

DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2023.132.73>**ОЦЕНКА ОСОБЕННОСТЕЙ ГЕМОДИНАМИКИ НА ФОНЕ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ИШЕМИИ У КРЫС В ЭКСПЕРИМЕНТЕ**

Научная статья

Вечканова Н.А.¹, Коробков Д.М.^{2*}, Маслов Н.М.³, Ерина М.С.⁴, Гурская О.А.⁵, Айтмухамбетов Э.Р.⁶, Фоменкова Е.А.⁷, Чаров Д.А.⁸, Жоголев Г.С.⁹, Плешаков М.А.¹⁰, Тихомиров М.Ю.¹¹, Янина Ю.С.¹², Матвеева Д.В.¹³² ORCID : 0000-0001-8948-0052;^{1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13} Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им.Н.П.Огарева, Саранск, Российская Федерация

* Корреспондирующий автор (doctordmk[at]mail.ru)

Аннотация

Цель исследования – изучить особенности гемодинамики на фоне церебральной ишемии у крыс в эксперименте. Нами установлено, что частота сердечных сокращений увеличилась после окклюзии средней мозговой артерии, статистически значимое повышение зафиксировано спустя 10 минут с момента окклюзии, и составило $380,3 \pm 19,1$ ударов в минуту, что на 17,8% выше в сравнении с группой №1, $p < 0,05$. Можно сделать следующее заключение, что уровень PCO_2 у животных не оказывает существенного влияния на артериальное давление или частоту сердечных сокращений. Окклюзия средней мозговой артерии у крыс вызывает повышение среднего артериального давления, которое сохраняется не менее 90 минут после окклюзии. Однако спустя 24 часа после окклюзии средней мозговой артерии среднее артериальное давление и частота сердечных сокращений вернулись к контрольным значениям.

Ключевые слова: инсульт, ишемия, гемодинамика, окклюзия средней мозговой артерии.**AN EVALUATION OF HEMODYNAMICS PERIOD IN RATS WITH CEREBRAL ISCHAEMIA IN AN EXPERIMENT**

Research article

Vechkanova N.A.¹, Korobkov D.M.^{2*}, Maslov N.M.³, Erina M.S.⁴, Gurskaya O.A.⁵, Aitmukhambetov E.R.⁶, Fomenkova Y.A.⁷, Charov D.A.⁸, Zhogolev G.S.⁹, Pleshakov M.A.¹⁰, Tikhomirov M.Y.¹¹, Yanina Y.S.¹², Matveeva D.V.¹³² ORCID : 0000-0001-8948-0052;^{1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13} National Research Mordovia State University, Saransk, Russian Federation

* Corresponding author (doctordmk[at]mail.ru)

Abstract

The aim of the study is to examine the specifics of haemodynamics against the background of cerebral ischaemia in rats in an experiment. We found that heart rate increased after middle cerebral artery occlusion, a statistically significant increase was detected 10 min after occlusion, and made 380.3 ± 19.1 beats per minute, which is 17.8% higher in comparison with group 1, $p < 0.05$. It can be concluded that the PCO_2 level in animals has no significant effect on blood pressure or heart rate. Middle cerebral artery occlusion in rats causes an increase in mean arterial pressure, which persists for at least 90 minutes after occlusion. However, 24 hours after middle cerebral artery occlusion, mean arterial pressure and heart rate returned to control values.

Keywords: stroke, ischaemia, haemodynamics, middle cerebral artery occlusion.**Введение**

Церебральные сосудистые катастрофы на сегодняшний день, пожалуй, являются наиболее значимыми медико-социальными проблемами в нашей стране. Достоверно известно, что инсульт может инициировать дисфункцию вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы [1], [2], что, бесспорно, может привести к внезапной смерти [3], [4]. Достоверно известно, что при инсульте уровни норадреналина, адреналина и дофамина в плазме повышены, что в свою очередь говорит о предполагаемой симпатической гиперактивности. Каскад изменений, которые возникают при инсульте у людей, зеркально проявляются и на животных моделях, примером служит, экспериментальная модель с окклюзией средней мозговой артерии (СМА) у крыс, ввиду схожести сосудистой системы и метаболизма, сопровождающаяся повышением уровня катехоламинов в плазме и сердечными аритмиями. В литературе встречается информация, о том, что при окклюзии СМА, происходит влияние на инициацию активности барорефлекса, что ведет к дисфункции барорефлекторного механизма, возникает симпатико-парасимпатический дисбаланс, который сопровождается нестабильностью гемодинамики, что сопряжено с крайне неблагоприятным сердечно-сосудистым прогнозом [10]. Учитывая, тот факт, что на сегодняшний день нет единой точки зрения в отношении данного вопроса, а в литературе встречаются диаметрально противоположные данные, это и побудило нас провести данное исследование.

Методы и принципы исследования

Эксперимент проводился на 30 животных (нелинейные белые крысы – самцы – массой 220-335 г., возраст 12 недель). Все манипуляции с животными проводились в соответствии с Руководством по содержанию и использованию лабораторных животных [5]. Животным выполнено анестезиологическое пособие (наркоз), включающее

интраперитонеальное введение (и/п) препаратов: «Ксилазин» (из расчета 0,5 мл/кг массы тела) и «Золетил 100» (из расчета 8мг/кг массы тела) [6]. Модулем UMV-03 выполнялась респираторная поддержка. На аппаратном комплексе «БИОРАС» с использованием модуля МР 130 с датчиками в соответствии со стандартными методиками производился мониторинг ЭЭГ (электроды располагались симметрично в обоих полушариях относительно брегмы по 1 электроду в каждой области: фронтальные, теменные, затылочные); парциального давления кислорода (PO₂), углекислого газа (PCO₂) (электрод располагался в сонной артерии на стороне эксперимента) и среднего артериального давления (САД) (датчик-манжетка был установлен на хвосте животных), частоты сердечных сокращений (ЧСС) (игольчатые электроды были расположены: правая верхняя конечность – красный; левая верхняя конечность – желтый; левая нижняя конечность – зеленый; правая нижняя конечность – черный) [6], [7]. Животные были разделены на 2 группы: 1-ая группа (n=15) – ложнооперированные животные, оперативное пособие заключалось в обеспечении доступа к СМА, при этом окклюзия СМА не производилась. 2-ая группа (n=15) – инсульт (окклюзия СМА); животным выполнялась 45-минутная окклюзия СМА по методике J. Koizumi (1986) [8], [9], с последующей реперфузией. Для статистической обработки был применен t-критерия Стьюдента. Результаты представлены следующим образом, M ± m (M – среднее, m – ошибка среднего). Данные принимались за статистически значимые при p<0,05, данные имели нормальное распределение.

Основные результаты

Во время окклюзии СМА и до периода реперфузии у животных в группе №2 появлялась изоэлектрическая ЭЭГ на стороне поражения (патологические ЭЭГ-паттерны не зарегистрированы), и оставалась изоэлектрической на протяжении всего периода окклюзии. Снижение суммарной амплитуды и полное угасание потенциалов регистрировалось в группе животных №2 на 16,4±2,65 секунде с момента окклюзии СМА. В период реперфузии, отмечено возобновление биоэлектрической активности, и суммарное повышение амплитуды потенциалов. В группе №1 подобных особенностей не зафиксировано, биоэлектрическая активность оставалась стабильной на протяжении всего эксперимента.

PCO₂ увеличилось через 60 минут в группе №2, и составило 37,11±2,45 мм рт.ст., что статистически значимо выше на 13,41 % по отношению к группе контроля, (p<0,05) (см. табл. 1). PO₂ был выше у животных с окклюзией СМА, так уровень PO₂ у животных в группе №2 через 60 минут с момента окклюзии был статистически значимо выше на 7,69 % в сравнении с группой контроля (p<0,05), и составил 229±23,05 мм рт.ст. Аналогичная тенденция отмечалась и спустя 24 часа с момента начала эксперимента, у животных в группе №2 PO₂ был статистически значимо выше на 46,2% в сравнении с группой контроля, (p<0,05).

Таблица 1 - Показатели PO₂, PCO₂

DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2023.132.73.1>

Показатель	Временной период	Группа 1. Ложнооперированные животные (контроль) (n=15)	Группа 2. Окклюзия СМА (n=15)
PO ₂ (мм рт.ст.)	до эксперимента	192,32±26,89	229,43 ±28,21
	спустя 60 минут	211,4±33,54	229±23,05*
	через 24 часа	192,43 ±28,12	281,3 ±22,32*
PCO ₂ (мм рт.ст.)	до эксперимента	32,83 ±1,01	36,32±2,31
	спустя 60 минут	32,81±1,02	37,11±2,45*
	через 24 часа	34,3±0,04	34,51±2,17

Примечание: * – различия статистически значимы по отношению к группе 1 (контроль) (p < 0,05)

В группе животных №2 окклюзия СМА вызвала повышение САД, хотя контрольные показатели среднего артериального давления до эксперимента не имели статистически значимых различий. Через 10 минут с момента окклюзии СМА в группе №2 САД было статистически значимо выше на 20%, в сравнении с группой №1 и составило 127,43±5,3 мм рт.ст., p<0,05 (см. табл. 2). Аналогичная закономерность была отмечена у животных в группе №2 спустя 60 и 90 минут, САД было статистически значимо выше на 13,3% и 15% соответственно, p<0,05. Стоит отметить, что через 24 часа после эксперимента в группах 1 и 2 САД составило 116,3±6,6 мм рт.ст. и 111,2 ±8,3 мм рт.ст., соответственно, статистически значимые различия отсутствовали. У одной крысы в группе животных №2 в период реперфузии отмечено прогрессирующее снижение артериального давления. Несмотря на проводимую респираторную поддержку, эта крыса умерла через 90 минут с момента окклюзии СМА.

Таблица 2 - Показатели среднего артериального давления и частоты сердечных сокращений

DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2023.132.73.2>

Временной период	Группа 1. Ложнооперированные	Группа 2. Окклюзия СМА (n=15)
------------------	---------------------------------	----------------------------------

	животные (контроль) (n=15)	
Среднее артериальное давление (мм рт. ст.)		
до эксперимента	114,12±2,5	112,34±2,24
спустя 10 минут	106,32±5,3	127,43±5,3*
спустя 30 минут	107,23±2,4	117,2±5,1
спустя 60 минут	111,43±4,1	126,3±4*
спустя 90 минут	109,6 ±6,4	126±3,8*
спустя 24 часа	116,3±6,6	111,2 ±8,3
Частота сердечных сокращений (ЧСС), (уд. в мин)		
до эксперимента	352,4±17,1	342,4 ±6,1
спустя 10 минут	331,34 ±10,2	380,3±19,1*
спустя 30 минут	335,4 ±14,5	398,3 ±30,2
спустя 60 минут	347,35 ±21,1	402,7±21,3
спустя 90 минут	353,6 ±29,3	413,23±25,43
спустя 24 часа	334,7 ±39,2	358,7±12,5

Примечание: * – различия статистически значимы по отношению к группе 1 (контроль) ($p < 0,05$)

ЧСС в группе №2 увеличилось после окклюзии СМА, статистически значимое повышение ЧСС зафиксировано в этой группе спустя 10 минут с момента окклюзии, и составило $380,3 \pm 19,1$ ударов в минуту, что на 17,8% выше в сравнении с группой №1, $p < 0,05$. Как правило, ЧСС в группе №2 было выше спустя 30, 60, 90 минут от начала эксперимента, но статистически значимые различия не выявлены.

Обсуждение

По результатам данного исследования, можно предположить, что уровень PCO_2 у животных не оказывает существенного влияния на САД или ЧСС. Результаты этого исследования показывают, что окклюзия СМА у крыс вызывает повышение САД, которое сохраняется не менее 90 минут после окклюзии. Кроме того, частота сердечных сокращений увеличилась сразу после окклюзии СМА. Однако спустя 24 часа после окклюзии СМА САД и ЧСС вернулись к контрольным значениям. Zhao L.Q. et al. (2022), показали, что артериальное давление повышается у крыс с окклюзией СМА, и остается стабильно высоким на протяжении 9-10 дней с момента реперфузии [1], [9]. Нами установлено, что после окклюзии СМА повышается артериальное давление, однако через 24 часа после окклюзии СМА САД возвращается к контрольным уровням. Полученные нами данные о влиянии окклюзии СМА у крыс на ЧСС, также не противоречат данным, полученными другими исследователями [1], [3]. В нашем исследовании у животных в группе №2 (окклюзия СМА), отмечена тенденция к повышению ЧСС в течение 30 минут, хотя эти различия не были статистически значимыми по отношению к группе контроля. Спустя 90 минут с момента окклюзии СМА отмечается стойкое увеличение ЧСС, именно в этот период отмечается наиболее высокие показатели ЧСС. Спустя 24 часа с момента окклюзии СМА ЧСС, восстановилась и достигла уровня ЧСС до эксперимента, данный вывод сопоставим с долгосрочным исследованием (10 дней) на крысах, которое показывает, что ЧСС одинакова у животных с окклюзией СМА, и у ложнопериоперированных животных [1], [2], [10].

Заключение

Нами установлено, что при окклюзии СМА у крыс увеличивается САД и ЧСС, однако в течение 24 часов САД и ЧСС вернулись к контрольным уровням. Доказанный факт, что после инсульта сохраняется вегетативный дисбаланс, который может иметь серьезные последствия для сердечно-сосудистой системы и привести к внезапной сердечной смерти, что говорит об актуальности данной работы и необходимости проведения дальнейших исследований.

Выводы:

1. Уровень PCO_2 у животных не оказывает существенного влияния на САД и ЧСС.
2. Окклюзия СМА у крыс вызывает повышение САД, которое сохраняется не менее 90 минут после окклюзии. Кроме того, частота сердечных сокращений увеличивается сразу после окклюзии СМА, однако спустя 24 часа после окклюзии СМА САД и ЧСС возвращаются к нормальному уровню.
3. Можно предположить, что окклюзия СМА ведет к кардиовегетативному дисбалансу, что в свою очередь инициирует десинхронизацию симпатико-парасимпатических влияний, с преобладанием симпатической гиперактивности.

Конфликт интересов

Не указан.

Рецензия

Все статьи проходят рецензирование. Но рецензент или автор статьи предпочли не публиковать рецензию к этой статье в открытом доступе. Рецензия может быть предоставлена компетентным органам по запросу.

Conflict of Interest

None declared.

Review

All articles are peer-reviewed. But the reviewer or the author of the article chose not to publish a review of this article in the public domain. The review can be provided to the competent authorities upon request.

Список литературы / References

1. Zhao L.Q. Neuroprotection of Oral Edoxaban on Middle Cerebral Artery Occlusion in Rats. / L.Q. Zhao, A. Parikh, Y.X. Xiong // *Neurotoxicity Research*; — Issue 4. — New York: Neurotoxicity Research, 2022. — p. 995-1006.
2. Altintas O. Neuroprotective Effects of Chronic Fenofibrate Treatment via Modulating the Immunoreactivity of Cleaved Caspase-3 in Stroke Induced by Transient Middle Cerebral Artery Occlusion Rat Model. / O. Altintas, M.O. Altintas, M.S. Aydin // *Turkish Neurosurgery*. — 2017. — 27. — p. 522-529.
3. Morris G.P. Comparative Study of Variables Influencing Ischemic Injury in the Longa and Koizumi Methods of Intraluminal Filament Middle Cerebral Artery Occlusion in Mice. / G.P. Morris, A.L. Wright, R.P. Tan et al. // *PLOS One*. — 2016. — 12. — p. 148-148.
4. Santikova L.V. Early and Long-Term Outcomes of Ischemic Stroke in Patients with Stroke-Associated Pneumonia.. / L.V. Santikova, D.T. Chipova, A.Ch. Zhemukhov // *Effective Pharmacotherapy*. — 2021. — 17. — p. 6-9.
5. Appendix A to the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and other Scientific Purposes (ETS No. 123): Guidelines for accommodation and care of animals (Article 5 of the Convention) // Council of Europe. — 2006. — URL: <https://www.coe.int/en/web/conventions/full-list?module=treaty-detail&treaty-num=123>. (accessed: 17.04.23)
6. Inchina V.I. Study of the Severity of Neurological Deficit in Rats with Cerebral Pathology of Traumatic Genesis and Concomitant Hypoxia in the Acute Period. / V.I. Inchina, D.M. Korobkov, A.O. Petrunin // *Modern Problems of Science and Education*. — 2020. — 3. — p. 1-8.
7. Reference Manual for AcqKnowledge® 4.4 Software & MP150/MP36R, BioHarness, B-Alert Mobita or Stellar Hardware/Firmware on Windows® 10, 8, 7 or Vista, or Mac OS® X 10.5-10.9 // BIOPAC Systems, Inc. — 2010. — URL: https://www.biopac.com/wp-content/uploads/BSL-PRO-3_7-Manual.pdf. (accessed: 17.04.23)
8. Koizumi J. Experimental Studies of Ischemic Brainedema. I: a New Experimental Model of Cerebral Embolism in Rats in Which Recirculation Can Be Introduced in the Ischemic Area. / J. Koizumi // *Journal of Stroke*. — 1986. — 8. — p. 1-8.
9. Daineko A.S. Methods for Assessing Neurological Deficit in Rats after 30-Minute Focal Cerebral Ischemia in the Early and Late Stages of the Postischemic Period. / A.S. Daineko, A.A. Shmonin, A.V. Shumeeva // *Regional Circulation and Microcirculation*. — 2014. — 13. — p. 68-78.
10. Rabinovitch A. The Baroreflex Mechanism Revisited / A. Rabinovitch, M. Friedman, D. Braunstein et al. // *Bull Math Biol*. — 2015. — 77(8). — p. 1521-38.

Список литературы на английском языке / References in English

1. Zhao L.Q. Neuroprotection of Oral Edoxaban on Middle Cerebral Artery Occlusion in Rats. / L.Q. Zhao, A. Parikh, Y.X. Xiong // *Neurotoxicity Research*; — Issue 4. — New York: Neurotoxicity Research, 2022. — p. 995-1006.
2. Altintas O. Neuroprotective Effects of Chronic Fenofibrate Treatment via Modulating the Immunoreactivity of Cleaved Caspase-3 in Stroke Induced by Transient Middle Cerebral Artery Occlusion Rat Model. / O. Altintas, M.O. Altintas, M.S. Aydin // *Turkish Neurosurgery*. — 2017. — 27. — p. 522-529.
3. Morris G.P. Comparative Study of Variables Influencing Ischemic Injury in the Longa and Koizumi Methods of Intraluminal Filament Middle Cerebral Artery Occlusion in Mice. / G.P. Morris, A.L. Wright, R.P. Tan et al. // *PLOS One*. — 2016. — 12. — p. 148-148.
4. Santikova L.V. Early and Long-Term Outcomes of Ischemic Stroke in Patients with Stroke-Associated Pneumonia.. / L.V. Santikova, D.T. Chipova, A.Ch. Zhemukhov // *Effective Pharmacotherapy*. — 2021. — 17. — p. 6-9.
5. Appendix A to the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and other Scientific Purposes (ETS No. 123): Guidelines for accommodation and care of animals (Article 5 of the Convention) // Council of Europe. — 2006. — URL: <https://www.coe.int/en/web/conventions/full-list?module=treaty-detail&treaty-num=123>. (accessed: 17.04.23)
6. Inchina V.I. Study of the Severity of Neurological Deficit in Rats with Cerebral Pathology of Traumatic Genesis and Concomitant Hypoxia in the Acute Period. / V.I. Inchina, D.M. Korobkov, A.O. Petrunin // *Modern Problems of Science and Education*. — 2020. — 3. — p. 1-8.
7. Reference Manual for AcqKnowledge® 4.4 Software & MP150/MP36R, BioHarness, B-Alert Mobita or Stellar Hardware/Firmware on Windows® 10, 8, 7 or Vista, or Mac OS® X 10.5-10.9 // BIOPAC Systems, Inc. — 2010. — URL: https://www.biopac.com/wp-content/uploads/BSL-PRO-3_7-Manual.pdf. (accessed: 17.04.23)
8. Koizumi J. Experimental Studies of Ischemic Brainedema. I: a New Experimental Model of Cerebral Embolism in Rats in Which Recirculation Can Be Introduced in the Ischemic Area. / J. Koizumi // *Journal of Stroke*. — 1986. — 8. — p. 1-8.
9. Daineko A.S. Methods for Assessing Neurological Deficit in Rats after 30-Minute Focal Cerebral Ischemia in the Early and Late Stages of the Postischemic Period. / A.S. Daineko, A.A. Shmonin, A.V. Shumeeva // *Regional Circulation and Microcirculation*. — 2014. — 13. — p. 68-78.
10. Rabinovitch A. The Baroreflex Mechanism Revisited / A. Rabinovitch, M. Friedman, D. Braunstein et al. // *Bull Math Biol*. — 2015. — 77(8). — p. 1521-38.