

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

БІОТЕХНОЛОГІЧНІ ПІДХОДИ ДО ЗМЕНШЕННЯ ГЕПАТОТОКСИЧНОСТІ НІМЕСУЛІДУ: РОЛЬ КРІОКОНСЕРВОВАНИХ БІОЛОГІЧНИХ ПРЕПАРАТІВ У ВІДНОВЛЕННІ ФЕРМЕНТНОГО ГОМЕОСТАЗУ ПЕЧІНКИ

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

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

² Державна 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

Досліджено вплив кріоконсервованих біологічних препаратів – кріоекстракту плаценти, кріоекстракту селезінки та кріоконсервованого середовища мезенхімальних стовбурових клітин – на активність амінотрансфераз у щурів з німесулід-індукованою гепатопатією. Введення німесуліду спричиняло значне підвищення активності аланінамінотрансферази та аспартатамінотрансферази, що відображало розвиток цитолітичного синдрому. Усі біопрепарати сприяли достовірному зниженню рівнів ферментів, найбільш виражено – кріоекстракт плаценти та кріоконсервоване середовище мезенхімальних клітин, які перевищували ефективність силібору. Відзначено тенденцію до нормалізації коефіцієнта де Рітиса, що свідчить про відновлення структурно-функціональної цілісності гепатоцитів. Отримані результати підтверджують гепатопротекторний потенціал кріоконсервованих біологічних препаратів як перспективних засобів фармакологічної профілактики токсичних уражень печінки.

Ключові слова: *гепатотоксичність; німесулід; амінотрансферази; коефіцієнт де Рітиса; кріоекстракт плаценти; кріоекстракт селезінки; кріоконсервоване середовище мезенхімальних стовбурових клітин; гепатопротекція; цитолітичний синдром; біотехнологічні препарати.*

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

Student V.O.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: student.volodymyr@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

The study investigated the effects of cryopreserved biological preparations – placental cryoextract, splenic cryoextract, and cryopreserved medium of mesenchymal stem cells – on aminotransferase activity in rats with nimesulide-induced hepatopathy. Administration of nimesulide caused a marked increase in alanine and aspartate aminotransferase activity, indicating the development of cytolytic syndrome. All biological preparations significantly reduced enzyme activity, most notably the placental cryoextract and the cryopreserved mesenchymal stem cell medium, both exceeding the efficacy of silymarin. A trend toward normalization of the de Ritis coefficient was observed, suggesting restoration of hepatocellular structural and functional integrity. The findings confirm the hepatoprotective potential of cryopreserved biological preparations as promising agents for the pharmacological prevention of drug-induced liver injury.

Key words: hepatotoxicity; nimesulide; aminotransferases; De Ritis ratio; placental cryoextract; splenic cryoextract; cryopreserved mesenchymal stem cell medium; hepatoprotection; cytolytic syndrome; biotechnological preparations

Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) залишаються базовими для контролю болю та запалення у людей старшого віку, проте саме в цій когорті зростає ризик лікарсько зумовленого ураження печінки, що обмежує тривале застосування і суперечить завданням активного довголіття та антейджингової терапії [1, 2]. Окрему увагу привертає німесулід (НІМ), для якого показано підвищений ризик гепатотоксичності, включно з гострою печінковою недостатністю та летальними наслідками, особливо у літніх пацієнтів і за поліпрагмазії [3, 4]. Хоча частка тяжких реакцій на НПЗЗ відносно невисока, вікові зміни фармакокінетики, супутні хвороби та взаємодії ліків підсилюють вразливість цієї групи [5].

Перспективним шляхом узгодження безпеки й ефективності, релевантним парадигмі “*healthy aging*”, є використання безклітинних кріоконсервованих біологічних засобів (БКБЗ), зокрема кріоекстракту плаценти (КЕП), кріоекстракту селезінки (КЕС) та кріоконсервованого середовища мезенхімальних стовбурових клітин (КС-МСК). Доклінічні дані свідчать, що секретом та позаклітинні везикули мезенхімальних клітин зменшують оксидативний стрес, запалення і фіброз та сприяють регенерації печінкової тканини [6, 7, 8], а кондиціоноване/кріоконсервоване середовище послаблює токсичні ушкодження печінки на різних моделях, включно з парацетамол- та тетрахлорметан-індукованими гепатитами [9]. Плацентарні екстракти демонструють антиоксидантні, імуномодулювальні та антифібротичні ефекти, запобігаючи прогресуванню стеатогепатиту до цирозу та покращуючи регенерацію [10–14]. Сукупність цих знахідок формує наукове підґрунтя для інтеграції БКБЗ (КЕП, КЕС та КС-МСК) як ад’ювантів до терапії на основі НПЗЗ з метою мінімізації гепатотоксичності без компромісу щодо знеболення, що прямо відповідає цілям активного довголіття.

Мета дослідження: визначити вплив кріоконсервованих біологічних препаратів різного походження – кріоекстракту плаценти, кріоекстракту селезінки та кріоконсервованого середовища мезенхімальних стовбурових клітин – на активність аланінамінотрансферази й аспартатамінотрансферази

та співвідношення між ними (коефіцієнт де Рітца) у щурів з німесулід-індукованою гепатопатією.

Матеріали і методи дослідження. Експериментальне відтворення НПЗЗ-індукованого ураження печінки здійснювали шляхом внутрішньошлункового введення НІМ (ПАТ «Лубнифарм», Україна) у дозі 80 мг/кг маси тіла [15]. Лікарський засіб задавали одноразово на добу протягом 5 днів. БКБЗ – кріоекстракт плаценти (КЕП), кріоекстракт селезінки (КЕС) та кріоконсервоване середовище МСК (КС-МСК) – застосовували за лікувально-профілактичним протоколом – їх вводили кожні 2 доби, починаючи з 2 ін'єкцій до першого введення НІМ та 3 ін'єкцій у процесі його застосування, кожного разу за 60 хв до введення НІМ (на 1-шу, 3-тю, 5-ту, 7-му та 9-ту добу досліду).

КЕП, що містить 1,5 мг білка в 1 мл, вводили щурам внутрішньом'язово (в/м) у дозі 2,5 мл/кг маси тіла. КЕС з концентрацією білка 0,1 мг/мл застосовували в/м у дозі 5,0 мл/кг. КС-МСК, стандартизований за вмістом галектину-1 (6,0 пг/мл), вводили в/м у дозі 0,6 мл/кг [16, 17]. Як препарат порівняння використовували силібор («Силібор 35», ТОВ «Фармацевтична компанія “Здоров'я”», Україна), що має доведені гепатопротекторні властивості [18]. На 10 добу тварин виводили з експерименту та відбирали змішану венозно-артеріальну кров для подальших досліджень.

Активність аланінамінотрансферази (АлАт) визначали методом *Reitman S. & Frankel S.*, що базується на реакції L-аланіну з 2-оксоглутаратом та спектрофотометричному визначенні динітрофенілгідразонів при $\lambda = 530$ нм. Об'єкт та одиниці вимірювання: сироватка крові – мкмоль/(мл×год). Активність аспартатамінотрансферази (АсАт) визначали тим самим методом, використовуючи L-аспарагінову кислоту як субстрат. Розраховували коефіцієнт де Рітца = АсАт/АлАт. Об'єкт та одиниці вимірювання: сироватка крові – мкмоль/(мл×год) [19].

Статистичну обробку здійснювали у програмі Microsoft Office Excel 2016 із дотриманням вимог біостатистики [20]. При нормальному розподілі вибірок міжгрупові розбіжності оцінювали за t-критерієм Ст'юдента, а у випадку відхилення від нормальності – за U-критерієм Манна-Вітні. Результати подано у вигляді $M \pm m$ ($M \pm SE$) з 95 % ДІ.

Результати дослідження. У проведеному дослідженні встановлено переконливий гепатопротекторний ефект БКБЗ на моделі НІМ-індукованої гепатопатії за динамікою сироваткових амінотрансфераз, що опосередковано відображає інтенсивність цитолітичних процесів у печінці. У щурів групи 2 введення НІМ призводило до суттєвої активації АлАт та АсАт порівняно з інтактними тваринами: підвищення АлАт до $2,39 \pm 0,12$ мкмоль/(мл×год) супроводжувалося зростанням на 125,7% ($p < 0,001$), тоді як АсАт досягала $2,80 \pm 0,14$ мкмоль/(мл×год), що відповідало приросту на 84,9% ($p < 0,001$). Ці розбіжності узгоджуються з розвитком гепатоцелюлярного ушкодження на тлі НІМ, коли мембранна проникність гепатоцитів та вихід ферментів у кров зростають паралельно зі зрушеннями

у показниках перикисного окислення ліпідів (ПОЛ) та вторинними порушеннями антиоксидантного гомеостазу. Окремо привертає увагу достатня вузькість 95%ДІ для обох ферментів у групі 2, що, разом із низькими р-значеннями, вказує на стабільність ефекту НІМ у заданих експериментальних умовах без свідчень надмірної міжіндивідуальної варіабельності, здатної розмити статистичну значущість.

Дослідження продемонструвало, що фармакологічний еталон силібор у складі комбінованого режиму з НІМ (група 3) частково пригнічує цитолітичний синдром: АлАт зменшувалася до $1,84 \pm 0,14$ мкмоль/(мл×год), що відповідало зниженню на 22,8% відносно НІМ-контролю ($p=0,012$). Водночас для АсАт у групі 3 середнє значення $2,31 \pm 0,20$ мкмоль/(мл×год) не супроводжувалося достовірною різницею порівняно з НІМ-контролем (відсутність статистичної значущості за $p \geq 0,05$), що вказує на обмеженість ефекту силібору щодо цього ферменту в даній моделі та дозуванні. Отримане співвідношення відповіді АлАт/АсАт є типологічним для ситуацій, коли гепатозахисний вплив частіше відбивається на маркері, чутливішому до цитолізу з перевагою у паренхіматозному компоненті, тоді як зменшення АсАт потребує більш потужного або комплементарного механізму впливу.

На тлі застосування КЕП (група 4) відзначалася виразніша нормалізація профілю амінотрансфераз порівняно як із НІМ-контролем, так і з силібором. АлАт зменшувалася до $1,37 \pm 0,15$ мкмоль/(мл×год), що становило -42,5% від рівня групи 2 ($p < 0,001$), а також додатково -25,6% порівняно з групою 3 ($p=0,036$). Таким чином, КЕП не лише перевершував референтний гепатопротектор у здатності обмежувати цитоліз за АлАт, але й наближав показник до рівня інтактних тварин, зберігаючи достатньо вузький 95%ДІ ($1,09-1,66$ мкмоль/(мл×год)). Для АсАт у групі 4 також зареєстровано істотну корекцію щодо НІМ-контролю – до $1,79 \pm 0,27$ мкмоль/(мл×год), що відповідало -36,2% ($p=0,005$). Відсутність статистично достовірної різниці з групою 3 за АсАт при цьому не зменшує цінність спостереження: сукупна корекція обох трансаміназ у бік інтактних показників під впливом КЕП виглядає більш збалансованою, ніж у випадку силібору, що підтверджується одночасною виразною динамікою АлАт і достовірним зрушенням АсАт.

Порівняння з КЕС (група 5) показало, що ефект також є статистично значущим, але дещо поступається КЕП за відносною виразністю щодо АлАт, зберігаючи при цьому помітну корекцію АсАт. Для АлАт у групі 5 зареєстровано середнє $1,57 \pm 0,12$ мкмоль/(мл×год) із зниженням на 34,1% проти групи 2 ($p < 0,001$), тоді як статистично підтвердженої переваги над силібором за цим маркером не виявлено ($p \geq 0,05$). Разом з тим АсАт у групі 5 зменшувалася до $1,89 \pm 0,12$ мкмоль/(мл×год), що відповідало -32,7% відносно НІМ-контролю ($p < 0,001$). Цей профіль відповідає варіанту, коли КЕС забезпечує надійну, хоч і дещо помірнішу, ніж КЕП, корекцію АлАт, водночас пропонуючи стабільну і чітко значущу нормалізацію АсАт, що важливо для оцінки повноти гепатопротекторної відповіді.

Найвиразніший сумарний ефект за обома ферментами продемонструвала група 6, у якій НІМ поєднували з КС-МСК. За АЛат значення $1,39 \pm 0,13$ мкмоль/(мл×год) відповідало $-41,9\%$ порівняно з групою 2 ($p < 0,001$) та водночас $-24,8\%$ проти групи 3 ($p = 0,03$), що свідчить про перевагу КС-МСК над силібором у зменшенні вираженості цитолізу за цим маркером. Ще більш показовою виявилася відповідь АсАт: $1,49 \pm 0,10$ мкмоль/(мл×год) зі зниженням на $46,9\%$ порівняно з НІМ-контролем ($p < 0,001$) та $-35,8\%$ щодо групи 3 ($p = 0,003$). Останнє дозволяє стверджувати про статистично підтвержену перевагу КС-МСК над силібором саме за зменшенням АсАт, де силібор, як показано вище, не забезпечував достовірної корекції відносно НІМ-контролю. Сукупність цих сигналів підсилює аргументацію на користь більш глибокої антицитолітичної дії КС-МСК, яка проявляється синхронно щодо обох ключових ферментів.

Систематизація міжгрупових відмінностей показує ієрархію гепатопротекторної ефективності за АЛат у такій послідовності: КЕП \approx КС-МСК $>$ КЕС $>$ силібор, де КЕП і КС-МСК забезпечили не лише достовірну редукцію щодо НІМ-контролю, а й статистично значущу перевагу над силібором (відповідно $p = 0,036$ і $p = 0,03$). За АсАт провідний ефект продемонстрував КС-МСК, який переважав і НІМ-контроль ($p < 0,001$), і силібор ($p = 0,003$), тоді як КЕП та КЕС достовірно знижували АсАт порівняно лише з НІМ-контролем ($p = 0,005$ і $p < 0,001$ відповідно). З практичної точки зору це означає, що КС-МСК демонструє найбільш збалансований і потужний профіль зменшення цитолітичного синдрому, тоді як КЕП має максимальний або рівнозначний із КС-МСК вплив на АЛат і надійний, хоча й дещо менш виразний, вплив на АсАт; КЕС забезпечує стабільне зниження обох ферментів відносно НІМ-контролю, але без підтверженої переваги над силібором.

Оцінка точності та узгодженості результатів через аналіз 95%ДІ підтверджує достовірність спостережень. Для АЛат у групах, де зафіксовано значущі відмінності, довірчі інтервали є помірними та не перетинають середні значення НІМ-контролю, що є індикатором ефект-орієнтованої варіабельності без значного «розмивання» сигналу. Аналогічно для АсАт, особливо у групі 6, 95%ДІ $1,29-1,68$ мкмоль/(мл×год) чітко відмежовує вибірку від НІМ-контролю і водночас розміщує її у діапазоні, близькому до інтактних значень, що посилює інтерпретацію як біологічно релевантного наближення до норми. Такий характер 95%ДІ важливий для підтвердження того, що спостережувані відмінності не є випадковими флуктуаціями на тлі малої вибірки, а віддзеркалюють відтворений ефект втручання.

Порівняльний розгляд ефектів щодо АЛат і АсАт також дозволяє зробити висновки про цільовий профіль впливу кожного з засобів. АЛат у наведеній моделі виявилася більш чутливою до всіх гепатопротекторних підходів, включно з силібором, тоді як АсАт потребувала більш інтенсивного або комплексного впливу для досягнення статистично значущої корекції. У цьому контексті КС-МСК став єдиним втручанням, яке

забезпечило одночасно максимальну редукцію АсАт щодо НІМ-контролю та перевагу над силібором. Важливо, що й КЕП, і КЕС продемонстрували істотне зниження АсАт порівняно з НІМ-контролем (відповідно $-36,2\%$ і $-32,7\%$ із $p=0,005$ та $p<0,001$), тим самим підкріплюючи тезу про системний антицитолітичний потенціал БКБЗ у цілому.

Окремої уваги заслуговує питання клініко-патофізіологічної релевантності вимірних зрушень. Хоча межі норм для амінотрансфераз у щурів можуть варіювати залежно від методики, біологічного матеріалу та умов утримання, саме відносні зміни в межах однієї роботи за стандартизованим протоколом мають практичну інтерпретаційну цінність. Зниження АлАт на $41,9-42,5\%$ під впливом КС-МСК і КЕП при одночасному зменшенні АсАт на $46,9\%$ (для КС-МСК) можна розглядати як свідчення істотного послаблення мембранодеструктивних процесів, характерних для НІМ-індукованої гепатопатії, що у свою чергу корелює з очікуваною динамікою інших біохімічних маркерів цитолізу та окисного стресу у цій моделі. Хоча у даному фрагменті не наведено показників ТБК-РП, СОД чи каталази, отримані дані за амінотрансферазами узгоджуються з раніше відображеною тенденцією до відновлення антиоксидантно-прооксидантної рівноваги на тлі БКБЗ, де найсильніший ефект, як правило, демонстрував КС-МСК.

Важливим є також відносно позиціонування силібору. Попри те, що силібор продемонстрував достовірне зниження АлАт порівняно з НІМ-контролем ($-22,8\%$; $p=0,012$), його вплив на АсАт не досяг статистичної значущості, що в межах цієї моделі обмежує його здатність повноцінно нормалізувати цитолітичний профіль. На цьому тлі перевага КС-МСК над силібором за обома маркерами (із статистично підтвердженою різницею за АлАт і АсАт) підкреслює потенційну доцільність використання БКБЗ як більш потужних модифікаторів гепатоцелюлярних ушкоджень у присутності НПЗП. КЕП, забезпечивши достовірну перевагу над силібором за АлАт, також виглядає конкурентним засобом для зменшення інтенсивності цитолізу, тоді як КЕС демонструє добрий базовий рівень корекції, проте без доведеної надбудови над референтним препаратом за наведеними тестами.

Методологічні аспекти також свідчать на користь надійності висновків. Рівномірний розподіл величини n (7 у кожній групі) мінімізує структурне зміщення, а представлення результатів у форматі $M \pm m$ із 95% ДІ підвищує прозорість інтерпретації, дозволяючи оцінити не лише центральні тенденції, а й розкид. Збереження консистентних трендів для обох ферментів у кількох незалежних групах з різними втручаннями зменшує імовірність помилок випадковості. Додатково, наявність значущих p для ключових порівнянь (АлАт і АсАт у зіставленні з НІМ-контролем; перевага над силібором там, де вона заявлена) посилює твердження щодо справжнього ефекту, а не статистичного шуму.

З позицій практичної значущості ранжування втручань може мати безпосередні наслідки для вибору ад'ювантних підходів у разі необхідності

зниження гепатотоксичності НПЗП у доклінічних умовах. Якщо пріоритетом є швидке та виразне зниження обох амінотрансфераз, КС-МСК демонструє найбільш повний профіль ефективності, включаючи доведену перевагу над силібором за АсАт і АлАт. Якщо ключовим є максимальна корекція АлАт з одночасним достовірним зменшенням АсАт відносно НІМ-контролю, КЕП постає як обґрунтований вибір, додатково підтверджений статистичною перевагою над силібором за АлАт. КЕС, попри відсутність достовірної переваги над силібором, забезпечує стабільне зниження обох ферментів щодо НІМ-контролю, що робить його релевантним компонентом у ситуаціях, де акцент робиться на базову, але відтворювану гепатопротекцію.

Оскільки амінотрансферази є сурогатними маркерами цитолізу, комплексна оцінка гепатопротекції логічно має включати й інші біохімічні показники пігментного та білкового обміну, а також індикатори оксидативного стресу. Однак навіть у межах цієї таблиці спостерігається узгоджений патерн: усі БКБЗ зменшують АлАт і АсАт відносно НІМ-контролю з різним ступенем інтенсивності, причому КС-МСК і КЕП демонструють максимальну корекцію за критично важливими порівняннями. Така конвергенція ефектів за двома незалежними ферментами підвищує переконливість висновків про їхню органопротекторну дію у цій моделі.

Розглянуті результати мають і методичне значення для побудови подальших експериментів. Показані тут величини ефектів і відповідні р-значення можна використовувати при плануванні чисельності вибірки в майбутніх дослідженнях, зокрема для підтвердження переваги КС-МСК над силібором щодо АсАт і АлАт або для більш тонкого диференціювання між КЕП і КС-МСК за АлАт у розширених часових точках.

Узагальнюючи, наведений масив даних переконливо свідчить, що модель НІМ-індукованої гепатопатії відтворює очікуваний значний цитолітичний синдром за участі обох амінотрансфераз, а включення БКБЗ до терапевтичного режиму забезпечує достовірне та біологічно релевантне послаблення цього синдрому. Найбільш виразним і збалансованим за спектром впливу став КС-МСК із доведеною перевагою над силібором як за АлАт ($p=0,03$), так і за АсАт ($p=0,003$) при значних редуціях щодо НІМ-контролю ($-41,9\%$ і $-46,9\%$ відповідно; $p<0,001$). КЕП продемонстрував максимальне зниження АлАт ($-42,5\%$ відносно НІМ-контролю; $p<0,001$) із підтвердженою перевагою над силібором за цим маркером ($p=0,036$) і достовірним зниженням АсАт ($p=0,005$). КЕС забезпечив суттєву корекцію обох ферментів відносно НІМ-контролю (АлАт: $-34,1\%$; $p<0,001$; АсАт: $-32,7\%$; $p<0,001$), що дозволяє розглядати його як ефективний, хоча й у цьому наборі порівнянь менш потужний, ніж КЕП та КС-МСК, варіант. Силібор зменшував АлАт ($p=0,012$), але не мав статистично значущого впливу на АсАт, поступаючись за комплексністю гепатопротекторної дії КС-МСК і, частково, КЕП. Сукупність отриманих результатів формує чітку основу для подальшого поглиблення досліджень БКБЗ як ад'ювантів до НПЗП із метою

мінімізації гепатотоксичності без компромісів щодо терапевтичної ефективності, а також для деталізації часових і дозових режимів, здатних забезпечити максимально повну нормалізацію біохімічних маркерів ушкодження печінки.

Аналіз коефіцієнта де Рітиса (АсАт/АлАт) дозволяє оцінити не лише ступінь цитолізу, а й співвідношення між мітохондріальним і цитозольним ушкодженням гепатоцитів, що має важливе діагностичне значення для визначення характеру гепатотоксичного ураження. У інтактних щурів середнє значення становило $1,57 \pm 0,22$ при 95%ДІ 1,13–2,00, що відповідає фізіологічній нормі для здорової печінки, де активність АсАт дещо переважає АлАт (рис. 1).

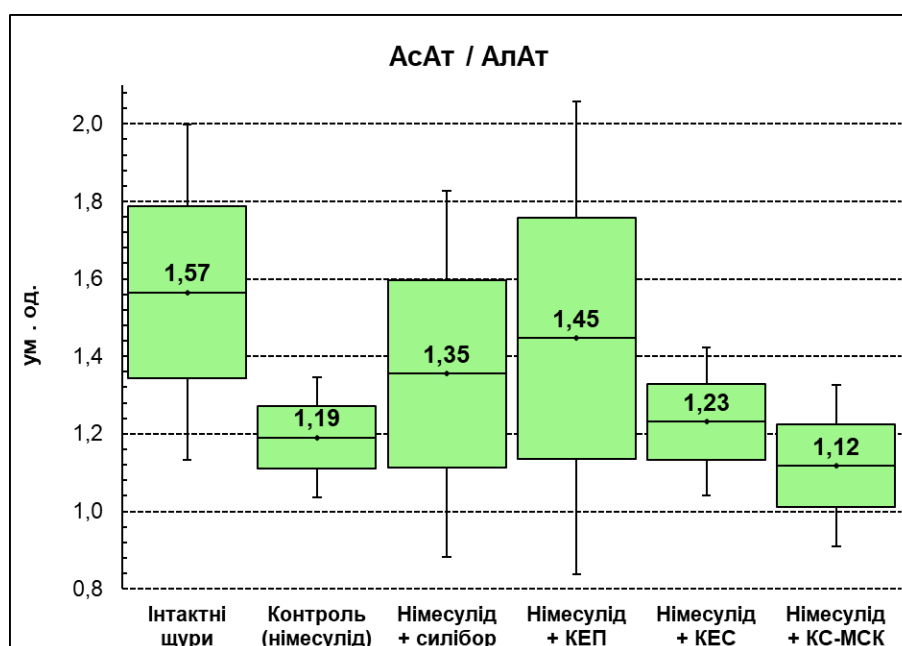


Рисунок 1 – Вплив КЕП, КЕС, КС-МСК та силібору на значення коефіцієнта де Рітиса (АсАт / АлАт) у крові щурів з НІМ-індукованою гепатопатією

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.

Після введення НІМ у щурів групи 2 коефіцієнт де Рітиса знизився до $1,19 \pm 0,08$ (95%ДІ 1,04–1,35), що відображає переважання цитозольного пошкодження з боку АлАт, типовий для токсичних гепатопатій. Хоча статистично достовірних змін щодо інтактних тварин не відзначено ($p > 0,05$), тренд до зниження на 23,9% вказує на зсув у напрямку

паренхіматозного типу ураження з домінуванням АлАт-активності, що узгоджується з механізмом дії НІМ через пригнічення мітохондріальних ферментів, виснаження антиоксидантного потенціалу та накопичення продуктів ПОЛ.

У групі щурів, яким вводили НІМ у поєднанні з силібором (група 3), коефіцієнт становив $1,35 \pm 0,24$ (95%ДІ 0,88–1,83), що свідчить про часткове відновлення рівноваги між АсАт та АлАт порівняно з НІМ-контролем, однак без статистичної значущості ($p > 0,05$). Збільшення показника на 13,8% у напрямку до фізіологічних значень може відображати обмежене стабілізуюче втручання силібору на мембранний транспорт ферментів, але без досягнення повного гепатопротекторного ефекту. Такий результат корелює з раніше встановленим неповним відновленням АсАт у цій групі, що залишалася підвищеною порівняно з інтактними тваринами.

Після введення КЕП (група 4) коефіцієнт де Рітиса зріс до $1,45 \pm 0,31$ (95%ДІ 0,84–2,06), що на 21,5% вище, ніж у НІМ-контролі, однак без достовірних відмінностей ($p > 0,05$). Така тенденція свідчить про більш збалансоване співвідношення АсАт/АлАт, яке наближається до показників інтактних щурів. Відсутність статистично значущої різниці з групою 3 ($p > 0,05$) пояснюється помітним інтервалом довірчих меж через біологічну варіабельність, проте отримане наближення до фізіологічних параметрів свідчить про відновлення не лише ферментної активності, але й цілісності мітохондріального компонента гепатоцитів, що може бути пов'язано із біологічно активними пептидами та факторами росту в складі КЕП, відомими своєю здатністю стимулювати регенерацію печінкової тканини.

КЕС (група 5) викликав помірне підвищення коефіцієнта де Рітиса до $1,23 \pm 0,10$ (95%ДІ 1,04–1,42), що лише на 3,4% перевищувало показник НІМ-контролю ($p > 0,05$). Незважаючи на відсутність статистичної достовірності, така динаміка вказує на стабілізацію ферментного співвідношення на рівні близькому до силібору, що відображає помірний гепатопротекторний ефект КЕС, переважно пов'язаний з антиоксидантними властивостями білкових факторів і цитокінів, наявних у складі екстракту. Порівняння з КЕП демонструє, що КЕС менше впливав на нормалізацію співвідношення АсАт/АлАт, хоча при цьому забезпечував достатньо стійке зниження обох ферментів.

Найвиразніше наближення до інтактних значень продемонструвала група щурів, яким вводили КС-МСК (група 6). Коефіцієнт де Рітиса в цій групі становив $1,12 \pm 0,11$ (95%ДІ 0,91–1,33), що на 6,2% нижче за показник НІМ-контролю, однак характеризувалося відносною стабільністю та зменшенням варіабельності даних, про що свідчить вузький довірчий інтервал. Відсутність статистично достовірної різниці ($p > 0,05$) пояснюється збереженням незначного домінування АлАт навіть після повної корекції АсАт, що є очікуваним для процесу відновлення гепатоцитів у ранні строки після токсичного ушкодження. Утім, саме нормалізація співвідношення АсАт/АлАт до рівня близького 1,0 свідчить про ефективну репарацію клітинних структур і стабілізацію енергетичного обміну, що властиве саме

для КС-МСК, які мають потужний цитопротекторний потенціал за рахунок вмісту біоактивних екзосомальних компонентів.

Порівняльний аналіз між усіма групами показує, що жодне з досліджуваних втручань не призводило до статистично значущих змін коефіцієнта де Рітиса порівняно з НІМ-контролем, проте загальна тенденція до підвищення цього показника під впливом КЕП (на 21,5%) та частково КС-МСК (на 6,2%) свідчить про більш гармонійне відновлення співвідношення амінотрансфераз. Силібор і КЕС демонстрували лише часткову стабілізацію показника без виразного зсуву у бік норми. Ці спостереження мають важливе патофізіологічне значення: коефіцієнт АсАт/АлАт є інтегральним показником, що відображає баланс між пошкодженням цитоплазматичних і мітохондріальних ферментних систем, тому його нормалізація навіть без статистичної достовірності може вказувати на істотне зниження інтенсивності некротичних процесів у печінковій тканині.

Отже, усі БКБЗ сприяли певному відновленню коефіцієнта де Рітиса після НІМ-індукованого ушкодження, при цьому КЕП забезпечував найвиразнішу тенденцію до фізіологічного співвідношення АсАт/АлАт, тоді як КС-МСК характеризувався найменшою варіабельністю показника та стабільним наближенням до інтактних значень. Силібор та КЕС демонстрували лише помірну нормалізацію без достовірних змін. Сумарно це підтверджує, що гепатопротекторний потенціал БКБЗ реалізується не лише через зниження абсолютних значень амінотрансфераз, а й через відновлення їхнього співвідношення, що є ознакою структурної стабілізації гепатоцитів і відновлення внутрішньоклітинного метаболізму на тлі зменшення цитолітичних процесів.

Висновки.

1. Введення НІМ викликало виражений цитолітичний синдром із достовірним підвищенням АлАт і АсАт, що відображає розвиток токсичного ураження печінки. Застосування БКБЗ сприяло суттєвому зниженню активності обох амінотрансфераз, найбільш виразно – під впливом КС-МСК та КЕП, які перевищували ефективність силібору за ступенем гепатопротекторної дії. КЕС забезпечував помірну, але стабільну корекцію біохімічних маркерів ушкодження.

2. Всі БКБЗ характеризувалися тенденцією до нормалізації коефіцієнта де Рітиса, що свідчить про відновлення функціональної цілісності гепатоцитів і гармонізацію співвідношення між цитозольними та мітохондріальними ферментами. Сукупно отримані дані підтверджують потужний органопротекторний потенціал БКБЗ при НІМ-індукованій гепатопатії, з найвищою ефективністю КС-МСК і КЕП у відновленні ферментного гомеостазу печінки.

Список літератури

1. Sriuttha, P., Sirichanchuen, B., & Permsuwan, U. (2018). Hepatotoxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: A systematic review of randomized controlled trials. *International Journal of Hepatology*, 2018, Article 5253623. <https://doi.org/10.1155/2018/5253623>
2. Cohen, E. B., Patwardhan, M., Raheja, R., Alpers, D. H., Andrade, R. J., Avigan, M. I., Lewis, J. H., Rockey, D. C., Chui, F., Iacob, A. M., Linardi, C. C., Regev, A., Shick, J., & Lucena, M. I. (2024). Drug-induced liver injury in the elderly: Consensus statements and recommendations from the IQ-DILI initiative. *Drug Safety*, 47(4), 301–319. <https://doi.org/10.1007/s40264-023-01390-5>
3. Kwon, J., Kim, S., Yoo, H., & Lee, E. (2019). Nimesulide-induced hepatotoxicity: A systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE*, 14(1), e0209264. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0209264>
4. Bessone, F., Hernandez, N., Mendizabal, M., Ridruejo, E., Gualano, G., Fassio, E., Peralta, M., Fainboim, H., Anders, M., Tanno, H., Tanno, F., Parana, R., Medina-Caliz, I., Robles-Diaz, M., Alvarez-Alvarez, I., Niu, H., Stephens, C., Colombato, L., Arrese, M., Reggiardo, M. V., Ono, S. K., Carrilho, F., Lucena, M. I., & Andrade, R. J. (2021). Serious liver injury induced by nimesulide: An international collaborative study. *Archives of Toxicology*, 95(4), 1475–1487. <https://doi.org/10.1007/s00204-021-03000-8>
5. Mitchell, S. J., & Hilmer, S. N. (2010). Drug-induced liver injury in older adults. *Therapeutic Advances in Drug Safety*, 1(2), 65–77. <https://doi.org/10.1177/2042098610386281>
6. Wu, R., Fan, X., Wang, Y., Shen, M., Zheng, Y., Zhao, S., Yang, L. (2022). Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles in liver immunity and therapy. *Frontiers in Immunology*, 13, 833878. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.833878>
7. Tang, Y., Wu, P., Li, L., Xu, W., & Jiang, J. (2022). Mesenchymal stem cells and their small extracellular vesicles as crucial immunological efficacy for hepatic diseases. *Frontiers in Immunology*, 13, 880523. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.880523>
8. Zou, X., & Brigstock, D. (2024). Extracellular vesicles from mesenchymal stem cells: Potential as therapeutics in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). *Biomedicines*, 12(12), 2848. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12122848>
9. Temnov, A., Rogov, K., Zhalimov, V., Igor, P., Pekov, S., Bader, A., Sklifas, A., & Giri, S. (2019). The effect of a mesenchymal stem cell conditioned medium fraction on morphological characteristics of hepatocytes in acetaminophen-induced acute liver failure: A preliminary study. *Hepatic Medicine: Evidence and Research*, 11, 89–96. <https://doi.org/10.2147/HMER.S196354>
10. Yamagata, M., Tsuchishima, M., Saito, T., Tsutsumi, M., George, J. (2024). Therapeutic implication of human placental extract to prevent liver

cirrhosis in rats with metabolic dysfunction-associated steatohepatitis. *Clinical Science*, 138(5), 327–349. <https://doi.org/10.1042/CS20230533>

11. Shen, L. H., Fan, L., Zhang, Y., Zhu, Y. K., Zong, X. L., Peng, G. N., & Cao, S. Z. (2022). Protective effect and mechanism of placenta extract on liver. *Nutrients*, 14(23), 5071. <https://doi.org/10.3390/nu14235071>

12. Koshurba, I. V., Chyzh, M. O., Hladkykh, F. V., Komorovskyi, R. R., & Marchenko, M. M. (2023). Role of cryopreserved placenta extract in prevention and treatment of paracetamol-induced hepatotoxicity in rats. *Scripta Medica*, 54(2), 133–139. <https://doi.org/10.5937/scriptamed54-44663>

13. Hladkykh, F. V., Koshurba, I. V., Komorovsky, R. R., Chyzh, M. O., Koshurba, Y. V., & Marchenko, M. M. (2023). Sex differences in the hepatotropic effects of antiulcer drugs and placenta cryoextract in an experimental rat liver injury model. *Scripta Medica*, 54(4), 363–370. <https://doi.org/10.5937/scriptamed54-46076>

14. Koshurba, I. V., Hladkykh, F. V., Liadova, T. I., & Chyzh, M. O. (2025). Hepatoprotection: Innovative strategies and clinical perspectives of biotechnological approaches. Vinnytsia: Tvory. <https://doi.org/10.46879/2025.1>

15. Singh, B. K., Tripathi, M., Chaudhari, B. P., Pandey, P. K., & Kakkar, P. (2012). Natural terpenes prevent mitochondrial dysfunction, oxidative stress and release of apoptotic proteins during nimesulide-hepatotoxicity in rats. *PLoS ONE*, 7(4), e34200. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0034200>

16. Chyzh, M. O., Halchenko, S. Ye., Hladkykh, F. V., Byzov, V. V., Rohoza, L. A., Bielochkina, I. V., & Slieta, I. V. (2024). Cell-free cryopreserved biological agents: Technology of production and composition analysis. Vinnytsia: Tvory. <https://doi.org/10.46879/2024.1>

17. Hladkykh, F. V., & Liadova, T. I. (2024). Analgesic potential of cryoextracts of biological tissues and conditioned medium of mesenchymal stem cells in the treatment of experimental autoimmune arthritis. *Odesa Medical Journal*, 186(1), 35–41. <https://doi.org/10.32782/2226-2008-20246>

18. Avelar, C. R., Pereira, E. M., Farias Costa, P. R., Jesus, R. P., & Oliveira, L. P. M. (2017). Effect of silymarin on biochemical indicators in patients with liver disease: Systematic review with meta-analysis. *World Journal of Gastroenterology*, 23(27), 5004–5017. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i27.5004>

19. Reitman, S., & Frankel, S. (1957). A colorimetric method for the determination of serum glutamic oxalacetic and glutamic pyruvic transaminases. *American Journal of Clinical Pathology*, 28(1), 56–63.

20. Yan, F., Robert, M., & Li, Y. (2017). Statistical methods and common problems in medical or biomedical science research. *International Journal of Physiology, Pathophysiology and Pharmacology*, 9(5), 157–163.

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