

# Функциональное состояние миокарда после комбинированного использования терапевтической гипотермии и мезенхимальных стромальных клеток при экспериментальном инфаркте миокарда

А.В. Трофимова<sup>1</sup>, Н.А. Чиж<sup>1</sup>, И.В. Белочкина<sup>1</sup>, А.А. Манченко<sup>1</sup>, В.А. Шаблий<sup>2</sup>, Б.П. Сандомирский<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Институт проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины, г. Харьков

<sup>2</sup>Институт клеточной терапии, г. Киев

## Functional State of Myocardium After Combined Application of Therapeutic Hypothermia and Mesenchymal Stromal Cells at Experimental Myocardial Infarction

A.V. Trofimova<sup>1</sup>, N.A. Chizh<sup>1</sup>, I.V. Belochkina<sup>1</sup>, A.A. Manchenko<sup>1</sup>, V.A. Shablii<sup>2</sup>, B.P. Sandomirsky<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine

of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kharkov, Ukraine

<sup>2</sup>Institute of Cell Therapy, Kiev

Своевременное применение терапевтической гипотермии (ТГ) в лечении инфаркта миокарда (ИМ) эффективно снижает гипоксическое повреждение миокарда и риск летального исхода [Lundbye J.B., 2012]. В современной литературе широко обсуждается возможность применения клеточной терапии инфаркта миокарда [Fukuda K., 2001], позволяющей уменьшить зону некроза и ускорить репаративные процессы в миокарде. Целью работы было установить эффективность сочетанного применения ТГ и введения мезенхимальных стромальных клеток (МСК) при лечении ИМ.

Исследование выполнено на 85 белых беспородных крысах-самцах. После моделирования ИМ путем перевязки левой коронарной артерии экспериментальные животные были разделены на 5 групп, по 15 в каждой: 1 (контроль 1) – без лечения; 2 (контроль 2) – терапия антиоксидантным препаратом «Кудесан» (ЗАО «Аквион», Россия) в дозе 7,2 мг/кг/сутки внутривентриально; 3 – индукция ТГ в холодной камере в течение часа сразу же после моделирования ИМ; 4 – однократное внутривенное введение криоконсервированных аллогенных плацентарных МСК в дозе  $0,6 \times 10^6$  кл. сразу же после операции; 5 – сочетанная терапия ТГ и МСК. Группы нормы составили 10 крыс. Термометрию (ректальная, тимпаническая и локальная температура кожи воротниковой зоны) осуществляли с помощью цифрового электронного термометра МР 707 («Радиоимпекс», Россия), ЭКГ-мониторинг – на аппаратно-программном комплексе «Поли-Спектр 8/В» («Нейрософт», Россия) на 1, 7, 14 и 30-е сутки. ЭХО-КГ выполнены на 7 и 30-е сутки после операций в ВМ и ВД режимах на ультразвуковом сканере «Сономед-500» («Сономед», Россия). Клинические и биохимические показатели крови исследовали на 7, 14 и 30-е сутки.

На 14-е сутки после применения ТГ и МСК нормализовались электрокардиографические показатели, что проявлялось в восстановлении амплитуды зубца R, сегмента ST, отмечено изменения баланса вегетативной нервной системы в сторону парасимпатического отдела. При комбинированном использовании ТГ и МСК снижалась вероятность развития постинфарктной дилатационной кардиомиопатии, восстанавливалась фракция выброса за счет снижения систолического объема левого желудочка. Результаты биохимических исследований в ранние сроки (до 14-х суток) после моделирования ИМ демонстрируют преимущества комбинированного использования ТГ и терапии МСК, что проявляется в восстановлении показателей маркеров цитолиза к этому сроку наблюдения.

Timely application of therapeutic hypothermia (TH) in treatment of myocardial infarction (MI) effectively reduces hypoxic myocardial injury and lethal risk [Lundbye J.B., 2012]. Contemporary scientific publications widely discuss the possibility of usage of stem cell therapy at myocardial infarction [Fukuda K., 2001], enabling to reduce the necrosis area and accelerate reparative processes in myocardium. The research aim was to determine the efficiency of combined application of TH and administration of mesenchymal stromal cells (MSCs) during treatment of MI.

The study was performed in 85 white breedless male rats. After MI modelling by ligation of left coronary artery the experimental animals were divided into 5 groups. There were 15 rats in each group: the 1<sup>st</sup> group (control 1) was without treatment; the 2<sup>nd</sup> one (control 2) was antioxidant therapy with Kudesan (Akviion JSC, Russia) at a dose of 7.2 mg/kg per day intraperitoneally; 3 – induction of TH in cold chamber for an hour immediately after MI modelling; 4 – single intravenous administration of cryopreserved allogeneic placental MSCs in a dose of  $0.6 \times 10^6$  immediately after surgery; 5 – combined therapy of TH and MSCs. The norm group consisted of 10 rats. Thermometry (rectal, tympanic and local skin temperature of collar zone) was performed with a digital electronic thermometer MP 707 (Radioimpeks, Russia), ECG was monitored with Poly-Spectrum 8/B hardware-software complex (Neurosoft, Russia) to the 1<sup>st</sup>, 7<sup>th</sup>, 14<sup>th</sup> and 30<sup>th</sup> days. Echocardiography was performed to the 7<sup>th</sup> and 30<sup>th</sup> days after surgery in ВМ and ВД regimens with Sonomed-500 ultrasound scanner (Sonomed, Russia). Clinical and biochemical parameters of blood were examined to the 7<sup>th</sup>, 14<sup>th</sup> and 30<sup>th</sup> days.

To the 14<sup>th</sup> day after application of TH and MSCs the electrocardiographic parameters were normalized, that was manifested in restoration of R wave and ST segment amplitude, changes in balance of vegetative nervous system towards parasympathetic division. Combined application of TH and MSCs resulted in decreased possibility of post-infarction dilated cardiomyopathy development, recovery of ejection fraction due to reduction of left ventricle systolic volume. The results of biochemical studies in early stages (up to 14<sup>th</sup> day) after MI modelling demonstrate the advantages of combined application of TH and MSCs therapy, manifested in recovery of cytolysis markers by this observation time.

