autophagy, and inflammation in a murine model. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*. 2023;396(6):1105–15. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00210-023-02382-z>
5. Wang F, Chandra J, Kleinerman ES. Exercise intervention decreases acute and late doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Cancer Medicine*. 2021;10(21):7572 – 84. DOI: <https://doi.org/10.1002/cam4.4283>
6. Hou Y, Gao W, Lui KO. A hidden role of Th17 cells in doxorubicin-induced cardiac ferroptosis. *Cardiovascular Research*. 2024;120(16):1989 – 91. DOI: <https://doi.org/10.1093/cvr/cvae226>
7. Sun M, Zhang X, Tan B, Zhang Q, Zhao X, Dong D. Potential role of endoplasmic reticulum stress in doxorubicin-induced cardiotoxicity: an update. *Frontiers in Pharmacology*. 2024;15:1415108. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1415108>
8. Tan N, Luo H, Li W, Ling G, Wei Y, Wang W, et al. The dual function of autophagy in doxorubicin-induced cardiotoxicity: mechanism and natural products. *Seminars in Cancer Biology*. 2025;109:83 – 90. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2025.01.004>
9. Ye SY, Li JY, Li TH, Song YX, Sun JX, Chen XW, et al. The efficacy and safety of celecoxib in addition to standard cancer therapy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Current Oncology*. 2022;29(9):6137 – 53. DOI: <https://doi.org/10.3390/curroncol29090482>
10. El-Malah AA, Gineinah MM, Deb PK, Khayyat AN, Bansal M, Venugopala KN, et al. Selective COX-2 inhibitors: road from success to controversy and the quest for repurposing. *Pharmaceuticals*. 2022;15(7):827. DOI: <https://doi.org/10.3390/ph15070827>
11. Thompson PA, Martinez JA. The importance of drug concentration at the site of action: celecoxib and colon polyp prevention as a case study. *Cancer Prevention Research*. 2022;15(4):205 – 8. DOI: <https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-21-0524>
12. Tudor DV, Bâldea I, Olteanu DE, Fischer-Fodor E, Pirosova V, Lupu M, et al. Celecoxib as a valuable adjuvant in cutaneous melanoma treated with trametinib. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(9):4387. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms22094387>
13. Mitriaeva NA, Starenkyi VP, Bilozor NV, Hrebinyk LV, Artiukh SV. Radiosensitization with cyclooxygenase-2 inhibitors in radiotherapy of malignant neoplasms: collective monograph. Kharkiv: Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine; 2021. 132 p. (in Ukrainian).
14. Ganatra S, Nohria A, Shah S, Groarke JD, Sharma A, Venesy D, et al. Upfront dexrazoxane for the reduction of anthracycline-induced cardiotoxicity in adults with preexisting cardiomyopathy and cancer: a consecutive case series. *Cardio-Oncology*. 2019;5:1. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40959-019-0036-7>
15. Matvieienko MS, Hladkykh FV, Oleksiuk OB. Therapeutic potential of exosomes from mesenchymal stromal cells in sepsis. *Karazin Journal of Immunology*. 2024;7(1):84 – 97. (in Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.26565/3083-5615-2024-13-09>
16. Hladkykh FV, Chyzh MO, Koshurba IV, Bielochkina IV, Komorovsky RR, Marchenko MM, et al. Anthracycline-induced cardiac injury and the effect of placental cryoextract on myocardial state in doxorubicin cardiomyopathy. *Ukrainian journal of radiology and oncology*. 2023;31(2):190 – 205. (in Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.2.2023.190-205>
17. Chyzh MO, Matvieienko MS, Hladkykh FV, Liadova TI, Komorovsky RR, Kozlova TV. Evaluation of cardioprotective activity of heart cryoextract in an adrenaline-induced myocardial dystrophy model based on free radical oxidation parameters. *The Journal of V.N. Karazin Kharkiv National University. Series Medicine*. 2025;33(2):178 – 93. (in Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-53-02>
18. Chyzh MO, Hladkykh FV, Liadova TI, Matvieienko MS, Komorovsky RR. Heart cryoextract as a modulator of glycogenolysis under experimental myocardial dystrophy. *Eastern Ukrainian Medical Journal*. 2025;13(3):712 – 22. (in Ukrainian). DOI: [https://doi.org/10.21272/eumj.2025;13\(3\):712-722](https://doi.org/10.21272/eumj.2025;13(3):712-722)

19. Gladkykh F.V., Lyadova T.I., Komorovskyi P.P., Chyzh M.O. Ультразвукова характеристика функціональних змін міокарда при застосуванні кондиціонованого 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>
20. Chyzh M.O., Gladkykh F.V., Lyadova T.I., Matvienko M.S., Komorovskyi P.P. Метаболічні зміни в міокарді під час ураження, викликаного адреналіном, та вплив криоекстракту серця на метаболізм лактату-пірувату. *Український журнал серцево-судинної хірургії*. 2025. Т. 33, № 2. С. 53–61. DOI: [https://doi.org/10.63181/ujcv.2025.33\(2\).53-61](https://doi.org/10.63181/ujcv.2025.33(2).53-61)
21. Villa F., Bruno S., Costa A., Li M., Russo M., Cimino J., et al. The human fetal and adult stem cell secretome can exert cardioprotective paracrine effects against cardiotoxicity and oxidative stress from cancer treatment. *Cancers*. 2021. Vol. 13, № 15. P. 3729. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers13153729>
22. Lee J.Y., Chung J., Byun Y., Kim K.H., An S.H., Kwon K. Mesenchymal stem cell-derived small extracellular vesicles protect cardiomyocytes from doxorubicin-induced cardiomyopathy by upregulating survivin expression via the miR-199a-3p-Akt-Sp1/p53 signaling pathway. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021. Vol. 22, № 13. P. 7102. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms22137102>
23. Ali S.A., Singla D.K. Mesenchymal stem cell-derived exosomes ameliorate doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Pharmaceuticals*. 2024. Vol. 17, № 1. P. 93. DOI: <https://doi.org/10.3390/ph17010093>
24. Tian C., Yang Y., Li B., Liu M., He X., Zhao L., et al. Doxorubicin-induced cardiotoxicity may be alleviated by bone marrow mesenchymal stem cell-derived exosomal lncRNA via inhibiting inflammation. *Journal of Inflammation Research*. 2022. Vol. 15. P. 4467 – 4486. DOI: <https://doi.org/10.2147/JIR.S358471>
25. Imam R.A.E.N., Aboulhoda B.E., Amer M.M., Hassan F.E., Alghamdi M.A., Abdel-Hamed M.R. Role of mesenchymal stem cells-derived exosomes on inflammation, apoptosis, fibrosis and telocyte modulation in doxorubicin-induced cardiotoxicity: a closer look at the structural level. *Microscopy Research and Technique*. 2024. Vol. 87, № 7. P. 1598 – 1614. DOI: <https://doi.org/10.1002/jemt.24544>
26. Zhuang L., Xia W., Chen D., Ye Y., Hu T., Li S., et al. Exosomal lncRNA-NEAT1 derived from MIF-treated mesenchymal stem cells protected against doxorubicin-induced cardiac senescence through sponging miR-221-3p. *Journal of Nanobiotechnology*. 2020. Vol. 18, № 1. P. 157. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12951-020-00716-0>
27. Zheng H., Liang X., Liu B., Huang X., Shen Y., Lin F., et al. Exosomal miR-9-5p derived from iPSC-MSCs ameliorates doxorubicin-induced cardiomyopathy by inhibiting cardiomyocyte senescence. *Journal of Nanobiotechnology*. 2024. Vol. 22, № 1. P. 195. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12951-024-02421-8>
28. Milano G., Biemmi V., Lazzarini E., Balbi C., Ciullo A., Bolis S., et al. Intravenous administration of cardiac progenitor cell-derived exosomes protects against doxorubicin/trastuzumab-induced cardiac toxicity. *Cardiovascular Research*. 2020. Vol. 116, № 2. P. 383 – 392. DOI: <https://doi.org/10.1093/cvr/cvz108>
29. Wei H., Chen F., Chen J., Lin H., Wang S., Wang Y., et al. Mesenchymal stem cell derived exosomes as nanodrug carrier of doxorubicin for targeted osteosarcoma therapy via SDF1-CXCR4 axis. *International Journal of Nanomedicine*. 2022. Vol. 17. P. 3483 – 3495. DOI: <https://doi.org/10.2147/IJN.S372851>
30. Nasibullin B.A., Guца С.Г., Олешко О.Я., Бахолдіна О.І., Кожем'якіну М., Ярошенко Н.О. Робота з лабораторними тваринами: довідник та відтворення моделей патологічних станів: посібник / за заг. ред. Б.А.Насібулліна, С.Г.Гуці, О.Я.Олешко. Одеса: Поліграф, 2023. 96с. URL: <https://kurort.gov.ua/wp-content/uploads/2024/05/posibnuk-tvarunu.pdf>
31. American Veterinary Medical Association. *AVMA Guidelines for the Euthanasia of Animals: 2020 Edition*. Schaumburg: AVMA, 2020. 121 p. URL: <https://www.avma.org/sites/default/files/2020-02/Guidelines-on-Euthanasia-2020.pdf>
32. Percie du Sert N., Hurst V., Ahluwalia A., Alam S., Avey M.T., Baker M., 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>
33. Mathen C.E. Patent A61K35/12. Stem cell conditioned media for clinical and cosmetic applications. Application PCT/IN2018/050078. Publication WO2018150440A1. 2018. URL: <https://patents.google.com/patent/WO2018150440A1>
34. Gladkykh F.V. Оцінка впливу кондиціонованого середовища мезенхімальних стовбурових клітин та криоекстрактів біологічних тканин на прояви цитоплічного синдрому при експериментальному аутоімунному гепатиті. *Одеський медичний журнал*. 2024. № 6(191). С. 45 – 50. DOI: <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2024-6-8>
35. Ahmad S., Panda B.P., Kohli K., Fahim M., Dubey K. Folic acid ameliorates celecoxib cardiotoxicity in a doxorubicin heart failure rat model. *Pharmaceutical Biology*. 2017. Vol. 55, № 1. P. 1295 – 1303. DOI: <https://doi.org/10.1080/13880209.2017.1299768>
19. Hladkykh FV, Liadova TI, Komorovskyi RR, Chyzh MO. Ultrasonic characteristics of functional myocardial changes following administration of conditioned medium of mesenchymal stem cells in an autoimmune myocarditis model. *Ukrainian Journal of Cardiology*. 2024;31(6):35 – 46. (in Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.31928/2664-4479-2024.6.3546>
20. Chyzh MO, Hladkykh FV, Liadova TI, Matvienko MS, Komorovskyi RR. Metabolic changes in myocardium during adrenaline-induced injury and the effect of heart cryoextract on lactate-pyruvate metabolism. *Ukrainian Journal of Cardiovascular Surgery*. 2025;33(2):53 – 61. (in Ukrainian). DOI: [https://doi.org/10.63181/ujcv.2025.33\(2\).53-61](https://doi.org/10.63181/ujcv.2025.33(2).53-61)
21. Villa F, Bruno S, Costa A, Li M, Russo M, Cimino J, et al. The human fetal and adult stem cell secretome can exert cardioprotective paracrine effects against cardiotoxicity and oxidative stress from cancer treatment. *Cancers*. 2021;13(15):3729. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers13153729>
22. Lee JY, Chung J, Byun Y, Kim KH, An SH, Kwon K. Mesenchymal stem cell-derived small extracellular vesicles protect cardiomyocytes from doxorubicin-induced cardiomyopathy by upregulating survivin expression via the miR-199a-3p-Akt-Sp1/p53 signaling pathway. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(13):7102. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms22137102>
23. Ali SA, Singla DK. Mesenchymal stem cell-derived exosomes ameliorate doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Pharmaceuticals*. 2024;17(1):93. DOI: <https://doi.org/10.3390/ph17010093>
24. Tian C, Yang Y, Li B, Liu M, He X, Zhao L, et al. Doxorubicin-induced cardiotoxicity may be alleviated by bone marrow mesenchymal stem cell-derived exosomal lncRNA via inhibiting inflammation. *Journal of Inflammation Research*. 2022;15:4467 – 86. DOI: <https://doi.org/10.2147/JIR.S358471>
25. Imam RAEN, Aboulhoda BE, Amer MM, Hassan FE, Alghamdi MA, Abdel-Hamed MR. Role of mesenchymal stem cells-derived exosomes on inflammation, apoptosis, fibrosis and telocyte modulation in doxorubicin-induced cardiotoxicity: a closer look at the structural level. *Microscopy Research and Technique*. 2024;87(7):1598 – 614. DOI: <https://doi.org/10.1002/jemt.24544>
26. Zhuang L, Xia W, Chen D, Ye Y, Hu T, Li S, et al. Exosomal lncRNA-NEAT1 derived from MIF-treated mesenchymal stem cells protected against doxorubicin-induced cardiac senescence through sponging miR-221-3p. *Journal of Nanobiotechnology*. 2020;18(1):157. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12951-020-00716-0>
27. Zheng H, Liang X, Liu B, Huang X, Shen Y, Lin F, et al. Exosomal miR-9-5p derived from iPSC-MSCs ameliorates doxorubicin-induced cardiomyopathy by inhibiting cardiomyocyte senescence. *Journal of Nanobiotechnology*. 2024;22(1):195. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12951-024-02421-8>
28. Milano G, Biemmi V, Lazzarini E, Balbi C, Ciullo A, Bolis S, et al. Intravenous administration of cardiac progenitor cell-derived exosomes protects against doxorubicin/trastuzumab-induced cardiac toxicity. *Cardiovascular Research*. 2020;116(2):383 – 92. DOI: <https://doi.org/10.1093/cvr/cvz108>
29. Wei H, Chen F, Chen J, Lin H, Wang S, Wang Y, et al. Mesenchymal stem cell derived exosomes as nanodrug carrier of doxorubicin for targeted osteosarcoma therapy via SDF1-CXCR4 axis. *International Journal of Nanomedicine*. 2022;17:3483 – 95. DOI: <https://doi.org/10.2147/IJN.S372851>
30. Nasibullin BA, Hushcha SH, Oleshko OYa, Bakholdina OI, Kozhemiakin YuM, Yaroshenko NO. *Work with laboratory animals: care and reproduction of pathological state models*. Odesa: Polihraf; 2023. 96 p. (in Ukrainian). URL: <https://kurort.gov.ua/wp-content/uploads/2024/05/posibnuk-tvarunu.pdf>
31. American Veterinary Medical Association. *AVMA Guidelines for the Euthanasia of Animals: 2020 Edition*. Schaumburg: AVMA; 2020. 121 p. URL: <https://www.avma.org/sites/default/files/2020-02/Guidelines-on-Euthanasia-2020.pdf>
32. Percie du Sert N, Hurst V, Ahluwalia A, Alam S, Avey MT, Baker M, et al. The ARRIVE guidelines 2.0: updated guidelines for reporting animal research. *PLoS Biology*. 2020;18(7):e3000410. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000410>
33. Mathen CE. Stem cell conditioned media for clinical and cosmetic applications. Patent A61K35/12. Application PCT/IN2018/050078. Publication WO2018150440A1. 2018. URL: <https://patents.google.com/patent/WO2018150440A1>
34. Hladkykh FV. Evaluation of the effect of mesenchymal stem cell conditioned medium and cryoextracts of biological tissues on manifestations of cytolytic syndrome in experimental autoimmune hepatitis. *Odesa Medical Journal*. 2024;6(191):45 – 50. (in Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2024-6-8>
35. Ahmad S, Panda BP, Kohli K, Fahim M, Dubey K. Folic acid ameliorates celecoxib cardiotoxicity in a doxorubicin heart failure rat model. *Pharmaceutical Biology*. 2017;55(1):1295 – 303. DOI: <https://doi.org/10.1080/13880209.2017.1299768>

36. 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 pathophysiology and the clinician. *Frontiers in Pharmacology*. 2021. Vol. 12. P. 670479. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.670479>
37. Timm K.N., Perera C., Ball V., Henry J.A., Miller J.J., Kerr M., et al. Early detection of doxorubicin-induced cardiotoxicity in rats by its cardiac metabolic signature assessed with hyperpolarized MRI. *Communications Biology*. 2020. Vol. 3, № 1. P. 692. DOI: <https://doi.org/10.1038/s42003-020-01440-z>
38. 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*. 2023. Vol. 12, № 7. P. 1031. DOI: <https://doi.org/10.3390/biology12071031>
39. Ahmad S., Panda B.P., Fahim M., Dhyani N., Dubey K. Ameliorative effect of beraprost sodium on celecoxib-induced cardiotoxicity in rats. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*. 2018. Vol. 17, № 1. P. 155 – 163.
40. 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*. 2020. Vol. 9, № 2. P. 159. DOI: <https://doi.org/10.3390/antiox9020159>
41. 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>
42. Reitman S., Frankel S. A colorimetric method for the determination of serum glutamic oxalacetic and glutamic pyruvic transaminases. *American Journal of Clinical Pathology*. 1957. Vol. 28, № 1. P. 56 – 63.
43. Colombo G., Clerici M., Garavaglia M.E., Giustarini D., Rossi R., Milzani A., et al. A step-by-step protocol for assaying protein carbonylation in biological samples. *Journal of Chromatography B*. 2016. Vol. 1019. P. 178 – 190. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2015.11.052>
44. Weber D., Davies M.J., Grune T. Determination of protein carbonyls in plasma, cell extracts, tissue homogenates, isolated proteins: focus on sample preparation and derivatization conditions. *Redox Biology*. 2015. Vol. 5. P. 367 – 380. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.redox.2015.06.005>
45. Park J.H., Lee D.K., Kang H., Kim J.H., Nahm F.S., Ahn E., et al. 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>
46. 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. P. 101119. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.conctc.2023.101119>
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*. 2021. Vol. 31, № 1. P. 010502. DOI: <https://doi.org/10.11613/BM.2021.010502>
48. Kong C.Y., Guo Z., Song P., Zhang X., Yuan Y.P., Teng T., et al. Underlying the mechanisms of doxorubicin-induced acute cardiotoxicity: oxidative stress and cell death. *International Journal of Biological Sciences*. 2022. Vol. 18, № 2. P. 760 – 770. DOI: <https://doi.org/10.7150/ijbs.65258>
49. Clayton Z.S., Brunt V.E., Hutton D.A., VanDongen N.S., D'Alessandro A., Reisz J.A., et al. Doxorubicin-induced oxidative stress and endothelial dysfunction in conduit arteries is prevented by mitochondrial-specific antioxidant treatment. *JACC: CardioOncology*. 2020. Vol. 2, № 3. P. 475 – 488. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.06.010>
50. Zhang G., Yang X., Su X., An N., Yang F., Li X., et al. Understanding the protective role of exosomes in doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2022. Vol. 2022. P. 2852251. DOI: <https://doi.org/10.1155/2022/2852251>
51. Gourévitch B., Martin C., Postal O., Eggermont J.J. Oscillations in the auditory system and their possible role. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2020. Vol. 113. P. 507 – 528. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2020.03.030>
52. Duan J., Liu X., Shen S., Tan X., Wang Y., Wang L., et al. Trophoblast stem-cell-derived exosomes alleviate cardiotoxicity of doxorubicin via improving Mfn2-mediated mitochondrial fusion. *Cardiovascular Toxicology*. 2023. Vol. 23, № 1. P. 23 – 31. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12012-022-09774-2>
36. Podyacheva EY, Kushnareva EA, Karpov AA, Toropova YG. Analysis of models of doxorubicin-induced cardiomyopathy in rats and mice: a modern view from the perspective of the pathophysiology and the clinician. *Frontiers in Pharmacology*. 2021;12:670479. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.670479>
37. Timm KN, Perera C, Ball V, Henry JA, Miller JJ, Kerr M, et al. Early detection of doxorubicin-induced cardiotoxicity in rats by its cardiac metabolic signature assessed with hyperpolarized MRI. *Communications Biology*. 2020;3(1):692. DOI: <https://doi.org/10.1038/s42003-020-01440-z>
38. Afonso AI, Amaro-Leal A, Machado F, Rocha I, Gerales V. Doxorubicin dose-dependent impact on physiological balance – a holistic approach in a rat model. *Biology*. 2023;12(7):1031. DOI: <https://doi.org/10.3390/biology12071031>
39. Ahmad S, Panda BP, Fahim M, Dhyani N, Dubey K. Ameliorative effect of beraprost sodium on celecoxib-induced cardiotoxicity in rats. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*. 2018;17(1):155 – 63.
40. Alanazi AM, Fadda L, Alhusaini A, Ahmad R, Hasan IH, Mahmoud AM. Liposomal resveratrol and/or carvedilol attenuate doxorubicin-induced cardiotoxicity by modulating inflammation, oxidative stress and S100A1 in rats. *Antioxidants*. 2020;9(2):159. DOI: <https://doi.org/10.3390/antiox9020159>
41. Thoman CJ. The versatility of polysorbate 80 (Tween 80) as an ionophore. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 1999;88(2):258 – 60. DOI: <https://doi.org/10.1021/js980216n>
42. Reitman S, Frankel S. A colorimetric method for the determination of serum glutamic oxalacetic and glutamic pyruvic transaminases. *American Journal of Clinical Pathology*. 1957;28(1):56 – 63.
43. Colombo G, Clerici M, Garavaglia ME, Giustarini D, Rossi R, Milzani A, et al. A step-by-step protocol for assaying protein carbonylation in biological samples. *Journal of Chromatography B*. 2016;1019:178 – 90. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2015.11.052>
44. Weber D, Davies MJ, Grune T. Determination of protein carbonyls in plasma, cell extracts, tissue homogenates, isolated proteins: focus on sample preparation and derivatization conditions. *Redox Biology*. 2015;5:367 – 80. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.redox.2015.06.005>
45. Park JH, Lee DK, Kang H, Kim JH, Nahm FS, Ahn E, et al. The principles of presenting statistical results using figures. *Korean Journal of Anesthesiology*. 2022;75(2):139 – 50. DOI: <https://doi.org/10.4097/kja.21508>
46. Zhou Y, Zhu Y, Wong WK. Statistical tests for homogeneity of variance for clinical trials and recommendations. *Contemporary Clinical Trials Communications*. 2023;33:101119. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.conctc.2023.101119>
47. Serdar CC, Cihan M, Yücel D, Serdar MA. Sample size, power and effect size revisited: simplified and practical approaches in pre-clinical, clinical and laboratory studies. *Biochemia Medica*. 2021;31(1):010502. DOI: <https://doi.org/10.11613/BM.2021.010502>
48. Kong CY, Guo Z, Song P, Zhang X, Yuan YP, Teng T, et al. Underlying the mechanisms of doxorubicin-induced acute cardiotoxicity: oxidative stress and cell death. *International Journal of Biological Sciences*. 2022;18(2):760 – 70. DOI: <https://doi.org/10.7150/ijbs.65258>
49. Clayton ZS, Brunt VE, Hutton DA, VanDongen NS, D'Alessandro A, Reisz JA, et al. Doxorubicin-induced oxidative stress and endothelial dysfunction in conduit arteries is prevented by mitochondrial-specific antioxidant treatment. *JACC: CardioOncology*. 2020;2(3):475 – 88. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.06.010>
50. Zhang G, Yang X, Su X, An N, Yang F, Li X, et al. Understanding the protective role of exosomes in doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2022;2022:2852251. DOI: <https://doi.org/10.1155/2022/2852251>
51. Gourévitch B, Martin C, Postal O, Eggermont JJ. Oscillations in the auditory system and their possible role. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2020;113:507 – 28. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2020.03.030>
52. Duan J, Liu X, Shen S, Tan X, Wang Y, Wang L, et al. Trophoblast stem-cell-derived exosomes alleviate cardiotoxicity of doxorubicin via improving Mfn2-mediated mitochondrial fusion. *Cardiovascular Toxicology*. 2023;23(1):23 – 31. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12012-022-09774-2>

#### Обмеження дослідження

Автори рукопису свідомо засвідчують, що інтерпретація результатів обмежена видовими/модельними чинниками, умовами утримання та ресурсними рамками. Досліди *in vivo / in vitro* на щурах-самцях у стандартизованих умовах із однією дозою, переважно сурогатними показниками та коротким періодом спостереження не дають підстав для остаточних висновків щодо тривалої безпеки та клінічної релевантності. Розмір груп по 7 особин і часткова рандомізація/засліплення знижують точність і підвищують ризик

#### Limitations of the study

The authors of the manuscript explicitly acknowledge that interpretation of the results is limited by species- and model-specific factors, housing conditions, and resource constraints. *In vivo / in vitro* experiments in male rats under standardized conditions, using a single dose, predominantly surrogate endpoints, and a short observation period do not allow definitive conclusions regarding long-term safety and clinical relevance. Group sizes of seven animals and partial randomization/blinding reduce precision and increase the risk of

систематичних похибок; міжлабораторної реплікації не виконано, тож зовнішня валідність і переносимість на людину обмежені. Для зменшення впливів дотримано Настанов щодо повідомлення про дослідження на тваринах (Animal Research: Reporting of In Vivo Experiments – ARRIVE) і Належної лабораторної практики (Good Laboratory Practice – GLP), стандартизовано протоколи, детально описано статистичні процедури. Результати є попередніми; підтвердження потребує багатоцентрових повторень, аналізу дозу – ефект, включення обох статей і різних вікових груп, використання органодів/людських тканин та оцінювання клінічно значущих кінцевих точок.

systematic bias; inter-laboratory replication was not performed, thereby limiting external validity and translatability to humans. To mitigate these influences, the ARRIVE (Animal Research: Reporting of In Vivo Experiments) guidelines and Good Laboratory Practice (GLP) were followed, protocols were standardized, and statistical procedures were described in detail. The results are preliminary and require confirmation through multicenter replication, dose – response analyses, inclusion of both sexes and different age groups, use of organoids/human tissues, and assessment of clinically meaningful endpoints.

#### Перспективи подальших досліджень

#### Prospects for further research

Подальші дослідження доцільно спрямувати на розширення експериментальної моделі та уточнення механізмів кардіопротекторного ефекту кондиціонованого середовища мезенхімальних стовбурових клітин. Перспективними є роботи, спрямовані на визначення оптимальних доз і режимів введення кондиціонованого середовища, а також на дослідження тривалості та стабільності його терапевтичної дії. Важливим напрямом може стати порівняння ефективності різних типів стовбурових клітин та їх продуктів секреції з метою встановлення найбільш ефективних біологічних агентів для профілактики й корекції кардіотоксичності.

Further studies should be directed toward expanding the experimental model and clarifying the mechanisms of the cardioprotective effect of mesenchymal stem cell-conditioned medium. Promising directions include determination of optimal doses and administration regimens of the conditioned medium, as well as investigation of the duration and stability of its therapeutic effects. An important avenue may be comparison of the efficacy of different types of stem cells and their secretory products in order to identify the most effective biological agents for prevention and correction of cardiotoxicity.

#### Конфлікт інтересів

#### Conflict of interest

Всі автори подали до редакції заповнену Єдину форму розкриття конфлікту інтересів Міжнародного комітету редакторів медичних журналів «ICMJE» (International Committee of Medical Journal Editors), яка доступна за посиланням: <http://www.icmje.org/conflicts-of-interest/>. Автори рукопису свідомо засвідчують відсутність фактичного або потенційного конфлікту інтересів щодо результатів цієї роботи з фармацевтичними компаніями, виробниками біомедичних пристроїв, іншими організаціями, чії продукти, послуги, фінансова підтримка можуть бути пов'язані з предметом наданих матеріалів або які спонсорували проведені дослідження.

All authors submitted to the editorial office a completed ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors) Uniform Disclosure Form for Conflict of Interest, available at: <http://www.icmje.org/conflicts-of-interest/>. The authors of the manuscript explicitly declare the absence of actual or potential conflicts of interest related to the results of this work with pharmaceutical companies, manufacturers of biomedical devices, or other organizations whose products, services, or financial support may be associated with the subject of the submitted materials or that sponsored the conducted studies.

#### Дотримання етичних норм

#### Ethics statement

Автори рукопису свідомо засвідчують, що експериментальні дослідження проведено згідно з вимогами належної лабораторної практики «GLP» (Good Laboratory Practice), Конвенції Ради Європи про охорону хребетних тварин, що використовуються в експериментах та в інших наукових цілях від 18 березня 1986 р., Директиви Європейського парламенту та Ради ЄС 2010/63/ЄС від 22 вересня 2010 р. про захист тварин, які використовуються для наукових цілей, наказу Міністерства охорони здоров'я України від 14 грудня 2009 р. № 944 «Про затвердження Порядку проведення доклінічного вивчення лікарських засобів та експертизи матеріалів доклінічного вивчення лікарських засобів», Закону України від 21 лютого 2006 р. № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження» та ін.). Дослідження схвалене Комісією з питань етики та біоетики медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України.

The authors of the manuscript explicitly certify that the experimental studies were conducted in accordance with the requirements of Good Laboratory Practice (GLP), the Council of Europe Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes of March 18, 1986, Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of September 22, 2010 on the protection of animals used for scientific purposes, Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 944 of December 14, 2009 «On Approval of the Procedure for Preclinical Study of Medicinal Products and Examination of Materials of Preclinical Studies of Medicinal Products,» the Law of Ukraine No. 3447-IV of February 21, 2006 «On the Protection of Animals from Cruelty», and other applicable regulations. The study was approved by the Commission on Ethics and Bioethics of the Medical Faculty of V. N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine.

#### Використання штучного інтелекту

#### Use of artificial intelligence

Автори рукопису свідомо засвідчують, що у процесі проведення дослідження та підготовки цього рукопису не використовували жодних інструментів або сервісів генеративного штучного інтелекту для виконання будь-яких завдань, перелічених у Таксономії делегування завдань генеративному штучному інтелекту «GAIDeT» (Generative Artificial

The authors of the manuscript explicitly certify that no generative artificial intelligence tools or services were used during the conduct of the study or preparation of this manuscript for any tasks listed in the Generative Artificial Intelligence Delegation Taxonomy (GAIDeT, 2025). All stages of the work – from conceptualization to final editing – were performed

Intelligence Delegation Taxonomy, 2025 р.). Усі етапи роботи – від концептуалізації до фінального редагування – виконані без залучення генеративного штучного інтелекту, виключно авторами.

exclusively by the authors without the involvement of generative artificial intelligence.

#### Первинні дані та матеріали

#### Data availability statement

Автори рукопису свідомо засвідчують, що у роботі використано результати власних експериментальних досліджень, що були систематизовані та проаналізовані авторами. Первинні дані включають узагальнені показники, лабораторні результати, експериментальні протоколи та отримані кількісні характеристики. Всі матеріали збережені в архіві дослідницької групи та можуть бути надані за обґрунтованим запитом до автора-кореспондента, з урахуванням етичних норм та правових обмежень.

The authors of the manuscript explicitly certify that the work is based on the results of their own experimental studies, which were systematized and analyzed by the authors. Primary data include summarized indicators, laboratory results, experimental protocols, and obtained quantitative characteristics. All materials are stored in the research group archive and may be provided upon reasonable request to the corresponding author, subject to ethical standards and legal restrictions.

#### Інформація про фінансування

#### Funding information

Фінансування видатками Державного бюджету України. Стаття є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри загальної хірургії, анестезіології та паліативної медицини Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України «Клініко-патогенетичні особливості, удосконалення діагностики, прогнозування ускладнень та індивідуалізація лікувальних стратегій при травматичних ушкодженнях», номер державної реєстрації 0125U002755, термін виконання: 2025 – 2028 рр., керівник – завідувачка кафедри, доктор філософії в галузі охорони здоров'я за спеціальністю «Медицина», доцент М.С. Матвеєнко.

Funded by allocations from the State Budget of Ukraine. The article is a fragment of a planned research project of the Department of General Surgery, Anesthesiology, and Palliative Medicine of V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine, titled «Clinical and pathogenetic features, improvement of diagnostics, complication prediction, and individualization of treatment strategies in traumatic injuries,» state registration number 0125U002755, implementation period: 2025–2028, principal investigator – the Head of the Department, PhD in Health Sciences (Medicine), Associate Professor M.S. Matvieienko.

#### ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

#### INFORMATION ABOUT AUTHORS

**Дробнер Ігор Гаррієвич** – аспірант кафедри загальної хірургії, анестезіології та паліативної медицини медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022; завідувач відділення новоутворень грудної залози, шкіри, м'яких тканин і кісток Комунального некомерційного підприємства «Хмельницький протипухлинний центр» Хмельницької обласної ради; вул. Пілота, буд. 1, м. Хмельницький, Україна, 29000; e-mail: drobneri@gmail.com; моб.: +38 (050) 522-00-30

**Внесок автора:** планування та організація експерименту, моделювання кардіоміопатії, виконання процедур введення препаратів і забору матеріалу, участь у проведенні лабораторних досліджень, статистична обробка даних, аналіз та інтерпретація результатів, підготовка тексту статті, формування висновків.

**Гладких Федір Володимирович** – доктор філософії в галузі охорони здоров'я за спеціальністю «Медицина», доцент кафедри загальної хірургії, анестезіології та паліативної медицини медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022; старший науковий співробітник відділу променевої патології та паліативної медицини Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології імені С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України»; вул. Григорія Сковороди, буд. 82, м. Харків, Україна, 61024; e-mail: fedir.hladykh@gmail.com; моб.: +38 (099) 782-78-72

**Внесок автора:** загальне керівництво дослідженням, концептуалізація дослідження, розробка дизайну та методології, контроль якості експерименту і біохімічних визначень, участь у аналізі та інтерпретації результатів, наукове редагування рукопису, формування висновків.

**Drobner Ihor Harrievych** – Postgraduate Student of the Department of General Surgery, Anesthesiology and Palliative Medicine of the School of Medicine of the V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022; Head of the Department of Breast, Skin, Soft Tissue, and Bone Neoplasms of the Communal Non-Commercial Enterprise «Khmelnyskiy Regional Antitumor Center» of the Khmelnytskyi Regional Council; 1 Pilot Str., Khmelnytskyi, Ukraine, 29000; e-mail: drobneri@gmail.com; tel.: +38 (050) 522-00-30

**Author's contribution:** planning and organization of the experiment; modeling of cardiomyopathy; performance of drug administration procedures and biological sample collection; participation in laboratory studies; statistical data processing; analysis and interpretation of the results; preparation of the manuscript text; formulation of conclusions.

**Hladykh Fedir Volodymyrovych** – Doctor of Philosophy in Health Care in specialty «Medicine», Associate Professor of the Department of General Surgery, Anesthesiology and Palliative Medicine of the School of Medicine of the V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022; Senior Research fellow Department of Radiation Pathology and Palliative Medicine of the State Organization «Grigoriev Institute for medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»; 82 Hryhoriia Skovorody Str., Kharkiv, Ukraine, 61024; e-mail: fedir.hladykh@gmail.com; tel.: +38 (099) 782-78-72

**Author's contribution:** general supervision of the study; study conceptualization; development of the study design and methodology; quality control of the experiment and biochemical assays; participation in the analysis and interpretation of the results; scientific editing of the manuscript; formulation of conclusions.

**Студент Володимир Омелянович** – аспірант кафедри загальної хірургії, анестезіології та паліативної медицини медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022; викладач Комунального закладу Львівської обласної ради «Львівський медичний фаховий коледж післядипломної освіти»; вул. Івана Миколайчука, буд. 9, м. Львів, Україна, 79059; медичний директор Товариства з обмеженою відповідальністю «Медичний центр 3D Діагностики»; вул. Чернігівська, буд. 18, м. Львів, Україна, 79059;  
e-mail: student.volodymyr@gmail.com  
моб.: +38 (098) 080-00-68

**Внесок автора:** участь у систематизації результатів, літературний пошук та аналітичне опрацювання джерел.

**Лядова Тетяна Іванівна** – доктор медичних наук, професор, професор кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології, декан медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;  
e-mail: t.lyadova@karazin.ua  
моб.: +38 (050) 692-56-41

**Внесок автора:** наукове консультування щодо інтерпретації маркерів цитолізу та оксидативного стресу, забезпечення методологічної відповідності дослідження, критичний аналіз рукопису, внесення правок, затвердження фінальної версії статті.

**Матвієнко Марія Сергіївна** – доктор філософії в галузі охорони здоров'я за спеціальністю «Медицина», доцент, завідувачка кафедри загальної хірургії, анестезіології та паліативної медицини медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;  
e-mail: mariia.matvieienko@karazin.ua  
моб.: +38 (057) 705-12-36

**Внесок автора:** контроль дотримання протоколів та етичних вимог, перевірка достовірності отриманих даних, літературний пошук та аналітичне опрацювання джерел, фінальне редагування рукопису.

**Student Volodymyr Omelianovych** – Postgraduate Student of the Department of General Surgery, Anesthesiology and Palliative Medicine of the School of Medicine of the V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022; Lecturer of the Municipal Institution of the Lviv Regional Council «Lviv Medical Applied College of Postgraduate Education»; 9 Ivana Mykolaychuka Str., Lviv, Ukraine, 79059; Medical Director of the Limited Liability Company «Center of Medical 3D Diagnostics»; 18 Chernihivska Str., Lviv, Ukraine, 79059;  
e-mail: student.volodymyr@gmail.com  
tel.: +38 (098) 080-00-68

**Author's contribution:** participation in the systematization of results; literature search and analytical review of sources.

**Liadova Tetyana Ivanivna** – Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the of the Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology, Dean of the School of Medicine of the V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; 4 Svobody Sq. Kharkiv, Ukraine, 61022;  
e-mail: t.lyadova@karazin.ua  
tel.: +38 (050) 692-56-41

**Author's contribution:** scientific consulting on the interpretation of cytolysis and oxidative stress markers; ensuring methodological compliance of the study; critical review of the manuscript; внесення правок, approval of the final version of the article.

**Matvieienko Mariia Serhiivna** – Doctor of Philosophy in Health Care in specialty «Medicine», Associate Professor, Head of the Department of General Surgery, Anesthesiology and Palliative Medicine of the V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;  
e-mail: mariia.matvieienko@karazin.ua  
tel.: +38 (057) 705-12-36

**Author's contribution:** monitoring compliance with protocols and ethical requirements; verification of the reliability of the obtained data; literature search and analytical review of sources; final editing of the manuscript.

Рукопис надійшов  
Manuscript was received  
02.10.2025

Отримано після рецензування  
Received after review  
15.11.2025

Прийнято до друку  
Accepted for printing  
09.12.2025

Опубліковано  
Published  
30.12.2025