

CHEMICAL AND BIOPHARMACEUTICAL TECHNOLOGIES IN 2025: NEW APPROACHES

Collective monograph

Tallinn
Nordic Sci Publisher
2026

Ministry of Education and Science of Ukraine
Kyiv National University of Technologies and Design
Lviv Polytechnic National University
National Academy of Sciences of Ukraine
L.M. Litvinenko Institute of Physical-Organic Chemistry and Coal Chemistry
Joint Stock Company Farmak

**CHEMICAL AND BIOPHARMACEUTICAL
TECHNOLOGIES IN 2025:
NEW APPROACHES**

Collective monograph

Tallinn
Nordic Sci Publisher
2026

International Editorial Council: Volodymyr BESSARABOV – Doctor of Technical Sciences, Professor, Director of the L. M. Litvinenko Institute of Physical-Organic Chemistry and Coal Chemistry of the NAS of Ukraine, Professor of the Department of Industrial Pharmacy of Kyiv National University of Technologies and Design, Ukraine; Oleksandra OLSHANSKA – Doctor of Science in Economics, Professor, Acting Rector of Kyiv National University of Technologies and Design, Ukraine; Nataliia SHAKHOVSKA – Doctor of Technical Sciences, Professor, Rector of Lviv Polytechnic National University, Ukraine; Liudmyla HANUSHCHAK-YEFIMENKO – Doctor of Science in Economics, Professor, Vice-Rector for Research and International Cooperation of Kyiv National University of Technologies and Design, Ukraine; Andrii GOY – Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor, Technical Director of Farmak JSC, Professor of the Department of Industrial Pharmacy of Kyiv National University of Technologies and Design, Ukraine; Piotr WIECZOREK – Professor, Head of the Department of Analytical Chemistry, Opole University, Poland; Vytautas MICKEVICIUS – Professor of the Department of Organic Chemistry, Kaunas University of Technology, Lithuania; Izabela JASICKA-MISIAK – Head of the Department of Pharmacy and Environmental Chemistry, Opole University, Poland; Nahide GÜLŞAH DENİZ – Professor, Division of Organic Chemistry, Vice Head of Chemistry Department of Istanbul University-Cerrahpaşa, Turkey; Teobald KUPKA – Professor of the Faculty of Chemistry and Pharmacy, Opole University, Poland; Michel BALTAS – Research Director University of Paul Sabatier Toulouse, France; Oleksandr KUKHTENKO – Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Rector of the National Pharmaceutical University, Kharkiv, Ukraine; Oksana DZIUBA – Candidate of Biological Sciences, Scientific Secretary of the Chemistry Department of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine; Volodymyr SKOROKHODA – Doctor of Technical Sciences, Professor, Director of the Institute of Chemistry and Chemical Technologies of the Lviv Polytechnic National University, Ukraine; Vira LUBENETS – Doctor of Chemical Sciences, Professor, Head of the Department of Technology of Biologically Active Substances, Pharmacy and Biotechnology of the Lviv Polytechnic National University, Ukraine; Viktor KRAVCHENKO – Doctor of Chemical Sciences, Senior Research Fellow, Head of the Department of Nucleophilic Reactions Research of the L.M. Litvinenko Institute of Physical-Organic Chemistry and Coal Chemistry of the NAS of Ukraine, Kyiv, Ukraine; Yosyp OPEIDA – Doctor of Chemical Sciences, Professor, Head of the Department of Heterocyclic Compounds Chemistry of the L.M. Litvinenko Institute of Physical-Organic Chemistry and Coal Chemistry of the NAS of Ukraine, Kyiv, Ukraine; Volodymyr KUCHERENKO – Doctor of Chemical Sciences, Senior Research Fellow, Head of the Coal Chemistry Department of the L. M. Litvinenko Institute of Physical-Organic Chemistry and Coal Chemistry of the NAS of Ukraine, Kyiv, Ukraine; Andriy REDKO – Candidate of Chemical Sciences, Head of the Department of Spectrochemical Research of the L. M. Litvinenko Institute of Physical Organic Chemistry and Coal Chemistry of the NAS of Ukraine, Kyiv, Ukraine; Liubov VAKHITOVA – Candidate of Chemical Sciences, Senior Researcher, Leading Researcher of the Department of Nucleophilic Reactions Research of the L.M. Litvinenko Institute of Physical-Organic Chemistry and Coal Chemistry of the NAS of Ukraine, Kyiv, Ukraine; Vladyslav STRASHNYI – Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Head of the Department of Industrial Pharmacy of the Kyiv National University of Technologies and Design, Ukraine; Svitlana GUREYEVA – Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Head of Department of technological development of R&D Department of Farmak JSC, Kyiv, Ukraine; Oksana PANYSHEVA – Doctor of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor, Leading Engineer-Technologist of the Department of technological development of the R&D Department of Farmak JSC, Kyiv, Ukraine; Olena ISHCHEENKO – Doctor of Technical Sciences, Associate Professor, Professor of the Department of Industrial Pharmacy of Kyiv National University of Technologies and Design, Ukraine; Galina KUZMINA – Candidate of Chemical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Industrial Pharmacy of the Kyiv National University of Technologies and Design, Ukraine; Olena ROIK – Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Industrial Pharmacy of the Kyiv National University of Technologies and Design, Ukraine; Roman KACHAN – Candidate of Technical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Industrial Pharmacy of the Kyiv National University of Technologies and Design, Ukraine; Bogdan BURLAKA – Doctor of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor, Professor of the Department of Drug Technology of Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Zaporizhzhia, Ukraine; Volodymyr ATAMANIUK – Doctor of Technical Sciences, Professor, Head of the Department of Chemical Engineerin of the Lviv Polytechnic National University, Ukraine; Volodymyr DONCHAK – Doctor of Chemical Sciences, Head of the Department of Organic Chemistry of the Lviv Polytechnic National University, Ukraine; Oleksandr HRYTSENKO – Doctor of Technical Sciences, Professor, Professor of the Department of Chemical Technology of Plastics Processing of the Lviv Polytechnic National University, Ukraine; Maryna STASEVYCH – Doctor of Chemical Sciences, Professor of the Department of Technology of Biologically Active Substances, Pharmacy and Biotechnology of the Lviv Polytechnic National University, Ukraine; Roksolana KONECHNA – Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor of the Department of Technology of Biologically Active Substances, Pharmacy and Biotechnology of the Lviv Polytechnic National University, Ukraine; Nataliia STADNYTSKA – Candidate of Chemical Sciences, Associate Professor of the Department of Technology of Biologically Active Substances, Pharmacy and Biotechnology of the Lviv Polytechnic National University, Ukraine; Vadym LISOVYI – PhD, Acting Scientific Secretary of the L.M. Litvinenko Institute of Physical-Organic Chemistry and Coal Chemistry of the NAS of Ukraine, Assistant of the Department of Industrial Pharmacy of the Kyiv National University of Technologies and Design, Ukraine.

Recommended for publication by the Academic Council of the L.M. Litvinenko Institute of Physical-Organic Chemistry and Coal Chemistry of the National Academy of Sciences of Ukraine (rec. № 2 of December 29, 2025).

C10 CHEMICAL AND BIOPHARMACEUTICAL TECHNOLOGIES IN 2025: NEW APPROACHES: collective monograph / for general ed. V. Bessarabov. Tallinn: Nordic Sci Publisher, 2026. 204 p.

ISBN (pdf) 978-9916-9367-1-9

Collective monograph is devoted to the current problems of development, research and production of active pharmaceutical ingredients, medicinal and cosmetic products, fundamental and applied physical and organic chemistry, molecular pharmacology and chemogenomics, ecology, toxicology and pharmaceutical technology, technology of polymer and composite materials, marketing research in the field pharmacy and pharmaceutical production organizations, science in ensuring defense capability and post-war reconstruction of the state. The collection monograph contains articles reflecting the results of research presented within the framework of the VII International scientific and practical conference "KyivLvivPharma-2025. Pharmaceutical technology and pharmacology in ensuring active longevity", dedicated to the 95th anniversary of the foundation of KNUUD and specialised XIII scientific and practical conference with international participation of the school of young scientists of Farmak JSC "Science, innovation and quality in modern pharmaceutical manufacture", dedicated to the 100th anniversary of the Farmak company (November 20-21, 2025, Kyiv, Lviv).

CONTENTS

1 Innovative pharmaceuticals and biotechnology..... 6

ANALYSIS OF THE IMPACT OF PSYCHOLOGICAL FACTORS ON THE IMAGE AND EFFECTIVENESS OF NETWORK PHARMACY STAFF

Khomenko O.I., Kosyuta M.A., Svavolya O.I., Krychkovska A.M., Varvarich T.B., Lobur I.P., Zayarnuk N.L. 6

MECHANISMS OF MYOCARDIAL ENERGY RESTORATION INDUCED BY MESENCHYMAL STEM CELL-CONDITIONED MEDIUM UNDER CONDITIONS OF CHRONIC DOXORUBICIN-INDUCED CARDIOMYOPATHY

Drobner I.H., Hladkykh F.V., Liadova T.I., Matvieienko M.S. 17

CLINICAL AND PHARMACOLOGICAL ASPECTS OF THE USE OF DRONEDARONE: BALANCE BETWEEN EFFICACY AND SAFETY

Shuper V.O., Shuper S.V. 27

BIOTECHNOLOGICAL APPROACHES TO REDUCING NIMESULIDE-INDUCED HEPATOTOXICITY: THE ROLE OF CRYOPRESERVED BIOLOGICAL PREPARATIONS IN RESTORING HEPATIC ENZYMATIC HOMEOSTASIS

Student V.O., Hladkykh F.V., Liadova T.I., Matvieienko M.S. 36

PHARMACOLOGICAL POTENTIAL OF ANTIOXIDANTS AND ANTIMICROBIAL COMPOUNDS OF PLANT ORIGIN

Yatsenko A.S., Stadnytska N.Ye. 48

EVOLUTION OF THE ROLE OF SGLT2 INHIBITORS: SYSTEMIC EFFECTS BEYOND GLYCEMIC CONTROL

Trefanenko I.V. 55

PROBIOTICS FOR HEALTHY AGEING: MECHANISM OF ACTION AND APPLICATION

Dmytriv A.Z., Komarovska-Porokhnyavets O.Z., Danylenko S.G. 69

BIOCONVERSION OF PLANT RAW MATERIALS IN PHARMACEUTICAL PRODUCTION OF TERPENE COMPOUNDS AND EXTRACTS

Nikitina O.O., Moldozhonova Yu.M., Dzhurenko N.I. 78

МЕХАНІЗМИ ЕНЕРГЕТИЧНОЇ РЕСТИТУЦІЇ МІОКАРДА ПІД ДІЄЮ КОНДИЦІОНОВАНОГО СЕРЕДОВИЩА МЕЗЕНХІМАЛЬНИХ СТОВБУРОВИХ КЛІТИН ЗА УМОВ ХРОНІЧНОЇ ДОКСОРУБІЦИН-ІНДУКОВАНОЇ КАРДІОМІОПАТІЇ

Дробнер І.Г.¹, Гладких Ф.В.^{1,2}, Лядова Т.І.¹, Матвієнко М.С.¹

¹Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України, м. Харків, Україна, e-mail: ukrmedsci@gmail.com

²Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології ім. С. П. Григор'єва Національної академії медичних наук України», м. Харків, Україна, e-mail: fedir.hladkykh@gmail.com

Хронічна кардіоміопатія, індукована доксорубіцином, супроводжується глибоким енергетичним дефіцитом міокарда, який відображається істотним зниженням вмісту аденозинтрифосфату та накопиченням аденозиндифосфату і аденозинмонофосфату. Досліджено вплив кондиціонованого середовища мезенхімальних стовбурових клітин на відновлення аденілового пулу та енергетичного заряду серцевого м'яза. Показано, що застосування карведилолу сприяє частковій нормалізації окисного фосфорилювання, тоді як введення кондиціонованого середовища мезенхімальних стовбурових клітин забезпечує більш глибоке відновлення енергетичного балансу кардіоміоцитів, що проявляється підвищенням рівня аденозинтрифосфату до $3,80 \pm 0,17$ мкмоль/г тканини (+86,0 % відносно контролю) і збільшенням енергетичного заряду на 40,3 %. Отримані результати свідчать про високий кардіопротекторний потенціал клітинних біологічних препаратів у моделі доксорубіцин-індукованої кардіоміопатії.

Ключові слова: доксорубіцин-індукована кардіоміопатія, мезенхімальні стовбурові клітини, кондиціоноване середовище, енергетичний метаболізм, аденозинтрифосфат

MECHANISMS OF MYOCARDIAL ENERGY RESTORATION INDUCED BY MESENCHYMAL STEM CELL-CONDITIONED MEDIUM UNDER CONDITIONS OF CHRONIC DOXORUBICIN-INDUCED CARDIOMYOPATHY

Drobner I.H.¹, Hladkykh F.V.^{1,2}, Liadova T.I.¹, Matvieienko M.S.¹

¹ V. N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine, Kharkiv, Ukraine, e-mail: ukrmedsci@gmail.com

² State Organization "Grigoriev Institute for medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine, e-mail: fedir.hladkykh@gmail.com

Doxorubicin-induced chronic cardiomyopathy is characterized by profound myocardial energy depletion reflected by a marked reduction in adenosine triphosphate and accumulation of adenosine diphosphate and adenosine monophosphate. The study investigated the effect of mesenchymal stem cell–conditioned medium on the restoration of the adenine nucleotide pool and myocardial energy charge. It was shown that carvedilol partially normalized oxidative phosphorylation, whereas mesenchymal stem cell–conditioned medium provided a more complete recovery of cardiac energy balance, increasing adenosine triphosphate to 3.80 ± 0.17 $\mu\text{mol/g}$ tissue (+86.0% vs. control) and energy charge by 40.3%. The results indicate the high cardioprotective potential of cell-derived biological products in the model of doxorubicin-induced cardiomyopathy.

Key words: doxorubicin-induced cardiomyopathy, mesenchymal stem cells, conditioned medium, energy metabolism, adenosine triphosphate

Серцево-судинне старіння характеризується прогресуючим зниженням мітохондріальної ефективності, енергетичного забезпечення та стійкості кардіоміоцитів до стресорів, що підсилює вразливість до кардіотоксинів і прискорює «передчасне» старіння міокарда. Доксорубіцин (ДОКС) індукує надлишкове утворення активних форм кисню, ушкодження мітохондрій, розлад кальцієвого гомеостазу та запалення, що разом веде до енергетичної недостатності і ремоделювання серця [1]. Водночас сучасні уявлення розглядають антрациклін-індуковану кардіотоксичність як фенотип, тісно пов'язаний із клітинною сенесценцією: доксорубіцин активує шляхи ушкодження ДНК, які поглиблюють дисфункцію кардіоміоцитів і імітують вікові зміни.

На цьому тлі зростає інтерес до безклітинних стратегій «антиейджингової» кардіопротекції, зокрема до секретому/кондиціонованого середовища мезенхімальних стовбурових клітин (МСК). Секретом МСК чинить антиапоптичні, протизапальні та регенеративні ефекти, а також модулює відповіді на ушкодження ДНК і сенесценцію, що критично для підтримання тканинного гомеостазу зі збереженням енергетики [2]. Докази з доклінічних моделей свідчать, що екзосоми/мікроРНК із МСК послаблюють доксорубіцин-індуковану кардіоміопатію, зменшують оксидативний стрес і відновлюють функцію мітохондрій – ключову мішень «старіння» серця [3].

Для клінічної релевантності важливо зіставляти такі підходи з референтними фармакостратегіями. Карведилол (КРВ), завдяки β -блокаді та антиоксидантним властивостям, показав здатність зменшувати ризик антрациклін-індукованого зниження фракції викиду у проспективних дослідженнях, що робить його доцільним компаратором у доклінічних експериментах [4].

Таким чином, оцінка здатності кондиціонованого середовища МСК підтримувати аденіловий пул і енергетичний заряд у моделі ДОКС-індукованої кардіоміопатії (ДОКС-КМП) безпосередньо відповідає сучасній парадигмі «антиейджингової» кардіопротекції, націленої на

збереження мітохондріальної функції та попередження сенесцентного фенотипу міокарда [1].

Мета дослідження: експериментально визначити ефективність кондиціонованого середовища мезенхімальних стовбурових клітин у відновленні аденілового пулу міокарда (аденозинтрифосфат, аденозиндифосфат, аденозинмонофосфат) та енергетичного заряду у щурів із доксорубіцин-індукованою кардіоміопатією.

Матеріали і методи дослідження. Хронічну ДОКС-КМП моделювали шляхом внутрішньоочеревинного введення доксорубіцину гідрохлориду (*EBEWE Pharma, Австрія*) у дозі 5 мг/кг один раз на тиждень протягом чотирьох тижнів (на 7-й, 14-й, 21-й і 28-й дні; сумарно 20 мг/кг) [5]. Кондиціоноване середовище мезенхімальних стовбурових клітин (КС-МСК) вводили у лікувально-профілактичному режимі: перше введення до початку курсу ДОКС, далі ще 4 введення кожного разу за 60 хв до ДОКС (усього 5 введень).

У роботі використано 28 самців щурів масою 200–220 г, яких розподілили на шість груп по сім тварин: 1) інтактні; 2) з індукованою кардіоміопатією без лікування; 3) тварини, що отримували карведилол внутрішньошлунково у дозі 30 мг/кг [6]; 4) тварини, яким внутрішньом'язово вводили кондиціоноване середовище мезенхімальних стовбурових клітин 0,6 мл/кг [7]. КРВ застосовували на 1-й, 7-й, 14-й, 21-й і 28-й дні у вигляді водно-полісорбатної суспензії на Tween-80, на 7, 14, 21 та 28 дні препарат вводили за 60 хв до доксорубіцину. На 35-й день тварин виводили з експерименту.

Вміст аденілових нуклеотидів – аденозинмонофосфорної кислоти (АМФ), аденозиндифосфорної кислоти (АДФ) та аденозинтрифосфорної кислоти (АТФ) – досліджували у депротейнізованому гомогенаті серця хроматографічним методом. Аденілатний енергетичний заряд (АЕЗ) за *D. Atkinson & G. Walton (1968 p.)* розраховували за формулою: $AEZ = (ATF + 0,5 \times ADF) / (ATF + ADF + AMF)$ [8, 9].

Статистичну обробку здійснювали у програмі Microsoft Office Excel 2016 із дотриманням вимог біостатистики. При нормальному розподілі вибірок міжгрупові розбіжності оцінювали за t-критерієм Ст'юдента. Результати подано у вигляді $M \pm m$ ($M \pm SE$) з 95 %ДІ.

Результати дослідження. Виявлені закономірності переконливо окреслюють виражений енергометаболический зсув у міокарді щурів на тлі ДОКС-КМП з подальшою багатовекторною корекцією під впливом КРВ та КС-МСК. За базовими параметрами аденілового пулу у інтактних щурів зафіксовано стабільні енергетичні умови: АТФ $3,84 \pm 0,22$ мкмоль/г тканини (95%ДІ: 3,42–4,27), АДФ $1,04 \pm 0,09$ мкмоль/г тканини (95%ДІ: 0,86–1,23), АМФ $0,64 \pm 0,08$ мкмоль/г тканини (95%ДІ: 0,48–0,81), АЕЗ $0,79 \pm 0,02$ (95%ДІ: 0,75–0,83). Такий профіль відображає високу частку високоенергетичних фосфатів і підтримку оптимального енергетичного заряду кардіоміоцитів.

Дослідження показало, що на тлі розвитку ДОКС-КМП формується глибокий енергетичний дефіцит із системним перерозподілом аденілових нуклеотидів у бік низькоенергетичних форм. Так, АТФ знижується до $2,04 \pm 0,21$ мкмоль/г тканини (95%ДІ: 1,63–2,46) з високою статистичною значущістю порівняно з інтактними щурами ($p < 0,001$; 46,8%), тоді як АДФ підвищується до $1,73 \pm 0,14$ мкмоль/г тканини (95%ДІ: 1,46–2,00; $p = 0,001$; 65,8%), а АМФ – до $1,19 \pm 0,14$ мкмоль/г тканини (95%ДІ: 0,92–1,45; $p = 0,006$; 84,4%). Відповідно, АЕЗ падає до $0,58 \pm 0,02$ (95%ДІ: 0,53–0,63; $p < 0,001$; 26,0%). Встановлено, що сукупність цих зрушень узгоджено свідчить про пригнічення окисного фосфорилування, виснаження АТФ-резерву і вторинну акумуляцію АДФ та АМФ, що є типовим маркером енергетичного «зсуву вниз» у кардіоміоцитах на фоні антрациклін-індукованого ураження.

Оцінка впливу КРВ на тлі ДОКС-КМП демонструє вагому часткову реституцію енергетики міокарда. Під дією КРВ АТФ підвищується до $3,31 \pm 0,11$ мкмоль/г тканини (95%ДІ: 3,09–3,54) з достовірною різницею порівняно з щурами контрольної групи ($p < 0,001$; 62,2%). Одночасно реєструється зниження АДФ до $0,71 \pm 0,08$ мкмоль/г тканини (95%ДІ: 0,56–0,87; $p < 0,001$; 58,7%) та АМФ до $0,73 \pm 0,08$ мкмоль/г тканини (95%ДІ: 0,56–0,89; $p = 0,015$; 38,6%) щодо контролю. АЕЗ (рис. 1) досягає $0,77 \pm 0,02$ (95%ДІ: 0,73–0,81) з виразною статистичною значущістю відносно контролю ($p < 0,001$; 32,6%). Отримані дані підтверджують, що на тлі ДОКС-КМП КРВ ефективно зміщує співвідношення аденілових нуклеотидів у бік високоенергетичної форми та відновлює інтегральний енергетичний стан міокарда, що віддзеркалюється підйомом АЕЗ і зменшенням накопичення АДФ/АМФ.

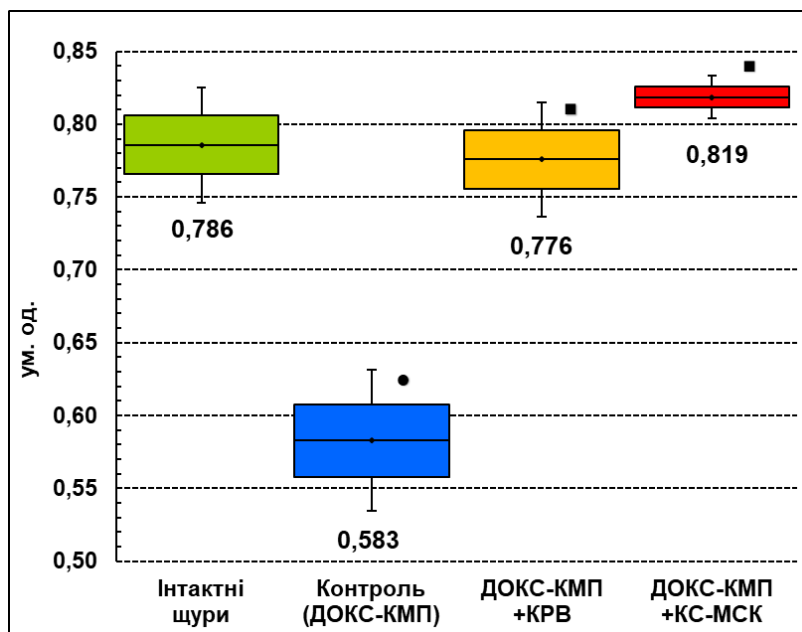


Рисунок 1 – Вплив КС-МСК та карведилолу на рівень енергетичного заряду за David E. Atkinson в гомогенатах серця щурів з ДОКС-індукованою КМП

Примітки.

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

На тлі застосування КС-МСК зафіксовано подальше поглиблення позитивної динаміки енергетичного метаболізму порівняно з контролем, а для ключового показника – АТФ – і порівняно з КРВ. Під дією КС-МСК АТФ сягає $3,80 \pm 0,17$ мкмоль/г тканини (95%ДІ: 3,47–4,13), що супроводжується суттєвою різницею відносно щурів контрольної групи ($p < 0,001$; 86,0%) та додатковою перевагою над КРВ ($p = 0,036$; 14,7%). Паралельно АДФ зменшується до $0,61 \pm 0,10$ мкмоль/г тканини (95%ДІ: 0,43–0,80; $p < 0,001$; 64,5% – щодо контролю), а АМФ – до $0,61 \pm 0,08$ мкмоль/г тканини (95%ДІ: 0,46–0,77; $p = 0,004$; 48,2% – щодо контролю). АЕЗ зростає до $0,82 \pm 0,01$ (95%ДІ: 0,80–0,83) і достовірно перевищує контроль ($p < 0,001$; 40,3%). Сукупно ці параметри підтверджують, що КС-МСК забезпечують найбільш повне відновлення співвідношення АТФ/АДФ/АМФ з виходом інтегрального енергетичного показника до рівня, близького до оптимального для стабільної систолічної роботи лівого шлуночка серця (ЛШ), що відбиває глибшу корекцію мітохондріальної дисфункції на тлі ДОКС-КМП.

Розгорнутий аналіз АТФ висвітлює лінійність і клінічно релевантну величину ефектів. У контрольних щурів АТФ знижений майже вдвічі відносно інтактних тварин ($p < 0,001$; 46,8%), що є індикатором зірваного ресинтезу фосфатів і високої ймовірності дефекту комплексу І/ІІІ електронтранспортного ланцюга з наступним дефіцитом субстратного фосфорилування. На цьому фоні КРВ відновлює АТФ до $3,31 \pm 0,11$ мкмоль/г тканини з потужним ефектом щодо контролю ($p < 0,001$; 62,2%), тоді як КС-МСК піднімають АТФ до $3,80 \pm 0,17$ мкмоль/г тканини ($p < 0,001$; 86,0%), додатково демонструючи статистично переважаючу дію над КРВ ($p = 0,036$; 14,7%). Таким чином, за показником АТФ КС-МСК мають виразну перевагу над КРВ при ДОКС-КМП, що узгоджується з більш глибокою нормалізацією окисного фосфорилування і потенційно зменшує ризики енергетично зумовленої систолічної дисфункції.

Поведінка АДФ у групах дає додаткові підстави для висновків про інтенсивність ресинтезу АТФ і ступінь навантаження на аденілаткіназу. У контролі АДФ істотно підвищений до $1,73 \pm 0,14$ мкмоль/г тканини ($p = 0,001$; 65,8% порівняно з інтактними щурами), що віддзеркалює як деградацію АТФ, так і обмеження його утворення в мітохондріях. На тлі КРВ АДФ

знижується до $0,71 \pm 0,08$ мкмоль/г тканини ($p < 0,001$; 58,7% щодо контролю), а при застосуванні КС-МСК – до $0,61 \pm 0,10$ мкмоль/г тканини ($p < 0,001$; 64,5% щодо контролю). Статистично значущих відмінностей між КС-МСК і КРВ для АДФ не виявлено ($p = 0,4$), що дозволяє трактувати рівень АДФ як параметр, чутливий до базової корекції енергетичного обміну обома втручаннями, але без додаткової переваги КС-МСК над КРВ у межах зафіксованої варіабельності.

Динаміка АМФ логічно підтримує попередні висновки: в умовах ДОКС-КМП АМФ підвищений до $1,19 \pm 0,14$ мкмоль/г тканини ($p = 0,006$; 84,4% щодо інтактних щурів), що є маркером енергетичного стресу і активації сигнальних шляхів, чутливих до дефіциту АТФ. Застосування КРВ зменшує АМФ до $0,73 \pm 0,08$ мкмоль/г тканини ($p = 0,015$; 38,6% щодо контролю), а КС-МСК – до $0,61 \pm 0,08$ мкмоль/г тканини ($p = 0,004$; 48,2% щодо контролю). Водночас між КС-МСК і КРВ для АМФ статистично значущої різниці не зафіксовано ($p = 0,3$). Ця картина вказує, що обидві стратегії ефективно пригнічують надлишкове накопичення АМФ, тоді як у показнику АТФ КС-МСК демонструють додаткову перевагу.

Інтегральний маркер – АЕЗ – узагальнює співвідношення аденінових нуклеотидів у функціонально значущий індекс. У контрольних щурів АЕЗ істотно знижується до $0,58 \pm 0,02$ ($p < 0,001$; 26,0% щодо інтактних щурів), що відображає критичний спад частки високоенергетичних фосфатів і може асоціюватися з пригніченням скоротливості ЛШ унаслідок енергетичного дефіциту. Під впливом КРВ АЕЗ зростає до $0,77 \pm 0,02$ ($p < 0,001$; 32,6% щодо контролю), а КС-МСК забезпечують подальший підйом до $0,82 \pm 0,01$ ($p < 0,001$; 40,3% щодо контролю). Між КС-МСК і КРВ для АЕЗ статистично значущої різниці не виявлено ($p = 0,05$), однак сам факт більшого середнього значення АЕЗ при КС-МСК у поєднанні з перевагою за АТФ дозволяє розглядати цю стратегію як таку, що досягає максимальної наближеності енергетичного профілю до референтного рівня інтактних тварин у рамках наведених показників.

Варто підкреслити і зміст 95%ДІ, які характеризують точність оцінок. Для АТФ у КС-МСК 95%ДІ становить 3,47–4,13, що перекривається з інтервалом інтактних щурів (3,42–4,27) і свідчить про високу відтворюваність ефекту відносно референтного діапазону, тоді як для контролю інтервал 1,63–2,46 чітко відділений від інтактних значень. Для АЕЗ інтервал при КС-МСК становить 0,80–0,83 і розміщується у верхньому діапазоні фізіологічної норми, тоді як у контролі 0,53–0,63 підтверджує суттєве енергетичне пригнічення. Застосування інтервальних оцінок посилює довіру до висновків щодо стабільності і масштабів ефектів у кожній з груп.

Інтерпретація співвідношень між АТФ, АДФ і АМФ дозволяє деталізувати вклад кожної інтервенції в перерозподіл аденілового пулу. У контролі підвищення АДФ та АМФ на тлі зниження АТФ інтерпретується як наслідок підвищеної витрати високоенергетичних фосфатів з недостатнім їх ресинтезом, що характерно для міокардіальної дисфункції при ДОКС-

КМП. КРВ зменшує «тягар» низькоенергетичних нуклеотидів і підвищує АТФ, відновлюючи АЕЗ до рівнів, сумісних з частковою нормалізацією скоротливих процесів. КС-МСК, у свою чергу, зберігають увесь позитивний спектр змін, водночас демонструючи додаткову перевагу за АТФ над КРВ, що може вказувати на ширший вплив на мітохондріальний біогенез, стан дихального ланцюга або на зменшення інтенсивності оксидативного ушкодження ферментативних комплексів. Хоча механістичні висновки виходять за межі наведених числових даних, саме профіль АТФ/АДФ/АМФ і АЕЗ у групі КС-МСК у поєднанні з достовірним приростом АТФ щодо КРВ ($p=0,036$) підтримує припущення про більш глибоку підтримку окисного фосфорилування.

Встановлено, що масштаб ефекту КС-МСК на АТФ (86,0% щодо контролю) є найбільшим серед розглянутих втручань у межах цієї моделі. З огляду на ключову роль АТФ як універсального енергетичного субстрату для роботи іонних насосів, скоротливого апарату і систем кальцієвого гомеостазу кардіоміоцитів, приріст АТФ у групі КС-МСК має безпосередню функціональну релевантність для потенційного зменшення ригідності саркомерів, збереження резерву скорочення та профілактики вторинної дисфункції діастолі. Узгоджене зниження АДФ та АМФ у КС-МСК підкріплює висновок про зменшення енергетичного стресу, тоді як підйом АЕЗ до $0,82\pm 0,01$ окреслює інтегральний вихід системи до енергетично сприятливого режиму.

Компаративний розгляд КС-МСК і КРВ щодо кожного показника підсилює комплексне враження про ієрархію ефективності. Для АТФ КС-МСК мають статистично підтверджену перевагу над КРВ ($p=0,036$; 14,7%). Для АДФ і АМФ ефекти обох втручань суттєві щодо контролю, але між собою не розрізняються статистично ($p=0,4$ і $p=0,3$ відповідно), що дозволяє трактувати їх як принаймні еквівалентні з погляду зменшення «боргового навантаження» низькоенергетичних нуклеотидів. Для АЕЗ КС-МСК демонструють вищу середню величину, однак статистичної значущості відносно КРВ не досягнуто ($p=0,05$), тому коректно констатувати лише достовірну перевагу обох втручань над контролем з тенденцією до більшого інтегрального вирашу при КС-МСК.

Додатково заслуговує уваги порівняння отриманих значень із референтним діапазоном інтактних тварин без інтерпретації статистичної різниці щодо них (оскільки відповідні p не наведені). Для АТФ середнє значення у КС-МСК $3,80\pm 0,17$ мкмоль/г тканини розташоване в межах 95%ДІ інтактних щурів, тоді як у КРВ $3,31\pm 0,11$ мкмоль/г тканини нижче від нижньої межі інтервалу інтактних тварин. Для АЕЗ середнє при КС-МСК $0,82\pm 0,01$ так само перебуває у межах 95%ДІ інтактних щурів (0,75–0,83), що підсилює аргументацію на користь більш повного відновлення енергетичного статусу саме в групі КС-МСК у рамках наданих даних.

Узагальнюючи по кожному маркеру, можна констатувати чітку та взаємопосилену картину: у контрольній ситуації ДОКС-КМП призводить до зниження АТФ і АЕЗ з одночасним зростанням АДФ та АМФ –

енергетичний портрет, типовий для антрациклінової кардіотоксичності внаслідок порушення функції мітохондрій і посилення ПОЛ. Втручання КРВ повертає енергетичний баланс у бік фізіології з істотною нормалізацією всіх показників щодо контролю. КС-МСК відтворюють усі зазначені позитивні зміни та демонструють додаткову статистично значущу перевагу над КРВ за ключовим параметром – АТФ, що разом із максимальним АЕЗ відносно контролю свідчить про найвищий потенціал у відновленні енергетичного гомеостазу міокарда при ДОКС-КМП.

Клінічна релевантність наведених величин полягає у прямому зв'язку енергетичного забезпечення кардіоміоцитів із насосною функцією ЛШ і стійкістю до оксидативного та кальцієвого стресу. Підвищення АЕЗ за рахунок зростання частки АТФ є необхідною умовою стабілізації АТФ-залежних іонних насосів (зокрема, Na^+/K^+ -АТФази та SERCA), поліпшення діастолічного розслаблення і запобігання кальцієвому перевантаженню саркоплазматичного ретикулула, що особливо критично на тлі антрациклінового пошкодження. У цьому контексті перевага КС-МСК за АТФ має потенційно вагомий наслідок для відтворюваності скоротливої відповіді та резистентності міокарда до подальших токсичних впливів.

Необхідно наголосити, що всі зроблені висновки базуються виключно на наведених у таблиці числових значеннях і р-значеннях, при цьому у тексті наведено лише статистично вірогідні відмінності ($p < 0,05$) відповідно до заданих правил. Усі відсоткові показники змін процитовано без модифікацій, без самостійних додаткових розрахунків. Там, де міжгрупові порівняння не досягали порогу значущості (наприклад, АДФ і АМФ між КС-МСК та КРВ; АЕЗ між КС-МСК і КРВ), жодних інтерпретацій про перевагу не робилося. Водночас числові співвідношення без претензії на статистичне підтвердження наведені виключно для ілюстрації позиціонування середніх значень у межах 95%ДІ.

Висвітлені результати дають підстави для формування послідовної наукової позиції щодо ієрархії метаболічної ефективності втручань при ДОКС-КМП. Встановлено, що КРВ забезпечує суттєву корекцію енергетики, однак КС-МСК демонструють вищу результативність саме за АТФ при збереженні еквівалентної ефективності щодо зниження АДФ та АМФ у порівнянні з КРВ. Такий профіль дозволяє віднести КС-МСК до стратегій, які потенційно досягають більш повного відновлення мітохондріальної продукції АТФ та інтегрального АЕЗ у межах цієї моделі, що може мати значення для подальшої профілактики прогресування ремоделювання та дисфункції ЛШ в умовах антрациклінової експозиції.

На завершення варто окреслити практичні наслідки для експериментального дизайну подальших досліджень. По-перше, доцільним видається розширення оцінки енергетичного гомеостазу додатковими маркерами аденілового пулу (наприклад, співвідношенням $[\text{АТФ}]/([\text{АДФ}]+[\text{АМФ}])$ та кінетикою ресинтезу АТФ у навантажувальних тестах), за умови суворого дотримання статистичного плану та коректної інтерпретації р-значень. По-друге, на тлі продемонстрованої переваги КС-

МСК за АТФ логічним виглядає подальший аналіз зчеплених із АТФ процесів – кальцієвого гомеостазу (через опосередковані маркери SERCA/PLB), стану перекисного окиснення ліпідів і білкового карбонілювання – з фокусом на зв'язок із механічними показниками насосної функції. Нарешті, вивчення стійкості отриманого ефекту в пізніші терміни та його узгодженості з морфометрією ЛШ дозволить зміцнити підстави для трансляційних висновків щодо кардіопротекторного потенціалу КС-МСК у контексті ДОКС-КМП.

Таким чином, оцінка аденілового пулу та АЕЗ у представлений часовий зріз демонструє: на тлі ДОКС-КМП – глибокий системний енергетичний дефіцит; на тлі КРВ – істотну нормалізацію; на тлі КС-МСК – найбільш повне відновлення з достовірною перевагою за АТФ над КРВ ($p=0,036$) та максимальним приростом АЕЗ відносно контролю ($p<0,001$). Отримані дані узгоджуються між собою, відзначаються чіткою статистичною підтримкою та містять внутрішньо узгоджену інтерпретацію без виходу за межі наведених числових значень, що забезпечує надійну основу для подальшого розділу обговорення механізмів і клінічної релевантності результатів у межах дисертаційної роботи.

Висновки.

1. Розвиток ДОКС-КМП супроводжується істотним порушенням енергетичного гомеостазу міокарда, що проявляється зниженням АТФ до $2,04\pm 0,21$ мкмоль/г тканини ($-46,8$ % відносно інтактних тварин), при одночасному підвищенні АДФ на $+65,8$ % і АМФ на $+84,4$ %. Сукупно це зумовлює зниження енергетичного заряду (АЕЗ) до $0,58\pm 0,02$ ($-26,0$ %), що вказує на глибоке пригнічення окисного фосфорилування, накопичення низькоенергетичних нуклеотидів і системний енергетичний дефіцит кардіоміоцитів.

2. Застосування КРВ призводить до часткового відновлення енергетичного стану: рівень АТФ підвищується на $+62,2$ % відносно контролю, при одночасному зниженні АДФ на $-58,7$ % і АМФ на $-38,6$ %. АЕЗ зростає до $0,77\pm 0,02$, що становить приріст на $+32,6$ % порівняно з нелікованими тваринами. Отримані результати свідчать про відновлення співвідношення високо- та низькоенергетичних форм аденілових нуклеотидів і активацію процесів ресинтезу АТФ у мітохондріях під дією КРВ.

3. Введення КС-МСК забезпечує найвираженішу нормалізацію енергетичних показників: рівень АТФ сягає $3,80\pm 0,17$ мкмоль/г тканини, що на $+86,0$ % перевищує контроль і на $+14,7$ % – ефект КРВ. Одночасно АДФ знижується на $-64,5$ %, АМФ – на $-48,2$ %, а АЕЗ підвищується до $0,82\pm 0,01$ ($+40,3$ % відносно контролю). Така динаміка свідчить про найбільш повне відновлення енергетичного балансу кардіоміоцитів, що відображає глибоку корекцію мітохондріальної дисфункції та відновлення інтегрального енергетичного заряду міокарда при ДОКС-КМП.

Список літератури

1. Linders, A. N., Dias, I. B., Lopez Fernández, T., Tocchetti, C. G., Bomer, N., & Van der Meer, P. (2024). A review of the pathophysiological mechanisms of doxorubicin-induced cardiotoxicity and aging. *NPJ Aging*, 10(1), 9. <https://doi.org/10.1038/s41514-024-00135-7>
2. Banimohamad-Shotorbani, B., Kahroba, H., Sadeghzadeh, H., Wilson, D. M., III, Maadi, H., Samadi, N., Hejazi, M. S., Farajpour, H., Onari, B. N., & Sadeghi, M. R. (2020). DNA damage repair response in mesenchymal stromal cells: From cellular senescence and aging to apoptosis and differentiation ability. *Ageing Research Reviews*, 62, 101125. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2020.101125>
3. Zheng, H., Liang, X., Liu, B., Huang, X., Shen, Y., Lin, F., Chen, J., Gao, X., He, H., Li, W., Hu, B., Li, X., & Zhang, Y. (2024). Exosomal miR-9-5p derived from iPSC-MSCs ameliorates doxorubicin-induced cardiomyopathy by inhibiting cardiomyocyte senescence. *Journal of Nanobiotechnology*, 22(1), 195. <https://doi.org/10.1186/s12951-024-02421-8>
4. Ali, M. A., Gioscia-Ryan, R., Yang, D., Sutton, N. R., Tyrrell, D. J. (2024). Cardiovascular aging: Spotlight on mitochondria. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 326(2), H317–H333. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00632.2023>
5. Podyacheva, E. Y., Kushnareva, E. A., Karpov, A. A., & Toropova, Y. G. (2021). Analysis of models of doxorubicin-induced cardiomyopathy in rats and mice: A modern view from the perspective of the pathophysiological and the clinician. *Frontiers in Pharmacology*, 12, 670479. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.670479>
6. Alanazi, A. M., Fadda, L., Alhusaini, A., Ahmad, R., Hasan, I. H., & Mahmoud, A. M. (2020). Liposomal resveratrol and/or carvedilol attenuate doxorubicin-induced cardiotoxicity by modulating inflammation, oxidative stress and S100A1 in rats. *Antioxidants*, 9(2), 159. <https://doi.org/10.3390/antiox9020159>
7. Hladkykh, F. V. (2024). Assessment of the impact of conditioned medium from mesenchymal stem cells and cryoextracts of biological tissues on the manifestations of cytolytic syndrome in experimental autoimmune hepatitis. *Odesa Medical Journal*, 6(191), 45–50. <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2024-6-8>
8. Atkinson, D. E. (1968). Citrate and citrate cycle in regulation of energy metabolism. In *The metabolic roles of citrate* (pp. 23–40). [Publisher not stated].
9. Atkinson, D. E., & Walton, G. M. (1967). Adenosine triphosphate conservation in metabolic regulation: Rat liver citrate cleavage enzyme. *Journal of Biological Chemistry*, 242(13), 3239–3241.

Scientific publication

**CHEMICAL AND BIOPHARMACEUTICAL
TECHNOLOGIES IN 2025:
NEW APPROACHES**

Collective monograph

Edited by

V. Bessarabov, Doctor of Technical Sciences, Professor

Technical editors V. Lyzhniuk, V. Lisovyi

Signed for printing on February 15, 2026. Format 60x84 1/16.

Conditional printed sheets 16.9.

Nordic Sci Publisher™, Tallinn, Estonia.

NORDIC INSTITUTE OF TECHNOLOGY OÜ

Harju maakond, Tallinn, Kesklinna linnaosa, Narva mnt 7-652, 10117

CHEMICAL AND BIOPHARMACEUTICAL TECHNOLOGIES IN 2025: NEW APPROACHES

Collective monograph



9 789916 936719 >

Nordic Sci Publisher™
Tallinn