



DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.1.2021.58-69>  
УДК: 616.12–005.8.001.57:616–001.18:611.018.013.395

## Допплерографічне дослідження аорти після терапевтичної гіпотермії та введення МСК при експериментальному інфаркті міокарда

Чиж М. О.<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0003-0085-296X, e-mail: n.chizh@ukr.net  
Манченко А. О.<sup>1,2</sup>, ORCID: 0000-0001-5982-4504, e-mail: anna.gorlenko@gmail.com  
Трофімова А. В.<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0002-4662-1318, e-mail: fortomi@rambler.ru  
Белочкіна І. В.<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0003-0090-2971, e-mail: ibelochkina@ukr.net

<sup>1</sup> Інститут проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії наук України, Харків, Україна

<sup>2</sup> Харківський національний університет ім. В. Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України, Харків, Україна

## Doppler examination of aorta after therapeutic hypothermia and administering MSCs in experimental myocardial infarction

Chyzh M. O.<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0003-0085-296X, e-mail: n.chizh@ukr.net  
Manchenko A. O.<sup>1,2</sup>, ORCID: 0000-0001-5982-4504, e-mail: anna.gorlenko@gmail.com  
Trofimova A. V.<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0002-4662-1318, e-mail: fortomi@rambler.ru  
Belochkina I. V.<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0003-0090-2971, e-mail: ibelochkina@ukr.net

<sup>1</sup> Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

<sup>2</sup> V. N. Karazin Kharkiv National University of Ministry of Education and Science of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

### Ключові слова:

експериментальний інфаркт міокарда, ультразвукове дослідження, терапевтична гіпотермія, мезенхімальні стромальні клітини.

### Для цитування:

Чиж М. О., Манченко А. О., Трофімова А. В., Белочкіна І. В. Допплерографічне дослідження аорти після терапевтичної гіпотермії та введення МСК при експериментальному інфаркті міокарда. *Український радіологічний та онкологічний журнал*. 2021. Т. XXIX. № 1. С. 58–69. DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.1.2021.58-69>

### Для кореспонденції:

Чиж Микола Олексійович  
Інститут проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії наук України, відділ експериментальної кріомедицини;  
вул. Переяславська, буд. 23, м. Харків, Україна, 61016;  
e-mail: n.chizh@ukr.net

© Чиж М. О., Манченко А. О., Трофімова А. В., Белочкіна І. В., 2021

### РЕЗЮМЕ

**Актуальність.** На сьогоднішній день здійснюються спроби відновлення пошкодженого міокарда при гострому інфаркті міокарда (ІМ) шляхом застосування препаратів біологічного походження, які спроможні стимулювати репаративну регенерацію, у тому числі і використання мезенхімальних стромальних клітин (МСК). З іншого боку, застосування терапевтичної гіпотермії в ранні часи після виникнення порушення кровотоку у вінцевих артеріях сприяє зниженню рівня метаболізму у кардіоміоцитах і, відповідно, гальмуванню утворення вільних радикалів, інгібуванню апоптозу.

**Мета роботи** – проведення та аналіз доплерографії висхідного відділу аорти щурів з експериментальним ІМ для оцінки систолічної функції міокарда лівого шлуночка після поєднаного використання терапевтичної гіпотермії і введення аlogenних МСК.

**Матеріали та методи.** Дослідження було проведено на 90 безпорідних білих щурах масою 240–270 г. Інфаркт міокарда відтворювали шляхом перев'язки лівої коронарної артерії. Терапевтичну гіпотермію проводили в холодівій камері протягом 60 хв. Локальна температура шкіри комірцевої зони підтримувалася на рівні +4 °С. Суспензію аlogenних кріоконсервованих МСК плаценти вводили одноразово внутрішньовенно. Сонографічне дослідження висхідного відділу аорти на 7-му і 30-ту добу після перев'язки коронарної артерії проводили на ультразвуковому ехотомоскопі «Сономед 500» у В-режимі з ефектом Допплера (PW режим).

**Результати та їх обговорення.** Дослідження аортального кровотоку показало, що на 7-му добу після перев'язки коронарної артерії у щурів відмічалось зниження максимальної систолічної швидкості та тенденція до зростання діастолічної швидкості кровотоку. Ці зміни відбивались на пульсаційному індексі та систоло-діастолічному співвідношенні. Зменшення індексу Стюарта на 19 % підтверджувало розвиток у щурів контрольної групи систолічної дисфункції, ступінь якої не зменшувався до 30-ї доби експерименту.

Вплив алогенних МСК на процес ремоделювання серця щурів після перев'язки лівої коронарної артерії проявлявся на 7-му добу (гостра стадія перебігу інфаркту міокарда) аномально низькими (нижче контролю) показниками кровотоку в аорті з повним відновленням гемодинаміки на 30-ту добу експерименту (стадія рубцювання).

Поєднане використання терапевтичної гіпотермії та введення алогенних МСК сприяло мінімальному відхиленню показників гемодинаміки від норми. На 7-му добу відмічали лише збільшення середньої швидкості кровотоку в аорті на 29 % та зниження систоло-діастолічного співвідношення на 12 % в порівнянні з відповідним показником норми, що свідчило про компенсацію насосної функції міокарда

**Висновки.** Допплерографічна оцінка систолічної та діастолічної швидкостей кровотоку у висхідному відділі аорти щурів дозволяє опосередковано зафіксувати наявність та ступінь систолічної дисфункції лівого шлуночка і здійснювати динамічний контроль за скоротливою функцією міокарда на фоні інфаркту. Поєднане застосування терапевтичної гіпотермії з уведенням алогенних МСК після перев'язки лівої коронарної артерії сприяє підтриманню показників гемодинаміки в аорті на рівні, близькому до норми, як під час гострої фази розвитку інфаркту міокарда, так і на стадії рубцювання.

#### Keywords:

experimental myocardial infarction, ultrasound, therapeutic hypothermia, mesenchymal stromal cells.

#### For citation:

Chyzh MO, Manchenko AO, Trofimova AV, Belochkina IV. Doppler examination of aorta after therapeutic hypothermia and administering MSCs in experimental myocardial infarction. *Ukrainian journal of radiology and oncology*. 2021;29(1): 58–69. DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.1.2021.58-69>

#### For correspondence:

Chyzh Mykola Oleksiiovych  
Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine, Department of Experimental Cryomedicine;  
23, Pereyaslavskaya Str., Kharkiv, Ukraine, 61016;  
e-mail: [n.chyzh@ukr.net](mailto:n.chyzh@ukr.net)

© Chyzh M. O., Manchenko A. O., Trofimova A. V., Belochkina I. V., 2021

#### ABSTRACT

**Background.** At present, there are attempts aimed at repairing the myocardium affected by acute myocardial infarction (MI) via biologically sourced drugs, which are able to stimulate reparative regeneration, including the use of mesenchymal stromal cells (MSCs). On the other hand, therapeutic hypothermia initially after the occurrence of impaired blood flow in the coronary arteries aids in reducing the level of metabolism in cardiomyocytes and, accordingly, suppressing the formation of free radicals and inhibiting apoptosis.

**Purpose** – performing and analysing Doppler sonography of the ascending aorta in rats with experimental MI in order to assess the systolic function of the left ventricular myocardium influenced by the combined use of therapeutic hypothermia and administering allogeneic MSCs.

**Materials and methods.** The study involved 90 outbred white rats weighing 240–270 g. Myocardial infarction was reproduced by ligating the left coronary artery. Therapeutic hypothermia was performed in a cold chamber, 60 minutes long. The local skin temperature of the neck area was maintained at +4 °C. A suspension of allogeneic cryopreserved MSCs of the placenta was administered once intravenously. Sonography of the ascending aorta on day 7 and day 30 after ligating the coronary artery was carried out by means of «Сономед 500» ultrasound scanner in B-mode with the Doppler (PW-mode).

**Results.** Studying the aortic blood flow showed that on day 7 after ligating the coronary artery, rats had a decrease in max systolic velocity and a tendency to increase diastolic blood flow velocity. Those changes influenced the pulsatility index and systolic-diastolic ratio. A 19 % decrease in the Stewart index confirmed the development of systolic dysfunction in the control group, the severity of which did not decrease until day 30 of the experiment.

The impact of allogeneic MSCs on the process of remodeling the heart of rats after ligating the left coronary artery was evident on day 7 (acute stage of myocardial infarction) via abnormally low (below control) blood flow in the aorta with complete hemodynamics restoring on day 30 of the experiment.

The combination of therapeutic hypothermia and administering allogeneic MSCs aided in the minimal deviation of hemodynamic parameters from the normal range. On day 7, there was only an increase in the average aortic blood flow rate by 29%, and a decrease in systolic-diastolic ratio by 12% compared to the corresponding normal range, suggesting compensation of the pumping function of the myocardium.

**Conclusions.** Doppler assessment of systolic and diastolic blood flow velocities in the ascending aorta of rats makes it possible to indirectly record the presence and severity of systolic dysfunction of the left ventricle and follow up myocardial contractile function affected by MI. The combination of therapeutic hypothermia and administering allogeneic MSCs after ligating the left coronary artery helps to maintain hemodynamic parameters in the aorta at a level close to normal range during the acute phase of myocardial infarction as well as at the stage of scarring.

Рукопис надійшов  
*Manuscript was received*  
14.10.2020

Отримано після рецензування  
*Received after review*  
17.11.2020

Прийнято до друку  
*Accepted for printing*  
18.01.2021

### **Зв'язок роботи з науковими програмами, планами і темами**

Робота виконана в рамках наукової роботи Інституту проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії наук України «Деструктивні та відновні процеси в тканинах *in vivo* після дії низьких температур та біологічно активних речовин» (номер державної реєстрації: 0117U000849, фундаментальна, керівник – кандидат медичних наук, старший дослідник, в. о. завідувача відділу експериментальної кріомедицини Інституту проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії наук України Чиж М. О.).

### **ВСТУП**

Ішемічна хвороба серця (ІХС) – одне з найпоширеніших серцево-судинних захворювань, що призводить до високої смертності та інвалідизації населення, у більшості випадків від серцевої постінфарктної недостатності. В Україні рівень госпіталізації первинних пацієнтів із проявом гострого коронарного синдрому перевищує 45 тис. на рік [1]. Несвоєчасне звернення за медичною допомогою, обмежена кількість кардіохірургічних стаціонарів та не завжди результативна консервативна терапія стимулює пошук нових, більш ефективних методів лікування гострого інфаркту міокарда (ІМ).

Зростання серцевої постінфарктної недостатності певною мірою обумовлене низькою здатністю кардіоміоцитів до проліферації. Здійснюються спроби відновлення пошкодженого міокарда шляхом застосування препаратів біологічного походження, зокрема мезенхімальних стромальних клітин (МСК), які спроможні стимулювати репаративну регенерацію [2]. Припускають, що після трансплантації МСК мігрують до зони тканинного запалення і під впливом навколишнього середовища виділяють низку факторів, які зрештою сприяють більш швидкому процесу

### **Connection with scientific programs, plans and topics**

The study has been carried out within the scope of the research project of Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine “Destructive and Regenerative Processes in Tissues *in vivo* after effect of Low Temperature and Biological Active Substances” (state registration No: 0117U000849, fundamental, led by Candidate of Medical Science, Senior Researcher, Acting Head of Experimental Cryomedicine Department of Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine Chyzh M. O.).

### **INTRODUCTION**

Coronary heart disease (CHD) is one of the most common cardiovascular diseases leading to high mortality and disability of the population, in most cases, due to post-infarction heart failure. In Ukraine, the hospitalization rate of primary patients with signs of acute coronary syndrome exceeds 45 thousand per year [1]. Late seeking medical advice, limited number of cardiac surgery hospitals and conservative treatment, which does not seem to be always efficacious, trigger the search for new, more effective therapy of acute myocardial infarction (MI).

The increasing rate of postinfarction heart failure results, to a certain extent, from the low capability of cardiomyocytes to proliferate. Attempts are being made to restore the damaged myocardium via biologically sourced drugs, including mesenchymal stromal cells (MSCs), which are capable of stimulating reparative regeneration [2]. They assume that after transplantation, MSCs migrate to the tissue inflammation region and, under the influence of the environment, release a number of factors that, ultimately, contribute to a faster healing process, activation of neoangiogenesis, and improved microcirculation. Restoration of microcirculation and preservation of cell viability in the ischemic region, in its turn, leads to decreasing

загоєння, активації неоангіогенезу та поліпшенню мікроциркуляції. Відновлення мікроциркуляції і збереження життєздатності клітин в ішемізованій зоні, у свою чергу, приводить до зниження об'єму зони некрозу після інфаркту і зменшення площі сполучнотканинного рубця [3, 4].

З іншого боку, застосування терапевтичної гіпотермії в перші години після виникнення порушення кровотоку в вінцевих артеріях сприяє зниженню рівня метаболізму у кардіоміоцитах і, відповідно, гальмуванню утворення вільних радикалів, інгібуванню апоптозу [5, 6]. Гіпотермія здатна лімітувати або запобігти розвитку ішемії при епізодах порушення або повної відсутності кровотоку в органах за рахунок зниження споживання АТФ і необхідності в забезпеченні киснем потрібних для життєдіяльності тканин [7].

Оцінка гемодинаміки серця та великих судин є важливим критерієм визначення подальшої тактики ведення пацієнта. Одним із найбільш поширених неінвазивних методів вивчення морфофункціонального стану серця залишається ехокардіографічне дослідження, яке дозволяє достовірно оцінити в динаміці зміну скоротливості, геометрії міокарда, систолічної дисфункції лівого шлуночка (ЛШ) при постінфарктному ремоделюванні серця. Особливий інтерес викликає дослідження швидкісних показників кровотоку, стану стінки аорти (еластичність і пружність) [8], характеристика яких опосередковано свідчить про скоротливу функцію міокарда на фоні ІМ та під впливом різних методів лікування.

**Мета роботи** – проведення та аналіз доплерографії висхідного відділу аорти щурів з експериментальним ІМ для оцінки систолічної функції міокарда лівого шлуночка після поєднаного використання терапевтичної гіпотермії і введення аlogenних МСК.

## МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження було проведено на 90 безпорідних білих щурах, масою 240–270 г віком 7 місяців. Експерименти проведені за регламентом, затвердженим Комітетом з біоетики Інституту проблем кріобіології та кріомедицини Національної академії наук України, який було розроблено відповідно до «Загальних принципів експериментів на тваринах», схвалених III Національним конгресом з біоетики (Київ, Україна, 2007) і узгоджених з положеннями «Європейської конвенції з захисту хребетних тварин, що використовуються в експериментальних та інших наукових цілях» (Страсбург, Франція, 1986).

Інфаркт міокарда відтворювали шляхом перев'язки низхідної гілки лівої коронарної артерії на межі верхньої та середньої третини судини [9]. Суспензію аlogenних кріоконсервованих МСК плаценти вводили одноразово внутрішньовенно. Терапевтичну гіпотермію (ТГ) проводили в холодовій камері протягом 60 хв при  $t^{\circ} +4^{\circ}\text{C}$  [10].

Після моделювання ІМ всі тварини були розподілені на 4 групи по 15 тварин у кожній: 1 – контроль, ІМ без лікування; 2 – щури з ІМ після ТГ; 3 – щури з ІМ та введенням МСК; 4 – щури з ІМ після ТГ та введенням МСК. Група норми – 15 інтактних щурів.

volume of the necrosis region after a heart attack and decreasing area of the connective tissue scar [3, 4].

On the other hand, therapeutic hypothermia within the first hours after the onset of impaired blood flow in the coronary arteries aids in reducing the metabolic rate in cardiomyocytes and, accordingly, suppressing the formation of free radicals and inhibiting apoptosis [5, 6]. Hypothermia is able to limit or prevent the development of ischemia during episodes of impaired or complete absence of blood flow in organs due to reducing ATP consumption and the need to provide oxygen to the tissues which is essential for vital activity [7].

Assessment of hemodynamics of the heart and large vessels is an important criterion for determining the further strategy for patient management. One of the most common non-invasive methods of studying the morphological and functional state of the heart is echocardiographic examination, which makes it possible to reliably assess the changes in contractility, myocardial geometry, systolic dysfunction of the left ventricle (LV) in postinfarction heart remodeling over time. Studying the velocity indicators of blood flow, the state of the aortic wall (compliance and flexibility) [8] is of particular interest; the characteristic of those ones indirectly indicate the contractile function of the myocardium associated with MI and influenced by various methods of treatment.

**Purpose** – performing and analysing Doppler sonography of the ascending aorta in rats with experimental MI in order to assess the systolic function of the left ventricular myocardium influenced by the combined use of therapeutic hypothermia and administering allogeneic MSCs.

## MATERIALS AND METHODS

The study involved ninety 7-month-old outbred white rats weighing 240–270 g. The experiments were run as per the regulations approved by the Bioethics Committee of the Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine, which were developed in accordance with “General ethical principles of experiments on animals”, adopted by the III National Congress on Bioethics (Kiev, Ukraine, 2007) and confirmed with the regulations of the European Convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes (Strasbourg, France, 1986).

Myocardial infarction was reproduced by ligating the descending branch of the left coronary artery on the border of the upper and middle third of the vessel [9]. A suspension of allogeneic cryopreserved placental MSCs was injected intravenously once. Therapeutic hypothermia (TH) was being performed in a cold chamber, 60 min long at  $+4^{\circ}\text{C}$  [10].

After MI modelling, all animals were divided into 4 groups, represented by 15 animals each: 1 – control, MI without treatment; 2 – rats with MI after TH; 3 – rats with MI and MSCs administering; 4 – rats with MI after TH and administering MSCs. The group with normal range values enrolled 15 intact rats.

Сонографічне дослідження висхідного відділу аорти на 7-му і 30-ту добу після перев'язки коронарної артерії проводили на ультразвуковому ехотомоскопі «Сономед 500» («СПЕКТРОМЕД» Росія) у В-режимі з ефектом Доплера (PW режим) з використанням лінійного датчика 7,5L38 з частотою 7,5МГц. Візуальним і акустичним методом вибирали точку з максимальною інтенсивністю аудіо- і відеосигналу і реєстрували лінійні (систоличну та діастолічну) швидкості кровотоку у висхідному відділі аорти (рис. 1). Програмне забезпечення апарата дозволяло в автоматичному режимі визначати індекс резистентності (індекс Пурсело), пульсаційний індекс (індекс Гослінга) та індекс спектрального розширення (індекс Стюарта) (табл. 1) [11].

Sonography of the ascending aorta on day 7 and day 30 after ligating the coronary artery was performed by means of «Сономед 500» («СПЕКТРОМЕД», Russia) ultrasound scanner in B-mode with Doppler effect (PW mode) using a linear sensor 7.5L38 with frequency of 7.5 MHz. The point with the max intensity of the audio and video signal was selected by visual and acoustic method, along with recording linear (systolic and diastolic) blood flow velocities in the ascending aorta (Fig. 1). The device software made it possible to automatically count the resistivity index (Pourcelot index), pulsatility index (Gosling index), and spectral expansion index (Stewart index) (Table 1) [11].

The numeric data are presented in the form of “M ± m”, where M is the arithmetic mean, m (SE) is the

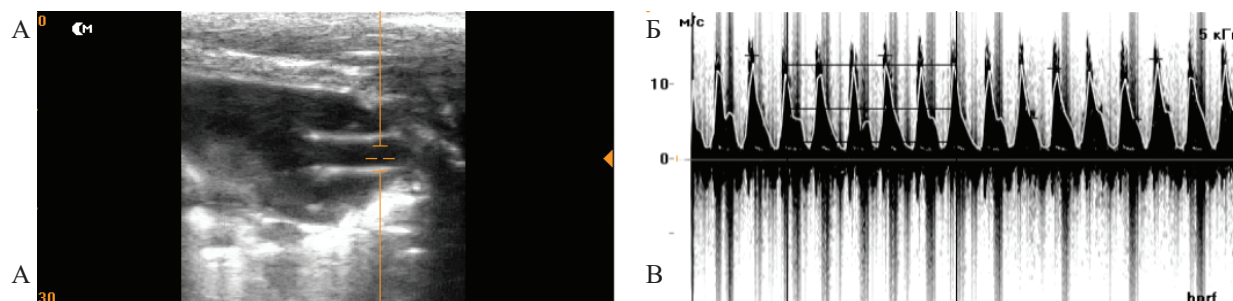


Рис. 1. Ехокардіографія щура в нормі. В – режим (А) з ефектом Доплера (Б)  
 Fig. 1. Echocardiogram of a rat under normal condition. B – mode (A) with the Doppler effect (B)

Таблиця 1. Кількісні показники доплерографії висхідного відділу аорти  
 Table 1. Quantitative indicators of Doppler sonography of the ascending aorta

| Показник<br>Parameter                                 | Позначення<br>Symbols | Формула розрахунку<br>Calculation formula  |
|---|-----------------------|--|
| Систолична швидкість, м/с<br>Systolic velocity, m/s   | Vs                    | Пікова систолічна швидкість кровотоку<br>Peak systolic velocity of blood flow                      |
| Діастолічна швидкість, м/с<br>Diastolic velocity, m/s | Vd                    | Мінімальна діастолічна швидкість кровотоку<br>Minimum diastolic blood flow velocity                |
| Середня швидкість, м/с<br>Mean velocity, m/s          | Vm                    | Середня швидкість кровотоку за серцевий цикл<br>Mean velocity of blood flow over the cardiac cycle |
| Індекс Пурсело<br>Pourcelot index                     | RI                    | $RI = (Vs - Vd)/Vs$  |
| Індекс Гослінга<br>Gosling index                      | PI                    | $PI = (Vs - Vd)/Vm$  |
| Індекс Стюарта<br>Stewart index                       | ISD                   | $ISD = Vs/Vd$  |

Цифрові дані наведені у вигляді «M ± m» (M ± SE), де M – середнє арифметичне значення, m (SE) – стандартна похибка середнього арифметичного. Статистичну обробку результатів проводили, використовуючи критерій Краскела – Уолліса за допомогою пакета програм STATISTICA 10.0 («StatSoft», USA).

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При проведенні доплерографії в проекції висхідного відділу аорти у щурів групи норми реєстрували магістральний тип кровотоку, без гемодинамічно значимої патології. За структурою він трифазний – складається з гострого систолічного піку, ретроградного піку в період ранньої діастолі (пов'язаного з артеріальним рефлюксом) і антеградного відхилення

standard error of the arithmetic mean. Statistical processing of the outcomes was performed according to the Kruskal – Wallis test by means of STATISTICA 6.0 software package (StatSoft, USA).

## RESULTS AND DISCUSSION

The main blood flow, without hemodynamically significant pathology, was recorded on Doppler sonography in the projection of the ascending aorta in rats of the group with normal range values. It was three-phase in structure, i.e. it consisted of acute systolic peak, retrograde peak during early diastole (associated with arterial reflux) and antegrade deviation during mid-diastole. Rats

в період середньої діастолі. Для щурів характерним є великий перепад у швидкості кровотоку протягом серцевого циклу. Систоло-діастолічне співвідношення (індекс Стюарта) у щурів у нормі складало  $5,95 \pm 0,48$ , що в 2–2,5 рази перевищує відповідний показник для людини (табл. 2) [11].

were characterized by a substantial drop in blood flow velocity during the cardiac cycle. The systolic-diastolic ratio (Stewart index) in rats of the group with normal range values was  $5.95 \pm 0.48$ , which was 2–2.5 times higher than the corresponding indicator in humans (Table 2) [11].

**Таблиця 2.** Кількісні показники кровотоку в аорті щурів на 7-му добу після перев'язки коронарної артерії

**Table 2.** Quantitative indicators of blood flow in the aorta of rats on day 7 after ligating the coronary artery

| Показник<br>Parameter | Норма<br>Normal range | ІМ (контроль)<br>MI Control | ІМ + ТГ<br>MI + TH    | ІМ + МСК<br>MI + MSC  | ІМ + ТГ + МСК<br>MI + TH + MSC |
|-----------------------|-----------------------|-----------------------------|-----------------------|-----------------------|--------------------------------|
| Vs, м/с<br>Vs, m/s    | $2,43 \pm 0,05$       | $2,12 \pm 0,15^1$           | $2,68 \pm 0,16^{1,2}$ | $1,86 \pm 0,23^1$     | $2,53 \pm 0,17^2$              |
| Vd, м/с<br>Vd, m/s    | $0,42 \pm 0,04$       | $0,50 \pm 0,06$             | $0,58 \pm 0,07^1$     | $0,57 \pm 0,10^1$     | $0,51 \pm 0,06$                |
| Vm, м/с<br>Vm, m/s    | $0,92 \pm 0,05$       | $1,06 \pm 0,10$             | $1,21 \pm 0,10^1$     | $0,95 \pm 0,12$       | $1,19 \pm 0,12^1$              |
| RI                    | $0,82 \pm 0,01$       | $0,78 \pm 0,01$             | $0,79 \pm 0,01$       | $0,70 \pm 0,03^{1,2}$ | $0,80 \pm 0,01$                |
| PI                    | $2,19 \pm 0,10$       | $1,68 \pm 0,07^1$           | $1,83 \pm 0,10^1$     | $1,37 \pm 0,09^{1,2}$ | $1,90 \pm 0,3$                 |
| ISD                   | $5,95 \pm 0,48$       | $4,79 \pm 0,32^1$           | $5,05 \pm 0,32^1$     | $3,59 \pm 0,29^{1,2}$ | $5,20 \pm 0,28^1$              |

**Примітки:**

1 – відмінності статистично достовірні ( $p < 0,05$ ) у порівнянні з інтактними тваринами;

2 – відмінності статистично достовірні ( $p < 0,05$ ) у порівнянні з контрольною групою.

**Notes:**

1 – differences are statistically significant ( $p < 0.05$ ) in comparison with intact animals;

2 – differences are statistically significant ( $p < 0.05$ ) in comparison with the control group.

Строки проведення доплерографії аортального кровотоку після перев'язки коронарної артерії у щурів (7-ма і 30-та доба) обирали відповідно до результатів скринінгового електрокардіографічного дослідження та УЗ-дослідження, яке відображало процеси ремоделювання серця [12].

На 7-му добу, тобто в гострій стадії перебігу ІМ, ехопоказники віддзеркалюють процес пристосування серцевого м'яза до функціонального навантаження. Поява ділянки некрозу в стінці лівого шлуночка (ЛШ) серця приводила до порушення в гемодинамічній системі. Дослідження аортального кровотоку показало, що на 7-му добу після перев'язки коронарної артерії, у щурів відмічались зниження максимальної систолічної швидкості та тенденція до зростання діастолічної швидкості кровотоку. Ці зміни відбивались на пульсаційному індексі та систоло-діастолічному співвідношенні (табл. 2). За індексом Гослінга зазвичай характеризують еластичність судинної стінки, тому зниження пульсаційного індексу на 23 % могло б свідчити про зменшення еластичності стінки аорти. Проте ймовірність розвитку структурних змін у стінці судин у щурів через 7 днів після перев'язки коронарної артерії дуже низька. В умовах даного експерименту можна вважати, що зниження пульсаційного індексу відповідало зниженню тиску крові на стінку аорти через описане раніше зменшення ударного об'єму, викликаного процесом ремоделювання ЛШ [12], і опосередковано свідчить про наявність систолічної дисфункції. Індекс Стюарта зменшувався на 19 %, що також може розглядатися як підтвердження розвитку у щурів контрольної групи систолічної дисфункції на 7-му добу після перев'язки лівої коронарної артерії.

У групі з використанням терапевтичної гіпотермії на 7-му добу після перев'язки лівої коронарної артерії

The timing of Doppler sonography of the aortic blood flow after ligating the coronary artery in rats (day 7 and day 30) was selected according to the findings of screening electrocardiographic studies and ultrasonography presenting the processes of cardiac remodeling [12].

On 7 day, i.e., at the acute stage of myocardial infarction, the echocardiography indices reflect the process of adaptation of the heart muscle to the functional load. Appearing necrosis region in the wall of the left ventricle (LV) of the heart led to a disturbance in the hemodynamic system. The study of aortic blood flow showed that on day 7 after ligating the coronary artery in rats, there was a decrease in the max systolic velocity and a tendency to increasing diastolic blood flow velocity. Those changes affected the pulsatility index and systolic-diastolic ratio (Table 2). The Gosling index is usually used to characterize the compliance of the vascular wall; therefore, decreasing pulsatility index by 23 % could indicate decreased compliance of the aortic wall. However, the probability of developing structural changes in the vascular wall in rats on day 7 after coronary artery ligation is very low. Under the experiment, we could conclude that decreasing pulsatility index corresponded to decreasing blood pressure on the aortic wall through the previously described reduction in stroke volume caused by the process of LV remodeling [12], and indirectly indicated systolic dysfunction. The Stewart index was decreased by 19 %, which could also be considered as confirmation of the development of systolic dysfunction in rats of the control group on day 7 after ligating the left coronary artery.

The group exposed to therapeutic hypothermia on day 7 after ligating the left coronary artery showed increased peak systolic velocity vs the control group by 26 %, vs the group with normal range values by 10 % (Table 2). At the

фіксували збільшення пікової систолічної швидкості відносно контролю на 26 %, відносно групи норми – на 10 % (табл. 2). При цьому спостерігали і збільшення мінімальної діастолічної швидкості на 38 % відносно норми. Пульсаційний індекс і систоло-діастолічне співвідношення були відповідно на 17 % і на 15 % нижче норми та достовірно не перевищували показники контрольної групи. Отже, за цими даними не можна стверджувати, що вираженість систолічної дисфункції у щурів цієї групи була меншою в порівнянні з контрольною групою. Цей результат відповідає даним, отриманим у нашому попередньому дослідженні, де було показано, що фракція викиду у щурів групи з використанням терапевтичної гіпотермії достовірно не відрізнялася від контрольної групи [12]. Таким чином, самостійне застосування терапевтичної гіпотермії як способу, що знижує метаболічні процеси в міокарді, не дозволяє запобігти розвитку систолічної дисфункції.

Найбільш виражені зміни архітекtonіки серця, а саме гіпертрофію міокарда і дилатацію порожнин серця, відмічено в групі з використанням МСК на фоні експериментального ІМ [12]. Відбитки змін геометрії серця знаходили і при доплерографії висхідного відділу аорти. У цій групі на 7-му добу після перев'язки лівої коронарної артерії реєстрували найнижчий показник пікової систолічної швидкості, який був на 23 % і на 12 % менше норми і контролю відповідно. При цьому фіксували високий показник мінімальної діастолічної швидкості, на 35 % вище норми (табл. 2). Тому відмічали різке зниження обчислювальних індексів і в першу чергу пульсаційного індексу, що в наших експериментах говорить про зниження тиску крові на стінку аорти. Спостерігали різке падіння систоло-діастолічного співвідношення: на 39 % відносно норми і на 25 % відносно контрольної групи (табл. 2). Не зважаючи на такі, на перший погляд, аномальні зміни доплерографічних показників аорти в цій групі, швидкість серцевого викиду, що пов'язана з ударним об'ємом, була найвищою [12]. Показники швидкості серцевого циклу свідчили про розвиток ремоделювання ЛШ, але завдяки гіпертрофії збереженого міокарда різкого падіння систолічної дисфункції не відмічали.

У групі з поєднаним використанням терапевтичної гіпотермії та алогенних МСК на 7-му добу після перев'язки лівої коронарної артерії спостерігали мінімальне відхилення показників гемодинаміки від норми. Відмічено лише збільшення середньої швидкості кровотоку в аорті на 29 %, та зниження систоло-діастолічного співвідношення на 12 % в порівнянні з відповідними показниками норми (табл. 2). Тобто поєднане використання МСК та ТГ позитивно впливало на гемодинаміку в аорті щурів з ІМ. Це відповідає даним про те, що насосна функція міокарда в цій групі на 7-му добу після перев'язки лівої коронарної артерії компенсована, і ремоделювання ЛШ відбувається з мінімальними змінами архітекtonіки органа [12].

Проведення доплерографічного дослідження на 30-ту добу після перев'язки лівої коронарної артерії дозволяє оцінити ступінь систолічної дисфункції ЛШ, коли процес ремоделювання серцевого м'яза знаходиться в завершальній фазі, на стадії рубцювання [12]. Виникає можливість надати прогноз перебігу захворювання.

At the same time, an increase in the minimum diastolic velocity by 38 % vs the norm was also observed. The pulsatility index and systolic-diastolic ratio were, respectively, 17 % and 15 % below the norm and did not significantly exceed the values of the control group. So, according to those data, it could not be claimed that the severity of systolic dysfunction in rats of that group was less than in the control group. This finding is consistent with the data obtained in our previous study showing that the ejection fraction in rats of the group using therapeutic hypothermia does not significantly differ from the control group [12]. Thus, being used independently, therapeutic hypothermia as a method reducing metabolic processes in the myocardium, does not prevent the development of systolic dysfunction.

The most pronounced changes in the architectonics of the heart, namely myocardial hypertrophy and dilatation of cardiac cavities, were observed in the group with administering MSCs associated with experimental MI [12]. The changes in the geometry of the heart were also detected on Doppler ultrasonography of the ascending aorta. In this group, on day 7 after ligating the left coronary artery, the lowest peak systolic velocity was recorded, which was 23 % and 12 % less than the norm and the control, respectively. At the same time, a high value of minimum diastolic speed was recorded, 35 % above the norm (Table 2). Therefore, a sharp decrease in the computational indices and, first of all, the pulsatility index was noted; in our experiments, it indicates a decrease in blood pressure on the aortic wall. A sharp drop in the systolic-diastolic ratio was observed: by 39 % vs the norm and by 25 % vs the control group (Table 2). Despite such, at first sight, abnormal changes in the Doppler parameters of the aorta in this group, the rate of cardiac output associated with stroke volume was the highest [12]. The values of the cardiac cycle velocity suggested the development of LV remodeling, but due to hypertrophy of the preserved myocardium, a sharp drop in systolic dysfunction was not noted.

In the group with the combined use of therapeutic hypothermia and allogeneic MSCs, on day 7 after ligating the left coronary artery, a minimal deviation of hemodynamic parameters from the norm was observed. There was only an increase in the average blood flow velocity in the aorta by 29 %, and a decrease in the systolic-diastolic ratio by 12 % compared to the corresponding values of the norm (Table 2). That is, the combined use of MSCs and TH had a positive effect on hemodynamics in the aorta of rats with MI. This is consistent with the data that the pumping function of the myocardium in this group is compensated on day 7 after ligating the left coronary artery, and left ventricular remodeling occurs with minimal changes in organ architectonics [12].

Doppler study on day 30 after ligating the left coronary artery makes it possible to assess the degree of LV systolic dysfunction, when the process of heart muscle remodeling is in its final phase, at the stage of scarring [12]. It becomes possible to provide a prognosis for the course of the disease.

According to Doppler ultrasonography in the control group on day 30 of the experiment, a significant decrease in the peak of systolic velocity was noted: 1.9 times vs the norm and 1.7 times vs the previous observation period

За даними доплерографії в групі контролю на 30-ту добу експерименту відмічали значне зниження піку систолічної швидкості: в 1,9 разу по відношенню до показника норми та в 1,7 разу по відношенню до попереднього строку спостереження (табл. 3). Знижувались також мінімальна діастолічна та середня швидкості, відповідно на 24 % і на 30 % до норми. Як наслідок, пульсаційний індекс був зменшений на 25 %, а систоло-діастолічне співвідношення було на рівні попереднього строку спостереження. Ці зміни свідчили про прогресування систолічної дисфункції ЛШ у щурів цієї групи, що відповідало заниженому показнику фракції викиду [12]. Прогноз розвитку серцевої недостатності у щурів цієї групи несприятливий.

На 30-ту добу після перев'язки коронарної артерії в групі з використанням ТГ максимальна систолічна швидкість кровотоку була на 20 % менше норми, але достовірно більше показника контрольної групи (на 51 %) (табл. 3). Відповідно індекс Гослінга був на 19 % більше контролю. Ці зміни характеристик кровотоку у висхідному відділі аорти свідчать про поступове відновлення систолічної функції, що співпадає зі зростанням фракції викиду в цій групі [12].

У групі зі введенням МСК максимальна систолічна швидкість у висхідному відділі аорти на 30-ту добу експерименту збільшувалась на 17 % відповідно до попереднього строку спостереження (табл. 3). Діастолічна та середня швидкості, систоло-діастолічне співвідношення не відрізнялись від показників норми. Показник пульсаційного індексу виріс на 32 % в порівнянні з попереднім строком спостереження, проте був на 18 % нижчим за норму. Відновлення лінійних швидкостей аортального кровотоку в цій групі корелює зі встановленим раніше збільшенням ударного об'єму [12] і також може свідчити про відновлення скоротливої функції міокарда.

Ультрасонографічні дослідження кровотоку в аорті з використанням ефекту Доплера вказувало на те, що поєднане використання терапевтичної гіпотермії та введення алогенних МСК найкраще сприяло відновленню систолічної функції ЛШ у порівнянні з контрольною та іншими експериментальними

(Table 3). The minimum diastolic and average velocities also decreased, respectively, by 24 % and 30 % vs the norm. As a result, the pulsatility index was reduced by 25 %, and the systolic-diastolic ratio was at the level of the previous observation period. Those changes indicated the progression of LV systolic dysfunction in rats of this group, which corresponded to too low ejection fraction [12]. The prognosis for the development of heart failure in rats of this group is unfavorable.

On day 30 after ligating the coronary artery in the group undergoing TH, the maximum systolic blood flow velocity was 20 % less than the norm, but significantly more than the value of the control group (by 51 %) (Table 3). Accordingly, the Gosling index was 19 % higher than the control. These changes in the characteristic of blood flow in the ascending aorta indicate a gradual restoration of systolic function, coinciding with an increase in the ejection fraction in this group [12].

In the group with administering MSCs, the maximum systolic velocity in the ascending aorta on day 30 of the experiment increased by 17 % in accordance with the previous observation period (Table 3). The diastolic and mean rates of the systolic-diastolic ratio did not differ from the normal values. The indicator of the pulsatility index increased by 32 % compared to the previous observation period, but it was 18 % below the norm. The restoration of the linear velocities of aortic blood flow in this group correlates with the previously established increase in stroke volume [12] and may also indicate the restoration of myocardial contractile function.

Ultrasonography of the aortic blood flow using Doppler effect indicated that the combined use of therapeutic hypothermia and administering allogeneic MSCs better aided in restoring LV systolic function compared to the control and other experimental groups (Table 3). The absolute values of velocity and the indices calculated on their basis did not differ statistically significantly from the values of the norm.

**Таблиця 3.** Кількісні показники кровотоку в аорті щурів на 30-ту добу після перев'язки коронарної артерії

**Table 3.** Quantitative indicators of blood flow in the aorta of rats on day 7 after ligating the coronary artery

| Показник<br>Parameter | Норма<br>Normal range | ІМ (контроль)<br>MI Control | ІМ + ТГ<br>MI + TH         | ІМ + МСК<br>MI + MSC       | ІМ + ТГ + МСК<br>MI + TH + MSC |
|-----------------------|-----------------------|-----------------------------|----------------------------|----------------------------|--------------------------------|
| Vs, м/с<br>Vs, m/s    | 2,43 ± 0,15           | 1,27 ± 0,14 <sup>1</sup>    | 1,92 ± 0,23 <sup>1,2</sup> | 2,18 ± 0,17 <sup>2</sup>   | 2,17 ± 0,12 <sup>2</sup>       |
| Vd, м/с<br>Vd, m/s    | 0,42 ± 0,04           | 0,32 ± 0,09 <sup>1</sup>    | 0,38 ± 0,07                | 0,43 ± 0,05 <sup>2</sup>   | 0,40 ± 0,04 <sup>2</sup>       |
| Vm, м/с<br>Vm, m/s    | 0,92 ± 0,05           | 0,64 ± 0,10 <sup>1</sup>    | 0,82 ± 0,12 <sup>2</sup>   | 0,99 ± 0,12 <sup>2</sup>   | 0,84 ± 0,07 <sup>2</sup>       |
| RI                    | 0,82 ± 0,01           | 0,76 ± 0,05 <sup>1</sup>    | 0,81 ± 0,02 <sup>2</sup>   | 0,80 ± 0,02 <sup>2</sup>   | 0,82 ± 0,02 <sup>2</sup>       |
| PI                    | 2,19 ± 0,10           | 1,63 ± 0,29 <sup>1</sup>    | 1,95 ± 0,13 <sup>1,2</sup> | 1,81 ± 0,15 <sup>1,2</sup> | 2,44 ± 0,20 <sup>2</sup>       |
| ISD                   | 5,95 ± 0,48           | 4,96 ± 0,94 <sup>1</sup>    | 5,41 ± 0,46 <sup>2</sup>   | 5,21 ± 0,43 <sup>2</sup>   | 5,68 ± 0,64 <sup>2</sup>       |

**Примітки:**

1 – відмінності статистично достовірні (p < 0,05) у порівнянні з інтактними тваринами;

2 – відмінності статистично достовірні (p < 0,05) у порівнянні з контрольною групою.

**Notes:**

1 – differences are statistically significant (p < 0.05) in comparison with intact animals;

2 – differences are statistically significant (p < 0.05) in comparison with the control group.



групами (табл. 3). Абсолютні показники швидкостей, та розраховані на їх основі індекси статистично значуще не відрізнялись від показників норми.

## ВИСНОВКИ

1. Допплерографічна оцінка систолічної та діастолічної швидкостей кровотоку у висхідному відділі аорти щурів з експериментальним інфарктом міокарда дозволяє опосередковано зафіксувати наявність та ступінь систолічної дисфункції лівого шлуночка і здійснювати динамічний контроль за скоротливою функцією міокарда на фоні інфаркту.

2. Розвиток інфаркту міокарда у щурів після перев'язки лівої коронарної артерії (група контролю) супроводжується зменшенням відносно норми показників гемодинаміки в аорті протягом усього строку спостереження, до 30-ї доби.

3. Вплив аlogenних МСК на процес ремоделювання серця щурів після перев'язки лівої коронарної артерії проявляється на стадії розвитку запалення (7-ма доба експерименту) аномально низькими (нижче контролю) показниками кровотоку в аорті з повним відновленням гемодинаміки на 30-ту добу експерименту (стадія рубцювання).

4. Поєднане застосування терапевтичної гіпотермії зі введенням аlogenних МСК після перев'язки лівої коронарної артерії сприяє підтриманню показників гемодинаміки у висхідному відділі аорти на рівні, близькому до норми, як під час гострої фази розвитку інфаркту міокарда, так і на стадії рубцювання.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. URL: <https://interfax.com.ua/news/pharmacy/558941.html>
2. Хулуп Г. Я., Мاستицкая С. Ю., Зафранская М. М. Дифференцировочные и иммуномодулирующие свойства мезенхимальных стволовых клеток как потенциальные механизмы положительного действия при инфаркте миокарда. *Вестник Витебского государственного медицинского университета*. 2009. Т. 8, № 1. С. 12–23. <https://cyberleninka.ru/article/n/differentsirovochnye-i-immunomoduliruyuschie-svoystva-mezenhimalnyh-stvolovyh-kletok-kak-potentsialnye-mehanizmy-polozhitel'nogo>
3. Соколова И. Б., Павличенко Н. Н. Механизмы воздействия экзогенных мезенхимальных стволовых клеток на ишемизированную ткань при сердечно-сосудистых заболеваниях. *Цитология*. 2010. Т. 52, № 1. С. 911–917.
4. Maureira P., Marie P. Y., Yu F., Poussier S. et al. Repairing chronic myocardial infarction with autologous mesenchymal stem cells engineered tissue in rat promotes angiogenesis and limits ventricular remodeling. *J. Biomed. Sci.* 2012. Vol. 19, № 1. P. 93–104. doi: 10.1186/1423-0127-19-93
5. Rech T. H., Vieira S. R. Mild therapeutic hypothermia after cardiac arrest: mechanisms of action and protocol development. *Rev. Bras. Ter Intensiva*. –

## CONCLUSIONS

1. Dopplerographic assessment of systolic and diastolic blood flow velocities in the ascending aorta of rats with experimental myocardial infarction makes it possible to indirectly record the presence and the degree of systolic dysfunction of the left ventricle and follow up the contractile function of the myocardium associated with MI.

2. Development of myocardial infarction in rats after ligating the left coronary artery (control group) is accompanied by a decrease, in relation to the norm, in hemodynamic parameters in the aorta during the whole observation period, up to day 30.

3. The impact of allogeneic MSCs on the process of remodeling the heart of rats after ligating the left coronary artery was evident on day 7 (acute stage of myocardial infarction) via abnormally low (below control) blood flow in the aorta with complete hemodynamics restoring on day 30 of the experiment (stage of scarring).

4. The combined use of therapeutic hypothermia with administering allogeneic MSCs after ligating the left coronary artery aid in maintaining hemodynamic parameters in the ascending aorta at a level close to the normal range, both during the acute phase of myocardial infarction and at the stage of scarring.

## REFERENCES

1. URL: <https://interfax.com.ua/news/pharmacy/558941.html>
2. Hulup GYa, Mastitskaya SYu, Zafranskaya MM. Differentsirovochnyye i immunomoduliruyuschie svoystva mezenhimalnykh stvolovykh kletok kak potentsialnyye mehanizmy polozhitelnogo deystviya pri infarkte miokarda. [Differentiation and immunomodulatory properties of mesenchymal stem cells as potential mechanisms of positive action in myocardial infarction]. *Vestnik of Vitebsk state medical university*. 2009; 8(1): 12–23. (In Russian). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/differentsirovochnye-i-immunomoduliruyuschie-svoystva-mezenhimalnyh-stvolovyh-kletok-kak-potentsialnye-mehanizmy-polozhitel'nogo>
3. Sokolova I B, Pavlichenko N N. Possible ways of MSCs influence on the ischemic tissue in the case of cardiovascular diseases. *Tsitologiya*. 2010; 52(11): 911–917. (In Russian).
4. Maureira P, Marie PY, Yu F, Poussier S. et al. Repairing chronic myocardial infarction with autologous mesenchymal stem cells engineered tissue in rat promotes angiogenesis and limits ventricular remodeling. *J. Biomed. Sci.* 2012; 19(1): 93–104. (In English) doi: 10.1186/1423-0127-19-93
5. Rech TH, Vieira SR Mild therapeutic hypothermia after cardiac arrest: mechanisms of action and protocol development. *Rev. Bras. Ter Intensiva*. 2010; 22(2):

2010. – Vol. 22, № 2. – P. 196–205. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0103-507X2010000200015>
6. Tissier R., Ghaleh B., Cohen M. V. et al. Myocardial protection with mild hypothermia. *Cardiovasc Res.* 2012. Vol. 94, № 2. P. 217–225. DOI: 10.1093/cvr/cvr315
  7. Metz C., Holzschuh M., Bein T. et al. Moderate hypothermia in patients with severe head injury: cerebral and extracerebral effects. *J Neurosurg.* 1996. Vol. 85, № 4. – С. 533–541, DOI: <https://doi.org/10.3171/jns.1996.85.4.0533>
  8. Гаврелюк С. В. Возможности ультразвукового исследования сосудистого тонуса брюшного отдела аорты у лабораторных животных. *Scientific Journal «ScienceRise: Medical Science».* 2016. Т. 6, № 10. – С. 4–8. DOI: <https://doi.org/10.15587/2519-4798.2016.80470>
  9. Шканд Т. В., Чиж Н. А., Наумова О. В., Сандомирский Б. П. Морфологические характеристики сердца крыс в условиях экспериментального некроза миокарда. *Світ медицини та біології.* 2013. Т. 40, № 3. С. 19–23. URL: <https://womab.com.ua/ua/smb-2013-03-2/3992>
  10. Trofimova A. V., Chizh N. A., Belochkina I. V. et al. Cardiomyocyte ultrastructure of rats with experimental myocardial infarction after therapeutic hypothermia and mesenchymal stromal cell administration. *Problems of cryobiology and cryomedicine.* 2017. Vol. 27, Issue 4. P. 334–347. DOI: <https://doi.org/10.15407/cryo27.04.334>
  11. Атьков О. Ю. и др. Ультразвуковое исследование сердца и сосудов. Москва: Эксмо, 2015. 456 с. URL: <https://www.booksmed.com/luchevaya-dagnostika/2842-ultrazvukovoe-issledovanie-serdca-i-sosudov-atkov.html>
  12. Чиж М. О., Манченко А. О., Трофімова А. В., Белочкіна І. В. Ультразвукова характеристика ремоделювання серця під впливом терапевтичної гіпотермії та МСК на моделі інфаркту міокарда. *Український радіологічний та онкологічний журнал.* 2020. Т. 28. № 3. С. 222–240. DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.3.2020.222-240>
  - 196–205. (In English) DOI: <https://doi.org/10.1590/S0103-507X2010000200015>
  6. Tissier R, Ghaleh B, Cohen MV. et al. Myocardial protection with mild hypothermia. *Cardiovasc Res.* 2012; 94(2): 217–225. (In English) DOI: 10.1093/cvr/cvr315
  7. Metz C, Holzschuh M, Bein T et al. Moderate hypothermia in patients with severe head injury: cerebral and extracerebral effects. *J Neurosurg.* 1996; 85(4): 533–541. (In English). DOI: <https://doi.org/10.3171/jns.1996.85.4.0533>
  8. Gavrelyuk SV. The possibilities of ultrasound examination of vascular tone of the abdominal aorta in laboratory animals. *Scientific Journal «ScienceRise: Medical Science».* 2016; 6(10): 4–8. (In Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.15587/2519-4798.2016.80470>
  9. Shkand TV, Chizh NA, Naumova OV, Sandomirsky BP. Morphological characteristics of rat's heart at experimental myocardium necrosis. *World of Medicine and Biology.* 2013; 40(3): 19–23. (In Ukrainian). URL: <https://womab.com.ua/ua/smb-2013-03-2/3992>
  10. Trofimova AV, Chizh NA, Belochkina IV. et al. Cardiomyocyte ultrastructure of rats with experimental myocardial infarction after therapeutic hypothermia and mesenchymal stromal cell administration. *Problems of cryobiology and cryomedicine.* 2017;27(4):334–47. (In English). DOI: <https://doi.org/10.15407/cryo27.04.334>
  11. Atkov OYu. y dr. Ultrazvukovoe yssledovanye serdtsa y sosudov. [Ultrasound examination of the heart and blood vessels]. M: *Eksmo.* 2015;456. (In Russian). URL: <https://www.booksmed.com/luchevaya-dagnostika/2842-ultrazvukovoe-issledovanie-serdca-i-sosudov-atkov.html>
  12. Chyzh MO, Manchenko AO, Trofimova AV, Belochkina IV. Ultrasound assessment of heart remodelling affected by therapeutic hypothermia and MSC on myocardial infarction model. *Ukrainian journal of radiology and oncology.* 2020;28(3): 222–240. (In Ukraine) DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.3.2020.222-240>

### Перспективи подальших досліджень

Перспективними є подальші біохімічні дослідження сироватки крові щурів під впливом терапевтичної гіпотермії та введенням МСК на моделі інфаркту міокарда для оцінки деструктивних та відновлювальних процесів у міокарді. Визначення активності цитолізу та креатинінкінази МВ-фракції дозволить простежити динаміку розвитку інфаркту міокарда та допоможе додатково охарактеризувати функцію міокарда на фоні терапевтичних заходів.

### Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

### Інформація про фінансування

Робота фінансується видатками Державного бюджету України.

### Подяка

Висловлюємо подяку Ганні Миколаївні Світіній, науковому співробітнику Інституту клітинної терапії, м. Київ, за допомогу в отриманні культури плацентарних мезенхімальних стромальних клітин щурів.

### Prospects for further research

A further biochemical study of rat blood serum after therapeutic hypothermia and administering MSCs associated with myocardial infarction in order to assess destructive and restorative processes in the myocardium has great potential. Determining the cytolysis activity and creatinine kinase-MB fraction will make it possible to trace the development of myocardial infarction over time and additionally characterize the function of the myocardium in the setting of therapeutic measures.

### Conflict of interest

The authors state no conflict of interest.

### Funding information

Financed by the state budget of Ukraine.

### Acknowledgments

We would like to express our gratitude to Anna Nikolaevna Svitina, researcher at Institute of Cell Therapy, Kiev, for her help in obtaining a culture of rat placental mesenchymal stromal cells.

## ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

**Чиж Микола Олексійович** – кандидат медичних наук, старший дослідник, в. о. завідувача відділу експериментальної кріомедицини Інституту проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії наук України; вул. Переяславська, буд. 23, м. Харків, Україна, 61016;

e-mail: n.chizh@ukr.net

моб.: +38 (097) 361-68-61.

*Внесок автора: участь у плануванні і проведенні експерименту, узагальненні результатів та підготовці статті.*

**Манченко Анна Олександрівна** – кандидат медичних наук, в. о. молодшого наукового співробітника відділу експериментальної кріомедицини Інституту проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії наук України; вул. Переяславська, буд. 23, м. Харків, Україна, 61016;

e-mail: anna.gorlenko@gmail.com

моб.: +38 (067) 936-62-51.

*Внесок автора: участь у проведенні експериментальних досліджень та оформленні статті.*

**Трофімова Ганна Василівна** – аспірант відділу експериментальної кріомедицини Інституту проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії наук України; вул. Переяславська, буд. 23, м. Харків, Україна, 61016;

e-mail: fortomi@rambler.ru

моб.: +38 (067) 741-35-70.

*Внесок автора: інформаційний пошук та аналіз літературних даних за темою, участь у проведенні експериментальних досліджень.*

## INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Chyzh Mykola Oleksiiovych** – Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher, act. Head of Experimental Cryomedicine Department of 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.

*Author contributions: participating in planning the experiment, experimental studies, generalizing the outcomes and preparing the article.*

**Manchenko Anna Oleksandrivna** – Candidate of Medical Sciences, act. Junior Researcher of Experimental Cryomedicine Department of Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine; 23, Pereyaslavskaya Str., Kharkiv, Ukraine, 61016;

e-mail: anna.gorlenko@gmail.com

tel.: +38 (067) 936-62-51.

*Author contributions: participating in experimental studies and preparing the article.*

**Trofimova Hanna Vasylivna** – Postgraduate of Experimental Cryomedicine Department of Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine; 23, Pereyaslavskaya Str., Kharkiv, Ukraine, 61016;

e-mail: fortomi@rambler.ru

tel.: +38 (067) 741-35-70.

*Author contributions: information search and analyzing the literature on the project, participating in experimental studies.*

**Белочкіна Ірина Владиславівна** – кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник відділу експериментальної кріомедицини Інституту проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії наук України; вул. Переяславська, буд. 23, м. Харків, Україна, 61016;

e-mail: [ibelochkina@ukr.net](mailto:ibelochkina@ukr.net)

моб.: +38 (097) 252-55-12.

**Внесок автора:** участь у плануванні експерименту, узагальненні результатів та підготовці статті.

**Belochkina Iryna Vladyslavivna** – Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher of Experimental Cryomedicine Department of Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine; 23, Pereyaslavska Str., Kharkiv, Ukraine, 61016;

e-mail: [ibelochkina@ukr.net](mailto:ibelochkina@ukr.net)

tel.: +38 (097) 252-55-12.

**Author contributions:** participating in the planning of the experiment, generalizing the outcomes and preparing the article.