

## Влияние производных (2-оксоиндолинилиден-3)-уксусной кислоты и спироциклического производного оксиндола на поведенческие реакции и морфологические изменения головного мозга на моделях церебральной ишемии

\*А. В. Шатилов, Н. А. Цубанова, С. Ю. Штрыголь

Department of Pharmacology, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine

\*Corresponding author: shatilov.aleksandr@gmail.com. Manuscript received January 15, 2013; revised February 11, 2013

\*A. V. Shatilov, N. A. Tsubanova, S. Yu. Shtrygol

### The behavioral response and morphological changes under the impact of (2-oxoindoliniliden-3)-acetic acid derivatives and spirocyclic derivative of oxindole on cerebral ischemia models

The influence of original (2-oxoindoline-3-oxoindoliniliden-3) acetic acid derivatives on survival rate has been studied on the models of bilateral carotid occlusion and gravitational ischemia. Only the bilateral carotid occlusion model was used to study the influence of spirocyclic derivative of oxindole. It has been found experimentally that studied substances increase survival rate on animal ischemic stroke models. The compounds decrease neurological deficit in the postischemic period (according to the open field test). The brains of the animals that undergone the ligation of both carotid arteries was morphologically examined. The cerebroprotective effect of investigated compounds was confirmed by histological study which had shown destructive changes diminution. New compounds considerably excel pyracetam (200 mg/kg dosage) in the impact on survivability, intensity of neurological deficit and ability to decrease the brain destructive changes caused by acute cerebral circulatory disturbances.

**Key words:** (2-oxoindoliniliden-3)-acetic acid derivatives, oxindole spirocyclic derivative, cerebral ischemia.

#### Реферат

Изучено влияние оригинальных производных (2-оксоиндолинилиден-3)-уксусной кислоты на выживаемость, на модели билатеральной каротидной окклюзии и гравитационной ишемии. Влияние спироциклического производного оксиндола изучено только на модели билатеральной каротидной окклюзии. Установлено, что изучаемые субстанции повышают выживаемость на моделях нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу. Данные соединения уменьшают проявление неврологического дефицита в тесте открытого поля в постшемическом периоде. Произведено морфологическое исследование головного мозга животных, подвергнутых двусторонней перевязки обеих сонных артерий. Церебропротекторный эффект исследуемых соединений подтвержден гистологически, выявлено уменьшение деструктивных изменений в головном мозге. Новые соединения значительно превосходят препарат сравнения пирацетам по влиянию на выживаемость, степень проявления неврологического дефицита и способности уменьшать деструктивные изменения в головном мозге вызванные острым нарушением мозгового кровообращения.

**Ключевые слова:** производные (2-оксоиндолинилиден-3)-уксусной кислоты, спироциклическое производное оксиндола, церебральная ишемия.

#### Введение

Увеличение числа больных с нарушениями мозгового кровообращения в настоящее время занимает одно из ведущих мест среди причин смертности и инвалидизации населения [1]. Ишемические поражения головного мозга часто сопровождаются нарушениями когнитивных функций и расстройствами эмоциональной сферы, требующими одновременного применения большого количества лекарственных средств, что приводит к нежелательной полипрагмазии. Поэтому создание новых препаратов полимодального действия, объединяющих в себе свойства ноотропов и церебропротекторов, является перспективным направлением современной медицины. В этом аспекте привлекают внимание синтезированные в НФаУ д.х.н. С. В. Колесником под руководством проф. В. В. Болотова производные (2-оксоиндолинилиден-3)-уксусной кислоты (более 20 соединений), а также синтезированные к.ф.н. Р. Г. Редькиным, под руководством проф. Л. А. Шемчука гетероциклические соединения – структурные аналоги мела-

тонина (всего более 50 соединений, прошедших фармакологический скрининг). Вещества этих библиотек проявляют положительные ноотропные, антиоксидантные, антидепрессивные, стресспротекторные, транквилизирующие, антигипоксические и церебропротекторные свойства при низкой токсичности [2-6].

**Цель** данного исследования: изучить влияние производных (2-оксоиндолинилиден-3)-уксусной кислоты и спироциклического производного оксиндола на поведенческие реакции животных с моделями острой церебральной ишемии, проанализировать связь между степенью выраженности неврологического дефицита и морфологическими изменениями в головном мозге.

#### Материал и методы

Исследование выполнено на 104 беспородных белых крысах самцах массой 200-250 г. и 18 беспородных белых мышках самцах массой 20-25 г. в соответствии с «Общими этическими принципами экспериментов на животных» (2001). Животные содержались

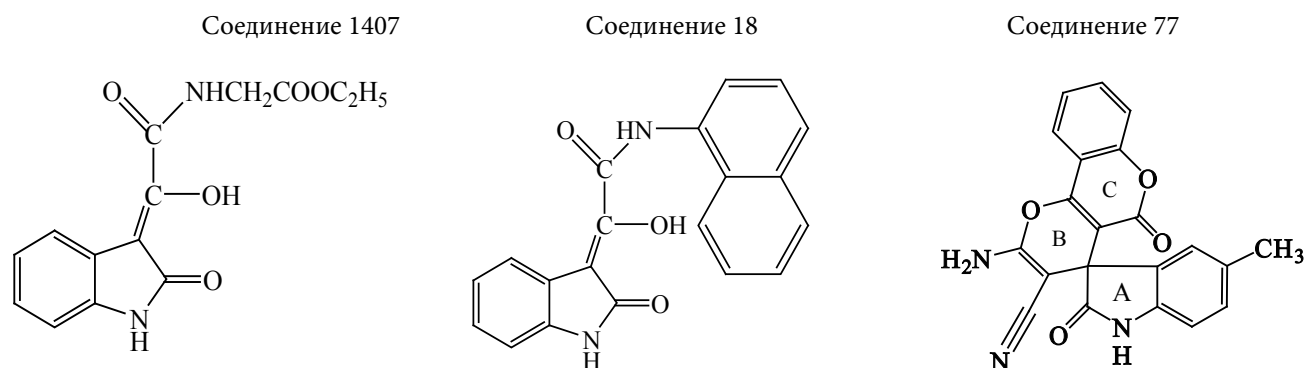


Рис.1. Химические формулы исследуемых веществ: соединение 1407 – этиловый эфир N-[(2-оксоиндолиниден-3)-2-оксаацетил]-аминоуксусной кислоты; соединение 18 – N-[(2-оксоиндолиниден-3)-2-оксаацетил]-(1-аминонафталин); соединение 77 – 4,3'-спиро[(2-амино-3-нитрил-4,5-дигидропирано [3,2-с]хромен-5-он)-5-метил-2'-оксиндол.

в стандартных условиях вивария. В исследовании использовали следующие соединения-лидеры: по антиамнестической активности (этиловый эфир N-[(2-оксоиндолиниден-3)-2-оксаацетил]-аминоуксусной кислоты, лабораторный шифр 1407), по стресспротекторной активности (N-[(2-оксоиндолиниден-3)-2-оксаацетил]-(1-аминонафталин), лабораторный шифр 18) и по антигипоксической активности (4,3'-спиро[(2-амино-3-нитрил-4,5-дигидропирано [3,2-с]хромен 5-он)-5-метил-2'-оксиндол, лабораторный шифр 77). Структуры соединений представлены на рис. 1.

Влияние соединений 1407 и 18 на поведенческие реакции исследовали на двух моделях – билатеральной каротидной окклюзии (БКО) и гравитационной церебральной ишемии (ГЦИ), влияние соединения 77 – только на модели БКО. В первом эксперименте у крыс моделировали переднемозговую церебральную ишемию путем перевязки обеих общих сонных артерий под нембуталовым наркозом (этаминал-натрия, 40 мг/кг) [7]. Данная модель приводит к снижению церебрального кровотока более чем на 50%, кровообращение головного мозга после перевязки сонных артерий осуществляется за счет позвоночных артерий. С целью нивелирования влияния нембутала и хирургической травмы животных контрольной группы вводили в состояние наркоза, после чего препарировали сонные артерии, не перевязывая их (ложная операция). Для воспроизведения модели ГЦИ мышей подвергали воздействию гравитационной перегрузки 6g в кранио-каудальном векторе в течение 30 секунд, что вызывает отток крови из всех сосудистых бассейнов головы [8]. Соединения 1407 и 18 в дозе 12 мг/кг, соединение 77 – в дозе 5 мг/кг вводили внутривенно в виде суспензии в персиковом масле, стабилизированной Твином-80, на протяжении трех суток (последнее введение за 0,5-1 час до воспроизведения ишемии). Эти дозы являются условно эффективными по антигипоксической активности. Животные контрольной группы получали соответствующий объем растворителя. Препаратом сравнения служил пираретам в дозе 200 мг/кг внутривенно в аналогичном режиме.

Поведенческие реакции изучали в тесте открытого поля [9] на вторые сутки после моделирования БКО и через 1 час после воспроизведения ГЦИ. Для оценки морфологических изменений в головном мозге, на третьи сутки после воспроизведения БКО, у крыс извлекали головной мозг (эвтаназия под тиопенталовым наркозом). Гистологическое исследование производили методом световой микроскопии. Микротомные срезы окрашивали гематоксилином и эозином с последующим изготовлением постоянных препаратов. Для статистической обработки результатов использовали критерий t Стьюдента и угловое преобразование Фишера.

### Результаты и обсуждение

Все исследованные соединения проявили выраженную церебропротекторную активность. На третьи сутки БКО летальность в группе модельной патологии составила 60-80% (различия связаны с тем, что эксперимент выполнялся в разные сроки, для каждого ряда исследуемых соединений были свои группы псевдооперированных животных, модельной патологии и препарата сравнения). Соединение 1407 снизило летальность до 27,3%, соединения 18 – до 30%, соединение 77 – до 40%, что достоверно ( $p < 0,05$ ) превышало защитный эффект пираретама (летальность 60-62,5%).

При изучении поведения крыс на модели каротидной окклюзии выявлено изменение большинства показателей во всех группах животных (таб. 1, 2). В группе псевдооперированных животных зафиксировано снижение двигательной, исследовательской активностей и вегетативного сопровождения эмоциональных реакций. У группы животных модельной патологии (таб. 1, 2) наблюдалось значительное снижение двигательной и исследовательской активностей: число пересеченных квадратов снизилось на 35,5-64,4% ( $p < 0,05$ ), вертикальных стоек – 39,2-76,2% ( $p < 0,05$ ), количество обследованных отверстий – 32,8-54,3% ( $p < 0,05$ ). Количество актов грумминга по сравнению с исходным состоянием снизилось на 58,8-85,7% ( $p < 0,05$ ), однако количество фекальных болюсов увеличилась на 25-50%.

На фоне соединений 1407 и 18 количество пересеченных квадратов возрастало соответственно на 104% и на 102% ( $p < 0,05$ ) относительно показателей группы модельной патологии, количество стоек – соответственно на 240% и 173% ( $p < 0,05$ ). Количество обследованных отверстий имело тенденцию к увеличению против значения группы модельной патологии на 37,9%, в условиях соединения 1407 и не изменялось на фоне соединения 18. Под влиянием соединения 1407 количество актов груминга возросло в сравнении с модельной патологией на 260%, соединения 18 – на 40% (оставаясь поч-

ти без изменений относительно исходного состояния). Показатели вегетативного сопровождения эмоциональных реакций существенно не изменялись (таб. 1).

Введение соединения 77 значительно улучшало изучаемые показатели локомоторной и исследовательской активности. Так, относительно группы модельной патологии горизонтальная локомоторная активность возросла на 175%, вертикальная двигательная активность – на 163%, количество обследованных отверстий увеличилось на 156%. Количество болюсов, уринаций и актов груминга почти не претерпевало изменений (таб. 2). На

Таблица 1

Сравнительная характеристика изменения поведения крыс на модели каротидной окклюзии в тесте открытого поля на фоне соединений 1407 (этиловый эстер N-[(2-оксоиндолинилен-3)-2-оксиацетил]-аминоуксусной кислоты) и 18 (N-[(2-оксоиндолинилен-3)-2-оксиацетил]-(1-аминоафталин))

Показатели за 3 мин	Псевдооперированные (n = 7)		Соединение 1407 (n = 8) 12 мг/кг		Соединение 18 (n = 10) 12 мг/кг		Пирацетам (n = 10) 200 мг/кг		Модельная патология (n = 14)	
	Исходные данные	2-е сутки ишемии	Исходные данные	2-е сутки ишемии	Исходные данные	2-е сутки ишемии	Исходные данные	2-е сутки ишемии	Исходные данные	2-е сутки ишемии
Пересеченные квадраты	35,7 ± 5,1	27,7 ± 4,5 -22,4% <sup>^</sup>	35,8 ± 3,4	28,2 ± 5,9 -21,2% <sup>**</sup>	29,3 ± 2,7	27,9 ± 3,7 -4,8% <sup>**</sup>	33,9 ± 3,4	16,6 ± 6,7 -51,0% <sup>^</sup>	38,8 ± 2,4	13,8 ± 1,6 -64,4% <sup>^</sup>
Стойки	9,4 ± 1,4	8,9 ± 1,9 -5,3%	11,9 ± 1,9	10,2 ± 2,0 -14,3% <sup>*</sup>	10,8 ± 2,2	8,2 ± 1,5 -24,1%	13,4 ± 0,86	7,6 ± 2,1 -43,3% <sup>^^</sup>	12,6 ± 0,6	3,0 ± 0,6 -76,2% <sup>^</sup>
Обследованные отверстия	13,4 ± 2,0	11,8 ± 2,2 -11,9% <sup>^^</sup>	10,8 ± 1,8	8,0 ± 1,6 -25,9%	9,3 ± 0,9	5,7 ± 1,4 -38,7% <sup>^^#</sup>	9,7 ± 1,3	5,8 ± 1,1 -40,2% <sup>^^</sup>	12,7 ± 0,7	5,8 ± 1,0 -54,3% <sup>^</sup>
Акты груминга	1,9 ± 0,3	1,9 ± 0,7 0%	1,25 ± 0,4	1,8 ± 0,4 +44,0%	1,0 ± 0,2	0,7 ± 0 <sup>^^</sup> -30,0%	1,6 ± 0,55	1,2 ± 0,4 -25,0%	3,5 ± 1,1	0,5 ± 0,6 -85,7% <sup>^^</sup>
Болюсы, уринации	0,86 ± 0,6	0,43 ± 0,3 -50%	1,0 ± 0,8	1,0 ± 0,40%	0,6 ± 0,4	0,4 ± 0,2 -33,3%	0,5 ± 0,16	1,2 ± 0,5 +140,0%	1,2 ± 0,4	1,5 ± 1,4 +25,0%
Сумма всех активностей	61,3 ± 8,5	50,7 ± 8,2 -17,3% <sup>*</sup>	60,8 ± 6,8	49,2 ± 7,4 -19,1% <sup>*</sup>	50,6 ± 5,9	43,1 ± 4,2 -14,8% <sup>*</sup>	61,0 ± 6,4	32,4 ± 7,0 -46,9 <sup>*</sup>	68,9 ± 3,6	24,2 ± 3,8 <sup>^</sup> -64,9%

Примечания: \* – достоверность различий относительно группы модельной патологии  $p < 0,01$ ; \*\* – достоверность различий относительно группы модельной патологии  $p < 0,05$ ; ^ – достоверность различий относительно исходного значения той же группы  $p < 0,01$ ; ^^ – достоверность различий относительно исходного значения той же группы  $p < 0,05$ ; # – достоверность различий относительно группы псевдооперированных животных,  $p < 0,05$ .

Таблица 2

Церебропротекторная активность спироциклического производного оксиндола и референс-препарата пирацетама по влиянию на показатели теста открытого поля у крыс на модели каротидной окклюзии

№	Группа	Условия эксперимента	Показатели (за 3 мин.)				
			Пересеченные квадраты	Стойки	Обследованные отверстия	Акты груминга	Болюсы, уринации
1	Соединение 77, (n = 10), 5 мг/кг	Исходные данные	47,80 ± 6,96	10,30 ± 1,64	13,70 ± 2,75	1,90 ± 0,87 (1÷3)	0,30 ± 0,48 (0÷1)
		2-е сутки ишемии	44,67 ± 6,38 #	10,67 ± 1,75 #	11,17 ± 1,72 #	1,00 ± 0,63 (0÷2)	0,50 ± 0,83 (0÷2)
2	Пирацетам, (n = 10) 200 мг/кг	Исходные данные	46,90 ± 8,03	10,00 ± 2,11	13,00 ± 3,62	2,00 ± 0,82 (1÷3)	0,40 ± 0,69 (0÷2)
		2-е сутки ишемии	25,25 ± 6,18	8,75 ± 3,86	8,25 ± 0,96	1,00 ± 0,81 (0÷2)	0,50 ± 0,57 (0÷1)
3	Псевдооперированные, (n = 10)	Исходные данные	46,10 ± 6,28	10,90 ± 1,72	14,30 ± 3,27	2,50 ± 0,97 (1÷3)	0,40 ± 0,69 (0÷2)
		2-е сутки ишемии	42,10 ± 4,88	10,10 ± 2,08	12,80 ± 2,69	1,70 ± 0,82 (1÷3)	0,50 ± 0,71 (0÷2)
4	Модельная патология, (n = 10)	Исходные данные	45,40 ± 6,93	10,20 ± 1,47	13,70 ± 3,05	1,70 ± 0,82 (1÷3)	0,50 ± 0,71 (0÷2)
		2-е сутки ишемии	16,00 ± 2,82* <sup>^</sup>	4,00 ± 1,41* <sup>^</sup>	4,50 ± 0,71* <sup>^</sup>	1,00 ± 0,0 (1)	1,00 ± 0,0 (1)

Примечания: \* – достоверность различий относительно группы псевдооперированных животных,  $p < 0,005$ ; # – достоверность различий относительно группы модельной патологии,  $p < 0,05$ ; ^ – достоверность различий относительно исходного значения той же группы,  $p \leq 0,05$ .

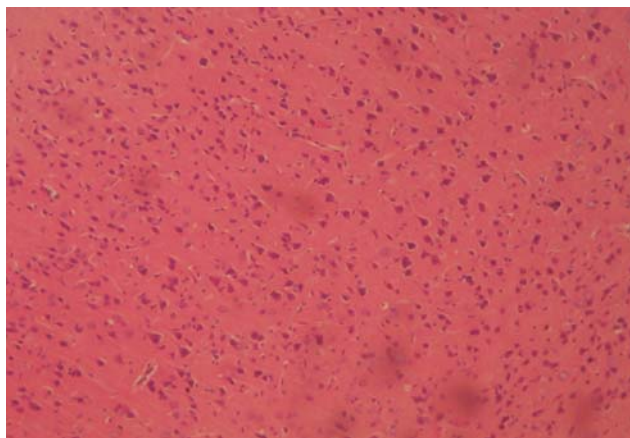


Рис. 2. Препарат большого полушария головного мозга крысы из группы псевдооперированных животных (третьи сутки). Головной мозг без патологических изменений. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 200$ .

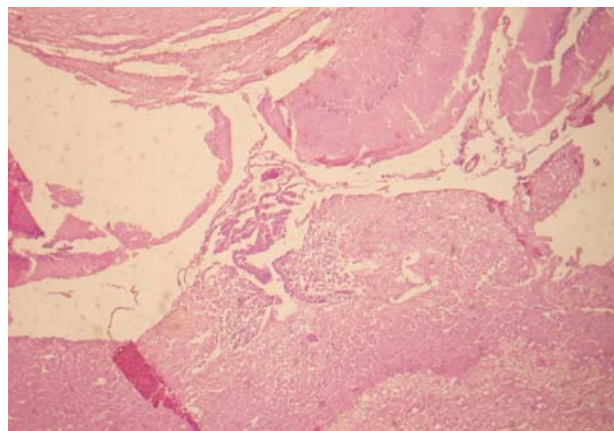


Рис. 3. Препарат большого полушария головного мозга крысы с билатеральной каротидной окклюзией (модельная патология, третьи сутки). Инфильтрация по периферии очага деструкции. Выраженный отек головного мозга. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 100$ .

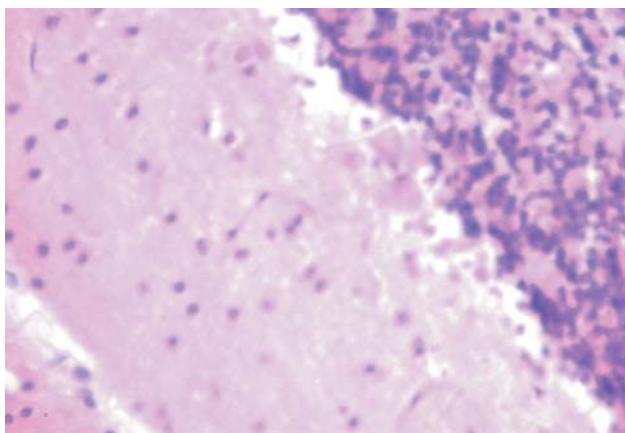


Рис. 4. Препарат большого полушария головного мозга крысы с билатеральной каротидной окклюзией (третьи сутки), получавшей пирацетам. Деструктивные изменения нейронов на разных стадиях, вплоть до коагуляционного некроза. Выраженный отек. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 200$ .

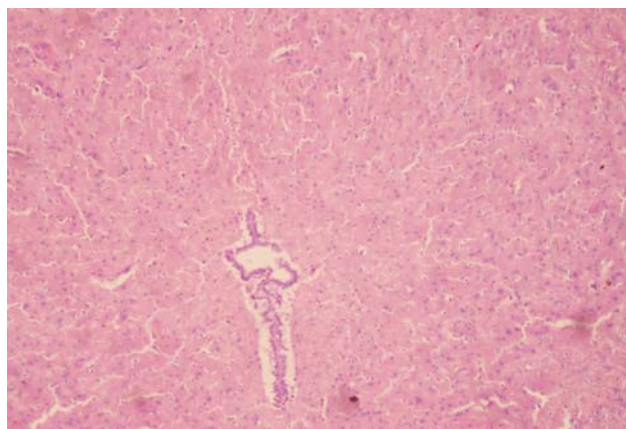


Рис. 5. Препарат большого полушария головного мозга крысы с билатеральной каротидной окклюзией (третьи сутки), получавшей соединение 1407. Субэпендимальный отек в зоне желудочка головного мозга, диapedез клеток крови. Участки кариолизиса, умеренный отек тканей. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 100$ .

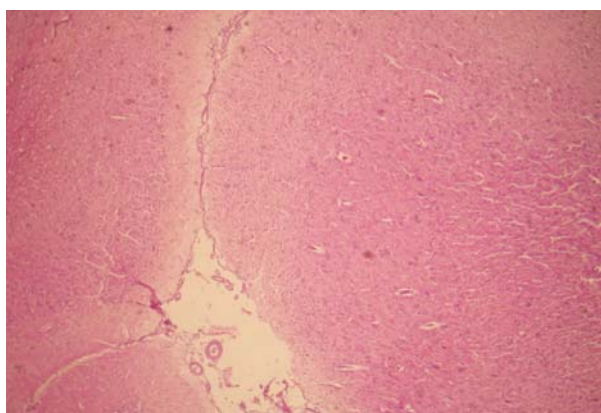


Рис. 6. Препарат большого полушария головного мозга крысы с билатеральной каротидной окклюзией (третьи сутки), получавшей соединение 18. Мелкие очаги субкортикального некроза, отек нейронов кортикальных структур. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 100$ .

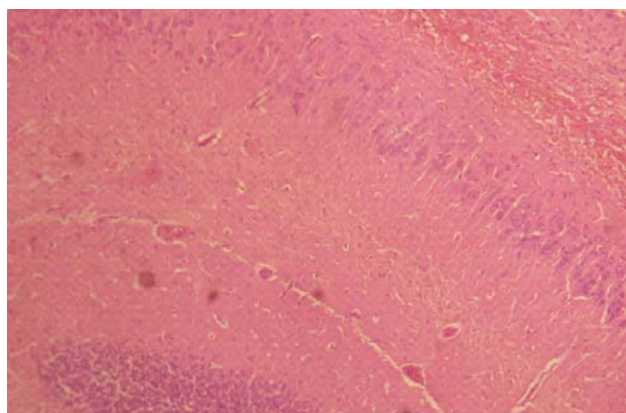


Рис. 7. Препарат лобной доли головного мозга крысы с билатеральной каротидной окклюзией (третьи сутки), получавшей соединение 77. Умеренный периваскулярный и перинуклеарный отек белого вещества головного мозга. Очаги кариолизиса в белом веществе. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 100$ .

фоне пираретама количество пересеченных квадратов возросло на 20-56%, стоек – на 118-153%, число обследованных отверстий осталось без изменений относительно модельной патологии в первой серии эксперимента (таб. 1) и увеличилось на 83% во второй (таб. 2). Показатели эмоциональности животных, как и в группах исследуемых соединений, почти не изменялись (таб. 1, 2).

Приведенные данные свидетельствуют о том, что все исследуемые соединения уменьшают неврологический дефицит на модели БКО, повышая локомоторную и исследовательскую активность животных.

На модели ГЦИ производные (2-оксоиндолиниден-3)-уксусной кислоты также проявили выраженную защитную активность. Летальность в группе модельной патологии составила 62,5%, под влиянием соединения 1407 она имела тенденцию к снижению до 37,5%, а на фоне соединения 18 достоверно ( $p < 0,05$ ) уменьшилась до 14,3%. Все летальные исходы, как правило, наблюдались в течение получаса. Сразу по окончании гравитационной перегрузки у мышей наблюдалась выраженная атаксия. За следующие 30 мин их состояние улучшалось, что позволяло провести исследование в тесте открытого поля (таб. 3).

Наибольшее угнетение всех видов активности наблюдалось в группе модельной патологии. Количество пересеченных квадратов снизилось на 32,5%, обследованных отверстий – на 98,2% ( $p < 0,01$ ), стоек – на 54,5% ( $p < 0,01$ ). Число фекальных болюсов и грумингов уменьшилось на 35,7% и 45,5% ( $p < 0,05$ ) соответственно. В группе соединения 18 угнетение было менее выражено по сравнению с группой модельной патологии. Количество пересеченных квадратов снизилось относительно исходного состояния на 26,7%, обследованных отверстий – на 23,8%, стоек – на

90,5% ( $p < 0,05$ ), грумингов на 70,5% ( $p < 0,05$ ), акты урикации и дефекации отсутствовали, что может указывать на седативное действие. Соединение 1407 на модели ГЦИ компенсировало постишемическое угнетение, не уступая соединению 18, кроме степени угнетения поисковой активности, снижение на 48% ( $p < 0,05$ ) по сравнению с исходным. Результаты эксперимента подтверждают способность изучаемых производных компенсировать неврологический дефицит в постишемическом периоде.

При исследовании препаратов головного мозга псевдооперированных животных патологических изменений не выявлено (рис. 2).

У животных группы модельной патологии, подвергнутых БКО, наблюдались следующие морфологические изменения: выраженный периваскулярный и перинуклеарный отек; явления набухания нейронов и увеличение клеточных тел и ядер; просветление карิโอплазмы; потеря нервными клетками ядер и вакуолизация последних; очаговые некрозы и выраженный энцефалолизис с тромбозами перифокальных сосудов; воспалительная инфильтрация ткани по периферии зон некроза; кровоизлияния под оболочкой головного мозга (рис. 3).

В препаратах головного мозга животных, получавших препарат сравнения пираретам, наблюдались деструктивные изменения: очаги энцефалолизиса, коагуляционный некроз коры головного мозга, отек мозгового вещества, дистрофические изменения клеток, гиперхромия ядер и цитоплазмы нейронов (рис. 4).

В препаратах головного мозга животных, получавших исследуемые соединения, морфологические изменения носили менее выраженный характер, чем в груп-

Таблица 3

Сравнительная характеристика изменения поведения мышей на модели ГЦИ в тесте открытого поля на фоне соединений 1407 (этиловый эфир N-[(2-оксоиндолиниден-3)-2-оксиацетил]-аминоуксусной кислоты) и 18 (N-[(2-оксоиндолиниден-3)-2-оксиацетил]-(1-аминонафталин))

Показатели за 3 мин	Модельная патология (n = 6)		Соединение 18 (n = 6)		Соединение 1407 (n = 6)	
	Исходные данные	Через 1 час после ГП	Исходные данные	Через 1 час после ГП	Исходные данные	Через 1 час после ГП
Пересеченные квадраты	55,3 ± 7,1	37,3 ± 8,8 –32,5%	30,3 ± 6,0**	22,2 ± 10,9 –26,7%	48,3 ± 5,4	36,9 ± 6,7 –24,6%
Стойки	5,6 ± 1,3	0,1 ± 0,1 –98,2%^	7,4 ± 2,7	0,7 ± 0,3 –90,5%^^	6,2 ± 1,0	3,67 ± 0,9 –40,8%*
Обследованные отверстия	32,1 ± 3,6	14,6 ± 3,2 –54,5%^	10,1 ± 1,9*	7,7 ± 3,8 –23,8%	34,2 ± 6,5	17,6 ± 0,4 –48,6%^^
Акты груминга	1,4 ± 0,2	0,9 ± 0,3 –35,7%	1,7 ± 0,4	0,5 ± 0,2 –70,5%^^	1,83 ± 0,6	1,16 ± 0,5 –36,6%
Болюсы, урикации	1,1 ± 0,4	0,6 ± 0,3 –45,5%	2,4 ± 0,6	0 –100%^	2,0 ± 0,8	2,16 ± 1,1 +8,0%
Сумма всех активностей	95,5 ± 9,1	53,0 ± 11,9 –44,5%^^	52,0 ± 9,5**	31,0 ± 15,0 –40,4%	92,5 ± 9,3	60,5 ± 4,4 –34,6%^^

Примечания: ГП – гравитационная перегрузка; \* – достоверность различий относительно группы модельной патологии  $p < 0,01$ ; \*\* – достоверность различий относительно группы модельной патологии  $p < 0,05$ ; ^ – вероятность относительно исходного значения той же группы  $p < 0,01$ ; ^^ – достоверность различий относительно исходного значения той же группы  $p < 0,05$ .

пах модельной патологии и пирацетама. Преобладали признаки нарушения мозгового кровообращения: отек головного мозга и образование тромбов в просвете мелких сосудов. Деструктивные изменения носили мелкоочаговый характер (рис. 5, 6).

Гистологические препараты головного мозга крыс с БКО, получавших соединение 77, представлены на рис. 7.

Морфологические изменения головного мозга крыс с БКО на фоне введения соединения 77 ограничивались в основном умеренным периваскулярным и перинуклеарным отеком. Необходимо отметить отсутствие выраженной деструкции нейронов и очагов некроза, характерных для группы модельной патологии. Исследуемое соединение проявляет выраженную церебропротекторную активность, механизм действия которой, вероятно, реализуется за счет антиоксидантного и мембранопротекторного эффектов, и способности восстанавливать кровоснабжение в ишемизированном мозге, что показано ранее [10].

Резюмируя комплекс полученных данных, следует подчеркнуть, что новые оксиндолные соединения перспективны для создания оригинальных церебропротекторных препаратов с благоприятным сочетанием фармакологических свойств.

#### Выводы

1. Оригинальные производные (2-оксоиндолилин-ден-3)-уксусной кислоты и спироциклическое производное оксиндола повышают выживаемость и уменьшают неврологический дефицит у животных с модельным нарушением мозгового кровообращения по ишемическому типу.

2. Церебропротекторный эффект исследуемых соединений подтвержден гистологически по уменьшению деструктивных изменений в головном мозге на модели билатеральной каротидной окклюзии.

3. По комплексу проявлений церебропротекторного действия новые соединения превосходят препарат сравнения пирацетам.

#### References

- Gorelick PB, Bowler JV. Advances in vascular cognitive impairment. *Stroke*. 2008; 39(2):279-82.
- Shevtsov II, Berezhnyakov VI, Toryanik EL, et al. Zv'yazok «struktura-diya-aktivnist'» v ryadu pohidnih 2-oksoindolin-3-glioksiloviy kisloti [Connection "structure-action-activity" of derivatives of the 2-oksoindolin-3-glioksil acid]. *Medichna himiya*. 2006;8(1):67-71.
- Shatilov OV, Shtrigol' SYu, Kolisnik SV, et al. Nootropni, antigipoksichni ta cerebroprotektorni vlastivosti pohidnih (2-oksoindoliniliden-3)-octovoi kisloti [Nootropic, antihypoxic and cerebroprotective capacities of derivatives of the (2-oksoindoliniliden-3)-octanoic acid]. *Bukovins'kiy medichniy visnik*. 2012;3(63):118-123.
- Lutsenko RV, Dev'yatkina TO, Lutsenko OM, et al. Poshuk biologichno aktivnih rechovin zi stresprotektivnoyu aktivnistyu v ryadu novih pohidnih 2-oksoindolin-3-glioksilovoi kisloti [Research of biologic active substances with stress protective capacity of derivatives of the 2-oksoindolin-3-glioxil acid]. *Visnik farmacii*. 2007;3(51):67-69.
- Tsubanova NA. Skringovni doslidzhennya antigipoksichnoi dii spirociklichnih 2-oksindol'nih pohidnih 2-amino-3-ciano-4n-piranu [Screening research of the antihypoxic actions of the spirocyclic derivatives of the 2-amino-3-ciano-4n-piran]. *Klinichna farmaciya*. 2009;2:62-64.
- Tsubanova NA, Shtrigol' SYu. Nootropni vlastivosti spirociklichnogo pohidnogo oksindolu ta yogo vpliv na riven' monoaminiv golovnogo mozku [Nootropic capacity of spirocyclic derivatives of the oxindol and its influence on the level of the brain monoamines]. *Ukrains'kiy biofarmaceutichniy zhurnal*. 2011;1(12):26-29.
- Rukovodstvo po eksperimental'nomu (doklinicheskomu) izucheniyu novih farmakologicheskikh veshhestv. [Guide to experimental (preclinical) studying of new pharmacological substances]. Metod. rekomendatsii pod. red. Habrieva RU. 2 izd., pererab. i dop. M.: OAO Medicina. 2005;832.
- Shtrigol' SYu, Shtrigol' VS, Eseva OA, et al. Eksperimental'ni modeli cerebral'noi ishemii u mishey: porivnyal'na harakteristika gravitaciynogo perevantazhennya ta karotidnoi oklyuzii [Experimental model of cerebral ischemia in mice: comparative characteristics of gravitation loading and carotid occlusion]. *Klinichna farmaciya*. 2008;2:39-43.
- Doklinichni doslidzhennya likars'kih zasobiv [Preclinical research of the medicinal remedies]. Metod. rekomendatsii za redakciyu Stefanova OV. K.: Avicena, 2000;528.
- Tsubanova NA, Shtrigol' SYu, Hodakiv'skiy OA. Vpliv spirociklichnogo pohidnogo oksindolu na krovopostachannya golovnogo mozku, destruktivniy neyroniv i kislotno-luzhniy balans pri eksperimental'niy cerebral'niy ishemii [Influence of spirocyclic oxindol on the blood supply of the brain, injury of neurons and acid-alkaline balance in the experimental cerebral ischemia]. *Farmakom*. 2011;4:60-63.

