

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ МЕЗЕНХИМНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ДЛЯ УЛУЧШЕНИЯ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ В КОРЕ ГОЛОВНОГО МОЗГА СПОНТАННО ГИПЕРТЕНЗИВНЫХ КРЫС

© *И. Б. Соколова*<sup>1,\*</sup> \* *Д. Г. Польшцев*<sup>2</sup>

<sup>1</sup> *Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, 188680,*  
*и* <sup>2</sup> *ООО «Транс-Технологии», Санкт-Петербург, 192148;*

\* *электронный адрес: sib@kolt.infran.ru*

Разработка новых методов коррекции нарушений микроциркуляции в головном мозге, вызванных стойким повышением артериального давления, является актуальной задачей как в медицине, так и в биологии. В работе исследовали влияния интрацеребральной трансплантации мезенхимных стволовых клеток человека (МСКч) на микроциркуляцию в сенсомоторной коре головного мозга молодых (4 мес) и старых (12 мес) спонтанно гипертензивных крыс (линия SHR). Показано, что введение МСКч увеличивало плотность микрососудистой сети у молодых животных в среднем в 1.6 раза, а количество артерий на единицу площади — в 1.9 раза. У старых SHR плотность микрососудистой сети пинальной оболочки после введения МСКч увеличилась в 1.4—1.5 раза. При этом уровень перфузии и сатурации кислородом в сенсомоторной коре у молодых SHR восстановился до уровня молодых нормотензивных животных, а у старых SHR значимого повышения перфузии и сатурации кислородом не наблюдали. Вывод: интрацеребральная трансплантация МСКч практически полностью нивелировала патологические изменения микроциркуляции в сенсомоторной коре головного мозга у молодых SHR и незначительно улучшила микроциркуляцию у старых животных.

Ключевые слова: гипертония, головной мозг, мезенхимные стволовые клетки, интрацеребральная трансплантация, микроциркуляция, микрососудистая сеть, перфузия, сатурация кислородом.

Принятые сокращения: АГТ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, П — перфузия, МСКч — мезенхимные стволовые клетки человека, SHR — спонтанно гипертензивные крысы линии SHR, SO<sub>2</sub> — сатурация кислородом ткани коры головного мозга, WK — нормотензивные крысы линии WK.

В настоящее время артериальная гипертензия (АГТ) — одно из самых распространенных заболеваний в экономически развитых странах. Повышенное давление является лидирующим фактором риска в развитии инсультов, миопатий сетчатки, головного мозга, почек и т. д. К настоящему времени не разработано терапевтических методов полного излечения АГТ. Пациенты вынуждены принимать гипотензивные препараты постоянно. Но даже в случае строгого соблюдения врачебных рекомендаций зачастую развиваются осложнения, в основном поражения мелких сосудов различных органов. АГТ наряду с атеросклерозом стоит на первом месте в ряду причин хронической недостаточности мозгового кровообращения (Гусев и др., 2015). АГТ наблюдается не только у пожилых, но и у молодых людей. Достаточно часто стойкое повышение артериального давления (АД) приводит к ранней инвалидизации и утрате трудоспособности. Разработка новых методик лечения АГТ — важнейшая задача медицины и биологии.

Применение мезенхимных стволовых клеток (МСК) для коррекции микроциркуляторных нарушений в головном мозге при АГТ может оказаться очень перспек-

тивным. Показано, что применение МСК после ишемического инсульта и травм головного мозга в эксперименте способствовало активации ангиогенеза и повышало выживаемость нейронов в ткани мозга, пограничной с местом повреждения (Chen et al., 2003; Mahmood et al., 2004; Соколова и др., 2007; Wu et al., 2008). После трансплантации МСК у экспериментальных животных восстанавливались когнитивные функции и ориентировочно — исследовательское поведение (Соколова и др., 2006, 2009, 2011). В настоящее время продолжается разработка новых методов применения МСК для лечения патологий головного мозга (Chen et al., 2016; Choi et al., 2016; Hsuan et al., 2016; Xie et al., 2016). Поскольку молодые и старые спонтанно гипертензивные крысы имеют свои особенности микроциркуляции в коре головного мозга (Соколова и др., 2016), и влияние интрацеребральной трансплантации МСК может быть различным.

Целью представленного исследования являлась оценка эффективности применения интрацеребральной трансплантации МСК для коррекции патологических изменений в микроциркуляции головного мозга у молодых и старых животных, вызванных стойким повышением АД.

## Группы экспериментальных животных

Номер	Крысы, возраст и их число (n) в группе	Воздействие
1	SHR, 3—4 мес, n = 20	Нет
2	SHR, 3—4 мес, n = 18	За 3 нед до измерений интрацеребрально трансплантировали МСКч
3	SHR, 12 мес, n = 20	Нет
4	SHR, 12 мес, n = 18	То же, что и № 2
5	Нормотензивные WK, 3—4 мес (n = 20) и 12 мес (n = 20)	Нет

## Материал и методика

Эксперименты проводили на спонтанно гипертензивных крысах-самцах линии SHR в возрасте 3—4 мес (АД 165—185 мм рт. ст.; n = 38) и в возрасте 12 мес (АД 180—195 мм рт. ст.; n = 38). Контрольной группой служили нормотензивные животные линии Вистар-Киото (WK) в возрасте 3—4 и 12 мес с АД 105—115 мм рт. ст. (n = 20 в обеих группах). Животных содержали в стандартных условиях вивария при естественном освещении и свободном доступе к воде и пище. Исследования проводили в соответствии с правилами, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных целей (Страсбург, 1986).

Для интрацеребральной трансплантации использовали мезенхимные стволовые клетки человека (МСКч), полученные от одного донора. Имплантацию МСКч из костного мозга, их культивирование и фенотипирование проводили в ООО «Транс-Технологии» по стандартным общепринятым методикам (Pavlichenko et al., 2008). В частности, для культивирования МСКч использовали питательную среду  $\alpha$ -MEM (Nucleon, Новая Зеландия), содержащую 20 % сыворотки крови эмбрионов коров (Gibco, США) и 100 мкг/мл смеси пенициллина и стрептомицина (Gibco, США).

Фенотипирование МСКч проводили методом проточной цитофлуориметрии на проточном цитофлуориметре FACSscan (Beckton Dickinson, США). МСКч визуализировали с помощью антител против позитивных (CD90, CD105, CD44 и CD73) и негативных (CD45, CD34 и 7AAD) маркеров (Beckton Dickinson, США). Эксперименты проводили на МСКч 2—3-го пассажей.

Группы экспериментальных животных представлены в таблице.

Для проведения интрацеребральной трансплантации крыс наркотизировали золетилом (20 мг/кг) (Virbac, Франция) интраперитонеально. В теменной области черепа поочередно над правым или левым полушарием с помощью бормашины высверливали отверстие диаметром 1 мм, не повреждая твердую мозговую оболочку. Инсулиновым шприцем производили инъекции клеточной суспензии (200 000 МСКч в 20 мкл среды  $\alpha$ -MEM) в кору головного мозга на глубину не более 2 мм. После этого кожу на голове животного ушивали.

Визуализацию и мониторинг основных параметров микроциркуляции (плотности микрососудистой сети, перфузии и сатурации кислородом в ткани коры) осуществляли через 3 нед после трансплантации МСКч. У наркотизированных животных удаляли теменную кость и твердую мозговую оболочку, тем самым визуализируя

пиальную оболочку сенсомоторной коры. Поверхность мозга непрерывно орошали физиологическим раствором с температурой 37 °С. Животных помещали под объектив телевизионной установки, с помощью которой исследовали плотность микрососудистой сети (с общим увеличением системы 40 $\times$ , увеличение длиннофокусного объектива 2 $\times$ ). Используя компьютерную программу PhotoM 1.21 (А. Черниговский, [http://t\\_lambda.chat.ru](http://t_lambda.chat.ru)), на статических изображениях подсчитывали общее число сосудов и отдельно артериол на единицу площади.

Для измерения перфузии (П) и сатурации кислородом (SO<sub>2</sub>) в сенсомоторной коре головного мозга использовали комплекс многофункциональной лазерной диагностики «ЛАКК-М» (НПП «Лазма», Россия). Комплекс определяет П как изменение потока крови в единицу времени в исследуемом объеме ткани объемом около 1 мм<sup>3</sup> в относительных перфузионных единицах (отн. п. е.) методом лазерной доплеровской флуориметрии. Методом оптической тканевой оксиметрии оценивали SO<sub>2</sub> в этом же объеме ткани коры головного мозга. Исходно в стандартных условиях П и SO<sub>2</sub> регистрировали на поверхности каждого полушария в 4 точках с приблизительными координатами: AP = 1, 2, 3, 4 мм от брегмы; SD = 1.0 мм латерально от сагиттального шва. Температуру тела животных в течение всего опыта поддерживали на уровне 37 °С.

При статистической обработке всех данных достоверность различий оценивали с помощью критерия Манна—Уитни, уровень достоверности различий  $P < 0.05$ .

## Результаты

Анализ культуры МСКч методом проточной цитофлуориметрии показал, что она состояла на 99.7 % из клеток, несущих маркеры CD90, CD73, CD105 и CD44 (собственно МСК), и на 0.3 % из клеток, несущих CD45 и CD34 (клетки гемопоэтического ряда) (рис. 1).

Исследование плотности всей микрососудистой сети пиальной оболочки сенсомоторной коры головного мозга и отдельно количества артерий на той же площади показало, что у молодых животных SHR эти показатели в среднем в 1.4 и 1.9 раза соответственно ниже, чем у контрольных животных WK того же возраста (рис. 2). По мере старения SHR плотность микрососудистой сети и особенно ее артериального участка повысилась примерно в 1.2—1.4 раза. Интрацеребральная трансплантация МСКч привела к увеличению плотности микрососудистой сети у молодых животных в среднем в 1.6, а количества артерий на единицу площади — в 1.9 раза. У старых животных SHR плотность микрососудистой сети пиаль-

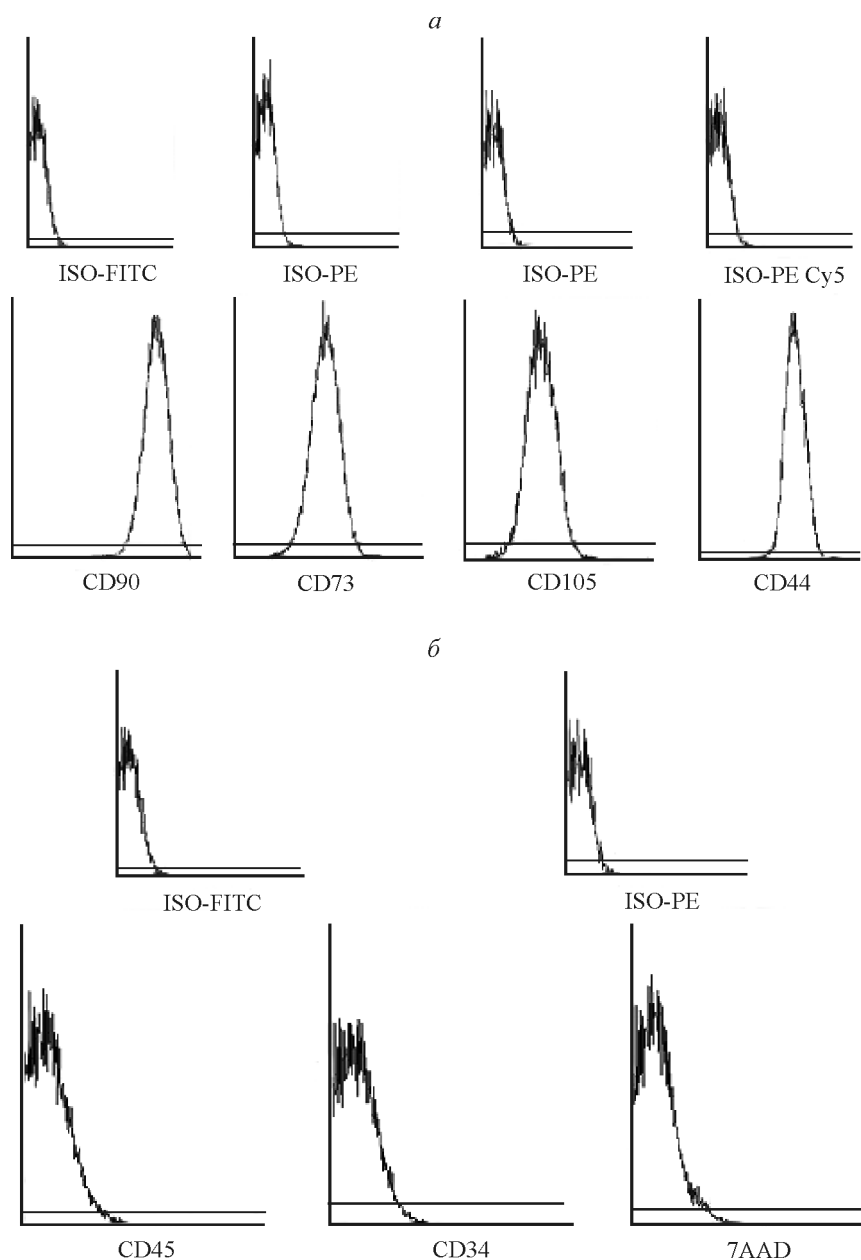


Рис. 1. Распределение интенсивности свечения клеток, выделенных из костного мозга человека, меченных антителами против позитивных (а) и негативных (б) маркеров МСКч. Проточная цитофлуориметрия.

По горизонтали — интенсивность свечения клеток, экспрессирующих маркеры; по вертикали — число клеток. а: верхний ряд — изотипический контроль с указанием красителей; нижний ряд — маркеры CD90, CD73, CD105, CD44 и CD45, CD34, 7AAD. б: верхний ряд — изотипический контроль с указанием красителей; нижний ряд — CD45, CD34, 7AAD.

ной оболочки после введения МСКч увеличилась в 1.4—1.5 раза.

Перфузия в сенсомоторной коре головного мозга спонтанно гипертензивных крыс в любом возрасте ниже, чем у животных из контрольной группы (рис. 3). По мере старения SHR от 4 до 12 мес перфузия понизилась от  $27 \pm 0.7$  до  $23.8 \pm 0.4$  отн. п. е. Через 3 нед после интрацеребральной трансплантации МСКч уровень перфузии у молодых животных SHR восстановился до ее уровня у молодых нормотензивных животных, а у старых SHR значимого повышения перфузии не наблюдали.

Насыщение ткани сенсомоторной коры головного мозга кислородом ( $SO_2$ ) у всех старых крыс несколько выше, чем у молодых (рис. 4). После введения МСКч у

молодых SHR уровень  $SO_2$  повышался от  $92.7 \pm 0.3$  до  $97.9 \pm 0.4$  %, а у старых оставался таким же, как у интактных животных.

## Обсуждение

Стойкое повышение АД приводит к морфологическим изменениям в структуре стенки мозговых микрососудов, в особенности артерий и артериол. Так, у крыс линии SHR в стенках артерий наблюдали цитоплазматический некроз, приводящий к деструкции мышечного слоя (Tagami et al., 1987). Показано, что при АГТ у астроцитов увеличивается экспрессия молекул адгезии, таких как

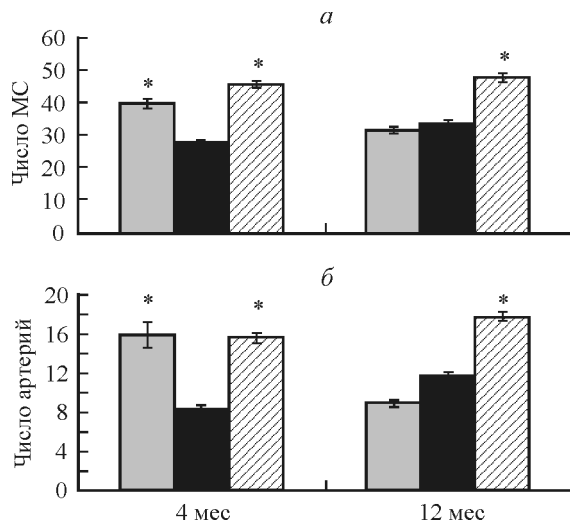


Рис. 2. Плотность микрососудистой сети (а) и плотность артерий (б) на единицу площади пиальной оболочки сенсомоторной коры у нормотензивных крыс Wistar-Kioto (WK) и гипертензивных крыс SHR разного возраста.

МС — микрососуды (а); вертикальные отрезки — доверительные интервалы. Столбцы: светлые — интактные WK, черные — интактные SHR, заштрихованные — SHR, которым за 3 нед до исследования интрацеребрально трансплантировали МСКч. Звездочки показывают статистически достоверные отличия от интактных SHR (черные столбцы) ( $P < 0.05$ ).

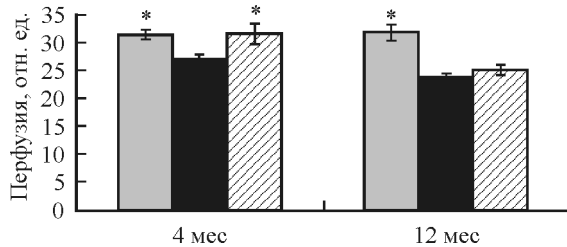


Рис. 3. Перфузия в сенсомоторной коре головного мозга у нормотензивных (WK) и гипертензивных крыс SHR разного возраста.

Столбцы: светлые — интактные животные WK, черные — интактные животные SHR, заштрихованные — SHR, которым за 3 нед до исследования интрацеребрально трансплантировали МСКч. Вертикальные отрезки — доверительные интервалы. Звездочки показывают статистически достоверные отличия от интактных SHR (черные столбцы) ( $P < 0.05$ ).

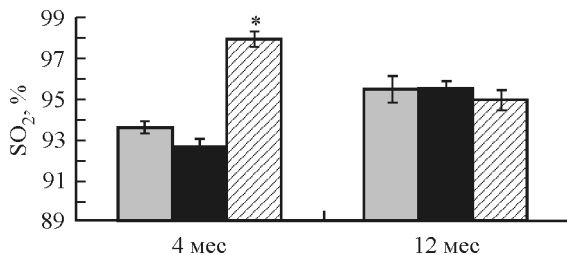


Рис. 4. Насыщение кислородом ( $SO_2$ ) ткани сенсомоторной коры головного мозга нормотензивных (WK) и гипертензивных крыс SHR разного возраста.

Обозначения те же, что и на рис. 2 и 3.

VCAM-1, что способствует повышенному отложению бета-амилоидных и холестериновых бляшек на внутренней стенке сосудов мозга (Yamagata, 2012). Происходят утолщение стенки мозговых артерий, уменьшение внутреннего и внешнего диаметров и ухудшение реактивности (Vambach, Heistad, 1989; Дворецкий и др., 2002). Вследствие деструктивных изменений при АГТ артерии могут облитерироваться и деградировать, что приводит к разрежению микрососудистой сети, т. е. к формированию ишемизированных тканевых участков в головном мозге (Coyle, Feng, 1993; Paiardi et al., 2009).

Мы показали, что уже у молодых крыс SHR плотность микрососудистой сети пиальной оболочки сенсомоторной коры понижена примерно в 1.4, а доля артериальных сосудов — в 1.9 раза по сравнению с нормотензивными той же возрастной категории. Такое значительное разрежение сосудистой сети приводило, скорее всего, к формированию ишемизированных участков в мозговой ткани. Как известно, мозговые артерии и артериолы играют значительную роль в снабжении ткани мозга кислородом — именно на уровне данных микрососудов между кровью и тканью происходит обмен примерно 30 % кислорода. Кроме того, напряжение кислорода ( $pO_2$ ) в крови артериол выше, чем в капиллярном участке; градиент  $pO_2$  в ткани, прилегающей к артериям круче, чем у капилляров; мозговая артерия по сравнению с капилляром способна обеспечить кислородом больший объем ткани (Вовенко, Чуйкин, 2009). Тканевая гипоксия является стимулятором ангиогенеза (Wei et al., 2001). Вероятно, именно недостаток кислородного снабжения с раннего возраста у крыс-гипертоников способствовал тому, что в течение жизни у этих животных развивалось компенсаторное увеличение плотности артериального участка микрососудистой сети коры головного мозга. У старых SHR мы выявили повышение количества микрососудов на единицу площади пиальной оболочки сенсомоторной коры относительно молодых животных-гипертоников. Этот показатель микроциркуляции у старых нормотензивных и гипертензивных крыс был примерно одинаковым (рис. 2).

Однако повышение плотности микрососудистой сети у 12-месячных SHR не приводило к улучшению перфузии в ткани сенсомоторной коры (рис. 3). Старение организма и АГТ — две системы факторов, каждая из которых понижает скорость кровотока в различных структурах головного мозга (Restom et al., 2007; Davisson 2008; Ances et al., 2009).

Насколько же эффективно применение МСКч для восстановления микроциркуляции в коре головного мозга SHR разного возраста? Интрацеребральная трансплантация МСКч молодым животным SHR позволила практически полностью восстановить плотность микрососудистой сети в пиальной оболочке сенсомоторной коры головного мозга и тем самым ликвидировать сосудистое запустевание мозговой ткани. Кроме того, после введения МСКч уровень перфузии в ткани сенсомоторной коры повысился до уровня П у молодых нормотензивных крыс, а уровень тканевого  $SO_2$  стал значительно выше.

С помощью интрацеребральной трансплантации МСКч удалось практически полностью (до уровня молодых нормотензивных крыс) восстановить плотность микрососудистой сети пиальной оболочки сенсомоторной коры и у старых SHR. Однако на другие параметры микроциркуляции в ткани сенсомоторной коры — перфузию и  $SO_2$  — введение МСКч не повлияло.



Итак, интрацеребральная трансплантация МСКч практически полностью нивелировала патологические изменения микроциркуляции в сенсомоторной коре головного мозга у молодых крыс SHR и незначительно улучшила микроциркуляцию у старых животных.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект 16-04-00168).

### Список литературы

- Вовенко Е. П., Чуйкин А. Е. 2009. Профили тканевого напряжения кислорода вблизи артериол и венул коры головного мозга крысы при развитии острой анемии. Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. 95 (7) : 673—687. (Vovenko E., Chuikin A. 2009. Tissue PO<sub>2</sub> profiles next to the wall of the rat cerebral arterioles and venules in acute anemia. Rus. J. Physiol. 95 (7) : 673—687.)
- Гусев Е. И., Коновалов А. Н., Скворцова В. И. 2015. Неврология. Национальное руководство. М.: Всерос. о-во неврологов. 1064 с. (Gusev E., Kononov A., Skvortsova V. 2015. Neurology. National leadership. Moscow: All-Russian Soc. Neurologists. 1064 p.)
- Дворецкий Д. П., Рыжикова О. П., Шуваева В. Н. 2002. Сравнительная характеристика адренореактивности пияльных артериальных сосудов у нормотензивных и спонтанно гипертензивных крыс. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 5 : 75—81. (Dvoretzky D., Ryzhikova O., Shuvaeva V. 2002. The comparative characteristic of pial arterial vessels adrenoreactivity in normotensive and spontaneously hypertensive rats. Regional Circ. and Microcirc. 5 : 75—81.)
- Соколова И. Б., Зинькова Н. Н., Билибина А. А., Кругляков П. В., Гилерович Е. Г., Польшинцев Д. Г., Отеллин В. А. 2007. Возможности применения клеточной терапии при лечении ишемического инсульта в эксперименте. Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. 2 (4) : 54—62. (Sokolova I., Zinkova N., Bilibina A., Kruglyakov P., Gilerovich E., Polyntsev D., Otellin V. 2007. Cellular therapy potential in the treatment of ischemic stroke in experiment. Cell Transplantol. Tissue Eng. 2 (4) : 54—62.)
- Соколова И. Б., Сергеев И. В., Федотова О. Р., Мельникова Н. Н., Дворецкий Д. П. 2016. Возрастные изменения микроциркуляции в коре головного мозга у крыс-гипертоников. Успехи геронтолог. 29 (4) : 567—572. (Sokolova I., Sergeev I., Fedotova O., Melnikova N., Dvoretzky D. 2016. Age-related changes of microcirculation in pia mater of rats' sensorimotor cortex. Advances Gerontol. 29 (4) : 567—572.)
- Соколова И. Б., Федотова О. Р., Гилерович Е. Г., Билибина А. А., Павличенко Н. Н., Кругляков П. В., Польшинцев Д. Г. 2009. Коррекция ориентировочно-исследовательского дефицита у крыс с помощью мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток. Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. 4 (4) : 1—8. (Sokolova I., Bilibina A., Pavlichenko N., Krouglyakov P., Polyntsev D. 2009. Correction of the orientation and exploratory deficit in rats using multipotent mesenchymal stromal cells. Cell Transplantol. Tissue Eng. 4 : 1—8.)
- Соколова И. Б., Федотова О. Р., Зинькова Н. Н., Кругляков П. В., Польшинцев Д. Г. 2006. Влияние трансплантации мезенхимальных стволовых клеток на когнитивные функции крыс после ишемического инсульта. Клеточные технологии в биологии и медицине. 4 : 202—205. (Sokolova I., Fedotova O., Zinkova N., Kruglyakov P., Polyntsev D. 2006. The effect of transplantation of mesenchymal stem cells on cognitive function of rats after ischemic stroke. Cell Technol. Biol. Med. 4 : 202—205.)
- Соколова И. Б., Федотова О. Р., Цикунов С. Г., Польшинцев Д. Г. 2011. Восстановление ориентировочно-исследовательского поведения крыс после травмы головного мозга с помощью мезенхимных стволовых клеток. Клеточные технологии в биологии и медицине. 1 : 26—29. (Sokolova I., Fedotova O., Tsikunov S., Polyntsev D. 2011. Mesenchymal stem cells restore orientation and exploratory behavior of rats after brain injury. Cell Technol. Biol. Med. 1 : 26—29.)
- Ances B., Liang C., Leontiev O., Perthen J., Fleisher A., Lansing A., Buxton R. 2009. Effects of aging on cerebral blood flow, oxygen metabolism, and blood oxygenation level dependent responses to visual stimulation. Human Brain Mapping. 30 : 1120—1132.
- Baumbach G., Heistad D. 1989. Remodeling of cerebral arterioles in chronic hypertension. Hypertension. 13 : 968—972.
- Chen J., Zhang Z., Li Y., Li Y., Wang L., Xu Y., Gautam S., Lu M., Zhu Z., Chopp M. 2003. Intravenous administration of human bone marrow stromal cells induces angiogenesis in the ischemic boundary zone after stroke in rats. Circ. Res. 92 : 692—699.
- Chen K., Chen C., Wallace C., Yuen C., Kao G., Chen Y., Shao P., Chen Y., Chai H., Lin K., Liu C., Chang H., Lee M., Yip H. 2016. 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. 7 : 74 537—74 556.
- Choi Y., Urnukhsaikhan E., Yoon H., Seo Y., Park J. 2016. Effect of mesenchymal stem cell transplantation on cerebral ischemic volume-controlled photothrombotic model. Biotechnol. J. 11 : 1397—1404.
- Coyle P., Feng X. 1993. Risk area and infarct area relations in the hypertensive stroke-prone rat. Stroke. 24 : 705—709.
- Davissson R. 2008. Hypertension and cerebrovascular dysfunction. Cell Metab. 7 : 476—484.
- Hsuan Y., Lin C., Chang C., Lin M. 2016. Mesenchymal stem cell-based treatments for stroke, neural trauma, and heat stroke. Brain Behav. 6(10) : 1—11.
- Mahmood A., Lu D., Chopp M. 2004. Marrow stromal cell transplantation after traumatic brain injury promotes cellular proliferation within the brain. Neurosurgery. 55 : 1185—1192.
- Paiardi S., Rodella L., De Ciuceis C., Porteri E., Boari G., Rezzani R., Rizzardi N., Piatto C., Tiberio G., Giulini S., Rizzoni D., Agabiti-Rosei E. 2009. Immunohistochemical evaluation of microvascular rarefaction in hypertensive humans and in spontaneously hypertensive rats. Clinical Hemoreol. Microcirculat. 42 : 259—268.
- Pavlichenko N., Sokolova I., Vijde S., Shuedova E., Alexandrov G., Krouglyakov P., Fedotova O., Gilerovich E., Polyntsev D., Otellin V. 2008. Mesenchymal stem cells transplantation could be beneficial for treatment of experimental ischemic stroke in rats. Brain Res. 1233 : 203—213.
- Restom K., Bangen K., Bondi M., Perthen J., Liu T. 2007. Cerebral blood flow and BOLD responses to a memory encoding task: a comparison between healthy young and elderly adults. 37 : 430—439.
- Tagami V., Nara Y., Kubota A., Sunaga T., Maezawa H., Fujino H., Yamori Y. 1987. Ultrastructural characteristics of occluded perforating arteries in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. Stroke. 18 : 733—740.
- Wei L., Erinjeri J., Rovainen C., Woolsey T. 2001. Cerebral growth and angiogenesis around cortical stroke. Stroke. 32 : 2179—2184.
- Wu J., Sun Z., Sun H., Wu J., Weisel R., Keating A., Li Z., Feng Z., Li R. 2008. Intravenously administered bone marrow cell migrate to damaged brain tissue and improve neural function in ischemic rats. Cell Transplantat. 16 : 993—1005.
- Xie J., Wang B., Wang L., Dong F., Bai G., Liu Y. 2016. Intracerebral and intravenous transplantation represents a favorable approach for application of human umbilical cord mesenchymal stromal cells in intracerebral hemorrhage rats. Med. Sci. Monit. 22 : 3552—3561.
- Yamagata K. 2012. Pathological alteration of astrocytes in stroke-prone spontaneously hypertensive rats under ischemic conditions. Neurochem. Int. 60 : 91—98.

EFFICACY OF MESENCHYMAL STEM CELLS USED FOR THE IMPROVEMENT  
CEREBRAL MICROCIRCULATION IN SPONTANEOUSLY HYPERTENSIVE RATS© *I. B. Sokolova*<sup>1, \*</sup> *D. G. Polyntsev*<sup>2</sup><sup>1</sup> I. P. Pavlov Institute of Physiology RAS, St. Petersburg, 188680,  
and <sup>2</sup> «Trans-Tecnology», St. Petersburg, 192148;  
\* e-mail: sib@kolt.infran.ru

Elaboration of new methods of correction of microcirculatory disorder in the brain caused by persistent high blood pressure is a topical task both for medicine and for biology. We studied influence of intracerebral transplantation of human mesenchymal stem cells (MSCh) to cerebral microcirculation in young (4 months) and aged (12 months) spontaneously hypertensive rats (SHR). It was shown that transplantation MSCh promoted the rise of the density of microvascular network of young SHR ca. 1.6-fold; density of the arteriolar area of microvascular network of the pia mater increased ca. 1.9-fold. The density of microvascular network of aged SHR increased ca. 1.4—1.5-fold after transplantation MSCh. The perfusion and tissue saturation of sensorimotor cortex of young SHR increased to the level of young normotensive rats, and in aged SHR the perfusion and tissue saturation of sensorimotor cortex was not increased. Conclusion: the intracerebral transplantation MSCh almost completely leveled the pathological changes of the microcirculation in the sensorimotor cortex of the brain of young SHR and improved unimportantly microcirculation in aged SHR.

**Key words:** hypertension, brain, mesenchymal stem cells, intracerebral transplantation, microcirculation, microvascular network, perfusion, tissue saturation.

---