

**НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ НАУК УКРАЇНИ
ІНСТИТУТ ФІЗІОЛОГІЇ ім. О.О. БОГОМОЛЬЦЯ**

ШАРІПОВ РОМАН РІНАТОВИЧ

УДК 616.831:616.12:612:176:616-035.86

**ПОРУШЕННЯ КАРДІОГЕМОДИНАМІКИ ПРИ ФОКАЛЬНІЙ
ІШЕМІЇ-РЕПЕРФУЗІЇ ГОЛОВНОГО МОЗКУ
ТА ЇХ КОРЕКЦІЯ**

14.03.04 – патологічна фізіологія

АВТОРЕФЕРАТ

Дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

Київ – 2019

Дисертацією є рукопис

Робота виконана у відділі фізіології кровообігу Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України.

Науковий керівник: член-кор. НАН України, доктор медичних наук, професор
Сагач Вадим Федорович
Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України,
завідувач відділу фізіології кровообігу.

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор
Ткачук Світлана Сергіївна,
завідувач кафедри фізіології ім. Я.Д. Кіршенבלата ВДНЗ
України «Буковинський державний медичний університет»;

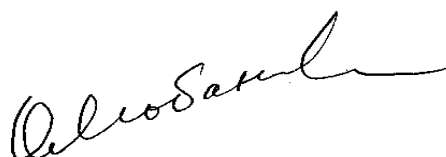
доктор медичних наук, професор
Шатило Валерій Броніславович,
головний науковий співробітник відділу клінічної фізіології
та патології внутрішніх органів Інституту геронтології
ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України.

Захист дисертації відбудеться «19» грудня 2019 р. о 14.00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.198.01 при Інституті фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України за адресою: 01024, м. Київ-24, вул. Богомольця, 4.

З дисертацією можна ознайомитися в бібліотеці Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України та на сайті інституту:
http://biph.kiev.ua/en/Specialized_Scientific_Council

Автореферат розісланий «15» листопада 2019 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради



Любанова О.П.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Ішемічний інсульт належить до найважчих форм цереброваскулярних захворювань, що зумовлюють високі показники захворюваності, інвалідизації та смертності населення більшості країн [Li Wa., 2017]. Згідно з даними ВООЗ, з 2005 до 2030 року прогнозується збільшення частоти ішемічного інсульту на 43,8%. Щорічно у світі фіксують у середньому 16,8 млн. його випадків, що на 68% більше, ніж в 1990 році [Thrift A.G., 2017]. Це пов'язано з розповсюдженням факторів ризику цереброваскулярних захворювань та безпосередньо ішемічного інсульту: артеріальної гіпертензії, дисліпідемії, цукрового діабету, гіподинамії, тютюнокуріння та зловживання алкоголем [Toyoda K., 2013]. В Україні за останні десять років захворюваність на ішемічний інсульт становить у середньому 260-300 випадків на 100 тис. населення. В кожного п'ятого пацієнта, який переніс ІІ, протягом наступних 5 років є дуже висока ймовірність розвитку повторного інсульту [Олешко Т.Б., 2015].

Однією з найважливіших проблем сучасної неврології є терапія ускладненого перебігу ішемічного інсульту. Насамперед це стосується функціональних змін серцево-судинної системи в гострому періоді інсульту. Сучасний рівень розуміння цієї патології дає змогу розглядати інсульт не тільки як неврологічну, але і як мультидисциплінарну проблему, в якій серце і головний мозок (ГМ) мають два взаємопов'язаних аспекти: з одного боку – це інсульт, що розвивається в результаті захворювань серця, з іншого – кардіальна дисфункція при гострому інсульті, яка сприяє ранній смертності хворих [Зозуля І.С., 2009]. У цілому у пацієнтів з ішемічним пошкодженням ГМ смертність від кардіальних причин превалює над такою безпосередньо від інсульту [European Stroke Prevention Study, 1990]. Кардіальна дисфункція при ІІ описана близько 60 років тому і може проявлятися у вигляді порушення серцевого ритму, змін на електрокардіограмі, розвитком гострого інфаркту міокарда, що отримало також назву цереброкардіального синдрому (ЦКС) [Venerjee A., 2009], що свідчить про нерозривний зв'язок і взаємозалежність мозкової і системної гемодинаміки [Угрюмов В.М., 1972]. Тому з'ясування механізмів порушень серцевої діяльності при ішемічному ураженні ГМ є актуальним. З іншого боку, важливим для лікування таких хворих є застосування раннього тромболілізу, тобто реперфузії ішемізованих тканин ГМ. А реперфузія всіх тканин, у тому числі, і ішемізованих, супроводжується їх пошкодженням внаслідок розвитку оксидативного стресу і, ймовірно, порушень функції серця. Їх попередження безумовно, дуже важливе для досягнення позитивних результатів у лікуванні таких хворих.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Роботу виконано в рамках наукової тематики відділу фізіології кровообігу Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України: «Вивчення ролі мітохондрій у реакціях серцево-судинної системи при різних функціональних станах організму» (2010-2013рр.), № державної реєстрації 0107U005336; «Дослідження ролі сигнальних сполук сірки в реакціях серцево-судинної системи щурів при різних станах організму» (2014-2018 рр.), № державної реєстрації 0109U005359.

Мета і завдання дослідження. Метою роботи було вивчення порушень кардіогемодинаміки, дослідження патофізіологічних механізмів розвитку кардіальної дисфункції в умовах фокальної ішемії-реперфузії головного мозку та їх корекція.

Завдання:

1. Дослідити вплив фокальної ішемії ГМ, модельовану оклюзією середньої мозкової артерії, та наступної реперфузії на насосну, скоротливу та діастолічну функції серця у щурів.
2. Дослідити вплив фокальної ішемії-реперфузії ГМ на розвиток оксидативного стресу в міокарді щурів.
3. Дослідити вплив фокальної ішемії-реперфузії ГМ на розвиток нітрозативного стресу в міокарді щурів.
4. Вивчити вплив DL-пропаргілгліцину та L-цистеїну на кардіогемодинаміку щурів в умовах фокальної ішемії-реперфузії ГМ.
5. Дослідити дію екдистерону на розвиток оксидативного та нітрозативного стресів у мітохондріях серця щурів в умовах фокальної ішемії-реперфузії ГМ.

Об'єкт дослідження: фокальна ішемія-реперфузія головного мозку у щурів лінії Вістар, оксидативний стрес, нітрозативний стрес, кардіальна дисфункція.

Предмет дослідження: параметри кардіогемодинаміки, показники окисного метаболізму, активність ферментів, корекція порушень кардіогемодинаміки.

Наукова новизна одержаних результатів. Отримані результати щодо змін насосної, скоротливої та діастолічної функції серця у щурів в умовах фокальної ішемії-реперфузії головного мозку. Виявлено зміни маркерів оксидативного стресу, підвищення пулів дієнових кон'югатів (ДК) і малонового діальдегіду (МДА), що свідчить про інтенсифікацію ПОЛ у мітохондріях серця щурів з фокальною ішемією-реперфузією головного мозку. Вперше виявлена активація індукцйбельного *de novo* синтезу NO, зростання пулів нітрозотіолів, збільшення активності аргінази, підвищення пулів нітрат-аніонів, що підтверджує індукцію нітрозативного стресу в мітохондріях серця щурів з фокальною ішемією-реперфузією ГМ. Вперше показано, що введення комбінації DL-пропаргілгліцину та L-цистеїну попереджало порушення кардіогемодинаміки в умовах фокальної ішемії-реперфузії ГМ. При цьому знижувалося кінцево-діастолічна жорсткість міокарда внаслідок поліпшення процесу релаксації лівого шлуночка. Вперше показано, що екдистерон – природний аналог кальцитріолу, суттєво зменшував прояви оксидативного та попереджував індукцію нітрозативного стресу в мітохондріях серця щурів з фокальною ішемією-реперфузією ГМ. Таким чином, було продемонстровано, що головним патофізіологічним механізмом/наслідком цереброкардіального синдрому (ЦКС) є розвиток оксидативно-нітрозативного стресу, який можна попередити стимуляцією антиоксидантних властивостей організму, зокрема, запропонованою нами комбінацією сполук DL-пропаргілгліцин – L-цистеїн або за допомогою сполуки рослинного походження – екдистерону.

Практичне значення одержаних результатів. Отримані результати, мають насамперед вагоме теоретичне значення, оскільки дають змогу сформулювати уявлення про патофізіологічні механізми розвитку цереброкардіального синдрому,

тобто порушення функції серця при фокальній ішемії-реперфузії ГМ. Виявлено, що ішемія-реперфузія ГМ супроводжується не лише порушеннями насосної, скоротливої та діастолічної функції серця, а й розвитком окисидативного стресу, пригніченням конститутивного синтезу оксиду азоту в міокарді та мітохондріях серця зокрема. Практичне значення результатів полягає у демонстрації корекції порушень кардіогемодинаміки, відновлення синтезу оксиду азоту, антиоксидантній та кардіопротекторній дії комбінації сполук DL-пропаргілгліцин – L-цистеїн та екдистерону. Отримані результати надалі можуть бути використані в клінічній практиці для профілактики, попередження та лікування пошкодження міокарда під час ішемічного інсульту та реперфузійного пошкодження ГМ, як ускладнення тромболітичної терапії пацієнтів неврологічних відділень.

Особистий внесок здобувача. Автором проведено пошук та обґрунтування тематики наукового дослідження, проаналізовано літературні джерела з обраного напрямку. Проведено функціональні, біохімічні дослідження, проаналізовано та узагальнено отримані результати та їх статистична обробка. Планування теми наукового дослідження, експерименту, інтерпретація одержаних результатів та формулювання висновків проведено спільно з науковим керівником член-кор. НАН України д.м.н., проф. В.Ф. Сагачем. Експериментальні дослідження виконано спільно зі співробітниками відділу фізіології кровообігу Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, які є співавторами опублікованих праць. Дослідження показників кардіогемодинаміки були проведені спільно з н.с. відділу фізіології кровообігу Н.О. Дорофєєвою, біохімічні дослідження – спільно із с.н.с. А.В. Коцюробою та н.с. Ю.П. Коркач. За участю співавторів публікацій проведено інтерпретацію отриманих результатів.

Апробація результатів дисертації

Результати дослідження були представлені на наступних форумах:

1. VII Пленум Українського наукового товариства патофізіологів та науково-практична конференція за участю іноземних спеціалістів «Інтегративні механізми патологічних процесів: від експериментальних досліджень до клінічної практики» (Полтава, 2018 р.).

2. ESC Heart & Stroke Conference, Berlin, Germany (25-26 січня 2019 р.) – постерна доповідь.

3. 53rd Annual Scientific Meeting of the European Society for Clinical Investigation (ESCI) Coimbra, Portugal (22-24 травня 2019 р.) – усна доповідь.

4. Heart Failure 2019 & World Congress on Acute Heart Failure, Athens, Greece (25-28 травня 2019 р.) – постерна доповідь.

5. 20-й з'їзд Українського фізіологічного товариства з міжнародною участю, Київ (27-30 травня 2019 р.) – усна доповідь.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота викладена на 104 сторінках машинописного тексту. Текст роботи включає вступ, огляд літератури, матеріали і методи досліджень, чотири розділи власних результатів досліджень, розділ аналізу та узагальнення результатів, висновки, список літератури. Робота містить 6 таблиць, 39 рисунків, 3 фотографії. Бібліографічний перелік використаних джерел включає 231 наукову працю.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ МОДЕЛЬ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Дослідження проводили на щурах лінії Вістар (масою 280 – 320 г, віком 5-6 міс) згідно з вимогами Європейської конвенції із захисту хребетних тварин (Страсбург, 1986), Закону України №3447-IV, Наказу МОН від 01.03.2012 No 249 та вимог комітету біомедичної етики Інституту фізіології ім. Богомольця НАНУ.

Оскільки ішемічний інсульт є локальним ураженням тканин ГМ, і великий відсоток випадків виникає внаслідок оклюзії середньої мозкової артерії (СМА) або однієї з її гілок, для досліджень була обрана модель фокальної церебральної ішемії басейна СМА – МСАО (від англ. middle cerebral artery occlusion) [Smrcka M.I., 2001; Traystman R.J., 2003]. Моделі МСАО широко використовуються через патогенетичну подібність до тромбоемболічного інсульту людини [Garcia J.H., 1984, Hossmann K.A. 1991, Takizawa S. та ін., 1991].

Фокальну ішемію-реперфузію моделювали оперативним шляхом під кетаміновим наркозом (внутрішньочеревинно) (фото 1). Була використана модель інтралюмінальної оклюзії СМА, в якій застосовували виключення екстракраніальних колатералей сонної артерії та оклюзію СМА монофіламентним оклюдером 4/0 (Doccolcorp., USA) з силіконовим покриттям довжиною 5-6 мм (фото 2), діаметром дистального кінця 0,38 мм, довжиною 3 см та позначкою на відстані 18 – 20 мм від дистального кінця (рис.1).



Фото 1. Вигляд операційного поля при моделюванні МСАО

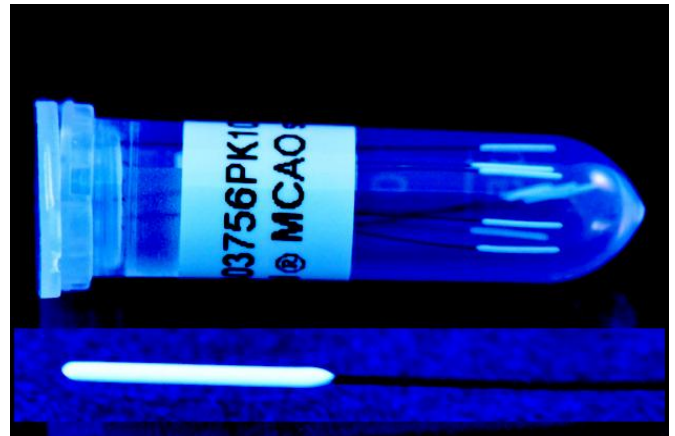


Фото 2. Монофіламентний оклюдер 4/0 (Doccolcorp., USA)

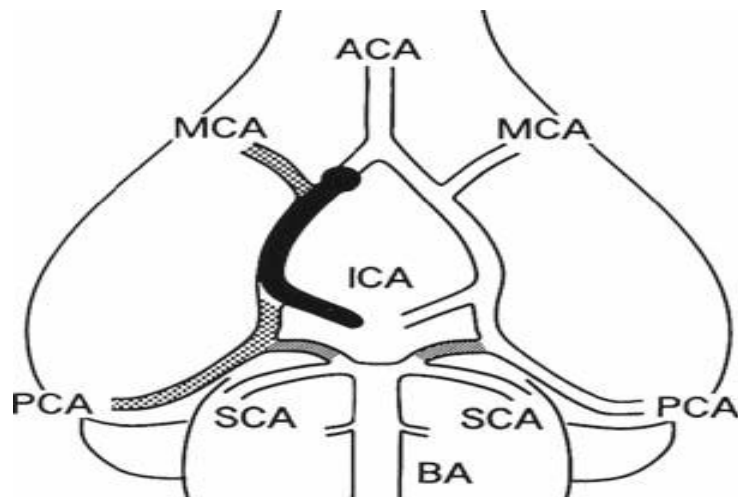


Рис. 1. Схема розташування оклюдера у просвіті внутрішньої сонної артерії [за Smrcka MI 2001, Traustman RJ 2003] ICA – внутрішня сонна артерія; ACA – передня мозкова артерія, MCA – середня мозкова артерія, PCA – задня мозкова артерія, SCA – верхня мозочкова артерія, BA – основна артерія

Після пробудження у тварин перевіряли наявність фокального ішемічно-реперфузійного пошкодження ГМ. Для цього щура утримували за хвіст на відстані 1-2 см від поверхні. В нормі щури симетрично витягують обидві кінцівки в напрямку до підлоги. При наявності фокального ішемічно-реперфузійного пошкодження ГМ визначається тонічна флексія контралатеральної передньої лапи. Тварин, у яких цей феномен не спостерігався, в дослідження не брали. Для виключення геморагічних ускладнень операції, пошкодження та розриву судин, після закінчення досліду проводили краніотомию і макроскопічну оцінку стану ГМ та судин.

Показники кардіодинаміки реєстрували за допомогою ультрамікрокатетера 2F з датчиком тиску на кінці (Millar Instruments, Houston, TX), який через праву сонну артерію ретроградно вводили у ЛШ серця. Реєстрували сигнали тиску і об'єму ЛШ з візуалізацією кривих залежності цих величин протягом серцевого циклу за допомогою Millar Pressure-Volume System. Співвідношення тиску і об'єму лівого шлуночка аналізували за допомогою програми PVAN 3.6 (Millar Instruments) з конвертацією відносних одиниць об'єму (RVU) в абсолютні одиниці об'єму (мкл) за допомогою формули ($\text{slope } 20,25 \cdot \text{RVU} - \text{intercept } 29,05$). Для цього катетер калібрували за об'ємом шляхом занурення катетера у калібрувальну кювету, яка складає ряд циліндричних отворів відомого діаметру та об'єму, наповнених стабілізованою гепарином кров'ю щура.

В дослідженнях була група тварин – «шам», яким проводилось оперативне втручання та реєстрували показники кардіодинаміки, но не проводили оклюзію СМА. Ці тварини не перебували в умовах фокальної ішемії-реперфузії ГМ.

Для біохімічних досліджень ізолювали **мітохондрії** із серця щурів методом диференційного центрифугування. Вміст білка в суспензії мітохондрій визначали за методом Лоурі. Швидкість утворення **супероксидного радикала** визначали за окисненням цитохрому С [Conte D., 1996]. Вміст H_2O_2 досліджували лактопероксидазним методом [Kuthan H., 1982]. Швидкість утворення **ОН-**

радикала визначали методом окиснення дезоксирибози [Humphries K.M., 1998], **вміст сечової кислоти** – в аліквотах проб колориметричним методом за допомогою добірки реактивів фірми «Філіст-Діагностика» (м. Дніпро, Україна.). **Вміст ейкозаноїдів-LTC₄ та TxV₂** – досліджували в спиртових екстрактах гомогенатів мітохондрій серця радіоімунним методом, користуючись стандартними добірками реактивів фірми «Amersham», (Англія). **Вміст дієнових кон'югатів** визначали спектрофотометрично за поглинанням при $\lambda=232$ нм гептанових екстрактів проб [Gavrilov VB та ін., 1998]. **Вміст малонового діальдегіду** визначали за реакцією з тіобарбітуровою кислотою [Mihara M, 1978]. Активність **кальційзалежних конститутивних (cNOS=eNOS+nNOS) та кальційнезалежної iNOS** оцінювали за комбінацією класичного метода [Salter M. та ін., 1991] та сучасної його модифікації [Chin S.Y. та ін 1999], пристосовану до спектрофотометричного вимірювання одного з продуктів реакції – L-цитруліну. Мітохондріальний пул **нітрат-аніона (NO₃⁻)** визначали бруциновим методом [Tsukahara HI та ін., 1996]. **Аргіназну активність** визначали стандартним методом за утворенням карбаміду в інкубаційній суміші, що містила L-аргінін [Shugalei VS та ін., 1977].

Вплив **L-цистеїну** та **DL-пропаргілгліцину** на кардіогемодинаміку при фокальній ішемії-реперфузії ГМ досліджували через попереднє їх введення. DL-пропаргілгліцин вводили внутрішньоочеревинно в дозі 11,31 мг/кг (в 1 мл 0,9 % NaCl), через 10 хв вводили L-цистеїн у дозі 112,1 мг/кг (в 1 мл 0,9 % NaCl). Через 30 хв моделювали МСАО.

Дослідження впливу екдистерону на розвиток окисно-нітрозативного стресу здійснювали шляхом додавання екдистерону до питної води протягом 18 днів. Після цього моделювали ішемію-реперфузію ГМ, виділяли мітохондрії з тканин серця і досліджували біохімічні показники окисного метаболізму.

Отримані результати обробляли статистично з використанням програми Microsoft Excel 2007 та Origin 7.5. При цьому вірогідність різниці середніх величин ($P<0,05$) визначали за критерієм *t* Стюдента. Значення $P<0,05$ вважали достовірними.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Одержані результати свідчать, що в умовах фокальної ішемії ГМ змінюється кардіогемодинаміка щурів. Виявлено систолічну дисфункцію, на що вказувало достовірне зниження показників насосної функції серця – ударного об'єму (УО) та хвилинного об'єму крові (ХОК) порівняно з контролем. Ці зміни визначалися вже з перших хвилин ішемії (рис. 2). При цьому організм намагався компенсувати недостатню насосну функцію серця за рахунок змін частоти серцевих скорочень (ЧСС). Спостерігали наростання ЧСС на 6,8 %, на 30-й, на 7,5 %, на 60-й – на 21,1 %. відповідно.

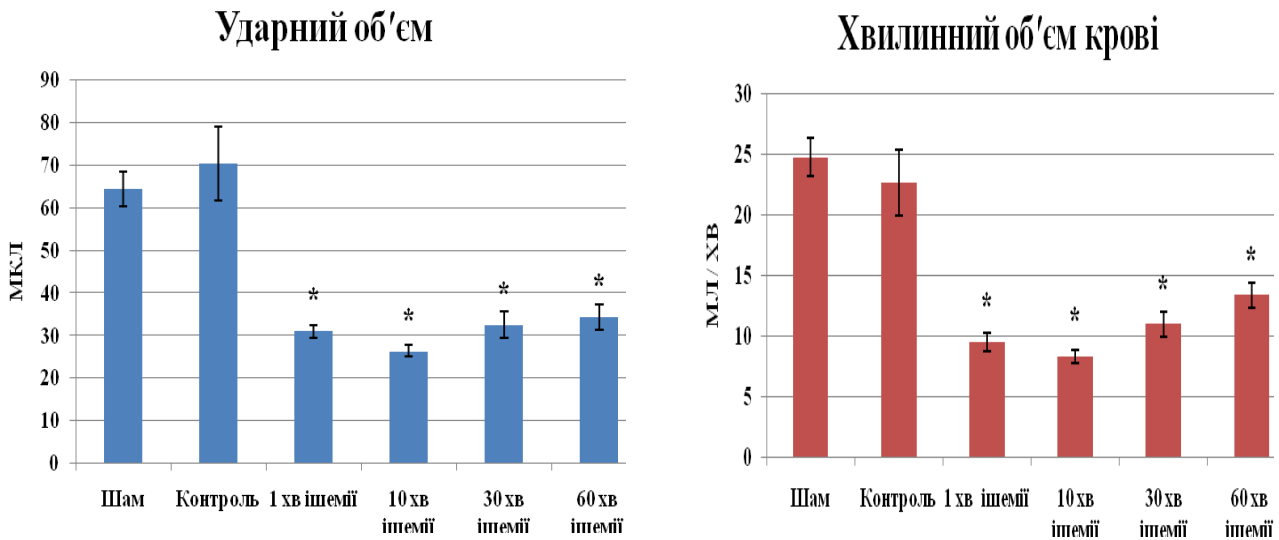


Рис. 2. Зміни показників насосної функції серця при фокальній ішемії ГМ

* $P < 0,05$ відносно контролю

При дослідженні показників скоротливої активності міокарда виявлено: максимальна швидкість наростання тиску ЛШ на 30-й хвилині збільшилася на 20,8 % ($P < 0,05$); кінцево-сistolічний тиск (КСТ) на 60-й хвилині збільшився на 28,5 % ($P < 0,05$). Таке збільшення може бути компенсаторною реакцією організму на значне зниження УО під час ішемії, пов'язане з активацією симпато-адреналової системи (рис. 3).

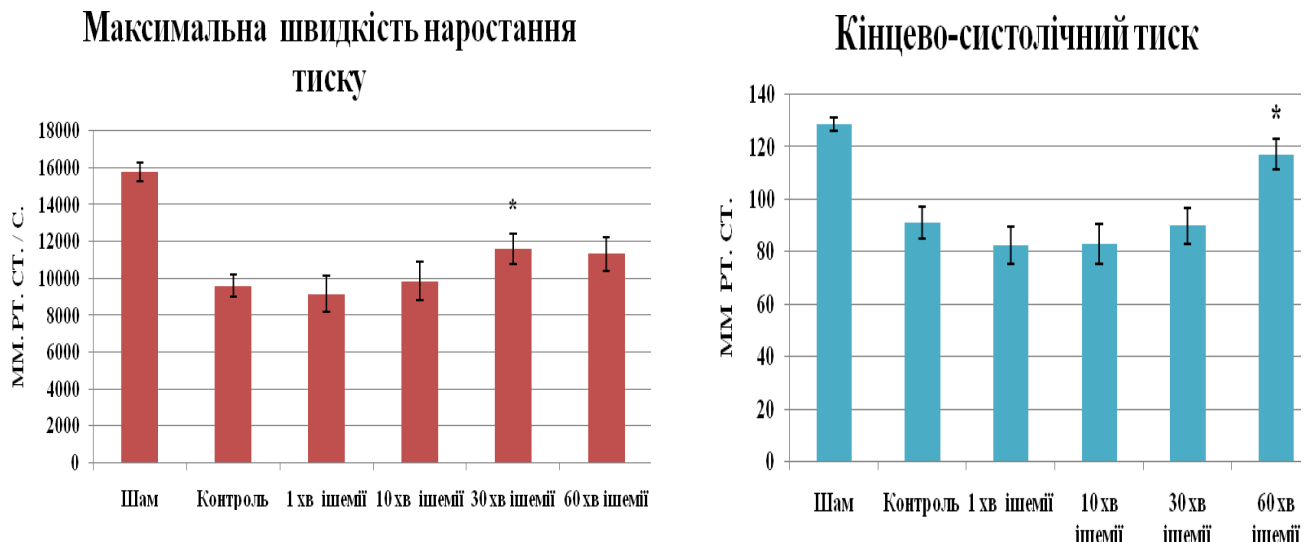


Рис. 3. Зміни показників скоротливої активності міокарда при фокальній ішемії ГМ

* $P < 0,05$ відносно контролю

Фракція викиду у щурів під час ішемії ГМ також вірогідно знижувалася. Пригнічення скоротливої активності міокарда і зменшення насосної функції серця, цілком корелює зі змінами УО і ХОК серця під час ішемії ГМ.

При вивченні показників діастолічної функції серця, виявлено порушення функції розслаблення міокарда. Ішемія ГМ супроводжувалася збільшенням кінцево-діастолічної жорсткості міокарда, суттєвим зменшенням максимальної швидкості зниження тиску ($dP/dt \text{ min}$). Наростала константа активного розслаблення, що свідчить про порушення процесу релаксації ЛШ і вказує на наявність діастолічної дисфункції.

У ранній період реперфузії після фокальної ішемії ГМ посилювалося порушення насосної функції серця (УО зменшився на 32,6 % щодо значення, зафіксованого під час ішемії, ХОК – на 43,3 %) (рис. 4) та скоротливої активності міокарда – зменшення максимальної швидкості наростання тиску (dP/dt_{max}) на 25,4 % .

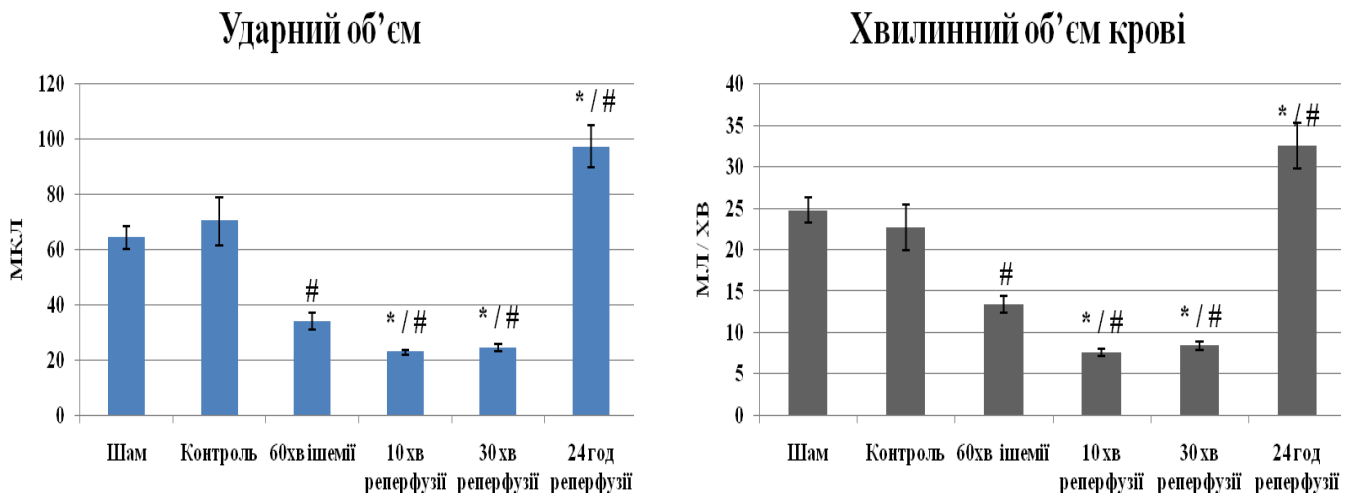


Рис. 4. Зміни насосної функції серця при фокальній ішемії-реперфузії ГМ
* $P < 0,05$ відносно значень при ішемії; # $P < 0,05$ відносно контролю

Слід зауважити, що у віддалений час реперфузії (24 год) відновилися функціональні показники серця: УО, ХОК (рис. 4), фракція викиду (рис. 5) суттєво збільшувалися.

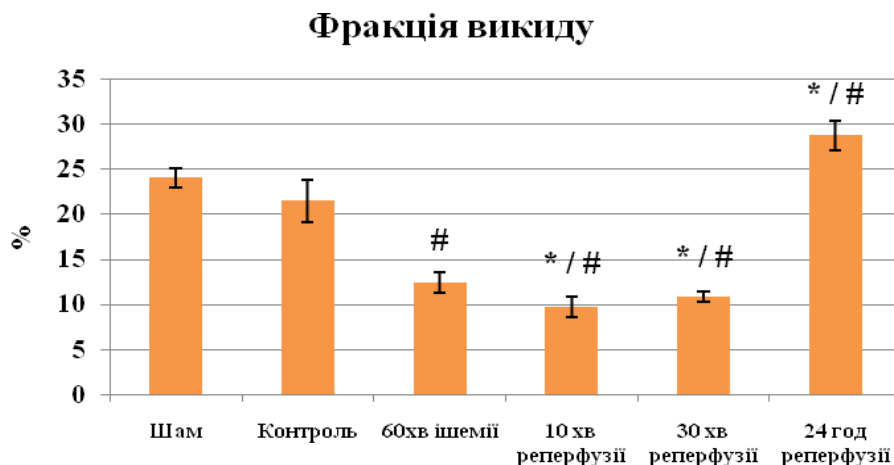


Рис. 5. Зміни фракції викиду при фокальній ішемії-реперфузії ГМ
* $P < 0,05$ відносно значень при ішемії; # $P < 0,05$ відносно контролю

У ранній період реперфузії кінцево-діастолічна жорсткість міокарда залишалась на високому рівні як і під час ішемії. Константа активного розслаблення була подовжена, що може вказувати на більш тривалий період активного розслаблення, який супроводжується значними енерговитратами.

Проте через 24 год реперфузії кінцево-діастолічна жорсткість міокарда знизилася на 61,2 % відносно показника останньої хвилини ішемії, але залишалась на 47,2 % більше від контролю; максимальна швидкість зниження тиску збільшилась в 2,4 рази порівняно з ішемією і достовірно не відрізнялася від контролю; константа активного розслаблення суттєво знизилася.

Отримані результати вказують, що неможливо виключити нейрогенний реперфузійний вплив на функцію серця під час ішемії і особливо при реперфузії тканин ГМ, що може супроводжуватися суттєвою активацією симпатoadреналової системи та зростанням вмісту катехоламінів у крові які, в свою чергу мають негативний вплив на функцію серця [Shchokina E.G., 2012].

У попередніх дослідженнях нашого відділу виявлено, що стимуляція синтезу ендогенного сірководню, його попередником L-цистеїном, зменшувала ступінь реперфузійних порушень функції міокарда. Введення L-цистеїну на тлі блокади цистатіонін- γ -ліази – одного з ферментів синтезу сірководню – DL-пропаргілгліцину мало потужний кардіопротекторний ефект при ішемії-реперфузії, а також збільшувало ефективність кисневого метаболізму [Сагач В.Ф., 2013].

Слід відмітити, що через 24 год виживання тварин, які до моделювання фокальної ішемії-реперфузії ГМ отримали DL-пропаргілгліцин та L-цистеїн, було вищим, ніж у щурів, яким ці препарати не вводили. (рис. 6)

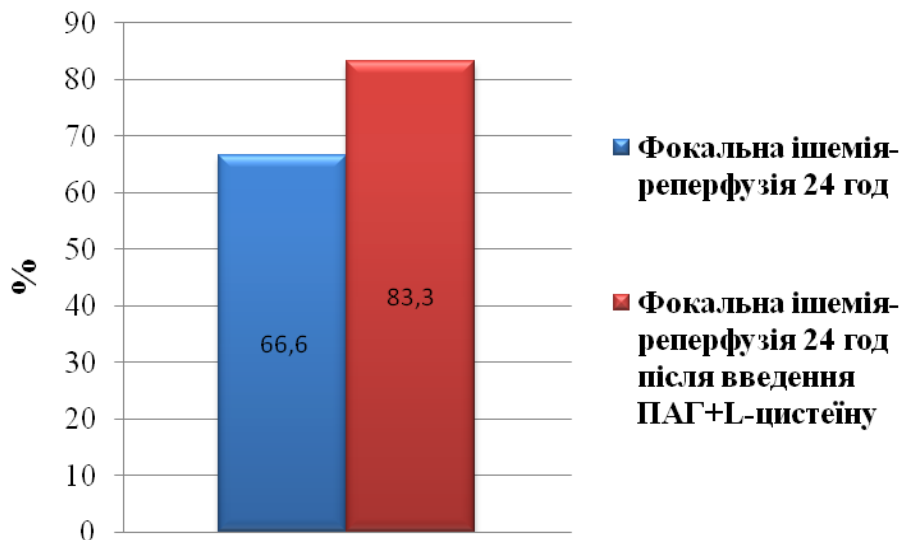


Рис.6. Виживання тварин в експерименті в умовах фокальної ішемії-реперфузії ГМ через 24 год

Фокальна ішемія ГМ призводила до зниження показників насосної функції серця (УО зменшився на 48,4 %, ХОК – на 59 %). Попереднє введення DL-пропаргілгліцину та L-цистеїну попереджало зниження показників насосної функції серця під час фокальної ішемії ГМ: УО достовірно не змінювався, навіть, збільшувався на 15,8 %, а ХОК – на 11,6 % (рис. 7 та рис. 8).

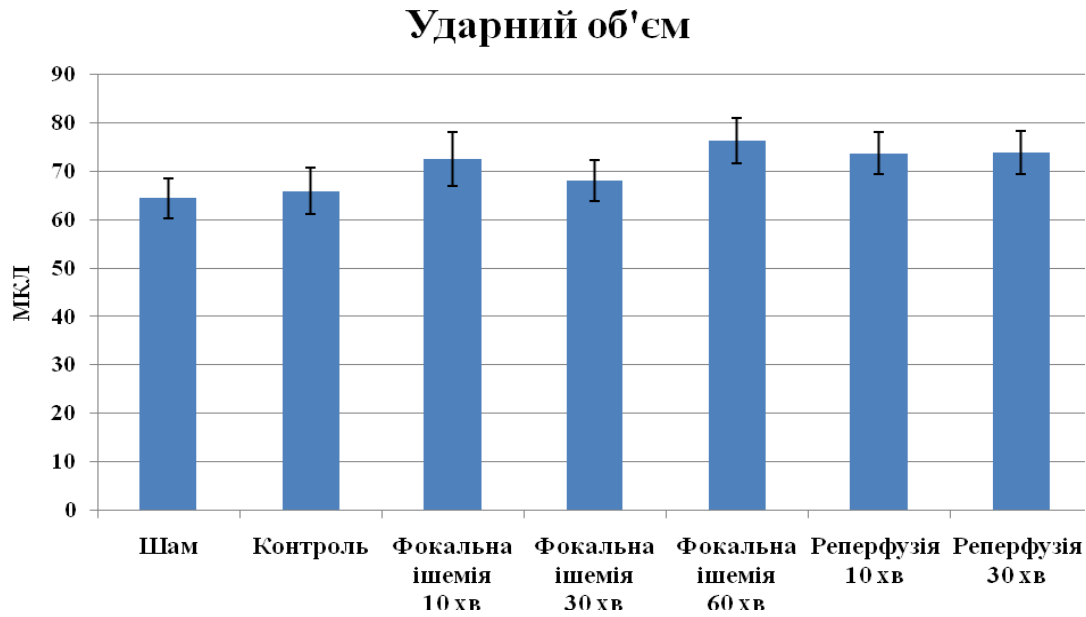


Рис.7. Кардіопротекторна дія комбінації DL-пропаргілгліцину та L-цистеїну на насосну функцію серця – ударний об'єм, під час фокальної ішемії-реперфузії ГМ

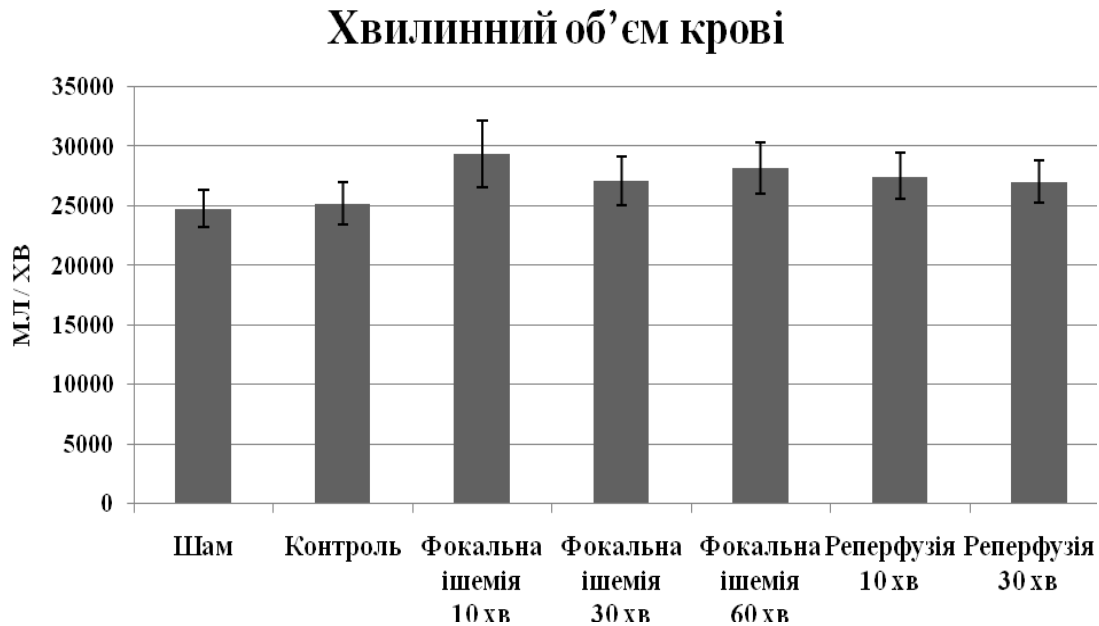


Рис.8. Кардіопротекторна дія комбінації DL-пропаргілгліцину та L-цистеїну на насосну функцію серця – хвилинний об'єм крові, під час фокальної ішемії-реперфузії ГМ

Було виявлено покращення скоротливої функції серця. Комбінація DL-пропаргілгліцину та L-цистеїну попереджала зниження фракції викиду та суттєві зміни кінцево-систоличного тиску під час фокальної ішемії-реперфузії ГМ у щурів (рис. 9 та рис 10).

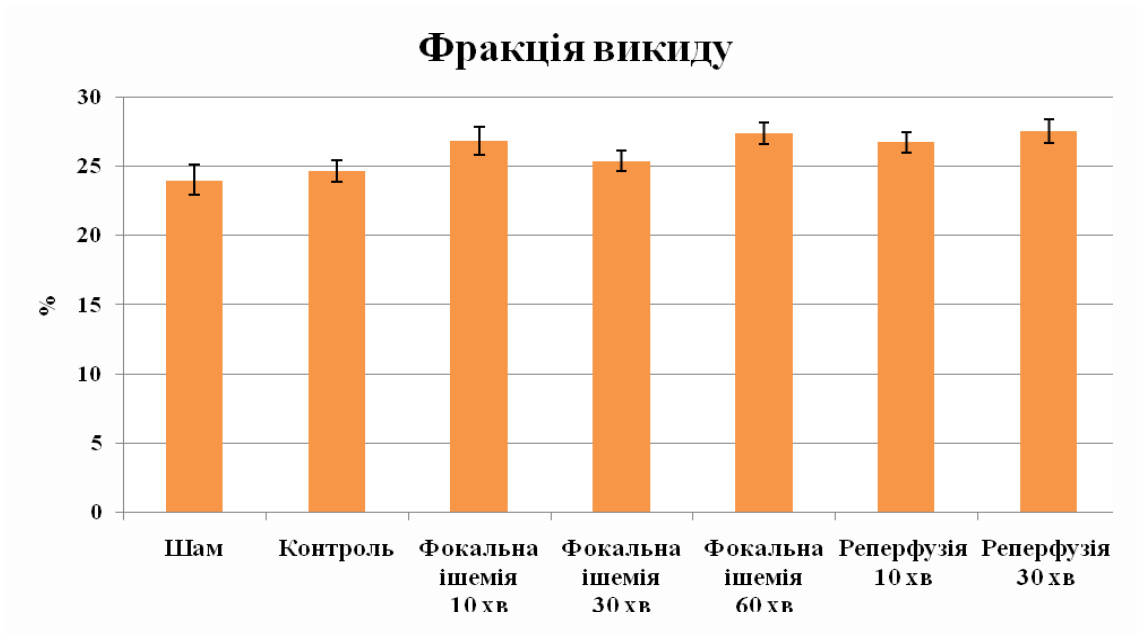


Рис.9. Кардіопротекторна дія комбінації DL-пропаргілгліцину та L-цистеїну на скоротливу функцію серця – фракцію викиду, під час фокальної ішемії-реперфузії ГМ

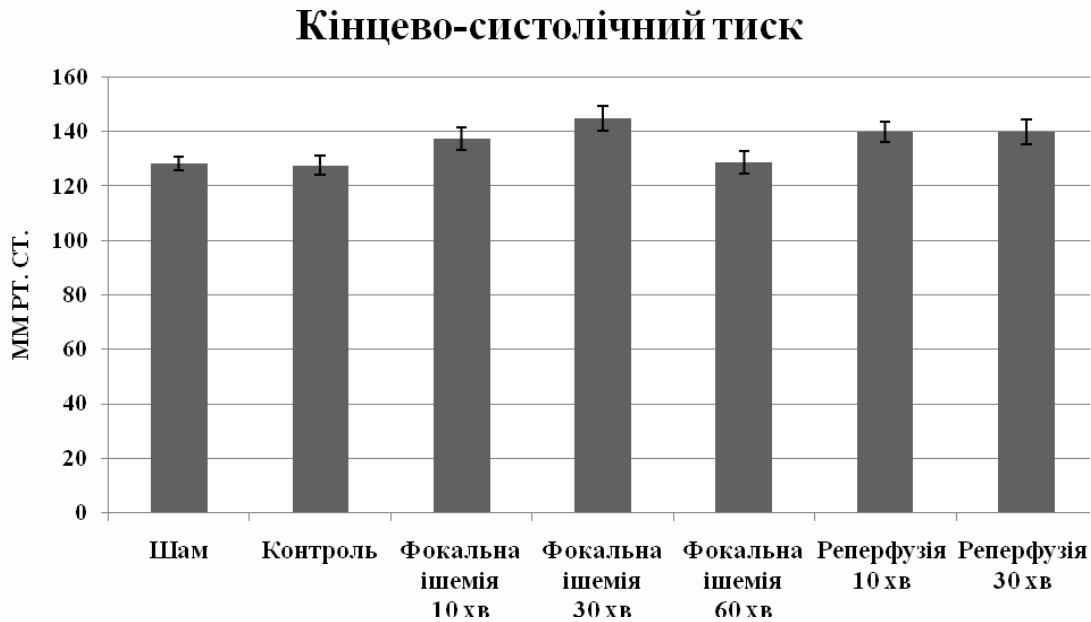


Рис.10. Кардіопротекторна дія комбінації DL-пропаргілгліцину та L-цистеїну на скоротливу функцію серця – кінцево-систолічний тиск, під час фокальної ішемії-реперфузії ГМ

DL-пропаргілгліцин та L-цистеїн попереджували зростання кінцево-діастолічної жорсткості міокарда; максимальна швидкість зниження тиску (рис.11) та константа активного розслаблення (рис.12) також частково покращувались під впливом комбінації вище вказаних речовин.

Максимальна швидкість зниження тиску в ЛШ

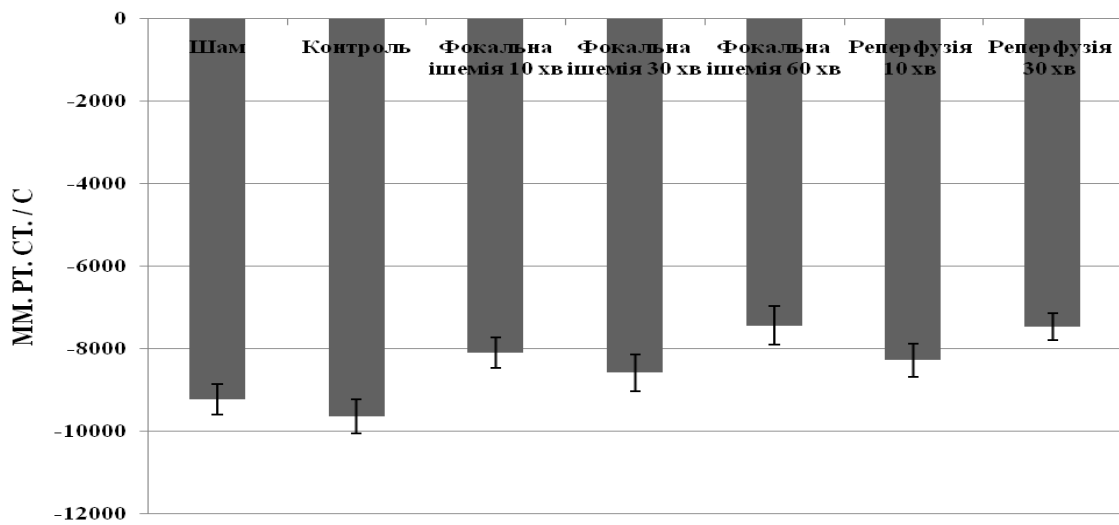


Рис.11. Кардіопротекторна дія комбінації DL-пропаргілгліцину та L-цистеїну на діастолічну функцію серця – максимальну швидкість зниження тиску в ЛШ, під час фокальної ішемії-реперфузії ГМ

Константа активного розслаблення

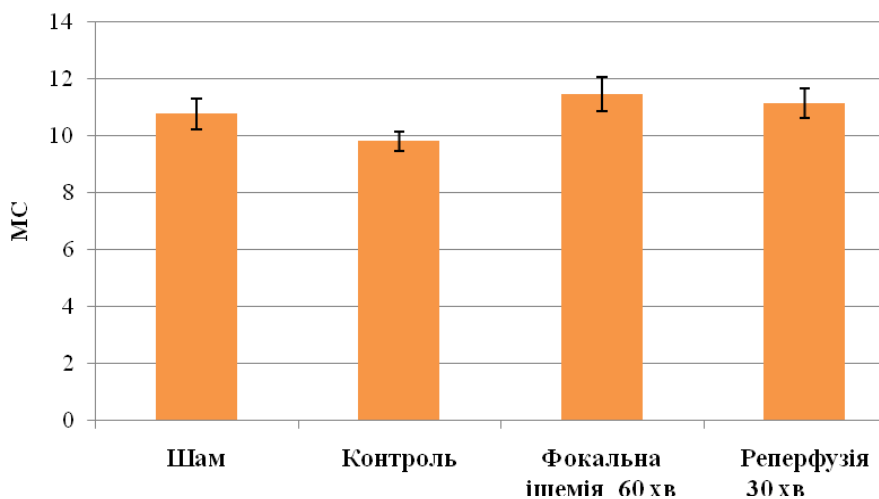


Рис.12. Кардіопротекторна дія комбінації DL-пропаргілгліцину та L-цистеїну на діастолічну функцію серця – константу активного розслаблення, під час фокальної ішемії-реперфузії ГМ

Для вивчення механізмів розвитку цереброкардіального синдрому були проведені біохімічні дослідження, під час яких визначали показники окисно-нітрозативного стресу.

Через 24 год після моделювання фокальної ішемії-реперфузії головного мозку в мітохондріях серця щурів спостерігається як істотне збільшення рівнів генерації АФК, так і вміст їх стабільного метаболіту – H_2O_2 (табл.1).

При цьому активуються ксантиноксидазний, циклооксигеназний та ліпооксигеназний шляхи генерації O_2^- , підтвердженням чого є збільшення вмісту сечової кислоти, TxB_2 та LTC_4 , як маркерів цих процесів (табл.1).

У разі фокальної ішемії-реперфузії ГМ у мітохондріях серця значно зростає інтенсивність процесу ПОЛ, підтвердженням цього є підвищення пулів ДК і МДА

внаслідок активації генерації ОН-радикала, що є ініціатором ПОЛ, у реакції Фентона, на що вказує збільшення вмісту вільного заліза, каталізатора цієї реакції, в мітохондріях (табл.1).

Таблиця 1

Показники оксидативного стресу в мітохондріях та гомогенаті тканин серця щурів при фокальній ішемії-реперфузії головного мозку

Показник	Контроль, n=8 у мітохондріях n=12 у гомогенаті тканин	Ішемія-реперфузія, n=5 у мітохондріях n=8 у гомогенаті тканин
$\cdot\text{O}_2^-$, у мітохондріях, ум.од	4,61±0,58	15,06±2,11 *
$\cdot\text{O}_2^-$, у гомогенаті тканин, нмоль/ хв мг білка	0,83± 0,12	1,64 ± 0,21 *
$\cdot\text{OH}$, у мітохондріях, ум.од	0,42±0,05	2,51±0,79 *
$\cdot\text{OH}$, у гомогенаті тканин, нмоль/ хв мг білка	1,18 ±0,22	4,25 ± 0,08 *
H_2O_2 , у мітохондріях, пмоль/мг білка	14,77±1,64	397,32±142,79 *
H_2O_2 , у гомогенаті тканин, мкмоль/ хвмг білка	2,24 ±0,37	0,51 ± 0,03 *
Сечова кислота, у мітохондріях, нмоль/мг білка	1,17 ± 0,22	18,14 ± 5,56 *
TxV_2 , у мітохондріях, пмоль/мг білка	1,92± 0,65	5,48 ±1,91*
LTC_4 , у мітохондріях, пмоль/мг білка	0,44 ±0,06	2,61±0,89 *
ДК, у мітохондріях, нг/мг білка	2,73± 0,58	27,12 ± 9,51 *
МДА, у мітохондріях, нмоль/мг білка	2,22 ±0,45	10,07 ±3,42 *
МДА, у гомогенаті тканин, нмоль/мг білка	6,34± 1,06	19,96±2,24*
Вільне залізо, у мітохондріях, пмоль/мг білка	50,17 ±7,84	500,78±188,66 *

* $P < 0,05$ відносно контрольної групи.

Було виявлено, що в мітохондріях міокарда та гомогенаті тканин серця щурів, в умовах ішемії-реперфузії ГМ, активується індукцибельний *de novo* синтез NO (табл. 2). Про це свідчить зростання активності iNOS. Активується неокисний, реутилізаційний синтез NO внаслідок відновлення окиснених стабільних метаболітів NO-мітохондріальних пулів нітрат-аніона, вміст якого при цьому зростає (табл.2). Це є доказом утворення і розпаду пероксинітриду (ONOO^-) – основного маркера нітрозативного стресу. Серед пошкоджуючих впливів

останнього, слід окремо відмітити його здатність індукувати ПОЛ. Одночасне посилене утворення NO і $\cdot\text{O}_2^-$ створює умови для їх взаємодії із утворенням високотоксичного ONOO⁻ [Förstermann U., 2011, Shchokina E.G., 2012].

В умовах фокальної ішемії-реперфузії ГМ у мітохондріях серця підвищується активність індукційної аргінази II і, як наслідок, пулу карбаміду, що є продуктом альтернативного окиснення для синтезу NO гідролізу L-аргініну аргіназою. Зростають пули нітрозотіолів (табл.2). Вищесказане є вагомим доказом індукції нітрозативного стресу.

Таблиця 2

Показники нітрозативного стресу в мітохондріях та гомогенаті тканин серця щурів при фокальній ішемії-реперфузії головного мозку

Показник	Контроль, n=8 у мітохондріях n=12 у гомогенаті тканин	Ішемія-реперфузія, n=5 у мітохондріях n=8 у гомогенаті тканин
Активність iNOS у мітохондріях, пмоль- хв ⁻¹ ·мг ⁻¹ білка	1,52 ± 0,19	5,01 ± 0,75*
Активність iNOS у гомогенаті тканин, пмоль- хв ⁻¹ ·мг ⁻¹ білка	2,06 ± 0,24	4,34 ± 0,2*
Нітратредуктазна активність у мітохондріях, нмоль хв ⁻¹ ·мг ⁻¹ білка	0,49 ± 0,11	1,58 ± 0,2*
Вміст NO ₃ ⁻ у мітохондріях, пмоль / мг білка	68,9 ± 5,53	211,98 ± 33,13*
Вміст NO ₃ ⁻ в гомогенаті тканин, пмоль / мг білка	8,81 ± 0,71	18,88 ± 2,45 *
Вміст низькомолекулярних нітрозотіолів у мітохондріях, пмоль / мг білка	259,9 ± 27,6	889,14 ± 170,3*
Вміст високомолекулярних нітрозотіолів у мітохондріях, пмоль / мг білка	164,4 ± 28,9	1033,8 ± 91,21*
Активність аргінази II у мітохондріях, нмоль- хв ⁻¹ ·мг ⁻¹ білка	1,18 ± 0,1	8,21 ± 1,5*
Вміст карбаміду у мітохондріях, нмоль / мг білка	6,1 ± 0,8	134,07 ± 10,59*

* $P < 0,05$ відносно контрольної групи.

Розвиток оксидативного та нітрозативного стресів у міокарді при цереброкардіальному синдромі призводить до порушення електрогенезу, ініціює патологічні морфологічні зміни кардіоміоцитів, погіршує перебіг ішемічного інсульту [Жданов Г.Н., 2006]. Окисне пошкодження білкових і ліпідних компонентів внутрішньої мембрани мітохондрій збільшує неспецифічну проникність останньої

внаслідок відкриття пори перемінної проникності [Gunter T.E., 2004]. Ці процеси ініціюють розвиток апоптозу кардіоміоцитів і можуть бути причиною порушення функції серця [Crompton M., 2000].

При дослідженні впливу DL-пропаргілгліцину і L-цистеїну на показники оксидативного стресу в гомогенаті тканин серця через 24 год після ішемії-реперфузії ГМ виявлено достовірне зниження вмісту генерації вільних радикалів $\cdot\text{O}_2^-$ і $\cdot\text{OH}$ та пулів H_2O_2 відносно групи тварин, які їх не отримували. (рис. 13).

Попереднє введення комбінації DL-пропаргілгліцину та L-цистеїну впливало на ПОЛ в тканинах серця, зменшувало вміст МДА, який є високотоксичною кінцевою сполукою, що утворюється при розпаді нестійких гідропероксидів ліпідів у процесі ПОЛ.

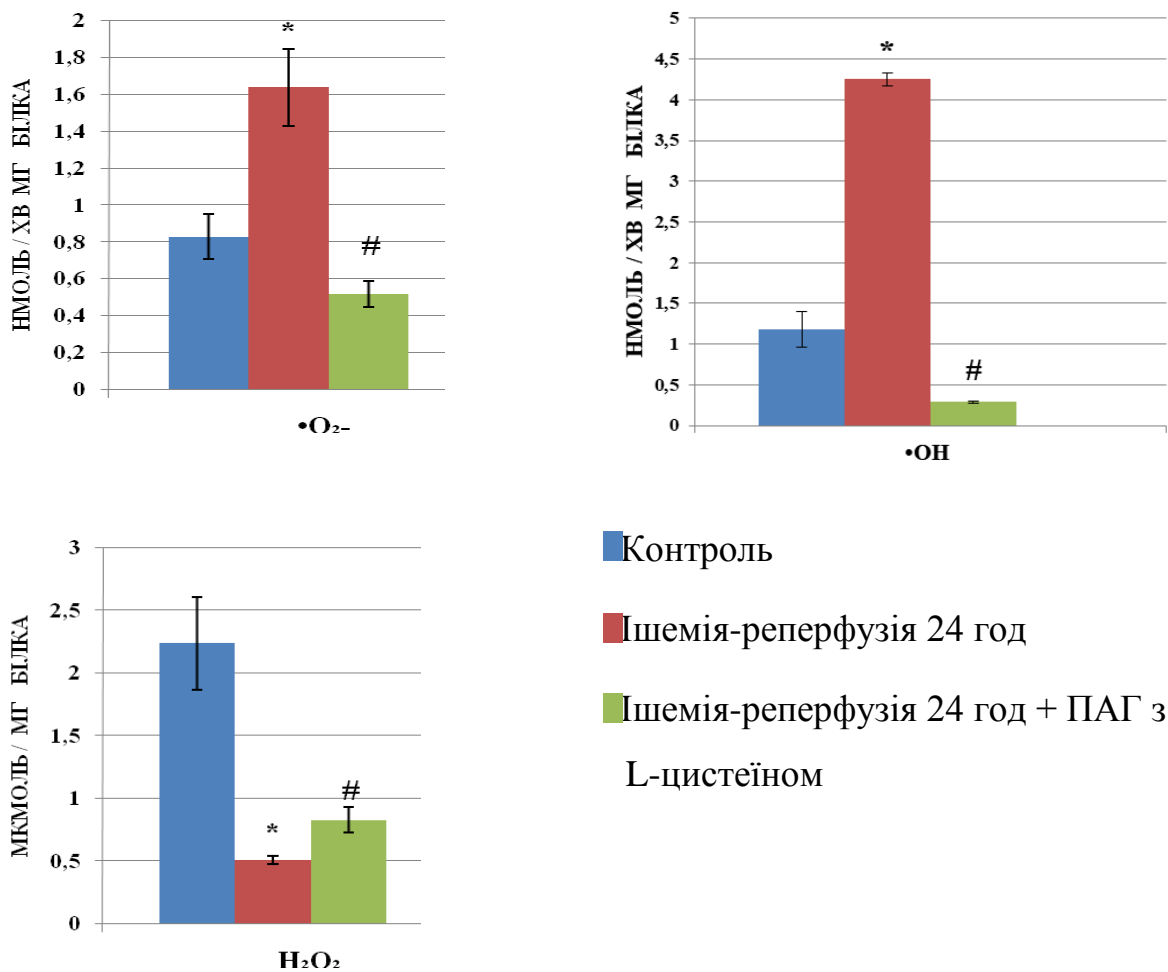


Рис.13. Вплив попереднього введення комбінації DL-пропаргілгліцину (ПАГ) + L-цистеїну на рівні генерації вільних радикалів та пули H_2O_2 при фокальній ішемії-реперфузії ГМ * $P < 0,05$ відносно контролю; # $P < 0,05$ відносно ішемії-реперфузії ГМ

Крім того, виявлено достовірне зниження активності iNOS та вмісту NO_3^- в гомогенаті тканин серця через 24 год після ішемії-реперфузії ГМ, відносно значень групи тварин, яким ці препарати не вводили (рис. 14).

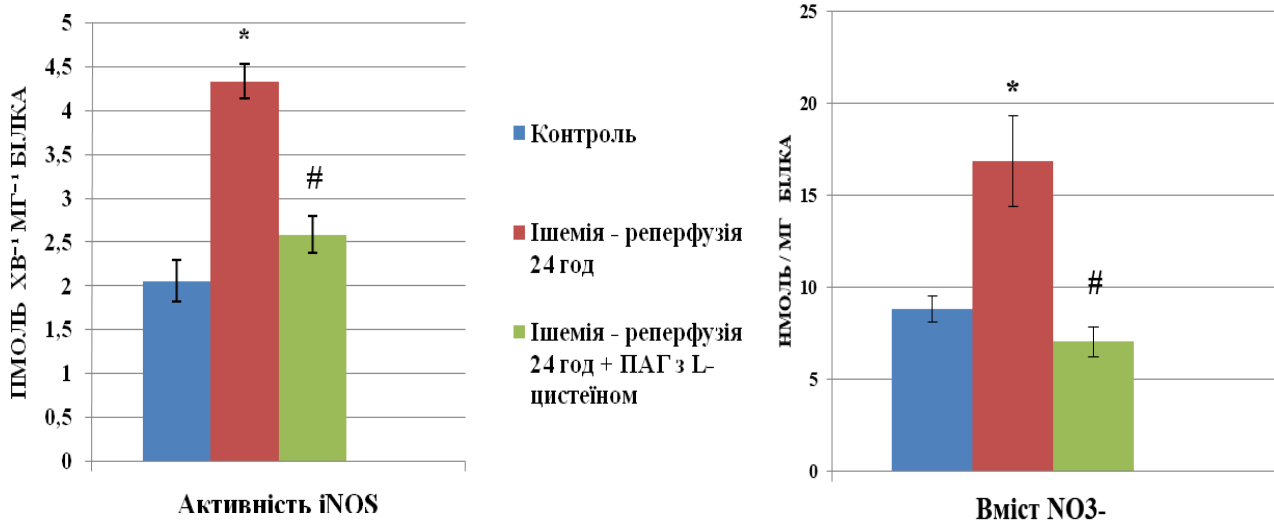


Рис.14. Попереднє введення DL-пропаргілгліцину (ПАГ)+L-цистеїн зменшувало прояв нітрозативного стресу в серці при фокальній ішемії-реперфузії ГМ

* $P < 0,05$ відносно контролю; # $P < 0,05$ відносно значень при ішемії-реперфузії ГМ

При цьому, виявлено ще один позитивний ефект цих препаратів, а саме підвищення активності cNOS (рис. 15).

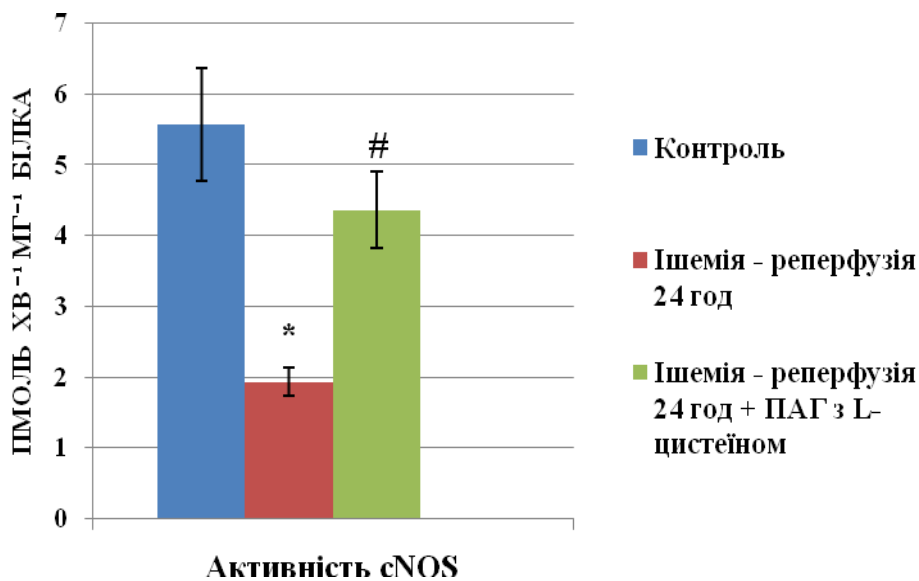


Рис.15. Попереднє введення DL-пропаргілгліцину (ПАГ)+L-цистеїну попереджало зниження активності cNOS в серці при фокальній ішемії-реперфузії ГМ

* $P < 0,05$ відносно контролю; # $P < 0,05$ відносно значень при ішемії-реперфузії ГМ

C₂₇-стероїдний гормон кальцитріол (1 α , 25-дигідроксिवітамін D₃) є ефективним кардіопротектором внаслідок нормалізації генерації АФК та АФА в мітохондріях серця [Sagach V.F., Korkach Y.P., Kotsyuruba A.V., 2008]. Екдистерон є природним його аналогом. Для дослідження впливу екдистерону на оксидативний та нітрозативний стреси при фокальній ішемії-реперфузії ГМ тварин поділили на чотири групи. До контрольної групи ввійшли тварини без жодного впливу. Щурам 2-ї групи моделювали фокальну ішемію-реперфузію ГМ. Тварини 3-ї групи протягом 18 діб отримували екдистерон, їм не проводили оперативного втручання.

Тварини 4-ї групи отримували екдистерон протягом 18 діб, після чого їм моделювали фокальну ішемію-реперфузію ГМ. Тварини 2-ї та 4-ї груп отримували стандартизований розчин екдистерону з розрахунку 100 мкг/100 г маси тіла на добу з питною водою. В усіх групах здійснювали виділення мітохондрій із тканин серця і вивчали показники окисного метаболізму.

Наші результати свідчать, що екдистерон проявив потужну антирадикальну дію в умовах фокальної ішемії-реперфузії ГМ. У мітохондріях серця тварин, які отримували екдистерон, спостерігались значно менші рівні генерації АФК та суттєве зниження вмісту H_2O_2 (рис.16).

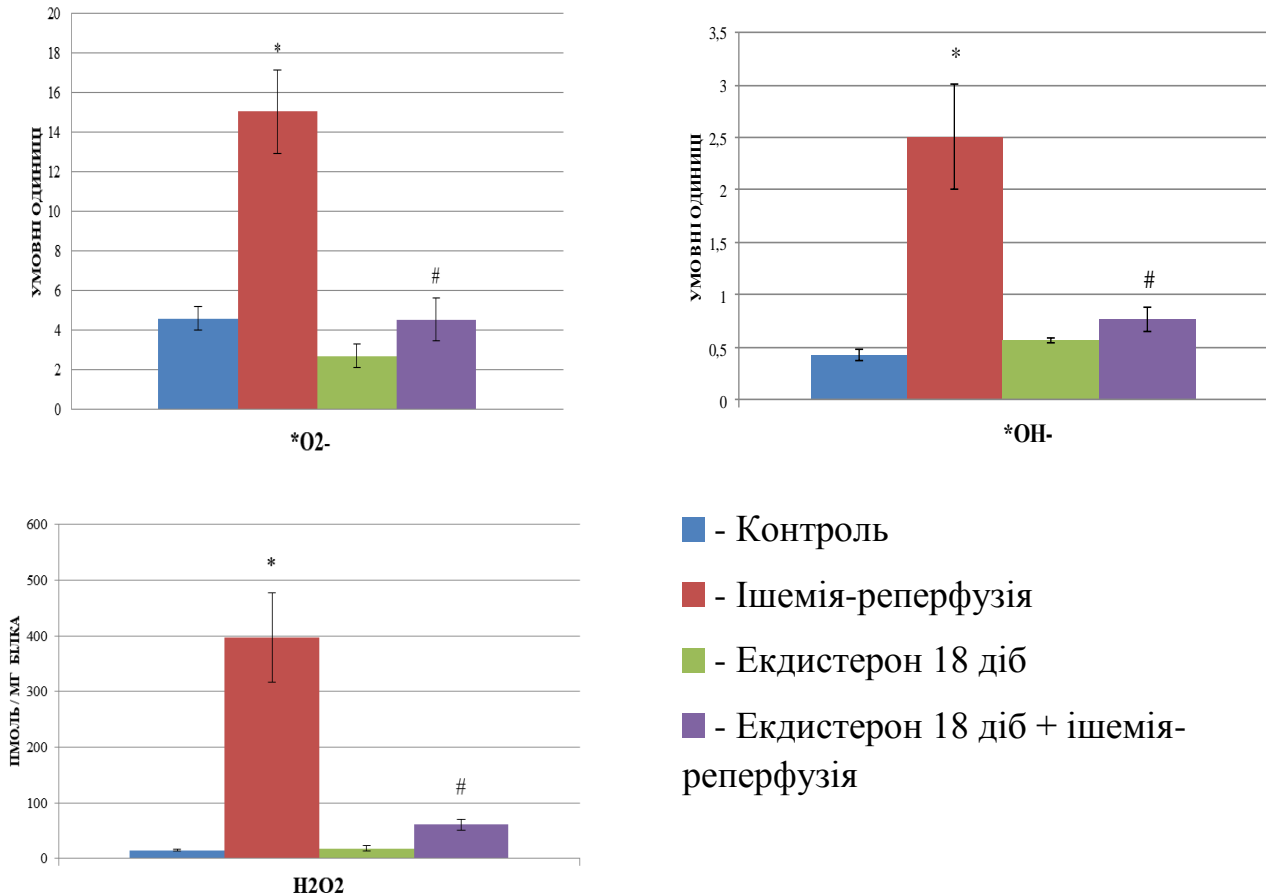


Рис.16. Рівні генерації АФК та вміст H_2O_2 в мітохондріях серця щурів при ішемії-реперфузії головного мозку та протекторна дія екдистерону

* $P < 0,05$ відносно контролю; # $P < 0,05$ відносно показників у тварин в умовах ішемії-реперфузії які не отримували екдистерон

У тварин, які отримували екдистерон, в мітохондріях серця після фокальної ішемії-реперфузії ГМ достовірно менше зростав вміст маркерів ксантиноксидазного (сечової кислоти), циклооксигеназного (ТхВ2) та ліпооксигеназного (LTC4) шляхів генерації $O_2^{\cdot-}$, порівняно з показниками тварин, які його не отримували. Наші результати вказують на наявність у екдистерона інгібуючої дії на шляхи генерації $O_2^{\cdot-}$, передбачає можливе інгібування активності ліпідних оксидаз та пригнічення гідролізу фосфоліпідів фосфоліпазою А2, можливість запобігати пошкодженню мембран мітохондрій міокарда в умовах фокальної ішемії-реперфузії ГМ.

Профілактичне вживання тваринами екдистерону попереджало індукцію нітрозативного стресу в мітохондріях серця фокальною ішемією-реперфузією ГМ. Про це свідчать зменшення активності iNOS, відсутність збільшення активності нітратредуктази і вмісту нітратів у мітохондріях серця (рис. 17). Тим самим зменшується ймовірність утворення АФА.

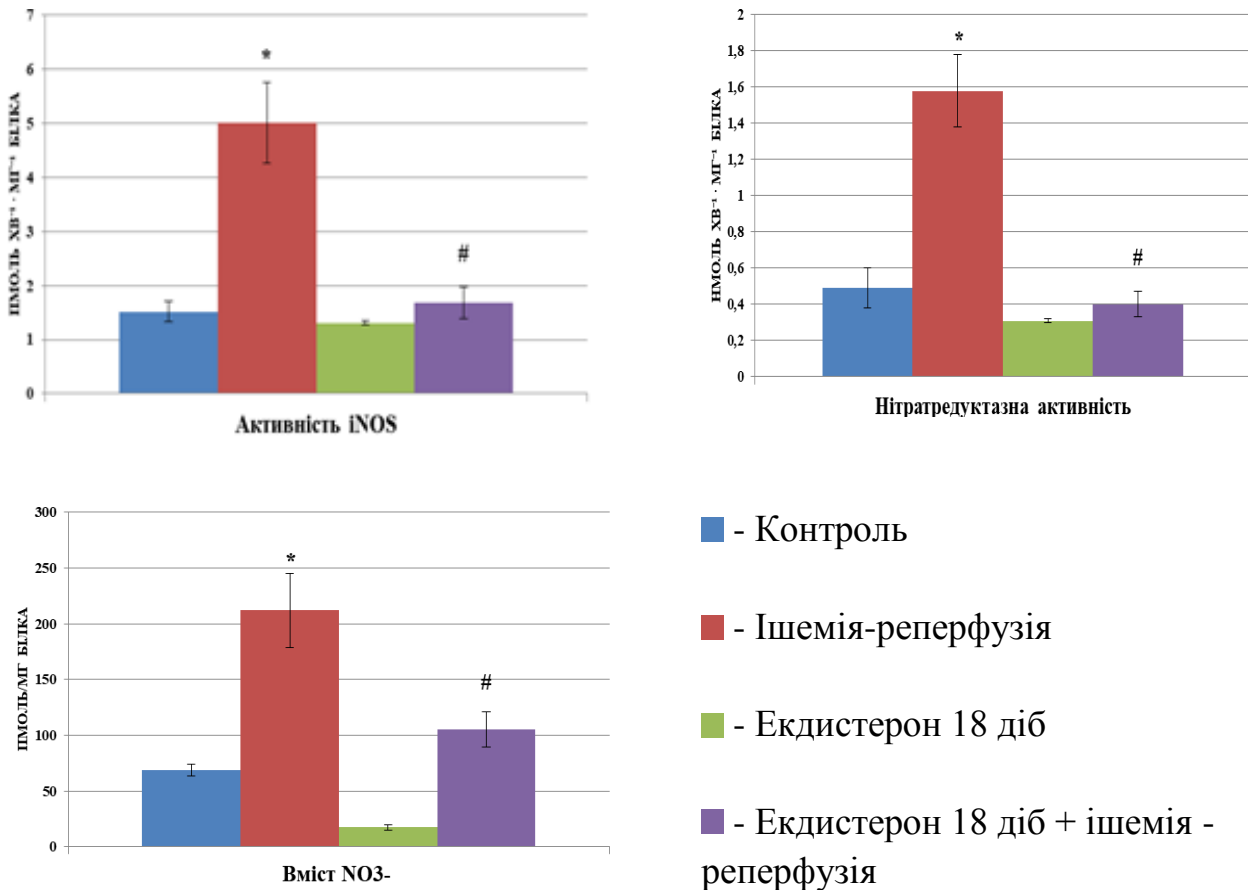


Рис.17. Активність iNOS, нітратредуктази та вміст NO₃⁻ в мітохондріях серця щурів при ішемії-реперфузії головного мозку та протекторна дія екдистерону *P<0,05 відносно контролю; #P<0,05 відносно показників у тварин в умовах ішемії-реперфузії які не отримували екдистерон

Отримані результати є вагомим доказом того, що профілактичне вживання екдистерону попереджує індукцію окисно-нітрозативного стресу в мітохондріях серця щурів при фокальній ішемії-реперфузії ГМ.

ВИСНОВКИ

Проведено дослідження з вивчення патофізіологічних механізмів розвитку і корекції кардіальних порушень при фокальній церебральній ішемії-реперфузії. Виявлено, що основним індуктором таких порушень є розвиток окисно-нітрозативного стресу в тканинах і мітохондріях серця в той час як корекція окисного метаболізму за допомогою DL-пропаргілгліцину – L-цистеїну та

екдистерону супроводжувалася попередженням функціональних порушень роботи серця.

1. Виявлено, що фокальна ішемія ГМ супроводжувалась проявами систолічної дисфункції: УО на 1-й хвилині ішемії зменшився на 55,9 %, на 10-й, 30-й і 60-й хвилині – на 62,6, 53,8 і 51,6 % відповідно. ХОК залишався суттєво зниженим: на 1-й хвилині ішемії ГМ – на 58,6 %, на 10-й – на 63,3 %, на 30-й – на 51,4 %, на 60-й – на 41 %. Порушувалися процеси релаксації ЛШ – діастолічна дисфункція. КДТ на 60-й хвилині ішемії ГМ підвищився в 3 рази. Кінцево-діастолічна жорсткість міокарда на 1-й хвилині ішемії підвищилася у 2 рази, на 60-й – 3,8 рази. Також виявлено суттєве збільшення константи активного розслаблення.

2. У ранній період реперфузії проявляються порушення насосної функції серця (УО зменшився на 32,6 %, ХОК – на 43,3 %) та скоротливої активності міокарда – зменшення максимальної швидкості наростання тиску, в порівнянні з останньою хвилиною ішемії. Порушувалася релаксація ЛШ – кінцево-діастолічна жорсткість міокарда залишалася на високому рівні, константа активного розслаблення була подовжена. Через 24 год після фокальної ішемії-реперфузії ГМ виявлене відновлення і навіть перевищення показників систолічної функції серця.

3. У мітохондріях та гомогенаті тканин серця в умовах фокальної ішемії-реперфузії ГМ показано розвиток оксидативного стресу: активація генерації АФК, інтенсифікація ПОЛ, про що свідчить підвищення пулів ДК і МДА.

4. В умовах ішемії-реперфузії ГМ у мітохондріях та гомогенаті тканин серця щурів визначалась індукція нітрозативного стресу: активація індукцибельного *de novo* синтезу NO; підвищення пулів нітрат-аніонів.

5. Попереднє введення комбінації сполук DL-пропаргілгліцину та L-цистеїну збільшувало виживання тварин через 24 год після моделювання фокальної ішемії-реперфузії ГМ; сприяло збереженню показників насосної функції серця; попереджувало порушення діастолічної функції серця – поліпшенню процесу релаксації лівого шлуночка, зниженню кінцево-діастолічної жорсткості міокарда. В серці зменшувалися прояви окисно-нітрозативного стресу, індукованого фокальною ішемією-реперфузією ГМ, що може бути використане в клінічній практиці для профілактики і попередження наслідків ішемічно-реперфузійного пошкодження.

6. Дія екдистерону суттєво зменшувала прояви оксидативного та попереджувала індукцію нітрозативного стресів у мітохондріях серця щурів при фокальній ішемії-реперфузії ГМ.

Список опублікованих праць за темою дисертації

Статті

1. Шаріпов Р.Р., Коцюруба А.В., Коп'як Б.С., Сагач В.Ф. Індукція нітрозативного стресу в мітохондріях серця щурів за експериментальної ішемії – реперфузії головного мозку та його корекція екдистероном. // Фізіол. журн. – 2014 – Т.60, № 5. – С.3-13.

2. Коцюруба А.В., Шаріпов Р.Р., Коп'як Б.С., Сагач В.Ф. Фокальна ішемія-реперфузія головного мозку викликає зниження стійкості до кислотного гемолізу еритроцитів венозної крові, яке запобігається дією екдистерону.// Фізіол. журн. – 2014 – Т. 61, № 5. – С.3-10.

3. **Sharipov RR**, Kotsiuruba AV, Kopyak BS, Sagach VF. Induction of Oxidative Stress in Heart Mitochondria under Focal Cerebral Ischemia-Reperfusion and Protective Effect of Ecdysterone. *Inte J Physiol and Pathophysiol*. 2015; 6 (2):157-164.

4. **Sharipov RR**, Dorofeyeva NA, Sagach VF. Cardiohemodynamic Changes in Focal Cerebral Ischemia. *Inte J Physiol and Pathophysiol*. 2018; 9(4): 335-340.

5. **Шаріпов Р. Р**, Дорофеева Н. О, Сагач В. Ф. Вплив реперфузії ішемізованої ділянки головного мозку на функціональний стан серця.// *Фізіол. журн.* – 2018–Т. 64, № 2. – С.90-95.

Тези:

1. Вплив фокальної ішемії головного мозку на кардіогемодинаміку. **Р.Р. Шаріпов**, Н.О. Дорофеева, В.Ф. Сагач VII Пленум Укр. Наук. Тов.-ве. патофізіологів. та наук.-прокт. конф. за участю іноземних спеціалістів «Інтегративні механізми патологічних процесів: від експериментальних досліджень до клінічної практики» (Полтава, 2018).

2. Inhibition of cystathionine gamma-lyase can prevent cardiac dysfunction after focal cerebral ischemia NA Dorofeyeva, **RR Sharipov**, VF Sagach *EUR. J. HEART FAILURE* 21, 577-578.

3. Endothelial monocyte-activating polypeptide-II improved heart function in focal cerebral ischemia-reperfusion N Dorofeyeva, **R Sharipov**, V Sagach *EUR. J. CLIN. INVEST.* 49, 73-74.

4. Попереднє введення пропаргілгліцину та L-цистеїну попереджує порушення кардіогемодинаміки при фокальній ішемії головного мозку. Н.О. Дорофеева, **Р.Р. Шаріпов**, В.Ф. Сагач/ *Фізіол. журн.*, 2019, Т. 65, № 3 (Додаток) - с.84-85.

5. Зміни кардіогемодинаміки щурів за умов фокальної ішемії головного мозку. **Р.Р. Шаріпов**, Н.О. Дорофеева, В.Ф. Сагач / *Фізіол. журн.*, 2019, Т. 65, № 3 (Додаток) - с.85-86.

6. Зміни функціонального стану серця за умов реперфузії після фокальної ішемії головного мозку. **Р.Р. Шаріпов**, Н.О. Дорофеева, В.Ф. Сагач/ *Фізіол. журн.*, 2019, Т. 65, № 3 (Додаток) - с.86.

Патент на корисну модель:

Н.О. Дорофеева, Р.Р. Шаріпов, В.Ф. Сагач Спосіб попередження порушень функціонального стану серця при фокальній ішемії-реперфузії головного мозку // Патент № 134865 А61К45 / 00. 10.06.2019. Бюл. № 11.

АНОТАЦІЯ

Шаріпов Р.Р. Порушення кардіогемодинаміки при фокальній ішемії-реперфузії головного мозку та їх корекція – Рукопис. Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук зі спеціальності 14.03.04 – патологічна фізіологія. Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, Київ, Україна.

Дисертація присвячена вивченню порушень кардіогемодинаміки в умовах фокальної ішемії-реперфузії головного мозку, що відбувається при патогенезі

ішемічного інсульту, як цереброкардіальний синдром. В роботі моделювали фокальну церебральну ішемію-реперфузію за допомогою 60-хвилинної оклюзії середньої мозкової артерії у щурів. Були виявлені порушення систолічної та діастолічної функції серця як під час ішемії, так і під час реперфузії. У тварин під час ішемії знижувалися показники насосної та скоротливої функції лівого шлуночка, порушувалися процеси релаксації міокарда. Подібні зміни спостерігалися і під час реперфузії, особливо в ранній період – до 30 хв. Через 24 год виявлено часткове відновлення показників та навіть зростання УО та ХО.

Були запропоновані шляхи корекції. Введення тваринам комбінації сполук DL-пропаргілгліцину та L-цистеїну збільшувало виживання тварин через 24 год після фокальної ішемії-реперфузії ГМ; сприяло збереженню показників насосної функції серця; попереджувало порушення діастолічної функції серця, поліпшувалися процеси релаксації лівого шлуночка. Після попереднього введення вище вказаних сполук у серці зменшувалися прояви окисно-нітрозативного стресу, індукованого фокальною церебральною ішемією з подальшою реперфузією ГМ. У тварин, які отримували екдистерон протягом 18 діб до моделювання фокальної ішемії-реперфузії ГМ, прояви оксидативного та нітрозативного стресів у мітохондріях серця значно зменшувалися. Отримані результати можуть бути використані для попередження та корекції порушень кардіогемодинаміки, які виникають при ішемічному інсульті у пацієнтів та реперфузійному пошкодженні ГМ, як ускладнення тромболізу – одного з сучасних методів лікування цієї патології.

Ключові слова: цереброкардіальний синдром, фокальна ішемія-реперфузія, кардіогемодинаміка, оксидативний та нітрозативний стрес, пропаргілгліцин, L-цистеїн, екдистерон.

АННОТАЦІЯ

Шарипов Р.Р. Нарушение кардиогемодинамики при фокальной ишемии-реперфузии головного мозга и их коррекция - Рукопись. Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.04 - патологическая физиология. Институт физиологии им. А.А. Богомольца НАН Украины, Киев, Украина.

Диссертация посвящена изучению нарушений кардиогемодинамики в условиях фокальной ишемии-реперфузии головного мозга, которая происходит в патогенезе ишемического инсульта, как цереброкардиальный синдром. В работе моделировали фокальную церебральную ишемию-реперфузию с помощью 60-минутной окклюзии средней мозговой артерии у крыс. Были выявлены нарушения систолической и диастолической функции сердца, как при ишемии, так и во время реперфузии. У животных при ишемии снижались показатели насосной и сократительной функции левого желудочка, нарушались процессы релаксации миокарда. Такие же нарушения наблюдались и во время реперфузии, особенно в ранний период - до 30 мин. Через 24 ч выявлено частичное восстановление показателей и даже рост УО и МОК.

Были предложены пути коррекции. Введение животным комбинации соединений DL-пропаргилглицину и L-цистеина увеличивало выживаемость животных через 24 ч после фокальной ишемии-реперфузии ГМ; способствовало сохранению показателей насосной функции сердца; предупреждало нарушения диастолической функции сердца, улучшались процессы релаксации левого желудочка. После предварительного введения выше указанной комбинации веществ в сердце уменьшались проявления окислительно-нитрозативного стресса, индуцированного фокальной церебральной ишемией с последующей реперфузией головного мозга. У животных, получавших экдистерон в течение 18 суток перед моделированием фокальной ишемии-реперфузии ГМ, проявления оксидативного и нитрозативного стрессов в митохондриях сердца значительно снижались. Полученные результаты могут быть использованы для предупреждения и коррекции нарушений кардиогемодинамики, которые возникают при ишемическом инсульте у пациентов и реперфузионного повреждения головного мозга, как осложнения тромболизиса - одного из современных методов лечения этой патологии.

Ключевые слова: цереброкардиальный синдром, фокальная ишемия-реперфузия, кардиогемодинамика, оксидативный и нитрозативный стресс, пропаргилглицин, L-цистеин, экдистерон.

ANNOTATION

Sharipov R.R. Alterations of cardiohemodynamics under focal cerebral ischemia-reperfusion and their correction - Manuscript. Dissertation for a Candidate of Medical Sciences Degree in Specialty 14.03.04 – Pathological. Bogomoletz Institute of Physiology, National Academy of Sciences, Kyiv, Ukraine

The dissertation is devoted to the study of disorders of cardiohemodynamics under conditions of focal cerebral ischemia and reperfusion occurred during the pathogenesis of ischemic stroke, such as cerebrocardial syndrome. In the dissertation, focal cerebral ischemia-reperfusion was simulated using a 60-minute occlusion of the middle cerebral artery in rats. Disturbances of systolic and diastolic function of the heart were revealed during both ischemia and reperfusion. In animals during ischemia, the indicators of pumping and contractile function of the left ventricle decreased, the processes of relaxation of the myocardium were disturbed. Similar disturbances were observed during reperfusion, especially in the early period - up to 30 min. After 24 hours, a partial recovery of indicators and even an increase in stroke volume and minute blood volume (cardiac output) were detected.

The ways of correction of cardiac function were proposed. In vivo combined administration of DL-propargylglycine and L-cysteine resulted to an increase in animal survival 24 hours after focal cerebral ischemia-reperfusion, promoted preservation of indicators of pumping function of the heart, prevented diastolic dysfunction and improved the processes of relaxation of the left ventricle. Following administration of the above compounds, the manifestations of oxidative-nitrosative stress in the heart triggered by focal cerebral ischemia with subsequent reperfusion were decreased. In animals treated with ecdysterone for 18 days prior to focal cerebral ischemia-reperfusion, the manifestations of oxidative and nitrosative stress in the heart mitochondria were

significantly reduced. The results obtained can be used to prevent and correct the cardiohemodynamic disorders that occur in patients during ischemic stroke and reperfusion following cerebral ischemia as a complication of thrombolysis, one of the current methods of treatment of this pathology.

Key words: cerebrocardial syndrome, focal ischemia-reperfusion, cardiohemodynamics, oxidative and nitrosative stress, propargylglycine, L-cysteine, ecdysterone.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АФК – активні форми кисню
 АФА – активні форми азоту
 ВМНТ – високомолекулярні нітрозотіоли
 ГМ – головний мозок
 ГПМК – гостре порушення мозкового кровообігу
 ДК – дієнові кон'югати
 ЗСА – загальна сонна артерія
 ЗоСА – зовнішня сонна артерія
 ЛШ – лівий шлуночок
 КДО – кінцево-діастолічний об'єм
 КДТ – кінцево-діастолічний тиск
 КСО – кінцево-систолічний об'єм
 КСТ – кінцево-систолічний тиск
 ПОЛ – перекисне окиснення ліпідів
 СМА – середня мозкова артерія
 УО – ударний об'єм
 ФВ – фракція викиду
 ХОК – хвилинний об'єм крові
 ЧСС – частота серцевих скорочень
 ЦКС – цереброкардіальний синдром
 eNOS – ендотеліальна синтаза оксиду азоту
 iNOS – індуцибельна синтаза оксиду азоту
 LTC₄ – лейкотрієн C₄
 МСАО – middle cerebral artery occlusion
 NO – оксид азоту
 NO₃⁻ – нітрат-аніон
 O₂⁻ – супероксидний радикал
 OH – гідроксильний радикал
 ONOO⁻ – пероксинітрит
 TxB₂ – тромбоксан B₂

