



УДК 616-092.18:616.127-002:616-092.9

## Энергетическое обеспечение метаболических процессов в миокарде в условиях адреналинового стресса и клеточной терапии

С. Л. Богородская<sup>1</sup>, С. Н. Людвиг<sup>1</sup>, Д. Ф. Кушнарев<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии СО РАМН,  
Иркутск

<sup>2</sup>Иркутский государственный университет, Иркутск  
E-mail: [sbogorodskaya@mail.ru](mailto:sbogorodskaya@mail.ru)

**Аннотация.** Изучали влияние ксеногенных неонатальных сердечных клеток на параметры энергетического обмена в сердечной ткани крыс при адреналиновом повреждении. Установлено, что клеточная трансплантация способствовала сохранению и раннему восстановлению энергетического обеспечения метаболических процессов в сердечной ткани: меньшему истощению, нормализации использования и синтеза адениловых нуклеотидов (АТФ, АДФ) и креатинфосфата.

**Ключевые слова:** сердце, адреналин, клеточная трансплантация, адениловые нуклеотиды.

### *Введение*

Известно, что клеточная трансплантация обладает возможностями уменьшать величину повреждения миокарда [8]. Нами ранее было показано, что трансплантация неонатальных ксеногенных сердечных клеток при экспериментальном адреналиновом стрессе также обладает кардиопротективным действием. Об этом свидетельствовали меньшие нарушения активности ферментов в сердечной ткани, синтеза адаптивных белков, меньшая величина структурных изменений [1–7]. Можно предположить, что данные эффекты были связаны с положительным действием трансплантации на энергетическое обеспечение сердечных клеток экспериментальных животных.

Целью данной работы явилось исследование влияния ксеногенных неонатальных сердечных клеток на параметры энергетического обмена в сердечной ткани животных с адреналиновым стрессом.

### *Материалы и методы*

Эксперимент проводили на беспородных крысах: самцах весом 200–250 г. Параметры, определённые в 1-й группе (здоровые крысы,  $n = 12$ ), принимали как исходные. Адреналиновый стресс моделировали однократным подкожным введением 0,1%-ного раствора адреналина в дозе

0,2 мг на 100 г веса: животным контрольной группы (2-я группа,  $n = 80$ ) сразу после инъекции вводили 0,5 мл физиологического раствора; животным опытной группы (3-я группа,  $n = 61$ ) сразу после введения адреналина подкожно инъецировали изолированные сердечные клетки новорождённого кролика в дозе 500 тыс. клеток в 0,5 мл физиологического раствора.

Экспериментальные исследования выполнены в соответствии с декларацией по этическому кодексу медико-биологических исследований (Хельсинки, 1964 г.). Соответствие подтверждено заключением комитета по биомедицинской этике ВСНЦ СО РАМН от 10.12.2009 г.

Сердца крыс забирали через 1, 4, 8, 12, 16, 24 ч от начала эксперимента и помещали в жидкий азот.

В гомогенизированной сердечной ткани методом ЯМР-спектроскопии с использованием ЯМР-спектрометра VXR-500S (Varian, США) определяли уровень АТФ, АДФ, АМФ, креатинфосфата, неорганического фосфата. Величины представлены в процентах от общего количества исследуемых фосфорсодержащих соединений.

Статистическую обработку результатов проводили средствами пакета Statistica 6.0 с использованием критерия Стьюдента и непараметрического  $U$ -критерия Манна – Уитни. Значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

### ***Результаты и обсуждение***

В предыдущих публикациях [2; 3; 6; 7] было показано, что в первые часы после введения адреналина интенсивность метаболических процессов – активность АТФаз, креатинкиназы, лактатдегидрогеназы, интенсивность синтеза адаптивных белков у крыс из контрольной группы снижена. Последнее объясняется тем, что сразу же после введения адреналина в сердечной ткани животных обеих групп происходила вызванная адреналином интенсификация метаболических процессов с существенной затратой энергетических и пластических субстратов, последующим их истощением и подавлением метаболизма. В опытной группе с трансплантацией неонатальных сердечных клеток в первые часы эксперимента либо сохранялся высокий уровень активности исследуемых ферментов и белкового синтеза, либо отмечалось ограничение снижения активности с последующим более ранним восстановлением [2–5]. В первый час эксперимента в сердечной ткани животных из обеих групп происходило снижение содержания АТФ, но уровень АМФ в опытной группе был ниже, чем в контрольной, т. е. происходил слабее выраженный сдвиг равновесия от синтеза к гидролизу макроэргических адениловых нуклеотидов, что, в свою очередь, свидетельствовало о большем сохранении энергетических ресурсов [6].

При исследовании последующей динамики параметров энергетического обмена было установлено, что к 4-му и 8-му часам эксперимента в сердечной ткани животных с трансплантированными клетками, у которых была установлена более высокая степень сохранности метаболических процессов, происходит дальнейшее понижение уровня АТФ (рис.) с минимумом, отмеченным к 8 часам. У крыс из контрольной группы к 4-му часу,

напротив, происходило накопление количества АТФ до значений, близких к норме, вероятно, за счёт сокращения утилизации в условиях падения активности метаболизма; далее по мере восстановления метаболических процессов происходило снижение содержания используемого АТФ до минимума, отмеченного к 16-му часу эксперимента.

Тенденция к восстановлению уровня АТФ в сердечной ткани животных с трансплантированными клетками наблюдалась к 12-му часу: отмечались рост процентного содержания АТФ, АДФ (максимум последнего выше нормы) с одновременным уменьшением содержания АМФ; увеличение доли креатинфосфата (с максимумом к 8-му часу). В контрольной группе рост содержания АТФ отмечался позднее – к 24-му часу, АДФ – к 16–24-му часам, также с одновременным снижением содержания АМФ.

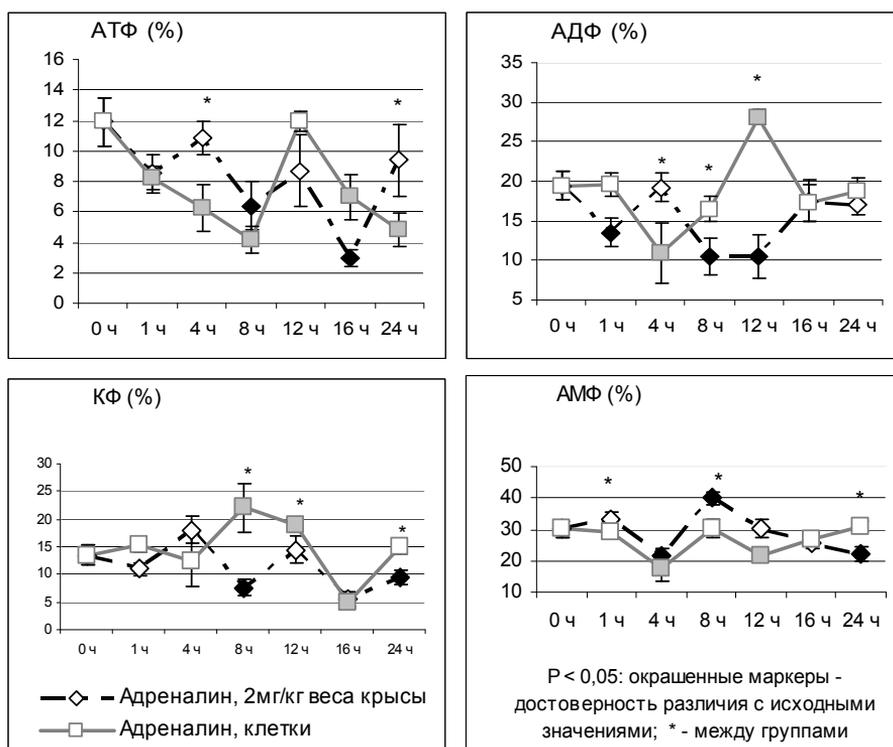


Рис. Содержание АТФ, АДФ, АМФ, креатинфосфата (% от исследуемых фосфорсодержащих соединений) в сердечной ткани крыс при адреналиновом повреждении и трансплантации неонатальных ксеногенных сердечных клеток

### Заключение

Трансплантация неонатальных клеток приводила к уменьшению выраженности гидролиза адениловых нуклеотидов и сохранению более высокого, чем в контрольной группе, уровня АДФ (1-й час эксперимента); наблюдалось более свободное использование АТФ, необходимого для обес-

печеня активных метаболических процессов в сердечной ткани (4–8-й часы). Динамика показателей имела маятникообразный вид, но проявлялась тенденция к более раннему восстановлению содержания АТФ, АДФ, креатинфосфата. При этом отмеченный максимум содержания АДФ (12-й час эксперимента) превышал исходное значение.

Таким образом, трансплантация ксеногенных неонатальных клеток способствовала ограничению истощения энергетических резервов, нормализации использования и синтеза необходимых для метаболизма макроэргических соединений в клетках опытных животных. По сравнению с крысами из контрольной группы у них отмечались более раннее восстановление и большая активность энергетических процессов.

#### Список литературы

1. Атеросклероз и клеточная терапия / А. А. Рунович [и др.] ; под ред. А. А. Руновича, Ю. И. Пивоварова, Т. Е. Курильской. – Иркутск : Дом печати, 2005. – 304 с.
2. АТФ-азная активность и уровень ионов в сердечной ткани при экспериментальном адреналиновом повреждении и проведении клеточной трансплантации / С. Л. Богородская [и др.] // Сиб. мед. журн. – 2010. – Т. 97, № 6. – С. 158–160.
3. Влияние ксеногенной цитотрансплантации на накопление БТШ70 в условиях адреналинового повреждения сердца / Б. К. Бадуев [и др.] // Бюл. Вост.-Сиб. науч. центра СО РАМН. – 2007. – № 1. – С. 86–90.
4. Влияние клеточной терапии на липотропный эффект при адреналиновом повреждении миокарда / С. Л. Богородская [и др.] // Бюл. Вост.-Сиб. науч. центра СО РАМН. – 2004. – № 5. – С. 123–125.
5. Влияние ксеногенных неонатальных кардиомиоцитов на индукцию белков теплового шока при катехоламинолом повреждении миокарда в эксперименте / А. А. Рунович [и др.] // Современ. наукоем. технологии. – 2004. – № 3. – С. 150–151.
6. Оценка энергетических показателей миокарда при моделировании адреналинового повреждения в условиях клеточной трансплантации / С. Л. Богородская [и др.] // Клет. технологии в биологии и медицине. – 2009. – № 3. – С. 154–156.
7. Трансплантация ксеногенных кардиомиоцитов при экспериментальном адреналиновом повреждении миокарда: Ферментативная активность и морфологические параметры / С. Л. Богородская [и др.] // Клет. технологии в биологии и медицине. – 2008. – № 3. – С. 132–135.
8. Orlic D. Stem cells for myocardial regeneration / D. Orlic, J. M. Hill, A. E. Arai // *Circ. Res.* – 2002. – Vol. 91, N 12. – P. 1092–1102.

## Energy Supply of the Metabolic Processes in the Myocardium under Stress and Adrenal Cell Therapy

S. L. Bogorodskaya<sup>1</sup>, S. N. Ludwig<sup>1</sup>, D. F. Kushnarev<sup>2</sup>

<sup>1</sup> *Scientific Center of Reconstructive and Restorative Surgery SB RAMS, Irkutsk*

<sup>2</sup> *Irkutsk State University, Irkutsk*

**Abstract.** We studied the effect of xenogeneic neonatal cardiac cells on the parameters of energy metabolism in rat heart tissue damaged by adrenaline. Have found that cell transplantation facilitated maintenance and early restoration of power supply of metabolic processes in cardiac tissue, namely less depletion, the use of normalization and synthesis of adenine nucleotides (ATP, ADP) and creatine phosphate.

**Keywords:** heart, adrenaline, cell transplantation, adenine nucleotides.

*Богородская Светлана Леонидовна*  
кандидат биологических наук  
заведующая лабораторией  
Научный центр реконструктивной  
и восстановительной хирургии СО РАМН  
664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1  
тел.: (3952) 46–52–70  
e-mail: sbogorodskaya@mail.ru

*Bogorodskaya Svetlana Leonidovna*  
Candidate of Sciences (Biology)  
Head of laboratory  
Research Center for Reconstructive  
and Restorative Surgery SB RAMS  
1, Bortsov Revolyutsii st., Irkutsk,  
664003  
tel.: (3952) 46–52–70  
e-mail: sbogorodskaya@mail.ru

*Людвиг Светлана Николаевна*  
младший научный сотрудник  
Научный центр реконструктивной  
и восстановительной хирургии СО РАМН  
664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1  
тел.: (3952) 46–52–70  
e-mail: Roman1215@mail.ru

*Ludvig Svetlana Nikolaevna*  
Junior Research Scientist  
Research Center for Reconstructive  
and Restorative Surgery SB RAMS  
1, Bortsov Revolyutsii st., Irkutsk,  
664003  
tel.: (3952) 46–52–70  
e-mail: Roman1215@mail.ru

Кушнарев Дмитрий Филиппович  
доктор химических наук, профессор  
Иркутский государственный университет  
664003, Иркутск, ул. К. Маркса, 1

Kushnarev Dmitriy Filippovich  
Doctor of Sciences (Chemistry)  
Professor  
Irkutsk State University  
1, K. Marx st., Irkutsk, 664003