



DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.3.2020.222-240>
УДК: 616.12–005.8.001.57:616–001.18:611.018.013.395

Ультразвукова характеристика ремоделювання серця під впливом терапевтичної гіпотермії та МСК на моделі інфаркту міокарда

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

¹ Інститут проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії наук України, Харків, Україна

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

Ultrasound assessment of heart remodelling affected by therapeutic hypothermia and MSC on myocardial infarction model

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

¹ Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

² 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. Ультразвукова характеристика ремоделювання серця під впливом терапевтичної гіпотермії та МСК на моделі інфаркту міокарда. *Український радіологічний та онкологічний журнал*. 2020. Т. XVIII. № 3. С. 222–240. DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.3.2020.222-240>

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., 2020

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Несвоєчасне звернення по медичну допомогу, обмежена кількість кардіохірургічних стаціонарів та не завжди результативна консервативна терапія стимулюють пошук нових, більш ефективних методів лікування гострого інфаркту міокарда (ІМ). Останнім часом велику увагу дослідників привертають мезенхімальні стромальні клітини (МСК) завдяки їх перспективності для клінічного застосування. З іншого боку, за результатами багатоцентрових досліджень доведено, що терапевтична гіпотермія (ТГ) має нейро- і кардіопротекторну дію і використовується як один із невідкладних методів при наданні первинної медичної допомоги.

Мета роботи – проведення та аналіз ультразвукового дослідження серця щурів з експериментальним ІМ для визначення характеру ремоделювання серця під впливом поєднаного використання ТГ і введення алогенних МСК.

Матеріали та методи. Дослідження було проведено на 90 безпорідних білих щурах масою 240–270 г. Інфаркт міокарда відтворювали шляхом перев'язки низхідної гілки лівої коронарної артерії на межі верхньої та середньої третини судини. Терапевтичну гіпотермію проводили в холодовій камері протягом 60 хв. Локальна температура шкіри комірцевої зони підтримувалася на рівні + 4 °С, при цьому ректальна і тимпанічна температура знижувалася до + 25 °С. Суспензію алогенних кріоконсервованих МСК плаценти з концентрацією $1,2 \times 10^6$ клітин/мл одноразово вводили внутрішньовенно через v. saphena magna. Сонографічне дослідження серця проводили на ультразвуковому ехотомоскопі «Сономед 500» («СПЕКТРОМЕД», Росія) у В- і М-режимі з використанням лінійного датчика 7,5L38 з частотою 7,5 МГц.

Результати та їх обговорення. У контрольній групі з експериментальним ІМ встановлено значне пригнічення функції лівого шлуночка (ЛШ). Це відображалось у зниженні УО та ХО і в підсумку свідчило про зменшення ФВ до 46,04 %, що на 35 % менше відповідного показника норми.

На підставі показників ВТС та МЛШ на 7-му та на 30-ту добу після перев'язки лівої коронарної артерії, ремоделювання ЛШ проходило за рахунок ексцентричної перебудови ЛШ.

Застосування терапевтичної гіпотермії не змогло в повному обсязі зупинити патофізіологічні процеси, пов'язані з перев'язкою коронарної судини. ФВ достовірно не відрізнялась від контрольної групи і складала $51,08 \pm 2,68$ %. На 7-му добу експерименту ремоделювання серця в цій групі проходило за моделлю нормальної геометрії, а на 30-ту добу – за ексцентричною моделлю.

Незважаючи на об'ємне перенавантаження, яке викликає постінфарктне розширення порожнини ЛШ, у групі з уведенням МСК на 7-му добу відмічали компенсаторне збільшення ударного об'єму в 1,8 разу відносно групи норми і в 2,3 разу відносно контрольної групи. ФВ була на 17 % менше норми, але статистично достовірно вища, ніж відповідний показник групи контролю цього терміну спостереження. Ремоделювання серця після введення алогенних МСК на тлі ІМ на всіх строках спостереження проходило шляхом ексцентричної гіпертрофії ЛШ.

У групі після використання терапевтичної гіпотермії та введення МСК на фоні експериментального інфаркту міокарда на 7-му та на 30-ту добу реєстрували найліпші значення ехопоказників анатомічних структур ЛШ, що свідчило про відсутність дилатації та наявність помірної гіпертрофії міокарда. Фракція викиду демонструвала найкращий результат – 58,78 %, а ремоделювання ЛШ було мінімальним і відбувалося за нормальної геометрії серця.

Висновки. Використання ехокардіографії у щурів є досить інформативним методом діагностики, що дає змогу охарактеризувати тип структурно-функціональної перебудови міокарда на фоні інфаркту в ранні та пізні строки спостереження. За даними УЗ-дослідження, найбільш близькою до показників норми була група тварин із поєднаним використанням терапевтичної гіпотермії і трансплантацією МСК. За показниками маси ЛШ і ВТС у щурів цієї групи на 7-му та на 30-ту добу експерименту ремоделювання ЛШ проходило за нормальної геометрії.

Keywords:

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

For citation:

Chyzh M. O., Manchenko A. O., Trofimova A. V., Belochkina I. V. *Ukrainian journal of radiology and oncology*. 2020;28(3):222–240. DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.3.2020.222-240>

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, Pereyaslavska Street, Kharkiv, Ukraine, 61016;
e-mail: n.chyzh@ukr.net

© Chyzh M. O., Manchenko A. O., Trofimova A. V., Belochkina I. V., 2020

ABSTRACT

Background. 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 mode therapy of acute myocardial infarction (MI). Recently, mesenchymal stromal cells (MSCs) have come into sharp focus of scientists due to the prospects for clinical use. On the other hand, multicenter studies have proved that therapeutic hypothermia (TH) has neuro- and cardioprotective effects, and it is administered as one of the urgent methods in providing primary health care.

Purpose – providing and analyzing ultrasonography (US) of rat hearts with experimental MI in order to determine the nature of heart remodelling under combined use of TH and introducing allogeneic MSCs.

Materials and methods. The study involved 90 outbred white rats weighing 240–270 g. 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. Therapeutic hypothermia was performed in a cold chamber, 60 minutes long. The local skin temperature of the neck area was maintained at +4 °C, while the rectal and tympanic temperature decreased to + 25 °C. A suspension of allogeneic cryopreserved MSCs of the placenta with a concentration of 1.2×10^6 cells/ml was administered once intravenously through v. saphena magna. Heart sonography was carried out by means of «Сономед 500» («СПЕКТРОМЕД», Russia) ultrasound scanner in B- and M-mode using a linear sensor 7.5L38 with frequency of 7.5 MHz.

Results and discussion. The control group with experimental MI showed significantly suppressed function of the left ventricle (LV). It resulted in decreasing stroke volume (SV) and cardiac output (CO) and on the whole indicated reduced ejection fraction (EF) to 46.04 %, that was 35 % less than the corresponding normal range. According to the values of relative wall thickness (RWT) and left ventricular mass (LVM) on day 7 and day 30 after ligating the left coronary artery, LV remodelling was proceeding via eccentric mode of LV alteration.

Therapeutic hypothermia was not able to completely stop the pathophysiological processes associated with coronary ligation. EF was not significantly different from the control group, and was $51.08 \pm \pm 2.68$ %. On day 7 of the experiment, heart remodelling in this group was proceeding according to the normal geometry model, and on day 30 – according to the eccentric model.

In spite of the volume overload causing post-infarction extension of the left ventricular cavity, in the group with applying MSCs, on day 7 there was a compensatory increase of the stroke volume, 1.8 times over compared to the group with normal range values and 2.3 over compared to the control group. The ejection fraction was 17 % less than the normal range, but statistically significantly higher than the corresponding indicator of the control group of this observation period. Heart remodelling after applying allogeneic MSCs associated with MI at all stages of observation was proceeding by eccentric LV hypertrophy.

After therapeutic hypothermia and applying MSCs associated with experimental myocardial infarction on day 7 and day 30, the group recorded the best values of echo params of LV anatomical structures, indicating no dilatation along with occurring moderate myocardial hypertrophy. The ejection fraction showed the best outcome, i. e. 58.78 %, while LV remodelling was minimal, occurring according to normal heart geometry.

Conclusions. Applying echocardiography in rats is a very informative diagnosis method which makes it possible to describe the type of structural and functional remodelling of the myocardium associated infarction at early and late observation stages. The ultrasound study showed that the closest to the normal range was the group of animals exposed to therapeutic hypothermia and MSC transplantation. According to LVM and RWT values, in the rats of that group on day 7 and day 30 of the experiment, LV remodelling was characterized by normal geometry.

Рукопис надійшов <i>Manuscript was received</i> 17.06.2020	Отримано після рецензування <i>Received after review</i> 27.07.2020	Прийнято до друку <i>Accepted for printing</i> 09.09.2020
--	---	---

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», державний реєстраційний номер 0117U000849.

ВСТУП

Одним із найпоширеніших захворювань сучасної кардіології є ішемічна хвороба серця (ІХС). Поширеність цієї патології швидко збільшується, а висока летальність зумовлена одним з її грізних ускладнень – інфарктом міокарда (ІМ). Щороку в Україні реєструється близько 45 тис. нових випадків ІМ [1]. Стреси, напружений ритм життя, задушені

Connection with scientific programs, plans and topics

The study has been carried out in 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.

INTRODUCTION

One of the most common disorders of modern cardiology is coronary heart disease (CHD). The prevalence of this pathology is rapidly increasing and high mortality rate results from one of its severe complications, i.e. myocardial infarction (MI). Annually, about 45 thousand new cases of MI are recorded in Ukraine [1]. Stress, busy lifestyle, long-standing diseases of the cardiovascular

захворювання серцево-судинної системи і несвоєчасне лікування – усе це стає причиною почастішання і «омолодження» гострого коронарного синдрому.

Використання інтервенційних технологій в перший «золотий час» після інфаркту приводить до усунення механічної перешкоди (тромба) в коронарній судині, а встановлення стента сприяє відновленню кровопостачання серця [2]. На жаль, в Україні кількість кардіологічних центрів обмежена, а кількість втручань зі стентування, наприклад, за 2018 рік, складає лише 286 випадків на 1 млн населення [2, 3]. Несвоєчасне звернення по медичну допомогу, обмежена кількість кардіохірургічних стаціонарів та не завжди результативна консервативна терапія стимулюють пошук нових, більш ефективних методів лікування гострого ІМ.

Останнім часом велику увагу дослідників привертають мезенхімальні стромальні клітини (МСК) завдяки їх перспективності для клінічного застосування. МСК – це клітини, які мають потенціал до диференціації та формування тканин різних типів. Унаслідок свого унікального імунорегуляторного потенціалу і здатності до секреції широкого спектра трофічних і ростових факторів, МСК розглядаються як ідеальний інструмент генної і регенеративної терапії ішемічних ушкоджень міокарда [4].

З іншого боку, за результатами багатоцентрових досліджень доведено, що терапевтична гіпотермія (ТГ) має нейро- і кардіопротекторну дію, і використовується як один з невідкладних методів при наданні первинної медичної допомоги [5]. Перспективним у цьому напрямі вбачається поєднання використання ТГ із трансплантацією МСК.

У клінічній практиці ультразвукове (УЗ) дослідження серця, завдяки неінвазивному та безболісному способу проведення, займає одне з найважливіших місць у діагностиці та контролі ефективності лікування хворих з гострим коронарним синдромом. При ІМ дисфункція лівого шлуночка (ЛШ) супроводжується включенням комплексу компенсаторних механізмів, спрямованих на підтримку серцевого викиду на адекватному рівні. Ремодельовання серця, розпочате під час припинення кровопостачання в коронарній судині, триває протягом усього періоду лікування і може мати як адаптивний, так і дезадаптивний характер. Адаптивні зміни в серці спрямовані на підтримку нормального серцевого викиду. Дезадаптивний характер ремодельовання проявляється прогресуючою дилатацією ЛШ, значним порушенням його геометрії і зниженням насосної функції, що в підсумку призводить до хронічної серцевої недостатності [6], і тому діагностика постінфарктного ремодельовання ЛШ і динамічне спостереження з оцінкою ехокардіографічних параметрів дозволяють своєчасно встановити ознаки серцевої недостатності.

Мета роботи – проведення та аналіз ультразвукового дослідження серця щурів з експериментальним ІМ для визначення характеру ремодельовання серця під впливом поєданого використання ТГ і введення аlogenних МСК.

system and late treatment – all these factors lead to increasing frequency of acute coronary syndrome as well as affecting the youthful population.

Applying interventional technologies immediately during 1 “golden” hour after infarction results in the removal of a mechanical obstruction (thrombus) in the coronary vessel, and installing a stent helps to restore blood supply to the heart [2]. Unfortunately, the number of cardiac centers in Ukraine is limited, and the number of stenting interventions, for example, in 2018 is only 286 cases per 1 million population [2, 3]. 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 mode therapy of acute myocardial infarction (MI).

Recently, mesenchymal stromal cells (MSCs) have come into sharp focus of scientists due to the prospects for clinical use. MSCs are the cells which have a potential to differentiate and form tissues of different types. Due to unique immune regulatory potential and ability to secrete a wide range of trophic and growth factors, MSC are considered to be a perfect tool of gene and regenerative therapy of ischemic injuries of the myocardium [4].

On the other hand, multicenter studies have proved that therapeutic hypothermia (TH) has neuro- and cardioprotective effects, and it is administered as one of the urgent methods in providing primary health care [5]. Combining TH along with transplanting MSC seems to have good prospects in this regard.

In clinical experience, ultrasonography (US) of the heart, as a non-invasive and painless study, is an essential in diagnosis and control of the effectiveness of treating patients with acute coronary syndrome. In MI, LV dysfunction is accompanied by involvement of compensatory mechanisms aimed at maintaining cardiac output at an appropriate level. Cardiac remodelling, initiated during the cessation of blood supply to the coronary vessel, lasts throughout the treatment period and can be both adaptive and maladaptive. Adaptive changes in the heart aid to maintain normal cardiac output. The maladaptive nature of remodelling is characterized by progressive dilatation of the left ventricle, a significant change of geometry and reduced pumping function, which ultimately leads to chronic heart failure [6] and therefore, diagnosing postinfarction left ventricular remodelling and case monitoring along with assessing echocardiographic parameters make it possible to detect cardiac failure signs.

Purpose – providing and analyzing ultrasonography (US) of rat hearts with experimental MI in order to determine the nature of heart remodelling under combined use of TH and introducing 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

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження проведене на 90 безпорідних білих щурах масою 240–270 г, віком 7 місяців. Експерименти проведені за регламентом, затвердженим Комітетом з біоетики ІПКіК НАН України, розробленим відповідно до Загальних принципів експериментів на тваринах, схвалених III Національним конгресом з біоетики (Київ, 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 [7]. Терапевтичну гіпотермію проводили в холодовій камері протягом 60 хв. Температура шкіри комірцевої зони — +4 °С, ректальна і тимпанічна температура знижувалася до +25 °С [8].

Суспензію алогенних кріоконсервованих МСК плаценти з концентрацією $1,2 \times 10^6$ клітин/мл одноразово вводили внутрішньовенно через v. saphena magna. Мезенхімальні стромальні клітини плаценти щурів отримували і фенотипували за методикою Г. М. Світінної та співавт. [9].

Після моделювання ІМ всі тварини були розподілені на 5 груп по 15 тварин у кожній. Контрольну групу (ІМ) склали щури з експериментальним ІМ без лікування. Щури з індукованою ТГ на фоні експериментального ІМ увійшли у групу 2 (ІМ + ТГ). У групі 3 були щури після введення МСК на фоні ІМ (ІМ + МСК). Групу 4 склали тварини після поєднаного використання ТГ та введення МСК на фоні ІМ (ІМ + ТГ + МСК). Група норми – 15 інтактних щурів.

Сонографічне дослідження серця проводили на ультразвуковому ехотомоскопі «Сономед 500» («СПЕКТРОМЕД», Росія) у В- і М-режимі з використанням лінійного датчика 7,5L38 з частотою 7,5 МГц. Ультразвукове сканування проводили в площині, перпендикулярній поверхні грудної клітки з парастерального доступу по довгій осі серця. При дослідженні в М-модальному режимі вимірювали структури порожнин серця – діаметри та дистанції: кінцево-діастолічний діаметр ЛШ, кінцево-систолічний діаметр ЛШ, товщину міжшлуночкової перегородки в діастолу, товщину міжшлуночкової перегородки в систолу, товщину задньої стінки лівого шлуночка в діастолу, товщину задньої стінки лівого шлуночка в систолу та частоту серцевих скорочень.

Після вимірювання анатомічних структур програма автоматизованої обробки даних, закладена в ультразвукову систему, дозволяє розрахувати основні показники об'ємно-швидкісних характеристик серця та показники скоротливої функції міокарда ЛШ за формулами, які представлені в таблиці 1.

На підставі скринінгового ЕКХ дослідження на моделі перев'язки лівої коронарної артерії обрано два строки спостереження, які б відображали процеси ремоделювання серця на різних стадіях захворювання. У гострій стадії перебігу ІМ УЗД проводили на 7 добу, коли ехопоказники відображають процес пристосування серцевого м'яза до функціонального навантаження, і на 30 добу експерименту – у строк, коли

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 [7].

Therapeutic hypothermia was performed in a cold chamber, 60 minutes long. The local skin temperature of the neck area was maintained at +4 °C, while the rectal and tympanic temperature decreased to +25 °C [8].

A suspension of allogeneic cryopreserved MSCs of the placenta with a concentration of 1.2×10^6 cells / ml was administered once intravenously through v. saphena magna. Mesenchymal stromal cells of the placenta of rats were obtained and phenotyped according to the approach of G.M Svitina et al. [9].

After MI modelling, all animals were divided into 5 groups, represented by 15 animals each. The control group (MI) consisted of rats with experimental MI without treatment. Rats with induced TH associated with experimental MI were included in Group 2 (MI + TH). Group 3 there was represented by rats after administering MSCs associated with MI (MI + MSC). Group 4 consisted of animals after combined use of TH and applying MSCs associated with MI (MI + TH + MSC). The group with normal range values enrolled 15 intact rats.

Heart sonography was carried out by means of «Сономед 500» («СПЕКТРОМЕД», Russia) ultrasound scanner in B- and M-mode using a linear sensor 7.5L38 with frequency of 7.5 MHz. Ultrasound scanning was performed on the area perpendicular to the chest surface with parasternal access along the long axis of the heart. When researching in M-modal mode, the structures of heart cavities, i.e. diameters and distances, were measured: end-diastolic diameter of LV (EDD), end-systolic diameter of LV (ESD), interventricular septum thickness at end-diastole (IVSd), interventricular septum thickness at end-systole (IVSs), left ventricular posterior wall thickness at end-diastole (LVPWd), left ventricular posterior wall thickness at end-systole (LVPWs) and heart rate (HR).

After measuring the anatomical structures, automated data processing software, embedded in the ultrasound system, allows, on the basis of the obtained values, to calculate the main values of volume-velocity properties of the heart and LV myocardial contractile function according to the formulas presented in Table 1.

Based on the screening electrocardiographic study on a left coronary artery ligation model, we selected two observation periods that would reflect the processes of heart remodelling at different stages of the disease. At the acute stage of MI, ultrasound examination was carried out on day 7, when the echo params were reflecting the process of adaptation of the heart muscle to functional load, and on day 30 of the experiment, in the period

процес ремоделювання серцевого м'яза знаходився в завершальній фазі (стадія рубцювання).

Цифрові дані наведені у вигляді « $M \pm m$ » ($M \pm SE$), де M – середнє арифметичне значення, m (SE) – стандартна похибка середнього арифметичного. Статистичну обробку результатів проводили, використовуючи критерій Краскела – Уолліса за допомогою пакета програм STATISTICA 6.0 («StatSoft», USA).

when the process of remodelling the heart muscle was at the final stage (scarring stage).

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

Таблиця 1. Об'ємно-швидкісні характеристики та показники скоротливої функції міокарда ЛШ
Table 1. Volume-velocity properties and LV myocardial contractile function params

Показники Parameters	Одиниці виміру Unit	Формула розрахунку Calculation formula
Об'ємно-швидкісні характеристики Volume-velocity properties		
Кінцево-діастолічний об'єм End-diastolic volume	КДО, мл EDV, ml	$(7 \times (0,1 \times \text{КДД})^3) / (2,4 + 0,1 \times \text{КДД})$ $(7 \times (0,1 \times \text{EDD})^3) / (2,4 + 0,1 \times \text{EDD})$
Кінцево-систолічний об'єм End-systolic volume	КСО, мл ESV, ml	$(7 \times (0,1 \times \text{КСД})^3) / (2,4 + 0,1 \times \text{КСД})$ $(7 \times (0,1 \times \text{ESD})^3) / (2,4 + 0,1 \times \text{ESD})$
Ударний об'єм Stroke volume	УО, мл SV, ml	$\text{УО} = \text{КДО} - \text{КСО}$ $\text{SV} = \text{EDV} - \text{ESV}$
Хвилинний об'єм Cardiac output	ХО, мл/хв CO, ml/min	$\text{ХО} = \text{УО} \times \text{ЧСС}$ $\text{CO} = \text{SV} \times \text{HR}$
Фракція викиду Ejection fraction	ФВ, % EF, %	$\text{ФВ} = \text{УО} / \text{КДО}$ $\text{EF} = \text{SV} / \text{EDV}$
Показники скоротливої функції міокарда Myocardial contractile function parameters		
Процент систолічного потовщення міжшлуночкової перегородки Interventricular septum systole thickness, %	СПМШП, % IVSsT, %	$\text{СПМШП} = (\text{ТМПС} - \text{ТМПД}) / \text{ТМПД} \times 100 \%$ $\text{IVSsT} = (\text{IVSs} - \text{IVSd}) / \text{IVSd} \times 100 \%$
Процент систолічного потовщення задньої стінки ЛШ Left ventricular posterior wall systole thickness, %	СПЗСШ, % LVPWsT, %	$\text{СПЗСШ} = (\text{ТЗСС} - \text{ТЗСД}) / \text{ТЗСД} \times 100 \%$ $\text{LVPWsT} = (\text{LVPWs} - \text{LVPWd}) / \text{LVPWd} \times 100 \%$
Фракція скорочення Fractional shortening	ФС, % FS, %	$(\text{КДД} - \text{КСД}) / \text{КДД} \times 100 \%$ $(\text{EDD} - \text{ESD}) / \text{EDD} \times 100 \%$
Відносна товщина стінки ЛШ LV relative wall thickness	ВТС RWT	$\text{ВТС} = (\text{ТЗСД} \times 2) / \text{КДД}$ $\text{RWT} = (\text{LVPWd} \times 2) / \text{EDD}$
Маса ЛШ LV mass	МЛШ, г LVM, g	$\text{МЛШ} = 0,832 \times ((\text{ТМПД} + \text{КДД} + \text{ТЗСД})^3 - (\text{КДД})^3) + 0,6$ $\text{LVM} = 0,832 \times ((\text{IVSd} + \text{EDD} + \text{LVPWd})^3 - (\text{EDD})^3) + 0,6$

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Ехокардіографічні показники серця щурів на 7-му добу експериментального інфаркту міокарда. При проведенні УЗ-дослідження щурів установлено, що в нормі порожнина лівого шлуночка має овальну (конусоподібну) форму, рух міжшлуночкової перегородки та задньої стінки в систолу взаємно спрямовані, передня і задня стулки мітрального клапана рухаються в протифазі (рис. 1). Основні ультразвукові показники вимірів представлені в таблиці 2.

Як видно з таблиць 1 та 2, велике клінічне значення має різниця між систолічними та діастолічними розмірами структур серця, що в подальшому відіграє роль при обчисленні об'ємів та більш інтегративних показників функціонального стану ЛШ: фракції викиду, фракції скорочення, а також проценту систолічного потовщення міжшлуночкової перегородки та задньої стінки ЛШ і відносної товщини стінки ЛШ.

Показник ФВ ЛШ у нормі дорівнював $71,82 \pm 1,29 \%$ і ФС ЛШ – $36,16 \pm 1,01 \%$, що свідчить

RESULTS AND DISCUSSION

Echocardiographic params of rat hearts on day 7 of experimental myocardial infarction. Ultrasound examination of rats showed that normally the left ventricular cavity has an oval (conical) shape, the movement of the interventricular septum and posterior wall in at end systole is mutually directed, the anterior and posterior mitral valve leaflets are moving in antiphase (Fig. 1). The main ultrasonic measurements are presented in Table 2.

Table 1 and Table 2 show that the difference between systolic and diastolic dimensions of the heart structures is of a great clinical importance; further, this fact is an essential for calculating volume and more integrative values of LV functional status: ejection fraction, fractional shortening as well as percentage of systole thickness of LV posterior wall and interventricular septum as well as LV relative wall thickness.

The value of LV EF under normal condition was $71.82 \pm 1.29 \%$ and LV FS was $36.16 \pm 1.01 \%$, suggesting pretty high capacity of contractile function of

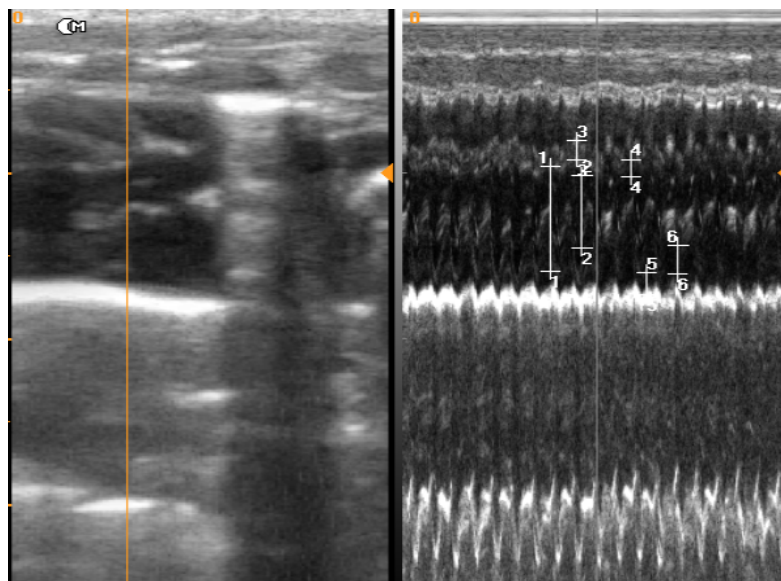


Рис. 1. Ехокардіограма щура в нормі. В- і М-режим. 1 – КДД; 2 – КСД; 3 – ТМПД; 4 – ТМПС; 5 – ТЗСД; 6 – ТЗСС
Fig. 1. Echocardiogram of a rat under normal condition. B- and M-mode. 1 – EDD; 2 – ESD; 3 – IVSd; 4 – IVSs; 5 – LVPWd; 6 – LVPWs

Таблиця 2. Виміри анатомічних структур при ехокардіографічному дослідженні в М-режимі після перев'язки лівої коронарної артерії на 7-му добу, мм

Table 2. Measurements of anatomical structures in echocardiographic examination in M-mode after ligating the left coronary artery on day 7, mm

Показник Parameters	Норма Normal range	ІМ Контроль MI Control	ІМ + ТГ MI + TH	ІМ + МСК MI + MSC	ІМ + ТГ + МСК MI + TH + MSC
КДД, мм EDD, mm	6,03 ± 0,16	6,47 ± 0,2 ¹	6,70 ± 0,2 ¹	8,16 ± 0,38 ^{1,2}	6,67 ± 0,25 ¹
КСД, мм ESD, mm	3,84 ± 0,10	5,19 ± 0,18 ¹	5,19 ± 0,22 ¹	6,14 ± 0,35 ^{1,2}	5,00 ± 0,2 ¹
ТМПД, мм IVSd, mm	0,68 ± 0,08	0,85 ± 0,03	0,70 ± 0,06	0,76 ± 0,06	0,65 ± 0,02
ТМПС, мм IVSs, mm	1,17 ± 0,11	1,26 ± 0,03	1,06 ± 0,09	1,13 ± 0,09	0,93 ± 0,06
ТЗСД, мм LVPWd, mm	1,03 ± 0,05	0,95 ± 0,05	1,09 ± 0,05	1,39 ± 0,06 ^{1,2}	1,16 ± 0,07
ТЗСС, мм LVPWs, mm	1,46 ± 0,05	1,65 ± 0,05	1,42 ± 0,06	1,83 ± 0,08 ^{1,2}	1,38 ± 0,09
ЧСС скор/хв HB, contractions per minute	374 ± 16,8	430 ± 16,8 ¹	436 ± 11,7 ¹	427 ± 13,5 ¹	441 ± 17,9 ¹

Примітки:

Відмінності статистично достовірні (p < 0,05): 1 – у порівнянні з інтактними тваринами; 2 – у порівнянні з контрольною групою.

Notes:

Differences are statistically significant (p < 0.05): 1 – in comparison with intact animals; 2 – in comparison with the control group.

про досить високі можливості скоротливої функції серцевого м'яза ЛШ у щурів, які є майже на одному рівні з аналогічним показником у людини [10, 11].

Морфологічні зміни серцевого м'яза при ІМ призводять до появи особливостей внутрішньосерцевої гемодинаміки, пов'язаної з об'ємним перенавантаженням. Завдяки цьому зона інфаркту через різні причини може потоншуватися та розширюватися, що сприяє ремоделюванню ЛШ і, як наслідок, порушенню діастолічного розслаблення і систолічної функції ЛШ [11]. У контрольній групі це підтверджувалось тим, що на 7-му добу експерименту

LV heart muscle of rats that was almost at the same level with this figure in human [10, 11].

Morphological changes in the heart muscle in case of MI result in occurring features of intra-cardiac hemodynamics associated with volume overload. Thus, due to various reasons, the MI area can grow thinner and expand contributing to remodelling the left ventricle and, as a consequence, to disturbing diastolic relaxation and systolic function of the LV [11]. In the control group, this was confirmed by the fact that on day 7 of the experiment, a statistically significant increase of EDD and ESD compared to the normal range by 8 % and 35 %, respectively,

статистично значуще збільшення відносно норми КДД і КСД на 8 % і 35 % відповідно відбивалось на зростанні об'ємно-швидкісних характеристик ЛШ: КДО, КСО (табл. 2, 3).

Як відомо, усунення із загального скорочувального процесу частини життєздатних кардіоміоцитів призводить до вираженої кінетичної неоднорідності між пошкодженими прикордонними і віддаленими відділами стінки лівого шлуночка. Ішемізовані і збережені зони значно відрізняються за рівнем систолічного потовщення і хронологічною послідовністю скорочення – розслаблення волокон міокарда. Зниження сили, що розвивається міокардіальними сегментами в умовах їх кінетичної неоднорідності, менше, ніж у разі синхронного скорочення, що потенціє падіння скоротливості та насосної функції ЛШ у цілому [11].

affected volume-velocity properties of the left ventricle: EDV, ESV (Tables 2, 3).

As far as is known, the removal of a part of viable cardiomyocytes from the general contractile process leads to a pronounced kinetic heterogeneity between the damaged, borderline and distant parts of the left ventricular wall. Ischemic and preserved areas differ significantly in terms of the level of systolic thickening and chronological sequence of contraction – relaxation of myocardial fibers. The decreased force developing by myocardial segments under their kinetic inhomogeneity is less than in the case of synchronous contraction, which potentiates the drop in contractility and pumping function of the left ventricle as a whole [11]. Significant suppression of LV function in the control group led to decreased SV and CO, and as a result, suggested a reduced ejection fraction to 46.04 %,

Таблиця 3. Об'ємно-швидкісні характеристики лівого шлуночка щурів на 7-му добу після перев'язки лівої коронарної артерії

Table 3. Volume-velocity properties of the LV of rats on day 7 after ligating the left coronary artery

Показник Parameters	Норма Normal range	ІМ Контроль MIControl	ІМ + ТГ MI+TH	ІМ + МСК MI + MSC	ІМ + ТГ+ МСК MI + TH + MSC
КДО, мл EDV, ml	0,52 ± 0,03	0,64 ± 0,05 ¹	0,71 ± 0,06 ¹	1,23 ± 0,14 ^{1,2}	0,71 ± 0,08 ¹
КСО, мл ESV, ml	0,14 ± 0,01	0,35 ± 0,03 ¹	0,36 ± 0,05 ¹	0,57 ± 0,08 ^{1,2}	0,31 ± 0,04 ¹
УО, мл SV, ml	0,37 ± 0,03	0,29 ± 0,03 ¹	0,35 ± 0,03	0,66 ± 0,07 ^{1,2}	0,39 ± 0,04
ХО, мл CO, ml	137,9 ± 10,5	122,5 ± 8,6	153,1 ± 12,7 ^{1,2}	282,4 ± 32,5 ^{1,2}	155,9 ± 19,7 ¹
ФВ, % EF, %	71,8 ± 1,2	46,04 ± 1,74 ¹	51,08 ± 2,68 ¹	54,81 ± 2,26 ²	55,20 ± 1,33 ^{1,2}

Примітки:

Відмінності статистично достовірні (p < 0,05): 1 – у порівнянні з інтактними тваринами; 2 – у порівнянні з контрольною групою.

Notes:

Differences are statistically significant (p < 0.05): 1 – in comparison with intact animals; 2 – in comparison with the control group.

Значне пригнічення функції ЛШ у контрольній групі відображалось у зниженні УО та ХО і в підсумку свідчило про зменшення фракції викиду до 46,04 %, що на 35 % менше за відповідний показник норми (табл. 3). Саме фракція викиду являє собою інтегральний показник насосної функції ЛШ і має важливе значення для прогнозу захворювання.

У цій ситуації як компенсаторний механізм для доставки кисню, поживних речовин і відновлення балансу об'єму та швидкості кровотоку частота серцевих скорочень збільшилась до 430 скор./хв. Однак хвилиний об'єм крові, пов'язаний з ЧСС, відставав від показника норми на 10 % (табл. 3).

Товщина міжшлуночкової перегородки та задньої стінки також мали тенденцію до збільшення як в діастолу, так і в систолу (табл. 2). Це відбивалось на показниках скоротливої функції міокарда і свідчило про зниження систолічної функції серця (табл. 4).

При розрахунку процента скоротливості міжшлуночкової перегородки (СПМП) відмічали зниження цього показника на 20 % відносно тварин інтактної групи, при цьому процент скорочення задньої стінки лівого шлуночка був на рівні показників норми (табл. 4).

which was 35 % less than the corresponding normal range (Table 3). It is the ejection fraction that is an integral parameter of the pumping function of the left ventricle and is important in the prognosis of the disease.

In this case, as a compensatory mechanism for the delivery of oxygen, nutrients and restoring the balance of volume and blood flow, the heart rate increased up to 430 contractions per minute. However, the cardiac output associated with heart rate is falling behind the normal range by 10 % (Table 3).

The thickness of the interventricular septum and posterior wall also tended to increase at end diastole as well as at end systole (Table 2). This had an impact on the values of myocardial contractile function and indicated decreased systolic heart function (Table 4).

When calculating the percentage of contractility of the interventricular septum (IVSsT), a decrease of this value by 20 % compared to animals of the intact group was observed, while the percentage of contraction of the posterior wall of the left ventricle was within normal range (Table 4).

In addition, fractional shortening (FS), which is directly related to EDD and ESD, was 1.8 times decreasing compared to the group with normal range values,

Таблиця 4. Показники скоротливої функції міокарда лівого шлуночка у щурів на 7-му добу після перев'язки лівої коронарної артерії

Table 4. Parameters of contractile function of LV myocardium in rats on day 7 after ligating the left coronary artery

Показник Parameters	Норма Normal range	ІМ Контроль MI Control	ІМ + ТГ MI + TH	ІМ + МСК MI + MSC	ІМ + ТГ + МСК MI + TH + MSC
СПМП, % IVSsT, %	70,6 ± 5,4	50,77 ± 7,3 ¹	53,12 ± 7,09 ¹	49,08 ± 5,25 ¹	42,87 ± 8,2 ^м
СПЗСШ, % LVPWsT, %	41,5 ± 5,98	42,3 ± 3,07	33,57 ± 7,6 ¹	32,48 ± 6,03 ^{1,2}	20,14 ± 3,4 ^{1,2}
ФС, % FS, %	36,16 ± 1,0	19,86 ± 1,84 ¹	22,84 ± 1,4 ¹	25,08 ± 1,3 ^{1,2}	24,99 ± 0,8 ^{1,2}
ВТС RWT	0,34 ± 0,02	0,29 ± 0,01 ¹	0,33 ± 0,01	0,34 ± 0,01	0,35 ± 0,02
МЛШ, г LVM, g	0,81 ± 0,02	0,85 ± 0,02 ¹	0,86 ± 0,02 ¹	1,07 ± 0,05 ^{1,2}	0,87 ± 0,03 ¹

Примітки:

Відмінності статистично достовірні (p < 0,05): 1 – у порівнянні з інтактними тваринами; 2 – у порівнянні з контрольною групою.

Notes:

Differences are statistically significant (p < 0.05): 1 – in comparison with intact animals; 2 – in comparison with the control group.

Крім того, фракція скорочення (ФС), яка пряму пов'язана з КДД та КСД, у порівнянні з групою норми, знижувалась у 1,8 разу, що підтверджувало розвиток систолічної дисфункції ЛШ після перев'язки коронарної артерії.

Грунтуючись на результатах розрахунку індексу маси міокарда ЛШ та відносної товщини стінки ЛШ, оцінювалися геометричні моделі ЛШ (типи ремоделювання). Відповідно до класифікації Ganau A et al. (1992), виділяють 4 типи структурно-функціональної перебудови міокарда: концентрична гіпертрофія, ексцентрична гіпертрофія, концентричне ремоделювання і нормальна модель ЛШ [12]. При аналізі експериментальних даних встановлено, що показник відносного потовщення задньої стінки ЛШ статистично достовірно відрізнявся від показника норми і дорівнював 0,29 ± 0,01. Завдяки невеликому збільшенню в діастолу товщини міжшлуночкової перегородки та задньої стінки лівого шлуночка, маса лівого шлуночка також збільшилась і була на рівні 0,85 ± 0,03 г (табл. 4).

На підставі показників ВТС та МЛШ можна зробити висновок, що на 7-му добу після перев'язки лівої коронарної артерії, ремоделювання лівого шлуночка щурів згідно з класифікацією моделей гіпертрофії ЛШ [12] проходило за рахунок ексцентричної перебудови ЛШ.

Застосування терапевтичної гіпотермії не змогло в повному обсязі зупинити патофізіологічні процеси, пов'язані з перев'язкою коронарної судини. Зростання на 7-му добу КДД та КСД на 11 % та 35 % відповідно відображалось на збільшенні КДО на 36,5 % відносно показників норми, при цьому показник КСО збільшився в 2,6 разу (табл. 2, 3).

Як відомо, терапевтична гіпотермія має виражену нейропротекторну дію, яка проявляється зниженням церебрального метаболізму (6–8 % при зниженні температури ядра тіла на 1 °C); зниженні продукції збуджуючих нейротрансмітерів, вільних кисневих радикалів і пероксидації ліпідів; інгібуванні деструктивних ензиматичних реакцій (на 1,5 % при зниженні температури ядра тіла на 1 °C); протекції пластичності ліпопротеїнів цитоплазматичних мембран; зниженні

confirming the development of systolic dysfunction of the LV after ligating the coronary artery.

Based on calculation data on left ventricular mass index and LV relative wall thickness, geometric models of the LV (remodelling types) were being assessed. According to the classification of Ganau A, et al. (1992), there are 4 types of structural and functional remodelling of the myocardium: concentric hypertrophy, eccentric hypertrophy, concentric remodelling and normal LV model [12]. In the analysis of experimental data, it was found that the relative thickness of the posterior wall of the left ventricle was statistically significantly different from the normal range value and was equal to 0.29 ± 0.01. Due to a minor increase of thickness of the interventricular septum and posterior wall of the left ventricle at end diastole, the mass of the left ventricle also increased and reached the level of 0.85 ± 0.03 g (Table 4).

According to RWT and LVM values, we could conclude that on day 7 after ligating the left coronary artery, the remodelling of the LV of rats as per the classification of LV hypertrophy models was proceeding due to eccentric remodelling mode of the LV.

Therapeutic hypothermia was not able to completely stop the pathophysiological processes associated with coronary ligation. Increasing EDD and ESD by 11 % and 35 %, respectively, on day 7 resulted in increased EDV by 36.5 % compared to normal range values, while the ESV value was 2.6 times increased (Tables 2, 3).

As far as is known, therapeutic hypothermia has a pronounced neuroprotective effect, which is expressed in decreased cerebral metabolism (6–8 % when the core temperature decreases by 1 °C); reduced production of excitatory neurotransmitters, free oxygen radicals and lipid peroxidation; inhibition of destructive enzymatic reactions (by 1.5 % in decreasing the core temperature by 1 °C); protecting the plasticity of lipoproteins of cytoplasmic membranes; reduction of intracellular lactic acidosis. These properties of therapeutic hypothermia spread affecting the heart as well. A cardioprotective effect of hypothermia on the myocardium is associated with a decrease in oxygen consumption and improved myocardial energy metabolism; reducing the flow of

внутрішньоклітинного лактатацидозу. Ці властивості терапевтичної гіпотермії поширюються в тому числі і на серце. Кардіопротекторну дію гіпотермії на міокард пов'язують зі зниженням споживання кисню і поліпшенням міокардіального енергетичного метаболізму; скороченням потоку іонів кальцію; корекцією метаболізму глутамату [13]. Крім того, при терапевтичній гіпотермії кардіотонічна підтримка полягає в швидкій стабілізації кислотно-лужного стану міокарда [14].

Незважаючи на зміни в архітектоніці серця, що супроводжуються дилатацією порожнини ЛШ, ударний та хвилинний об'єми були на рівні показників норми (табл. 3). Тим не менше, фракція викиду достовірно не відрізнялась від контрольної групи і складала $51,08 \pm 2,68 \%$ (табл. 3). При цьому фракція скорочення була в 1,6 разу менше за показник норми і також достовірно не відрізнялась від показника контрольної групи (табл. 4).

Відносна товщина стінки ЛШ та маса лівого шлуночка достовірно не відрізнялись від відповідних показників групи норми, що свідчило про ремоделювання серцевого м'яза у щурів цієї групи за моделлю нормальної геометрії, і, як наслідок, показники ударного та хвилинного об'єму не відрізнялись від показників інтактних тварин. Але слід зазначити, що на 7-му добу експериментального інфаркту міокарда використання терапевтичної гіпотермії як способу, який поліпшує енергетичний метаболізм у міокарді, не дозволяє повною мірою запобігти розвитку дилатації ЛШ.

Постінфарктна зміна геометрії лівого шлуночка – це компенсаторний процес, наслідком якого є підтримка скорочувальної функції ЛШ, яка досягається балансуванням між гіпертрофією міокарда і дилатацією камер серця. Більшою мірою це стосується групи щурів, яким вводили аlogenні кріоконсервовані МСК.

Зміни архітектоніки серця на 7-му добу, в першу чергу, зумовлені збільшенням ехопоказників КДД та КСД, які в 1,35 і 1,6 разу перевищували норму, що свідчило про дилатацію ЛШ (табл. 2). Незважаючи на об'ємне перенавантаження, яке викликає постінфарктне розширення порожнини ЛШ, відмічали компенсаторне збільшення ударного об'єму в 1,8 разу відносно групи норми і у 2,3 разу відносно контрольної групи (табл. 3). Слід зазначити, що фракція викиду у тварин групи зі введенням МСК на 17 % менше норми, але статистично достовірно вище, ніж відповідний показник групи контролю цього терміну спостереження.

Вимірювання абсолютних показників товщини стінок ЛШ показало, що товщина міжшлуночкової перегородки достовірно не відрізнялась від норми, а товщина задньої стінки ЛШ збільшена як у діастолу, так і в систолу – $1,39 \pm 0,06$ мм та $1,83 \pm 0,08$ мм відповідно (табл. 2). Збільшення товщини задньої стінки ЛШ, зумовлене впливом МСК на репаративні процеси в міокарді, свідчило про гіпертрофію серцевого м'яза. Це підтверджується тим, що на 7-му добу збільшилась маса ЛШ відносно групи норми на 32 %. Дані експериментальних і клінічних досліджень

calcium ions; correction of glutamate metabolism [13]. In addition, under therapeutic hypothermia, cardiotoxic support consists in rapid stabilizing the acid-base state of the myocardium [14].

Despite the changes in the heart architecture, accompanied by dilatation of the left ventricular cavity, stroke volume and cardiac output were within the normal range (Table 3). However, the ejection fraction did not significantly differ from the control group, and was $51.08 \pm 2.68 \%$ (Table 3). At the same time, fractional shortening was 1.6 times less than the normal range values, and also it did not differ significantly from the control group (Table 4).

The relative wall thickness of the left ventricle and left ventricular mass did not differ significantly from the corresponding parameters of the normal group suggesting remodelling of the heart muscle in rats of this group according to the model of normal geometry, and as a consequence, the values of stroke volume and cardiac output did not differ from the values of intact animals. However, it is worth noting that on day 7 of experimental myocardial infarction, therapeutic hypothermia as a method improving energy metabolism in the myocardium, does not fully prevent the development of LV dilatation.

Post-infarction change in the geometry of the left ventricle is a compensatory process resulting in the maintenance of LV contractile function, which is achieved by balancing between myocardial hypertrophy and dilatation of the heart chambers. This is especially true for the group of rats injected with allogeneic cryopreserved MSCs.

Changes in the architecture of the heart on day 7 were primarily associated with increasing echo parameters of EDD and ESD, which were 1.35 and 1.6 times higher than the normal range suggesting dilatation of the left ventricle (Table 2). Despite the volume overload causing postinfarction enlargement of the left ventricular cavity, there was a compensatory increase in stroke volume 1.8 times over vs the normal group and 2.3 times over vs the control group (Table 3). It should be noted that the ejection fraction in animals of the group where MSCs are administered is 17 % less than the normal range, but statistically significantly higher than the corresponding value of the control group of this observation period.

Measuring the absolute values of LV wall thickness showed that the thickness of the interventricular septum did not differ significantly from the normal range, and the thickness of the posterior LV wall was increased at end diastole as well as at end systole: 1.39 ± 0.06 mm and 1.83 ± 0.08 mm respectively (Table 2). The increase in the thickness of the posterior wall of the left ventricle, caused by the influence of MSCs on reparative processes in the myocardium, indicated hypertrophy of the heart muscle. This is confirmed by the fact that on day 7 the LV mass increased by 32 % vs the group with normal range values. Experimental and clinical outcomes show that when MSCs reach the lesion, they help to restore myocardial function and have a positive effect on LV remodelling [4]. It is known that after administering MSCs, the functional reserve of the myocardium increases due to stimulation of angiogenesis, development of collateral

демонструють, що при доставці МСК до вогнища ураження, вони сприяють відновленню функції міокарда й позитивно впливають на ремоделювання ЛШ [4].

Відомо, що після введення МСК функціональний резерв міокарда підвищується за рахунок стимуляції ангиогенезу, розвитку колатерального кровотоку, а також за рахунок підвищення якості роботи збережених скорочувальних елементів кардіоміоцитів [15]. На підставі проведеного дослідження на 7-му добу експерименту встановлено, що ремоделювання серця після перев'язки лівої коронарної артерії і введення алогенних МСК проходило шляхом ексцентричної гіпертрофії ЛШ, при якій збільшення маси ЛШ зумовлене його дилатацією з розвитком міокардіальної недостатності при нормальній відносній товщині стінки ЛШ.

За даними УЗ-дослідження, найбільш близькою до показників норми була група тварин із поєднаним використанням терапевтичної гіпотермії і трансплантацією МСК. Показники КДД і КСД на 10 % і 30 % перевищували відповідні показники групи норми. Незважаючи на це, КДО і КСО, показник ударного об'єму був максимально наближений до відповідного показника інтактних тварин і дорівнював $0,39 \pm 0,04$ мл (табл. 3). Показники фракції викиду і фракції скорочення також максимально наближені до норми. Вони достовірно не відрізнялися від показників групи введення МСК (табл. 3, 4).

Відносна товщина стінки ЛШ також не перевищувала показник норми і складала $0,35 \pm 0,02$, а маса ЛШ складала $0,87 \pm 0,03$ г. Після аналізу результатів можна зробити висновок, що поєднане використання терапевтичної гіпотермії і алогенних МСК за показниками маси ЛШ і ВТС на 7-му добу експерименту сприяло ремоделюванню ЛШ за нормальної геометрії. За об'ємно-швидкісними характеристиками ехопоказники цієї групи були максимально наближені до показників норми, і тому ознак вираженої дилатації ЛШ не відмічали.

Ехокардіографічні показники серця щурів на 30-ту добу експериментального інфаркту міокарда. За результатами ультразвукографічного дослідження встановлено, що на 30-ту добу після перев'язки лівої коронарної артерії в контрольній групі щурів реєстрували збільшення КДД у порівнянні з попереднім строком спостереження на фоні збереженого КСД (табл. 5).

Збільшення КДД, у свою чергу, призводило до зростання КДО на 17 % відносно цього показника на 7-му добу, що свідчило про збільшення порожнини ЛШ, тобто його дилатацію (табл. 6), і підтверджувало той факт, що тривале, безперервно зростаюче перевантаження об'ємом веде до напруги компенсаторних механізмів і динамічного прогресування дилатації [16].

Відповідно до цих змін збільшувався ударний об'єм, який дорівнював $0,38 \pm 0,03$ мл. Це відбивалось на фракції викиду, яка протягом 23 діб виросла тільки на 5 % і складала $50,95 \pm 1,92$ %, але була ще достатньо низькою відносно норми та інших експериментальних груп. Зростання ударного об'єму також позначилося на швидкості серцевого викиду, який збільшився у 1,45 разу відносно попереднього строку

blood flow, as well as due to improved activities of the preserved contractile elements of cardiomyocytes [15]. According to the study, on day 7 of the experiment, it was ascertained that heart remodelling, after ligating the left coronary artery and administering allogeneic MSCs, was proceeding via eccentric left ventricular hypertrophy, where the increase in left ventricular mass was due to its dilatation with myocardial insufficiency development at normal relative wall thickness of the LV.

Ultrasonography showed that the group of animals exposed to combination of therapeutic hypothermia and MSC transplantation was the closest to the normal range values. EDD and ESD values exceeded the corresponding values of the group with normal range by 10 % and 30 %. In spite of this fact, EDV and ESV, stroke volume value was max close to that one of intact animals, $0,39 \pm 0,04$ ml (Table 3). The ejection fraction and fractional shortening were also max close to the normal range. They did not differ significantly from the values of the group exposed to administering MSC (Tables 3, 4).

The relative wall thickness of the left ventricle also did not exceed the normal range, $0,35 \pm 0,02$, while the mass of the left ventricle was $0,87 \pm 0,03$ g. Having analyzed the outcomes, we can conclude that the combined use of therapeutic hypothermia and allogeneic MSCs in terms of LV mass and RWT on day 7 of the experiment contributed to the remodelling of the LV under normal geometry. Regarding volume-velocity properties, the echo values of this group were max close to the normal range and, therefore, no signs of severe LV dilatation were observed.

Echocardiographic values of the heart of rats on day 30 of experimental myocardial infarction

Ultrasonography findings showed that on day 30 after ligating the left coronary artery in the control group of rats, increased EDD in comparison with the previous observation period in the setting of the preserved ESD was observed (Table 5).

The increase in EDD, in its turn, led to increasing EDV by 17 % compared to this value on day 7, suggesting the enlargement of the left ventricular cavity, i.e. its dilatation (Table 6), and confirming the fact that long-term, continuously volume overload was causing the stress of compensatory mechanisms and dynamic progression of dilatation [16].

According to those changes, the stroke volume was increasing, $0,38 \pm 0,03$ ml. It affected the ejection fraction which within the period of 23 days increased only by 5 % and reached $50,95 \pm 1,92$ % being at the time quite low in comparison to the normal range and other groups involved in the experiment. The increase in stroke volume also influenced cardiac output velocity which increased 1.45 times compared to the previous observation period and exceeded the normal range by 10 % (Table 6). Due to the increased heart rate, cardiac output was increasing and so exceeding the normal range values by 26 % and 41 % compared to the previous observation period. Despite the increase in stroke volume, the lowest fractional shortening was observed among the groups (Table 7).

Adaptive tonogenic dilatation, under normal conditions, was combined with increasing muscle mass

Таблиця 5. Виміри анатомічних структур при ехокардіографічному дослідженні в М-режимі після перев'язки лівої коронарної артерії на 30-ту добу

Table 5. Measurements of anatomical structures in echocardiographic examination in M-mode after ligating the left coronary artery on day 30

Показники Parameters	Норма Normal range	ІМ контроль MI Control	ІМ + ТГ MI + TH	ІМ + МСК MI + MSC	ІМ + ТГ + МСК MI + TH + MSC
КДД, мм EDD, mm	6,03 ± 0,16	6,92 ± 0,12 ¹	7,05 ± 0,32 ¹	7,7 ± 0,52 ^{1,2}	6,52 ± 0,1 ¹
КСД, мм ESD, mm	3,84 ± 0,10	5,36 ± 0,11 ¹	5,31 ± 0,38 ¹	6,05 ± 0,55 ^{1,2}	4,74 ± 0,08 ¹
ТМПД, мм IVSd, mm	0,68 ± 0,08	0,96 ± 0,06 ¹	0,60 ± 0,06 ²	0,68 ± 0,12	0,73 ± 0,03 ²
ТМПС, мм IVSs, mm	1,17 ± 0,11	1,20 ± 0,06	0,85 ± 0,13 ^{1,2}	0,97 ± 0,11 ²	0,91 ± 0,04 ²
ТЗСД, мм LVPWd, mm	1,03 ± 0,05	1,0 ± 0,12	0,98 ± 0,04	1,19 ± 0,14 ²	1,15 ± 0,06
ТЗСС, мм LVPWs, mm	1,46 ± 0,05	1,38 ± 0,05 ¹	1,30 ± 0,05 ¹	1,51 ± 0,09 ²	1,52 ± 0,03 ²
ЧСС, скор/хв HB, contractions per minute	374 ± 16,8	454 ± 18,8 ¹	422 ± 22,0 ^{1,2}	390 ± 7,1 ²	422 ± 14,9 ²

Примітки:

Відмінності статистично достовірні (p < 0,05): 1 – у порівнянні з інтактними тваринами; 2 – у порівнянні з контрольною групою.

Notes:

Differences are statistically significant (p < 0.05): 1 – in comparison with intact animals; 2 – in comparison with the control group.

Таблиця 6. Об'ємно-швидкісні характеристики лівого шлуночка щурів на 30-ту добу після перев'язки лівої коронарної артерії

Table 6. Volume-velocity properties of the LV of rats on day 30 after ligating the left coronary artery

Показники Parameters	Норма Normal range	ІМ контроль MI Control	ІМ + ТГ MI + TH	ІМ + МСК MI + MSC	ІМ + ТГ + МСК MI + TH + MSC
КДО, мл EDV, ml	0,52 ± 0,03	0,75 ± 0,04 ¹	0,80 ± 0,10 ¹	1,01 ± 0,2 ^{1,2}	0,64 ± 0,03 ²
КСО, мл ESV, ml	0,14 ± 0,01	0,37 ± 0,02 ¹	0,37 ± 0,07 ¹	0,51 ± 0,1 ^{1,2}	0,26 ± 0,01 ²
УО, мл SV, ml	0,37 ± 0,03	0,38 ± 0,03	0,43 ± 0,03 ²	0,57 ± 0,1 ²	0,38 ± 0,04
ХО, мл CO, ml	137,9 ± 10,5	173,2 ± 11,2 ¹	181,6 ± 17,1 ¹	225,0 ± 22,8 ¹	159,5 ± 18,6
ФВ, % EF, %	71,8 ± 1,2	50,9 ± 1,9 ¹	54,9 ± 3,6 ¹	57,4 ± 2,5 ^{1,2}	58,8 ± 3,4 ^{1,2}

Примітки:

Відмінності статистично достовірні (p < 0,05): 1 – у порівнянні з інтактними тваринами; 2 – у порівнянні з контрольною групою.

Notes:

Differences are statistically significant (p < 0.05): 1 – in comparison with intact animals; 2 – in comparison with the control group.

спостереження і перевищував показник норми на 10 % (табл. 6). Завдяки збільшенню ЧСС зростав хвилинний об'єм і перевищував показник норми на 26 % і на 41 % відносно попереднього строку спостереження. Незважаючи на збільшення ударного об'єму, відмічали найнижчий серед груп показник фракції скорочення (табл. 7).

Адаптивна тоногенна дилатація при нормальному перебігу процесу поєднувалась зі збільшенням м'язової маси без потовщення стінки. Так, на 30-ту добу експерименту показник потовщення міжшлуночкової перегородки був знижений у 2,8 разу, а потовщення задньої стінки ЛШ – на 9 %, і, як наслідок, відносна товщина стінки ЛШ дорівнювала 0,29 ± 0,03, що на 14 % менше від норми, при цьому маса ЛШ дорівнювала 0,91 ± 0,03 г, що на 11 % перевищувала показник норми і підтверджувала розвиток гіпертрофії міокарда.

without wall thickening. Thus, on day 30 of the experiment, the value of thickening of the interventricular septum was 2.8 times reduced, the thickening of the posterior wall of the left ventricle was increased by 9 %, and as a consequence, the relative wall thickness of the left ventricle was 0.29 ± 0.03, that was 14 % less in comparison with the normal range, while the mass of the left ventricle was 0.91 ± 0.03 g, that was 11 % higher than normal range and it confirmed the development of myocardial hypertrophy.

Long-term, continuously increasing volume overload leads to stressing compensatory mechanisms and dynamic progression of dilatation. Despite a significant impact of myocyte hypertrophy on maintaining the tone of the LV walls and compensation of the pumping function of the heart, in case of myocardial damage, the degree of cavity extending is often disproportionate to the increase of its mass [16, 17]. This is evidenced by the

Таблиця 7. Показники скоротливої функції міокарда лівого шлуночка у щурів на 30-ту добу після перев'язки лівої коронарної артерії

Table 7. Parameters of contractile function of LV myocardium in rats on day 30 after ligating the left coronary artery

Показники Parameters	Норма Normal range	ІМ контроль MI Control	ІМ+ТГ MI + TH	ІМ + МСК MI + MSC	ІМ + ТГ + МСК MI + TH + MSC
СПМП, % IVSsT, %	70,6 ± 5,4	25,1 ± 5,9 ¹	40,2 ± 9,3 ^{1,2}	41,6 ± 9,9 ^{1,2}	26,79 ± 8,6 ^{1,2}
СПЗСШ, % LVPWsT, %	41,5 ± 5,98	37,8 ± 6,08	32,6 ± 7,8	26,4 ± 8,2 ^{1,2}	33,05 ± 8,31
ФС, % FS, %	36,16 ± 1,01	22,54 ± 1,08 ¹	24,01 ± 2,13 ¹	26,53 ± 1,45 ¹	27,22 ± 2,17 ¹
ВТС RWT	0,34 ± 0,02	0,29 ± 0,03 ¹	0,28 ± 0,02 ¹	0,34 ± 0,01	0,35 ± 0,02 ²
МЛШ, г LVM, g	0,81 ± 0,02	0,91 ± 0,03 ¹	0,85 ± 0,03	0,96 ± 0,04 ¹	0,86 ± 0,01

Примітки:

Відмінності статистично достовірні (p < 0,05): 1 – у порівнянні з інтактними тваринами; 2 – у порівнянні з контрольною групою.

Notes:

Differences are statistically significant (p < 0.05): 1 – in comparison with intact animals; 2 – in comparison with the control group.

Тривале, безперервно зростаюче перевантаження об'ємом веде до напруги компенсаторних механізмів і динамічного прогресування дилатації. Незважаючи на значний вплив гіпертрофії міоцитів на підтримку тонуусу стінок лівого шлуночка і компенсацію насосної функції серця, при пошкодженні міокарда ступінь розширення порожнини часто непропорційний збільшенню його маси [16, 17]. Про це свідчить збільшення УО відносно до маси ЛШ у щурів контрольної групи. Оскільки ширина зони ураження і вираженість кінетичного дисбалансу асоційована зі ступенем і швидкістю розвитку гіпоконтрактильності всього міокарда – провідної причини подальшої декомпенсації серцевої діяльності. І тому саме в цій групі є велика вірогідність розвитку і прогресування клініки хронічної серцевої недостатності (ХСН) [16].

Таким чином, на етапі рубцювання після перев'язки коронарної артерії відмічали продовження дилатації ЛШ, зниження скоротливості та ознаки ремоделювання ЛШ за ексцентричним типом. У прогностичному аспекті всі ці ехокардіографічні показники свідчать про вірогідність розвитку у щурів цієї групи хронічної серцевої недостатності, у тому числі до стадії декомпенсації.

Помітних відмінностей ехопоказників анатомічних структур у групі після використання терапевтичної гіпотермії на фоні перев'язки коронарної артерії відносно контрольної групи на 30-ту добу не відмічено. Перш за все, це стосується КСД, тому і КСО був на рівні контрольної групи (табл. 5, 6). Фракція викиду дорівнювала 55 %, що на 4 % більше, ніж у контрольній групі, але в 1,3 разу менше відносно норми (табл. 6).

Щодо відносної товщини стінки ЛШ, то вона була найменшою серед експериментальних груп, а маса ЛШ статистично значуще не відрізнялась від норми. Тому на 30-ту добу ремоделювання ЛШ у цій групі продовжувалось, тільки не за нормальною геометрією, а за ексцентричною моделлю. Ці зміни зумовлені короточасним ефектом терапевтичної гіпотермії. Проведення процедури терапевтичної гіпотермії протягом 60 хвилин повною мірою сприяло

increase in stroke volume compared to the mass of the left ventricle in rats of the control group. Since the width of the affected area and the severity of the kinetic imbalance is associated with the degree and rate of development of hypocontractility of the entire myocardium, e.i. the leading cause of further decompensation of cardiac activity. Consequently, the probability of development and progression of chronic heart failure (CHF) is high in this very group [16].

Thus, at the stage of scarring, after ligating the coronary artery, there was continuing LV dilatation, decreased contractility and signs of LV remodelling by eccentric type. In terms of prognosis, all these echocardiographic parameters suggest the likelihood of development of chronic heart failure, including the stage of decompensation, in rats of this group.

No pronounced differences in the echo parameters of anatomical structures in the group after therapeutic hypothermia associated with ligating coronary artery in comparison with the control group on day 30 were observed. First of all, it concerns ESD, so ESV was at the level of the control group as well (Tables 5, 6). The ejection fraction was 55 %, that was 4 % higher than the normal range (Table 6).

Regarding the relative wall thickness of the left ventricle, it was the smallest among the experimental groups, and the mass of the left ventricle did not differ statistically significantly from the normal range. Therefore, on day 30, LV remodelling was progressing in this group, not according to the normal geometry, but according to the eccentric model. Those changes resulted from the short-term effect of therapeutic hypothermia. Providing therapeutic hypothermia procedure for 60 minutes was fully aiding in short-term reduction of oxygen consumption in the area of ischemia and suppression of free radical reactions, that affected the echo parameters on day 7 of the experiment.

Subsequently, at the scarring stage, remodelling process did not differ significantly from the control, but the gradual recovery of the ejection fraction suggested decreased systolic dysfunction compared to the control group.

короткочасному зниженню споживання кисню в зоні ішемії і супресії вільнорадикальних реакцій, що відбивалось на ехопоказниках на 7-му добу експерименту. У подальшому на етапі рубцювання процес ремоделювання достовірно не відрізнявся від контролю, але поступове відновлення фракції викиду свідчило про зменшення систолічної дисфункції порівняно з контрольною групою.

Досить високі показники анатомічних структур серця після введення алогенних мезенхімальних МСК на фоні експериментального інфаркту міокарда на 30-ту добу демонстрували незначне їх зменшення відносно попереднього строку спостереження (табл. 5). Незважаючи на це, вони були досить високими відносно показників норми. Так, КДД та КСД в 1,27 та 1,6 разу відповідно перевищували норму (табл. 5). У зв'язку з цим зростання КДО та КСО в 2 і 3 рази вище норми приводило до збільшення ударного об'єму до $0,57 \pm 0,1$ мл. Слід зазначити, що саме в цій групі ЧСС статистично значуще не відрізнялась від показників норми і складала $390 \pm 7,1$ скор./хв, що свідчило про досить економну роботу серця завдяки збільшенню хвилинного об'єму. Фракція викиду досягала 57,45 %, а фракція скорочення 26,53 % (табл. 6, 7). Ремоделювання ЛШ продовжувалось за ексцентричним типом гіпертрофії, про що свідчить співвідношення показників відносної товщини стінки та маси ЛШ. Необхідно підкреслити, що МСК справляють паракринний ефект, тобто за рахунок виділення низки біологічно активних речовин відбувається регуляція не тільки ангиогенезу, але й відновного морфогенезу міокарда [15].

Таким чином, найбільш виражена дилатація ЛШ, спричинена перев'язкою лівої коронарної артерії, була частково компенсована введенням алогенних МСК, що сприяло компенсаторній гіпертрофії стінки ЛШ, що відбилося на відновленні об'ємно-швидкісних характеристик ЛШ. Збільшення маси ЛШ на фоні нормальної відносної товщини стінки ЛШ підтверджувало, що у тварин цієї групи ремоделювання серця проходило за моделлю ексцентричної гіпертрофії ЛШ.

Послдане використання терапевтичної гіпотермії та введення алогенних МСК сприяло найбільш вираженому відновленню ехопоказників на 30-ту добу експерименту. У порівнянні з попереднім строком спостереження і контрольною групою КДД та КСД знизилась (табл. 5). Унаслідок цих змін показники КДО та КСО були на 14 % та 29 % нижче від контрольної групи і максимально наближались до показників норми (табл. 6). Ударний та хвилинний об'єм статистично значуще не відрізнявся від показників норми. Нормалізація цих показників відбивалася на фракції викиду, яка перевищувала показник контрольної групи на 8 % і демонструвала найкращий результат – 58,78 %, а фракція скорочення – 27,2 % (табл. 7).

Відносне потовщення стінки ЛШ та його маса достовірно не відрізнялись від показника норми, і тому ремоделювання серця відбувалося за нормальною геометрією. Об'ємно-швидкісні характеристики підтверджували збережену систолічну функцію ЛШ.

Quite high measurements of the anatomical structures of the heart after administering allogeneic mesenchymal MSCs associated with experimental myocardial infarction on day 30 showed a minor decrease compared to the previous observation period (Table 5). Despite this, they were quite high compared to the normal range. Thus, EDD and ESD were 1.27 and 1.6 times, respectively, higher than the normal range (Table 5). In this regard, increasing EDV and ESV 2 and 3 times over than the normal range lead to increasing stroke volume up to 0.57 ± 0.1 ml. It is worth noting that in this group the heart rate did not differ statistically significantly from the normal range, 390 ± 7.1 contractions per minute, that indicated rather saving activity of the heart due to the increase in cardiac output. The ejection fraction reached 57.45 % as well as the fractional shortening reached 26.53 % (Tables 6, 7). LV remodelling was progressing according to the eccentric type of hypertrophy, as evidenced by the ratio of the relative wall thickness and LV mass. It should be emphasized that MSCs have a paracrine effect, i.e. due to the release of a number of biologically active substances, there is the regulation not only of angiogenesis but also restorative morphogenesis of the myocardium [15].

Thus, the most pronounced dilatation of the left ventricle, caused by ligating the left coronary artery, was partially compensated by administering allogeneic MSCs, which aided in compensatory hypertrophy of the left ventricular wall affecting the restoring volume-velocity properties of the left ventricle. The increased LV mass in the setting of normal relative LV wall thickness confirmed that in animals of this group, heart remodelling was progressing according to the model of eccentric LV hypertrophy.

Combination of therapeutic hypothermia and administering allogeneic MSCs aided in the most pronounced recovery of echo params on day 30 of the experiment. In comparison with the previous observation period and the control groups, EDD and ESD decreased (Table 5). As a consequence of these changes, EDV and ESV values were 14 % and 29 % lower than the control group and were max close to the normal range values (Table 6).

Stroke volume and cardiac output did not differ statistically significantly from the normal range. Normalization of these params affected the ejection fraction exceeding the control group by 8 % and showing the best outcome – 58.78 %, while the fractional shortening was 27.2 % (Table 7).

The relative thickening of the left ventricular wall and the mass of the left ventricle did not differ significantly from the normal range, and therefore the remodelling of the heart was proceeding according to the normal geometry. Volume-velocity properties confirmed the preserved LV systolic function. MSCs act as inducers of regeneration processes in remodelling the damaged myocardium, providing reparative morphogenesis and increasing the adaptive reserves of the preserved myocardium. Increasing efficiency of myocardial reparative morphogenesis is enhanced by the production of MSCs of nonspecific and tissue-specific regulatory peptides, the action of which is aimed at optimizing the functioning of the preserved viable myocardium and reducing the volume of secondary myocardial damage.

МСК виступають у ролі індукторів процесів регенерації при ремоделюванні ушкодженого міокарда, забезпечуючи репаративний морфогенез і підвищення адаптаційних резервів збереженого міокарда. Підвищенню ефективності репаративного морфогенезу міокарда сприяє продукція МСК неспецифічних і тканиннотспецифічних регуляторних пептидів, дія яких спрямована на оптимізацію функціонування збереженого життєздатного міокарда й на зменшення обсягів вторинного ураження міокарда.

ВИСНОВКИ

1. Використання ехокардіографії у щурів є досить інформативним методом діагностики, який дозволяє вимірювати анатомічні структури порожнин і стінок серця з подальшим обчисленням основних об'ємно-швидкісних характеристик серця та показники скоротливої функції міокарда лівого шлуночка, що дає змогу охарактеризувати тип структурно-функціональної перебудови міокарда на фоні інфаркту в ранні та пізні строки спостереження.

2. Перев'язка лівої коронарної артерії як на 7-му, так і на 30-ту добу експерименту призводила до змін архітектоники серця і свідчить про розвиток дилатації та зниження скоротливої функції міокарда ЛШ, а його ремоделювання відбувалось за моделлю ексцентричної гіпертрофії та ознаками систолічної дисфункції ЛШ. Фракція викиду в цій групі була мінімальною і на 7-му добу складала 46 %. Це на 35 % менше відповідного показника норми, що сприяє розвитку хронічної серцевої недостатності.

3. Використання терапевтичної гіпотермії як способу, який поліпшує енергетичний метаболізм у міокарді на моделі експериментального інфаркту не дозволяє повною мірою запобігти розвитку дилатації ЛШ. При цьому ремоделювання серцевого м'яза на 7-му добу відбувалось за нормальною моделлю, але в подальшому на 30-ту добу експерименту ремоделювання ЛШ у цій групі продовжувалося за ексцентричною моделлю.

У групі після використання терапевтичної гіпотермії та введення МСК на фоні експериментального інфаркту міокарда на 7-му та на 30-ту добу реєстрували найліпші значення ехопоказників анатомічних структур ЛШ, що свідчило про відсутність дилатації та наявність помірної гіпертрофії міокарда. Фракція викиду демонструвала найкращий результат – 58,78 %, а ремоделювання ЛШ було мінімальним і відбувалось за нормальної геометрії серця.

CONCLUSIONS

1. Applying echocardiography in rats is a very informative method of diagnosis, which makes it possible to measure the anatomical structures of the cavities and walls of the heart with further calculating the basic volume-velocity properties of the heart and contractile function of the left ventricular myocardium, which allows to describe the type of structural and functional remodelling of the myocardium associated with MI at early and late observation stages.

2. Ligating the left coronary artery, both on day 7 and day 30 of the experiment led to changes in the architecture of the heart indicating the development of dilatation and decreased contractile function of the left myocardium, along with its remodelling based on eccentric hypertrophy and signs of systolic dysfunction of the LV. The ejection fraction in this group was minimal and on day 7 it was 46 %, which was 35 % less than the corresponding normal range value, contributing to the development of chronic heart failure.

3. Therapeutic hypothermia, as a method improving energy metabolism in the myocardium on experimental infarction model did not completely prevent the development of left ventricular dilatation, while remodelling of the heart muscle on day 7 was proceeding according to the normal model, but later, on day 30 of LV remodelling experiment in this group it was progressing according to the eccentric model.

In the group, after therapeutic hypothermia and administering MSC associated with experimental myocardial infarction on day 7 and day 30, the best values of echo params of anatomical structures of the left ventricle were recorded, suggesting no dilatation along with occurring moderate myocardial hypertrophy. The ejection fraction showed the best outcome, i.e. 58.78 %, while LV remodelling was minimal proceeding at normal heart geometry.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. URL: <https://interfax.com.ua/news/pharmacy/558941.html>
2. Торенда Н. О. Впровадження методу стентування коронарних артерій в Україні. *Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України*. 2016. Т. 70, № 4. С. 12–17. DOI: <https://doi.org/10.11603/1681-2786.2016.4.7543>
3. <https://www.kmu.gov.ua/news/moz-rozpochalo-informacijnu-kampaniyu-pro-svoechnasne-bezoplatne-likuvannya-infarktu> дата звернення 07.11.2020
4. 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. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/differentsirovochnye-i-immunomoduliruyuschie-svoystva-mezenhimalnyh-stvolovyh-kletok-kak-potentsialnye-mehanizmy-polozhitelno> (дата звернення: 15.11.2020).
5. Rech T. H., Vieira S. R. Mild therapeutic hypothermia after cardiac arrest: mechanisms of action and protocol development. *Rev. Bras. Ter. Intensiva*. 2010. Vol. 22, № 2. P. 196–205. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0103-507X2010000200015>.
6. Абдуллаев Р. Я., Никонов В. В. Особенности раннего ремоделирования левого желудочка и левого предсердия у больных с острым инфарктом миокарда. URL: http://www.emergencymed.org.ua/index.php?option=com_content&view=article&id=1195:2009-11-08-13-50-40&catid=100:7&Itemid=148 (дата звернення: 15.11.2020).
7. Спосіб моделювання інфаркту міокарда: пат. на к/м № 65535 Україна; заявл. 10.05.2011, опубл. 12.12.2011. Бюл. № 23. 2 с. URL: <https://uapatents.com/2-65535-sposib-modelyuvannya-infarktu-miokarda.html> (дата звернення: 15.11.2020).
8. 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>
9. Світінна Г. М., Калмикова О. О., Шелест Д. В. та ін. Клітинна імунна відповідь у щурів з 1,2-диметилгідразин-індукованим раком товстої кишки після трансплантації мультипотентних клітин плаценти. *Клітинна та органна трансплантологія*. 2016. Т. 4, № 1. С. 48–54. URL: http://transplantology.org/wp-content/uploads/2016/06/KOT_6_tom4_1_block_web_print_04_1-UA_47-54_.pdf (дата звернення: 15.11.2020).
10. Атьков О. Ю. и др. Ультразвуковое исследование сердца и сосудов. Москва: Эксмо, 2015. 456 с. URL: <https://www.booksmed.com/>

REFERENCES

1. URL: <https://interfax.com.ua/news/pharmacy/558941.html> (date of the application: 15.11.2020).
2. Torenda NO. Vprovadzhennia metodu stentuvannia koronarnykh arterii v Ukraini. [Introduction of the method of coronary artery stenting in Ukraine]. *Bulletin of Social Hygiene and Health Protection Organization of Ukraine*. 2016;70(4):12–7. (In Ukraine). DOI: <https://doi.org/10.11603/1681-2786.2016.4.7543>
3. URL: <https://www.kmu.gov.ua/news/moz-rozpochalo-informacijnu-kampaniyu-pro-svoechnasne-bezoplatne-likuvannya-infarktu> дата звернення 07.11.2020
4. Hulup GYa, Mastitskaya SYu, Zafranskaya MM. Differentsirovochnyie i immunomoduliruyuschie svoystva mezenhimalnyh stvolovyih kletok kak potentsialnyie mehanizmyi polozhitelnoho 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-polozhitelno> (date of the application: 15.11.2020).
5. Rech TH, Vieira SR. Mild therapeutic hypothermia after cardiac arrest: mechanisms of action and protocol development. *Rev. Bras. Ter. Intensiva*. 2010;22(2):196–205. (In English). DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0103-507X2010000200015>.
6. Abdullaev RYa, Nykonov VV. Osobennosti ranneho remodelirovaniya levoho zheludochka y levoho predserdiya u bolnykh s ostrym ynfarktom myokarda. [Features of early remodeling of the left ventricle and left atrium in patients with acute myocardial infarction]. (In Russian). URL: <http://www.emergencymed.org.ua>
7. Sposib modeliyuvannya infarktu miokarda. [Method for myocardial infarction simulation]. Patent of Ukraine № 65535 Ukraine; declared. 10.05.2011, publ. 12.12.2011, Bulletin. № 23. 2 p. URL: <https://uapatents.com/2-65535-sposib-modelyuvannya-infarktu-miokarda.html> (date of the application: 15.11.2020).
8. 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>
9. Svitina HM, Kalmykova OO, Shelest DV. ta in. Klitynna imunna vidpovid u shchuriv z 1,2-dymetylhidrazyn-indukovanyim rakom товстої кишки після трансплантації мультипотентних клітин плаценти. [Cellular immune response in rats with 1,2-dimethylhydrazine-induced colon cancer after transplantation of multipotent placental cells]. *Cell and organ transplantology*. 2016;4(1):48–54. (In Ukraine). URL: http://transplantology.org/wp-content/uploads/2016/06/KOT_6_tom4_1_block_web_print_04_1-UA_47-54_.pdf (date of the application: 15.11.2020).

- luchevaya-diagnostika/2842-ultrazvukovoe-issledovanie-serdca-i-sosudov-atkov.html (дата звернення: 15.11.2020).
11. Dushina A. G., Lopina E. A., Libis R. A. Features of chronic heart failure depending on the left ventricular ejection fraction. *Russian Journal of Cardiology*. 2019. № 2. P. 7–11. DOI: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2019-2-7-11>
 12. Ускова О. В., Соболев К. О., Сторожаков Г. И. Гипертрофия левого желудочка сердца: диагностика, последствия и прогноз. *Лечебное дело*. 2012. № 2. С. 4–8. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/gipertrofiya-levogo-zheludochka-serdtsa-diagnostika-posledstviya-i-prognoz> (дата звернення: 15.11.2020).
 13. Царев А. В. Целевой температурный менеджмент в клинической практике интенсивной терапии критических состояний. *Медицина неотложных состояний*. 2014. Т. 63, № 7. С. 186–191. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/tselevoiy-temperaturnyy-menedzhment-v-klinicheskoy-praktike-intensivnoy-terapii-kriticheskikh-sostoyaniy> (дата звернення: 15.11.2020).
 14. Tiainen M., Parikka H., Makijarvi M., Takkunen O., Sarna S., Roine R. Arrhythmias and heart rate variability during and after therapeutic hypothermia for cardiac arrest. *Critical Care Medicine*. 2009. Vol. 37, № 2. P. 403–409. DOI: <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31819572c4>
 15. Михайличенко В. Ю., Пилипчук А. А., Самарин С. А. Патологические аспекты моделирования инфаркта миокарда у крыс в эксперименте (данные ангиогенеза и ультразвукового исследования сердца). *International journal of applied and fundamental research*. 2016. № 11. P. 260–263. URL: <https://applied-research.ru/ru/article/view?id=10477> (дата звернення: 16.11.2020).
 16. Петрова Е. Б., Статкевич Т. В., Пономаренко И. Н., Митьковская Н. П. Постинфарктное ремоделирование левого желудочка: некоторые патогенетические аспекты. *Военная медицина*. 2015. № 1. С. 116–122. URL: <http://rep.bsmu.by/handle/BSMU/4398>
 17. Нечесова Т. А., Коробко И. Ю., Кузнецова Н. И. Ремоделирование левого желудочка: патогенез и методы оценки. *Медицинские новости*. 2008. № 11. С. 7–13. URL: <http://www.mednovosti.by/journal.aspx?article=4028>
 10. 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-diagnostika/2842-ultrazvukovoe-issledovanie-serdca-i-sosudov-atkov.html> (date of the application: 15.11.2020).
 11. Dushina AG, Lopina EA, Libis RA. Features of chronic heart failure depending on the left ventricular ejection fraction. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;(2):7–11. (In English). DOI: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2019-2-7-11> (date of the application: 15.11.2020).
 12. Uskova OV, Sobolev KO, Storozhakov HY. Hypertrofiya levoho zheludochka serdtsa: dyahnostyka, posledstviya y prohnaz. [Left ventricular hypertrophy: diagnosis, consequences, and prognosis]. *Lech. delo*. 2012;2:4–8. (In Russian). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/gipertrofiya-levogo-zheludochka-serdtsa-diagnostika-posledstviya-i-prognoz> (date of the application: 15.11.2020).
 13. Tsarev AV. Tselevoi temperaturnyi menedzhment v klynycheskoi praktyke yntensyvnoi terapiyy krytycheskykh sostoianiy. [Target temperature management in clinical practice of intensive care for critical states]. *Emergency medicine*. (In Russian). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/tselevoiy-temperaturnyy-menedzhment-v-klinicheskoy-praktike-intensivnoy-terapii-kriticheskikh-sostoyaniy> (date of the application: 15.11.2020).
 14. Tiainen M, Parikka H, Makijarvi M, Takkunen O, Sarna S, Roine R. Arrhythmias and heart rate variability during and after therapeutic hypothermia for cardiac arrest. *Critical Care Medicine*. 2009;37(2):403–9. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31819572c4>
 15. Mykhailychenko VYu, Pylypchuk AA, Samaryn SA. Patofyziolohycheskye aspekty modelyrovaniya ynfarkta myokarda u krys v eksperymente (dannye anhyohenezu y ultrazvukovoho yssledovaniya serdtsa). [Pathophysiological aspects of modeling of myocardial infarction in rats in experimentation (the materials of angiogenesis and ultrasound studies of the heart)]. *International journal of applied and fundamental research*. 2016;11:260–3. (In Russian). URL: <https://applied-research.ru/ru/article/view?id=10477> (date of the application: 15.11.2020).
 16. Petrova EB, Statkevych TV, Ponomarenko YN, Mytkovskaia NP. Postynfarktnoe remodelirovaniye levoho zheludochka: nekotorye patohenetycheskye aspekty. [Postinfarction left ventricular remodeling: some pathogenetic aspects]. *Military medicine*. 2015;1:116–22. (In Russian). URL: <https://www.bsmu.by/militarymedicine/category59/> (date of the application: 15.11.2020).
 17. Nechesova TA, Korobko YYu, Kuznetsova NY. Remodelirovaniye levoho zheludochka: patohenez y metody otsenky. [Left ventricular remodeling: pathogenesis and assessment methods]. *Med. novosti*. 2008;11:7–13. (In Russian). URL: <http://www.mednovosti.by/journal.aspx?article=4028>

Перспективи подальших досліджень

Перспективними є подальші УЗ-дослідження серця шурів під впливом терапевтичної гіпотермії та з уведенням МСК на моделі інфаркту міокарда для оцінки стану кровотоку в аорті з використанням ефекту Допплера, який є ефективним засобом неінвазивного дослідження характеристик руху крові. Визначення кількісних показників пульсової хвилі і стану судини, а саме: індексу периферичного опору Пурсело, пульсаційного індексу Гослінга та індексу спектрального розширення Стюарта, допоможе додатково охарактеризувати шкоропливу функцію міокарда на фоні терапевтичних заходів.

Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Інформація про фінансування

Робота фінансується видатками Державного бюджету України.

Prospects for further research

Further ultrasound studies of the rat heart, exposed to therapeutic hypothermia and administering MSC on a model of myocardial infarction to assess blood flow in the aorta using the Doppler effect, which is an effective means of non-invasive study of blood flow, has great potential. Calculating the score of the pulse wave and vascular status, i.e. the resistive index (Pourcelot index), Gosling's pulsatility index and Stuart spectral dilation index, will further aid in describing myocardial contractile function in the setting of therapeutic interventions.

Conflict of interest

The authors state no conflict of interest.

Funding information

Financing by expenditures of the state budget of Ukraine.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

Чиж Микола Олексійович – кандидат медичних наук, старший дослідник, в. о. завідувача відділу експериментальної кріомедицини Інституту проблем кріобіології і кріомедицини НАН України; вул. Переяславська, буд. 23, м. Харків, Україна, 61016;
e-mail: n.chizh@ukr.net
mob.: +38(097) 361-68-61.

Внесок автора: участь у плануванні 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 НАН України; вул. Переяславська, буд. 23, м. Харків, Україна, 61016;

e-mail: anna.gorlenko@gmail.com
mob.: +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 НАН України; вул. Переяславська, буд. 23, м. Харків, Україна, 61016;

e-mail: fortomi@rambler.ru
mob.: +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, Pereyaslavska Street, Kharkiv, Ukraine, 61016;
e-mail: n.chizh@ukr.net
tel.: +38 (097) 361-68-61.

Author contributions: participating in planning the experiment, 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, Pereyaslavska Street, 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, Pereyaslavska Street, 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, старший науковий співробітник відділу експериментальної кріомедицини Інституту проблем кріобіології і кріомедицини НАН України; вул. Переяславська, буд. 23, м. Харків, Україна, 61016;

e-mail: 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, Senior Researcher of Experimental Cryomedicine Department of Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine; 23, Pereyaslavska Street, Kharkiv, Ukraine, 61016;

e-mail: 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.*