

Влияние терапевтической гипотермии и мезенхимальных стромальных клеток на ультраструктуру кардиомиоцитов крыс с экспериментальным инфарктом миокарда

А.В. Трофимова, Н.А. Чиж, Н.В. Репин, И.В. Белочкина, Б.П. Сандомирский
Институт проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины, г. Харьков

Effect of Therapeutic Hypothermia and Mesenchymal Stromal Cells on Ultrastructure of Rats' Cardiomyocytes with Experimental Myocardial Infarction

A.V. Trofimova, N.A. Chyzh, N.V. Repin, I.V. Belochkina, B.P. Sandomirsky
Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine
of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

Инфаркт миокарда (ИМ) – одна из острых и тяжелых форм ишемической болезни сердца. Известно, что кислородное голодание клеток сердца и головного мозга в условиях острой коронарной и мозговой недостаточности может быть снижено с помощью терапевтической гипотермии (ТГ). Существует множество сообщений о восстановлении функций поврежденных органов после введения стволовых клеток. Можно ожидать, что как ТГ, так и введение стволовых клеток, способствуют восстановлению ткани сердца при ИМ.

Цель работы – оценить влияние ТГ и введения аллогенных мезенхимальных стромальных клеток (МСК) на ультраструктурные изменения в кардиомиоцитах при экспериментальном ИМ у крыс.

Инфаркт миокарда моделировали путем перевязки нисходящей ветви *a. coronaries sinistra* на границе верхней и средней трети сосуда. Терапевтическую гипотермию проводили в холодильной камере в течение 60 мин. Локальная температура кожи воротниковой зоны поддерживалась на уровне 4°C, при этом ректальная и тимпаническая температура снижалась до 25°C. Проводили однократное внутривенное введение суспензии аллогенных криоконсервированных МСК плаценты ($1,2 \times 10^6$ кл/мл). После моделирования ИМ животные разделены на 3 группы по 15 крыс в каждой: 1 – экспериментальный ИМ без лечения (контроль); 2 – индукция ТГ сразу после моделирования ИМ; 3 – сочетанное использование ТГ и МСК при ИМ. Группу нормы составили 15 крыс. Ультраструктуру кардиомиоцитов исследовали на 7-е сутки после моделирования ИМ с помощью электронного микроскопа ПЭМ-125К («SELMI», Украина). Оценивали удельный объем митохондрий в кардиомиоците, площадь одной митохондрии и количество крист в ней.

Установлено, что при развитии инфаркта у животных всех групп структура ткани сердца имела свои особенности. В группе 3 кардиомиоциты удаленной от инфаркта зоны имели выраженные признаки гипертрофии и регенерации внутриклеточных структур. Морфометрические показатели митохондрий приближались к норме и значимо отличались от таковых в группах 1 и 2. В отличие от группы 1 в кардиомиоцитах животных групп 2 и 3 наблюдали наличие гликогена, что можно рассматривать, с одной стороны, как результат сохранения энергетического ресурса в клетке вследствие торможения обменных процессов после ТГ, с другой – как признак нормализации синтетических процессов на фоне улучшения микроциркуляции под влиянием факторов МСК.

Таким образом, сочетание ТГ с введением МСК на фоне ИМ в большей степени способствует нормализации ультраструктуры кардиомиоцитов.

Myocardial infarction (MI) is one of the acute and severe forms of ischemic heart disease. It is known that oxygen starvation of heart and brain cells under conditions of acute coronary and cerebral brain insufficiency can be reduced by means of therapeutic hypothermia (TH). There are many reports of the restored functions of damaged organs due to the introduction of stem cells. Both TH and introduction of allogeneic mesenchymal stromal stem cells (MSCs) could be expected to affect the restoration of heart tissue in infarction.

The research aim was to evaluate the effect of TH and the introduction of allogeneic mesenchymal stromal cells (MSCs) on ultrastructural changes of cardiomyocytes in experimental MI in rats.

Myocardial infarction was simulated by ligation of the descending branch of *a. coronaries sinistra* on the border of upper and middle third of the vessel. Therapeutic hypothermia was performed in a cold chamber for 60 minutes. The local temperature of skin of the collar zone was maintained at 4°C, while the rectal and tympanic temperatures were reduced down to 25°C. A single intravenous injection of the suspension of cryopreserved allogeneic placental MSCs at a concentration of 1.2×10^6 cells/ml was performed. After modeling the MI, the animals were divided into groups of 15 rats each: 1 – experimental MI without treatment (control); 2 – induction of TH immediately after MI modeling; 3 – combined use of TH and MSC in MI. The group of norm consisted of 15 rats. The cardiomyocytes' ultrastructure was examined to day 7 after MI modeling by means of electron microscope PEM-125K (JSC SELMI, Ukraine). The specific volume of mitochondria in cardiomyocyte, the area of one mitochondria, and the number of cristae in it were assessed.

It has been established that the heart tissue structure in infarction development in the animals of all groups had the peculiarities. In group 3 the cardiomyocytes from the out-of the infarction zone had more pronounced signs of hypertrophy and regeneration of intracellular structures. Morphometric characteristics of mitochondria were close to the norm and significantly differed from those in groups 1 and 2. In contrast to group 1, glycogen was noted in group 2 and 3 in the animal cardiomyocytes, that could be considered, on the one hand, as a result of preservation of the energy resource in a cell due to inhibition of metabolic processes after TH, on another hand that could be a sign of normalization of synthetic processes together with the improved microcirculation under the influence of MSC factors.

Thus, the combination of TH with an introduction of MSC on the background of MI in a greater extent contributed to the normalization of the cardiomyocytes' ultrastructure.

