

УДК 616.8-009.12-008.6-036.12-06 DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.8254554>

ВИПРАВЛЕННЯ ПІРАМІДНИХ МОТОРНИХ ПОРУШЕНЬ У ЩУРІВ ЗА УМОВ ХРОНІЧНОЇ ІШЕМІЇ МОЗКУ ВНАСЛІДОК КОМПЛЕКСНОЇ ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ КОРЕКЦІЇ

Вастьянов Р.С., Миронов О.О.

Одеський національний медичний університет, rvastyanov@gmail.com

ИСПРАВЛЕНИЕ ПИРАМИДНЫХ МОТОРНЫХ НАРУШЕНИЙ У КРЫС ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ МОЗГА ВСЛЕДСТВИЕ КОМПЛЕКСНОЙ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ

Вастьянов Р.С., Миронов А.А.

Одесский национальный медицинский университет, rvastyanov@gmail.com

PYRAMIDAL MOTOR DISORDERS CORRECTION IN RATS WITH CHRONIC BRAIN ISCHEMIA AS A RESULT OF COMPLEX PHARMACOLOGICAL CORRECTION

Vastyanov R.S., Myronov O.O.

Odessa National Medical University, rvastyanov@gmail.com

Summary/Резюме

Social and economic conditions of life, the current military aggression, etc. create all the conditions for the cerebrovascular pathology spread in the population of our country. The problem of the secondary neuroprotection efficacy remains relevant. We made certain clinical observations regarding the treatment of patients with chronic brain ischemia but we encountered questions regarding certain inconsistencies in aspects of secondary neuroprotection that's why we returned to experimental trials. The aim of the work is to study the dynamics of motor, muscle and coordinative activity in rats with chronic cerebral ischemia under the influence of pentoxifylline, memantine and xavron separate and combined administration. The authors proved the restoration of pyramidal motor activity in rats with chronic brain ischemia starting from the 3rd day of the trial. It was found that the most effective in terms of impaired motor activity indexes restoration during the post-ischemic period is the pentoxifylline with memantine combined administration. Pentoxifylline is the next in the row of anti-ischemic efficacy. Lower effectiveness is inherent to pentoxifylline with xavron combined administration. The authors found that pentoxifylline and memantine combined use efficacy exceeded the same efficacy in case of their separate administration. The development of protective and restorative effects in the aspect of pyramidal motor activity indexes normalization in conditions of chronic brain ischemia after pentoxifylline endonasal administration has been proven. The authors conclude that the revealed efficacy of the developed pathogenetically justified complex for pyramidal motor disorders correction during the post-ischemic period indicates a fundamental possibility of patients with cerebrovascular pathology treatment efficacy increase in the case of clinical testing of pentoxifylline endonasal administration or its combined administration with memantine or xavron.

Key words: *chronic brain ischemia, motor lesions, pentoxifylline, memantine, xavron, pharmacological correction, pathogenetic mechanisms*

Соціально-побутові та економічні умови життя, сучасний стан військової агресії тощо

створюють всі умови для поширення цереброваскулярної патології в населення нашої країни. При цьому залишаються актуальними питання ефективності вторинної нейропротекції, Окремі клінічні спостереження стосовно лікування хворих з хронічною ішемією мозку ми провели, але зустрілися з питаннями стосовно певної неузгодженості аспектів вторинної нейропротекції, через що повернулися до експериментальних дослідів. Метою роботи є дослідження динаміки моторної, м'язової та координаційної активності щурів із хронічною ішемією мозку під впливом роздільного та сумісного введення пентоксифіліну, мемантину та ксаврону. Автори довели відновлення пірамідної моторної активності у щурів із хронічною ішемією мозку, починаючи з 3-ї доби досліді. Виявлено, що найбільш ефективним в аспекті відновлення порушених показників моторної активності протягом післяішемічного періоду є сумісне введення пентоксифіліну з мемантином. Наступним за антиішемічної ефективністю є введення пентоксифіліну. Менша ефективність притаманна сумісному введенню пентоксифіліну з ксавроном. Автори встановили, що ефективність сумісного застосування пентоксифіліну з мемантином перевищувала відповідну ефективність в разі роздільного їх введення. Доведено розвиток проєктивного та відновлювального ефектів в аспекті нормалізації показників пірамідної моторної активності у щурів за умов хронічної ішемії мозку в разі ендоназального введення пентоксифіліну. Автори підсумовують, що виявлена ефективність розробленого патогенетично обґрунтованого комплексу корекції пірамідних моторних порушень протягом післяішемічного періоду свідчить про принципову ймовірність підвищення ефективності лікування хворих з цереброваскулярної патологією в разі клінічного тестування ефектів ендоназального введення пентоксифіліну або його сумісного введення з мемантином або з ксавроном.

Ключові слова: *хронічна ішемія мозку, моторні ураження, пентоксифілін, мемантин, ксаврон, фармакологічна корекція, патогенетичні механізми*

Социально-бытовые и экономические условия жизни, современное состояние военной агрессии создают все условия для распространения цереброваскулярной патологии у населения нашей страны. При этом остаются актуальными вопросы эффективности вторичной нейропротекции. Отдельные клинические наблюдения по лечению больных с хронической ишемией мозга мы провели, но встретились с вопросами относительно определенной несогласованности аспектов вторичной нейропротекции, из-за чего вернулись к экспериментальным опытам. Цель работы - исследование динамики моторной, мышечной и координационной активности крыс с хронической ишемией мозга под влиянием раздельного и совместного введения пентоксифиллина, мемантина и ксаврона. Авторы доказали восстановление пирамидной моторной активности у крыс с хронической ишемией мозга, начиная с 3-х суток опыта. Выведено, что наиболее эффективным в аспекте восстановления нарушенных показателей моторной активности в течение постишемического периода является совместное введение пентоксифиллина с мемантином. Следующим по антиишемической эффективности является введение пентоксифиллина. Меньшая эффективность присуща совместному введению пентоксифиллина с ксавроном. Авторы установили, что эффективность совместного применения пентоксифиллина с мемантином превышала соответствующую эффективность при раздельном их введении. Доказано развитие проєктивного и восстановительного эффектов в аспекте нормализации показателей пирамидной моторной активности у крыс при хронической ишемии мозга в случае эндоназального введения пентоксифиллина. Авторы делают вывод о том, выявленная эффективность разработанного патогенетически обоснованного комплекса коррекции пирамидных моторных нарушений в течение постишемического периода свидетельствует о принципиальной вероятности повышения эффективности лечения больных с цереброваскулярной патологией в случае

клинического тестирования эффектов эндогенного введения пентоксифиллина или его совместного применения с мемантином и ксавроном.

Ключевые слова: хроническая ишемия мозга, моторные нарушения, пентоксифиллин, мемантин, ксаврон, фармакологическая коррекция, патогенетические механизмы

Вступ

Соціально-побутові та економічні умови життя, сучасний стан військової агресії тощо створюють всі умови для поширення цереброваскулярної патології в населення нашої країни [5, 9, 15]. Відзначимо, що тривожні статистичні показники стійкого зростання захворюваності населення на судинну патологію, з прогресуванням її хронічних форм реєструються в країнах Європи та більшості країн світу [12]. В переважній більшості епізодів хронічної ішемії мозку (ХІМ) кваліфікація лікарів та наявна діагностична та/або лікувальна апаратура надає принципову можливість врятувати пацієнтам життя, хоча і це питання постійно обговорюється фахівцями з двох протиборчих позицій [1, 12, 16]. Проте, в такому разі залишаються актуальними питання ефективності вторинної нейропротекції, оскільки в разі збереження життя пацієнтам із ХІМ важливими постають намагання відновлення повноцінної моторної пірамідної та екстрапірамідної активності, збереження емоційного фону, модуляції стереотипної, координаційної, пошукової, дослідницької та інших форм поведінки [1, 10, 12].

Окремі клінічні спостереження стосовно лікування хворих з ХІМ ми провели [15], але зустрілися з питаннями стосовно певної неузгодженості аспектів вторинної нейропротекції. Через що повернулися до експериментальних дослідів, в яких вирішили ретельно, з визначенням тимчасових інтервалів, з визначенням ймовірного превалювання ефектів певних фармакологічних препаратів та/або їх сумісного введення, дослідити ефективність фармакологічної корекції пірамідних моторних

дисфункцій у щурів із ХІМ. В якості препаратів для вторинної нейропротекції були обрані фармакологічні сполуки, механізми реалізації ефектів яких був спрямований на усунення патогенетичних ланцюгів, ініційованих ішемічним ураженням нейронів [1, 13].

Метою роботи є дослідження динаміки моторної, м'язової та координаційної активності щурів із хронічною ішемією мозку під впливом роздільного та сумісного введення пентоксифіліну, мемантину та ксаврону.

Матеріали і методи дослідження

Досліди були проведені за умов хронічного експерименту на 80 білих щурах-самцях вагою 180-220 г, які утримувалися за умов віварію. Утримання, обробка та маніпуляції з тваринами проводились відповідно із «Загальними етичними принципами експериментів на тваринах», ухваленими П'ятим національним конгресом з біоетики (Київ, 2013), при цьому керувалися рекомендаціями Європейської конвенції про захист хребетних тварин для експериментальних та інших наукових цілей (Страсбург, 1985), методичним рекомендаціями ДФЦ МОЗ України «Доклінічні дослідження препаратів» (2001) та правилами гуманного поводження з піддослідними тваринами.

Модель ХІМ відтворювали шляхом розсічення шкіри, виділення і білатерально перев'язування лігатурами сонних артерій [8]. Розрізняли наступні групи тварин: 1 група - контроль (інтактні щури, в яких лише розсікали шкіру, а перев'язку сонних артерій не проводили, n=9). 2 група - дослід (щури з відтворенням ХІМ, n=16). Щурам 3-ї групи з ХІМ вводили пентоксифілін (ПФ; «Дарниця», Україна; 2.0%, ендоназально, кількістю 10л, n=11). Щурам 4-ї групи з ХІМ вводили мемантин (МЕМ; «ІнтерХім», 10 мг/кг, внутрішньоочеревинно, n=11). Щурам 5-ї групи з ХІМ вводили ксаврон (КСА; «Юрія-фарм», Україна; 100 мг/кг, внутрішньоочеревинно, n=11). Щурам 6-ї групи (n=11) з ХІМ сумісно вводили ПФ та МЕМ. Щурам 7-ї гру-

пи (n=11) з ХІМ сумісно вводили ПФ та КСА.

За щурами після перев'язування сонних артерій спостерігали протягом 7 діб. В цей інтервал часу у щурів з хронічною ішемією мозку визначали моторну активність в тесті «відкрите поле» протягом 2 хв [4].

М'язову активність визначали за часом, протягом якого щури були здатні за допомогою передніх і задніх кінцівок утримуватися на двох горизонтально розташованих палицях [14]. Тест на координацію рухів заключний у здатності щурів утримуватися на горизонтально обертаючомуся ротароді діаметром 25 мм, довжиною 60 см, який був розділений за допомогою 5 дисків на 6 частин [10]. Визначали кількість тварин, які здатні були втриматися на ротароді з частотою 15 обертів за хв протягом 120 сек. Для визначення здатності щурів до координованих рухів користувалися тестом «підведеної сітки».

Отримані результати обчислювали статистично із застосуванням параметричного критерію АНОВА, який супроводжувався у якості відповідності критерієм Ньюман-Кулліса, та непараметричного критерію Крушкала-Валліса. Мінімальну статистичну вірогідність визна-

чали при $p < 0.05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Середнє число перетнутих квадратів інтактними щурами в тесті «відкрите поле» дорівнювало 24, при цьому через 24 год після перев'язування сонних артерій щури біли здатні перетнути лише 5 квадратів в

Таблиця 1

Вплив досліджуваних фармакологічних сполук на показники горизонтальної та вертикальної моторної активності щурів із ХІМ

Групи тварин	Абсолютні величини, $M \pm m$		
	Число перетнутих квадратів	Число стійок на задніх кінцівках	Число заглядань в отвори в підлозі
1 доба			
1 група — контроль, n = 9	24,63 ± 2,27	6,26 ± 0,59	3,68 ± 0,29
2 група — ХІМ, n = 16	5,21 ± 0,49***	1,13 ± 0,11***	0,87 ± 0,07***
3 група — ХІМ + ПФ, n = 11	4,87 ± 0,47***	1,22 ± 0,12***	0,93 ± 0,08***
4 група — ХІМ + МЕМ, n = 11	4,93 ± 0,46***	1,27 ± 0,13***	0,83 ± 0,08***
5 група — ХІМ + КСА, n = 11	5,07 ± 0,46***	1,02 ± 0,09***	0,94 ± 0,08***
6 група — ХІМ + ПФ + МЕМ, n = 11	5,21 ± 0,49***	1,13 ± 0,11***	0,87 ± 0,07***
7 група — ХІМ+ПФ+КСА, n = 11	5,33 ± 0,51***	0,97 ± 0,12***	0,84 ± 0,08***
3 доба			
1 група — контроль, n = 9	25,81 ± 2,43	5,82 ± 0,47	3,26 ± 0,27
2 група — ХІМ, n = 13	3,47 ± 0,36***	0,88 ± 0,07***	0,62 ± 0,06***
3 група — ХІМ + ПФ, n = 9	5,31 ± 0,46***#	1,37 ± 0,12***#	0,97 ± 0,08***#
4 група — ХІМ + МЕМ, n = 9	3,62 ± 0,37***	0,83 ± 0,07***	0,69 ± 0,07***
5 група — ХІМ + КСА, n = 8	3,54 ± 0,39***	0,89 ± 0,08***	0,68 ± 0,07***
6 група — ХІМ+ПФ+МЕМ, n = 10	9,18 ± 0,82 ** ## @	2,41 ± 0,21 * ##	1,58 ± 0,13 ** ##
7 група — ХІМ+ПФ+КСА, n = 8	3,61 ± 0,34***	0,96 ± 0,08***	0,73 ± 0,08***
5 доба			
1 група — контроль, n = 9	23,86 ± 2,32	5,17 ± 0,52	3,32 ± 0,23
2 група — ХІМ, n = 12	1,38 ± 0,14***	0,67 ± 0,06***	0,46 ± 0,05***
3 група — ХІМ + ПФ, n = 9	8,63 ± 0,72***##	2,06 ± 0,17***##	1,38 ± 0,12***##
4 група — ХІМ + МЕМ, n = 9	6,67 ± 0,58***##	1,59 ± 0,14***##	1,12 ± 0,11***##
5 група — ХІМ + КСА, n = 7	3,62 ± 0,41***	0,87 ± 0,08***	0,73 ± 0,07***
6 група — ХІМ+ПФ+МЕМ, n = 10	16,73 ± 1,58 ### @	3,62 ± 0,32 ### @	2,07 ± 0,16 ### @
7 група — ХІМ+ПФ+КСА, n = 8	5,19 ± 0,47***#	1,26 ± 0,13***#	0,98 ± 0,09***#
7 доба			
1 група — контроль, n = 9	22,71 ± 2,19	4,63 ± 0,41	3,02 ± 0,26
2 група — ХІМ, n = 12	1,53 ± 0,16***	0,72 ± 0,06***	0,53 ± 0,05***
3 група — ХІМ + ПФ, n = 9	16,87 ± 1,67 ###	3,54 ± 0,33 ###	2,03 ± 0,13 ###
4 група — ХІМ + МЕМ, n = 9	11,38 ± 1,12***##	2,27 ± 0,23***##	1,34 ± 0,12***##
5 група — ХІМ + КСА, n = 7	6,73 ± 0,61***##	1,53 ± 0,14***##	1,26 ± 0,13***##
6 група — ХІМ+ПФ+МЕМ, n = 10	18,61 ± 1,73 ### @@	3,71 ± 0,34 ### @@	2,16 ± 0,14 ### @@
7 група — ХІМ+ПФ+КСА, n = 8	9,29 ± 0,84***##	2,04 ± 0,17***##	1,63 ± 0,14***##

Позначення (в таблицях 1 і 2): зменшення числа щурів в групах виникло через їх гибель
Примітки: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$ і *** — $p < 0,001$ — вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з таким даними в контрольній групі тварин;
— $p < 0,05$, ## — $p < 0,01$ і ### — $p < 0,001$ — вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з таким даними у щурів з хронічною ішемією мозку без фармакологічної корекції;
@ — $p < 0,05$ — вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими даними у щурів з хронічною ішемією мозку, яким вводили пентоксифілін та/або мемантин;
@@ — $p < 0,05$ — вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з таким даними у щурів з хронічною ішемією мозку, яким окремо вводили мемантин (в усіх обчисленнях застосовували АНОВА + Ньюман-Кулліз критерій).

середньому, що виявилось в 4.7 рази менше порівняно з таким показником в контрольній серії спостережень ($p < 0.001$; таблиця 1). Досліджувані показники кількості перетнутих квадратів у щурів решти груп були тотожними вказаним вище.

На 3-й добі після відтворення ХІМ досліджуваний показник у щурів із ХІМ, яким здійснювали ендоназальне введення ПФ, будучи суттєво меншим, ніж в контролі ($p < 0.001$), виявився у 1.5 рази більшим, ніж такий же показник в групі щурів із ХІМ без фармакокорекції ($p < 0.05$).

На 3-й добі досліду середня кількість перетнутих квадратів у щурів із ХІМ із введенням ПФ та МЕМ, будучи суттєво меншою, ніж в контролі ($p < 0.01$), виявилася в 2.6 рази більше, ніж такий самий показник в групі щурів із ХІМ без фармакологічної корекції ($p < 0.01$). При цьому даний показник перевищував відповідну кількість перетнутих квадратів у щурів із ХІМ, яким окремо вводили ПФ та МЕМ (на 72.9% та в 2.5 рази, відповідно, $p < 0.05$).

На 5-й добі досліду ми виявили нормалізацію кількості перетнутих квадратів «відкритого поля» у щурів із ХІМ в разі окремого введення ПФ та МЕМ (в обох випадках $p < 0.01$), а також сумісного введення ПФ з МЕМ ($p < 0.001$) та ПФ з КСА ($p < 0.05$). При цьому величина досліджуваного показника в разі сумісного введення ПФ та МЕМ суттєво перевищувала відповідні показники в разі роздільного введення вказаних препаратів щурам із ХІМ ($p < 0.05$).

Подібна спрямованість отриманих даних спостерігалася також й на 7-й добі досліду.

При дослідженні кількості вертикальних стійок та зазирань до отворів в підлозі «відкритого поля» нами також було відзначено більшу порівняльну ефективність сумісного введення ПФ та МЕМ, починаючи з 3-ї доби досліду ($p < 0.01$), яка вже на 5-й добі спостереження суттєво перевищувала таку в разі роздільного введення зазначених фармакологічних препаратів ($p < 0.05$, табл. 1).

На третій добі перебігу патологічного ішемічного процесу лише 3 щура із 13 були здатні утриматися на двох вертикальних паличках, що було значно менше, ніж в контролі ($p < 0.001$, таблиця 2). В цей інтервал досліду лише щури із ХІМ, яким здійснили ендоназальне введення ПФ та сумісне введення ПФ з МЕМ, демонстрували кращу здатність утриматися на двох вертикальних паличках, яка перевищувала відповідний показник в щурів із ХІМ без фармакологічної корекції ($p < 0.05$).

На 5-й добі досліду 7 щурів із 10 із ХІМ, яким сумісно ввели ПФ з МЕМ, були здатні утриматися на двох вертикальних паличках: цей показник суттєво перевищував такий у щурів із ХІМ, яким вводили МЕМ ($p < 0.05$). В цей час досліду кращу здатність виконати тест демонстрували щури із ХІМ, яким вводили ПФ та здійснювали сумісне введення ПФ з КСА ($p < 0.05$).

Роздільне та сумісне введення досліджуваних препаратів спричинило нормалізацію м'язової активності щурів у тесті утримання на двох вертикальних паличках на 7-й добі досліду ($p < 0.05$).

На 3-й добі досліду на ротароді були здатні утриматися 5 щурів із 10 із ХІМ, яким сумісно ввели ПФ з МЕМ. Цей показник перевищував відповідні дані в щурів із ХІМ без фармакологічної корекції, а також в щурів із ХІМ, яким роздільно вводили ПФ та МЕМ (в усіх випадках $p < 0.05$).

На 5-й добі досліду на обертаючомуся стрижні під впливом введення ПФ ($p < 0.05$) та сумісного введення ПФ з МЕМ ($p < 0.01$) були здатні утриматися більша кількість щурів із ХІМ, ніж у відповідній групі із ХІМ без фармакокорекції. Ефективність сумісного введення ПФ з МЕМ перевищувала таку у випадку роздільного введення МЕМ ($p < 0.05$).

На 7-й добі досліду на поверхні ротароду були здатні утриматися щури із ХІМ, яким були здійснені ін'єкції ПФ та сумісні введення ПФ з МЕМ та ПФ з КСА (у всіх випадках $p < 0.05$). Ефективність сумісного введення фармакологічних сполук перевищувала відповідну в разі роздільного введення цих препаратів ($p < 0.05$).

Починаючи з 3-ї доби відтворення ХІМ на поверхні піднятої сітки утримувалися щури із ХІМ із сумісним введенням ПФ з МЕМ (3, 5 та 7 доби досліджу; $p < 0.01$) та ПФ з КСА (5 та 7 доби досліджу; $p < 0.05$). На 7-й добі досліджу величина досліджуваного показника біла співставною з контрольним у всіх досліджуваних групах ($p < 0.05$).

Таким чином, отримані дані свідчать про залежну від терміну післяшемічного

періоду та впливу конкретного фармакологічного препарату нормалізацію свідомої моторної пірамідної активності в щурів із ХІМ. Суттєвим чином було відновлено горизонтальну та вертикальну моторну активність в тесті «відкрите поле», а також м'язову та координаційну активність щурів за умов ішемізації мозку. При аналізі отриманого матеріалу вважаємо за доцільне зупинитися на наступних моментах.

Нами доведено, що відновлення пірамідної моторної активності у щурів із ХІМ реєструється на 3-й добі досліджу і триває

Вплив досліджуваних фармакологічних сполук на вираженість м'язової та координаційної активності в щурів із ХІМ

Групи тварин	Абсолютні величини		
	Число щурів, які утрималися на двох вертикальних паличках	Число щурів, які утрималися на обертаючомуся стрижні	Число щурів, які утрималися на піднятій сітці
1 доба			
1 група – контроль, n=9	9	9	9
2 група – ХІМ, n=16	4**	2**	3**
3 група – ХІМ + ПФ, n=11	3**	2**	3**
4 група – ХІМ + МЕМ, n=11	2**	2**	2**
5 група – ХІМ + КСА, n=11	2**	2**	2**
6 група – ХІМ+ПФ+МЕМ, n=11	3**	2**	3**
7 група – ХІМ+ПФ+КСА, n=11	2**	2**	2**
3 доба			
1 група – контроль, n=9	9	9	9
2 група – ХІМ, n=13	3**	2**	3**
3 група – ХІМ + ПФ, n=9	5#	3**	3**
4 група – ХІМ + МЕМ, n=9	3**	2**	3**
5 група – ХІМ + КСА, n=8	2**	1**	2**
6 група – ХІМ+ПФ+МЕМ, n=10	5*#	5*#@	6##@
7 група – ХІМ+ПФ+КСА, n=8	2**	2**	2**
5 доба			
1 група – контроль, n=9	9	9	9
2 група – ХІМ, n=12	2**	2**	3**
3 група – ХІМ + ПФ, n=9	5#	4*#	6##
4 група – ХІМ + МЕМ, n=9	3**	2**	4*
5 група – ХІМ + КСА, n=7	2**	1**	2**
6 група – ХІМ+ПФ+МЕМ, n=10	7##@	6##@	7##
7 група – ХІМ+ПФ+КСА, n=8	4*#	2**	4*#
7 доба			
1 група – контроль, n=9	9	9	9
2 група – ХІМ, n=12	2**	2**	3**
3 група – ХІМ + ПФ, n=9	7##	5#	7##
4 група – ХІМ + МЕМ, n=9	5#	3**	5#
5 група – ХІМ + КСА, n=7	4#	2**	5#
6 група – ХІМ+ПФ+МЕМ, n=10	8##	7##@	9##
7 група – ХІМ+ПФ+КСА, n=8	5##	4*#@	6##

Примітки: * - $p < 0.05$ ** - $p < 0.01$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з таким даними в контрольній групі тварин;
- $p < 0.05$ і ## - $p < 0.01$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з таким даними у щурів з хронічною ішемією мозку без фармакологічної корекції;
@ - $p < 0.05$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими даними у щурів з хронічною ішемією мозку, яким вводили мепантин та/або ксаврон (в усіх обчисленнях застосовували Крушквал-Валліс критерій).

до 7-ї доби спостереження, що узгоджується з отриманими раніше даними [17]. Найбільш ефективним в аспекті відновлення порушених показників моторної активності протягом післяшемічного періоду є сумісне введення ПФ з МЕМ, що ми виявили починаючи з 3-ї доби досліджу у всіх застосованих тестах. Наступним за антиішемічної ефективністю є введення ПФ, яке ми здійснювали ендоназальним способом, і який також в переважній кількості випадків виявився ефективним вже на 3-й добі досліджу. І третім в ряду ефективності є сумісне введення ПФ з КСА, що ми зареєстрували починаючи з 5-ї доби досліджу.

Цікаво, що в переважній кількості спостережень ефективність сумісного застосування ПФ з МЕМ перевищувала відпові-

дну ефективність в разі роздільного введення цих сполук. Слід відзначити, що в такому разі відновлювальні ефекти сумісного введення ПФ з МЕМ реєструвалися раніше і суттєво перевищували відповідні ефекти в разі сумісного введення ПФ з КСА.

Нам імпонує факт отримання проєктивного та відновлювального ефектів в аспекті нормалізації показників пірамідної моторної активності у щурів за умов ХІМ в разі ендоназального шляху введення одного із обраних фармакологічних препаратів. При цьому ми використали ідеї представників одеської школи неврологів [1], які довели більшу ефективність ендоназального шляху введення фармакологічних препаратів через їх перспективну можливість якнайшвидшого проникнення в мозок, контакту з ішемічно ураженими нейронами, можливості їх більшої концентрації в паренхімі мозку та відсутності необхідності перетинати гемато-енцефалічний бар'єр [1, 7]. Схожі результати в експериментальних умовах ішемічного та травматичного ураження нейронів були отримані раніше [2, 3]. Вважаємо ці дані експериментальним обґрунтуванням доцільності клінічного введення фармакологічних препаратів з нейропротективним механізмом реалізації дії ендоназальним шляхом при невропатологічних синдромах.

І останнє, на чому бажаємо акцентувати увагу. До складу комплексної постішемічної корекції моторних порушень нами було введено, додатково до пентоксифіліну та ксаврону з вираженими антиоксидантними властивостями та можливістю припиняти вільнорадикальний каскад патогенетичних механізмів ураження нейронів, ще й застосування мемантину, механізм реалізації якого пов'язаний з блокуванням збуджуючої нейротрансмісії та неконкурентної блокадою NMDA рецепторів [11]. Отже, наші початкові припущення виявилися вірними та надали можливість у складі комплексної фармакотерапії ішемічних моторних порушень застосувати патогенетичний підхід і реалізува-

ти відновлення моторної, м'язової та координаційної активності щурів за умов ХІМ через блокування вивільнення цитокінової ланки патогенезу (через застосування ПФ), через блокування вивільнення глутамату та глутамат-спричиненої ексайтотоксичності (через застосування МЕМ) та через блокування вільнорадикального механізму ураження нейронів (через застосування ПФ та КСА) [1, 6, 13]. Схожі за складом схеми лікування цереброваскулярної патології вже застосовують [1-3], але ми намагалися через ендоназальний шлях введення препаратів суттєво підвищити ефективність експериментальної корекції моторних порушень при ХІМ.

Отже, виявлена ефективність розробленого патогенетично обґрунтованого комплексу корекції пірамідних моторних порушень протягом після ішемічного періоду свідчить про принципову ймовірність підвищення ефективності лікування хворих з цереброваскулярною патологією в разі клінічного тестування ефектів ендоназального введення пентоксифіліну або його сумісного введення з мемантином або з ксавроном. Проте, для вивчення тимчасових та доза-залежних ефектів вказаної комплексної патогенетичної схеми корекції моторних порушень при ХІМ та формулювання остаточних висновків вважаємо за необхідне проведення окремих серій експериментальних досліджень.

Висновки:

1. Відновлення пірамідної моторної активності у щурів із хронічною ішемією мозку реєструється на 3-й добі дослідження і триває до 7-ї доби спостереження.
2. Найбільш ефективним в аспекті відновлення порушених показників моторної активності протягом післяішемічного періоду є сумісне введення пентоксифіліну з мемантином, що ми виявили починаючи з 3-ї доби дослідження. Наступним за антиішемічної ефективністю є введення пентоксифіліну, що ми здійснювали ендоназальним способом, і виявили ефективним на 3-й добі дослідження. Менша ефек-

- тивність притаманна сумісному введенню пентоксифіліну з ксавроном, починаючи з 5-ї доби досліду.
- Ефективність сумісного застосування пентоксифіліну з мемантином перевищувала відповідну ефективність в разі роздільного їх введення. При цьому відновлювальні ефекти реєструвалися раніше і перевищували відповідні ефекти в разі сумісного введення пентоксифіліну з ксавроном.
 - Доведено розвиток проєктивного та відновлювального ефектів в аспекті нормалізації показників пірамідної моторної активності у щурів за умов хронічної ішемії мозку в разі ендоназального введення пентоксифіліну.
 - Виявлена ефективність розробленого патогенетично обґрунтованого комплексу корекції пірамідних моторних порушень протягом післяішемічного періоду свідчить про принципову ймовірність підвищення ефективності лікування хворих з цереброваскулярної патологією в разі клінічного тестування ефектів ендоназального введення пентоксифіліну або його сумісного введення з мемантином або з ксавроном.
- ### Література
- Вастьянов Р.С. Системная патологическая дезинтеграция при хронической ишемии мозга. Экспериментально-клинические аспекты / Р.С. Вастьянов, А.Н. Стоянов, И.К. Бакуменко. - Saarbrücken : LAP Lambert Academic Publishing, 2015. - 169 с.
 - Капталан А.О. Вплив сумісного застосування мексиприму та семаксу на поведінкові кореляти посттравматичної епілепсії у щурів / А.О. Капталан, О.М. Стоянов, І.О. Остапенко, В.В. Кірчев // Актуальні проблеми транспортної медицини. - 2021. - №1 (63). - С. 76-84.
 - Кірчев В.В. Вплив семаксу та гопантенової кислоти на локомоторну активність та неврологічний дефіцит щурів за умов хронічної ішемії мозку / В.В. Кірчев, Р.С. Вастьянов // Вісник морської медицини. - 2022. - №2 (95). - С. 109-118
 - Лазаренко Н.С. Вероятностные характеристики поведения крыс условиях «открытого поля» / Н.С. Лазаренко, Е.С. Петров, И.О. Забродин, Г.А. Вартанян // Журн. высш. нерв. деят. - 1982. - Т. 32, №6. - С. 1096-1103.
 - Муратова Т.М. Вплив чинників довкілля на ризик розвитку цереброваскулярної патології / Т.М. Муратова, Д.М. Храмцов, О.М. Стоянов, В.В. Бабієнко, Ю.М. Ворохта // Досягнення біології та медицини. - 2019. - №2. - С. 36-38
 - Олейник А.А. Рецепторы и механизмы реализации нейротропных эффектов цитокинов и факторов роста / А.А. Олейник, Р.С. Вастьянов // Успехи физиологических наук. - 2008. - Т. 39, №2. - С. 47-57.
 - Стоянов А.Н. Эндоназальный способ введения пептидергических средств в клинической нейровегетологии / А.Н. Стоянов, Р.С. Вастьянов, О.К. Бурля, И.К. Бакуменко, С.И. Дрибина // Journal of Health Sciences. - 2014. - Vol. 4, №6. - P. 157-170.
 - Стоянов А.Н. Возможности моделирования ишемии головного мозга у мелких животных / А.Н. Стоянов, Р.С. Вастьянов, С.С. Мащенко, С.А. Антоненко, В.З. Скоробреха // Міжнародний неврологічний журнал. - 2019. - №6 (108). - С. 30-36.
 - Теренда Н.О. Медико-соціальне значення мозкових інсультів та фактори ризику їх розвитку / Н.О. Теренда, Н.Я. Фарійон, О.А. Теренда // Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. - 2021. - №1 (87). - С. 70-77.
 - Christiensen D. Combined systemic administration of the glycine/NMDA receptor antagonist, (+)-HA966 and morphine attenuates pain-related behaviour in a rat model of trigeminal neuropathic pain / D. Christiensen, M. Gautron, G. Guilbaud, V. Kayser // Pain. - 1999. - Vol. 83. - P. 433-440.
 - Dong H. Effects of memantine on neuronal structure and conditioned fear in the Tg2576 mouse model of Alzheimer's disease / H. Dong, C.M. Yuede, C. Coughlan, B. Lewis, J.G. Csernansky // Neuropsychopharmacology. - 2008. - Vol. 33, N 13. - P. 3226-3236.
 - Karger G. 30 years of Cerebrovascular Diseases / G. Karger // Cerebrovasc Dis. - 2021. - Vol.50, N1. - P. 1. doi: 10.1159/000514372.
 - Moroz V.M. Physiology / V.M. Moroz, O.A. Shandra, R.S. Vastyanov, M.V. Yoltukhivsky, O.D. Omelchenko. - Vinnytsia : Nova Knyha, 2016. - 722 p.
 - Myslobodsky M. Convulsant specific architecture of postictal behavioral syndrome in the rat / M. Myslobodsky, O. Kofman, M. Mintz // Epilepsia - 1981. - Vol. 27, N 4. - P. 559-568.
 - Stoyanov O.M. Vegetative system pathogenetic role in chronic brain ischemia, cerebral hemodynamics disorders and autonomous

- dysregulation / O.M. Stoyanov, R.S. Vastyanov, O.O. Myronov, V.I. Kalashnikov, V.V. Babienko, O.A. Hruzevskiy, M.I. Turchin // World of medicine and biology. - 2022. - N2 (80). - P. 162-168.
16. Stoyanov AN. Vestibular dysfunctions in chronic brain ischemia in the post covid period / AN. Stoyanov, S.S. Mashchenko, V.I. Kalashnikov, R.S. Vastyanov, AR. Pulyk, T.O. Andreeva, O.O. Kolesnik // WiadomoŃci Lekarskie. - 2023. - Vol. 76, N3. - P. 591-596.
 17. Vastyanov R.S. Comparative analysis of motor and emotional behavioral disorders in conditions of experimental chronic ischemic and chronic convulsive syndromes / R.S. Vastyanov, V.V. Kirchev, T.M. Muratova, O.A. Kashchenko, O.V. Vastyanova, S.V. Tatarko, L.M. Zayats // World of medicine and biology. - 2021. - N2 (76). - P. 183-188.

References

1. Vastyanov R.S., Stoyanov AN., Bakumenko I.K. Systemic pathological disintegration in chronic cerebral ischemia. Experimental-clinical aspects. Saarbrücken : LAP Lambert Academic Publishing. 2015: 169 [In Russian].
2. Kaptalan AO., Stoyanov O.M., Ostapenko I.O., Kirchev V.V. The effect of the combined use of Mexiprim and Semax on the behavioral correlates of post-traumatic epilepsy in rats. Actual problems of transport medicine. 2021; 1(63):76-84 [In Ukrainian].
3. Kirchev V.V., Vastyanov R.S. Effect of semax and hopanthenic acid on locomotor activity and neurological deficits in rats under conditions of chronic brain ischemia. Journal of marine medicine. 2022; 2(95): 109-118 [In Ukrainian].
4. Lazarenko N.S., Petrov E.S., Zabrodin I.O., Vartanjan G.A. Probabilistic characteristics of the behavior of rats in the conditions of the "open field". Journal of Higher Nervous Activity. 1982; 32(6): 1096-1103 [In Russian].
5. Muratova T.M., Khramtsov D.M., Stoyanov O.M., Babienko V.V., Vorokhta Yu.M. The influence of environmental factors on the risk of developing cerebrovascular pathology. Advances in biology and medicine. 2019; 2: 36-38 [In Ukrainian].
6. Oleinik AA., Vastyanov R.S. Receptors and Mechanisms for the Implementation of Neurotropic Effects of Cytokines and Growth Factors. Advances in the physiological sciences. 2008; 39(2): 47-57 [In Russian].
7. Stoyanov AN., Vastyanov R.S., Burlya O.K., Bakumenko I.K., Drybina S.I. Intranasal peptidergic compounds administration in clinical neurovegetology. Journal of Health Sciences. 2014; 4(6): 157-170 [In Russian].
8. Stoyanov AN., Vastyanov R.S., Mashchenko S.S., Antonenko S.A., Skorobreha V.Z. Possibilities of modeling cerebral ischemia in small animals. International neurological journal. 2019; 6(108): 30-36 [In Russian].
9. Terenda N.O., Farion N.Ya., Terenda O.A. Medyko-sotsial'ne znachennya mozkovykh insulinŃtiv ta faktory ryzyku yikh rozvytku. Visnyk sotsial'noyi hihiyeny ta orhanizatsiyi okhorony zdoroveya Ukrainy. 2021; 1(87): 70-77 [In Ukrainian].
10. Christensen D, Gautron M, Guilbaud G, Kayser V. Combined systemic administration of the glycine/NMDA receptor antagonist, (+)-HA966 and morphine attenuates pain-related behaviour in a rat model of trigeminal neuropathic pain. Pain. 1999; 83: 433-440.
11. Dong H, Yuede CM, Coughlan C, Lewis B, Csernansky JG. Effects of memantine on neuronal structure and conditioned fear in the Tg2576 mouse model of Alzheimer's disease. Neuropsychopharmacology. 2008; 33(13): 3226-3236.
12. Karger G. 30 years of Cerebrovascular Diseases. Cerebrovasc Dis. 2021; 50(1): 1. doi: 10.1159/000514372.
13. Moroz VM, Shandra OA, Vastyanov RS, Yoltukhivsky MV, Omelchenko OD. Physiology. Vinnytsia : Nova Knyha, 2016: 722.
14. Myslobodsky M, Kofman O, Mintz M. Convulsant specific architecture of postictal behavioral syndrome in the rat. Epilepsia 1981; 27(4): 559-568.
15. Stoyanov OM, Vastyanov RS, Myronov OO, Kalashnikov VI, Babienko VV, Hruzevskiy OA, Turchin MI. Vegetative system pathogenetic role in chronic brain ischemia, cerebral hemodynamics disorders and autonomous dysregulation. World of medicine and biology. 2022; 2(80): 162-168.
16. Stoyanov AN, Mashchenko SS, Kalashnikov VI, Vastyanov RS, Pulyk AR, Andreeva TO, Kolesnik OO. Vestibular dysfunctions in chronic brain ischemia in the post COVID period. WiadomoŃci Lekarskie. 2023; 76(3): 591-596.
17. Vastyanov RS, Kirchev VV, Muratova TM, Kashchenko OA, Vastyanova OV, Tatarko SV, Zayats LM. Comparative analysis of motor and emotional behavioral disorders in conditions of experimental chronic ischemic and chronic convulsive syndromes. World of medicine and biology. 2021; 2(76): 183-188.

*Вперше надійшла до редакції 03.06.2023 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування*