

УДК 616.127-002-073+632.938+615.832.98

DOI <https://doi.org/10.32782/2306-2436.14.2.2024.314>

ЕХОКАРДІОГРАФІЧНА ОЦІНКА ВПЛИВУ КРІОЕКСТРАКТІВ ПЛАЦЕНТИ ТА СЕЛЕЗІНКИ НА ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН МІОКАРДУ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ АУТОІМУННОМУ МІОКАРДИТІ

Гладких Ф. В.^{1,2}, Лядова Т. І.¹, Чиж М. О.³, Матвеєнко М. С.¹, Коморовський Р. Р.⁴¹Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, м. Харків, Україна²Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології імені С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України», м. Харків, Україна³Інститут проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії наук, м. Харків, Україна⁴Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України, м. Тернопіль, Україна

Для кореспонденції: Гладких Федір Володимирович, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022; e-mail: fedir.hladkykh@gmail.com ; тел.: +38 (099) 782-78-72

ECHOCARDIOGRAPHIC ASSESSMENT OF THE EFFECT OF PLACENTA AND SPLEEN CRYOEXTRACTS ON MYOCARDIAL FUNCTION IN EXPERIMENTAL AUTOIMMUNE MYOCARDITIS

For correspondence: Hladkykh Fedir Volodymyrovych, V. N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine, 4 Svobody Square, Kharkiv, Ukraine, 61022; e-mail: fedir.hladkykh@gmail.com ; tel.: +38 (099) 782-78-72

Резюме. Міокардит залишається недостатньо вивченим захворюванням з різноманітними клінічними проявами, які часто призводять до серцевої недостатності. Більш того, останніми роками фіксується зростання захворюваності та смертності від міокардиту. Незважаючи на значні покращення в діагностиці та лікуванні, захворюваність і смертність від нього все ще є значними, тож потрібні подальші зусилля для ідентифікації прогностичних факторів короткострокового та довгострокового прогнозу з розробкою нових терапевтичних підходів.

Мета роботи – охарактеризувати вплив кріоекстракту плаценти та кріоекстракту селезінки на функціональний стан міокарду за експериментального аутоімунного міокардиту за даними ехокардіографічного дослідження.

Матеріали та методи дослідження. Дослідження ефективності КЕП та КЕС за АІМ проведені на 35 щурах-самцях масою 200–220 г, рандомізованих на 5 груп. Сонографічне дослідження серця проводили за допомогою ультразвукового ехотомоскопу «Сономед 500» («Полі-Спектр», Україна) у В- та М-режимах з використанням лінійного датчика 7,5L38 з частотою 7,5 МГц на 28 день експерименту, також визначали частоту серцевих скорочень (ЧСС) за хвилину. Під час дослідження тварини перебували під інгалаційним наркозом. Ультразвукове сканування проводили в площині, перпендикулярній верхній грудної клітки з парастернального доступу по довгій осі серця. Під час дослідження в М-модальному режимі вимірювали структури порожнин серця – діаметри та дистанції.

Результати та їх обговорення. Дослідження показало, що у тварин з АІМ без лікування спостерігалися значні порушення функціональних показників серця. Ударний об'єм (УО) знизився до 0,26 мл, хвилинний об'єм (ХО) зменшився на 32,4%, а фракція викиду знизилась до 37,2%, що свідчить про серйозні порушення скоротливої функції серця. Застосування КЕП привело до покращення функцій серця: УО підвищився до 0,55 мл, ХО збільшився на 97,5%, фракція викиду досягла 80,1%. КЕС також покращив функціональні показники, але ефект був менш вираженим. УО у групі КЕС становив 0,38 мл, ХО зріс на 50,5%, фракція викиду склала 60,4%.

Висновки. Терапія КЕП показала значне покращення функції серця у щурів з АІМ, що виявилось у підвищенні основних функціональних показників, як-от УО, ХО, фракція вкорочення і фракція викиду. КЕС також продемонстрував позитивний ефект, але менш виражений порівняно з КЕП.

Ключові слова: аутоімунний міокардит, ультразвукове дослідження, хвилинний об'єм, ударний об'єм, фракція вкорочення, фракція викиду, кріоекстракт плаценти, кордарон.

Abstract. Myocarditis remains a poorly understood condition with a wide range of clinical manifestations, often leading to heart failure. Furthermore, in recent years, there has been an increase in both the incidence and mortality of myocarditis. Despite significant advancements in its diagnosis and treatment, the disease's morbidity and mortality remain

high, highlighting the need for further efforts to identify short- and long-term prognostic factors and to develop new therapeutic approaches.

The aim of the study is to characterize the effect of placental and spleen cryoextracts (CEP & CES accordingly) on the functional state of the myocardium in experimental autoimmune myocarditis based on echocardiographic data.

Materials and methods. The effectiveness of CEP (cryoextract of placenta) and CES (cryoextract of spleen) in AIM was studied on 35 male rats weighing 200-220 g, randomized into 5 groups. Ultrasound examination of the heart was performed using the Sonomed 500 ultrasound echotomoscope (Poli-Spectrum, Ukraine) in B-mode and M-mode with a linear probe (7.5L38, 7.5 MHz) on the 28th day of the experiment. Heart rate (HR) per minute was also measured. During the study, animals were under inhalational anesthesia. Ultrasound scanning was conducted in a plane perpendicular to the surface of the chest with a parasternal approach along the long axis of the heart. In M-mode, the heart chamber structures – diameters and distances – were measured.

Results and Discussion. The study showed that in animals with AIM without treatment, significant impairments in heart function were observed. Stroke volume (SV) decreased to 0.26 ml, cardiac output (CO) reduced by 32.4%, and ejection fraction dropped to 37.2%, indicating severe impairment of the heart's contractile function. The administration of CEP led to an improvement in heart function: SV increased to 0.55 ml, CO increased by 97.5%, and ejection fraction reached 80.1%. CES also improved functional indicators, but the effect was less pronounced. SV in the CES group was 0.38 ml, CO increased by 50.5%, and ejection fraction was 60.4%.

Conclusions. CEP therapy showed significant improvement in heart function in rats with AIM, evident from the increase in major functional indicators such as SV, CO, fractional shortening, and ejection fraction. CES also demonstrated a positive effect, though less pronounced compared to CEP.

Key words: autoimmune myocarditis, cardiac ultrasound, stroke volume, cardiac output, fractional shortening, ejection fraction, cryoextract of placenta, cordarone.

Вступ

Нещодавня увага дослідників до міокардиту під час пандемії SARS-CoV-2 спонукала медичне співтовариство переглянути класифікації міокардиту, які ґрунтуються на більш ніж столітньому досвіді клінічної медицини. Від першого опису міокардиту у 1837 році до відкриття ентеровірусів Коксаки у 1948 році розуміння міокардиту складалося з гістологічних моделей, пов'язаних з різними збудниками в межах клінічного синдрому серцевої недостатності або аритмії [1].

У вірусному міокардиті є три фази, пов'язані з початковим пошкодженням тканин міокарда внаслідок запальної відповіді (врожений імунітет) з подальшою аутоімунною реакцією через перехресну реакцію між специфічними епітопами міокарда та вірусними структурами (подібність пептидів), що генерує посилену гуморальну та клітинну відповідь (патогенний механізм, відомий як молекулярна мімікрія) [2].

Міокардит (запальна кардіоміопатія) залишається недостатньо вивченим захворюванням з різноманітними клінічними проявами, які часто призводять до серцевої недостатності. Більш того, останніми роками фіксується зростання захворюваності та смертності від міокардиту [3; 4].

Згідно з останніми рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (ESC) за 2021 та 2022 роки кожному пацієнту з підозрою на міокардит слід проводити ехокардіографію, щоб виключити інші незапальні причини симптомів, оцінити морфологію та функцію серця та оцінити потенційні ускладнення (рідина, тромби, клапанна регургітація). Крім того, ехокардіографія є найкращим інструментом візуалізації для неінвазивного моніторингу перебігу захворювання. Сучасні методи, такі як спекл-трекінг-ехокардіографія, можуть ідентифікувати пацієнтів із субклінічною міокардіальною дисфункцією на ранній стадії захворювання. Тому її слід рекомендувати в діагностичному процесі за підозри на гострий міокардит, особливо у пацієнтів з початково збереженою фракцією викиду лівого шлуночка (ЛШВ) [5].

Вважається, що розвиток аутоімунного міокардиту (AIM) є наслідком перехресної реакції на власний

антиген. Міозин добре прихований у внутрішньоклітинному відділі, тому його антиген не експресується на епітеліальних клітинах (mTECs). Ішемічні або токсичні тригери для кардіоміоцитів призводять до патологічного впливу внутрішньоклітинних антигенів, так званих криптичних антигенів, таких як важкий ланцюг міозину аМуНС, який, у свою чергу, запускає аутоімунну сенсibiлізацію [6].

Як і з іншими аутоімунними захворюваннями, дослідники намагалися з'ясувати зв'язок між розвитком аутоімунного міокардиту та генетичною схильністю. Генетичний поліморфізм головного комплексу гістосумісності (МНС) призводить до різної спорідненості зв'язування з антигенами, а певні гени МНС тісно пов'язані з ризиком розвитку певних аутоімунних захворювань. Було показано, що у людей HLA (людський лейкоцитарний антиген) DR4 впливає не тільки на розвиток міокардиту, але й на підвищений ризик прогресування до кардіоміопатії [7]. Крім генетичної сприйнятливості, прямі збої в презентації антигену та розпізнаванні антигену, як припускають, викликають аутореактивність проти міоцитів. Молекулярна мімікрія описує неправильно спрямовану імунологічну відповідь на власний антиген, схожий на невластний епітоп [7].

Незважаючи на значні покращення в діагностиці та лікуванні міокардиту, захворюваність і смертність від нього все ще є значними, тож потрібні подальші зусилля для ідентифікації прогностичних факторів короткострокового та довгострокового прогнозу з роботою нових терапевтичних підходів [8].

Ми зосередилися на дослідженні ефективності використання біопрепаратів, які не містять клітин, що зазнали впливу низьких температур під час їх виготовлення (кріоекстракти) або зберігання. Об'єктом дослідження стали біологічні засоби, що пройшли кріоконсервацію та не містять клітин [9], – кріоекстракт плаценти (КЕП), кріоекстракт селезінки (КЕС). У попередніх дослідженнях показана ефективність застосування безклітинних препаратів за низки АІЗ – аутоімунного енцефаломієліту [10], аутоімунного міо-

кардиту [11], аутоімунного артрити [12], аутоімунного гепатиту [13] та мембранозної нефропатії [14].

Мета – охарактеризувати функціональні показники серця під час застосування кріоекстракту плаценти та кріоекстракту селезінки на моделі аутоімунного міокардиту (АІМ) за даними ультразвукового дослідження серця під час застосування кріоекстракту плаценти (КЕП) та кріоекстракту селезінки (КЕС) на моделі аутоімунного міокардиту (АІМ) за даними ультразвукового дослідження.

Матеріали і методи

АІМ моделювали за методикою Г.П. Павленко [15] шляхом внутрішньоочеревинного (в/о) введення щурам кардіотропної антигенної суміші, яка складалась з повного ад'юванта Фрейнда (ПАФ) [16; 17] (*Thermo Fisher Scientific, США*) та розчину антигену, отриманого з гомогенату алогенного серця у співвідношенні 1:4. Серця гомогенізували у 0,9% розчині NaCl з розрахунку 1 мл/100 мг, центрифугували впродовж 5 хв за 1000 об./хв, відбирали супернатант та змішували з ПАФ. Отриману кардіотропну антигенну суміш вводили щурам 4 рази по 1,0 мл/кг маси тіла на 1, 5, 9 та 13 дні експерименту [15; 16; 18]. КЕП та КЕС вводили в/м на 14, 17, 20, 23 та 26 дні експерименту. Як референс-препарат вибрано інгібітор реполяризації міокарда з α та β -блокуючою дією кордарон в дозі 10 мг/кг [19; 20], який вводили внутрішньовенно (в/в) на ізотонічному (5,0%) розчині глюкози за аналогічною схемою.

Дослідження ефективності КЕП та КЕС за АІМ проведені на 35 щурах-самцях масою 200–220 г, рандомізованих на 5 груп.

1) I (негативний контроль) – інтактні щури (n=7), яким на 14, 17, 20, 13 та 26 дні експерименту в/м вводили 0,9% розчин NaCl в дозі 1,0 мл/кг маси тіла щура.

2) II – щури зі змодельованим АІМ (n=7) без лікування (контрольна група), яким на 14, 17, 20, 13 та 26 дні експерименту в/м вводили 0,9% розчин NaCl в дозі 1,0 мл/кг.

3) III – щури зі змодельованим АІМ (n=7), яким на 14, 17, 20, 13 та 26 дні експерименту в/в вводили референс-препарат кордарон в дозі 10 мг/кг [19].

4) IV – щури зі змодельованим АІМ (n=7), яким на 14, 17, 20, 13 та 26 дні експерименту в/м вводили КЕП у дозі 2,5 мл/кг [21].

5) V – щури зі змодельованим АІМ (n=7), яким на 14, 17, 20, 13 та 26 дні експерименту в/м вводили КЕС у дозі 5,0 мл/кг [22].

Сонографічне дослідження серця проводили за допомогою ультразвукового ехотомоскопу «Сономед 500» («Полі-Спектр», Україна) у В- та М-режимах з використанням лінійного датчика 7,5L38 з частотою 7,5 МГц на 28 день експерименту, а також визначали частоту серцевих скорочень (ЧСС) за хвилину. Під час дослідження тварини перебували під інгаляційним наркозом.

Ультразвукове сканування проводили в площині, перпендикулярній поверхні грудної клітки з парастернального доступу по довгій осі серця. Під час дослідження в М-модальному режимі вимірювали структури порожнин серця – діаметри та дистанції [23–25]: кінцево-діастолічний діаметр (КДД) лівого шлуночка (ЛШ), мм; кінцево-систолічний діаметр ЛШ (КСД, мм); товщину міжшлуночкової перегородки в діастолу (ТМПД, мм); товщину міжшлуночкової перегородки в систолу (ТМПС, мм); товщину задньої стінки ЛШ в діастолу (ТЗСД, мм); товщину задньої стінки ЛШ в систолу (ТЗСС, мм).

Після вимірювання зазначених параметрів анатомічних структур у автоматичному режимі проведено розрахунок морфометричних та функціональних характеристик серця (табл. 1).

Комплексну програму досліджень розглянуто та погоджено Комісією з питань етики та біоетики медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна МОН України (витяг з протоколу № 4/3 від 11 грудня 2024 року).

Статистичну обробку результатів виконано за допомогою програми “Microsoft Office Excel 2010”. Оцінку розподілу величин у кожній групі проводили за W-критерієм Шапіро-Вілکا (Shapiro-Wilk test, $p < 0,05$). Однорідність дисперсій перевіряли за критерієм Левена (Levene's test). Для оцінки значущості відмінностей використовували параметричні та непараметричні критерії. За нормального розподілу відмінності між групами визначали t-критерієм Стюдента, за ненормального – U-критерієм Манна-Уїтні. Цифрові дані за нормального розподілу наводяться як “ $M \pm m$ ” або M (95% ДІ), за ненормального – Me [LQ; UQ] [26].

Результати та обговорення. Дослідження показало, що ударний об'єм (УО), який визначає кількість крові, що викидається ЛШ за один серцевий цикл, у щурів контрольної групи (АІМ без лікування) був знижений до 0,26 [0,21; 0,29] мл, що є статистично значущим порівняно з інтактними щурами ($p=0,013$) з розбіж-

Таблиця 1. Показники скоротливої функції міокарда ЛШ

Показник	Формула розрахунку	Одиниці виміру
Ударний об'єм (УО)	$УО = (7 \times (0,1 \times КДД)^3) / (2,4 + (0,1 \times КДД)) - (7 \times (0,1 \times КСД)^3) / (2,4 + (0,1 \times КСД))$	мл
Хвилинний об'єм (ХО)	$ХО = УО \times ЧСС$	мл/хв
Відсоток систолічного потовщення міжшлуночкової перегородки (СПМШП)	$(ТМПС - ТМПД) / ТМПД \times 100\%$	%
Відсоток систолічного потовщення задньої стінки ЛШ (СПЗСШ)	$(ТЗСС - ТЗСД) / ТЗСД \times 100\%$	%
Фракція вкорочення (ФВк)	$(КДД - КСД) / КДД \times 100\%$	%
Фракція викиду (ФВ)	$ФВ = УО / КДО$	%

ністю 40,8%. У групі щурів, що отримували кордарон, УО значно збільшився статистично вірогідно ($p=0,004$) на 92,1%, до 0,51 [0,56; 0,54] мл. У групі, що отримувала КЕП, УО був ще більшим та становив 0,55 [0,53; 0,67] мл ($p=0,001$), що вказує на найвиразніше зростання зазначеного показника (табл. 2). У групі щурів з АІМ, які отримували КЕС, УО становив 0,38 [0,34; 0,43] мл, що залишалося нижчим за показники тварин, яким вводили як кордарон, так і КЕП, хоча різниця була незначною.

Хвилинний об'єм (ХО), що відображає об'єм крові, яку серце викидає за одну хвилину, також продемонстрував різні зміни серед груп. У групі інтактних щурів ХО становив 174 [136; 179] мл/хв. У щурів з АІМ без лікування цей показник статистично вірогідно ($p=0,024$) знизився на 32,4% до 117 [90; 126] мл/хв. У групі щурів, що отримували кордарон, ХО збільшився до 223 [189; 243] мл/хв ($p=0,006$), що на 90,0% вище, ніж у щурів контрольної групи. У групі щурів, що отримували КЕП, ХО зріс ($p=0,004$) на 97,5%, становлячи 232 [227; 313] мл/хв, що свідчить про покращення функції серця. У групі щурів з АІМ, яким вводили КЕС, ХО становив 177 [142; 185] мл/хв ($p=0,05$), що також є покращенням на 50,5%, але менш вираженим, ніж на тлі введення КЕП (табл. 2).

Результати дослідження демонструють, що терапевтичне застосування КЕП, КЕС, а також референс-препарату кордарону приводить до значного покращення об'ємних показників серця щурів з АІМ. Лікування знижує КСО, підвищує УО та ХО, що свідчить про поліпшення функції серця. Найбільш значущі покращення спостерігалися в групах, які отримували кордарон та КЕП, тоді як ефект від КЕС був менш виражений, але все ж таки статистично значущим.

Оцінка відносної товщини задньої стінки ЛШ (ВТС) показала, що у тварин контрольної групи з АІМ без лікування, цей показник статистично вірогідно знизився ($p=0,04$) на 12,0% відносно показників інтактних щурів до $0,29\pm0,01$ (95% ДІ: 0,26–0,32) мм, що свідчить про наявність структурних змін у серцевому м'язі, характерних для цього захворювання. У щурів, що отримували кордарон, цей показник залишався майже незмінним, становлячи $0,29\pm0,01$ (95% ДІ: 0,27–0,30)

мм. Подібні результати були одержані і в групі щурів, які отримували КЕП: ВТС ЛШ становила $0,29\pm0,01$ (95% ДІ: 0,27–0,31) мм, що не відрізнялося від значень тварин контрольної групи ($p=0,9$). У групі щурів, які отримували КЕС, ВТС ЛШ становила $0,30\pm0,01$ (95% ДІ: 0,28–0,31) мм, що знову ж таки не демонструвало суттєвих змін порівняно з іншими групами (табл. 3).

Розрахована маса міокарда ЛШ у інтактних щурів становила $0,82\pm0,01$ (95% ДІ: 0,80–0,84) г. На тлі розвитку АІМ маса міокарда дещо збільшилася, до $0,87\pm0,02$ (95% ДІ: 0,83–0,92) г, що може свідчити про розвиток компенсаторних процесів у серці в умовах захворювання. Однак різниця була незначною і не досягла статистичної значущості ($p>0,05$). У групах щурів, які отримували лікування кордароном, КЕП або КЕС, маса міокарда залишалася на схожому рівні, варіюючи від $0,85\pm0,01$ г до $0,87\pm0,02$ г. Всі ці значення не мали статистично значущих відмінностей порівняно з контрольними показниками (табл. 3). Це свідчить про те, що лікування не приводило до значних змін у вазі міокарда.

Оцінка впливу кріоекстрактів плаценти та селезінки, а також кордарону на показники скоротливої функції міокарда ЛШ серця щурів з АІМ на 28 день експерименту показала (табл. 4), що систолічне потовщення міжшлуночкової перегородки (СПМШП) у інтактних щурів становило 76,0 [67,6; 80,1]%. Це значення свідчить про достатню роботу серцевого м'яза, зокрема адекватну скоротливу функцію міжшлуночкової перегородки. У контрольній групі (АІМ без лікування), показник СПМШП знизився до 44,0 [36,2; 47,0]%, що вказує на серйозне порушення скоротливості міжшлуночкової перегородки, характерне для міокардиту. Різниця між групами I та II є статистично значущою ($p=0,001$), і втрата 42,2% потовщення є значним порушенням, яке супроводжує змодельований АІМ (табл. 4).

У щурів, які отримували кордарон, СПМШП зросло до 34,1 [32,5; 55,0]%, але все ж таки залишалося значно зниженим порівняно з показниками інтактних щурів. Порівняння з контрольними щурами не виявило статистично значущих змін ($p=0,5$), що свідчить про відсутність вираженого ефекту від застосування кордарону.

Таблиця 2. Вплив кріоекстрактів плаценти та селезінки, кордарону на об'ємні показники серця щурів з аутоімунним міокардитом на 28 день експерименту, мл ($M \pm m$ (95% ДІ), або Me (LQ; UQ), $N=35$)

Досліджуваний показник, одиниці вимірювання	Умови експерименту				
	I (1) група	II (2) група	III (3) група	IV (4) група	V (5) група
	Інтактні щури	Контроль (АІМ без лікування)	АІМ + кордарон	АІМ + кріоекстракт плаценти	АІМ + кріоекстракт селезінки
n	7	7	7	7	7
Ударний об'єм (УО), мл	0,44 [0,38; 0,47]	0,26 [0,21; 0,29] $p_1=0,013$ [40,8%]	0,51 [0,56; 0,54] $p_2=0,004$ [92,1%]	0,55 [0,53; 0,67] $p_2=0,001$ [108,6%] $p_3=0,09$ [8,6%]	0,38 [0,34; 0,43] $p_2=0,07$ [45,8%] $p_3=0,006$ [24,1%]
Хвилинний об'єм (ХО), мл/хв	174 [136; 179]	117 [90; 126] $p_1=0,024$ [32,4%]	223 [189; 243] $p_2=0,006$ [90,0%]	232 [227; 313] $p_2=0,004$ [97,5%] $p_3=0,1$ [4,0%]	177 [142; 185] $p_2=0,05$ [50,5%] $p_3=0,03$ [20,8%]

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

Таблиця 3. Вплив кріоекстрактів плаценти та селезінки, кордарону на показники скоротливої функції міокарда ЛШ серця щурів з щурів з аутоімунним міокардитом на 28 день експерименту, % (M ± m (95 % ДІ) або Me (LQ; UQ), N=35)

Досліджуваний показник, одиниці вимірювання	Умови експерименту				
	I (1) група	II (2) група	III (3) група	IV (4) група	V (5) група
	Інтактні щури	Контроль (АІМ без лікування)	АІМ + кордарон	АІМ + кріоекстракт плаценти	АІМ + кріоекстракт селезінки
n	7	7	7	7	7
Відносна товщина стінки ЛШ (ВТС)	0,33±0,01 (95% ДІ: 0,31–0,35)	0,29±0,01 (95% ДІ: 0,26–0,32), p ₁ =0,04 [12,0%]	0,29±0,01 (95% ДІ: 0,27–0,30), p ₂ =0,7 [2,2%]	0,29±0,01 (95% ДІ: 0,27–0,31), p ₂ =0,9 [0,8%], p ₃ =0,8 [1,4%]	0,30±0,01 (95% ДІ: 0,28–0,31), p ₃ =0,8 [1,8%], p ₃ =0,3 [4,1%]
Маса міокарда ЛШ (ММ), формула Devereux R.B.	0,82±0,01 (95% ДІ: 0,80–0,84)	0,87±0,02 (95% ДІ: 0,83–0,92), p ₁ >0,05 [6,6%]	0,87±0,02 (95% ДІ: 0,83–0,90), p ₂ >0,05 [0,9%]	0,87±0,02 (95% ДІ: 0,83–0,90), p ₂ >0,05 [0,9%], p ₃ >0,05 [0,1%]	0,85±0,01 (95% ДІ: 0,82–0,88), p ₃ >0,05 [2,9%], p ₃ >0,05 [2,1%]

Примітки: p₁ – рівень статистичної вірогідності розбіжності показників; [%] – значення розбіжностей показників у відсотках; індексами 1, 2, 3 зазначено номер групи, з показниками якої проведено зрівняння.

У щурів з АІМ, яким вводили КЕП, відзначено статистично вірогідне (p=0,002) зростання на 59,9% показника СПМШП до 70,0 [67,2; 80,3]%. У щурів з АІМ, що отримували КЕС, СПМШП становило 54,2 [50,8; 65,7]%, що на 23,3% статистично вірогідно (p=0,013) перевищувало показники щурів контрольної групи (табл. 4).

Дослідження впливу КЕП, КЕС та кордарону на систолічне потовщення задньої стінки ЛШ (СПЗСШ) показало, що на тлі розвитку АІМ зазначений показник зріс до 82,8 [75,5; 90,6]%, що вказує на компенсаторні зміни у ЛШ. Ці зміни є статистично значущими (p=0,006), і приріст у 65,6% вказує на значне погіршення скоротливої функції серця (табл. 4).

У групі щурів, що отримували кордарон, показник СПЗСШ знизився до 54,6 [54,6; 57,2]%, що є покращенням порівняно з контролем, але результат залишався нижчим від нормальних значень. Різниця з контрольною групою була статистично значущою (p=0,013), що свідчить про позитивний, хоча й помірний ефект кордарону.

Щури, які отримували КЕМ, показали ще більше покращення – 63,4 [50,5; 65,1]%, що вказує на значне поліпшення стану задньої стінки ЛШ. Різниця з контрольними щурами була статистично значущою (p=0,042), хоча ефект був менш вираженим порівняно з групою, що отримувала кордарон.

У групі щурів, що отримували КЕС, СПЗСШ становив 66,7 [66,7; 71,4]%, що є зіставним з аналогічним показником у щурів, яким вводили КЕП.

Одним з найважливіших показників, що характеризує здатність міокарда до скорочення, виступає фракція вкорочення. У інтактних щурів цей показник становив 40,4±1,6% (95% ДІ: 37,3–43,5)%. У тварин контрольної групи фракція вкорочення значно знизилася, а саме до 17,4±1,3% (95% ДІ: 14,8–20,1)%, що є прямим наслідком АІМ. Зниження на 56,8% є серйозним порушенням серцевої функції.

У групі щурів, які отримували кордарон, фракція вкорочення становила 35,1±0,6% (95% ДІ: 33,9–36,2)%, що є значним покращенням порівняно з контрольною

групою. Це поліпшення на 101,1% було статистично значущим (p<0,001), що вказує на позитивний вплив кордарону на скоротливу функцію серця, навіть якщо він не досяг рівня інтактних щурів (табл. 4).

У тварин, що отримували КЕП, фракція вкорочення становила 42,9±1,0% (95% ДІ: 40,7–44,5)%, що на 144,2% статистично вірогідно (p<0,001) перевищувало показники тварин з АІМ без лікування. У групі щурів, що отримували КЕС, фракція вкорочення була 25,6±2,9% (95% ДІ: 20,0–31,2)%, що на 46,8% статистично вірогідно (p=0,02) перевищувало показники тварин контрольної групи (табл. 4).

Іншим важливим показником, який визначає ефективність роботи серця у забезпеченні кровообігу, виступає фракція викиду. У щурів з АІМ фракція викиду значно знизилася, до 37,2 [35,0; 46,2]%, що є наслідком порушення скоротливої функції серцевого м'яза через запальні процеси. Зниження цього показника на 50,8% (p<0,001) є суттєвим і вказує на важке порушення насосної функції серця.

У щурів, які отримували кордарон, фракція викиду зросла до 69,5 [68,9; 71,7]%, що є значним поліпшенням порівняно з контрольною групою. Це свідчить про певний рівень відновлення функції серця за допомогою кордарону, причому приріст на 86,5% є статистично значущим (p<0,001). Проте, хоча кордарон має позитивний вплив на серце, його ефект не досягає рівня значень інтактних тварин, що може вказувати на необхідність додаткового лікування для досягнення повного відновлення.

У групі щурів, що отримували КЕП, фракція викиду підвищилася до 80,1 [77,0; 81,0]%. Виявлене зростання цього показника на 115,1% було статистично значущим (p<0,001) і свідчить про значне відновлення насосної функції серця після АІМ. У щурів, які отримували КЕС, фракція викиду становила 60,4 [55,1; 62,0]%, що на 62,1% (p=0,01) перевищувало показники тварин з АІМ без лікування (табл. 4).

Таким чином, КЕП значно покращує всі показники скоротливої функції міокарда ЛШ, зокрема фракцію викиду та систолічне потовщення стінок. Покращення

Таблиця 4. Вплив кріоекстрактів плаценти та селезінки, кордарону на показники скоротливої функції міокарда лівого шлуночка серця щурів з щурів з аутоімунним міокардитом на 28 день експерименту, % ($M \pm m$ (95 % ДІ) або Me (LQ; UQ), N=35)

Досліджуваний показник, одиниці вимірювання	Умови експерименту				
	I (1) група	II (2) група	III (3) група	IV (4) група	V (5) група
	Інтактні щури	Контроль (АІМ без лікування)	АІМ + кордарон	АІМ + кріоекстракт плаценти	АІМ + кріоекстракт селезінки
n	7	7	7	7	7
Частка систолічного потовщення міжшлуночкової перегородки (СПМШП), %	76,0 [67,6; 80,1]	44,0 [36,2; 47,0], $p_1=0,001$ [42,2%]	34,1 [32,5; 55,0], $p_2=0,5$ [22,3%]	70,0 [67,2; 80,3], $p_2=0,002$ [59,9%], $p_3=0,009$ [105,8%]	54,2 [50,8; 65,7], $p_2=0,013$ [23,3%], $p_3=0,06$ [58,7%]
Частка систолічного потовщення задньої стінки ЛШ (СПЗСШ), %	50,0 [47,7; 50,0]	82,8 [75,5; 90,6], $p_1=0,006$ [65,6%]	54,6 [54,6; 57,2], $p_2=0,013$ [34,0%]	63,4 [50,5; 65,1], $p_2=0,042$ [23,5%], $p_3=0,17$ [16,0%]	66,7 [66,7; 71,4], $p_2=0,02$ [19,5%], $p_3=0,018$ [22,0%]
Фракція вкорочення (ФВк)	40,4 $\pm$ 1,6 (95% ДІ: 37,3–43,5)	17,4 $\pm$ 1,3 (9 % ДІ: 14,8–20,1), $p_1<0,001$ [56,8%]	35,1 $\pm$ 0,6 (95% ДІ: 33,9–36,2), $p_2<0,001$ [101,1%]	42,9 $\pm$ 1,0 (95% ДІ: 40,7–44,5), $p_2<0,001$ [144,2%], $p_3<0,001$ [21,5%]	25,6 $\pm$ 2,9 (95% ДІ: 20,0–31,2), $p_2=0,02$ [46,8%], $p_3=0,007$ [41,0%]
Фракція викиду (ФВ)	75,8 [74,0; 79,1]	37,2 [35,0; 46,2], $p_1<0,001$ [50,8%]	69,5 [68,9; 71,7], $p_2<0,001$ [86,5%]	80,1 [77,0; 81,0], $p_2<0,001$ [115,1%], $p_3<0,001$ [15,3%]	60,4 [55,1; 62,0], $p_2=0,01$ [62,1%], $p_3=0,001$ [13,1%]

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

на 144,2% у фракції вкорочення і на 115,1% у фракції викиду вказує на високу ефективність цього лікування за АІМ, що робить КЕП перспективним кандидатом для подальших досліджень і клінічного застосування.

Хоча КЕС також продемонстрував позитивний вплив на серцеву функцію, результати були менш вираженими порівняно з КЕП. Однак це не знижує потенціалу КЕС, оскільки ефект від його використання все ж таки є статистично значущим і потребує подальших досліджень для оптимізації дозування і режиму лікування.

Результати проведеного дослідження демонструють, що застосування КЕП та КЕС за АІМ сприяє покращенню функціональних показників серця у щурів, що підтверджується значними змінами в ультразвукових параметрах серцевої діяльності. Зокрема, найбільш виражений терапевтичний ефект спостерігався в групі, яка отримувала КЕП, що перевершило навіть ефективність кордарону, референс-препарату, щодо поліпшення УО та ХО, що є прямими показниками покращення кровообігу і функції серця.

Зниження УО в контрольній групі, що отримала лише АІМ без лікування, є очікуваним результатом, оскільки АІМ супроводжується значним порушенням функцій серця. Водночас лікування як кордароном, так і КЕП та КЕС привело до відновлення цих функцій, що підтверджує ефективність зазначених препаратів у покращенні насосної функції серця. Найкращі результати досягнуті в групі з КЕП, де спостерігалось не лише статистично значуще збільшення УО, але й зростання ФВ, що є одним з головних показників серцевої функції.

Цікаво, що хоча КЕС також позитивно вплинув на функцію серця, проте ефект був менш виражений порівняно з КЕП, що може свідчити про менш потужну терапевтичну дію екстракту селезінки порівняно з плацентою в умовах АІМ. Однак результат КЕС залишався статистично значущим, що підтверджує його потенціал як терапевтичного засобу.

Слід також зазначити, що загалом лікування не привело до значних змін у вазі міокарда, що вказує на те, що КЕП та кордарон не викликали істотних компенсаторних змін у масі серцевого м'яза. Це може бути як позитивним моментом, що свідчить про відсутність гіпертрофії, так і індикатором потреби в додаткових дослідженнях для більш детального аналізу структурних змін серцевого м'яза на фоні лікування.

Оцінка систолічних показників, таких як СПМШП та СПЗСШ, також показала покращення на тлі застосування КЕП та КЕС, що може свідчити про відновлення скоротувальної функції серця. Зокрема, зростання СПМШП у групах, що отримували КЕП, є важливим показником відновлення серцевої здатності до нормальної роботи.

Однак, хоча кордарон значно покращував показники серцевої функції, він не досяг рівня інтактних щурів, що свідчить про потребу у пошуку інших можливостей для повного відновлення функцій серця після АІМ. Лікування за допомогою КЕП виявилось найбільш ефективним, і цей результат підкреслює важливість подальших досліджень щодо оптимізації дозування і режиму застосування цього препарату.

Загалом результати дослідження підтверджують перспективність використання КЕП та КЕС як ефек-

тивних терапевтичних засобів під час лікування АІМ, хоча для КЕС необхідні додаткові дослідження для вдосконалення методики лікування та досягнення більш вираженого ефекту.

Таким чином, терапія з використанням КЕП може стати важливим кроком у розвитку лікування АІМ, і подальші дослідження, зокрема дослідження дозозалежного ефекту, дадуть змогу оптимізувати лікувальні протоколи і підвищити ефективність лікування АІМ без побічних ефектів.

Висновки

На підставі проведеного дослідження можна сформулювати такі висновки.

1. Встановлено, що у тварин з АІМ без лікування спостерігалось значне зниження основних функціональних показників серця. УО знизився до 0,26 [0,21; 0,29] мл ($p=0,013$), ХО зменшився на 32,4%, до 117 [90; 126] мл/хв ($p=0,024$). ВТС ЛШ знизилась на 12,0% до $0,29 \pm 0,01$ мм ($p=0,04$). Фракція вкорочення знизилась до $17,4 \pm 1,3\%$ ($p<0,001$), а фракція викиду знизилась до 37,2 [35,0; 46,2]% ($p<0,001$), що вказує на серйозні порушення скоротливої функції міокарда через запальний процес.

2. Застосування КЕП у щурів з АІМ привело до значного покращення функціональних показників серця: УО підвищився до 0,55 [0,53; 0,67] мл ($p=0,001$), ХО зріс на 97,5%, до 232 [227; 313] мл/хв ($p=0,004$). ВТС залишилась на рівні щурів контрольної групи ($0,29 \pm 0,01$ мм, $p=0,9$). Фракція вкорочення підвищилась до $42,9 \pm 1,0\%$ ($p<0,001$), а фракція викиду збільшилась до 80,1 [77,0; 81,0]% ($p<0,001$), що свідчить про значне відновлення насосної функції серця після АІМ.

3. Введення КЕС також сприяло покращенню функцій серця у щурів з АІМ, хоча ефект був менш виражений порівняно з КЕП. УО у групі, що отримувала КЕС, становив 0,38 [0,34; 0,43] мл, що було нижчим за показники КЕП ($p=0,001$). ХО збільшився на 50,5%, до 177 [142; 185] мл/хв ($p=0,05$). ВТС ЛШ не змінився суттєво ($0,30 \pm 0,01$ мм, $p=0,7$). Фракція вкорочення підвищилась до $25,6 \pm 2,9\%$ ($p=0,02$), а фракція викиду становила 60,4 [55,1; 62,0]% ($p=0,01$), що свідчить про покращення, хоча й менше, ніж у групі КЕП.

Перспективи подальших досліджень. Доцільно провести дослідження довгострокової безпечності та ефективності використання КЕП та КЕС. Крім того, необхідно вивчити ефективність комбінованої терапії КЕП та КЕС з іншими кардіопротекторами. Важливо також вивчити механізми молекулярного рівня, що лежать в основі їх впливу на функцію серця, задля виявлення нових мішеней лікування.

Конфлікт інтересів. Автори рукопису свідомо засвідчують відсутність фактичного або потенційного конфлікту інтересів щодо результатів цієї роботи з фармацевтичними компаніями, виробниками біомедичних пристроїв, іншими організаціями, чий продукт, послуги, фінансова підтримка можуть бути пов'язані з предметом наданих матеріалів або які спонсорували проведені дослідження.

Інформація про фінансування. Фінансування видатками державного бюджету України. Стаття

є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна «Вивчення ролі імунних, аутоімунних та метаболічних розладів у патогенезі та наслідках інфекційного процесу, що викликаний бактеріями, вірусами, вірусно-бактеріальними асоціаціями при гострому, затяжному та хронічному перебігу хвороби та удосконалення тактики лікування» (номер державної реєстрації 0123U105022, термін виконання: 2023–2028 рр., керівник – завідувач кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології, к мед. н., доцент Волобуєва О.В.).

Список літератури

1. Cooper L.T. Jr. Myocarditis: Entering the Mainstream. *Circulation*. 2024. № 149 (9). P. 639–640. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.123.065484>.
2. Sexson Tejtel S.K., Munoz F.M., Al-Ammouri I., Savorgnan F., Guggilla R.K., Khuri-Bulos N., Phillips L., Engler R.J.M. Myocarditis and pericarditis: Case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine*. 2022. № 40 (10). P. 1499–1511. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.11.074>.
3. Lynge T.H., Nielsen T.S., Gregers Winkel B., Tfelt-Hansen J., Banner J. Sudden cardiac death caused by myocarditis in persons aged 1–49 years: a nationwide study of 14,294 deaths in Denmark. *Forensic Sci Res*. 2019. № 4 (3). P. 247–256. DOI: <https://doi.org/10.1080/20961790.2019.1595352>.
4. Ozierański K., Tyminska A., Chabior A., Kruk M., Koń B., Maciejewski C., Opolski G., Grabowski M. Sex differences in incidence, management, and outcomes in adult patients aged over 20 years with clinically diagnosed myocarditis in the last 10 years: data from the MYO PL nationwide database. *Pol Arch Intern Med*. 2022. № 132 (4). P. 16199. DOI: <https://doi.org/10.20452/pamw.16199>.
5. Chabior A., Tyminska A., Pawlak A., Giordani A., Caforio A., Grabowski M., Ozierański K. Advances in myocarditis management in the light of the latest research and recent guidelines of the European Society of Cardiology. *Cardiol J*. 2024. № 31 (2). P. 342–351. DOI: <https://doi.org/10.5603/cj.95175>.
6. Lv H., Lipes M.A. Role of impaired central tolerance to α -myosin in inflammatory heart disease. *Trends Cardiovasc Med*. 2012. № 22 (5). P. 113–117. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2012.07.005>.
7. Bruestle K., Hackner K., Kreye G., Heidecker B. Autoimmunity in Acute Myocarditis: How Immunopathogenesis Steers New Directions for Diagnosis and Treatment. *Curr Cardiol Rep*. 2020. № 22 (5). P. 28. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11886-020-01278-1>.
8. Magnani S., Muser D., Carugo S. Editorial commentary: Acute myocarditis: An overview on emerging evidence. *Trends Cardiovasc Med*. 2021. № 31 (6). P. 380–381. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2020.07.003>.
9. Chyzh M.O., Halchenko S.E., Hladkykh F.V., Byzov V.V., Rohoza L.A., Bielochkina I.V., Sleta I.V. Acellular Cryopreserved Biological Agents: Technology of Production and Composition Analysis: monograph. Vinnytsia: Tvory, 2024. 264 p. DOI: <https://doi.org/10.46879/2024.1>.
10. Hladkykh F.V. Evaluation of Tentative and Research Activity in Rats with Experimental Allergic Encephalomyelitis Against the Administration of Cell-Free Cryopreserved Biological Agents. *Psychiatry, Neurology and Medical Psychology*.

2024. № 11 (2(24)). P. 124–137. DOI: <https://doi.org/10.26565/2312-5675-2024-24-02>.

11. Hladkykh F.V. Characteristics of the Impact of Acellular Cryopreserved Biological Agents on Antioxidant-Prooxidant Homeostasis in Heart Tissues in a Model of Autoimmune Myocarditis. *Health & Education*. 2024. № 2. P. 23–30. DOI: <https://doi.org/10.32782/health-2024.2.4>.

12. Hladkykh F.V. Biochemical assessment of the inflammatory process activity under the influence of cell-free cryopreserved biological agents in a rat model of autoimmune arthritis. *Modern Medicine, Pharmacy, and Psychological Health*. 2024. № 1 (15). P. 8–12. DOI: <https://doi.org/10.32689/2663-0672-2024-1-1>.

13. Hladkykh F.V., Lyadova T.I., Solovyiov S.O. Features of the Hepatocyte Cell Cycle in Experimental Autoimmune Hepatitis Under the Influence of Cryoextracts from Placenta and Spleen, as Well as the Conditioned Medium of Mesenchymal Stem Cells. *Clinical and Preventive Medicine*. 2024. Vol. 7. № 37. P. 24–37. DOI: <https://doi.org/10.31612/2616-4868.7.2024.03>.

14. Hladkykh F.V., Liadova T.I. Experimental Study of Nephroprotective Properties of Cryoextracts of Placenta and Spleen, as Well as Conditioned Medium of Mesenchymal Stem Cells in Autoimmune Membranous Nephropathy. *Ukraine. National Health*. 2024. Vol. 3. № 77. P. 106–114. DOI: <https://doi.org/10.32782/2077-6594/2024.3/17>.

15. Pavlenko H.P. Free Radical, Antioxidant, and Hemocoagulation Processes are Normal in Experimental Heart Pathology and Their Limitation by a Peptide Bioregulator. *Dissertation Abstract*. Kharkiv, 1993. 20 p.

16. Hladkykh F.V. Freund's Adjuvant is a Classic of Vaccine Adjuvants and the Basis of Experimental Immunology. *The Journal of V.N. Karazin Kharkiv National University. Series Medicine*. 2024. № 32 (3(50)). P. 414–439. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2024-50-10>.

17. Freund J. Some Aspects of Active Immunization. *Annual Review of Microbiology*. 1947. № 1. P. 291–308. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev.mi.01.100147.001451>.

18. Fontes J.A., Barin J.G., Talor M.V., Stickel N., Schaub J., Rose N.R., Cihakova D. Complete Freund's Adjuvant Induces Experimental Autoimmune Myocarditis by Enhancing IL-6 Production During Initiation of the Immune Response. *Immunity, Inflammation and Disease*. 2017. № 5 (2). P. 163–176. DOI: <https://doi.org/10.1002/iid3.155>.

19. Dzihaliuk O.V., Stepaniuk H.I., Zaitchko N.V., Kovalenko S.I., Shabelnyk K.P. Characterization of the Effect of 4-[4-Oxo-4H-Quinazolin-3-yl] Benzoic Acid (PK-66) on the Course of Adrenaline-Induced Myocardial Dystrophy in Rats Based on Biochemical Studies. *Medical and Clinical Chemistry*. 2016. № 18(4). P. 16–22. DOI: <https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2016.v0.i4.7249>.

20. Rybolovlev Yu.R., Rybolovlev R.S. Dosage of Substances for Mammals According to Biological Activity Constants. *Proceedings of the Academy of Sciences of the USSR*. 1979. № 247 (6). P. 1513–1516.

21. Shepitko V.I. Structural and Functional Indicators of the Cryopreserved Liver and the Effect of Its Transplantation on the Morphofunctional State of a Number of Internal Organs: *Dissertation*. Kharkiv, 2004. 326 p. URL: <https://nrat.ukrintei.ua/searchdoc/0504U000610>.

22. Bepalova I.G. Peptide Composition and Biological Action of Extracts of Cryopreserved Pig Spleen Fragments and Piglet Skin. *Dissertation*. Kharkiv, 2016. 162 p. URL: <https://nrat.ukrintei.ua/searchdoc/0416U004539>.

23. Root-Bernstein R., Fairweather D. Unresolved Issues in Theories of Autoimmune Disease Using Myocarditis as a

Framework. *Journal of Theoretical Biology*. 2015. № 375. P. 101–123. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2014.11.022>.

24. Chyzh M.O., Manchenko A.O., Trofimova A.V., Belochkina I.V. Ultrasound Assessment of Heart Remodelling Affected by Therapeutic Hypothermia and MSC on Myocardial Infarction Model. *Ukrainian Journal of Radiology and Oncology*. 2020. № 3(28). P. 222–240. DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.3.2020.222-240>.

25. Chyzh M.O., Belochkina I.V., Globa V.Yu., Sleta I.V., Mikhailova I.P., Hladkykh F.V. 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)). P. 185–197. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2024-49-06>.

26. Zar J.H. *Biostatistical Analysis* (5 ed.). Prentice-Hall, Englewood. 2014. 960 p.

References (NLM)

1. Cooper L.T. Jr. Myocarditis: Entering the Mainstream. *Circulation*. 2024; 149 (9): 639–640. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.123.065484.

2. Sexson Tejtel S.K., Munoz F.M., Al-Ammouri I., Savorngnan F., Guggilla R.K., Khuri-Bulos N., Phillips L., Engler R.J.M. Myocarditis and pericarditis: Case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine*. 2022; 40 (10): 1499–1511. doi:10.1016/j.vaccine.2021.11.074.

3. Lynge T.H., Nielsen T.S., Gregers Winkel B., Tfelt-Hansen J., Banner J. Sudden cardiac death caused by myocarditis in persons aged 1–49 years: a nationwide study of 14,294 deaths in Denmark. *Forensic Sci Res*. 2019; 4 (3): 247–256. doi:10.1080/20961790.2019.1595352.

4. Ozierański K., Tyminska A., Chabior A., Kruk M., Koń B., Maciejewski C., Opolski G., Grabowski M. Sex differences in incidence, management, and outcomes in adult patients aged over 20 years with clinically diagnosed myocarditis in the last 10 years: data from the MYO PL nationwide database. *Pol Arch Intern Med*. 2022; 132 (4): 16199. doi:10.20452/pamw.16199.

5. Chabior A., Tyminska A., Pawlak A., Giordani A., Caforio A., Grabowski M., Ozierański K. Advances in myocarditis management in the light of the latest research and recent guidelines of the European Society of Cardiology. *Cardiol J*. 2024; 31 (2): 342–351. doi:10.5603/cj.95175.

6. Lv H., Lipes M.A. Role of impaired central tolerance to α -myosin in inflammatory heart disease. *Trends Cardiovasc Med*. 2012; 22 (5): 113–117. doi:10.1016/j.tcm.2012.07.005.

7. Bruestle K., Hackner K., Kreye G., Heidecker B. Autoimmunity in acute myocarditis: How immunopathogenesis steers new directions for diagnosis and treatment. *Curr Cardiol Rep*. 2020; 22 (5): 28. doi:10.1007/s11886-020-01278-1.

8. Magnani S., Muser D., Carugo S. Editorial commentary: Acute myocarditis: An overview on emerging evidence. *Trends Cardiovasc Med*. 2021; 31 (6): 380–381. doi:10.1016/j.tcm.2020.07.003.

9. Chyzh M.O., Halchenko S.E., Hladkykh F.V., Byzov V.V., Rohoza L.A., Bielochkina I.V., Sleta I.V. Acellular Cryopreserved Biological Agents: Technology of Production and Composition Analysis. *Vinnytsia: Tvory*; 2024. 264 p. doi:10.46879/2024.1.

10. Hladkykh F.V. Evaluation of tentative and research activity in rats with experimental allergic encephalomyelitis against the administration of cell-free cryopreserved biological agents. *Psychiatry, Neurology and Medical Psychology*. 2024; 11(2 (24)): 124–137. doi:10.26565/2312-5675-2024-24-02.

11. Hladkykh F.V. Characteristics of the impact of acellular cryopreserved biological agents on antioxidant-prooxidant homeostasis in heart tissues in a model of autoimmune myocarditis. *Health & Education*. 2024; 2: 23–30. doi:10.32782/health-2024.2.4.
12. Hladkykh F.V. Biochemical assessment of the inflammatory process activity under the influence of cell-free cryopreserved biological agents in a rat model of autoimmune arthritis. *Modern Medicine, Pharmacy, and Psychological Health*. 2024; 1 (15): 8–12. doi:10.32689/2663-0672-2024-1-1.
13. Hladkykh F.V., Lyadova T.I., Solovyiov S.O. Features of the hepatocyte cell cycle in experimental autoimmune hepatitis under the influence of cryoextracts from placenta and spleen, as well as the conditioned medium of mesenchymal stem cells. *Clinical and Preventive Medicine*. 2024; 7 (37): 24–37. doi:10.31612/2616-4868.7.2024.03.
14. Hladkykh F.V., Liadova T.I. Experimental study of nephroprotective properties of cryoextracts of placenta and spleen, as well as conditioned medium of mesenchymal stem cells in autoimmune membranous nephropathy. *Ukraine. National Health*. 2024; 3 (77): 106–114. doi:10.32782/2077-6594/2024.3/17.
15. Pavlenko H.P. Free radical, antioxidant, and hemocoagulation processes are normal in experimental heart pathology and their limitation by a peptide bioregulator. *Dissertation Abstract*. Kharkiv: 1993. 20 p.
16. Hladkykh F.V. Freund's adjuvant is a classic of vaccine adjuvants and the basis of experimental immunology. *The Journal of V.N. Karazin Kharkiv National University. Series Medicine*. 2024; 32 (3 (50)): 414–439. doi:10.26565/2313-6693-2024-50-10.
17. Freund J. Some aspects of active immunization. *Annu Rev Microbiol*. 1947; 1: 291–308. doi:10.1146/annurev.mi.01.100147.001451.
18. Fontes J.A., Barin J.G., Talor M.V., Stickel N., Schaub J., Rose N.R., Cihakova D. Complete Freund's adjuvant induces experimental autoimmune myocarditis by enhancing IL-6 production during initiation of the immune response. *Immunity, Inflammation and Disease*. 2017; 5 (2): 163–176. doi:10.1002/iid3.155.
19. Dzhialiuk O.V., Stepaniuk H.I., Zaitchko N.V., Kovalenko S.I., Shabelnyk K.P. Characterization of the effect of 4-[4-Oxo-4H-quinazolin-3-yl] benzoic acid (PK-66) on the course of adrenaline-induced myocardial dystrophy in rats based on biochemical studies. *Med Clin Chem*. 2016; 18 (4): 16–22. doi:10.11603/mcch.2410-681X.2016.v0.i4.7249.
20. Rybolovlev Y.R., Rybolovlev R.S. Dosage of substances for mammals according to biological activity constants. *Proc Acad Sci USSR*. 1979; 247 (6): 1513–1516.
21. Shepitko V.I. Structural and functional indicators of the cryopreserved liver and the effect of its transplantation on the morphofunctional state of a number of internal organs: *Dissertation*. Kharkiv; 2004. 326 p. URL: <https://nrat.ukrintei.ua/searchdoc/0504U000610>.
22. Bespalova I.G. Peptide composition and biological action of extracts of cryopreserved pig spleen fragments and piglet skin: *Dissertation*. Kharkiv; 2016. 162 p. URL: <https://nrat.ukrintei.ua/searchdoc/0416U004539>.
23. Root-Bernstein R., Fairweather D. Unresolved issues in theories of autoimmune disease using myocarditis as a framework. *J Theor Biol*. 2015; 375: 101–123. doi:10.1016/j.jtbi.2014.11.022.
24. Chyzh M.O., Manchenko A.O., Trofimova A.V., Belochkina I.V. Ultrasound assessment of heart remodelling affected by therapeutic hypothermia and MSC on myocardial infarction model. *Ukr J Radiol Oncol*. 2020; 3 (28): 222–240. doi:10.46879/ukroj.3.2020.222-240.
25. Chyzh M.O., Belochkina I.V., Globa V.Yu., Sleta I.V., Mikhailova I.P., Hladkykh F.V. Ultrasound examination of rat hearts after experimental epinephrine-induced damage and the application of heart xenoextract. *J V.N. Karazin Kharkiv Natl Univ. Ser Med*. 2024; 32 (2 (49)): 185–197. doi:10.26565/2313-6693-2024-49-06.
26. Zar J.H. *Biostatistical Analysis*. 5th ed. Englewood: Prentice-Hall; 2014. 960 p.

Information about the authors:

Hladkykh Fedir Volodymyrovych – Doctor of Philosophy (PhD) in Health Care in specialty "Medicine", Doctoral student (Doctor of Sciences) of the Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology, V. N. Karazin Kharkiv National University, 4 Svobody Square, Kharkiv, Ukraine, 61022; Senior Research fellow Department of Radiation Pathology and Palliative Medicine, State Organization "Grigoriev Institute for medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", e-mail: fedir.hladkykh@gmail.com ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7924-4048>

Liadova Tetyana Ivanivna – Doctor of medical sciences (DSci, PhD), Professor, Professor of the of the Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology, Dean of the School of Medicine, V. N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine, 4 Svobody Square, Kharkiv, Ukraine, 61022; e-mail: t.lyadova@karazin.ua, tel.: +38 (050) 692-56-41 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5892-2599>

Chyzh Mykola Oleksiiovych – Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher, Head of the Department of Experimental Cryomedicine Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine; 23 Pereyaslavskaya Str., Kharkiv, Ukraine, 61016; e-mail: n.chizh@ukr.net, tel.: +38 (097) 361-68-61 ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0085-296X>

Matvieienko Mariia Serhiivna – Doctor of Philosophy in Health Care in specialty «Medicine» (Candidate of Medical Sciences), Associate Professor, Head of the Department of General Surgery, Anesthesiology and Palliative Medicine V. N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; 4 Svobody Squ, Kharkiv, Ukraine, 61022; e-mail: mariia.matvieienko@karazin.ua, tel.: +38 (057) 705-12-36. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0388-138X>

Komorovsky Roman Rostyslavovych – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Internal Medicine No. 2 of the I. Ya. Horbachevskiy Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 1 Maidan Voli, Ternopil, Ukraine, 46001; e-mail: komorovsky@tdmu.edu.ua, tel.: +38 (097) 981-49-77, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0288-4132>