

# Вплив реперфузії ішемізованої ділянки головного мозку на функціональний стан серця

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

Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, Київ; e-mail: egyptian77@gmail.com

*На моделі оклюзії середньої мозкової артерії та реперфузії досліджували зміни кардіогемодинаміки щурів за допомогою ультрамініатюрного катетера 2F («Millar Instruments», США). В експериментах in vivo встановлено, що реперфузія головного мозку призводила до зниження показників скоротливої активності міокарда, максимальної швидкості наростання тиску на 25,4 % та насосної функції серця (ударний об'єм зменшився на 32,6 %, хвилинний об'єм крові – на 43,3 %). Показано зміни діастолічної функції серця під час ранньої реперфузії і через 24 год, а саме зниження кінцево-діастолічної жорсткості міокарда, збільшення максимальної швидкості зниження тиску. Через добу відновлювалися скоротлива активність міокарда (нормалізація максимальної швидкості наростання тиску), насосна функція (ударний об'єм та хвилинний об'єм крові збільшилися вдвічі). Таким чином, під час ранньої реперфузії головного мозку достовірно знижувалася скоротлива активність міокарда і насосна функція серця, що частково відновлювалося через добу.*

*Ключові слова: реперфузія головного мозку; цереброкардіальний синдром; кардіогемодинаміка.*

## ВСТУП

Згідно з міжнародними епідеміологічними дослідженнями (World Development Report), у більшості країн інсульт посідає друге-третє місце в структурі загальної смертності населення (в Україні – друге), поступаючись лише кардіоваскулярній патології. Взаємозв'язок цереброваскулярної та кардіоваскулярної патологій зумовлений подібністю факторів ризику та патофізіологічних механізмів [1,2]. Кардіальна дисфункція є частим та загрозливим ускладненням гострого інсульту [3]. Незважаючи на те, що відновленням перфузії можна «врятувати» життєздатні клітини ішемічної напівтіні головного мозку, реперфузія може викликати пошкодження клітин. Іноді вона призводить до більшої тканинної альтерації, ніж її відсутність [4]. Під час реканалізації (фармакологічної) коронарної артерії також часто відбувається реперфузійне пошкодження міокарда, що проявляється синдромом його «оглушення» (*stunning syndrome*) [5]. До важливих патогенетичних процесів, які можуть зумовлювати розвиток цього пошкодження, відносять ак-

тивацію клітин запалення внаслідок експресії рецепторів адгезії, активацію пулу запальних поліморфноядерних лейкоцитів, що посилює реакцію асептичного локального запалення та апоптозу. Водночас активація клітин запалення ймовірно призводить до додаткового порушення функції тканин через виділення реактивних форм кисню, які посилюють оксидативний стрес клітин, який вже до цього був у ділянці ішемії [4]. Оксидативний [6] та нітрозативний [7] стреси в мітохондріях серця за фокальної реперфузії головного мозку можуть бути одними з патогенетичних ланцюгів функціональних порушень серцево-судинної системи при цереброкардіальному синдромі.

Метою нашої роботи було виявлення змін кардіогемодинаміки у щурів за умов реперфузії ішемізованої ділянки 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 викликається оклюзією середньої мозкової артерії або однієї з її гілок, для дослідження була обрана модель ізольованої її оклюзії – МСАО (від англ. middle cerebral artery occlusion) [8]. Ішемічний інсульт моделювали оперативно під наркозом (кетамін 75 мг/кг маси тіла тварини, внутрішньоочеревинно). У внутрішню сонну артерію вводили монофіламентний оклюдер 4/0 («Dorcolcor», США), який потрапляв у просвіт передньої мозкової артерії та блокував середню мозкову артерію. Оклюзію здійснювали протягом 60 хв, потім оклюдер видаляли і проводили реперфузію (30 хв). 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 вони симетрично витягують обидві кінцівки у напрямку до підлоги. За наявності фокального ішемічно-реперфузійного пошкодження головного мозку визначається тонічна флексія контралатеральної передньої лапи. Тварин, у яких цей феномен не спостерігався, в дослід не брали.

Водночас під час фокальної ішемії і реперфузії реєстрували показники кардіогемодинаміки за допомогою ультрамініатюрного катетера 2F («Millar Instruments», США). Його вводили через сонну артерію ретроградно у лівий шлуночок (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, кінцево-діастолічний тиск, максимальну швидкість наростання ( $dP/dt_{max}$ ) та зниження тиску ( $dP/dt_{min}$ ), 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 для введення оклюдера – контроль) у період ішемії (60-та хвилина) та реперфузії (10-та, 30-та хвилини та 24 год).

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

Нами виявлені значні порушення показників систолічної функції серця під час ранньої реперфузії головного мозку (табл. 1). Показники кардіогемодинаміки при реперфузії ми порівнювали з зареєстрованими на останій (60-й хвилині) ішемії головного мозку перед початком реперфузії. Так на 10-й хвилині реперфузії УО знизився на 32,6 %, на 30-й хвилині на 27,9 % ( $P < 0,05$ ). Під час реперфузії суттєво зменшувалася ЧСС (на 10-й хвилині – на 13,4 %, на 30-й хвилині – на 7 %), ХОК знизився на 10-й хвилині – на 43,3 %, на 30-й – на 37,3 % ( $P < 0,05$ ) порівняно зі значеннями при ішемії. Крім того, фракція викиду значно зменшилася під час реперфузії, що свідчить про зниження як насосної, так і скоротливої активності міокарда.

Це підтверджується при дослідженні показників скоротливої активності міокарда. Виявлено, що значення  $dP/dt_{max}$  на 10-й хвилині реперфузії зменшилося на 25,4 %, на 30-й – на 11,7 % ( $P < 0,05$ ). Кінцево-сistolічний тиск знизився на 32,7% – на 10-й хвилині, на 36,1 % – на 30-й.

Проте ми спостерігали і деякі позитивні зміни показників діастолічної функції серця (табл. 2), а саме: зменшення кінцево-діастолічного тиску на 10-й хвилині реперфузії – на 60,5 %, на 30-й – на 62,4 % ( $P < 0,05$ ). Крім того, відмічено суттєве збільшення у них  $dP/dt_{min}$  на 10-й хвилині в 1,9 раза, на 30-й – в 2,32 раза ( $P < 0,05$ ). Водночас значення кінцево-діастолічної жорсткості міокарда залишалося на високому рівні, як і під час ішемії. Також константа активного розслаблення була подовжена і становила  $30,6 \pm 7,47$  і  $32,7 \pm 8,31$  мс на 10-й і 30-й хвилинах відповідно, що може вказувати на більш тривалий період ак-

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

Показники	Контроль (вихідні значення)	Ішемія (60 хв)	Реперфузія		
			10 хв	30 хв	24 год
Кінцево-сistolічний тиск, мм рт.ст.	91,2±6,1	117,2±6	78,9±5,44*	74,9±6,02*	147,4±4,87***
Кінцево-сistolічний об'єм, мкл	234,8±6,37	241,7±4,27	214±5,96*	203±6,05*	232,9±10,23
Кінцево-діастолічний об'єм, мкл	305,3±5,64	275,8±2,8	237±6,69*	227,7±6,67*	330,4±13,33**
Ударний об'єм, мкл	70,5±8,71	34,1±2,98**	23±0,91*	24,6±1,5*	97,4±7,73***
Фракція викиду, %	21,5±2,35	12,44±1,13**	9,7±1,19*	10,8±0,57*	28,7±1,67***
Хвилинний об'єм крові, мл/хв	22,7±2,72	13,4±1,04**	7,6±0,46*	8,4±0,47*	32,6±2,77***
Максимальна швидкість наростання тиску, мм рт.ст./с	10222,3±938,84	11341,4±928,8	9042,7±843,82	10011,1±865	10236,3±619,28
Частота серцевих скорочень, хв <sup>-1</sup>	331,6±7,75	401,5±10,26**	347,8±11,12*	374,3±10,31	347,2±9,56*

Примітка: тут і в табл. 2 \*P<0,05 відносно ішемії, \*\*P<0,05 відносно контролю

тивного розслаблення, який супроводжується значними енерговитратами.

Слід зауважити, що 24-годинна реперфузія головного мозку сприяла відновленню функціональних показників серця після ішемії і ранньої реперфузії. УО, ХОК, фракція викиду суттєво збільшувалися порівняно зі значеннями, зареєстрованими перед реперфузією. Так, під час 24-годинної реперфузії збільшився УО в 2,9 раза порівняно з 60-й хвилиною ішемією і в 1,38 раза порівняно з контролем. ХОК підвищився в 2,4 і 1,4 раза відповідно. Фракція викиду була достовірно вищою, ніж під час ішемії головного мозку. Водночас кінцево-сistolічний тиск під час 24 годинної реперфузії збільшився на 25,8 % порівняно з ішемією і залишався на 61,6 % більше від показника контрольної групи. Індекс скоротливості (dP/dt max) достовірно не відрізнявся від контролю. Таким чином, серце намагалося компенсувати ішемічно-реперфузійні порушення за рахунок збільшення показників систолічної функції серця.

Проте з боку діастолічної функції серця ми відмітили, що зниження кінцево-

діастолічного тиску під час реперфузії мало транзиторий характер, і через 24 год він залишався збільшеним у 2,75 раза порівняно з контролем. Кінцево-діастолічна жорсткість міокарда у цей час знизилася на 61,2 % відносно значення останньої хвилини ішемії, однак залишалася на 47,2 % більше від контролю. Слід зауважити, що значення dP/dtmin збільшилося в 2,4 раза порівняно з ішемією і достовірно не відрізнялося від контролю. Також константа активного розслаблення суттєво знизилася.

Таким чином, довготривала реперфузія головного мозку сприяла відновленню насосної функції серця і скоротливої активності міокарда, частковому покращенню діастолічної функції серця. Проте кінцево-сistolічний тиск і кінцево-діастолічний тиск, кінцево-діастолічна жорсткість міокарда залишалися на високому рівні, як наслідок ішемічно-реперфузійних порушень головного мозку.

Пошкодження тканин мозку у разі реперфузії (реоксигенації) спричиняють різні фактори, серед яких важливе значення мають токсичні вільні радикали, запальні кліти-

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

Показники	Контроль (вихідні значення)	Ішемія (60хв)	Реперфузія		
			10 хв	30 хв	24 год
Кінцево-діастолічний тиск, мм рт.ст.	5,27±0,79	15,7±1,36**	6,2±0,91*	5,9±1,26*	14,5±1,96**
Максимальна швидкість зниження тиску, мм рт.ст./с	-5382±427	-2458±207**	-4775±553,6*	-5703,64±670,8*	-5998,3±139,1*
Кінцево-діастолічна жорсткість міокарда, мм рт.ст./мкл	0,129±0,04	0,49±0,06**	0,48±0,04**	0,46±0,075**	0,19±0,033*
Константа активного розслаблення, мс	16,8±1,13	24,6±3,12**	30,6±7,47**	32,7±8,31**	20,13±2,49

ни, нітрозативний і оксидативний стреси, виснаження ендогенної системи антиоксидантного захисту, які тісно взаємопов'язані. Крім нейрохімічних і клітинних механізмів, можуть активуватися генетичні реакції: ініціюватись експресія генів, що кодують фактори локального запалення та утворення стресових протеїнів, прозапальних цитокінів, проапоптотичних білків, відповідальних за розвиток запрограмованої смерті клітин ішемічної напівтіні [10]. Враховуючи результати наших досліджень, можна зробити припущення, що під час реперфузії з тканин зони фокальної ішемії ці фактори потрапляють у системний кровотік і мають вплив на організм в цілому, зокрема на серце. Це можуть підтвердити отримані результати при дослідженні стійкості до кислотного гемолізу еритроцитів венозної крові головного мозку за його фокальної ішемії-реперфузії [11]. Було виявлено зростання стійкості еритроцитів до кислотного гемолізу (зменшення проникності для протонів плазматичної мембрани) венозної крові, відтікаючої від головного мозку в період ішемії, і навпаки, істотне її зниження (збільшення проникності для протонів) у ранній період реперфузії. Протягом всього періоду ішемії-реперфузії у венозній крові, відтікаючої від головного мозку, були значно вищими пули як дієнових кон'югатів, так і пептидолейкотрієну С4.

Таким чином, неможливо виключити нейрогенний реперфузійний вплив на функцію серця під час ішемії і особливо при реперфузії тканин головного мозку, що може супроводжуватися суттєвою активацією симпатoadреналової системи, та зростанням вмісту катехоламінів крові. Гіперкатехоolemія в свою чергу може негативно впливати на функцію серця [12]. У всякому разі зрозуміло, що реперфузія головного мозку впливає на функцію серця, а для з'ясування механізмів впливу необхідні подальші дослідження.

## ВИСНОВКИ

1. Під час ранньої реперфузії після фокальної ішемії головного мозку виявлені порушення показників скоротливої активності міокарда (зменшення  $dP/dt \max$  на 25,4 %) та насосної функції серця (УО зменшився на 32,6 %, ХОК – на 43,3 %),

2. Через 24 год після фокальної ішемії-реперфузії головного мозку виявлене відновлення і навіть перевищення показників систолічної функції серця (УО та ХОК більше ніж вдвічі, нормалізація  $dP/dt \max$ ) як результат часткової компенсації серця ішемічно-реперфузійних порушень.

3. Показано позитивні зміни діастолічної функції серця під час ранньої реперфузії і через 24 год, а саме зниження кінцево-



діастолічної жорсткості міокарда, збільшення  $dP/dt_{min}$ .

4. Відновлення більшості показників скоротливої активності міокарда та насосної функції серця відбувалося через 24 год після ішемічно-реперфузійних порушень.

*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 coauthors of the article.*

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

#### **EFFECT OF ISCHEMIC AREA OF THE BRAIN REPERFUSION ON THE FUNCTIONAL STATE OF THE HEART**

Changes in rats' cardioghemodynamics on the isolated occlusion and reperfusion of the middle cerebral artery model were investigated, using the ultra-miniature catheter 2F ("Millar Instruments", USA). In vivo experiments was found that reperfusion of the brain led to decreasing in the parameters of myocardial contractile activity (reduction of  $dP/dt_{max}$  by 25.4%) and pumping function of the heart (stroke volume decreased by 32.6%, cardiac output by 43.3%). Positive changes in the diastolic function of the heart during early reperfusion and after 24 hours (reduction of end-diastolic myocardial stiffness and increasing in  $dP/dt_{min}$ ) were shown. A day later, recovery of the myocardium contractile activity (normalization of  $dP/dt_{max}$ ), pumping function (stroke volume and cardiac output increased by 2 times) and partial improvement of the heart diastolic function were observed. Thus, there is a significant decrease in the myocardium contractile activity and heart pumping function during early brain reperfusion, which is partially restored after 24 hours.

Key words: focal cerebral reperfusion, cerebrocardial syndrome, cardiohemodynamic.

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

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

#### **ВЛИЯНИЕ РЕПЕРФУЗИИ ИШЕМИЗОВАННОГО УЧАСТКА ГОЛОВНОГО МОЗГА НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ СЕРДЦА**

На модели окклюзии средней мозговой артерии и реперфузии исследовали изменения кардиогемодинамики

крыс с помощью ультраминиатюрного катетера 2F («Millar Instruments», США). В экспериментах *in vivo* установлено, что реперфузия головного мозга привела к снижению показателей сократительной активности миокарда (уменьшение максимальной скорости увеличения давления на 25,4%) и насосной функции сердца (ударный объем уменьшился на 32,6%, минутный объем крови - на 43,3%). Показано изменения диастолической функции сердца во время ранней реперфузии и через 24 ч, а именно снижение конечно-диастолической жесткости миокарда, увеличение максимальной скорости снижения давления. Через сутки наблюдалось восстановление сократительной активности миокарда (нормализация максимальной скорости увеличения давления), насосной функции (ударный объем и минутный объем крови увеличились в 2 раза) и частичное улучшение диастолической функции сердца. Таким образом, при ранней реперфузии головного мозга происходит достоверное снижение сократительной активности миокарда и насосной функции сердца, что частично восстанавливается через сутки.

Ключевые слова: реперфузия головного мозга; cerebroкардиальный синдром; кардиогемодинамика.

#### **REFERENCES**

1. Benerjee A, Silver L.E, Heneghan C et al. Population-based comparison of risk factors for ischaemic stroke versus acute coronary syndromes: identical twins or distant relatives? *Cerebrovascular diseases/Abstracts of 17th European Stroke conference, Nice, France 2008*; 25:16.
2. Нувдринен М, Qiao Q, Tuomilehto J et al. The difference between acute coronary heart disease and ischaemic stroke risk with regard to gender and age in Finnish and Swedish population. *Inte J Stroke*. 2010; 5(3):152-6.
3. Fonyakin AV, Geraskina LA, Trunova ES. Approaches to the prediction of cardiac complications in the post-stroke period. *First National Congress 'Stroke and vascular-brain disease' materials 2006*; 70-1. [Ukrainian].
4. Kent TA, Soukup VM, Fabian RH. Heterogeneity affecting outcome from acute stroke therapy: making reperfusion worse. *Stroke*. 2001; 32(10):2318-27.
5. Hata K, Whittaker P, Kloner RA, Przyklenk K. Brief antecedent ischemia attenuates platelet-mediated thrombosis in damaged and stenotic canine coronary arteries: role of adenosine. *Circulation*. 1998 Feb 24;97(7):692-702.
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. Back T, Schüler OG. The natural course of lesion development in brain ischemia. Acta Neurochir Suppl. 2004;89:55-61.
11. Kotsuruba AV, Sharipov RR, Kopyak BS, Sagach VF. Brain focal ischemia-reperfusion causes a decreased resistaince of erythrocytes from venous blood to acid hemolysis, which is prevented ecdysterone. Fiziol Zh. 2015; 61(5):3-10. [Ukrainian].
12. Shchokina EG. Study of the cardioprotective features of the recombinant antagonist interleukin-1 receptors under conidtions of the adrenal myocarditis in rats. Ukr J Biopharmaceutical. 2012; (5-6):47-51. [Ukrainian].

*Матеріал надійшов  
до редакції 27.10.2017*