

- "Влияние факторов окружающей среды на здоровье человека" - Ереван, 1980. - Вып. XIX, кн. III. - С. 39-47.
- Артемьева Е.А. Влияние различных уровней антропогенной нагрузки на течение первой половины беременности и развитие плода: автореф. дисс. канд. мед. наук / Е.А. Артемьева. - Оренбург. - 2005. - 20 с.
- Методика морфофизиологических исследований в антропологии. - М.: Московский университет. - 1981.
- Современные проблемы ведения и совершенствования социально-гигиенического мониторинга / [Онищенко Г. Г., Шестопалов Н. В., Самошкин В. П., Лидэ Н. Я.] // Гигиена и санитария. - 2004. - № 5. - С. 3-4.
- Щедрина А.Г. Педология - наука о детстве как фундаментальная основа валеологии и педагогики / А.Г. Щедрина. - Лекция для специалистов, работающих с детьми. - Новосибирск. - 1996. - 43 с.
- Growth and nutritional status of Bedouin infants in the Negev Desert, Israel: evidence for marked stunting in the presence of only mild malnutrition / Dagan R., Sofer S., Klish W.J. [et al.] // Am. J. Clin. Nutr. - 1983. - Vol. 38 (5). - P. 747-56.

**Юлдашова О.М., Алексина Л.А.**

#### ЕТНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ФІЗИЧНОГО РОЗВИТКУ НОВОНАРОДЖЕНИХ КИРГИЗСТАНУ

**Резюме.** Проведене дослідження показало, що етнічні особливості були характерні більшою мірою для маси тіла новонароджених. Що стосується ділнотних розмірів тіла новонароджених, то етнічні особливості були виявлені тільки в соціально-сприятливому районі (м. Ош), у забруднених ж пестицидами агротехнічних районах, етнічних відмінностей по довжині тіла не спостерігалось.

**Ключові слова:** новонароджені, маса тіла, довжина тіла, висота над рівнем моря.

**Yuldashova O.M., Alexina L.A.**

#### ETHNIC SPECIFICS OF BODILY DEVELOPMENT OF NEWBORN IN KYRGYZSTAN

**Summary.** The performed investigation showed that ethnic peculiarities were mainly characteristic for the body mass of newborns. Concerning the body length parameters of newborns, the ethnic specifics were only revealed in the socially well-being region (Osh city), whereas in the pesticide polluted agricultural regions no ethnic differences in body length were noted.

**Key words:** newborns, body mass, body length, height above sea level.

Стаття надійшла до редакції 5.03.2013 р.

Алексина Людмила Арсентьевна - д.м.н., профессор, зав. кафедрой анатомии человека им. проф. М.Г. Привеса Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова; expertanat@gmail.com.

Юлдашова Олияхон Мамасидиковна - к.б.н., доцент, соискатель-докторант кафедры анатомии человека им. проф. М.Г. Привеса Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова.

© Браверман Б.Л.

УДК: 616.831 - 005.1:547.756

**Браверман Б.Л.**

Вінницька обласна психоневрологічна лікарня ім. ак. О.І. Юценка (вул. Пирогова 109, м. Вінниця, Україна)

## ОЦІНКА ВЕЛИЧИНИ ПРОТИШЕМІЧНИХ ТА МНЕМОТРОПНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ПОХІДНОГО 3,2'-СПІРО-ПІРРОЛО-2-ОКСІНДОЛУ (СПОЛУКА R-86) ПРИ МОДЕЛЬНОМУ ГЕМОРАГІЧНОМУ ІНСУЛЬТІ

**Резюме.** У дослідях на щурах із внутрішньомозковим крововиливом середнього ступеня тяжкості, який моделювали шляхом ін'єкції у внутрішню капсулу головного мозку автокрові (20 мкл/100 г) встановлено що введення похідного 3,2'-спіро-пірроло-2-оксіндолу (сполука R-86) у дозі 10 мг/кг внутрішньошлунково в лікувальному режимі (через 1 годину після відтворення інсульту та далі через кожні 24 год. упродовж 21 доби) ефективніше за внутрішньоочеревинне введення цити-коліну (250 мг/кг), актовегіну (16 мг/кг) та пірацетаму (400 мг/кг) зменшує летальність та неврологічний дефіцит у гострому та відновлювальному періодах інсульту, а також покращує мнестичні функції. Завеличиною своєї церебропротекторних властивостей сполука R-86 співставлялась з мексидолом (100 мг/кг внутрішньоочеревинно). Отримані дані експериментально обґрунтовують доцільність подальшого дослідження механізмів цитопротекторної дії похідного 3,2'-спіро-пірроло-2-оксіндолу в умовах геморагічного інсульту, що може стати підґрунтям для створення на основі цієї речовини вітчизняного церебропротекторного засобу.

**Ключові слова:** похідні 3,2'-спіро-пірроло-2-оксіндолу, геморагічний інсульт, церебропротекція.

### Вступ

Однією з актуальних проблем медицини є цереброваскулярні захворювання, смертність від яких посідає друге місце в структурі загальної смертності населення України. Розвиток сучасної концепції потенційної зворотності наслідків гострої церебральної ішемії обґрунтовує необхідність інтенсивної церебропротективної терапії вже на ранніх етапах розвитку церебральної ішемії [Китаева та ін., 2009; Зозуля та ін., 2011;

Шведський та ін., 2011]. Однак, ефективність багатьох цитопротекторів в умовах ГПМК за геморагічним типом, є сумнівною та недостатньою [ESO, 2008; Никон, Савицкая, 2012]. Застосування значної кількості препаратів (поліпрагмазія) призводить до підвищення ризику їх небажаної взаємодії та зростання кількості побічних ефектів. Природною альтернативою поліпрагмазії є створення та використання лікарських засобів

із політропними фармакологічними ефектами, які гармонійно зіставляються з патогенезом церебральної ішемії [Трошин, Бровков, 2010]. Оптимальним вирішенням проблеми поліпрагмації у даному випадку, на нашу думку, є створення препарату, який би поєднував у собі низку фармакологічних ефектів, кожен з яких доповнював би один одного. Саме тому актуальним завданням сучасної фармакологічної неврології є пошук біологічно активних речовин із цитопротекторною дією на ішемізований головний мозок в умовах геморагічного інсульту (ГІ).

У цьому аспекті нашу увагу привернули похідні 3,2'-спіро-пірроло-2-оксіндолу, котрі за структурою молекули є біоізостерними рослинним алкалоїдам 3,3'-спіро-піролідін-2-оксіндольного ряду та мають високий потенціал фармакологічної активності. Крім того, раніше серед деяких нових речовин ряду спіро-пірано-2-оксіндолу, які були синтезовані під керівництвом к. фарм. н., старшого наукового співробітника Інституту проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України - Редькіна Р.Г., нами вже було знайдено сполуки з вираженими антигіпоксантичними властивостями. Зокрема, превентивне введення шурам одного із оригінальних похідних 3,2'-спіро-пірроло-2-оксіндолу сполуки R-86, сприяло вірогідному збільшенню стійкості тварин на моделі гострої нормобаричної гіпоксичної гіпоксії з гіперкапнією, що свідчить про наявність у цієї речовини антигіпоксичної активності [Багаурі та ін., 2013]. Зважаючи на цей факт, а також на те, що гіпоксія є одним із провідних механізмів ушкодження головного мозку у хворих із ГПМК є всі підстави сподіватись на можливу ефективність сполуки R-86 в умовах моделі церебральної ішемії.

*Мета* даної роботи - оцінити церебропротекторні властивості похідного 3,2'-спіро-пірроло-2-оксіндолу (сполука R-86) у за динамікою летальності, неврологічних змін та мнестичних функцій у різні періоди внутрішньомозкового крововиливу (ВМК).

### Матеріали та методи

Нейропротективну дію похідного 3,2'-спіро-пірроло-2-оксіндолу (сполука R-86) вивчали на моделі ВМК середнього ступеня тяжкості, який моделювали під прополовим наркозом (60 мг/кг внутрішньоочеревинно (в/о) шляхом введення у внутрішню капсулу головного мозку (стереотаксичні координати проєкції: Н=7,0 мм, L=3,0 мм, А=1,5 мм від брегми) автокрові (20 мкл/100 г) [Ярош та ін., 2005]. Обрана модель дозволяє відтворити клінічну картину ішемічного інсульту і є адекватною для клінічного вивчення потенційних нейропротекторних речовин.

В якості препаратів порівняння використовували такі препарати: мексидол ("Мексидол", НВК Фармасофт, Росія), 100 мг/кг; цитиколін ("Сомазіна" Ferrer Snternational, S.A., Іспанія), 250 мг/кг; актовегін ("Актовегін", Nyscomed, Австрія), 16 мг/кг пірацетам ("Піраце-

там" Дарниця, Україна), 400 мг/кг. Згідно останніх клінічних настанов стосовно лікування хворих з ГПМК, схвалених Міністерством охорони здоров'я України (наказ № 602 від 03.08.2012), всі ці препарати дозволено включати до схем інтенсивної терапії хворих з ГПМК у якості нейропротекторів. Їх застосовували в рекомендованих для доклінічних досліджень дозах [Чекман і др., 2010; Ходаківський та ін., 2010]. Експериментальну терапію гострої церебральної ішемії сполукою R-86 та препаратами порівняння розпочинали через 1 год. після ВМК один раз на день упродовж 21 доби. Похідне 3,2'-спіро-пірроло-2-оксіндолу досліджували в умовно-ефективній дозі 10 мг/кг внутрішньошлунково (в/ш) - доза, яка за результатами наших попередніх досліджень забезпечує максимальну антигіпоксичну активність сполуки R-86. Референс-препарати вводили внутрішньоочеревинно (в/о). Шурам групи контрольної патології вводили автокрові та в якості терапії вводили 0,9% розчин NaCl із розрахунку 2 мл/кг в/о.

Псевдооперованих щурів піддавали всім втручанням (наркоз, трепанація черепа) за виключенням введення автокрові, що нівелювало вплив травматичних умов експерименту.

Неврологічний дефіцит у тварин із ГПМК відповідно у гострому (4-та доба) та відновлювальному (21 доба) періодах визначали за шкалою stroke-index С.Р. McGrow [McGrow, 1977]. Тяжкість стану визначали засумою відповідних балів: до 3 балів - легкий ступінь, від 3 до 7 балів - середній ступінь, вище 7 балів - тяжкий ступінь. Відмічали парези, паралічі кінцівок, тремор, манежні рухи, птоз, положення на боці, здатність щурів утримуватися на стрижні діаметром 15 см, що обертався зі швидкістю 3 об/хв. Тварин тестували щоденно, виставляючи суму балів:

- однобічний напівптоз - 0,5 бала;
- однобічний птоз - 1 бал;
- тремор - 0,5 бала;
- манежні рухи - 0,5 бала;
- парези кінцівок (за кожну кінцівку) - 1 бал;
- параліч кінцівок (за кожну кінцівку) - 2 бали;
- бокове положення - 3 бали;
- нездатність утриматись на обертовому стрижні протягом 4 хв. - 3 бали.

Оцінку здатності тварин до навчання та запам'ятовування аверсивного стимулу досліджували в тесті умовної реакції пасивного уникання (УРПУ) [Буреш і др., 1991]. Методика заснована на вродженому інстинкті щурів до обмеженого затемненого простору. Навчання щурів проводили в двокамерній установці, що складається з двох відсіків - світлого та темного. Тварину вміщували до світлого відсіку, фіксували латентний час входу в темний відсік, де щур отримував подразнення електричним струмом та вибігав у світлий відсік. Збереження УРПУ перевіряли через добу за зміною латентного часу входу щура до темного відсіку. Також відмічали кількість тварин, які повністю не зайшли в

темну камеру. Критеріями церебропротекторної ефективності досліджуваних сполук служили також термін загибелі тварин (у днях) та їх летальність (у %).

Будь-які травматичні маніпуляції та евтаназію тварин шляхом декапітації виконували в умовах пропофолового наркозу ("Fresenius Kabi", Австрія).

Кількісні дані обробляли за допомогою програми статистичної обробки StatPlus 2009. Статистичну значущість відмінностей оцінювали за кутовим перетворенням Фішера (летальність), також використовували параметричний критерій  $t$  Ст'юдента у випадках нормального розподілу варіаційного ряду, непараметричний критерій  $W$  Уайта - за його відсутності.

### Результати. Обговорення

Проведене дослідження показало, що модельна інтрацеребральна геморагія середнього ступеня важкості впродовж перших 4 діб експерименту супроводжується прогресуючим зростанням показника летальності шурів. Отримані результати цілком співпадають із даними, що були отримані іншими дослідниками при вивченні впливу різних об'ємів інтрацеребрально введеної аутокрові на перебіг ГІ у шурів [Ярош та ін., 2005]. Через 24 год. після введення аутокрові показник летальності шурів з ВМК склав 17,4%, а на другу, третю та четверту добу відповідно 21,7; 26,1 та 30,4 %. У подальшому, впродовж наступних 17 діб спостереження (до 21 доби експерименту з моменту моделювання ВМК) летальність тварин не відмічалась (табл. 1).

Як видно із даних, представлених у таблиці, при модельному ВМК усі досліджувані речовини, за винятком пірацетаму, сприяли зменшенню показника летальності тварин в умовах даного патологічного стану, що вказувало на наявність у них церебропротекторного ефекту. Однак, за величиною захисного впливу на ішемізований головний мозок вони мали певні якісні відмінності. Найбільш потужні нейропротекторні властивості продемонструвало похідне 3,2'-спіро-пірроло-2-оксіндолу (сполука R-86) (10 мг/кг в/ш), мексидол

(100 мг/кг в/о) та цитиколін (250 мг/кг в/о), забезпечуючи 100% церебропротекторний захист (на 24 год спостереження показник летальності у групах тварин, які отримували ці препарати дорівнював 0 % проти 17,4 % у контролі). Впродовж 48 год. спостереження у шурів, яким проводили терапію сполукою R-86 не було відмічено жодного летального випадку, на відміну від лікування мексидолом та цитиколіном де смертність тварин з ВМК сягала відповідно 7,9 та 8,5 %. За величиною церебропротекторної дії в зазначений термін експериментального ГІ сполука R-86 (10 мг/кг в/ш) вірогідно перевершувала мексидол (100 мг/кг в/о), цитиколін (250 мг/кг в/о) та актовегін (16 мг/кг в/о). Курсове введення похідного 3,2'-спіро-пірроло-2-оксіндолу, так само, як і мексидолу, цитиколіну та актовегіну впродовж 4 діб терапії починаючи з моменту відтворення патології забезпечило зменшення летальності шурів в кінці терміну спостереження відносно контролю в середньому відповідно на 18,6; 17,2; 15,1 та 9,3 % ( $p < 0,05$ ). Слід зауважити, що пірацетам суттєво не вплинув на зниження смертності тварин з ГІ. Така низька ефективність пірацетаму в цих умовах, цілком узгоджується з неоднозначними клінічними результатами стосовно його раннього призначення при ГПМК. Згідно одних даних, пірацетам необхідно призначати для лікування інсульту, як в гострий (у тому числі і при комі), так і у відновлюваний період. Причому, рекомендована початкова доза має складати 9-12 г/добу, підтримуюча - 4,8-2,4 г/добу. Однак, така позиція є дискусійною, оскільки коматозний стан незалежно від глибини церебральної недостатності є протипоказом для призначення будь-яких лікарських засобів, що володіють стимулюючою дією (наприклад, ноотропів), оскільки вони викликають розгальмовування підкіркових структур, викликають психомоторне збудження чи судоми, ще більше пригнічуючи кору. Більш того, в літературі наведені дані, які вказують на те, що пірацетам здатен посилювати нейродеструкцію, спричиняючи загибель нейронів переважно за типом некрозу, що, звісно, збільшує вогнище

**Таблиця 1.** Вплив похідного 3,2'-спіро-пірроло-2-оксіндолу (сполука R-86), мексидолу, цитиколіну, актовегіну та пірацетаму при внутрішньоочеревинному лікувальному введенні на летальність шурів з інтрацеребральною геморагією середнього ступеня важкості.

Термін, год	Летальність, абс. / %						
	Псевдооперовані тварини + 2 мл/кг 0,9% NaCl, в/о n=30	Контрольна патологія ВМК + 2 мл/кг 0,9% NaCl, в/о n=46	ВМК + R-86 (10мг/кг,в/ш), n=34	ВМК + мексидол (100 мг/кг), n=38	ВМК + цитиколін (250 мг/кг), n=47	ВМК + актовегін (16 мг/кг), n=47	ВМК + пірацетам (400 мг/кг), n=41
12	0 / 0%	4 / 8,7% @	0 / 0%	0 / 0%*#	0 / 0%*#	0 / 0%*#	2 / 4,9% @
24	0 / 0%	8 / 17,4% @	0 / 0%*#	0 / 0%*#	0 / 0%*#	1 / 6,4%*#	6 / 14,6% @
48	0 / 0%	10 / 21,7% @	0 / 0%*#&^\$	3 / 7,9% @*#	4 / 8,5% @*#	4 / 8,5% @*#	9 / 22% @
72	0 / 0%	12 / 26,1% @	2 / 5,9% @*#	4 / 10,5% @*#	6 / 12,8% @*	7 / 21,1% @*	10 / 24,4% @
96	0 / 0%	14 / 30,4% @	4 / 11,8% @*#	5 / 13,2% @*	7 / 14,9% @*	8 / 21,1% @	11 / 27,5% @

**Примітки:** ГІ - інтрацеребральна геморагія; @  $p < 0,05$  відносно псевдооперованих тварин; 3.\* -  $p < 0,05$  відносно контролю; 4. # -  $p < 0,05$  відносно пірацетаму (400 мг/кг в/о); 5. & -  $p < 0,05$  відносно мексидолу (100 мг/кг в/о); 6. ^ -  $p < 0,05$  відносно цитиколіну (250 мг/кг в/о); 7.\$ -  $p < 0,05$  відносно актовегіну (16 мг/кг в/о).

**Таблиця 2.** Вплив похідного 3,2'-спіро-пірроло-2-оксіндолу (сполука R-86), мексидолу, цитиколіну, актовегіну та пірацетаму при лікувальному введенні на неврологічний дефіцит у щурів з інтрацеребральною геморагією ( $M \pm m$ ,  $n=15$ ).

Групи тварин	Термін, доба	
	4	21
Псевдооперовані тварини + 2 мл/кг 0,9% NaCl, в/о	0,0±0,0	0,0±0,0
Контрольна патологія ВМК + 2 мл/кг 0,9% NaCl, в/о	7,40±0,33@	4,70±0,25@
ВМК + R-86 (10 мг/кг, в/ш)	4,10±0,32@*#*\$	3,10±0,33@*#&\$
ВМК + мексидол (100 мг/кг, в/о)	4,30±0,25@*#*\$	3,80±0,21@*#^\$
ВМК + цитиколін (250 мг/кг, в/о)	5,00±0,18@*#*\$	3,10±0,15@*#&\$
ВМК + актовегін (16 мг/кг, в/о)	5,80±0,15 @*#	4,20±0,25@*#
ВМК + пірацетам (400 мг/кг, в/о)	6,90±0,39 @	4,10±0,15@*

**Примітки:** ВМК - внутрішньомозковий крововилив; в/ш - внутрішньошлунково; в/о - внутрішньоочеревинно; @ -  $p < 0,05$  відносно псевдооперованих тварин; 3.\* -  $p < 0,05$  відносно контрольної патології; # -  $p < 0,05$  відносно пірацетаму (400 мг/кг в/о); ^ -  $p < 0,05$  відносно цитиколіну (250 мг/кг в/о); 7.\$ -  $p < 0,05$  відносно актовегіну (16 мг/кг в/о).

**Таблиця 3.** Вплив похідного 3,2'-спіро-пірроло-2-оксіндолу (сполука R-86), мексидолу, цитиколіну, актовегіну та пірацетаму при лікувальному введенні лікувальному введенні на навчання та пам'ять щурів з інтрацеребральною геморагією на 21 добу експерименту за тестом умовної реакції пасивного уникнення ( $M \pm m$ ,  $n=15$ ).

Групи тварин	Латентний період входу в темну камеру, с	
	до навчання	через 24 год після навчання
Псевдооперовані тварини + 2 мл/кг 0,9% NaCl, в/о	5,20±0,35	219,1±2,53
Контрольна патологія ВМК + 2 мл/кг 0,9% NaCl, в/о	19,90±0,57	42,50±0,88@
ВМК + R-86 (10 мг/кг, в/ш)	9,50±0,34@*#*\$	127,10±2,71@*#&*\$
ВМК + мексидол (100 мг/кг, в/о)	11,30±0,47@*#*\$	106,80±2,77@*#^\$
ВМК + цитиколін (250 мг/кг, в/о)	12,50±0,75@*#	106,30±3,87*#*\$
ВМК + актовегін (16 мг/кг, в/о)	14,90±0,48@*#	87,70±3,07*#
ВМК + пірацетам (400 мг/кг, в/о)	15,90±0,51@*	71,10±2,21*

**Примітки:** ВМК - внутрішньомозковий крововилив; в/ш - внутрішньошлунково; в/о - внутрішньоочеревинно; @ -  $p < 0,05$  відносно псевдооперованих тварин; \* -  $p < 0,05$  відносно контрольної патології; # -  $p < 0,05$  відносно пірацетаму (400 мг/кг в/о); ^ -  $p < 0,05$  відносно цитиколіну (250 мг/кг в/о); \$ -  $p < 0,05$  відносно актовегіну (16 мг/кг в/о).

ішемії [Шведський та ін., 2011].

Таким чином, характеризуючи результати проведеного дослідження оцінки церебропротекторної дії похідного 3,2'-спіро-пірроло-2-оксіндолу (сполука R-86),

мексидолу, цитиколіну та актовегіну в умовах модельного внутрішньоцеребрального крововиливу можна зробити висновок, що, в певній мірі, усім їм, притаманний захисний вплив на ішемізований головний мозок. Найбільша нейропротекторна активність була виявлена у сполуки R-86 (10 мг/кг в/ш) на 48 год. спостереження, коли за своєю ефективністю він вірогідно переважав усі референс-препарати. За величиною церебропротекторного ефекту в зазначений період ГІ досліджуваних препаратів можна розташувати у наступній послідовності: сполука R-86 (10 мг/кг в/ш) > мексидол (100 мг/кг в/о) > цитиколін (250 мг/кг в/о) ≥ актовегін (16 мг/кг в/о) > пірацетам (400 мг/кг в/о).

Як свідчать літературні дані, інтегративними показниками, що дозволяють оцінити якість захисного впливу потенційного нейропротектора на ішемізований головний мозок, поряд із зменшенням летальності є швидка ліквідація неврологічного дефіциту та покращення мнестичних функцій [Шведський та ін., 2011]. Саме тому було доцільним дати оцінку церебропротекторних властивостей похідного 3,2'-спіро-пірроло-2-оксіндолу за динамікою неврологічного статусу щурів у модельним ГІ.

Експериментальне лікування щурів із ГПМК сполукою R-86, як і мексидолом, цитиколіном та актовегіном, сприяла покращенню неврологічного статусу починаючи вже перших діб церебральної ішемії (табл. 2). Аналізуючи динаміку регресу неврологічного дефіциту, можна відзначити, що у ранній період ГПМК похідне 3,2'-спіро-пірроло-2-оксіндолу вірогідно переважало цитиколін та актовегін, співставляючись при цьому з мексидолом: на 4 добу спостереження середній бал за шкалою С.Р. McGrow становив 4,1 проти 5,0; 5,8 та 6,9 ( $p < 0,05$ ). У відновлювальному періоді модельного ГІ лідерами виявились сполука R-86 та цитиколін. Вони продемонстрували однакову спроможність знижувати неврологічну симптоматику - середній бал за шкалою С.Р. McGrow становив 3,1 проти 4,7 у групі контролю та 3,8; 4,2 і 4,1 на тлі введення мексидолу, актовегіну та пірацетаму (табл. 2). Щодо відновлення мнестичних функцій у пізній період ГІ, сполука R-86 вірогідно краще за усі досліджувані референс-препарати сприяв покращенню досліджуваних показників тесту УРПУ (табл. 3).

За спроможністю покращувати мнестичні функції у відновлювальний період модельного ГІ усі речовини можна розташувати у наступній послідовності: R-86 (10 мг/кг в/о) ≥ мексидол (100 мг/кг в/о) ≥ цитиколін (250 мг/кг в/о) > актовегін (16 мг/кг в/о) > пірацетам (400 мг/кг в/о).

Таким чином, характеризуючи отримані дані стосовно впливу досліджуваних речовин на динаміку поліпшення неврологічного статусу та мнестичних функцій у щурів з модельним ВМК можна зробити висновок, що за своєю ефективністю похідне 3,2'-спіро-пірроло-2-оксіндолу (сполука R-86) в умовно-

терапевтичній дозі 10 мг/кг в/ш переважало цитиколін (250 мг/кг в/о), актовегін (16 мг/кг в/о) та пірацетам (400 мг/кг в/о), співставляючись при цьому з мексидолом (100 мг/кг в/о) ( $p < 0,05$ ).

Отримані результати стосовно низької ефективності пірацетаму в гострому періоді церебральної ішемії цілком узгоджуються із клінічними даними, що вказують на відсутність ефекту від призначень цього препарату, навіть у значних дозах, протягом перших трьох днів судино-мозкової катастрофи [Китаева і др., 2009; ESO, 2009].

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Упродовж перших 4 днів модельне гостре порушення мозкового кровообігу за геморагічним типом

у щурів супроводжується значною летальністю, формуванням тяжкого неврологічного дефіциту та погіршенням процесів навчання та пам'яті у відновлювальному періоді (21 доба).

2. Оригінальне похідне 3,2'-спіро-пірроло-2-оксіндолу (сполука R-86) значно зменшує летальність щурів та неврологічний дефіцит у гострому та відновлювальному періодах внутрішньомозкового крововиливу, сприяє покращенню мнестичних функцій, перевершуючи цитиколін, актовегін та пірацетам. За величиною своїх церебропротекторних властивостей сполука R-86 в умовах інтрацеребральної геморагії співставлялась з мексидолом.

Похідне 3,2'-спіро-пірроло-2-оксіндолу (сполука R-86) можна вважати перспективним церебропротектором.

### Список літератури

- Багаурі О. В. Скринінг антигіпоксичної активності в ряду нових похідних 3,2'-спіро-пірроло-2-оксіндолу / О. В. Багаурі, Р. Г. Редькін, О. А. Ходаківський // Вісник фармації. - 2013. - № 2 (74). - С. 63-65.
- Буреш Я. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения / Я Буреш., О. Бурешова, Д. Хьюстон. - М.: Высшая школа, 1991. - 527 с.
- Доклиническое изучение специфической активности потенциальных нейропротективных препаратов: метод. Рекомендации / [И. С. Чекман, Ю. И. Губский, И. Ф. Беленичев и др.]. - Киев, 2010. - 81 с.
- Зозуля І. С. Сучасний стан проблеми діагностики, перебігу, лікування гострих порушень мозкового кровообігу в поліклінічних умовах (огляд літератури) / І. С. Зозуля, Г. І. Лисенко, І. О. Латоха // Український медичний часопис. - 2011. - № 6. - С. 30-38.
- Китаева Э. А. Нейропротективная терапия у больных с полушарным ишемическим инсультом / Э. А. Китаева, М. В. Сайхун, Д. Р. Хасанова // Казанский медицинский журнал. - 2009. - № 5. - С. 671-675.
- Никонов В. В. Роль антагонистов глутаматных рецепторов (ПК-Мерц) в лечении поврежденный мозга (обзор литературы) / В. В. Никонов, И. Б. Савицкая // Медицина неотложных состояний. - 2012. - № 5(44). - С. 36-40.
- Рекомендации по ведению больных с ишемическим инсультом и транзиторными ишемическими атаками (2008) Исполнительный комитет Европейской инсультной организации (ESO) и Авторский комитет ESO // Практична ангіологія. - 2008. - № 4. - С. 9-23.
- Скринінг церебропротекторного ефекту серед нових похідних адамантану в умовах експериментальної ішемії головного мозку / О. А. Ходаківський, Г. І. Степанюк, Ю. В. Короткий [та ін.] // Фармакологія та лікарська токсикологія. - 2010. - № 3(16). - С. 8-11.
- Трошин В. Д. Неотложная кардионеврология / В. Д. Трошин, Н. Н. Бровков - М: Медицинское информационное агентство, 2010. - 672 с.
- Шведський В. В. Сучасна церебропротекторна терапія гострих порушень мозкового кровообігу при цукровому діабеті та шляхи її оптимізації / В. В. Шведський, С. Ю. Штриголь, О. А. Ходаківський // Клінічна фармація. - 2011. - Т. 15, № 2. - С. 7-12.
- Шведський В. В. Ефективність діакамфу гідрохлориду при експериментальному гострому порушенні мозкового кровообігу на тлі цукрового діабету / В. В. Шведський, С. Ю. Штриголь, С. І. Мерзлікін // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. - 2011. - Т. 11, вип. 3 (35). - С. 84-88.
- Ярош О. К. Метод відтворення інтрацеребральної геморагії у білих щурів / О. К. Ярош, С. В. Кириченко, С. П. Халімончик [та інш.] // Кровообіг та гемостаз. - 2005. - № 1. - С. 77-81.
- McGrow C. P. Experimental Cerebral Infarction Effects of Pentobarbital in Mongolian Gerbils / С. P. McGrow // Arch. Neurol. - 1977. - Vol. 34, № 6. - P. 334-336.

### Браверман Б.Л.

#### ОЦЕНКА ПРОТИВОИШЕМИЧЕСКИХ И МНЕМОТРОПНЫХ СВОЙСТВ ПРОИЗВОДНОГО 3,2'-СПИРО-ПИРРОЛО-2-ОКСИНДОЛА (СОЕДИНЕНИЕ R-86) ПРИ МОДЕЛЬНОМ ГЕМОРАГИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ

**Резюме.** В опытах на крысах с модельным внутримозговым кровоизлиянием средней степени тяжести, который воспроизводили путем инъекции во внутреннюю капсулу головного мозга аутокрови (20 мкл/100 г) установлено, что введение производного 3,2'-спиро-пирроло-2-оксіндола (соединение R-86) в дозе 10 мг/кг внутривенно в лечебном режиме (через 1 час после моделирования инсульта и далее один раз в сутки через каждые 24 ч в течение 21 дня) сопровождается уменьшением летальности животных как в критический период модельного инсульта (12 часов), так на протяжении всего эксперимента. Повышение выживаемости крыс с билатеральной каротидной окклюзией, сопровождалось более эффективным по сравнению с внутрибрюшинным введением цитиколина (250 мг/кг), актовегина (16 мг/кг) и пирацетама (400 мг/кг) регрессом неврологического дефицита по шкале С.Р. McGrow stroke-index в остром и восстановительном периодах инсульта. Кроме этого, при острой церебральной ишемии исследуемое производное 3,2'-спиро-пирроло-2-оксіндола продемонстрировало достаточно высокие мнемотропные свойства. По величине церебропротекторной активности соединения R-86 сопоставлялось с мексидолом (100 мг/кг внутривенно), превышая остальные используемые нейропротекторы. Полученные данные экспериментально обосновывают целесообразность дальнейшего исследования механизмов

цитопротекторного действия производного 3,2'-спиро-пирроло-2-оксіндола (соединение R-86), что, в дальнейшем может стать основой для создания нового отечественного церебропротектора.

**Ключевые слова:** производные 3,2'-спиро-пирроло-2-оксіндола, геморагический инсульт, церебропротекция.

**Braverman B.L.**

#### ESTIMATION OF ANTIISCHEMIC AND MNEMOTROPIC PROPERTIES OF DERIVATE OF 3,2'-SPIRO-PYRROLO-2-OXINDOLE (COMPOUND R-86) BY MODEL OF HEMORRHAGIC INSULT

**Summary.** In the experiments on the rats with model of moderate severity intracerebral hemorrhage which was reproduced by means of the injection of autoblood (200mcl/100g) into the capsula interna of the brain were established that intragastric introduction of derivate of 3,2'-spiro-pyrrolo-2-oxindole (compound R-86) in dose 10 mg/kg in the treatment mode (in an hour after modeling of insult and further one time a day after every 24 hours during 21 days) followed by decreasing of animals lethality as during critical period of modeling insult so during whole experiment. Increasing of survival of the rats with bilateral carotid occlusion was accompanied by more efficient regress of neurological deficiency on scale C.P. McGrow stroke-index comparing with intraabdominal introduction of citikoline (250 mg/kg), aktovegin (16mg/kg) and pyracetam (400mg/kg) in acute and recovery period of the insult. Besides by acute cerebral ischemia investigated derivate of 3,2'-spiro-pyrrolo-2-oxindole showed sufficiently high mnemotropic properties. By magnitude of the cerebroprotective activity compound R-86 was compared with mexidol (100 mg/kg intraabdominal), exceeding other used neuroprotectors. Obtained data experimentally prove expediency of further investigation of the mechanisms of the cytoprotector action of derivate of 3,2'-spiro-pyrrolo-2-oxindole (compound R-86) and further can become the basis for development of new domestic cerebroprotector.

**Key words:** derivate of 3,2'-spiro-pyrrolo-2-oxindole, hemorrhagic insult, cerebroprotection.

Стаття надійшла до редакції 10.01.2013 р.

Браверман Леонід Борисович - лікар-психіатр міського диспансерного відділення Вінницької обласної психоневрологічної лікарні імені акад. О.І.Ющенка; (097) 9443943; leonidbraverman@gmail.com.

© Голубовський І.А.

УДК: 611.656:618.12

Голубовський І.А.

Кафедра топографічної анатомії та оперативної хірургії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

## ДИНАМІКА МОРФОЛОГІЧНИХ ЗМІН В ТКАНИНАХ МАТКОВИХ ТРУБ ПРИ ГОСТРОМУ ТА ХРОНІЧНОМУ ЗАПАЛЕННІ В ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ

**Резюме.** Проведене дослідження маткових труб, що видалялись під час гінекологічних операцій дало можливість з'ясувати, що наслідком довготривалих запальних процесів в слизовій оболонці був виражений склероз. За рахунок останнього просвіт в більшій частині досліджених маткових труб був значно звуженим, а подекуди відсутнім. Складки слизової оболонки в таких трубах були з'єднані за допомогою злук, що призводило до облітеруючого фіброзу стінки маткової труби.

**Ключові слова:** маткові труби, трубна непрохідність, безпліддя трубного походження.

### Вступ

Непрохідність маткових труб є однією з найбільш поширених причин безпліддя та становить 38-85% серед значної кількості патологічних станів, що призводять до порушення репродуктивної функції у жінок [Назаренко, Мишиєва, 2011]. З них: у жінок з первинним безпліддям - 48-73%, у жінок з вторинним безпліддям - 42,5-80,5% [Сухих, 2010]. Консервативна терапія трубного безпліддя не у всіх жінок призводить до настання вагітності, і лише у 30-40% випадків консервативна терапія є позитивною [Іванова, 2010]. Різноманітні пластичні операції на маткових трубах для відновлення їх прохідності відомі давно, але результати лікування трубного безпліддя є недостатньо задовільними: частота настання вагітності сягає всього 20-35%, апологів - 12,5-15,8% [Казначеева, 2009].

Зважаючи на вищесказане, метою нашого дослідження стало комплексне морфологічне дослідження

структурних компонентів стінки маткових труб при гострому та хронічному запаленні.

### Матеріали та методи

Згідно мети ми проводили дослідження маткових труб жінок з запальними змінами. Біоптати були отримані після ампутації та екстерпації матки з додатками з приводу фіброміоми матки у 130 жінок віком 40-47 років. Дослідження отриманих біоптатів здійснювали шляхом макроскопічного і гістологічного вивчення динаміки морфологічних змін у тканинах маткових труб жінок при гострому та хронічному запаленні.

### Результати. Обговорення

В ампулі маткової труби запальний процес часто призводив до гідропічної дистрофії та деструкції війчастих епітеліоцитів, що у свою чергу, у подальшому при-