

## К механизму адреналинового повреждения сердечной ткани и механизму кардиопротекции неонатальными, ксеногенными, сердечными клетками. динамика креатинфосфата, лактата и малонового диальдегида

Богородская С.Л., **Рунович А.А.**

ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1, Россия)

Автор, ответственный за переписку: Богородская Светлана Леонидовна, e-mail: sbogorodskaya@mail.ru

### Резюме

Развитие нарушения энергетических процессов и повреждающих свободнорадикальных реакций при различных патологических процессах, в том числе при сердечно-сосудистых заболеваниях, взаимосвязаны и приводят к значительному ухудшению течения заболеваний.

**Цель исследования.** Изучение динамики малонового диальдегида, креатинфосфата и лактата в сердечной ткани крыс при экспериментальном адреналиновом стрессе и при его коррекции неонатальными, ксеногенными, сердечными клетками.

**Методы.** Эксперимент проводили на беспородных крысах-самцах. Адреналиновое повреждение сердца моделировали однократным подкожным введением 0,1% раствора адреналина в дозе 0,5 мг на 100 г веса. Первой группе (37 крыс) вводили подкожно адреналин, второй группе (41 крыса) – адреналин и изолированные сердечные клетки новорожденного кролика в дозе 500 тыс. Третья группа включала 6 здоровых крыс.

**Результаты.** Было установлено, что скачок уровня малонового диальдегида и, соответственно, активация свободнорадикальных процессов при адреналиновом повреждении сердца происходили в период перестройки энергетики сердечной клетки с интенсивного гликолиза к восстановлению активного митохондриального синтеза АТФ (что соответствовало окончанию истощения лактата и креатинфосфата и началу восстановления их содержания в сердечных клетках).

Динамика МДА чувствительно отражала как активность, так и угнетённость окислительных процессов в митохондриях, что проявлялось, соответственно, как в виде пиков, так и в низком уровне МДА и соответствовало интерпретации динамики лактата и креатинфосфата.

В сердечной ткани крыс с трансплантацией неонатальных, ксеногенных сердечных клеток уменьшалось накопление лактата в ранние сроки эксперимента, сдерживалось последующее истощение клеточных резервов креатинфосфата и лактата, период угнетения (неповышения) МДА был короче, последующее повышение МДА было умереннее, чем у контрольных животных.

**Заключение.** Полученные данные свидетельствуют о том, что трансплантация неонатальных сердечных клеток в условиях адреналинового стресса способна ограничивать нарушение аэробных и анаэробных процессов в сердечной ткани, содействовать восстановлению митохондриальных энергетических процессов, при этом способствуя более эффективному и щадящему восстановлению митохондриального синтеза АТФ, сопровождающемуся меньшим всплеском повреждающих свободнорадикальных процессов.

Ключевые слова: ксеногенные сердечные клетки, адреналиновое повреждение, креатинфосфат, лактат, малоновый диальдегид

Для цитирования: Богородская С.Л., Рунович А.А. К механизму адреналинового повреждения сердечной ткани и механизму кардиопротекции неонатальными, ксеногенными, сердечными клетками. динамика креатинфосфата, лактата и малонового диальдегида. *Acta biomedica scientifica*. 2020; 5(6): 265-270. doi: 10.29413/ABS.2020-5.6.35.

## To the Mechanism of Adrenaline Damage to the Heart Tissue and the Mechanism of Cardioprotection by Neonatal, Xenogenic, Cardiac Cells. Dynamics of Creatine Phosphate, Lactate and Malondialdehyde

Bogorodskaya S.L., **Runovich A.A.**

Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology (Bortsov Revolyutsii str. 1, Irkutsk 664003, Russian Federation)

Corresponding author: Svetlana L. Bogorodskaya, e-mail: sbogorodskaya@mail.ru

### Abstract

The development of disturbances in energy processes and damaging free radical reactions in various pathological processes, including cardiovascular diseases, are interrelated and lead to a significant deterioration in the course of diseases.

**Aim of the study.** Research of the dynamics of malondialdehyde, creatine phosphate and lactate in the cardiac tissue of rats under experimental adrenaline stress and during its correction with neonatal, xenogenic, cardiac cells.

**Methods.** The experiment was carried out on outbred male rats. Adrenaline damage to the heart was simulated by a single subcutaneous injection of 0.1% adrenaline solution at a dose of 0.5 mg per 100 g of body weight. The first group (37 rats) was injected subcutaneously with adrenaline, the second group (41 rats) – adrenaline and isolated heart cells of a newborn rabbit at a dose of 500 000. The third group included 6 healthy rats.

**Results.** It was found that a spike in the level of malondialdehyde and, accordingly, the activation of free radical processes in adrenaline damage to the heart, occurred during the restructuring of the energy of the heart cell from intense glycolysis to the restoration of active mitochondrial ATP synthesis (which corresponded to the end of the depletion of lactate and creatine phosphate, and the beginning of the restoration of their content in heart cells).

*The dynamics of MDA sensitively reflected both the activity and the inhibition of oxidative processes in mitochondria, which manifested itself, respectively, both in the form of peaks and in a low level of MDA and corresponded to the interpretation of the dynamics of lactate and creatine phosphate.*

*In the cardiac tissue of rats with transplantation of neonatal, xenogenic cardiac cells, the accumulation of lactate in the early stages of the experiment decreased, the subsequent depletion of the cellular reserves of creatine phosphate and lactate was inhibited, the period of inhibition (non-increase) in MDA was shorter, the subsequent increase in MDA was more moderate than in control animals.*

**Conclusion.** *The data obtained indicate that neonatal cardiac cells are able to limit the disturbance of aerobic and of anaerobic processes in the heart tissue and promote the restoration of mitochondrial energy processes. Moreover, they contribute to a more efficient restoration of mitochondrial ATP synthesis, accompanied by a smaller burst of damaging free radical processes.*

**Key words:** *xenogenic heart cells, adrenaline damage, creatine phosphate, lactate, malondialdehyde*

**For citation:** Bogorodskaya S.L., Runovich A.A. To the Mechanism of Adrenaline Damage to the Heart Tissue and the Mechanism of Cardioprotection by Neonatal, Xenogenic, Cardiac Cells. Dynamics of Creatine Phosphate, Lactate and Malondialdehyde. *Acta biomedica scientifica*. 2020; 5(6): 265-270. doi: 10.29413/ABS.2020-5.6.35.

## ВВЕДЕНИЕ

В последние десятилетия для лечения различных патологий с неумывающимся интересом рассматриваются, изучаются в эксперименте, используются в клинике методы трансплантации, в том числе трансплантации клеток – ауто-, алло-, ксеногенных, клеток различных органов, различной зрелости и подготовки [1, 2, 3, 4], которые апробируются для лечения различных заболеваний, в том числе сердечно-сосудистых [5, 6, 7, 8, 9] и неврологических [10]. Одной из проблем, которую отмечают авторы при трансплантации, является окислительный стресс, который испытывают трансплантируемые донорские клетки, и который является результатом реакции иммунной системы [4, 11]. Однако нарушение энергетического обмена, сопровождающее патологию, также может приводить к активации повреждающих свободнорадикальных процессов [5]. Ранее на модели адреналинового стресса, который вызывает резкое нарушение метаболических процессов, приводящее к повреждению структуры сердечных клеток, нами было показано, что трансплантируемые неонатальные, сердечные клетки обладают способностью сдерживать данные изменения, в том числе сохраняют структуру, ограничивают нарушение различных ферментативных процессов [12, 13, 14], белкового, липидного [15], а также энергетического обмена [16]. Алгоритмы протективного действия трансплантируемых клеток находятся в состоянии изучения.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение динамики малонового диальдегида, креатинфосфата и лактата в сердечной ткани крыс при экспериментальном адреналиновом стрессе и при его коррекции неонатальными, ксеногенными, сердечными клетками.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперимент проводили на беспородных крысах-самцах весом 250–300 г. Адреналиновое повреждение сердца моделировали однократным подкожным введением 0,1% раствора адреналина в дозе 0,5 мг на 100 г веса: животным первой группы ( $n = 37$ ) сразу после адреналина вводили физиологический раствор; животным второй группы ( $n = 41$ ) также сразу после введения адреналина подкожно инъецировали изолированные сердечные клетки новорождённого кролика в дозе 500 тыс. клеток в 0,5 мл физиологического раствора. При исследовании сердечной ткани здоровых крыс ( $n = 6$ ) показатели принимали за исходные.

Экспериментальные исследования выполнены в соответствии с «Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях», принятой в Страсбурге 18 марта 1986 г. и «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» (Приложение к приказу Министерства здравоохранения СССР от 12.08.1977 г. № 755).

Взятие сердец для биохимических исследований осуществляли через 1, 4, 8, 12, 16 и 24 часа после введения адреналина, а также на 3-и и 7-е сутки, образцы немедленно помещали в жидкий азот. В сердечной ткани исследовали: креатинфосфат – методом, описанным С.Е. Севериным [17], с помощью реагентов ЗАО «РЕАКТИВ» (Россия) и стандартных наборов реактивов для определения неорганического фосфора «Analyticon» (Германия); лактат – с применением наборов реактивов «Analyticon» (Германия); малоновый диальдегид – с помощью наборов реактивов для определения ТБК-активных продуктов ООО «Агат-Мед» (Россия). При определении уровня креатинфосфата и лактата использовали спектрофотометр Ultrospec-4050 (Швеция), при определении уровня МДА – спектрофотометр СФ-46 (Россия).

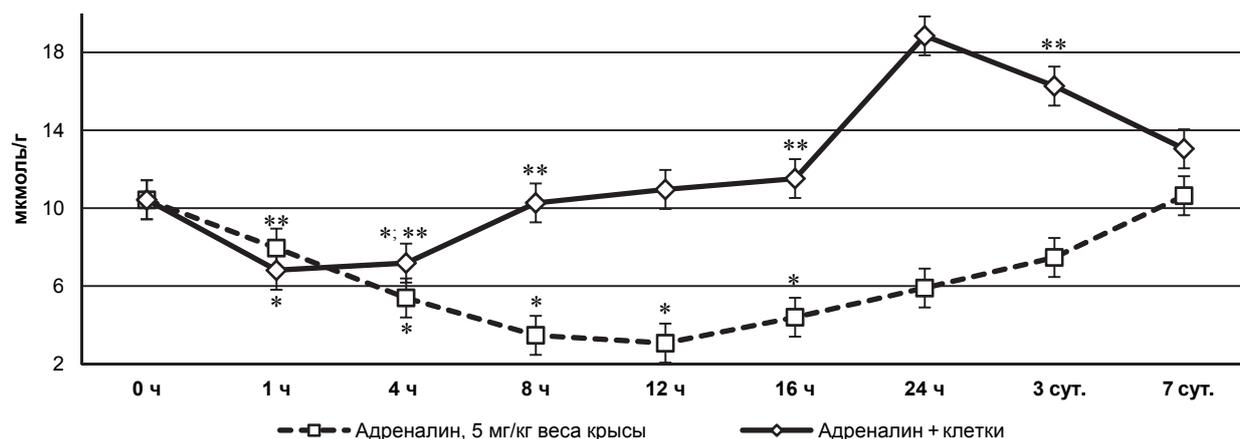
Статистическую обработку полученных данных проводили с применением программы «Statistica 6.0» (StatSoft Inc., США), с использованием непараметрического U-критерия Манна – Уитни. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,050$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Уровень креатинфосфата (КФ) в сердечной ткани контрольных крыс после введения адреналина неуклонно и значительно снижался до минимума, отмеченного к 12 часам эксперимента. Затем происходило повышение уровня КФ, с восстановлением до близких к исходным величинам на 7-е сутки (рис. 1).

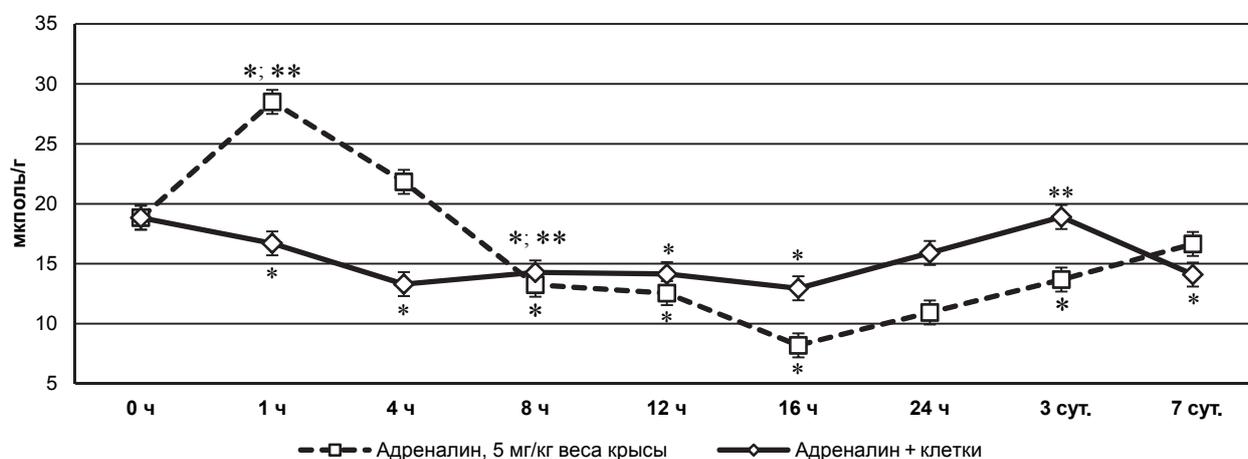
Концентрация КФ сердечной ткани опытных крыс также понижалась, но менее продолжительно – в 1–4-й час, с более высоким минимумом (меньшим истощением), восстановлением до исходных значений уже в первые сутки, а именно, к 8-му часу, с последующим накоплением КФ в сердечных клетках до 24 часов, небольшим снижением к 7-м суткам.

КФ транспортирует фосфатную группу (и энергию связи) от синтезируемой в митохондриях АТФ к месту нового синтеза и использования АТФ в цитоплазме, на мембранах сердечной клетки, а также выполняет функции



**Рис. 1.** Динамика содержания креатинфосфата в сердечной ткани крыс с адреналиновым повреждением сердца и его коррекцией с помощью трансплантации ксеногенных неонатальных сердечных клеток. \* –  $p < 0,050$  при сравнении с исходными значениями; \*\* –  $p < 0,050$  при сравнении между группами

**Fig. 1.** Dynamics of creatine phosphate content in the heart tissue of rats with adrenaline damage to the heart and its correction by transplantation of xenogenic neonatal heart cells. \* –  $p < 0.050$  when compared with baseline values; \*\* –  $p < 0.050$  when compared between groups



**Рис. 2.** Динамика содержания лактата в сердечной ткани крыс с адреналиновым повреждением сердца и его коррекцией с помощью трансплантации ксеногенных неонатальных сердечных клеток. \* –  $p < 0,050$  при сравнении с исходными значениями; \*\* –  $p < 0,050$  при сравнении между группами

**Fig. 2.** Dynamics of the lactate content in the cardiac tissue of rats with adrenaline damage to the heart and its correction by transplantation of xenogenic neonatal heart cells. \* –  $p < 0.050$  when compared with baseline values; \*\* –  $p < 0.050$  when compared between groups

депо фосфатных групп, используемых для синтеза АТФ в случае быстрой мобилизации энергетических процессов. Очевидно, что динамика КФ, связанная с процессами синтеза АТФ в митохондриях, чувствительно отражает его активность и эффективность в обеспечении клетки энергетическими ресурсами.

Повышение уровня КФ до значений, близких к норме, говорит о том, что, в отличие от контрольных животных, восстановление баланса между использованием КФ и его синтезом в сердечных клетках опытных животных происходит гораздо раньше – к 8 часам, а не к 7-м суткам. Восстановление уровня КФ связано как с активностью процессов фосфорилирования креатина в клетке и синтеза АТФ в митохондриях (от митохондриальной АТФ фосфатные группы передаются на креатин с образованием креатинфосфата), так, видимо, и с синтезом креатина. А также уровень креатинфосфата возвращается к норме, если потребность в обеспечении метаболических процессов и функций сердечных клеток экспериментального животного энергетическими ресурсами не превышает

возможности клеток, т. е., когда активность клеток приближается к физиологическим нормам. В данных условиях модели эксперимента, когда адреналин вызывает значительную активацию метаболических процессов с накоплением инактивирующих конечных продуктов и также значительный расход энергетических ресурсов, в процессе восстановления формируется «маятникообразная» динамика активности метаболических процессов – с понижениями и новыми повышениями уровня активности ферментов и концентраций метаболитов [12–14]. В сердечной ткани опытных животных с трансплантацией уровень креатинфосфата не только восстанавливается до нормы, но к концу первых суток поднимается значительно выше нормы, т. е. происходит накопление резерва КФ с «учётом» перенесённой активации метаболических процессов. У контрольных животных наблюдается выраженная угнетённость данных процессов – наблюдается длительный период низких значений КФ и позднее восстановление до значений, близких к норме.

В сердечной ткани контрольных крыс к первому часу эксперимента наблюдалось резкое увеличение лактата, статистически значимо отличающееся от исходной величины лактата и от значения в опытной группе, затем происходило значительное снижение показателя с минимумом к 16 часам. В опытной группе понижение лактата отмечалось уже с первого часа, но было не таким выраженным, как у контрольных животных, восстановление до значений, близких к исходным величинам, происходило к 3-м суткам, и было к этому времени статистически значимо выше, чем в контроле.

Пик повышения лактата в 1-й час эксперимента в сердечной ткани контрольных животных свидетельствует как о значительной предшествующей активации гликолитических процессов, так и о развитии последующих выраженных анаэробных условий с торможением использования пирувата и накоплением лактата. Кроме того, лактат мог накапливаться при неэффективном удалении из сердечных клеток кровотоком.

Последующее снижение уровня лактата происходило, видимо, за счёт его активного использования по мере восстановления аэробных метаболических процессов (что согласуется с ранее полученными данными, в том числе с динамикой ЛДГ1 [13], что соответствует и повышенным энергетическим потребностям, и при этом в некоторой степени компенсирует недостаточный синтез митохондриальной АТФ, о чём судили по значительному снижению уровня, очевидно, активно используемого креатинфосфата.

В случае введения неонатальных сердечных клеток в сердечной ткани крыс не отмечалось накопления лактата к 1-му часу. Напротив, происходило постепенное снижение его уровня, что, очевидно, соответствовало использованию лактата и/или эффективному выведению лактата в кровоток, т. е. гораздо более щадящим нарушениям метаболизма и отсутствию выраженных анаэробных процессов. По мере снижения уровня лактата его минимальные значения были не столь низкими, как у контрольных животных, т. е. истощение ресурсов лактата по сравнению с исходными значениями было также менее выраженным. Восстановление уровня

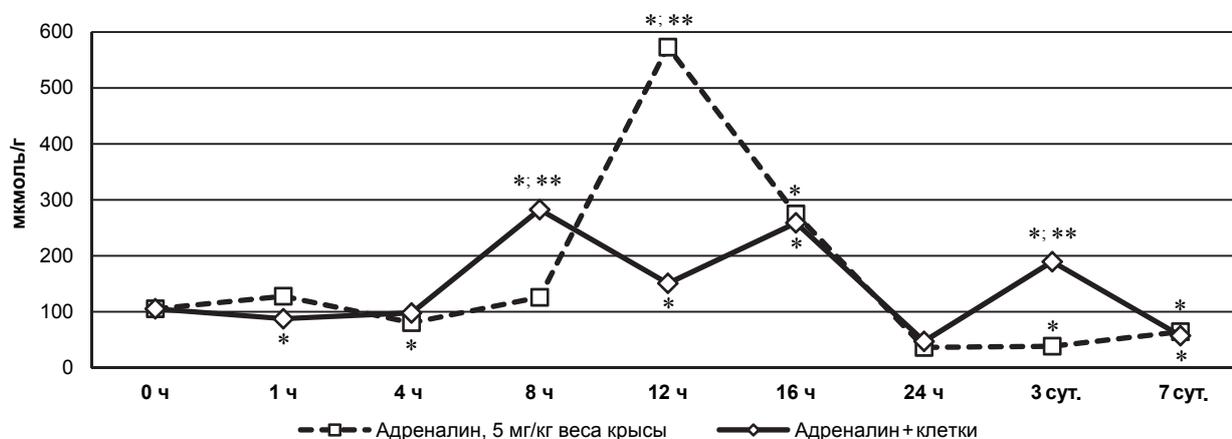
лактата до значений, близких к исходным, происходило к 24-м часам, с последующим повторным понижением. Восстановления исходного уровня лактата к 7-м суткам не происходило.

В динамике продукта перекисного окисления липидов малонового диальдегида в сердечной ткани контрольных крыс с введением адреналина при данных условиях эксперимента в образцах, отобранных в 1-й, 4-й и 8-й час, отмечается незначительное колебание относительно исходных значений. Однако к 12 часам наблюдалось резкое, пикообразное увеличение уровня МДА с уменьшением к 1-м суткам и последующими низкими значениями в 1–7-е сутки (рис. 3).

У опытных животных с введением неонатальных, ксеногенных, сердечных клеток уровень МДА начинал повышаться раньше – к 8 часам. Но при этом максимальные величины МДА у опытных животных были значительно и статистически значимо меньше, чем у контрольных.

При сопоставлении динамики КФ и МДА можно отметить, что 12-часовой пик МДА в сердечной ткани контрольных животных приходится на время минимума КФ, но динамика КФ к 8–12 часам становится близкой к «платообразной», а к 16 часам наблюдается повышение. Вероятно, состояние на 12 часов можно оценить как начало восстановления процессов синтеза КФ, что возможно с началом восстановления и активации синтеза митохондриальной АТФ. Первый пик МДА (из нескольких) в сердечной ткани опытных крыс с трансплантацией КФ приходится на 8 часов и соответствует повышению КФ в это же время.

При сопоставлении пиков МДА с динамикой лактата было отмечено, что после резкого снижения (использования) лактата – в контрольной группе в период до 8 часов, в опытной группе к 4 часам – затем последовала тенденция к стабилизации уровня, по крайней мере, замедление снижения уровня лактата – в контрольной группе к 12 часам, в опытной группе к 8 часам значения показателей близки к значениям в предыдущий срок. В эти же сроки – 12 часов в контрольной и 8 часов в опытной – отмечаются различной интенсивности пики МДА. Можно было бы предположить, что торможение использования лактата в уча-



**Рис. 3.** Динамика содержания малонового диальдегида в сердечной ткани крыс с адреналиновым повреждением сердца и его коррекцией с помощью трансплантации ксеногенных неонатальных сердечных клеток. \* –  $p < 0,050$  при сравнении с исходными значениями; \*\* –  $p < 0,050$  при сравнении между группами

**Fig. 3.** Dynamics of the content of malondialdehyde in the heart tissue of rats with adrenaline damage to the heart and its correction by transplantation of xenogenic neonatal heart cells. \* –  $p < 0.050$  when compared with baseline values. \*\* –  $p < 0.050$  when compared between groups

занные часы связано с усилением анаэробных процессов и накоплением лактата. Но в это время в опытной группе к 8 часам КФ повышается, причём до исходного значения, а в контрольной группе динамика КФ выходит на «плато», т. е. баланс между использованием и синтезом КФ, видимо, сдвигается от использования в сторону синтеза, что, в свою очередь, свидетельствует, что в обеих группах происходит сдвиг в сторону аэробного синтеза АТФ.

Время перелома динамики лактата от его резкого снижения к платообразной динамике и повышению можно рассматривать как момент, когда активные гликолитические процессы уступают митохондриальному процессу синтеза АТФ. И пики МДА скорее пришлось на момент перехода сердечных клеток с интенсивного гликолиза к активации митохондриального синтеза АТФ.

Причём чем более выраженными были анаэробные процессы в первые часы эксперимента (о чём удалось судить по накоплению лактата), чем более длительное время и до более низкого уровня по мере восстановления метаболизма использовался лактат, тем больший всплеск активности перекисного окисления липидов (тем активнее свободнорадикальные процессы), тем, очевидно, с большими нарушениями происходило восстановление эффективного митохондриального синтеза АТФ.

Механизмы образования активированных кислородных метаболитов (АКМ) в митохондриях находятся в состоянии изучения. Указывается на два наиболее важных этапа начала образования АКМ в транспортной цепи электронов – комплекс I (НАДН-дегидрогеназа НАДН:убихинол-оксидоредуктаза) и комплекс III (убихинол-цитохром С-редуктаза). Авторами отмечается, что при нарушении в цепи переноса электронов и уменьшении синтеза АТФ продукция АКМ возрастает [1].

Но, судя по данным нашего исследования, торможение функции митохондрий, в том числе синтеза АТФ, при анаэробных условиях может достигать такой степени, что значительного увеличения продукции АКМ не происходит, но отмечается уровень, близкий к исходным величинам (1–8 часов) или даже более низкий (24 часа – 7-е сутки), как происходило в сердечной ткани крыс контрольной группы.

Объяснить подобную угнетённость, видимо, можно недостаточностью снабжения кислородом в условиях повышенной метаболической активности в сердечных клетках, а также снижением активности ферментов, участвующих в продукции АКМ, подобно тому, как происходило снижение активности КК и ЛДГ в условиях данного адреналинового стресса [13]. Накопление лактата, его быстрый переход в пируват и резкое, но, видимо, не одновременное восстановление этапов митохондриального синтеза АТФ приводят к всплеску свободнорадикальных процессов, при таком уровне активации являющихся повреждающими.

В сердечной ткани опытных крыс с трансплантацией неонатальных сердечных клеток, судя по уровню МДА, этап угнетённости свободнорадикальных процессов короче, что соответствует более короткому периоду ослабления синтеза макроэргических соединений в митохондриях. Повышение МДА и, соответственно, проявление свободнорадикальных процессов отмечаются раньше, что соответствует началу восстановления окислительных процессов, восстановления митохондриального синтеза, при этом свободнорадикальные процессы значительно менее активные, чем в контроле – со статистически значимо более низкими максимумами и, очевидно, менее

повреждающие. Т. е. восстановление митохондриального синтеза АТФ происходило с меньшими нарушениями и более эффективно, с меньшей активацией свободнорадикальных процессов. Развитие повреждающих процессов, возникающих при переходе клетки от анаэробных условий к аэробным, от активных гликолитических процессов к восстановлению митохондриального синтеза АТФ, видимо, можно сравнить с теми, что возникают при синдроме реперфузии. А неонатальные сердечные клетки ограничивали развитие подобного синдрома. Предупреждение значительного скачка свободнорадикальных реакций предполагает сдерживание запуска программ, повреждающих сердечные клетки.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, при экспериментальном адреналиновом повреждении в сердечной ткани крыс с трансплантацией неонатальных, ксеногенных сердечных клеток значительно уменьшается развитие анаэробных условий с ограничением накопления лактата в ранние сроки. В последующие сроки резервы лактата и креатинфосфата гораздо менее истощаются, быстрее восстанавливаются, чем в сердечной ткани контрольных крыс. Это свидетельствует о меньшем нарушении и более раннем восстановлении энергетических процессов: гликолиза, митохондриального синтеза АТФ. Введение неонатальных сердечных клеток ограничивало развитие скачкообразного повышения свободнорадикальных процессов, которыми сопровождалось восстановление активного митохондриального синтеза АТФ, т. е., очевидно, восстановление синтеза АТФ в митохондриях происходило с меньшими нарушениями, с большей сбалансированностью его этапов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Калинина Н.И., Сысоева В.Ю., Рубина К.А., Парфенова Е.В., Ткачук В.А. Мезенхимальные стволовые клетки в процессах роста и репарации тканей. *Acta Naturae (русскоязычная версия)*. 2011; (4): 32-39.
2. Golpanian S, Wolf A, Hatzistergos KE, Hare JM. Rebuilding the damaged heart: Mesenchymal stem cells, cell-based therapy, and engineered heart tissue. *Physiol Rev*. 2016; 96(3): 1127-1168. doi: 10.1152/physrev.00019.2015
3. Ju C, Shen Y, Ma G, Liu Y, Cai J, Kim IM, et al. Transplantation of cardiac mesenchymal stem cell-derived exosomes promotes repair in ischemic myocardium. *J Cardiovasc Transl Res*. 2018; 11(5): 420-428. doi: 10.1007/s12265-018-9822-0
4. Tang J, Cui X, Caranasos TG, Hensley MT, Vandergriff AC, Hartanto Y, et al. Heart repair using nanogel-encapsulated human cardiac stem cells in mice and pigs with myocardial infarction. *ACS Nano*. 2017; 11(10): 9738-9749. doi: 10.1021/acs.nano.7b01008
5. Меньшикова Е.Б., Ланкин В.З., Зенков Н.К., Бондарь И.А., Круговых Н.Ф., Труфакин В.А. Окислительный стресс. *Прооксиданты и антиоксиданты*. М.: Слово; 2006.
6. Orlic D, Hill JM, Arai AE. Stem cells for myocardial regeneration. *Circ Res*. 2002; 91(12): 1092-1102.
7. Parrotta El, Scalise S, Scaramuzzino L, Cuda G. Stem cells: the game changers of human cardiac disease modelling and regenerative medicine. *Int J Mol Sci*. 2019; 20(22): 5760. doi: 10.3390/ijms20225760
8. Torella D, Ellison GM, Méndez-Ferrer S, Ibanez B, Nadal-Ginard B. Resident human cardiac stem cells: Role in cardiac cellular homeostasis and potential for myocardial regeneration. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2006; 3(1): 8-13. doi: 10.1038/ncpcardio0409
9. Wang Z, Dong N, Niu Y, Zhang Z, Zhang C, Liu V, et al. Transplantation of human villous trophoblasts preserves cardiac function in mice with acute myocardial infarction. *J Cell Mol Med*. 2017; 21(10): 2432-2440. doi: 10.1111/jcmm.13165

10. Chen KH, Cheng CH, Wallace CG, Yuen CM, Kao GS, Chen YL, et al. Intravenous administration of xenogenic adipose-derived mesenchymal stem cells (ADMSC) and ADMSC-derived exosomes markedly reduced brain infarct volume and preserved neurological function in rat after acute ischemic stroke. *Oncotarget*. 2016; 7(46): 74537-74556. doi: 10.18632/oncotarget.12902

11. Subramani B, Subbannagounder S, Ramanathanpullai C, Palanivel S, Ramasamy R. Impaired redox environment modulates cardiogenic and ion-channel gene expression in cardiac-resident and non-resident mesenchymal stem cells. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2017; 242(6): 645-656. doi: 10.1177/1535370216688568

12. Богородская С.Л., Клинова С.Н., Голубев С.С., Зарицкая Л.В., Батунова Е.В., Ежихеева С.Д. и др. АТФазная активность и уровень ионов в сердечной ткани при экспериментальном адреналиновом повреждении и проведении клеточной трансплантации. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2010; 97(6): 158-160.

13. Богородская С.Л., Клинова С.Н., Микашова М.Б., Голубев С.С., Пивоваров Ю.И., Курильская Т.Е. и др. Трансплантация ксеногенных кардиомиоцитов при экспериментальном адреналиновом повреждении миокарда: Ферментативная активность и морфологические параметры. *Клеточные технологии в биологии и медицине*. 2008; (3): 132-135.

14. Рунович А.А., Бадюев Б.К., Богородская С.Л., Боровский Г.Б., Сергеева А.С. Влияние ксеногенных неонатальных кардиомиоцитов на индукцию белков теплового шока при катехоламиновом повреждении миокарда в эксперименте. *Современные наукоёмкие технологии*. 2004; (3): 150-151.

15. Богородская С.Л., Курильская Т.Е., Рунович А.А. Динамика показателей липидного обмена в сердечной ткани в условиях экспериментального адреналинового повреждения и клеточной терапии. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2018; (3): 43-47.

16. Богородская С.Л., Клинова С.Н., Гутник И.Н., Пивоваров Ю.И., Курильская Т.Е., Рунович А.А. Оценка энергетических показателей миокарда при моделировании адреналинового повреждения в условиях клеточной трансплантации. *Клеточные технологии в биологии и медицине*. 2009; (3): 154-156.

17. Северин С.Е., Соловьева Г.А. Практикум по биохимии: учебное пособие; 2-е изд., перераб. и доп. М.: Изд-во МГУ; 1989.

## REFERENCES

1. Kalinina NI, Sysoeva VYu, Rubina KA, Parfenova EV, Tkachuk VA. Mesenchymal stem cells in the processes of tissue growth and repair. *Acta Naturae*. 2011; (4): 32-39. (In Russ.)

2. Golpanian S, Wolf A, Hatzistergos KE, Hare JM. Rebuilding the damaged heart: Mesenchymal stem cells, cell-based therapy, and engineered heart tissue. *Physiol Rev*. 2016; 96(3): 1127-1168. doi: 10.1152/physrev.00019.2015

3. Ju C, Shen Y, Ma G, Liu Y, Cai J, Kim IM, et al. Transplantation of cardiac mesenchymal stem cell-derived exosomes promotes repair in ischemic myocardium. *J Cardiovasc Transl Res*. 2018; 11(5): 420-428. doi: 10.1007/s12265-018-9822-0

4. Tang J, Cui X, Caranasos TG, Hensley MT, Vandergriff AC, Hartanto Y, et al. Heart repair using nanogel-encapsulated human

cardiac stem cells in mice and pigs with myocardial infarction. *ACS Nano*. 2017; 11(10): 9738-9749. doi: 10.1021/acsnano.7b01008

5. Men'shchikova EB, Lankin VZ, Zenkov NK, Bondar' IA, Krugovykh NF, Trufakin VA. *Oxidative stress. Prooxidants and antioxidants*. Moscow: Slovo; 2006. (In Russ.)

6. Orlic D, Hill JM, Arai AE. Stem cells for myocardial regeneration. *Circ Res*. 2002; 91(12): 1092-1102.

7. Parrotta EI, Scalise S, Scaramuzzino L, Cuda G. Stem cells: the game changers of human cardiac disease modelling and regenerative medicine. *Int J Mol Sci*. 2019; 20(22): 5760. doi: 10.3390/ijms20225760

8. Torella D, Ellison GM, Méndez-Ferrer S, Ibanez B, Nadal-Ginard B. Resident human cardiac stem cells: Role in cardiac cellular homeostasis and potential for myocardial regeneration. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2006; 3(1): 8-13. doi: 10.1038/ncpcardio0409

9. Wang Z, Dong N, Niu Y, Zhang Z, Zhang C, Liu V, et al. Transplantation of human villous trophoblasts preserves cardiac function in mice with acute myocardial infarction. *J Cell Mol Med*. 2017; 21(10): 2432-2440. doi: 10.1111/jcmm.13165

10. Chen KH, Cheng CH, Wallace CG, Yuen CM, Kao GS, Chen YL, et al. Intravenous administration of xenogenic adipose-derived mesenchymal stem cells (ADMSC) and ADMSC-derived exosomes markedly reduced brain infarct volume and preserved neurological function in rat after acute ischemic stroke. *Oncotarget*. 2016; 7(46): 74537-74556. doi: 10.18632/oncotarget.12902

11. Subramani B, Subbannagounder S, Ramanathanpullai C, Palanivel S, Ramasamy R. Impaired redox environment modulates cardiogenic and ion-channel gene expression in cardiac-resident and non-resident mesenchymal stem cells. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2017; 242(6): 645-656. doi: 10.1177/1535370216688568

12. Bogorodskaya SL, Klinova SN, Golubev SS, Zaritskaya LV, Batunova EV, Ezhikeeva SD, et al. ATPase activity and ion level in cardiac tissue during experimental adrenaline injury and cell transplantation. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Irkutsk)*. 2010; 97(6): 158-160. (In Russ.)

13. Bogorodskaya SL, Klinova SN, Mikashova MB, Golubev SS, Pivovarov Yul, Kuril'skaya TE, et al. Transplantation of xenogenic cardiomyocytes in experimental adrenaline myocardial injury: Enzymatic activity and morphological parameters. *Kletochnye tekhnologii v biologii i meditsine*. 2008; (3): 132-135. (In Russ.)

14. Runovich AA, Baduev BK, Bogorodskaya SL, Bоровский GB, Sergeeva AS. The influence of xenogenic neonatal cardiomyocytes on the induction of heat shock proteins in catecholamine myocardial injury in experiment. *Sovremennye naukoemkie tekhnologii*. 2004; (3): 150-151. (In Russ.)

15. Bogorodskaya SL, Kuril'skaya TE, Runovich AA. Dynamics of lipid metabolism indices in cardiac tissue under conditions of experimental adrenaline damage and cell therapy. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Irkutsk)*. 2018; (3): 43-47. (In Russ.)

16. Bogorodskaya SL, Klinova SN, Gutnik IN, Pivovarov Yul, Kuril'skaya TE, Runovich AA. Evaluation of myocardial energy parameters in modeling adrenaline damage in conditions of cell transplantation. *Kletochnye tekhnologii v biologii i meditsine*. 2009; (3): 154-156. (In Russ.)

17. Severin SE, Solov'eva GA. *Biochemistry workshop: textbook. manual*. Moscow: MGU Publishing; 1989. (In Russ.)

## Сведения об авторах

**Богородская Светлана Леонидовна** – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории клеточной патофизиологии и биохимии, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», e-mail: sbogorodskaya@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2471-4230>

**Рунович Алексей Анатольевич** – доктор медицинских наук, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии»

## Information about the authors

**Svetlana L. Bogorodskaya** – Cand. Sc. (Biol.), Senior Research Officer at the Laboratory of Cell Pathophysiology and Biochemistry, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, e-mail: sbogorodskaya@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2471-4230>

**Aleksey A. Runovich** – Dr. Sc. (Med.), Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology

Статья получена: 18.11.2020. Статья принята: 30.11.2020. Статья опубликована: 26.12.2020.

Received: 18.11.2020. Accepted: 30.11.2020. Published: 26.12.2020.