

УДК 616.831-005:616.831:616.12:547.756

І.О. Петрик<sup>1</sup>, Л.Б. Браверман<sup>2</sup>, О.А. Ходаківський<sup>3</sup>, І.Л. Рокунець<sup>3</sup>**ВПЛИВ ФАРМАКОПРОФІЛАКТИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ПОХІДНОГО 3,2'-СПІРО-ПІРОЛО-2-ОКСИНДОЛУ (СПОЛУКА R-86) НА РОЗВИТОК КАРДІОЦЕРЕБРАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ ПРИ МОДЕЛЬНОМУ ВНУТРІШНЬОМОЗКОВОМУ КРОВОВИЛИВІ**<sup>1</sup>Вінницький обласний наркологічний диспансер «Соціотерапія»<sup>2</sup>Вінницька обласна клінічна психоневрологічна лікарня ім. ак. О.І. Юценка,<sup>3</sup>Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

**Резюме.** У досліджах на щурах в умовах експериментального внутрішньомозкового крововиливу на тлі фармакопрофілактичного застосування похідного 3,2'-спіро-піроло-2-оксіндолу (сполука R-86) встановлено, що досліджувана речовина так само, як і референс-препарат корвітин, запобігала формуванню кардіоцеребрального синдрому, ескалації неврологічного дефіци-

ту та стабілізації функціональних показників серцево-судинної діяльності.

**Ключові слова:** геморагічний інсульт, кардіоцеребральна дисфункція, похідне 3,2'-спіро-піроло-2-оксіндолу сполука R-86, нейрокардіопротекторна дія.

**Вступ.** Серед причин летальних випадків у пацієнтів із геморагічним інсультом поряд з інтрацеребральними ускладненнями є формування цереброкардіальної дисфункції (порушення серцевого ритму, гостра коронарна ішемія та порушення системної гемодинаміки). У цих умовах формується патологічне коло, оскільки ішемія серцевого м'яза призводить до зниження серцевого викиду та формує невідповідність між потребами головного мозку в кровопостачанні і функціонуванні серцево-судинної системи [6]. Зниження авторегуляції мозкового кровообігу, його адаптаційних можливостей до дії зовнішніх факторів, фізичних та психоемоційних навантажень веде до прямої залежності церебральної гемодинаміки від ефективної роботи серця [8]. Декомпенсація кардіальних порушень значно ускладнює стан хворих із гострим порушенням мозкового кровообігу (ГПМК), сприяючи розвитку ознак гемодинамічної недостатності органів, які в першу чергу відповідають за реалізацію вітальних функцій організму (головний мозок, серце, легені, печінка та нирки). До найбільш тяжких ранніх ускладнень внутрішньомозкового крововиливу, які можуть спричинити смерть пацієнта у першу добу інсульту, можна віднести гостру серцево-судинну недостатність, централізацію та декомпенсацію системного кровообігу, що пов'язано із вторинним ішемічно-гіпоксичним ураженням міокарда [6].

На думку фахівців, одним із можливих шляхів запобігання розвитку кардіоцеребральної дисфункції є застосування препаратів із політропними цитопротекторними властивостями, яким поряд із церебропротекторною дією притаманна і захисна дія на ішемізований міокард [1, 3, 5]. На нашу думку, основою для створення подібного препарату може стати похідне 3,2'-спіро-піроло-2-оксіндолу сполука R-86. Аналіз даних літератури свідчить, що, з одного боку, ця речовина володіє потужними церебропротекторними властивостями в умовах як ішемічного, так і геморагічного інсульту, а з другого, їй притаманна кар-

діопротекторна активність при гострій кардіальній ішемії [1-4]. Наведені дані дають підстави сподіватися на наявність у неї коригувального впливу на прояви кардіоцеребральної дисфункції.

**Мета дослідження.** Провести моніторинг функціональних показників серцевої діяльності та неврологічного статусу в умовах модельного геморагічного інсульту на тлі фармакопрофілактичного застосування похідного 3,2'-спіро-піроло-2-оксіндолу.

**Матеріал і методи.** Модульовальний вплив похідного 3,2'-спіро-піроло-2-оксіндолу сполуки R-86 на формування кардіоцеребральної дисфункції в умовах геморагічного інсульту оцінювали на моделі внутрішньомозкового крововиливу (ВМК), який моделювали під пропифоловим наркотом (60 мг/кг внутрішньоочеревино) шляхом уведення 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) [7]. Обрана модель дозволяє відтворити клінічну картину ішемічного інсульту і є адекватною для клінічного вивчення потенційних нейропротекторних речовин.

Похідне 3,2'-спіро-піроло-2-оксіндолу сполука R-86 вводили в профілактичному режимі через кожні 24 год упродовж трьох діб до моделювання патології в умовно-ефективній дозі 10 мг/кг внутрішньо шлунково – застосована доза забезпечує максимальну реалізацію церебро- та кардіопротекторних ефектів цієї сполуки [1-4]. Як препарат порівняння було обрано корвітин 10 мг/кг внутрішньоочеревино (в/о) («Корвітин», Борщагівський ХФЗ, Україна), якому разом із кардіопротекторними властивостями притаманні і церебропротекторні ефекти, що дозволяє його клінічне застосування для терапії цереброкардіального синдрому [5]. Група контрольної патології отримувала 0,9 % розчин натрію хлориду (2 мл/кг внутрішньоочеревино).

Критеріями розвитку цереброкардіального синдрому та ефективності при терапії досліджу-

Таблиця

Вплив профілактичного застосування сполуки R-86 та корвітину на прояви кардіоцеребрального синдрому в умовах геморагічного інсульту (M±m, n=7)

Умови дослідження	Неврологічний дефіцит за шкалою McGrow (бали)		ЦВТ, мм водн.ст.		ЧСС, уд/хв		Амплітуда сегмента ST, мм		SaO <sub>2</sub> , %	
	Фон	ВМК	Фон	ВМК	Фон	ВМК	Фон	ВМК	Фон	ВМК
Псевдоперовані тварини + 0,9% розчин NaCl	0,0±0,0	0,0±0,0	74,29±1,5	74,29±1,5	364,71±7,7	364,71±7,7	0,220±0,03	0,220±0,03	99,0±0,0	99,0±0,0
Умови дослідження	Фон	ВМК	Фон	ВМК	Фон	ВМК	Фон	ВМК	Фон	ВМК
0,9 % NaCl + ВМК (контрольна патологія)	0,0±0,0	10,86±0,18* <sup>&amp;</sup>	73,43±0,91	53,29±1,61* <sup>&amp;</sup>	36-0,00±4,47	288,71±11,62* <sup>&amp;</sup>	0,239±0,023	0,617±0,034* <sup>&amp;</sup>	99,0±0,0	82,71±0,73* <sup>&amp;</sup>
R-86 + ВМК	0,0±0,0	6,14±0,29* <sup>&amp;</sup> #	71,57±1,22	64,0±0,85* <sup>&amp;</sup> #	370,29±4,11	353,29±3,55* <sup>#</sup>	0,227±0,018	0,321±0,031* <sup>#</sup>	99,0±0,0	96,57±0,52* <sup>#</sup>
Корвітин + ВМК	0,0±0,0	6,71±0,2* <sup>&amp;</sup> #	73,57±1,18	61,71±1,43* <sup>&amp;</sup> #	36-4,71±5,65	348,71±5,35* <sup>#</sup>	0,216±0,026	0,296±0,044* <sup>#</sup>	99,0±0,0	94,43±0,62* <sup>#</sup>

Примітка. ВМК – внутрішньомозковий крововилив; ЦВТ – центральний венозний тиск; ЧСС – частота серцевих скорочень; SaO<sub>2</sub> – сатурація крові киснем; \* – p<0,05 відносно певного показника групи псевдоперованих тварин; # – p<0,05 відносно певного показника у групі тварин контрольної патології; & – p<0,05 відносно фонових рівня (фону)

ваними речовинами обрано оцінку неврологічного статусу, електрокардіографічні зміни, зміни центрального венозного тиску та ступінь насичення киснем крові (SaO<sub>2</sub>). Неврологічний дефіцит визначали за шкалою stroke-index С.Р. McGrow [9]. Тяжкість стану визначали за сумою відповідних балів: до трьох балів – легкий ступінь, від трьох до семи балів – середній ступінь, вище семи балів – тяжкий ступінь. Відмічали парези, паралічі кінцівок, тремор, манежні рухи, птоз, бічне положення, здатність щурів утримуватися на стрижні діаметром 15 см, що обертався зі швидкістю 3 об/хв. Тварин тестували щоденно, визначали суму балів:

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

З метою контролю наявності ішемічних змін у міокарді реєстрували електрокардіограму (ЕКГ) у другому стандартному відведенні одноканальним електрокардіографом. Динаміку центрального венозного тиску (ЦВТ) досліджували шляхом приєднання до канюлі катетера довжиною 5 см та внутрішнім діаметром 2 мм, яка заповнювалась 0,9 % розчином натрію хлориду. Показник ЦВТ визначали в мм водного стовпчика за висотою рівня рідини в системі. Нульовим рівнем служила lig. inguinale (пупартова зв'язка). Ступінь насичення киснем крові (SaO<sub>2</sub>) та частоту серцевих скорочень (ЧСС) реєстрували пульсоксиметром UTASOXI Pulse Oximeter 200. Моніторинг проводили через добу після моделювання ВМК (найгостріший період) [2, 3, 5].

Усі експерименти проводили з дозволу етичного комітету Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, який, ґрунтуючись рішенням вченої ради університету, постановив (протокол № 2 від 31.01.2013), що матеріали, які представлено в науковій роботі, не протирічають наказу МОЗ України

(№ 281 від 01.11.2000 « Про гуманне поводження з тваринами»).

Кількісні дані оброблялися за допомогою програми статистичної обробки StatPlus 2009. Використовували параметричний критерій t Стьюдента у випадках нормального розподілу варіаційного ряду, непараметричний критерій W Уайта – за його відсутності. Відмінності вважали статистично значимими при  $p < 0,05$ .

**Результати дослідження та їх обговорення.** Як свідчать дані літератури, інтегративним показником, що дозволяє оцінити наявність та величину модульовального впливу потенційного нейрокардіопротектора на формування мозкової компоненти кардіocereбральної дисфункції, є ліквідація неврологічного дефіциту [8]. Зважаючи на це, об'єктивним критерієм захисних властивостей похідного 3,2'-спіро-піроло-2-оксидолу сполуки R-86 в умовах модельного геморагічного інсульту є оцінка неврологічного статусу щурів у найгостріший період ВМК (1 доба). Отримані дані наведено в таблиці.

Проведене дослідження показало, що у щурів групи контрольної патології відмічались неврологічні зміни у вигляді паралічів, парезів та птозів. При цьому неврологічний дефіцит за шкалою stroke-index С.Р. McGrow у середньому склав  $10,86 \pm 0,18$  бала, що вірповідає середньо-тяжкому ступеню неврологічної симптоматики.

Редукція адаптаційних можливостей мозку до дії ішемічного чинника, веде до прямої залежності церебрального кровотоку від ефективної роботи серця, основними характеристиками його діяльності є ЦВТ, амплітуда сегмента ST, ЧСС та  $\text{SaO}_2$ . Згідно з джерелами літератури в найгостріший період геморагічного інсульту відбувається ураження міокарда, яке пов'язане, з одного боку, із втратою центральних механізмів впливу на тропіку серцевого м'яза, а з другого - автономним ішемічно-гіпоксичним ураженням кардіоміоцитів. Саме тому доцільним було дослідити коригувальний вплив похідного 3,2'-спіро-піроло-2-оксидолу сполуки R-86 на показники центральної гемодинаміки та показники функціональної активності міокарда як фактори забезпечення нормального кровопостачання головного мозку в умовах інтрацеребрального крововиливу.

Проведене дослідження показало, у групі контрольної патології кінець першої доби ВМК знаменувався не тільки неврологічним дефіцитом середньо-тяжкого ступеня, а й суттєвим погіршенням центральної гемодинаміки та мікроциркуляції, на що вказувало вірогідне зменшення рівнів ЦВТ та  $\text{SaO}_2$  відносно вихідних рівнів у середньому на 47,4 % та 16,5 %. Подібне падіння ступеня насичення крові киснем вказує на формування дихальної недостатності у тварин у гострий період ВМК. Поряд з цим наростали прояви гострого коронарного синдрому та розвиток брадикардії (амплітуда сегмента ST вірогідно підвищилася відносно фонового рівня в середньому у 2,58 рази, а ЧСС зменшилась на 19,8 %). Отже,

крововилив у мозок супроводжується розвитком гострої судинної та дихальної недостатності, що ще більше погіршує перебіг церебральної ішемії. Таким чином, формується патологічне коло, розірвати яке можна шляхом застосування цитопротектора з багатовекторним поліфункціональним напрямком дії, що здатен одночасно впливати на основні клітинні патогенетичні ланки, які лежать в основі кардіocereбральної дисфункції.

Фармакопрофілактичне застосування похідного 3,2'-спіро-піроло-2-оксидолу, так само як і корвітину в умовах ВМК перешкоджало формуванню кардіocereбральної дисфункції. Так, наприкінці першої доби після моделювання ВМК на тлі превентивного застосування сполуки R-86, так само як і референс-препарату, відмічався помірний неврологічний дефіцит ( $6,14 \pm 0,29$  та  $6,71 \pm 0,2$  бала), а ЦВТ вірогідно підвищився відносно групи контрольної патології в середньому відповідно на 16,7 % і 15,8 %. Отримані дані стосовно ЦВТ свідчать на достатній об'єм циркулюючої крові, достатній венозний відтік, незмінену скоротливу здатність правого шлуночка та відсутність перевантаження правих відділів серця. При цьому, прояви гострої коронарної ішемії та брадикардії були значно меншими порівняно з тваринами групи контрольної патології. Так, амплітуда сегмента ST вірогідно знизилася відносно тварин, які превентивно отримували лише 0,9 % розчин натрію хлориду відповідно у 1,92 та 2,08 рази, а ЧСС та  $\text{SaO}_2$  достовірно не відрізнялися від фонових значень.

Таким чином, фармакопрофілактичне застосування похідного 3,2'-спіро-піроло-2-оксидолу сполуки R-86, так само як і корвітину, гальмувало розвиток кардіocereбральної дисфункції в гострий період ВМК, що проявилось у зменшенні неврологічної симптоматики, стабілізації ЦВТ, перешкоджанні формуванню дихальної та гострої коронарної недостатності.

### Висновки

1. Проведене дослідження показало, що гострий період внутрішньомозкового крововиливу супроводжується неврологічним дефіцитом середньо-тяжкого ступеня, суттєвим погіршенням центральної гемодинаміки та функціональними розладами серцевої діяльності, що свідчить про формування кардіocereбральної дисфункції (синдрому).

2. Фармакопрофілактичне застосування похідного 3,2'-спіро-піроло-2-оксидолу сполуки R-86, так само як і корвітину, перешкоджало розвитку кардіocereбрального синдрому, що проявилось у запобіганні ескалації неврологічного дефіциту та в стабілізації функціональних показників серцево-судинної діяльності.

3. Похідне 3,2'-спіро-піроло-2-оксидолу сполука R-86 представляє собою перспективний нейрокардіопротектор, який за своїми захисними властивостями щодо головного мозку та міокарда на моделі геморагічного інсульту зіставляється з корвітином.

**Перспективи подальших досліджень.** Зважаючи на отримані результати, наш подальший

науковий вектор буде направлено на з'ясування та встановлення можливих механізмів церебрально-кардіопротекторних властивостей похідного 3,2'-спіро-піроло-2-оксіндола сполуки R-86.

### Література

1. Багаурі О.В. Скринінг антигіпоксичної активності в ряду нових похідних 3,2'-спіро-піроло-2-оксіндола / О.В. Багаурі, Р.Г. Редькін, О.А. Ходаківський // Вісн. фармації. – 2013. – № 2 (74). – С. 63-65.
2. Багаурі О.В. Експериментальна оцінка впливу похідного 3,2'-спіро-піроло-2-оксіндола (сполука R-86) на процеси нейродеструкції при гострій церебральній ішемії / О.В. Багаурі // Укр. вісн. психоневрол. – 2014. – № 2 (79). – С. 22-25.
3. Браверман Л.Б. Порівняльна оцінка впливу похідного 3,2'-спіро-піроло-2-оксіндола (сполука R-86) та цитиколіну на динаміку нейродеструктивних змін при модельному інтрацеребральному крововиливі / Л.Б. Браверман // Вісн. морфол. – 2014. – Т. 19, № 2. – С. 247-251.
4. Петрик І.О. Перспективи та можливості фармакопротекції в умовах гострої кардіальної ішемії шляхом використання похідного 3,2'-спіро-піроло-2-оксіндола сполука R-86 / І.О. Петрик, О.А. Ходаківський // V Міжнар. науково-практична конференція молодих вчених 15-16 травня 2014 р.: тези доповідей. – Вінниця, 2014. – С. 88-89.
5. Ходаківський О.А. Експериментальне дослідження впливу адемола (сполуки ЮК-1) на коронарну та системну гемодинаміку в умовах наркозу / О.А. Ходаківський // Biomedical and biosocial anthropology. – 2011. – № 16. – С. 7-9.
6. 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 // Клін. фармац. – 2011. – Т. 15, № 2. – С. 7-12.
7. Метод відтворення інтрацеребральної геморагії у білих щурів / О.К. Ярош, С.В. Кириченко, С.П. Халімончик [та ін.] // Кровообіг та гемостаз. – 2005. – № 1. – С. 77-81.
8. Дубенко О.Е. Инсульт и кардиальная дисфункция / О.Е. Дубенко, И.А. Ракова // Мед. неотлож. состояний. – 2011. – № 1-2 (32-33). – С. 124-133.
9. McGrow C.P. Experimental Cerebral Infarction Effects of Pentobarbital in Mongolian Gerbils // Arch. Neurol. – 1977. – Vol. 34, № 6. – P. 334-336.

## ВЛИЯНИЕ ФАРМАКОПРОФИЛАКТИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ПРОИЗВОДНОГО 3,2'-СПИРО-ПИРОЛО-2-ОКСИНДОЛА (СОЕДИНЕНИЕ R-86) НА РАЗВИТИЕ КАРДИОЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ МОДЕЛЬНОМ ВНУТРИМОЗГОВОМ КРОВОИЗЛИЯНИИ

*И.А. Петрик<sup>1</sup>, Л.Б. Браверман<sup>2</sup>, А.А. Ходаковский<sup>3</sup>, И.Л. Рокунец<sup>3</sup>*

**Резюме.** В опытах на крысах при экспериментальном внутримозговом кровоизлиянии на фоне фармакопрофилактического применения производного 3,2'-спиро-пирроло-2-оксіндола (соединение R-86) было установлено, что исследуемое вещество, подобно референс-препарату корвитина, профилактировало формирование кардиоцеребрального синдрома, что проявилось предотвращением эскалации неврологического дефицита и стабилизацией функциональных показателей сердечно-сосудистой деятельности.

**Ключевые слова:** геморрагический инсульт, кардиоцеребральная дисфункция, производное 3,2'-спиро-пирроло-2-оксіндола соединение R-86, нейрокардиопротекторное действие.

## THE EFFECT OF 3,2'-SPIRO-PYRROLE-2-OXINDOLE DERIVATE (COMPOUND R-86) PHARMACOPROPHYLACTIC APPLICATION ON DEVELOPMENT OF CARDIOCEREBRAL DISFUNCTION IN THE SIMULATED INTRACEREBRAL HAEMORRHAGE

*I.O. Petryk<sup>1</sup>, L.B. Braverman<sup>2</sup>, O.A. Khodakivskyi<sup>3</sup>, I.L. Rokunets<sup>3</sup>*

**Objective.** To perform monitoring of cardiac activity functional parameters and neurologic status in conditions of simulated hemorrhagic stroke along with pharmacoprophylactic administration of 3,2'-spiro-pyrrole-2-oxindole derivate.

**Materials and methods.** Monitoring of cardiac activity functional parameters and neurologic status in conditions of simulated intracerebral haemorrhage (introduction of autologous blood into the internal cerebral capsule (20µl/ 100 g) was performed along with pharmacoprophylactic intragastric administration of 3,2'-spiro-pyrrole-2-oxindole derivate in conditionally effective dose of 10µl/ kg. Corvitin was chosen as a reference drug for intraperitoneal administration in dose of 10µl/ kg.

**Results and discussion.** We determined that the acute period of hemorrhagic stroke in rats (introduction of autologous blood into the internal cerebral capsule (20µl/ 100 g) was accompanied with the moderate neurologic deficiency, sufficient degradation of the central hemodynamics and functional disorders of cardiac activity that indicated the cerebrocardiac syndrome. Pharmacoprophylactic administration of 3,2'-spiro-pyrrole-2-oxindole derivate compound R-86 (10µl/ kg, intragastric administration) as well as Corvitin (10µl/kg, intraperitoneal administration) had the prophylactic effect on development of cardiocerebral syndrome, which was exhibited by preventing the escalation of neurologic deficiency and stabilization of cardiovascular activity functional parameters.

**Summary.** 3,2'-spiro-pyrrole-2-oxindole derivate compound R-86 is the prospective neurocardioprotector, which correlates with Corvitin by its protective effects on cerebrum and myocardium in the simulated intracerebral hemorrhage.

<sup>1</sup>Vinnitsya regional narcological dispensary "Socioterapia"

<sup>2</sup>Vinnitsya Regional Psychoneurological Academic O.I. Yushchenko Memorial Hospital

<sup>3</sup>Vinnitsya National Medical M. I. Pyrogov Memorial University