



4. Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г., Токарев В.Е. // Лабораторное дело. – 1998. - №1. – С. 16-19.
5. Современные методы в биохимии / Под ред. В.Н. Ореховича. – М.: Медицина, 1977. – С. 43-44.
6. Стальная И.Д., Гавришвили Т.Г. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты / В кн.: „Современные методы в биохимии” / Под ред. В.Н. Ореховича. – М.: Медицина, 1977. – С. 66-68.
7. Строев Е.А., Макарова В.Г. Практикум по биологической химии. – М.: Высш. шк., 1986. – С. 208-211.
8. Bentler E.D., Duron Q., Kelly B.M. // J. Lab. Clin. Med. – 1963. – Vol. 61, №5. P. 882.
9. Middleton Elliot // Int. J. Pharmacognosy. – 1996. – Vol. 34, №5. – P. 344-348.
10. Nyompa A.M., Shencer S. Drug and the liver. Gastroenterology and Hepatology. The Comprehensive Visual Reference. – Philadelphia: Current Medicine, 1996. – P. 6.11-6.12.
11. Pryor W.A. Natural Antioxidants in Human Health and Disease / B. Frei, Ed. – Academic press: London, 1994 – P. 1-62.

#### Відомості про авторів:

Кононенко Алевтина Геннадіївна, аспірант кафедри фізіології НФаУ.  
Малоштан Людмила Миколаївна, зав. кафедрою фізіології НФаУ.  
Ткаченко Марія Федорівна, асистент кафедри фармакогнозії.  
Ковальов Володимир Миколайович, д. фарм. н., проф. кафедри фармакогнозії.

#### Адреса для листування:

Малоштан Людмила Миколаївна, Харків 61023, вул. Мельникова, 12.  
Тел. 8 (057) 706-30-73.

УДК: 615.214:615.279:616.8-009.12

<sup>1</sup>В.И. Опрышко, <sup>2</sup>И.Ф. Беленичев, <sup>2</sup>Л.И. Кучеренко, <sup>1</sup>В.И. Мамчур, <sup>1</sup>К.А. Кравченко

### ПЕРСПЕКТИВНИЙ КОМБІНОВАНИЙ ПРОТИВОСУДОРОЖНИЙ РЕПАРАТ С НЕЙРОПРОТЕКТОРНИМИ СВОЙСТВАМИ

#### НА ОСНОВЕ ФИКСИРОВАННОЙ КОМБИНАЦИИ ТИОТРИАЗОЛИНА И КАРБАМАЗЕПИНА

<sup>1</sup>Днепропетровская государственная медицинская академия,

<sup>2</sup>Запорожский государственный медицинский университет,

НПО «Фарматрон»

**Ключові слова:** карбамазепін, тіотриазолін, коразолові судоми, нейропротекція.

**Ключевые слова:** карбамазепин, титотриазолин, эпилептоформные судороги, противосудорожное действие, нейропротекция.

**Key words:** carbamazepine, thyotriazoline, corazole convulsions, neuroprotection.

Вивчено нейропротекторні ефекти (поліпшення когнітивних функцій, зниження щільності апоптичних нейронів та підвищення щільності гліальних клітин, РНК) комбінованих таблеток карбамазепіну (15 мг/кг) з титотриазоліном (10 мг/кг) в умовах моделювання коразолових судом у білих щурів, які за силою значно перевершують дію карбамазепіну як монопрепарату.

Изучены нейропротекторные эффекты (улучшение когнитивных функций, повышение выживаемости нейронов сенсо-моторной зоны и их функциональной активности) нового комбинированного препарата карбамазепина с титотриазолином в виде таблеток в условиях моделирования коразоловых судорог у белых крыс, который по данным показателям значительно превосходит действие карбамазепина.

The neuroprotective effects (improvement of memory functions, decline of closeness of apoptic neurons and increase of closeness of glial cells and RNK) of the combined pills of carbamazepine (15 mgs/kg) are studied with thyotriazoline (10 mgs/kg) in the conditions of design of corazole convulsions for white rats which on force considerably excel the action of carbamazepine as monopreparation.

Научно-технический прогресс, новые достижения в области информационных технологий, изменения экологических параметров ставят сложные задачи перед системой управления и связи организма, осуществляющих высшую нервную деятельность. Увеличение нагрузки, неблагоприятные социальные и природные условия приводят к повышенной уязвимости ЦНС и распространению различных нервно-психических заболеваний. Среди многообразных форм патологии ЦНС одно из ведущих - третье место занимают эпилептические расстройства, степень распространения которых проявляет четкую тенденцию к росту. Поэтому изучение и изыскание эффективных средств с противоэпилептической направленностью имеет бесспорную актуальность [5]. Среди различных антиэпилептических средств одним из наиболее активных и хорошо зарекомендовавших себя на практике является карбамазепин (Carbamazepine) или Тегретол, Стазепин, Тионил,

Финлепсин (соответственно различным торговым названиям). Оценивая фармакологические свойства эффективного противосудорожного средства карбамазепина, необходимо обратить внимание и на существенные недостатки, присущие этому препарату. По данным ряда исследователей побочные реакции при терапии карбамазепином могут наблюдаться у 50-70% детей и взрослых [1]. При применении карбамазепина часто наблюдаются седативный эффект, патологическая сонливость, головокружение, мозжечковая атаксия, иногда появляются головные боли. У больных пожилого возраста могут развиваться спутанность сознания и беспокойство. Изредка возникают произвольные движения, как, например, тремор, тики и нистагм. Со стороны психики, в отдельных случаях, отмечаются галлюцинации, подавленное настроение или заторможенность мышления, обеднение побуждений, агрессивное поведение; при проведении лечения карбамазепином могут активироваться латентные психозы.

Продуктивным подходом к повышению эффективности и снижению побочного действия антиконвульсантов является их комбинированное использование с антиоксидантами [3, 10, 11], что обосновывается появившимися в последние годы данными о важной роли свободнорадикальных процессов в патогенезе эпилепсии [4]. Для наших исследований мы выбрали тиотриазолин - оригинальный украинский препарат, отличающийся политропным действием при низкой токсичности и высокой степени безопасности. Учитывая тот факт, что при эпилепсии активация ПОЛ в очаге повышенной активности является фактором патогенеза, а ее ограничение или устранение - бесспорно, эффективное средство терапии [2], присоединение к антиконвульсанту антиоксиданта должно приводить к усилению и его противосудорожной активности. Также добавление к карбамазепину тиотриазолина позволит уменьшить побочные эффекты за счет снижения дозы антиконвульсанта и обеспечить высокое лечебное действие.

**ЦЕЛЬ** наших **ИССЛЕДОВАНИЙ** - изучение нейропротекторного действия комбинированных таблеток карбамазепина с тиотриазолином в сравнении с карбамазепином.

#### **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ**

Эксперименты проводили на 68 белых нелинейных крысах массой 180-220 г, которых содержали на стандартном рационе вивария. Все экспериментальные процедуры осуществляли согласно «Положению об использовании животных в биомедицинских исследованиях» [7]. Острый приступ клонико-тонических судорог создавали путем однократной внутривенной инъекции коразола в дозе 40 мг/кг (доза зависит от чувствительности экспериментальных животных) [6]. Согласно методическим рекомендациям ГФЦ МЗ Украины коразоловый тест считают моделью малых припадков и абсансов [9]. Использование коразола в низких дозах вызывает абсансоподобные судороги. В умеренных дозах коразол ведет к развитию клонических судорог, а высокие его дозы индуцируют тонико-клонические судороги и даже гибель животного. Действует коразол через пикротоксиновый сайт ГАМК<sub>A</sub>-рецепторного комплекса, подавляя работу рецепторов и вызывая закрытие каналов для ионов хлора, что приводит к снижению гиперполяризации нейронов и повышению их возбудимости.

Для исследований использовали таблетки по 300 мг, содержащие 150 мг карбамазепина, 100 мг тиотриазолина, 50 мг вспомогательных веществ, производства «КМП», г. Киев совместно с НПО «Фарматрон», г. Запорожье. Соотношение карбамазепина к тиотриазолину 3:2 определено нами ранее в поисковых скрининговых экспериментальных исследованиях как наиболее эффективное. В качестве препаратов сравнения использовали таблетки карбамазепина, производства «КМП», г. Киев.

Для изучения действия препаратов отдельным группам животных (по 10 особей) вводили комбинированные таблетки (30 мг/кг), таблетки карбамазепина (15 мг/кг). Все препараты растирали в ступке с 1% крахмальной слизью до получения суспензии таблеточной массы, вводили животным однократно внутривенно за 40 минут до введения

коразола - профилактическое применение. В этой группе оценивали выведение препарата на картину судорожного припадка (латентный период, длительность тонической и клинической фазы). Другим группам (по 7 животных) вводили таблетки карбамазепина с тиотриазолином (30 мг/кг), таблетки карбамазепина (15 мг/кг) в течение 14 суток после введения коразола (после судорожного припадка) - лечебное действие препаратов. На 13-е сутки проводили оценку способности животных к обучению и запоминанию аверсивного стимула в тесте условной реакции пассивного избегания (УРПИ). Данная методика основана на врожденном стремлении крыс к ограниченному затемненному пространству. Обучение крыс проводили в двухкамерной установке, состоящей из двух отсеков - светлого и темного. Крысу помещали в светлый отсек, фиксировали латентное время захода в темный отсек, где крыса получала удар током и выбегала в светлый отсек. Воспроизведение УРПИ проверяли через 24 часа. О сохранности навыка судили по изменению латентного времени захода крысы в темный отсек. Также отмечали количество крыс полностью не зашедших в темную камеру.

Затем животных выводили из эксперимента под этиминал натриевым наркозом (40 мг/кг) мозг извлекали и фиксировали в жидкости Буэна на 24 часа и заливали в парафине сенсорной зоны IV-V слоев коры гистологические срезы депарафинировали по стандартной методике и окрашивали галоцианин-хромовыми квасцами по Эйнарсону для специфического выявления РНК. Изображение коры мозга получали на микроскопе Axioskop (Zeiss, Германия) и с помощью 8-битной CCD-камеры COHU-4922 (COHU Inc., США) вводили в компьютерную систему анализа изображений VIDAS-386 (Kontron Elektronik, Германия). Морфометрический анализ клеток мозга осуществляли в автоматическом режиме с помощью макропрограммы, разработанной в специализированной среде программирования VIDAS-2.5 (Kontron Elektronik, Германия).

Определяли следующие показатели:

плотность нейронов, глиальных клеток, апоптотических и деструктивно измененных нейронов как количество клеток на 1мм<sup>2</sup> площади среза коры мозга в области IV-V слоев коры;

-клеточный состав в области IV-V слоев коры в процентах,

площадь тел нейронов, глиальных клеток, апоптотических и деструктивно измененных нейронов (мкм<sup>2</sup>);

концентрацию РНК в нейронах, глиальных клетках, апоптотических и деструктивно измененных нейронах (единицы оптической плотности, E<sub>оп</sub>), которые рассчитывали как логарифм отношения оптической плотности тела клетки к оптической плотности межклеточного вещества;

-содержание РНК в нейронах, глиальных клетках, апоптотических и деструктивно измененных нейронах (единицы оптической плотности, E<sub>оп</sub>), которые рассчитывали как произведение концентрации РНК и площади клеток.

Для проведения гистоиммунохимических исследований головной мозг животных помещали на сутки в фиксатор



Буэна (24 часа) и после стандартной гистологической проводки ткань заливали в парафин. На ротационном микротоме изготавливались 14-микронные срезы сенсомоторной зоны фронтальной коры, которые депарафинировались по стандартной методике. Для выявления экспрессии c-fos и Bcl-2 - белка в коре использовали иммуногистохимический метод непрямой иммуофлюоресценции. На срезы наносили первичные антитела к белку c-fos и Bcl-2 (Sigma Chemical, USA) и инкубировали при +4°C 24 часа. После инкубации срезы трижды промывали 0,1 М фосфатным буфером. Затем на образцы наносили вторичные антитела (флюоресцент конъюгированный козий IgG) (Sigma Chemical, USA) и инкубировали при комнатной температуре 60 мин. После инкубации срезы промывали 0,1 М фосфатным буфером. На флуоресцентном микроскопе Axioskop (Zeiss, Germany) исследовали Fos-иммунопозитивные нейроны и Bcl-2- иммунопозитивные нейроны осуществляли при помощи видеокамеры COHU - 4922 (USA) и вводили в систему цифрового анализа изображения VIDAS -386 (Kontron Electronic, Germany).

Полученный цифровой материал обрабатывали статистически с помощью t-критерия Стьюдента [8].

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ**

Наши результаты показали, что однократное введение исследуемых таблеток увеличивало латентный период до начала судорог у крыс на 45,3% и снижало продолжительность тонической фазы судорог на 30,8% (p<0,05) по сравнению с контрольной группой (табл.1). Введение карбамазепина (15 мг/кг) продлевало латентный период до начала конвульсий на 35,4% (p<0,05) по сравнению с контролем, снижало продолжительность тонической фазы – на 28,4% (p<0,05), практически не изменяя длительность клонико-тонической фазы судорог (-10%, (p<0,05)). Тиотриазолин (10 мг/кг) проявил тенденцию к пролонгированию латентного периода до начала судорог на 25,3%, к сокращению клонико-тонической фазы на 18,3% и тонической фазы судорог на 20,2% (табл. 1).

Таблица 1

**Влияние исследуемых препаратов на параметры судорог у крыс при введении коразола однократно (M±m)**

Группы (N=10)	Латентный период, с	Продолжительность клонико-тонической фазы, с	Продолжительность тонической фазы, с
контроль	204,0±11,2	38,0±3,1	19,0±2,0
Исследуемые таблетки 30 мг/кг	296,4±17,3*	31,1±4,2	13,2±1,5*
карбамазепин 15 мг/кг	276,2±21,6*	34,2±4,1-10,0	13,6±1,2*

Примечание: \* - p<0,05 – достоверно относительно контроля

Следовательно, исследуемый препарат, содержащий карбамазепин и тиотриазолин, проявляет умеренный противосудорожный эффект в условиях моделирования пентилентетразоловых судорог у крыс, в 1,3 раза пре-

вышающий по силе действия, оказываемое препаратом-референтом – карбамазепином. Исследование влияния препарата, содержащего карбамазепин и тиотриазолин, на когнитивные функции проводилось с применением теста УРПИ. Результаты данной серии экспериментальных исследований показали, что в интактной группе пассивно-оборонительный навык был выработан у 100% грызунов. При выработке условного навыка пассивного избегания среднее время пребывания животных в освещенной камере установки составляло 168,28 ± 6,7 с. Формирование высокой пароксизмальной активности головного мозга у крыс приводило к снижению количества обученных животных в тесте на 42,8% (p<0,05) и к сокращению средней продолжительности нахождения животных в светлом отсеке до 90,28 ± 5,28 с, что говорит о формировании у них стойкого когнитивного дефицита. Курсовое назначение таблеток карбамазепина с тиотриазолином приводило к уменьшению когнитивных нарушений, что выражалось в повышении сохранности условного рефлекса. Карбамазепин у крыс с высокой судорожной готовностью мозга повышал количество обученных животных до 57,1% и удлинял время пребывания их в светлом отсеке до 117±10,67 с. Наиболее выраженным антиамнестическим эффектом обладали исследуемые таблетки, введение которых приводило к увеличению количества полностью обученных животных на 85,7% и повышению средней продолжительности пребывания крыс в освещенной установке до 138,14 ± 5,82 с. По данным показателям исследуемые таблетки достоверно превосходили по силе эффекта карбамазепин при монотерапии (табл. 2). Моделирование коразолового теста приводило к достоверному уменьшению плотности нейронов в коре (слой IV-V) на 13,6% по сравнению с интактными животными, у которых данный показатель составлял 1272 ± 18 нейрона/мм<sup>2</sup> площади среза коры (табл. 3). При этом отмечалось достоверное уменьшение площади тел нейронов на 10,9% в сочетании со снижением в них содержания РНК на 38,3%) по сравнению с интактными животными (табл. 4), что можно рассматривать как следствие угнетения морфофункциональной активности нейроцитов.

Таблица 2

**Изучение мнестических функций у крыс на 14 сутки после моделирования коразоловых судорог на фоне однократного внутрижелудочного введения исследуемых препаратов (M±m)**

Экспериментальная группа	Время захода до обучения, с	Время захода через сутки после обучения,с	Кол-во обученных животных, %
Интактные, n=7	8,14 ± 1,47	168,28 ±6,7	100
Коразоловый тест (КТ) (контроль)n=7	76,0 ±4,92	90,28 ± 5,28	42,8
КТ ± карбамазепин, n=7	67,85 ±3,41	117,0 ± 10,67	57,1
КТ± исследуемые таблетки, n=7	52,0 ± 1,98	138,14 ± 5,82*	85,7

Примечание: \* достоверность отличия (p<0,05) по отношению к группе контрольных крыс контроля



Таблица 3

**Характеристика нейронов сенсомоторной коры головного мозга при моделировании коразоловых судорог на фоне однократного внутривенного введения исследуемых препаратов, М±m**

Экспериментальные группы	Плотность нейронов, клеток/мм <sup>2</sup>	Площадь тел нейронов, мкм <sup>2</sup>	Содержание РНК в нейронах, E <sub>оп</sub>
Интактные, n=7	1272 ± 18	76,8 ± 0,93	9,4 ± 0,16
Коразоловый тест (КТ) (контроль), n=7	1098 ± 21	68,4 ± 0,66	5,8 ± 0,18
КТ + карбамазепин, n=7	1115 ± 15	70,5 ± 0,7*	6,45 ± 0,17
КТ + исследуемые таблетки, n=7	1178 ± 20**	73,6 ± 0,35*	8,7 ± 0,35**

Примечание: \* достоверность отличия (p<0,05) по отношению к группе контрольных крыс

\* - достоверность отличия (p<0,05) по отношению к группе карбамазепина

Таблица 4

**Характеристика глиальных клеток сенсомоторной коры головного мозга крыс при моделировании коразоловых судорог на фоне однократного внутривенного введения исследуемых препаратов, М±t**

Экспериментальные группы	Плотность глиальных клеток, клеток/мм	Площадь тел глиальных клеток, мкм <sup>2</sup>	Содержание РНК в глиальных клетках, E <sub>оп</sub>
Интактные, n=7	418 ± 12	21,3 ± 0,36	3,41 ± 0,06
Коразоловый тест (КТ) (контроль), n=7	385 ± 18	22,5 ± 0,28	3,15 ± 0,04
КТ + карбамазепин, n=7	410 ± 18	23,2 ± 0,19	3,72 ± 0,04*
КТ + исследуемые таблетки, n=7	462 ± 15**	25,1 ± 0,21*	3,95 ± 0,07*

Примечание: \* достоверность отличия (p<0,05) по отношению к группе контрольных крыс

Экспериментальная терапия животных изучаемыми препаратами показала, что на 14-сутки их эффекты проявлялись в нормализации плотности и площади тел нейронов с параллельным восстановлением генной активности (повышением содержания РНК). Наиболее выраженным эффектом обладали исследуемые таблетки карбамазепина с тиотриазолином, которые повышали плотность и площадь тел нейронов с повышением на 50%) (p<0,05) содержания РНК. Это свидетельствовало о стимуляции биосинтетических процессов в нейронитах под влиянием указанной комбинации.

Коразоловый тест оказывал свой эффект на глиальный компонент коры мозга на 14-й день в виде снижения плотности и повышения площади глиальных клеток, содержания

РНК в клетках глии снижалось в сравнении с интактными животными. Исследуемый препарат в виде таблеток повышал плотность глиальных клеток на 20% (p<0,05), площадь их тел под действием препарата повышалась на 11,5% (p<0,05), содержание РНК повышалось на 25,4% (p<0,05). Последствия коразоловых судорог на нервную ткань сопровождались достоверным нарастанием количества апоптотических и деструктивно измененных нейронов и их процентной доли в клеточной структуре коры (табл. 5).

Таблица 5

**Плотность апоптотических и деструктивно измененных сенсомоторных клеток коры головного мозга крыс при моделировании коразоловых судорог на фоне однократного внутривенного введения исследуемых препаратов, М±m**

Экспериментальные группы	Плотность клеток на 1 мм <sup>2</sup>	Доля дегенерирующих и апоптотических клеток
Интактные, n=7	118 ± 10	4,5 ± 0,2
Коразоловый тест (КТ) (контроль), n=7	125 ± 12	10,4 ± 0,6
КТ + карбамазепин, n=7	138 ± 16	8,2 ± 0,74
КТ + исследуемые таблетки, n=7	119 ± 13**	6,5 ± 0,9**

Примечание: \* достоверность отличия (p<0,05) по отношению к группе контрольных крыс  
достоверность отличия (p<0,05) по отношению к группе карбамазепина

При введении тиотриазолина плотность апоптотических и деструктивно измененных нейронов и их количество существенно снижалось. Это также подтверждает нейропротективный эффект тиотриазолина при коразоловом тесте. Исследуемый препарат в виде таблеток снижал плотность апоптотических и деструктивных измененных нейронов на 5,01% (p<0,05) а удельный ее на 37,5%, терапия карбамазепином и деструктивно измененных увеличение этого показателя на 10% (p<0,05). Введение карбамазепина не оказывало достоверного воздействия на эти показатели.

Гистоиммунохимические исследования показали, что количество Fos- позитивных нейронов в 5 слое сенсомоторной зоны коры у крыс после проведения коразолового теста было на 62% ниже, чем у крыс интактной группы. Выявленный факт свидетельствует об угнетении экспрессии генов раннего реагирования c-fos. Введение изучаемых таблеток приводило к достоверному повышению числа Fos- позитивных нейронов в изучаемых отделах мозга по сравнению с контрольной группой животных. Введение карбамазепина с тиотриазолином на 14 сутки после коразолового теста повышало содержание c-fos-положительных нейронов на 31,1% (p<0,05), а карбамазепина - на 9,0% (p<0,05) (табл. 6).



Таблица 6

**Содержание c-Fos-позитивных и Vc1-2-позитивных клеток сенсомоторной коры в головного мозга крыс при моделировании коразоловых судорог на фоне однократного внутривенного введения исследуемых препаратов, M±m**

Экспериментальные группы	Содержание c-Fos-позитивных нейронов, %	Содержание Vc1-2-позитивных нейронов, %
Интактные, n=7	12,4 ± 1,2	51,3 ± 1,5
Коразоловый тест (КТ) (контроль), n=7	7,7 ± 0,95	35,5 ± 1,1
КТ + карбамазепин, n=7	8,4 ± 0,74	30,5 ± 0,8
КТ+ исследуемые таблетки, n=7	10,1 ± 0,92**	71,8 ± 1,4**

Примечание: \* достоверность отличия ( $p < 0,05$ ) по отношению к группе контрольных крыс

Также было выявлено снижение антиапоптотического белка Vc1-2 в нейронах IV-V слоя сенсомоторной зоны коры у животных контрольной группы на 80,8%. Введение таблеток увеличивало содержание Vc1-2 в коре на 14-е сутки эксперимента, о чем свидетельствовало повышение количества Vc1-2-позитивных нейронов в коре, по сравнению с контрольной группой, на 102,2%. (табл. 6). Введение карбамазепина не оказывало достоверного эффекта в этом отношении.

### ВЫВОДЫ

Применение комбинированных таблеток карбамазепина с тютриазолином у животных после проведения коразолового теста демонстрирует нейропротективное действие (антиамнестический эффект, улучшение когнитивных функций, снижение плотности апоптотических нейронов и повышение плотности глиальных клеток и РНК), по силе значительно превосходящие действие карбамазепина, как монопрепарата, что позволяет рассматривать его как перспективное средство в комплексном лечении эпилепсии у больных с нарушением когнитивных функций.

### Сведения об авторах:

В.И. Опришко, доцент каф. фармакологии Днепропетровской государственной медицинской академии.

В.И. Мамчур, зав. каф. фармакологии Днепропетровской государственной медицинской академии.

И.Ф. Беленичев, доц. каф. фармакологии ЗГМУ.

Л.И. Кучеренко, доц. каф. фармацевтической химии ЗГМУ.

К.А. Кравченко, доцент каф. фармакологии Днепропетровской государственной медицинской академии.

### Адрес для переписки:

В.И. Опришко, 49044, г. Днепропетровск, ул. Дзержинского, 9, Днепропетровская государственная медицинская академия.

Тел.: 8-056-713-55-53.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Астахова А.В. Побочные реакции, вызываемые противосудорожными средствами у детей / А.В. Астахова, Е.А. Ушкалова // Рос. Вестник перинатологии и педиатрии. – 1999. — № 1. – С. 51-55.
2. Барабой В.А. Окислительно-антиоксидантный гомеостаз в норме и патологии / В.А. Барабой, Д.А. Сутковой // под ред. Ю.А. Зозули. - Ч.2, К.: Чернобыльинтеринформ, 1997. – С. 55-58.
3. Модельные коразоловые судороги сопровождаются усилением генерации окиси азота и устраняются мексидолом и альфа-токоферолом / Г.Ю. Вицкова, В.В. Наркевич, В.Д. Микоян [и др.] // Эксперим. и клин. фармакология. - 2003. - № 4. – с. 3-5.
4. Воронина Т.А. Антиоксидант мексидол. Основные нейропсихотропные эффекты и механизм действия / Т.А. Воронина // Психофармакол. и биол. наркол. – 2002. – № 1 (1). – с. 2-12.
5. Воронина Т.А. Антиконвульсанты в психиатрической и неврологической практике / Т.А. Воронина // СПб: Мед. информ. агенство. - 1994. - с. 3-30.
6. Доклінічні дослідження лікарських засобів [методичні рекомендації / За ред. Стефанова О.В.]. – вид.дід «Авіцена», 2002.– 527 с.
7. Этика лікаря та права людини: положення про використання тварин у біомедичних дослідях // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. - 2003.– №2 (22),– с. 108-109.
8. Ланач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием EXCEL. / С.Н. Ланач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. - К.: «Морион», 2001. – 408 с.
9. Головенко М.А. Методичні рекомендації «Доклінічне вивчення специфічної активності потенціальних протисудомних препаратів» ДФЦ МОЗ України / М.А. Головенко, Л.О. Громов. – 2003. – 70 с.
10. Опришко В.І. Пошук шляхів підвищення ефективності та безпеки протисудомних засобів / В.І. Опришко, К.О. Кравченко, В.Й. Мамчур // Вісник Вінницького національного медичного університету. – №12 (2). – 2008. – с. 332 -334.
11. Протисудомний лікарський засіб на основі карбамазепіну та тютриазоліну: Патент на винахід №81739 України; МПК (2006) А61К 31/55; Опришко В.І., Мамчур В.Й., Мазур І.А., Бленічев І.Ф., Марценюк В.П., Грошовий Т.А., Зленко О.Т., Кунік А.В., Хомяк О.В., Кравченко К.О.; заявитель и патентообладатель ТОВ «НВО Фарматрон» (Україна); заявл. 24.09.2007; опубл. 25.01.2008.