

Зміни кардіогемодинаміки при фокальній ішемії головного мозку

Р.Р. Шаріпов, Н.О. Дорофєєва, В.Ф. Сагач

Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, Київ; e-mail: Egiptian77@gmail.com

На моделі фокальної ішемії головного мозку, ізольованої оклюзії середньої мозкової артерії, досліджували зміни кардіогемодинаміки щурів під час серцевого циклу за допомогою ультрамініатюрного катетера 2F («Millar Instruments», США). В експериментах in vivo встановлено, що розвиток фокальної ішемії головного мозку призводив до суттєвого зниження показників насосної функції серця: ударний і хвилинний об'єми крові зменшилися більше ніж на 50%. Виявлено порушення діастолічної функції лівого шлуночка, про що свідчить збільшення кінцево-діастолічного тиску зменшення максимальної швидкості зниження тиску, підвищення у 3,8 рази кінцево-діастолічної жорсткості міокарда. Таким чином, фокальна ішемія головного мозку супроводжувалася діастолічною дисфункцією та порушенням насосної і скоротливої функцій серця.

Ключові слова: фокальна ішемія головного мозку; цереброкардіальний синдром; кардіогемодинаміка.

ВСТУП

Інсульт головного мозку належить до найбільш тяжких форм цереброваскулярних захворювань (ЦВЗ). В Україні щорічно реєструють близько 120 тис. випадків на інсульт, при цьому майже 40 % з них закінчуються летально, ще 40 % хворих стають інвалідами [1]. За даними популяційних досліджень, на підставі аналізу світової динаміки передбачається, що до 2020 р. інсульт як самостійна причина смертності посяде 4-те місце [2, 3].

Гостра стадія ішемічного інсульту супроводжується кардіальною дисфункцією або цереброкардіальним синдромом (ЦКС), який проявляється патологічними змінами у серці та функціональними порушеннями серцево-судинної системи. Центрогенне збудження симпатико-адреналової системи і дисфункція автономної нервової системи призводять до посиленого викиду в плазму крові катехоламінів, що викликають порушення в тканинному метаболізмі міокарда, як на рівні субстратів, так і ензиматичних реакцій [4, 5]. Доведені факти розвитку потужного оксидативного стресу в мітохондріях серця,

© Р.Р. Шаріпов, Н.О. Дорофєєва, В.Ф. Сагач

за фокальної ішемії-реперфузії головного мозку [6] та нітрозативного стресу в міокарді при ЦКС [7]. Оксидативний та нітрозативний стреси в мітохондріях серця, у разі фокальної ішемії-реперфузії головного мозку, можуть бути одними з патогенетичних ланцюгів функціональних порушень серцево-судинної системи при ЦКС.

Метою нашої роботи було виявлення змін кардіогемодинаміки у щурів за умов фокальної ішемії головного мозку.

МЕТОДИКА

Дослідження проводили на щурах лінії Вістар масою 280-320 г згідно з вимогами Європейської конвенції із захисту хребетних тварин (Страсбург, 1986). Оскільки ішемічний інсульт часто спричиняється оклюзією середньої мозкової артерії або однієї з її гілок, для дослідження була обрана модель ізольованої оклюзії – МСАО (з англ. middle cerebral artery occlusion) [8]. Ішемічний інсульт моделювали оперативно під наркозом (кетамін 100-150 мг/кг, внутрішньоочере-

винно). У внутрішню сонну артерію вводили монофіламентний оклюдер 4/0 («Dorcolcor», США), який потрапляв у просвіт передньої мозкової та блокував середню мозкову артерію. Оклюзію здійснювали протягом 60 хв, потім оклюдер видаляли. Після пробудження тварин перевіряли наявність фокального ішемічно-реперфузійного пошкодження головного мозку. Для цього щура утримували за хвіст на відстані 1-2 см від поверхні. В нормі щури симетрично витягують обидві кінцівки у напрямку до підлоги. При наявності фокального ішемічно-реперфузійного пошкодження головного мозку визначається тонічна флексія контралатеральної передньої лапи. Тварин, у яких цей феномен не спостерігався, в дослід не брали.

Під час фокальної ішемії тиск і об'єм лівого шлуночка (ЛШ) серцевого циклу визначали за допомогою ультрамініатюрного катетера 2F («Millar Instruments», США). Його вводили через сонну артерію ретроградно у ЛШ, що давало змогу одночасно реєструвати сигнали тиску й об'єму з візуалізацією кривих залежності цих величин протягом серцевого циклу [9]. Реєстрували показники кардіогемодинаміки: кінцево-сistolічний тиск (КСТ), кінцево-діастолічний тиск (КДТ), максимальну швидкість наростання (dP/dtmax) та зниження тиску (dP/dtmin), кінцево-сistolічний об'єм

(КСО), кінцево-діастолічний об'єм (КДО), ударний об'єм (УО), фракцію викиду, частоту серцевих скорочень (ЧСС), хвилинний об'єм крові (ХОК). Вищевказані показники реєстрували в базовому стані (після виконаного оперативного доступу до введення оклюдера-контроль) та в період ішемії – 1, 10, 30, 60 хв.

Результати обробляли методами варіаційної статистики з використанням програм Excel (MSOffice 7) та Origin 8,5 (MicrocallInc., США). Значення P<0,05 вважали статистично вірогідними.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При вивченні показників насосної функції серця нами виявлено, що значення УО, ХОК, фракція викиду під час ішемії головного мозку були достовірно нижче, ніж у контрольній групі. Так, на 1 хвилині ішемії УО зменшився на 55,9% (P<0,001), на 10-ту, 30-ту і 60-ту хвилини – на 62,6, 53,8 і 51,6% відповідно (табл. 1).

Фракція викиду у щурів під час ішемії також була вірогідно нижче, на 1-й хвилині становила 10,6±0,44, на 10-й – 9,5±0,47, на 60-й – 12,4±0,86% (P<0,05) порівняно з 21,5±2,35% в контролі. Це може свідчити про зниження скоротливої активності міокарда і зменшення насосної функції серця, що цілком корелює зі

Таблиця 1. Показники систолічної функції серця при фокальній ішемії головного мозку

Показники	Контроль	Ішемія головного мозку			
		1 хв	10 хв	30 хв	60 хв
Кінцево-сistolічний тиск, мм рт.ст.	91,2±6,1	82,5±7,12	83±7,41	90±6,76	117,2±5,99*
Кінцево-сistolічний об'єм, мкл	234,8±6,37	259,4±3,11	251,2±3,15	233,4±4,9	241,7±4,27
Кінцево-діастолічний об'єм, мкл	305,3±5,64	290,5±3,77	277,6±3,26	267,6±6,04	275,8±2,8
Ударний об'єм, мкл	70,5±8,71	31,07±1,52*	26,4±1,35*	32,61±3,15*	34,1±2,98*
Фракція викиду, %	21,5±2,35	10,6±0,44*	9,5±0,47*	11,9±0,97*	12,44±1,13*
Хвилинний об'єм крові, мл/хв	22,7±2,72	9,5±0,73*	8,3±0,53*	11±1,05*	13,4±1,04*
Максимальна швидкість зниження тиску, мм рт.ст./с	9624±607,7	9158±967,6	9864±1031,5	11629±813,7*	11341±928,8
Частота серцевих скорочень, хв ⁻¹	331,6±7,75	308,9±12,33	331±17,29	356,7±9,89	401,5±10,26*

*P<0,001 відносно значень у контролі

змінами УО і ХО серця під час ішемії головного мозку. Водночас зміни ЧСС, свідчили про намагання організму компенсувати недостатній УО і на 10-й хвилині ішемії ЧСС збільшилася на 6,8 %, на 30-й – на 7,5 %, на 60-й – на 21,1 %. Проте ХОК залишався суттєво зниженим під час ішемії головного мозку на 1-й хвилині – на 58,6 %, на 10-й – на 63,3 %, на 30-й – на 51,4 %, на 60-й – на 41 % (P<0,01).

При дослідженні показників скоротливої активності міокарда виявлено, що максимальна швидкість наростання тиску ЛШ (dP/dt max) на 1-й та 10-й хвилинах ішемії головного мозку вірогідно не змінювалася, проте на 30-й хвилині – збільшилася на 20,8 % (P<0,05), на 60-й – на 17,8% (табл. 1). КСТ на 1-й хвилині зменшився на 9,5 %, на 10-й – на 9 %, а на 60-й збільшився на 28,5 % (P<0,05). Збільшення показників скоротливої активності міокарда за рахунок активації симпатно-адреналової системи може бути пов'язано з компенсаторною реакцією організму на значне зниження УО підчас ішемії.

Слід відмітити порушення функції розслаблення міокарда, про що свідчить зміна показників діастолічної функції лівого шлуночка. Ішемія головного мозку супроводжувалася збільшенням КДТ. Так, на 1-й хвилині він підвищився на 5,7 %, на 10-й – на 38,7 %, на 30-й – на 62,4 %, на 60-й в 3 рази порівняно з контролем (табл. 2).

Крім того, відмічено суттєве зниження у них максимальної швидкості зниження тиску. Так dP/dt min на 1-й хвилині ішемії головного

мозку знизилась на 22,2 % (P<0,05), на 10-й – на 16,2 %, на 30-й – на 21,7%, на 60-й – на 54,3 % (P<0,05). При цьому збільшилася жорсткість камери лівого шлуночка, яка визначає його наповнення в період пізньої діастолі. Так, кінцево-діастолічна жорсткість міокарда на 1-й хвилині ішемії підвищилась у 2 рази, на 10-й – 2,7 рази, на 60-й – 3,8 рази відносно значення контрольної групи (P<0,05). Збільшення цього показника у щурів під час ішемії вказує на порушення процесів релаксації лівого шлуночка. Водночас виявлено, що константа активного розслаблення у щурів під час ішемії головного мозку була суттєво більша, ніж у контрольній групі (див. табл. 2), що також свідчить про порушення процесу релаксації серця. Отже, зменшення максимальної швидкості зниження тиску при збільшенні КДТ, кінцево-діастолічної жорсткості міокарда та константи активного розслаблення вказує на діастолічну дисфункцію лівого шлуночка і порушення релаксації серця у щурів під час ішемії

За даними клінічних досліджень у хворих на ішемічний інсульт на ЕКГ визначають такі зміни: елевацію або депресію сегмента ST, як наслідок порушення процесу реполяризації кардіоміоцитів, подовження зубця Т, його деформація, зміщення, формування негативного зубця Т або поява зубців U, порушення ритму. Може спостерігатися подовження інтервалу QT та QTU, серед порушень ритму тахікардія чи брадикардія, шлуночкові та передсердні екстрасистоли, миготлива аритмія, зрідка –

Таблиця 2. Показники діастолічної функції серця при фокальній ішемії головного мозку

Показники	Контроль	Ішемія головного мозку			
		1 хв	10хв	30хв	60хв
Максимальна швидкість зниження тиску, мм рт.ст./с	-5382±427	-4183±521	-4513±740	-4214±583	-2458±207*
Кінцево-діастолічна жорсткість міокарда, мм рт.ст./мкл	0,129±0,04	0,258±0,026*	0,349±0,05*	0,367±0,055*	0,49±0,06*
Константа активного розслаблення, мс	16,8±1,13	27,2±3,11*	24,8±3,13*	19,6±2,31	24,6±3,12*

*P<0,001 відносно значень у контролі

порушення провідності [4-10]. Водночас нещодавно виявили, що при ехокардіографії у 13-29% хворих з ішемічним інсультом виявляється систолічна дисфункція з підвищенням в крові вмісту серцевого тропоніну та фібриляцією передсердь, що призводить до високого ризику госпітальної смертності [11] та діастолічної дисфункції [12]. Остання призводить до підвищення кінцевого діастолічного тиску у лівому шлуночку та збудження симпато-адреналової системи, що може спричинити дисфункцію ендотелію та подальшу гіперкоагуляцію крові [12].

Таким чином, отримані результати досліджень *in vivo* на щурах за умов фокальної ішемії головного мозку збігаються з клінічними дослідженнями у хворих з ішемічним інсультом. Провідною патогенетичною ланкою цих змін може бути гістотоксичне ураження міокарда внаслідок гіперкатехоламінемії та збільшення входу Ca^{2+} в кардіоміоцити, в яких виникають вторинні морфофункціональні зміни («адреналіновий міокардит») [13]. Одночасно мікроглія продукує токсичні прозапальні цитокіни (інтерлейкін-1, фактор некрозу пухлин α та γ -інтерферон), які в серці впливають на міокард через ендотеліальні клітини та кардіоміоцити [14]. Це в свою чергу запускає розвиток оксидативного та нітрозативного стресів у мітохондріях серця [6,7], що призводить до зменшення синтезу і біодоступності оксиду азоту, який необхідний для забезпечення процесів розслаблення міокарда і м'язів судин [15].

ВИСНОВКИ

1. За умов фокальної ішемії головного мозку змінюється кардіогемодинаміка щурів, що спостерігається вже з перших хвилин ішемії.

2. Під час ішемії головного мозку виявлено систолічну дисфункцію, зниження показників насосної функції серця: УО і ХОК зменшилися більше ніж на 50 %. При цьому організм за рахунок змін ЧСС і підвищення скоротливої активності міокарда намагається компенсувати недостатню насосну функцію серця.

3. Фокальна ішемія головного мозку супроводжується порушенням діастолічної функції лівого шлуночка : збільшення КДТ та зниження максимальної dP/dt_{min} , а також підвищення у 3,8 раза кінцево-діастолічної жорсткості міокарда, що вказує на порушення процесів релаксації лівого шлуночка.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of co authors of the article.

Р.Р. Шарипов, Н.А. Дорофеева, В.Ф. Сагач

ИЗМЕНЕНИЯ КАРДИОГЕМОДИНАМИКИ ПРИ ФОКАЛЬНОЙ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

На модели фокальной ишемии головного мозга, изолированной окклюзии средней мозговой артерии, исследовали изменения кардиогемодинамики у крыс, во время сердечного цикла с помощью ультраминиатюрного катетера 2F («Millar Instruments», США). В экспериментах *in vivo* установлено достоверное снижение показателей насосной функции сердца: ударный и минутный объемы крови уменьшились более чем на 50 %. Выявлены нарушения диастолической функции левого желудочка, на что указывает увеличение конечного диастолического давления, уменьшение максимальной скорости снижения давления, повышение в 3,8 раза конечно-диастолической жесткости миокарда. Таким образом, фокальная ишемия головного мозга сопровождалась диастолической дисфункцией и нарушением насосной и сократительной функции сердца. Ключевые слова: фокальная ишемия головного мозга; цереброкardiaльный синдром; кардиогемодинамика.

R.R. Sharipov, N.A. Dorofeyeva, V.F. Sagach

CARDIOHEMODYNAMIC CHANGES IN FOCAL CEREBRAL ISCHEMIA

To investigate the effect of focal cerebral ischemia on cardiac function, we conducted studies on the rats model of focal cerebral ischemia, isolated occlusion – MCAO. The functional cardiohemodynamic indicators registered using the ultra-miniature catheter 2F (“Millar Instruments”, USA) and Pressure-Volume System. In experiments *in vivo*, we have been shown that pumping function parameters were decreased: stroke volume and cardiac output decreased by more than 50% during cerebral ischemia. We found diastolic dysfunction of the left ventricle, as evidenced by an increase in 3 times the

end-diastolic pressure, a decrease dP/dt min, an increase in 3.8 times the end-diastolic myocardial stiffness. Thus, the focal cerebral ischemia accompanied by diastolic dysfunction and violations of pumping and contractile functions of the heart. Key words: фокальная ишемия головного мозга; церебροкардиальный синдром; кардиогемодинамика.

O. O. Bogomoletz Institute of Physiology, National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv; e-mail: Egiptian77@gmail.com

REFERENCES

1. Vynnychuk SM, Prokopiv MM, Cherenko TM. Search for new approaches to the treatment of acute ischemic stroke. *Ukr Neurol J.* 2010; 1:8-19. [Ukrainian].
2. Adams H.P., G. del Zoppo, M.J. Alberts et al. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the AHA/ASA Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups. *Stroke.* 2007; 38:1655-76.
3. ESO-Guidelines for Management of Ischaemic Stroke and Transient Ischaemic Attack.— ESO: Heidelberg, Germany, 2008;125.
4. Lymanina IN. Cerebral-cardiac syndrome. *J Arrhythmology.* 2009; 58:26-34. [Russian].
5. Shchokina EG. Study of the cardioprotective features of the recombinant antagonist interleukin-1 receptors under conditions of the adrenal myocarditis in rats. *Ukr. J. Biopharmaceutical.* 2012; (5-6):47-51. [Ukrainian].
6. Sharipov RR, Kotsiuruba AV, Kopyak BS, Sagach VF. Induction of oxidative stress in heart mitochondria by focal ischemia – reperfusion brain and protective effect of ecdysterone. *Fiziol Zh.* 2014; 60(3):11-7. [Ukrainian].
7. Sharipov RR, Kotsiuruba AV, Kopyak BS, Sagach VF. Induction of nitrosative stress in mitochondria of rats hearts in experimental ischemia –reperfusion of the brain and its correction by ecdysterone. *Fiziol Zh.* 2014; 60(5):3-13. [Ukrainian].
8. Traystman RJ. Animal models of focal and global cerebral ischemia. *ILAR J.* 2003; 44(2):85-95.
9. Pacher P, Nagayama T, Mukhopadhyay P, Batkai S, Kass DA. Measurement of cardiac function using pressure volume conductance catheter technique in mice and rats. *Nat Protoc.* 2008; 9:1422-34.
10. Dolgov AM. Cerebral-cardiac syndrome in ischemic stroke. *Herald of intensive therapy.* 1995; 2:15-8. [Russian].
11. Wira CR, Rivers E, Martinez-Capolino C, Silver B, Iyer G, Sherwin R, Lewandowski C. Cardiac Complications in Acute Ischemic Stroke. *West J Emerg Med.* 2011; 12(4):414-20.
12. Mitsuma N, Ito D, Hattori M, Nishi R, Kawabata K, Yamada S, Yokoi S, Nakai N, Yasui K, Hasegawa Y, Hasegawa K. Cardiac diastolic dysfunction is associated with elevation of coagulability in acute cerebral infarction patients. *Cerebrovascular disorders II.* 2012.
13. Johnson RH, Lambie DG, Spalding JMK. *Neurocardiology: The Interrelationships Between Dysfunction in the Nervous and Cardiovascular System.* London, England: WB Saunders. 1984; 66-70.
14. Zhdanov GN, Gerasimov MM. Studying the content of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in the serum of patients with acute phase of ischemic stroke. *Cytokin. Inflam.* 2006; 5(1):27-9. [Russian].
15. Prendergast BD, Sagach VF, Shah AM. Basal release of nitric oxide augments the Frank-Starling response in the isolated heart. *Circulation.* 1997; 96(4): 1320-9.

Матеріал надійшов до редакції 01.11.2017