

УДК 616.12-008.6-073.43:615.015.8:611.018.74
DOI: <http://doi.org/10.31928/2664-4479-2026.1.6074>

Ехосонографічна оцінка структурно-функціонального стану серця та кардіопротекторна дія кондиційованого середовища мезенхімальних стовбурових клітин при комбінованій кардіотоксичності доксорубіцину і целекоксибу

І.Г. Дробнер^{1,2}, Ф.В. Гладких^{1,3}, В.О. Студент^{1,4}, Т.І. Лядова¹,
М.С. Матвєєнко¹, Т.В. Рубльова³

¹ Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна МОН України

² КНП «Хмельницький протипухлинний центр» Хмельницької обласної ради

³ ДУ «Інститут медичної радіології та онкології імені С.П. Григор'єва НАМН України», Харків

⁴ ТОВ «Медичний центр 3D Діагностика», Львів

Мета роботи – ехосонографічно оцінити структурно-функціональні зміни серця при комбінованій доксорубіцин- та целекоксиб-індукованій кардіоміопатії та визначити кардіопротекторну ефективність кондиційованого середовища мезенхімальних стовбурових клітин.

Матеріали і методи. Дослідження виконано на 28 щурах за змодельованою доксорубіцин- та целекоксиб-індукованою кардіоміопатією. Виконано ехокардіографічну оцінку морфометричних, об'ємних і функціональних показників лівого шлуночка. Кардіопротекторну дію кондиційованого середовища мезенхімальних стовбурових клітин порівнювали з ефектами карведилолу із застосуванням параметричної та непараметричної статистики.

Результати та обговорення. Комбінована дія доксорубіцину та целекоксибу призвела до вираженої дилатації лівого шлуночка: кінцеводіастолічний об'єм зростав на 27,7 % ($p=0,049$), кінцевосистолічний – на 194,5 % ($p<0,001$) порівняно з інтактними тваринами. Маса міокарда збільшувалася на 11,9 % ($p=0,002$), фракція вкорочення знижувалася на 51,3 %, фракція викиду – на 41,2 % ($p<0,001$). Карведилол зменшував кінцевосистолічний об'єм на 56,9 % та підвищував фракцію вкорочення на 90,7 % ($p<0,001$). Кондиційоване середовище мезенхімальних стовбурових клітин забезпечувало повнішу корекцію: знижувало кінцеводіастолічний об'єм на 22,1 % ($p=0,004$), кінцевосистолічний – на 60,1 % ($p<0,001$), нормалізувало кінцеводіастолічний діаметр та збільшувало систолічне потовщення міжшлуночкової перегородки на 109,5 % ($p=0,028$).

Висновки. Комбінована дія доксорубіцину і целекоксибу викликає тяжке дилатаційно-систолічне ремоделювання серця. Кондиційоване середовище мезенхімальних стовбурових клітин має потужний кардіопротекторний ефект, демонструючи тенденцію до більш вираженої нормалізації ехокардіографічних показників та відновлення скоротливої функції порівняно з карведилолом.

Ключові слова: доксорубіцин, целекоксиб, мезенхімальні стовбурові клітини, фракція викиду, ударний об'єм, хвилинний об'єм, ультразвук

Дробнер Ігор Гаррієвич, аспірант кафедри загальної хірургії, анестезіології та паліативної медицини медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна МОН України

ORCID ID: 0009-0003-4753-7366

E-mail: drobneri@gmail.com

Стаття надійшла: 18.12.2025

Прийнята після рецензування: 17.02.2026

Опублікована: 27.02.2026

© І.Г. Дробнер, Ф.В. Гладких, В.О. Студент, Т.І. Лядова, М.С. Матвєєнко, Т.В. Рубльова, 2026

Drobner Ihor Harriievych, PhD 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

ORCID ID: 0009-0003-4753-7366

E-mail: drobneri@gmail.com

Received: 18.12.2025

Accepted after review: 17.02.2026

Published: 27.02.2026

© I.H. Drobner, F.V. Hladkykh, V.O. Student, T.I. Liadova, M.S. Matvieienko, T.V. Rubleva, 2026

На сьогодні одним із найефективніших хіміотерапевтичних засобів, що використовуються для лікування гематологічних та солідних пухлин, залишається антрацикліновий протипухлинний антибіотик доксорубіцин (ДОКС). Проте, як відомо, він викликає дозозалежну кардіотоксичність, яка може призвести до незворотної серцевої недостатності через різні патогенні механізми, які до кінця не з'ясовані [1, 2].

Незважаючи на значний обсяг експериментальних і клінічних досліджень, патогенетичні механізми ДОКС-індукованого ураження міокарда остаточно не з'ясовані та, ймовірно, мають мультифакторний характер. У значній частини пацієнтів у процесі курсової терапії ДОКС відзначається поступове зниження систолічної функції лівого шлуночка (ЛШ), що проявляється зменшенням фракції вкорочення (ФВк) та фракції викиду (ФВ), визначених за допомогою М-режиму ехокардіографії, а в деяких випадках – розвитком загрозливої для життя застійної серцевої недостатності [3].

На сьогодні утворення активних форм кисню, порушення кальцієвого гомеостазу, дисфункція та ушкодження мітохондрій, а також активація апоптотичних шляхів розглядаються як ключові складники кардіотоксичної дії ДОКС [4, 5]. Такий комплекс патогенетичних змін створює передумови для пошуку кардіопротекторних стратегій, спрямованих на зменшення оксидативного стресу, стабілізацію внутрішньоклітинного кальцієвого обміну та збереження життєздатності кардіоміоцитів. У цьому контексті виражені цитопротекторні властивості продемонстрували мезенхімальні стовбурові клітини (МСК), що здатні реалізовувати кардіопротекторні ефекти завдяки паракринним механізмам і мультипотентним властивостям з формуванням клітин, які мають певні характеристики кардіоміоцитів [6], та розглядаються як перспективні терапевтичні підходи для покращення функціонального стану серця.

Одним із ключових патогенетичних ланцюгів, що поєднує онкологічні та серцево-судинні захворювання, є хронічне системне запалення, яке відіграє центральну роль як у канцерогенезі, так і в розвитку серцево-судинної патології. Виявлено, що персистентне запалення здатне не лише підтримувати ріст пухлин і прогресування атеросклерозу, а й визначати та посилювати процеси імуностаріння, сприяючи формуванню аномальних клонів клітин імунної системи кісткового мозку зі зміненою функціональною активністю. У цьому контексті поява клонального гемопоезу розглядається як спільний

фактор ризику серцево-судинних захворювань і гематологічних злоякісних новоутворень, що концептуально об'єднує атеросклероз і рак через запалення як рушійну патогенетичну силу [7].

Накопичення запальних клітин у вигляді клітинного інфільтрату, як правило, асоціюється з несприятливим прогнозом у пацієнтів з онкологічними захворюваннями, що відображає активну участь імунзапальних механізмів у прогресії пухлин. Водночас запальні біомаркери широко використовуються і в кардіології як інструменти діагностики, стратифікації ризику та прогнозування перебігу серцево-судинних захворювань [7]. Таким чином, запалення є універсальним патофізіологічним субстратом, що визначає взаємний вплив онкологічної та серцево-судинної патології.

У цьому контексті потенційна можливість застосування нестероїдних протизапальних засобів розглядається як перспективний, але водночас дискусійний напрям, що потребує подальших цілеспрямованих експериментальних і клінічних досліджень з огляду на баланс користі та ризиків у цієї категорії пацієнтів. Фактично проблеми безпечності, пов'язані з підвищеним ризиком інфаркту міокарда, призвели до того, що всі селективні інгібітори циклооксигенази-2 (ЦОГ-2), за винятком целекоксибу (ЦКС), були вилучені з ринку Управлінням з контролю за продуктами харчування та лікарськими засобами США (FDA) ще у 2004–2005 роках [8]. Проте ЦКС усе ще доступний на ринку, оскільки FDA визначило, що його переваги переважають будь-які можливі ризики.

Водночас наявні експериментальні та клінічні дані свідчать, що в реальній клінічній практиці пацієнти з онкологічними захворюваннями часто піддаються одночасному або послідовному впливу кількох потенційно кардіотоксичних фармакологічних агентів, що може зумовлювати адитивний або синергічний негативний вплив на міокард. У цьому контексті особливої уваги потребує поєднання ДОКС та ЦКС, оскільки обидва препарати впливають на ключові патогенетичні ланки серцево-судинної дисфункції, зокрема запалення, оксидативний стрес, ендотеліальну функцію та внутрішньоклітинні сигнальні шляхи виживання кардіоміоцитів [8]. За відсутності системного аналізу їхньої сумісної дії існує ризик недооцінки кумулятивного кардіотоксичного ефекту, який може не бути очевидним при ізольованій оцінці кожного препарату окремо. Крім того, селективна інгібіція ЦОГ-2 ЦКС, що реалізується на тлі ДОКС-індукованого ушкодження міокарда, потенційно

здатна модифікувати процес ремоделювання ЛШ, впливати на регуляцію запальної відповіді та змінювати чутливість серцевої тканини до ушкоджувальних стимулів.

За таких умов раннє виявлення субклінічних порушень систолічної функції та ремоделювання міокарда набуває принципового значення, оскільки саме на доклінічному етапі можна запобігти прогресуванню незворотних змін. Це обґрунтовує доцільність застосування сучасних ультразвукових методів оцінки функціонального стану серця для комплексного аналізу поєднаної кардіотоксичності ДОКС і целекоксибу та формує логічне підґрунтя для визначення мети цього дослідження.

Ехокардіографія посідає провідне місце в рутинній оцінці та діагностиці серцево-судинних захворювань і є безпечним, неіонізуючим методом візуалізації. ФВ ЛШ традиційно використовується як основний показник систолічної функції, має добре визначену прогностичну та терапевтичну цінність, однак у низці клінічних і експериментальних ситуацій її чутливість може бути недостатньою для виявлення ранніх субклінічних змін [2]. Через це додаткові параметри скоротливості міокарда можуть надавати суттєво важливу інформацію.

Мета роботи – ехосонографічно оцінити структурно-функціональні зміни серця в щурів при комбінованій доксорубіцин- та целекоксиб-індукованій кардіоміопатії та визначити кардіопротекторну ефективність кондиційованого середовища мезенхімальних стовбурових клітин людини.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

У роботі використано пуповинні МСК відповідно до етичних вимог та положень, визначених Гельсінською декларацією Всесвітньої медичної

асоціації (WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects). Пуповинні МСК були попередньо верифіковані як прикріплені, негемопоетичні клітини з характерними морфологічними ознаками та притаманною їм здатністю до спрямованого мультилінійного диференціювання, що є фундаментальною властивістю цього типу стромальних клітин. Їх ідентифікацію підтверджували за допомогою профілю експресії специфічних поверхневих маркерів: позитивної експресії CD90, CD105 та CD73 та відсутності експресії CD14, CD34 і CD45, що свідчить про негемопоетичну природу клітин і відповідає консенсусним критеріям міжнародних дослідницьких спільнот. Верифікацію фенотипу проводили методом імуноцитохімічного аналізу, який дає змогу певною мірою оцінити однорідність популяції та мінімізувати ризик залучення сторонніх клітинних субпопуляцій, здатних впливати на результати експериментів або зумовлювати варіабельність даних [6, 9].

Кондиційоване середовище мезенхімальних стовбурових клітин (КС-МСК) отримували шляхом культивування пуповинних МСК у стандартних умовах газового інкубатора (37 °C, 5 % CO₂). Такий температурний та газовий режим забезпечує оптимальне підтримання фізіологічної активності клітинної культури та сприяє стабільному синтезу секреторних факторів, які є ключовими біологічно активними компонентами КС-МСК. Для підтримання життєздатності та зниження ризику введення сторонніх білкових домішок застосовували безсироваткову поживну суміш DMEM/F12 (Dulbecco's Modified Eagle Medium/Nutrient Mixture F-12). Використання безсироваткового середовища обґрунтоване необхідністю стандартизації експериментальних умов і мінімізації впливу зовнішніх джерел варіабельності,



Рисунок. Схема отримання кондиційованого середовища (КС) мезенхімальних стовбурових клітин (МСК) [10].

Таблиця 1

Розподіл експериментальних тварин за групами та умовами моделювання і лікування щурів з доксорубіцин- та целекоксиб-індукованою кардіоміопатією (N=28)

Група	n	Умови експерименту
I	7	Інтактні щури, яким щоденно впродовж 28 днів в/шл вводили дистильовану воду, а на 1, 7, 14, 21-й та 28-й дні в/м вводили 0,9 % розчин NaCl у дозі 1,0 мл/кг [13]
II	7	Щури зі змодельованою ДОКС/ЦКС-КМП без лікування (контрольна група), яким на 1, 7, 14, 21-й та 28-й дні в/м вводили 0,9 % розчин NaCl у дозі 1,0 мл/кг [13]
III	7	Щури зі змодельованою ДОКС/ЦКС-КМП, яким на 1, 7, 14, 21-й та 28-й дні експерименту в/шл вводили референс-препарат карведилол у дозі 30 мг/кг [14]
IV	7	Щури зі змодельованою ДОКС/ЦКС-КМП, яким на 1, 7, 14, 21-й та 28-й дні експерименту в/м вводили КС-МСК у дозі 0,6 мл/кг [15]

в/шл – внутрішньошлунково; в/м – внутрішньом'язово; ДОКС/ЦКС-КМП – доксорубіцин- та целекоксиб-індукована кардіоміопатія; КС-МСК – кондиційоване середовище мезенхімальних стовбурових клітин.

оскільки сироватка містить численні неконтрольовані фактори росту.

Збір культурального середовища проводили на етапі стаціонарного росту після третього пасажу (рисунок), коли клітинна культура досягла суцільного шару. Саме цей етап вважають оптимальним для отримання КС-МСК, оскільки він характеризується стабільною секреторною активністю та зниженням ймовірності стрес-індукованих змін у профілі виділених клітинами біомолекул. Формування суцільного шару візуалізували за допомогою інвертованого мікроскопа, що дозволяло контролювати рівномірність росту клітин та виключати наявність ділянок апоптичної деградації чи надмірної щільності культури, які могли б впливати на якісний та кількісний склад одержаного КС-МСК [6, 9].

Отриманий культуральний супернатант очищали методом ультрафільтрації за допомогою системи Vivaflow-200 (Sartorius) із використанням мембран Millipore (Німеччина). Така методика забезпечує видалення макромолекулярних домішок, потенційних продуктів деградації клітин та низькомолекулярних метаболітів, що дає змогу отримати більш стандартизований та репрезентативний препарат КС-МСК. Крім того, ультрафільтрація знижує ймовірність впливу технічних домішок на подальші експериментальні процедури, сприяє підвищенню відтворюваності і дозволяє використовувати очищений продукт у дослідженнях, які потребують високого ступеня біологічної чистоти.

Подальше очищене середовище розподіляли у стерильні мікропробірки, після чого їх заморожували для забезпечення стабільності біоактивних компонентів та запобігання їх деградації при тривалому зберіганні. Зберігали їх за температури

-20°C до моменту використання, що відповідає прийнятним підходам щодо короткострокової консервації кондиційованих середовищ і мінімізує втрати функціональної активності складу. Усі описані етапи підготовки біологічного матеріалу проведено відповідно до рекомендацій та методологічних вказівок [6, 9]. КС-МСК стандартизували за рівнем галектину-1, який у готовому препараті становив 6,0 пг/мл.

Хронічну поєднану кардіотоксичність ДОКС та ЦКС вивчали на моделі комбінованої доксорубіцин- та целекоксиб-індукованої кардіоміопатії (ДОКС/ЦКС-КМП) у щурів, яку моделювали шляхом внутрішньошлункового введення ЦКС (Целебрекс, «Р-Фарм Джермані ГмбХ», Німеччина) у дозі 100 мг/кг маси тіла 1 раз на день протягом 28 днів [11] нарізно з ДОКС (Доксорубіцин Ебеве, «ЕБЕВЕ Фарма Гес.м.б.Х. Нфг. КГ», Австрія), який вводили у дозі 5 мг/кг маси тіла 1 раз на тиждень протягом 4 тиж [12] з кумулятивною дозою 20 мг/кг.

КС-МСК вводили внутрішньом'язово у лікувально-профілактичному режимі 1 раз на день на 1, 7, 14, 21-й та 28-й дні (усього 5 введень). Дослідження проведено на 28 статевозрілих щурах-самцях (200–220 г), рандомізованих на 4 групи (табл. 1) по 7 особин.

Референс-препаратом обрано неселективний (β - та α_1 -) адреноблокатор карведилол (Карведилол-Зентіва, «Зентіва», Чеська Республіка), що належить до базових засобів у кардіологічних протоколах лікування серцевої недостатності, має виражені антиоксидантні та мембраностабілізуючі властивості [14, 16, 17]. Карведилол (КРВ) вводили внутрішньошлунково у дозі 30 мг/кг на 1, 7, 14, 21-й та 28-й дні експерименту за 60 хв до ЦКС [14, 16, 17]. КРВ та ЦКС вводили у вигляді водно-полісорбат-

ної суспензії на Tween-80, оскільки обидва препарати не є водорозчинними [18].

Ехокардіографічне дослідження виконували на 35-ту добу експерименту із застосуванням ультразвукового ехотомоскопа «Сономед 500» («Полі-Спектр», Україна), працюючи у В- та М-режимах і використовуючи лінійний датчик 7,5L38 з робочою частотою 7,5 МГц. Додатково фіксували частоту серцевих скорочень за 1 хв. Під час процедури тварини утримували під інгаляційною анестезією. Сканування здійснювали з парастернального доступу вздовж довгої осі серця, у площині, перпендикулярній до грудної стінки. У М-режимі проводили морфометричну оцінку структур серцевих порожнин, визначаючи такі параметри [19, 20]: кінцеводіастолічний діаметр (КДД) ЛШ, мм; кінцевосистолічний діаметр (КСД) ЛШ, мм; товщина міжшлуночкової перегородки у фазу діастолі (ТМПД), мм; товщина міжшлуночкової перегородки у фазу систолі (ТМПС), мм; товщина задньої стінки ЛШ під час діастолі (ТЗСД), мм; товщина задньої стінки ЛШ під час систолі (ТЗСС), мм.

Після вимірювання зазначених параметрів анатомічних структур в автоматичному режимі проведено розрахунок морфометричних та функціональних характеристик серця: кінцеводіастолічний об'єм (КДО); кінцевосистолічний об'єм (КСО); ударний об'єм (УО); хвилинний об'єм (ХО); відносна товщина стінки ЛШ (ВТС); маса міокарда ЛШ (ММ) за R.V. Devereux [21]. Також розраховували показники скоротливої функції міокарда ЛШ: систолічне потовщення міжшлуночкової перегородки (СПМШП) у %; систолічне потовщення задньої стінки ЛШ (СПЗСШ) у %; фракція вкорочення (ФВк); фракція викиду (ФВ) [6].

Експериментальні дослідження проведені відповідно до загальних етичних принципів експериментів на тваринах, ухвалених Першим національним конгресом України з біоетики (Київ, 2001); Директиви 2010/63/EU Європейського Парламенту і Ради Європейського Союзу «Про захист тварин, що використовуються з науковою метою» (Брюссель, 2010); Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей (Страсбург, 1986) та ін.

Статистичне опрацювання результатів здійснювали у програмі Microsoft Excel 2010. Тип розподілу даних у вибірках визначали за критерієм Шапіро – Вілка, а однорідність дисперсій – за критерієм Левена. Подальший аналіз відмінностей між групами проводили із застосуванням параметрич-

них або непараметричних методів залежно від характеру розподілу. За нормального розподілу незалежних величин міжгрупові відмінності оцінювали за t-критерієм Стьюдента; при відхиленні від нормальності – за U-критерієм Манна – Вітні. Рівні значущості визначали при $p < 0,05$; $p < 0,01$; $p < 0,005$ і $p < 0,001$. Показники з нормальним розподілом подано як $M \pm m$ (або M з 95 % довірчим інтервалом, ДІ). При ненормальному розподілі дані наведено у формі медіани та квантилів: $Me [LQ; UQ]$ [22].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

За результатами ехосонографічного дослідження на 35-й день експерименту визначили структурно-морфометричні зміни ЛШ під впливом ДОКС/ЦКС-КМП та оцінили можливості їх корекції за допомогою КС-МСК і КРВ (табл. 2).

Контрольна група щурів із ДОКС/ЦКС-КМП характеризувалася тенденцією до дилатації порожнини ЛШ: КДД підвищувався до $(6,50 \pm 0,13)$ мм (95 % ДІ 6,3–6,8), що на 8,3 % більше за показник інтактних тварин $((6,00 \pm 0,24)$ мм; 95 % ДІ 5,5–6,5), хоча ця різниця не досягала статистичної значущості ($p = 0,1$). При застосуванні КРВ діаметр зменшувався до $(6,2 \pm 0,11)$ мм (95 % ДІ 6,0–6,4), що відповідало зниженню на 4,4 % відносно контролю ($p = 0,1$). Більш помітний ефект виявлено у групі КС-МСК: КДД дорівнював $(6,00 \pm 0,11)$ мм (95 % ДІ 5,8–6,3), що значущо нижче контролю ($p = 0,016$; 7,2 %) та практично ідентично інтактним значенням. Порівняння показників між групами КС-МСК і КРВ не виявило значущих розбіжностей ($p = 0,3$), проте саме при застосуванні КС-МСК спостерігали відновлення параметра до рівня, максимально близького до фізіологічного.

Більш виражені зміни спостерігалися для КСД, що свідчить про істотні порушення скоротливості ЛШ при ДОКС/ЦКС-КМП. У контролі цей показник зростав до $(5,3 \pm 0,1)$ мм (95 % ДІ 5,1–5,5), що на 44,1 % перевищувало значення інтактних тварин $((3,7 \pm 0,1)$ мм; 95 % ДІ 3,5–3,8) при високій значущості ($p < 0,001$). На тлі терапії КРВ КСД зменшувався до $(4,00 \pm 0,05)$ мм (95 % ДІ 3,9–4,1), що було нижче на 24,4 % порівняно з контролем ($p < 0,001$). Ще кращий ефект спостерігали при КС-МСК, де КСД становив $(3,80 \pm 0,18)$ мм (95 % ДІ 3,5–4,2), що на 27,1 % нижче контрольних значень ($p < 0,001$). При цьому різниця показників у групах КС-МСК і КРВ не досягала значущості ($p = 0,5$), але абсолют-

Таблиця 2

Вплив кондиційованого середовища мезенхімальних стовбурових клітин та карведилолу на морфометричні параметри лівого шлуночка серця щурів з доксорубіцин- та целекоксиб-індукованою кардіоміопатією на 35-й день експерименту ($M \pm m$ (95 % ДІ) або Me [LQ; UQ], $n=28$)

Показник	Умови експерименту			
	Інтактні щури ($n=7$)	Контроль (ДОКС/ЦКС-КМП) ($n=7$)	ДОКС/ЦКС-КМП + КРВ ($n=7$)	ДОКС/ЦКС-КМП + КС-МСК ($n=7$)
	1	2	3	4
КДД, мм	6,00±0,24 (95 % ДІ 5,5–6,5)	6,50±0,13 (95 % ДІ 6,3–6,8) $p_1=0,1$ [8,3 %]	6,20±0,11 (95 % ДІ 6,0–6,4) $p_2=0,1$ [4,4 %]	6,00±0,11 (95 % ДІ 5,8–6,3) $p_2=0,016$ [7,2 %] $p_3=0,3$ [3,0 %]
КСД, мм	3,70±0,10 (95 % ДІ 3,5–3,8)	5,3±0,10 (95 % ДІ 5,1–5,5) $p_1<0,001$ [44,1 %]	4,00±0,05 (95 % ДІ 3,9–4,1) $p_2<0,001$ [24,4 %]	3,80±0,18 (95 % ДІ 3,5–4,2) $p_2<0,001$ [27,1 %] $p_3=0,5$ [3,6 %]
ВТС	0,33 [0,32; 0,34]	0,34 [0,32; 0,37] $p_2=0,4$ [3,1 %]	0,33 [0,29; 0,35] $p_2=0,2$ [3,0 %]	0,33 [0,30; 0,36] $p_2=0,3$ [4,6 %] $p_3=0,4$ [1,6 %]
ММ, г	0,81±0,02 (95 % ДІ 0,77–0,85)	0,91±0 (95 % ДІ 0,89–0,93) $p_1=0,002$ [11,9 %]	0,83±0,01 (95 % ДІ 0,81–0,86) $p_2<0,001$ [8,4 %]	0,80±0,01 (95 % ДІ 0,78–0,82) $p_2=0,002$ [11,5 %] $p_3=0,1$ [3,3 %]

p – рівень статистичної значущості розбіжності показників; [%] – значення розбіжностей показників у відсотках; індекси 1, 2, 3 позначають групу, з показниками якої порівнюють. ДОКС/ЦКС-КМП – доксорубіцин- та целекоксиб-індукована кардіоміопатія; КРВ – карведилол; КС-МСК – кондиційоване середовище мезенхімальних стовбурових клітин; КДД – кінцеводіастолічний діаметр лівого шлуночка; КСД – кінцевосистолічний діаметр лівого шлуночка; ВТС – відносна товщина стінки лівого шлуночка; ММ – маса міокарда лівого шлуночка за R.V. Devereux.

ний показник у групі КС-МСК був найбільш наближеним до рівня інтактних щурів, що свідчить про глибшу нормалізацію параметра.

Аналіз ВТС не виявив значних коливань між групами. У контролі вона дорівнювала 0,34 [0,32; 0,37], що лише на 3,1 % перевищувало інтактні 0,33 [0,32; 0,34] без статистичної різниці ($p=0,4$). Під впливом КРВ та КС-МСК показники становили відповідно 0,33 [0,29; 0,35] і 0,33 [0,30; 0,36], з коливаннями у межах 3,0–4,6 % відносно контролю при $p>0,2$. Це підтверджує відсутність значних змін товщини стінки ЛШ на цьому етапі експерименту та вказує, що головним проявом токсичності залишалася порожнинна дилатація і збільшення КСД.

Особливу увагу привертає оцінка ММ. У контрольній групі спостерігалось її статистично значуще зростання до (0,91±0) г (95 % ДІ 0,89–0,93), що на 11,9 % більше за ММ в інтактній групі – (0,81±0,02) г (95 % ДІ 0,77–0,85) при $p=0,002$. На тлі лікування КРВ маса знижувалася до (0,83±0,01) г (95 % ДІ 0,81–0,86), що відповідало зменшенню на 8,4 % відносно контролю ($p<0,001$). КС-МСК забез-

печував ще більш виражений ефект – (0,80±0,01) г (95 % ДІ 0,78–0,82), тобто на 11,5 % нижче за контрольні значення при $p=0,002$. Хоча різниця ММ між групами КС-МСК і КРВ не була статистично значущою ($p=0,1$), абсолютні дані свідчать про тенденцію до більшої її нормалізації саме під впливом КС-МСК.

Таким чином, отримані результати підтверджують, що ДОКС/ЦКС-КМП супроводжується вираженою патологічною дилатацією ЛШ, зростанням КСД та підвищенням ММ, що є типовими ехосонаграфічними ознаками ремоделювання та розвитку систолічної дисфункції. Фармакологічна корекція з використанням КРВ частково зменшує прояви цих змін, але застосування КС-МСК забезпечує глибшу нормалізацію КДД, КСД та ММ, наближаючи їхні величини до рівня інтактних тварин. Відсутність істотної динаміки ВТС узгоджується з тим, що у цій моделі провідними є порожнинні, а не стінкові механізми ремоделювання. Сукупність наведених даних дозволяє стверджувати, що КС-МСК має суттєвий потенціал у попередженні патологічної перебудови серця

Таблиця 3

Вплив кондиційованого середовища мезенхімальних стовбурових клітин та карведилолу на розміри стінок лівого шлуночка серця в щурів з доксорубіцин- та целекоксиб-індукованою кардіоміопатією на 35-й день експерименту ($M \pm m$ (95 % ДІ) або Me [LQ; UQ], $n=28$)

Показник	Умови експерименту			
	Інтактні щури ($n=7$)	Контроль (ДОКС/ЦКС-КМП) ($n=7$)	ДОКС/ЦКС-КМП + КРВ ($n=7$)	ДОКС/ЦКС-КМП + КС-МСК ($n=7$)
	1	2	3	4
ТМПД, мм	0,70±0,06 (95 % ДІ 0,6–0,8)	1,00±0,04 (95 % ДІ 0,9–1,1) $p_1=0,003$ [40,0 %]	0,80±0,04 (95 % ДІ 0,7–0,9) $p_2=0,007$ [20,0 %]	0,70±0,04 (95 % ДІ 0,6–0,8) $p_2=0,003$ [28,6 %] $p_3=0,2$ [10,7 %]
ТМПС, мм	1,10±0,06 (95 % ДІ 1,1–1,2)	1,30±0,07 (95 % ДІ 1,2–1,5) $p_1=0,04$ [19,2 %]	1,10±0,04 (95 % ДІ 1,0–1,2) $p_2=0,018$ [17,2 %]	1,10±0,04 (95 % ДІ 1,0–1,2) $p_2=0,02$ [16,1 %] $p_3=0,8$ [1,3 %]
ТЗСД, мм	1,00±0,05 (95 % ДІ 0,9–1,1)	1,10±0,05 (95 % ДІ 1,0–1,2) $p_1=0,2$ [9,7 %]	1,00±0,04 (95 % ДІ 0,9–1,1) $p_2=0,1$ [11,4 %]	1,00±0,06 (95 % ДІ 0,9–1,1) $p_2=0,1$ [12,7 %] $p_3=0,8$ [1,4 %]
ТЗСС, мм	1,40±0,06 (95 % ДІ 1,3–1,5)	1,70±0,07 (95 % ДІ 1,6–1,9) $p_1=0,002$ [25,8 %]	1,40±0,10 (95 % ДІ 1,2–1,6) $p_2=0,009$ [21,3 %]	1,40±0,08 (95 % ДІ 1,3–1,6) $p_2=0,002$ [18,9 %] $p_3=0,7$ [3,1 %]

p – рівень статистичної значущості розбіжності показників; [%] – значення розбіжностей показників у відсотках; індекси 1, 2, 3 позначають групу, з показниками якої порівнюють. ДОКС/ЦКС-КМП – доксорубіцин- та целекоксиб-індукована кардіоміопатія; КРВ – карведилол; КС-МСК – кондиційоване середовище мезенхімальних стовбурових клітин; ТМПД – товщина міжшлуночкової перегородки в діастолу; ТМПС – товщина міжшлуночкової перегородки в систолу; ТЗСД – товщина задньої стінки лівого шлуночка в діастолу; ТЗСС – товщина задньої стінки лівого шлуночка в систолу.

при ДОКС/ЦКС-КМП та сприяє більш повному відновленню морфометричних параметрів ЛШ порівняно з КРВ.

Аналіз ехосонографічних параметрів, що характеризують товщину стінок ЛШ, у щурів із ДОКС/ЦКС-КМП на 35-й день експерименту показав наявність суттєвих морфологічних змін, які вдалося частково або повністю скоригувати за допомогою КС-МСК та КРВ (табл. 3). Найбільш виражені відмінності спостерігалися щодо ТМПД та ТЗСС, тоді як зміни ТЗСД виявилися мінімальними і статистично незначущими.

У контрольній групі з ДОКС/ЦКС-КМП зафіксовано статистично значуще потовщення міжшлуночкової перегородки у діастолу: ТМПД підвищилася до (1,00±0,04) мм (95 % ДІ 0,9–1,1), що на 40,0 % перевищувало інтактні значення (0,70±0,06) мм (95 % ДІ 0,6–0,8; $p=0,003$). Застосування КРВ призводило до зменшення ТМПД до (0,80±0,04) мм (95 % ДІ 0,7–0,9), що було статистично значущо нижче за контрольні показники ($p=0,007$; 20,0 %), але все ще вище за рівень інтактних тварин. У групі

КС-МСК ТМПД знижувалася до (0,70±0,04) мм (95 % ДІ 0,6–0,8), що відповідало зменшенню на 28,6 % відносно контролю при високій значущості ($p=0,003$) і повному наближенню до інтактних значень. Водночас порівняння між групами КС-МСК та КРВ не показало статистично значущої різниці ($p=0,2$), хоча абсолютні дані свідчать про перевагу застосування КС-МСК.

У фазу систоли аналогічні зміни спостерігалися для ТМПС. У контрольній групі цей показник сягав (1,30±0,07) мм (95 % ДІ 1,2–1,5), що було на 19,2 % вище за інтактні значення – (1,10±0,06) мм (95 % ДІ 1,1–1,2; $p=0,04$). Під впливом КРВ ТМПС зменшувалася до (1,10±0,04) мм (95 % ДІ 1,0–1,2), що відображало зниження на 17,2 % порівняно з контролем ($p=0,018$). КС-МСК забезпечувало практично аналогічний ефект – (1,10±0,04) мм (95 % ДІ 1,0–1,2), зменшення становило 16,1 % при $p=0,02$. Різниця між групами КС-МСК і КРВ була несуттєвою ($p=0,8$), що свідчить про приблизно однаковий потенціал обох втручань у корекції показника ТМПС.

Таблиця 4

Вплив кондиційованого середовища мезенхімальних стовбурових клітин та карведилолу на об'ємні показники серця в щурів з доксорубіцин- та целекоксиб-індукованою кардіоміопатією на 35-й день експерименту ($M \pm m$ (95 % ДІ) або Me [LQ; UQ], $n=28$)

Показник	Умови експерименту			
	Інтактні щури ($n=7$)	Контроль (ДОКС/ЦКС-КМП) ($n=7$)	ДОКС/ЦКС-КМП + КРВ ($n=7$)	ДОКС/ЦКС-КМП + КС-МСК ($n=7$)
	1	2	3	4
КДО, мл	0,52±0,06 (95 % ДІ 0,41–0,63)	0,66±0,03 (95 % ДІ 0,60–0,73) $p_1=0,049$ [27,7 %]	0,56±0,03 (95 % ДІ 0,51–0,62) $p_2=0,04$ [15,2 %]	0,52±0,03 (95 % ДІ 0,47–0,57) $p_2=0,004$ [22,1 %] $p_3=0,3$ [8,1 %]
КСО, мл	0,13±0,01 (95 % ДІ 0,11–0,14)	0,37±0,03 (95 % ДІ 0,31–0,43) $p_1<0,001$ [194,5 %]	0,16±0,01 (95 % ДІ 0,15–0,17) $p_2<0,001$ [56,9 %]	0,15±0,02 (95 % ДІ 0,11–0,18) $p_2<0,001$ [60,1 %] $p_3=0,5$ [7,2 %]
УО, мл	0,39±0,06 (95 % ДІ 0,28–0,51)	0,29±0,04 (95 % ДІ 0,21–0,38) $p_1=0,2$ [25,3 %]	0,40±0,03 (95 % ДІ 0,34–0,46) $p_2=0,06$ [37,1 %]	0,37±0,04 (95 % ДІ 0,30–0,44) $p_2=0,2$ [25,4 %] $p_3=0,48$ [8,5 %]
ХО, мл/хв	157 [111; 188]	129 [83; 145] $p_1=0,1$ [17,7 %]	127 [123; 183] $p_2=0,2$ [1,3 %]	136 [123; 141] $p_2=0,1$ [5,8 %] $p_3=0,4$ [7,2 %]

p – рівень статистичної значущості розбіжності показників; [%] – значення розбіжностей показників у відсотках; індекси 1, 2, 3 позначають групу, з показниками якої порівнюють. ДОКС/ЦКС-КМП – доксорубіцин- та целекоксиб-індукована кардіоміопатія; КРВ – карведилол; КС-МСК – кондиційоване середовище мезенхімальних стовбурових клітин; КДО – кінцеводіастолічний об'єм; КСО – кінцевосистоличний об'єм; УО – ударний об'єм; ХО – хвилинний об'єм.

Щодо ТЗСД, то в щурів з ДОКС/ЦКС-КМП відзначалося невелике підвищення до (1,10±0,05) мм (95 % ДІ 1,0–1,2) проти інтактних (1,00±0,05) мм (95 % ДІ 0,9–1,1), однак ця різниця виявилася статистично незначущою ($p=0,2$). Терапія КРВ та КС-МСК призводила до часткової нормалізації (відповідно (1,00±0,04) і (1,0±0,06) мм), але зміни відносно контролю не досягли статистичної значущості ($p=0,1$ для обох порівнянь). Таким чином, ТЗСД залишалася найбільш стабільним показником, що не зазнавав суттєвих змін під впливом токсичності та корекції.

Водночас у систолу задня стінка ЛШ значно потовщувалася: у контролі ТЗСС дорівнювала (1,70±0,07) мм (95 % ДІ 1,6–1,9), що на 25,8 % перевищувало інтактні значення – (1,40±0,06) мм (95 % ДІ 1,3–1,5) – при високій значущості ($p=0,002$). Під дією КРВ показник знижувався до (1,4±0,1) мм (95 % ДІ 1,2–1,6), зменшення становило 21,3 % відносно контролю ($p=0,009$). Подібна тенденція спостерігалася і у групі КС-МСК – (1,40±0,08) мм (95 % ДІ 1,3–1,6), що відповідає зниженню на 18,9 % відносно контролю при $p=0,002$. Розбіжності між

групами КС-МСК і КРВ були статистично незначущими ($p=0,7$), що вказує на приблизно однакову здатність обох засобів до нормалізації ТЗСС.

Таким чином, у щурів з ДОКС/ЦКС-КМП розвивається комплексне ремоделювання стінок ЛШ, що проявляється статистично значущим потовщенням міжшлуночкової перегородки в діастолу та систолу, а також задньої стінки у фазу скорочення. Використання КРВ і КС-МСК сприяє статистично значущому зниженню ТМПД, ТМПС та ТЗСС, тоді як показник ТЗСД залишається малочутливим до терапевтичних втручань. Серед отриманих результатів найбільш виражений ефект КС-МСК спостерігався для ТМПД, де досягалася практично повна нормалізація до рівня інтактних тварин. Загалом обидва втручання демонструють порівнянну ефективність у зменшенні патологічного потовщення стінок ЛШ, проте КС-МСК має певні переваги щодо глибини відновлення діастолічних параметрів.

Оцінка об'ємних параметрів серця у щурів із ДОКС/ЦКС-КМП на 35-й день експерименту показала суттєві порушення насосної функції ЛШ, які

проявлялися зростанням кінцевих об'ємів і зниженням ефективності систолічного викиду (табл. 4).

У контрольній групі спостерігалось статистично значуще збільшення КДО до $(0,66 \pm 0,03)$ мл (95 % ДІ 0,60–0,73), що перевищувало інтактні показники – $(0,52 \pm 0,06)$ мл (95 % ДІ 0,41–0,63) – на 27,7 % ($p=0,049$). Це свідчить про розвиток дилатації ЛШ під впливом поєднаної кардіотоксичності. Терапія КРВ зменшувала КДО до $(0,56 \pm 0,03)$ мл (95 % ДІ 0,51–0,62), що відповідало зниженню на 15,2 % відносно контролю ($p=0,04$). Ще більш виражений ефект відзначено у групі КС-МСК, де КДО становив $(0,52 \pm 0,03)$ мл (95 % ДІ 0,47–0,57), тобто знижувався на 22,1 % при високій статистичній значущості ($p=0,004$) і досягав інтактних значень. При цьому різниця між групами КРВ та КС-МСК була статистично незначущою ($p=0,3$), проте абсолютні величини вказують на перевагу КС-МСК у нормалізації діастолічних об'ємів.

Ще більш виражені патологічні зміни зафіксовано щодо КСО. У контролі його величина сягала $(0,37 \pm 0,03)$ мл (95 % ДІ 0,31–0,43), що на 194,5 % перевищувало інтактні значення – $(0,13 \pm 0,01)$ мл (95 % ДІ 0,11–0,14) при $p < 0,001$. Після введення КРВ КСО знижувався до $(0,16 \pm 0,01)$ мл (95 % ДІ 0,15–0,17), зменшення становило 56,9 % відносно контролю ($p < 0,001$). КС-МСК забезпечувало подібний ефект – $(0,15 \pm 0,02)$ мл (95 % ДІ 0,11–0,18), що було нижче на 60,1 % порівняно з контролем ($p < 0,001$). Різниця між групами КС-МСК та КРВ не була статистично значущою ($p=0,5$), проте абсолютний рівень у групі КС-МСК був найближчим до інтактних значень, що свідчить про глибшу корекцію.

УО у щурів із ДОКС/ЦКС-КМП мав тенденцію до зниження – $(0,29 \pm 0,04)$ мл (95 % ДІ 0,21–0,38) проти $(0,39 \pm 0,06)$ мл (95 % ДІ 0,28–0,51) в інтактних, однак ця різниця не досягла статистичної значущості ($p=0,2$). Лікування КРВ сприяло підвищенню УО до $(0,40 \pm 0,03)$ мл (95 % ДІ 0,34–0,46), що відповідало приросту на 37,1 % порівняно з контролем, проте з $p=0,06$, тобто на рівні тенденції. У групі КС-МСК цей показник дорівнював $(0,37 \pm 0,04)$ мл (95 % ДІ 0,30–0,44), тобто був більшим на 25,4 % ($p=0,2$) порівняно з контролем. Відсутність статистично значущих змін УО вказує на обмеженість оцінки цього параметра як чутливого маркера, однак загальна динаміка свідчить про спрямованість корекції в бік нормалізації.

ХО також зазнавав коливань, проте без статистично значущих змін. У контрольній групі він знижувався до 129 [83; 145] мл/хв проти 157 [111; 188]

мл/хв в інтактних ($p=0,1$). На тлі КРВ показник становив 127 [123; 183] мл/хв, що практично не відрізнялося від контролю ($p=0,2$). У групі КС-МСК ХО був дещо вищим – 136 [123; 141] мл/хв, що відповідало зростанню на 5,8 % порівняно з контролем ($p=0,1$). Попри відсутність статистичної значущості, тенденція до відновлення насосної функції серця була вираженою саме за умов застосування КС-МСК (див. табл. 4).

Таким чином, у щурів із ДОКС/ЦКС-КМП формується патологічний фенотип, що характеризується дилатацією ЛШ (зростання КДО), значним збільшенням КСО та зниженням насосної функції. Використання КРВ і КС-МСК сприяє статистично значущому зменшенню кінцевих об'ємів, при цьому ефект КС-МСК є більш вираженим і досягає практично повної нормалізації КДО та наближення КСО до інтактних значень. Хоча зміни УО та ХО не завжди супроводжувалися статистичною значущістю, загальна спрямованість їх динаміки вказує на позитивний вплив обох втручань, з певними перевагами КС-МСК. Узагальнено можна стверджувати, що КС-МСК демонструє здатність до глибшої модифікації об'ємних параметрів ЛШ порівняно з КРВ, що створює підґрунтя для його розгляду як перспективного засобу відновлення скоротливої функції серця при комбінованій кардіотоксичності.

Аналіз функціональних параметрів ЛШ показав, що на 35-й день експерименту в щурів з ДОКС/ЦКС-КМП формується виражена систолічна дисфункція, яка проявляється статистично значущим зниженням скоротливості міокарда (табл. 5). У контрольній групі з комбінованою кардіотоксичністю СПМШП зменшувався до 27,3 [20,2; 48,2], що було на 45,5 % нижче за значення інтактних щурів 50,0 [41,0; 56,3] ($p=0,048$). Це підтверджує зниження скоротливої активності міжшлуночкової перегородки при поєднаній дії ДОКС і ЦКС.

Призначення КРВ частково компенсувало ці зміни – СПМШП становив 33,3 [23,6; 52,4], що відповідало зростанню на 22,2 % відносно контролю, хоча без досягнення статистичної значущості ($p=0,3$). Натомість застосування КС-МСК призвело до суттєво більш вираженого ефекту: показник зростав до 57,1 [42,9; 72,9], що було на 109,5 % вище за контрольні значення при статистично значущій різниці ($p=0,028$). При цьому міжгрупове порівняння КС-МСК і КРВ показало тенденцію на користь першого ($p=0,055$), що свідчить про перевагу у відновленні скоротливості міжшлуночкової перегородки.

Таблиця 5

Вплив кондиційованого середовища мезенхімальних стовбурових клітин та карведилолу на показники скоротливої функції міокарда лівого шлуночка в щурів з доксорубіцин- та целексоксиб-індукованою кардіоміопатією на 35-й день експерименту ($M \pm m$ (95 % ДІ) або Me [LQ; UQ], $n=28$)

Показник	Умови експерименту			
	Інтактні щури ($n=7$)	Контроль (ДОКС/ЦКС-КМП) ($n=7$)	ДОКС/ЦКС-КМП + КРВ ($n=7$)	ДОКС/ЦКС-КМП + КС-МСК ($n=7$)
	1	2	3	4
СПМШП, %	50,0 [41,0; 56,3]	27,3 [20,2; 48,2] $p_1=0,048$ [45,5 %]	33,3 [23,6; 52,4] $p_2=0,3$ [22,2 %]	57,1 [42,9; 72,9] $p_2=0,028$ [109,5 %] $p_3=0,055$ [71,4 %]
СПЗСШ, %	27,3 [21,6; 51,5]	50,0 [39,7; 68,2] $p_1=0,08$ [83,3 %]	44,4 [15,0; 61,8] $p_2=0,2$ [11,1 %]	45,5 [42,2; 62,5] $p_2=0,2$ [9,1 %] $p_3=0,4$ [2,3 %]
ФВк, %	38,6 \pm 3,0 (95 % ДІ 32,8–44,4)	18,8 \pm 2,7 (95 % ДІ 13,5–24,1) $p_1<0,001$ [51,3 %]	35,9 \pm 1,6 (95 % ДІ 32,8–39,0) $p_2<0,001$ [90,7 %]	36,2 \pm 3,5 (95 % ДІ 29,4–42,9) $p_2=0,002$ [92,3 %] $p_3=0,9$ [0,8 %]
ФВ, %	74,0 \pm 3,4 (95 % ДІ 67,3–80,7)	43,5 \pm 5,1 (95 % ДІ 33,5–53,6) $p_1<0,001$ [41,2 %]	71,2 \pm 2,0 (95 % ДІ 67,4–75,1) $p_2<0,001$ [63,7 %]	70,7 \pm 4,0 (95 % ДІ 62,9–78,5) $p_2<0,01$ [62,4 %] $p_3=0,9$ [0,8 %]

p – рівень статистичної значущості розбіжності показників; [%] – значення розбіжностей показників у відсотках; індекси 1, 2, 3 позначають групу, з показниками якої порівнюють. СПМШП – систолічне потовщення міжшлуночкової перегородки; СПЗСШ – систолічне потовщення задньої стінки лівого шлуночка; ФВк – фракція вкорочення; ФВ – фракція викиду.

Аналогічні зміни простежувалися при оцінці СПЗСШ. У контрольній групі цей показник зростає до 50,0 [39,7; 68,2], що було на 83,3 % вище за інтактні значення 27,3 [21,6; 51,5], але ця різниця не досягала статистичної значущості ($p=0,08$). На тлі КРВ СПЗСШ зменшувався до 44,4 [15,0; 61,8] ($p=0,2$ порівняно з контролем), тоді як у групі КС-МСК показник дорівнював 45,5 [42,2; 62,5], що також не мало статистично значущих відмінностей від контролю ($p=0,2$). Таким чином, для задньої стінки ЛШ виражені відновні ефекти не виявлялися, і корекція з боку КС-МСК та КРВ мала обмежений характер.

Важливим маркером систолічної функції є ФВк. У щурів з ДОКС/ЦКС-КМП він був статистично значущо нижчим на 51,3 % ($p<0,001$) порівняно з інтактними [(38,6 \pm 3,0) % (95 % ДІ 32,8–44,4)] і становив (18,8 \pm 2,7) % (95 % ДІ 13,5–24,1). При введенні КРВ ФВк відновлювалася до (35,9 \pm 1,6) % (95 % ДІ 32,8–39,0), зростання становило 90,7 % порівняно з контролем при високій статистичній значущості ($p<0,001$). У групі КС-МСК був подібний за величиною ефект – (36,2 \pm 3,5) % (95 % ДІ 29,4–42,9), це на 92,3 % вище за контрольні значення ($p=0,002$). Різниця цих показників між групами

КРВ і КС-МСК виявилася несуттєвою ($p=0,9$), що свідчить про приблизно однакову здатність обох втручань до відновлення цього параметра.

Ще більш виражено патологія проявлялася у зниженні ФВ. У контролі цей показник зменшувався до (43,5 \pm 5,1) % (95 % ДІ 33,5–53,6), був статистично значущо нижчим на 41,2 % ($p<0,001$) порівняно з таким в інтактній групі – (74,0 \pm 3,4) % (95 % ДІ 67,3–80,7). На фоні КРВ ФВ зростала до (71,2 \pm 2,0) % (95 % ДІ 67,4–75,1), що було більшим на 63,7 % за контроль ($p<0,001$). Подібні результати відзначалися у групі КС-МСК – (70,7 \pm 4,0) % (95 % ДІ 62,9–78,5), що було на 62,4 % вище за контроль ($p<0,01$). Розбіжностей щодо ФВ між групами КРВ і КС-МСК не було ($p=0,9$), тобто обидва засоби демонстрували зівставний рівень відновлення глобальної систолічної функції.

Таким чином, дослідження підтвердило, що ДОКС/ЦКС-КМП супроводжується вираженим падінням систолічної активності ЛШ – зниженням СПМШП, ФВк та ФВ. Корекція за допомогою КРВ та КС-МСК значущо покращувала скоротливу здатність міокарда, до того ж КС-МСК мало перевагу саме у відновленні СПМШП, де відзначено суттєво більший приріст порівняно з контролем, і

тенденцію до переваги над КРВ. Натомість відновлення ФВк і ФВ було подібним в обох групах, що вказує на схожу ефективність обох стратегій у нормалізації глобальної скоротливості. У сукупності результати свідчать про те, що КС-МСК здатне не лише зменшувати прояви кардіотоксичності, а й відновлювати функціональні резерви ЛШ на рівні сегментарної скоротливості, КРВ та КС-МСК забезпечують зіставний вплив на інтегральні показники насосної функції.

Таким чином, на моделі поєднаної кардіотоксичності ДОКС/ЦКС отримано фенотип, який логічно вкладається в сучасні уявлення про антрациклін-індуковане ушкодження міокарда: дилатаційно-систолічне ремоделювання з різким зростанням КСД/КСО, падінням ФВк і ФВ та приростом маси міокарда. Це узгоджується з тим, що ДОКС запускає «каскад множинних ударів» по кардіоміоциту – оксидативний стрес, мітохондріальну дисфункцію, порушення кальцієвого гомеостазу, апоптоз/некроз і подальше патологічне ремоделювання, яке на доклінічному рівні часто маніфестує саме падінням скоротливості та зростанням кінцевих систолічних розмірів і об'ємів [1].

Важливо, що додавання ЦКС у проведеній роботі не просто «накладається» на антрациклінову токсичність, а потенційно зміщує баланс регуляції запалення, ендотеліальної реактивності та про-станойдного профілю, що може впливати на хід ремоделювання і чутливість серця до ушкодження. У результаті ми відзначаємо виражену систолічну дисфункцію (ФВк/ФВ) і збільшення КСО, тобто насамперед «систолічний компонент» декомпенсації. Така ситуація є показовою: в доксорубіцинових моделях саме кінцевосистолічні параметри часто є більш чутливими ранніми маркерами погіршення насосної функції, тоді як «стінкові» індекси можуть змінюватися гетерогенно залежно від часу оцінки, дозового навантаження і супутніх впливів.

Принципово було показати не лише факт кардіопротекції, а й її «структуру»: що саме коригується краще – геометрія порожнини, об'ємні індикатори чи сегментарна скоротливість. У цьому сенсі ключовим є те, що КС-МСК відновлювало КДД до величин, максимально наближених до інтактних, і давало найнижчі абсолютні значення КСД та маси міокарда серед лікованих щурів. Це виглядає як реальне гальмування дилатаційного ремоделювання, а не лише «симптоматичне» покращення фракції. Паралельно об'ємні індикатори (КДО/КСО) під дією КС-МСК мали тенденцію до глибшої нормалізації (особливо КДО), що ми трактуємо як

вплив на механізми, які визначають кінцеводіастолічне наповнення і комплаєнс, а не тільки на скоротливий резерв.

Порівняння з КРВ показало цікаву «розвилку»: глобальні показники насосної функції (ФВк і ФВ) відновлювалися зіставно, але для сегментарного компонента (СПМШП) перевага стосувалася КС-МСК. Ми інтерпретуємо це як ознаку того, що КС-МСК потенційно краще впливає на локальну механіку та мікроструктурні процеси в міокарді (міжклітинна взаємодія, матрикс, мікроциркуляція, протизапальний «фон»), тоді як КРВ, який є потужним антиоксидантом/мембраностабілізатором і модулятором нейрогуморальної активації, швидше «підтягує» інтегральну насосну функцію. Сам факт, що різниця між КС-МСК і КРВ найбільш помітна саме на рівні сегментарної скоротливості, виглядає концептуально важливим для подальшої трансляції в підходи, де ціллю є рання механічна дисфункція.

Дані літератури підтримують логіку щодо фармакологічного референса. У доксорубіцинових моделях КРВ демонструє здатність зменшувати біохімічні маркери ушкодження (наприклад, тропонін I, креатинфосфокіназа-МВ), покращувати антиоксидантний статус (G-SH, СОД) та пригнічувати апоптозні сигнали (каспаза-3), а комбінації КРВ з антиоксидантними/цитопротекторними агентами можуть давати адитивні ефекти щодо певних параметрів [14]. Це важливо для коректного читання наших результатів: якщо навіть «сильний» кардіопротектор (КРВ) на цій моделі не гарантує повного повернення морфометрії до інтактних рівнів, то до КС-МСК як до біопродукту з паракринною природою вимоги до повної нормалізації повинні оцінюватися у контексті механізмів, часу введення і кумулятивного токсичного навантаження.

Ключове питання – чому саме кондиційоване середовище/секретом може працювати в антрацикліновій кардіотоксичності? Сучасні дані зміщують акцент з «клітинної заміни» на паракринну репарацію: біологічно активні білки, ліпіди, мікроРНК та інші молекули, що транспортуються зокрема малими позаклітинними везикулами, здатні зменшувати апоптоз, модулювати запалення і підтримувати енергетичний метаболізм кардіоміоцитів. Дуже показовою є робота, в якій малі позаклітинні везикули з МСК (зокрема з кондиційованого середовища) розглядаються як основа кардіопротекції при ДОКС-індукованій кардіотоксичності, а посилення їх «вантажу» (наприклад, сполуками з кардіопротекторними властивостями) підсилює антиапопто-

тичний ефект на моделях ДОКС-ушкодження [23]. За цією логікою наш результат (краще відновлення СПМШП і геометрії) можна трактувати як прояв саме комплексного паракринного впливу, де «ефект-множник» формується не однією мішенню, а синергією антиоксидантних, протизапальних і цитопротекторних сигналів.

Дуже важливо, що КС-МСК вводилося в лікувально-профілактичному режимі. Для паракринних біопрепаратів «таймінг» часто критичний: якщо втручання відбувається на фазі, коли апоптоз і мітохондріальне ушкодження ще потенційно зворотні, то вплив на ремоделювання буде більшим, ніж при спробі «розвернути» вже сформовану дилатацію. Саме тому ми розглядаємо нормалізацію КДД у групі КС-МСК як одну з найбільш переконливих ознак того, що секретом/везикули могли реально втручатися в ранні патогенетичні контури ремоделювання. Підтримкою такої інтерпретації є й те, що ДОКС-індукована кардіотоксичність у сучасних оглядах описується як процес, де раннє ушкодження мітохондрій та оксидативний стрес запускають довгий ланцюг вторинних змін, і ранні інтервенції мають більший шанс зменшити подальшу структурну перебудову [1].

Окремо підкреслимо: ми свідомо обрали для порівняння КРВ, бо він є не просто «антигіпертензивним», а β/α_1 -адреноблокатором із вираженими антиоксидантними та мембраностабілізуючими властивостями, що робить його релевантним у доксорубіцинових моделях. Те, що КС-МСК не поступалося КРВ за відновленням ФВк/ФВ і навіть демонструвало перевагу за частиною морфометрії/сегментарної механіки, ми розцінюємо як аргумент на користь подальшого поглиблення механістичної частини: нам потрібно «розкласти» ефект КС-МСК на компоненти (антиоксидантний, антиапоптотичний, антифібротичний, ендотеліопротекторний), а також верифікувати, яку частку ефекту забезпечує саме везикулярна фракція секретому.

З практичного погляду отримані результати також підкреслюють методологічний момент: при оцінці комбінованої кардіотоксичності важливо виходити за межі одного-двох показників і дивитися на узгоджений профіль ремоделювання (діаметри \rightarrow об'єми \rightarrow товщини \rightarrow фракції \rightarrow сегментарні індекси). Саме так стає видно, що однакові ефекти можуть досягатися різними шляхами: фармакологічна корекція здебільшого зсуває нейрогуморально-оксидативні контури, а паракринний біопрепа-

рат – може додатково впливати на тканинну мікроархітектуру та локальну механіку.

Узагальнюючи, ми вважаємо, що КС-МСК на моделі ДОКС/ЦКС-КМП забезпечує багаторівневу кардіопротекцію: глибоку антицитолітичну та антиоксидантну дію з чисельно і статистично підтвердженою перевагою над КРВ за зменшенням патологічного ремоделювання ЛШ та нормалізацією об'ємно-функціональних показників із досягненням інтактних рівнів для КДО і вираженим зниженням КСО. Це формує переконливі підстави розглядати КС-МСК як перспективний підхід для корекції поєднаної кардіотоксичності з клінічно релевантним потенціалом.

ВИСНОВКИ

1. Комбінована дія доксорубіцину та целекосибу викликає тяжке дилатаційно-систолічне ремоделювання серця, що проявляється збільшенням кінцевих об'ємів та діаметрів лівого шлуночка (кінцевосистолічний об'єм – на 194,5 %, $p < 0,001$; кінцеводіастолічний об'єм – на 27,7 %, $p = 0,049$), підвищенням маси міокарда (на 11,9 %, $p = 0,002$) та різким зниженням фракції вкорочення (на 51,3 %, $p < 0,001$) і фракції викиду (на 41,2 %, $p < 0,001$).

2. Карведилол частково зменшує прояви токсичного ремоделювання, знижуючи кінцевосистолічний об'єм на 56,9 % ($p < 0,001$), кінцеводіастолічний об'єм на 15,2 % ($p = 0,04$) та покращуючи функцію міокарда (фракція вкорочення 90,7 %, $p < 0,001$). Проте морфометричні та функціональні показники не досягають рівня інтактних тварин.

3. Кондиційоване середовище мезенхімальних стовбурових клітин забезпечує повнішу нормалізацію низки морфометричних і сегментарних показників (КДД, ТМПД, СПМШП), ніж карведилол, але при зіставному з карведилолом відновленні фракції викиду і фракції вкорочення: нормалізує кінцеводіастолічний діаметр (зменшення на 7,2 %, $p = 0,016$), знижує кінцевосистолічний об'єм на 60,1 % ($p < 0,001$), кінцеводіастолічний об'єм на 22,1 % ($p = 0,004$), повністю відновлює товщину міжшлуночкової перегородки в діастолу (зменшення на 28,6 %, $p = 0,003$) та суттєво збільшує її систолічне потовщення (на 109,5 %, $p = 0,028$). Це підтверджує високий регенеративний і кардіопротекторний потенціал кондиційованого середовища мезенхімальних стовбурових клітин.

Інформація про фінансування. 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 МОН 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, доцент Матвєєнко М.С.).

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 з однією дозою, переважно сурогатними показниками та коротким періодом спостереження не дають підстав для остаточних висновків щодо тривалої безпечності та клінічної релевантності. Розмір груп по 7 особин і часткова рандомізація (розподіл тварин за групами без засліплення оператора ехокардіографії) знижують точність і підвищують ризик 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 доза – ефект, залучення обох статей і різних вікових груп, використання органотидів/людських тканин та оцінювання клінічно значущих кінцевих точок.

Дотримання етичних норм. 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.

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

Первинні дані та матеріали. Автори рукопису свідомо засвідчують, що у роботі використано результати власних експериментальних досліджень, що були систематизовані та проаналізовані авторами. Первинні дані містять 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.

Перспективи подальших досліджень. Подальші дослідження доцільно спрямувати на поглиблене вивчення молекулярних і паракринних механізмів кардіопротекторної дії кондиційованого середовища мезенхімальних стовбурових клітин, зокрема його впливу на оксидативний стрес, апоптоз і запальну відповідь міокарда. Перспективним є аналіз доза – ефект і тривалих наслідків застосування, а також оцінка ефективності у тварин обох статей і різного віку. Окрему увагу слід приділити порівнянню з іншими кардіопротекторними стратегіями та трансляції отриманих результатів у доклінічні й клінічні моделі.

Конфлікту інтересів немає. Усі 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.

Участь авторів: концепція та дизайн дослідження – І.Д., Ф.Г., Т.Л.; збір матеріалу – І.Д., Ф.Г., В.С., М.М., Т.Р.; статистичний аналіз та інтерпретація даних – І.Д., В.С., М.М., Т.Р.; обробка даних – І.Д., В.С., М.М., Т.Р.; написання первинного тексту – І.Д.; редагування та підготовка фінальної версії – Ф.Г., Т.Л.; наукове керівництво – Ф.Г., Т.Л. Усі автори ознайомилися з остаточним текстом статті та погодили його.

Література

- Bhutani V, Varzideh F, Wilson S, Kansakar U, Jankauskas SS, Santulli G. Doxorubicin-induced cardiotoxicity: a comprehensive update. *J Cardiovasc Development and Disease*. 2025;12(6):207. <https://doi.org/10.3390/jcdd12060207>
- Oliveira MS, Melo MB, Carvalho JL, Melo IM, Lavor MS, Gomes DA, de Goes AM, Melo MM. Doxorubicin cardiotoxicity and cardiac function improvement after stem cell therapy diagnosed by strain echocardiography. *Journal of Cancer Science & Therapy*. 2013;5(2):52-7. <https://doi.org/10.4172/1948-5956.1000184>
- Zhang J, Li X, Liu J, Shang Y, Tan L, Guo Y. Early and dynamic detection of doxorubicin-induced cardiotoxicity by myocardial contrast echocardiography combined with two-dimensional speckle tracking echocardiography in rats. *Frontiers in Cardiovasc Med*. 2023;9:1063499. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.1063499>
- Haesen S, Steegen L, Deluyker D, Bitto V. Comprehensive transthoracic echocardiographic evaluation of doxorubicin-induced cardiotoxicity: a multimodal imaging approach in an animal model. *Eur Heart J – Imaging Methods and Practice*. 2025;3(1):qyaf006. <https://doi.org/10.1093/ehjimp/qyaf006>
- Rawat PS, Jaiswal A, Khurana A, Bhatti JS, Navik U. Doxorubicin-induced cardiotoxicity: an update on the molecular mechanism and novel therapeutic strategies for effective management. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2021;139:111708. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111708>
- Hladkykh FV, Liadova TI, Komorovsky RR, Chyzh MO. Ultrasound characteristics of functional myocardial changes following the application of mesenchymal stem cell conditioned medium in an experimental autoimmune myocarditis model. *Ukrainian J Cardiology*. 2024;31(6):35-46. <https://doi.org/10.31928/2664-4479-2024.6.3546>
- Maniewska J, Jeżewska D. Non-steroidal anti-inflammatory drugs in colorectal cancer chemoprevention. *Cancers (Basel)*. 2021;13(4):594. <https://doi.org/10.3390/cancers13040594>
- Eleiwa NZH, Khalifa HAMI, Nazim HA. Cardioprotective role of royal jelly in the prevention of celecoxib-mediated cardiotoxicity in adult male albino rats. *J Cardiothoracic Surg*. 2024;19(1):135. <https://doi.org/10.1186/s13019-024-02593-2>
- Dominici M, Le Blanc K, Mueller I, Slaper-Cortenbach I, Marini F, Krause D, Deans R, Keating A, Prockop Dj, Horwitz E. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy*. 2006;8(4):315-7. <https://doi.org/10.1080/14653240600855905>
- Hladkykh F, Student V, Liadova T, Lykhatska H, Komorovsky R, Smiyan S. Conditioned medium of mesenchymal stem cells: dual anti-inflammatory and analgesic effects in rheumatoid arthritis model. *Archives of the Balkan Medical Union*. 2025;60(4):483-91. <https://doi.org/10.31688/ABMU.2025.60.4.04>
- 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. <https://doi.org/10.1080/13880209.2017.1299768>
- Jensen RA, Acton EM, Peters JH. Doxorubicin cardiotoxicity in the rat: comparison of electrocardiogram, transmembrane potential, and structural effects. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1984;6(1):186-200.
- Stefanov OV, ed. Preclinical studies of medicinal products. Methodological recommendations. Kyiv: Avicenna; 2001. 527 p.
- 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 (Basel)*. 2020;9(2):159. <https://doi.org/10.3390/antiox9020159>
- Hladkykh FV. Assessment of the effects of mesenchymal stem cell conditioned medium and cryoextracts of biological tissues on manifestations of cytolytic syndrome in experimental autoimmune hepatitis. *Odesa Med J*. 2024;6(191):45-50. <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2024-6-8>
- Matsui H, Morishima I, Numaguchi Y, Toki Y, Okumura K, Hayakawa T. Protective effects of carvedilol against doxorubicin-induced cardiomyopathy in rats. *Life Sciences*. 1999;65(12):1265-74. [https://doi.org/10.1016/S0024-3205\(99\)00362-8](https://doi.org/10.1016/S0024-3205(99)00362-8)
- Arozal W, Watanabe K, Veeraveedu PT, Ma M, Thandavarayan RA, Sukumaran V, et al. Protective effect of carvedilol on daunorubicin-induced cardiotoxicity and nephrotoxicity in rats. *Toxicology*. 2010;274(1-3):18-26. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2010.05.003>
- Thoman CJ. The versatility of polysorbate 80 (Tween 80) as an ionophore. *J Pharmaceutical Scie*. 1999;88(2):258-60. <https://doi.org/10.1021/js980216n>
- Chyzh MO, Manchenko AO, Trofimova AV, Belochkina IV. Ultrasound assessment of heart remodelling affected by therapeutic hypothermia and MSC on myocardial infarction model. *Ukrainian J Radiology and Oncology*. 2020;3(28):222-40. <https://doi.org/10.46879/ukroj.3.2020.222-240>
- Chyzh MO, Belochkina IV, Globa VYu, Sleta IV, Mikhailova IP, Hladkykh FV. Ultrasound examination of rat hearts after experimental epinephrine-induced damage and the application of heart xenoextract. *The Journal of V.N. Karazin Kharkiv*

- National University. Series Medicine. 2024;32(2(49)):185-97. <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2024-49-06>
21. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb GJ, Campo E, Sachs I, Reichek N. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol.* 1986;57(6):450-8. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(86\)90771-x](https://doi.org/10.1016/0002-9149(86)90771-x)
22. Zhou Y, Zhu Y, Wong WK. Statistical tests for homogeneity of variance for clinical trials and recommendations. *Contemporary Clinical Trials Communications.* 2023;33:101119. <https://doi.org/10.1016/j.conctc.2023.101119>
23. Di Y, Zhao S, Fan H, Li W, Jiang G, Wang Y, Li C, Wang W, Wang J. Mass Production of Rg1-Loaded Small Extracellular Vesicles Using a 3D Bioreactor System for Enhanced Cardioprotective Efficacy of Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity. *Pharmaceutics.* 2024;16(5):593. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics16050593>

Echocardiographic assessment of the structural and functional state of the heart and the cardioprotective effects of mesenchymal stem cell conditioned medium in combined doxorubicin and celecoxib cardiotoxicity

I.H. Drobner^{1,2}, F.V. Hladkykh^{1,3}, V.O. Student^{1,4}, T.I. Liadova¹, M.S. Matvieienko¹, T.V. Rubleva³

¹ V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

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

³ Grigoriev Institute for medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

⁴ LLC «Center of Medical 3D Diagnostics», Lviv, Ukraine

The aim – to perform an echocardiographic assessment of structural and functional cardiac alterations in combined doxorubicin- and celecoxib-induced cardiomyopathy and to determine the cardioprotective efficacy of mesenchymal stem cell-conditioned medium.

Materials and methods. The study was conducted in 28 rats with experimentally induced doxorubicin- and celecoxib-associated cardiomyopathy. Echocardiographic evaluation of left ventricular morphometric, volumetric, and functional parameters was performed. The cardioprotective effects of mesenchymal stem cell-conditioned medium were compared with those of carvedilol using parametric and nonparametric statistical analyses.

Results and discussion. Combined doxorubicin and celecoxib exposure resulted in marked left ventricular dilatation, with a 27.7 % increase in end-diastolic volume ($p=0.049$) and a 194.5 % increase in end-systolic volume ($p<0.001$) compared with intact animals. Myocardial mass increased by 11.9 % ($p=0.002$), while fractional shortening and ejection fraction decreased by 51.3 % and 41.2 %, respectively ($p<0.001$). Carvedilol reduced end-systolic volume by 56.9 % and increased fractional shortening by 90.7 % ($p<0.001$). Mesenchymal stem cell-conditioned medium provided a more profound correction, reducing end-diastolic volume by 22.1 % ($p=0.004$) and end-systolic volume by 60.1 % ($p<0.001$), normalizing end-diastolic diameter, and increasing interventricular septal systolic thickening by 109.5 % ($p=0.028$).

Conclusions. The combined cardiotoxic effects of doxorubicin and celecoxib induce severe dilatational and systolic cardiac remodeling. Mesenchymal stem cell-conditioned medium exerts a robust cardioprotective effect, surpassing carvedilol in the depth of echocardiographic normalization and restoration of myocardial contractile function.

Key words: doxorubicin, celecoxib, mesenchymal stem cells, ejection fraction, stroke volume, cardiac output, ultrasound