



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 81739

(13) C2

(51) МПК (2006)

A61K 31/55

A61K 31/4196

A61P 25/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(54) ПРОТИСУДОМНИЙ ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ НА ОСНОВІ КАРБАМАЗЕПІНУ ТА ТІОТРИАЗОЛІНУ

1

2

(21) а200710610

(22) 24.09.2007

(24) 25.01.2008

(72) ОПРИШКО ВАЛЕНТИНА ІВАНІВНА, UA,  
МАМЧУР ВІТАЛІЙ ІОСИПОВИЧ, UA, МАЗУР ІВАН  
АНТОНОВИЧ, UA, БЕЛЕНІЧЕВ ІГОР  
ФЕДОРОВИЧ, UA, МАРЦЕНЮК ВАСИЛЬ  
ПЕТРОВИЧ, UA, ГРОШОВИЙ ТАРАС  
АНДРІЙОВИЧ, UA, ЗЛЕНКО ОЛЕНА ТИМОФІВНА,  
UA, КУНИК АННА ВОЛОДИМИРІВНА, UA, ХОМЯК  
ОЛЕНА ВАЛЕРІЙВНА, UA, КРАВЧЕНКО КСЕНІЯ  
ОЛЕКСАНДРІВНА, UA(73) ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ  
ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ "НАУКОВО-ВИРОБНИЧЕ  
Об'єднання "ФАРМАТРОН", UA

(56) RU 2 189 225 C1, 20.09.2002

RU 2 157 212 C1, 10.10.2000

RU 2 150 941 C1, 20.06.2000

RU 2 210 367 C2, 20.04.2003

EP 1 044 681 A2, 18.10.2000

EP 1 157 690 A1, 28.11.2001

(57) 1. Комбінований протисудомний засіб на  
основі карбамазепіну, який **відрізняється** тим, що  
додатково містить тіотриазолін.2. Комбінований протисудомний засіб за п. 1, який  
**відрізняється** тим, що містить карбамазепін у  
співвідношенні з тіотриазолоном 2:(4-5).3. Комбінований протисудомний засіб за п. 1, який  
**відрізняється** тим, що містить карбамазепін у  
співвідношенні з тіотриазолоном 3:(1-2).4. Комбінований протисудомний засіб за п. 1, який  
**відрізняється** тим, що містить карбамазепін у  
співвідношенні з тіотриазолоном 4:(1-2).5. Комбінований протисудомний засіб за п. 1, який  
**відрізняється** тим, що додатково виявляє  
нейропротективну дію.6. Комбінований протисудомний засіб за п. 1, який  
**відрізняється** тим, що додатково має ноотропну,  
анальгетичну, антидепресивну та антиоксидантну  
активності.

Винахід відноситься до медицини і фармації,  
зокрема, до лікарських засобів, що  
використовуються для лікування епілепсії та  
невропатичного болю, у вигляді таблеток,  
порошків та капсул.

Відомий лікарський засіб «Карбамазепін» [1].

Карбамазепін є одним з головних  
протиепілептичних препаратів, частота  
використання якого складає від 16 до 55%  
препаратів першого та другого вибору при  
парціальних та генералізованих формах епілепсії.  
Він призначається у мототерапії або ініціальній  
терапії для лікування складних фокальних та  
тоніко-клонічних нападів. За своєю ефективністю  
препарат не поступається іншим препаратам,  
скорочуючи частоту нападів на 50-100% у 75%  
хворих. Карбамазепін може бути використаний при  
мототерапії парціальних нападів - простих (без  
змін свідомості) та складних (із змінами  
свідомості), характерних для симптоматичної та  
криптогенної епілепсії. Він найбільш ефективний

при локалізації вогнища у скроневій області -  
скроневій епілепсії, яка часто супроводжується  
розвитком психічного дефекту. Препарат має  
достатньо виражену анальгетичну активність, що  
дозволяє використовувати його також для  
лікування невропатичного болю (тригемінальна  
невралгія, діабетична нейропатія, фантомно-  
больовий синдром).

Недоліками карбамазепіну є його  
нейротоксична дія, а саме: здатність викликати  
запаморочення, головний біль, атаксію, седацію,  
м'язову слабкість, відчуття втоми, шум у вухах,  
порушення концентрації уваги, уповільнення  
реакційної здатності, у великих дозах - сонливість,  
галюцинації. Крім того, при використанні  
карбамазепіну мають місце порушення функції  
печінки, порушення ритму серця. У комплексному  
лікуванні епілепсії [2] та больового синдрому [3,4]  
треба враховувати роль оксидативного стресу,  
який протікає на фоні пригнічення антиоксидантної  
системи, та має важливе значення у патогенезі

(13) C2

(11) 81739

(19) UA

даних захворювань. Встановлено, що активація вільно-радикального окислення призводить до посилення судомної готовності, зменшення латентного періоду судомного нападу, підвищення тривалості клонічних та тонічних судом. Вищевикладене обґрунтовує доцільність створення препарату, що поєднує проти судомні, анагетичні та антиоксидантні, ноотропні, нейропротективні якості. Антиоксиданти не тільки мають позитивний вплив на картину судомного нападу, але й посилюють дію проти судомних препаратів та дозволяють використовувати їх у менших дозах. Карбамазепін має незначні антиоксидантні властивості. Клініко-експериментальними дослідженнями встановлено, що на висоті судомного нападу має місце масова загибель нейронів кори головного мозку і, як наслідок, у більш віддалені строки - розвиток когнітивного дефіциту: погіршення процесів навчання, пам'яті, уваги. Все це припускає доцільність створення препаратів з комплексною проти судомною, ноотропною та нейропротективною дією. Карбамазепін не має ні ноотропної, ні нейропротективної дії. Відомий лікарський засіб тіотриазолін [5,6] має виражені антиоксидантні якості - реактивує такі антиоксидантні ферменти, як супероксиддисмутаза та каталаза, знижує ступінь окислювальної модифікації білку та ліпопероксидації, знижує утворення супероксидрадикалу та пероксиднітрату. Крім того, тіотриазолін має виражений енерготропний ефект, що обумовлює покращання метаболічних процесів тканин головного мозку та підвищення резистентності нейронів до несприятливих зовнішніх та внутрішніх впливів, а також гепатопротекторну, кардіопротекторну дію, він також не токсичний.

Враховуючи широке використання карбамазепіну у якості проти судомного засобу нами він прийнятий як прототип. В основу винаходу покладена задача - розробити лікарський засіб з широким спектром фармакологічної дії, що переважає дію прототипу і аналог за досягаємими протисудомним та анагетичним ефектами.

Рішення поставленої задачі забезпечує комбінований проти судомний, нейропротективний, ноотропний, анагетичний, антидепресивний, актопротективний та антиоксидантний засіб, що містить у якості активної основи карбамазепін, за рахунок того, що активна основа додатково містить тіотриазолін у співвідношеннях карбамазепіну до тіотриазоліну 2: (4-5), 3: (1-2), 4: (1-2). Приймаючи будь-яку кількість карбамазепіну за одиницю при виготовленні комбінованого засобу, співвідношення його до тіотриазоліну обмежене-1: (0,25-2,5)

Фармакологічний ефект від використання винаходу

Використання комбінації карбамазепін + тіотриазолін призводило до посилення антиконвульсивних властивостей останнього. У тварин не тільки скорочувалася тривалість

конвульсій, а й підвищувалася стійкість до судомного фактору, вони швидше і легше виходили з стану нерухомості у постпароксизмальному періоді, зменшувалася смертність тварин. У результаті скринінгових досліджень вдалося виявити, що найбільш вдалою комбінацією є використання препаратів карбамазепін + тіотриазолін антиконвульсант-антиоксидант у співвідношенні 2:5, 3:2, 4:1, коли у всієї групи тварин мала місце повна відсутність судомних проявів (Табл. 1).

Використання запропонованого лікарського засобу в терапевтичній дозі, згідно наведеного нижче опису, дозволить підвищити протисудомну активність в порівнянні з карбамазепином, що може бути зумовлене нормалізацією метаболічних зсувів у центральній нервовій системі, спричинених епілептичним процесом, покращанням електрогенезу головного мозку, пригніченням вогнищ у лімбіко-ретикулярних та серединно-стовбурових структурах, зменшенням вірогідності вторинної генералізації нападів. Для реалізації цієї задачі мають значення інтенсифікація кисень-залежної продукції енергії у нейронах, зниження утворення активних форм кисню, реактивація антиоксидантної системи та активація процесів адаптації нейронів в умовах гіпоксії, а також церебропротекторна та ноотропна дія, властива тіотриазоліну в умовах патології ЦНС (6), що підтверджується нашими даними з вивчення ПОЛ (табл.8).

Призначення комбінації карбамазепін + тіотриазолін тваринам з підвищеною судомною готовністю, згідно винаходу, призводило до значного гальмування вільно-радикальних процесів (за зниженням вмісту МДА) та реактивувало ферменти СОД та каталазу у структурах головного мозку, особливо, у гіпокампі - ведучій епілептогенній структурі мозку. За силою антиоксидантного ефекту пропонується комбінація перевищує як карбамазепін, так і тіотриазолін (табл.8).

Використання комбінації карбамазепін + тіотриазолін, згідно винаходу, потенціювало анагетичні властивості карбамазепіну, більш значно знижуючи поріг больової чутливості у тесті електро-, та термодразнення хвоста, тесті оцтовокислих корчів у порівнянні з карбамазепином (табл. 2, 3).

Введення комбінації карбамазепін + тіотриазолін тваринам з підвищеною судомною готовністю (ПСГ), згідно винаходу, потенціювало антидепресивні ефекти карбамазепіну. Так, за тестом примусового плавання, у тварин, що отримували запропоновану комбінацію, тривалість стану іммобілізації під час стресу скорочувалася на 20,3% ( $P < 0,05$ ), що перевищувало аналогічний показник карбамазепіна (табл.4).

Нормалізація дослідницьких функцій мозку, локомоторної активності та емоційного компоненту поведінки під впливом комбінації «карбамазепін + тіотриазолін» завдяки церебропротекторній та ноотропній дії тіотриазоліну (6) проявляється нівелюванням негативного впливу карбамазепіну на ці показники у тесті «Відкрите поле»:

обмеження рухової активності під впливом карбамазепіну усувалося при використанні наведеної комбінації (табл. 5).

Згідно винаходу, порушення психічних та моторних реакцій, погіршення працездатності (за тестом «висіння на перекладині» - на 25-37%), що спричиняються карбамазепіном, усувалися при використанні запропонованих комбінацій (табл. 6).

Згідно винаходу, рівень тривожності, страху та відчаю (за тривалістю періоду іммобільності у тесті «підвішування за хвіст») зменшувався на 39,83% при введенні карбамазепіну (15мг/кг), а при використанні пропонованої комбінації (карбамазепін + тіотриазолін (15мг/кг +10 мг/кг) цей ефект проявлявся ще активніше, становлячи 45,5% ( $P<0,05$ ) (табл.7).

Згідно винаходу, тривалість життя в умовах гіпоксичної гіпоксії при введенні карбамазепіна (15 мг/кг) підвищувалася на 22,3%, при введенні тіотриазоліну (25 мг/кг) підвищувалася на 27%, а при введенні пропонованої комбінації карбамазепін + тіотриазолін - на 32% (табл. 9).

Суть винаходу пояснюється наведеним нижче описом запропонованого лікарського засобу і прикладами його використання при різних співвідношеннях активних компонентів та прийнятих у якості прототипу та аналогу лікарських засобів.

Для виявлення найбільш ефективної комбінації карбамазепіну з тіотриазоліном були вивчені різні співвідношення доз вивчаємих препаратів. У результаті дослідження були встановлені особливості проявів протисудомної, анагетичної дії препаратів та їх вплив на поведінкові реакції, антиоксидантні, антидепресивні, нейропротективні, ноотропні та протигіпоксичні ефекти. Препарати вводили внутрішньошлунково (per os) на 1% крохмальному слизі за 1 год до експерименту, у дозах, наведених у табл. 1-9. У кожній групі використовували 10 тварин.

Таким чином, запропонований лікарський засіб, згідно винаходу, виявляє більш високу протисудомну, анагетичну, ноотропну, нейропротективну, антиоксидантну, антидепресивну, актопротекторну активність у порівнянні з відомим препаратом карбамазепіном, при цьому знижуючи побічну дію карбамазепіну, оскільки у запропонованому лікарському засобі досягання терапевтичного ефекту мало місце при більш низькій дозі карбамазепіну і з меншим негативним впливом на показники фізіологічної активності організму і може використовуватися як лікарський препарат у вигляді таблеток, капсул і порошків.

Для ілюстрації наводимо наступні приклади вивчення внутрішньошлунково (per os) введених препаратів за винаходом. Приклад 1. Вивчення протисудомної дії комбінації препаратів

Дослідження проведене на безпородних білих щурах вагою 160-180г. Судоми моделювали за методикою максимального електрошоку (МЕШ). Максимальний електрошок викликали за допомогою вушних електродів, використовуючи надпорогові подразнення струмом (50Гц, 50мА, 0,2

с). Безпосередньо перед накладанням затискачів з електродами вушні раковини щура змочували фізіологічним розчином для забезпечення максимальної електропровідності. Після цього подавали струм. Оцінювали кількість щурів з тонічними судомами та тривалість судом.

Результати дослідів показали, що карбамазепін у різній мірі спричиняв протисудомний ефект у всіх вивчених дозах, що проявлялося суттєвим зменшенням кількості щурів з електрошовковими судомами, зменшенням тривалості судом та тонічної екстензії задніх кінцівок. У мінімальній вивченій дозі (5мг/кг) він скорочував тривалість пароксизмів на 60,9% ( $P<0,05$ ). Повна відсутність конвульсії у тварин спостерігалася при введенні карбамазепіну в дозі 20мг/кг (Табл.1).

Другий препарат комбінації, тіотриазолін, також спричиняв протисудомний ефект у всіх вивчених дозах, але повної відсутності пароксизмів у групі тварин не вдавалося досягти ні на одній дозі. Так, тіотриазолін (5мг/кг) скорочував тривалість електрошовкових судом на 25,3% ( $P<0,05$ ). При використанні його у 3 рази більшій дозі спостерігалася відсутність судом у 1 щура з 6 та скорочення середнього часу екстензії задніх кінцівок у групі на 30,62% ( $P<0,05$ ), самого нападу - на 46,67% ( $P<0,05$ ). У дозі 25 мг/кг він усував судому у 2 тварин з шести, скорочуючи середню тривалість конвульсій на 58,86 % ( $P<0,05$ ). Комбінації карбамазепін+тіотриазолін у різних співвідношеннях за силою протисудомної активності перевищували антиконвульсивні якості карбамазепіну. У тварин не тільки скорочувалася тривалість конвульсій, а й підвищувалася стійкість до судомогенного фактору, вони швидше і легше виходили з стану нерухомості у постпароксизмальному періоді, зменшувалася смертність тварин. У результаті скринінгових досліджень встановлені оптимальні співвідношення карбамазепіну до тіотриазоліну 2: (4-5), 3: (1-2), 4: (1-2).

Приклад 2.

Вивчення анагетичної дії комбінації препаратів

Для оцінки антиноцицептивної активності препаратів використані альгометричні тести, які ґрунтуються на сомато-сенсорних реакціях тварин при вживанні електричного, термічного та хімічного подразників. Критерієм реакції на больове подразнення в першому випадку була голосова реакція (реакція вокалізації), у другому - витягування хвоста, а в третьому - розвиток довільних скорочень черевних м'язів - "судом, або корчів". У першому випадку вивчалася складна рефлекторна відповідь, у формуванні якої приймають участь різноманітні рівні регуляції ЦНС як сегментарного, так і надсегментарного плану. Друга та третя методики дозволяють визначити периферичний компонент анагетичної дії.

Дослідження проводилися згідно етичних вимог з досліджень експериментального болю у тварин зі збереженням свідомості, що були затверджені Комітетом з експериментальних

досліджень та етичним проблемам Міжнародної Асоціації вивчення болю.

Дослідницький прийом дослідження антиноцицептивної активності на моделі електричного подразнення кореня хвоста дає можливість виділити центральний компонент гальмування ноцицептивної системи, який пов'язують з пригніченням у ділянці таламусу міжнейронної передачі больових імпульсів, а також залученням кіркових механізмів. Для оцінки больового порогу стальні голчасті електроди (діаметром 0,5мм) з фіксованою міжелектродною відстанню (10мм) вводились під шкіру дистальніше 1см від кореня хвоста. В експерименті були використані білі безпородні щури. Оцінку ноцицептивної чутливості проводили через 2-3хв. (тварини заспокоюються) - вихідний стан, та через 60хв після введення препаратів та їх комбінацій внутрішньошлунково (per os) на 1% крохмальному слизі по появі голосової реакції (писк, вокалізація) у відповідь на електричне подразнення, що поступово збільшується, від електростимулятора ЭСЛ-1. Тривалість кожного подразнення не перевищувала 1сек (табл.2).

На моделі термоподразнення хвоста щурів в якості больового фактора використовувалась гаряча вода  $t=60^{\circ}\text{C}$ . В процесі досліду підраховувався час реакції (латентний період) у секундах до витягування хвоста з води. В даній методиці вивчалася рефлекторна сегментарна (спинномозкова) реакція на больове подразнення. Імєрсію оцінювали на 60хв після введення препаратів та їх комбінацій (табл.2).

На мишах була використана модель болю - "оцтовокислі корчі". Внутрішньоочеревинне введення хімічного подразника призводить до загальної активації ноцицептивної системи і місцевому вивільненню брадикиніну, гістаміну, серотоніну, простагландинів і лейкотриєнів, що призводить до розвитку свавільних скорочень черевних м'язів черева - "судом, або корчів", що супроводжуються витягуванням задніх кінцівок та вигинанням спини.

Корчі викликали 0,6% розчином оцтової кислоти із розрахунку 0,1мл на 10г маси тварини, який вводили внутрішньоочеревинно через 60 хвилин після внутрішньоочеревинного введення препаратів та їх комбінацій. Контрольній групі вводили 1% розчин крохмального слизу в еквівалентному об'ємі. За тваринами спостерігали на протязі 20 хвилин і підраховували кількість корчів.

за тестами електрично- та термоподразнення хвоста щурів. За тестом вокалізації при електроподразненні кореня хвоста підвищення больового порогу мало доза-залежний характер і становило 49,76%, 53,33%, 48,2%, 65,87% та 60,42% відповідно. За тестом «термоподразнення хвоста» (сегментарна реакція) максимально виражена анальгезія була виражена при введенні карбамазепіну у дозі 20мг/кг (Табл. 2). На моделі "оцтовокислих корчів" анальгетичний ефект карбамазепіну у дозах 10-15-20мг/кг проявлявся у зниженні тривалості корчів та становив - 60,13%,- 70,3% та 65,6% відповідно (Табл.3).

Введення тіотріазоліну в усіх вивчених дозах (5-10-25-50мг/кг) також супроводжувалося вірогідним зменшенням больової чутливості за тестом вокалізації при електроподразненні кореня хвоста на 18,88-41,11-66,25-46,86% відповідно, тобто максимально анальгезія була виражена при використанні дози препарату 25мг/кг. Під впливом температурного та хімічного подразників підвищення больового порогу спостерігалось тільки при використанні даного препарату у дозі 2 мг/ кг і становило + 30,6% ( $P<0,05$ ) і 65% відповідно.

З метою підбору оптимального дозування препаратів, що дає найбільш значну анальгезію при мінімальних дозах застосовуваних препаратів були вивчені комбінації карбамазепін + тіотріазолін (10+5мг/кг), (10+10мг/кг), (10+25мг/кг), (15+5мг/кг), (15+10мг/кг) , (20+5мг/кг), (20+10мг/кг) (тобто у співвідношеннях 2:1, 1:1, 2:3, 3:1, 3:2, 4:1, 2:1) з використанням тестів електро- та термоподразнення хвоста, та комбінації карбамазепін + тіотріазолін (10+25мг/кг), (20+5мг/кг), (20+10мг/кг) з використанням тесту "оцтовокислих корчів".

Було встановлено, що за тестом електроподразнення хвоста вірогідний анальгетичний ефект комбінації проявлявся у всіх використаних дозах, і у цілому був виражений значно більше, ніж при введенні окремих компонентів комбінації (Табл.2). Найбільш значне підвищення больового порогу спостерігалось при виведенні комбінації карбамазепін + тіотріазолін у співвідношеннях 2:5, 3:2, 4:1 - на 95,65%, 78,9%, 69,9% ( $P<0,05$ ) відповідно.

За тестом термоподразнення хвоста вірогідний анальгетичний ефект комбінації також у більшості серій був виражений більше, ніж при введенні окремих компонентів комбінації, та становив: +76,9% ( $P<0,05$ ) при використанні комбінації карбамазепін + тіотріазолін у дозах (10+25 мг/кг), +48,1% ( $P<0,05$ ) при використанні комбінації карбамазепін + тіотріазолін у дозах (15+10мг/кг) , +61,7% ( $P<0,05$ ) при використанні комбінації карбамазепін + тіотріазолін у дозах (20+5мг/кг), +59,3% ( $P<0,05$ ) при використанні комбінації карбамазепін + тіотріазолін у дозах (20+10мг/кг) (табл.2).

Аналогічна картина спостерігалася у тесті «оцтових корчів». Використання комбінації карбамазепін + тіотріазолін у дозах (10+25мг/кг) визивало скорочення хімічних судом - на 86,7% ( $P<0,05$ ), комбінації (15+10мг/кг) - на 78,3% ( $P<0,05$ ), комбінації (20+10мг/кг) на 73,0% ( $P<0,05$ ), комбінації (20+5мг/кг) на 90,1% ( $P<0,05$ ) (табл.3).

Таким чином, анальгетична активність запропонованої комбінації карбамазепін + тіотріазолін була вищою, ніж при використанні карбамазепіну та тіотріазоліну, а максимальна знеболююча активність проявлялася при використанні комбінації карбамазепін + тіотріазолін (2:5, 3:2, 4:1).

#### Приклад 3

Вивчення антидепресивної (антистресової) дії комбінації препаратів

Дослідження антидепресивної (антистресової) дії препаратів проведене на 60 білих безпородних щурах-самцях за тестом примусового плавання. Тварин поміщували у склянку, наповнену водою, температура якої становила 11°C, і протягом 6 хвилин спостерігали за поведінкою тварин, реєструючи загальну тривалість пасивної плавальної поведінки. Реєстровані у наших експериментах форми активності тварин при плаванні досить узгоджуються із спостереженнями, розділивши її на три форми - активну, пасивну і деяку проміжну (плавання по колу). Наявність антидепресивної активності препаратів оцінювали за здатністю сполуки скорочувати тривалість стану іммобілізації при неунікаємому плаванні. Наші експерименти показали, що у тварин з високою судомною готовністю мозку у тесті примусового плавання переважала пасивна стратегія поведінки під час стресу (250,4±9,25 з 360 с загального часу). Введення карбамазепіну у дозі 10мг/кг не впливало на тривалість іммобілізації, введення карбамазепіну у дозі 15мг/кг підвищувало час пасивного плавання, а у дозі 20мг/кг карбамазепін підвищував активність тварин в умовах стресу у порівнянні з щурами контрольної групи (-27,7%,  $P<0,05$ ) (Табл.4).

Тіотриазолін, введений у дозі 25мг/кг спричиняв помірний вплив на активність тварин під час стресу. Введення комбінації карбамазепін + тіотриазолін (10+25мг/кг) визивало більш виражену дію на активність тварин під час стресу, зменшуючи тривалість пасивного плавання на 20,3% ( $P<0,05$ ). Таким чином, у комбінації карбамазепін + тіотриазолін (10+25мг/кг) у тесті примусового плавання був продемонстрований захисний стрес-протективний ефект, який може вказувати на його потенційну антидепресивну активність.

#### Приклад 4

Вивчення впливу комбінації препаратів на поведінкову активність у тесті «Відкрите поле»

Дослідження у тесті «Відкрите поле» проведені на попередньо відібраних 90 безпородних білих щурах з підвищеною судомною готовністю (аудіогенна епілепсія). Модель аудіогенних судом створювали, використовуючи у якості подразнику звучання електричного дзвінка (тривалість звуку 120сек, 96 Дц). Відбирали тварин з високою аудіогенною судомною готовністю (клонічні та тонічні судоми, багатократні падіння на бік). Наші дослідження показали, що поведінка тварин з судомною готовністю через 40-60 хв після впливу звукового сигналу характеризувалася домінуванням стану тривоги, що проявлялося у збільшенні кількості фекальних болюсів (85,7%,  $P<0,05$ ) та тривалості чистки (147,37%,  $P<0,05$ ). Спостерігалось також зниження орієнтовної реакції: зменшувалася кількість пересічених горизонтальних квадратів на 32% ( $P<0,05$ ), вертикальних стійок - на 86,54 ( $P<0,05$ ). Нірковий рефлекс пригнічувався на 64,1% ( $P<0,15$ ) (Табл.5).

На фоні дії карбамазепіну (20мг/кг) у тварин з підвищеною судомною готовністю спостерігалось зниження локомоторної активності, що

проявлялося обмеженням вертикальної та горизонтальної активності відповідно на 66,5% ( $P<0,05$ ) та 42,3% ( $P<0,05$ ) та ніркового ефекту (-74,3%,  $P<0,05$ ). Стан тривоги (оцінювали за болюсами) пригнічувався у меншій мірі (-36,6%,  $P<0,05$ ). При цьому час чистки скорочувався на 53,2% ( $P<0,05$ ). При введенні карбамазепіну у більш низьких дозах (15мг/кг та 10мг/кг) спрямованість дії не змінювалася, але вираженість ефектів при цьому зменшувалася. Так, карбамазепін у дозі 15 та 10мг/кг зменшував кількість вертикальних стійок на 60,5% ( $P<0,05$ ) і 48,2% ( $P<0,05$ ), та кількість зазирань у нірку на 51,7% ( $P<0,05$ ) і 32,9% ( $P<0,05$ ) відповідно, проявляючи тільки тенденцію до зменшення горизонтальної активності. Емоціональна активність знижувалася практично однаково на обох дозах (-28,6% та -29,7%). Кількість актів грумінгу більш помітно зменшував карбамазепін (15мг/кг) - на 56,1%, ( $P<0,05$ ) (табл.5).

Антиоксидант тіотриазолін, використаний у дозі 25мг/кг, навпаки, підвищував кількість підйомів тварин на задні лапи (+49,2%,  $P<0,05$ ), горизонтальних переходів (+66,6%,  $P<0,05$ ) та нірковий ефект (+71,8%,  $P<0,05$ ), не впливаючи на емоційний компонент реакції. У дозі 5мг/кг тіотриазолін підвищував тільки дослідницьку активність - кількість заглядань у нірку (+28,7%,  $P<0,05$ ), а у дозі 10мг/кг підвищував, крім того і горизонтальну рухливість (+36,8%,  $P<0,05$ ).

Введення комбінованого препарату карбамазепіну (15мг/кг) та тіотриазоліну (10мг/кг) призводило до нівелювання пригнічуючого ефекту карбамазепіну на локомоцію. При цьому зберігався депривуючий вплив карбамазепіну на емоційний компонент поведінкової реакції (-35,4%,  $P<0,05$ ).

Зменшення в комбінації кількості карбамазепіну (10мг/кг) та збільшення дози тіотриазоліну (25мг/кг) дозволяло не тільки повністю виключити депривуючий ефект карбамазепіну на вертикальну активність, але і підвищити кількість пересічених горизонтальних квадратів (+28,0%,  $P<0,05$ ). В то й же час введення комбінації карбамазепіну (20мг/кг) та тіотриазоліну (5мг/кг) призводило тільки до незначного послаблення пригнічуючого ефекту карбамазепіну на локомоторну активність, не змінюючи його вплив на емоційний компонент поведінки (табл. 5).

Таким чином, у тварин з підвищеною судомною готовністю мозку карбамазепін пригнічує і локомоторну активність, і емоційну реакцію страху. Тіотриазолін, навпаки, не впливав на емоційний компонент поведінки, підвищуючи дослідницько-орієнтовну активність тварин.

Комбіноване введення тіотриазоліну з карбамазепіном призводило до виключення негативного впливу карбамазепіну на рухову активність, не змінюючи при цьому його пригнічуючого впливу на емоційну реакцію страху.

Таким чином, комбінація тіотриазоліну з карбамазепіном є ефективною та дозволяє виключити негативний вплив карбамазепіну на локомоцію. Найбільш прийнятним є поєднання карбамазепіну (10мг/кг) і тіотриазоліну (25мг/кг), де

навіть підвищувалася горизонтальна активність тварин, але добре зарекомендувала себе і комбінація карбамазепіну (20мг/кг) і тіотриазоліну (15мг/кг).

#### Приклад 5

Вивчення впливу комбінації препаратів на працездатність

Вивчення фізичної працездатності проводили на безпородних білих щурах з урахуванням часу фіксації (у сек) твариною свого тіла на перекладині (діаметр 10мм, довжина 1м), закріпленій на висоті 70см від полу, з моменту переміщення у центр перекладини до часу падіння. Тестування проводили у вихідному стані, до введення вивчаємих препаратів та їх комбінацій, та через 60хв після їх введення.

Результати дослідження свідчать, що у вихідному стані показники фізичної працездатності експериментальних тварин контрольної групи порівняння та дослідних груп були східні, та становили 38-41сек. Введення карбамазепіну у дозах 10мг/кг та 15мг/кг супроводжувалося зниженням фізичної працездатності щурів на 25,6% ( $P<0,05$ ) та 36,6% ( $P<0,05$ ) відповідно. Тіотриазолін, навпаки, проявляв активуючу дію, але цей його ефект був вірогідним тільки при введенні у дозі 25мг/кг та становив +22,5% (Табл.6).

Введення комбінації препаратів (карбамазепін (10мг/кг) + тіотриазолін (25мг/кг) нівелювало негативний вплив карбамазепіну на працездатність щурів. Інша комбінація - карбамазепін (15мг/кг) + тіотриазолін (10мг/кг) проявила себе більш ефективною, підвищуючи час фіксації щурів на горизонтальному стрижні на 18.1% ( $P<0,05$ ) (табл.6).

Таким чином, комбіноване застосування карбамазепіну та тіотриазоліну покращувало показники фізичної працездатності щурів, зменшуючи негативний вплив карбамазепіну на цей показник.

#### Приклад 6

Вивчення антистресорної дії комбінації препаратів

Антистресорну дію препаратів та їх комбінацій вивчали на безпородних білих щурах у тесті «підвішування за хвіст» (tail suspension), оснований на спостереженні, що тварини, при їх підвішуванні за хвіст, будуть демонструвати відповідний період іммобільності, по тривалості якого можна мати уявлення про рівень тривожності/страху та відчаю. Тварин утримували за хвіст біля тулуба у висячому положенні головою вниз. Реєструвався час, протягом якого тварина буде залишатися іммобільною (тобто до того моменту, поки морда тварини не досягне основи хвоста).

Наші результати показали, що при введенні карбамазепіну (10мг/кг і 15мг/кг) тварини довше знаходилися в іммобільному стані (+24,75%, ( $P<0,05$ ), та 39,83%, ( $P<0,05$ ), відповідно), що можна розцінювати як невисокий рівень тривожності, страху. При цьому більш виражені зміни відмічалися при введенні комбінованого препарату карбамазепіну (15мг/кг) з

тіотриазоліном (10мг/кг)(+45,52%,  $P<0,05$ ). Одночасне введення цих препаратів у співвідношенні 2:5 подовжувало час знаходження щура у вертикальному положенні головою вниз на 30,69% ( $P<0,05$ )(Табл.7).

Таким чином, комбінований препарат у обох вивчаємих дозах знижував рівень тривожності, страху та відчаю, більш значно, ніж препарат порівняння - карбамазепін.

#### Приклад 7

Вивчення впливу комбінації препаратів на активність перекисного окислення ліпідів (ПОЛ)

Інтенсивність процесів вільно-радикального окислення в тканинах головного мозку оцінювали по накопиченню продуктів - ДК і МДА. Стан антиоксидантної системи оцінювали за активністю СОД і каталази.

Через 60хв після введення препаратів та їх комбінацій у тварин формували електросудомний стан (МЕШ) і на висоті пароксизмальної активності тварин виводили з експерименту.

Після закінчення експерименту тварини підпадали атравматичній фіксації і моментальній декапітації. Окремо виділялися і аналізувалися такі ділянки головного мозку: кора, гіпокамп, стовбур. Заморожені в азоті тканини головного мозку гомогенізували у фарфорових ступках. Після центрифугування при  $t\ 4^{\circ}\text{C}$  при 15000 g супернатант зливали в чисті пробірки. Визначення активності СОД проводили за методом Чеварі С та співавт. по конкуренції з нітросинім тетразолієм в системі аеробної взаємодії НАДН і фенозинметансульфату. Активність каталази визначали спектрофотометрично по зменшенню перекису водню. Вміст ДК визначали спектрофотометрично. Вміст ТБК-залежних продуктів (МДА) визначали спектрофотометрично по реакції з тіобарбітуровою кислотою.

Спостереження показали, що судомний стан суттєво змінює параметри окислюваного обміну мозкових структур (Табл.8). Особливо різко збільшувалася кількість кінцевого продукту ПОЛ - малонового діальдегіду (МДА) у ткани гіпокампу - головної судомної структури. Концентрація МДА у цій області головного мозку при судомній готовності зростала на 61,97% ( $P<0,05$ ) у порівнянні з інтактними щурами. У неокортексі та стовбурі мозку також мало місце чітке підвищення кількості МДА, однак менш значне, ніж у гіпокампі - на 39,1% ( $P<0,05$ ). Активація перекисних реакцій поєднувалася з пригніченням функції антиоксидантної системи - як СОД, так і каталази. В обох випадках констатувалося вірогідне зниження активності ферментів, при чому також більш різко виражене у області судомної зони - гіпокампі.

Так, у судомному стані редукція активності СОД у гіпокампі досягала 55% ( $P<0,05$ ), каталази - 46,03% ( $P<0,05$ ). У неокортексі антиоксидантний захист також був ослаблений, причому в однаковому ступені для обох ферментів: на 31% ( $P<0,05$ ). Що стосується тканини стовбурового відділу, активність СОД порушилися в меншій мірі - на 18 %, тоді як каталаза мала майже таку ж

ступінь послаблення активності, як і в корі великих піпкуль - на 35,5% ( $P < 0,05$ ).

У цих умовах чіткий нормалізуючий ефект був досягнутий при використанні антиоксиданту тіотриазоліну у дозі 25мг/кг. Дія його виражалася у повній інверсії усіх зсувів, що мали місце в умовах підвищеної судомної готовності. Зменшилося накопичення кінцевого продукту вільно-радикального окислення (ВРО) - МДА. У всіх відділах мозку, але особливо у гіпокампі, відмічалася редукція вмісту цієї сполуки, кількість якої наближувалася до показників, характерних для інтактних щурів, та на 30-40% була

нижче, ніж у тварин з підвищеною судомною готовністю, але не отримуваних тіотриазоліну. У той же час мали місце контрастні зміни з боку ферментів антиоксидантного захисту (АОЗ), як і СОД, так і каталази. Під впливом тіотриазоліну активність антиоксидантних ферментів майже повністю відновилася, не відрізняючись суттєво від показників у інтактних щурів.

Нормалізацію окислювально-антиоксидантного балансу можна було простежити і в умовах профілактичного призначення класичного протиепілептичного засобу -карбамазепіну у дозі 10 мг/кг. Як у відношенні вмісту кінцевого продукту ПОЛ - МДА, так і за станом активності СОД відмічаються чіткі зсуви у бік редукції процесів пероксидації, стимуляції активності антиоксидантних ферментних систем. Однак, ця тенденція реституції відставала по своїй виразності від ефекту, визваного тіотриазоліном.

Так, якщо у гіпокампі при введенні антиоксиданту вміст МДА знижувався на 31% ( $P < 0,05$ ), а активність СОД та каталази підвищувалася на 79, 6% ( $P < 0,05$ ) та 56,4% ( $P < 0,05$ ), то карбамазепін викликав більш слабкі зміни: зріст активності СОД - на 53, 8% ( $P < 0,05$ ), а каталази - на 48,8% ( $P < 0,05$ ). Це свідчить про певний метаболічний дефіцит, неповну нормалізацію, що проявляється навіть при вираженій антиконвульсантній феноменології.

Більш повне відновлення з деякою перевагою антиоксидантного ефекту вдалося отримати при одночасному використанні карбамазепіну та тіотриазоліну у дозах 10мг/кг і 25мг/кг відповідно. У цьому випадку аналіз усіх показників окислювального обміну свідчить про чітке послаблення прооксидантних реакцій. Ця тенденція закономірно простежується з боку як кількісної характеристики продукту ПОЛ - МДА, так і у відношенні активності антиоксидантних ферментів. Її вираженість можна відмітити у всіх відділах мозку (за виключенням стовбуру, де зсуви функції СОД не носила закономірного характеру). Особливо чіткі зміни констатуються в гіпокампі, найбільш вразливій структурі при судомних нападах.

Підвищення дози карбамазепіну до 15мг/кг супроводжувалося незначним підвищенням антиоксидантного балансу в структурах головного мозку. Як видно з таблиці 8, активність каталази набула деякого збільшення у порівнянні з дозою 10мг/кг як у кіркових ділянках (+44,60%,  $P < 0,05$ ),

так і у гіпокампі (+50,30%,  $P < 0,05$ ) і стовбурі мозку (+23%). Аналогічний невеликий рівень активації спостерігався також з боку СОД у неокортексі (+38,2%,  $P < 0,05$ ), гіпокампі (+59,1%,  $P < 0,05$ ) та стовбурі (+17%). Той же невеликий рівень змін відмічався відносно редукції вмісту МДА у різних структурах мозку (зменшення від 15,4 до 29,1%).

Зниження дози тіотриазоліну до 10мг/кг призводило до більш вираженого збільшення інтенсивності процесів пероксидації. Порівняння показників при дозах тіотриазоліну 10мг/кг та тіотриазоліну 25мг/кг свідчить, що вміст МДА підвищувався на 4-5% при зменшенні дози препарату.

Таким чином, вивчення процесів ПОЛ свідчить, що комбінація, яка складається з 10мг/кг карбамазепіну і 25мг/кг тіотриазоліну є також ефективною, хоч при цьому і поступається співвідношенню карбамазепіну і тіотриазоліну 2:5. Про переваги такого складу говорять і дані з вивченням працездатності та антигіпоксичного ефекту.

Синергізм метаболічних ефектів карбамазепіну та тіотриазоліну зі сторони найбільш важливих мозкових структур дає основу вважати рекомендовану комбінацію важливим засобом терапії та профілактики порушень функції ЦНС при епілептичній патології.

#### Приклад 8

Вивчення антигіпоксичної дії комбінації препаратів

Відомо, що антигіпоксичні та антиоксидантні властивості багатьох лікарських засобів є взаємопов'язаними, оскільки захист та стабілізація клітинних мембран є головним механізмом протекції клітин від пошкоджуючого впливу активних форм кисню, що пояснює захисний ефект препаратів.

Дослідження на можливе проявлення антигіпоксичної дії проводили методом гіпоксичної гіпоксії. Експериментальних тварин (білі безпородні миші) через 60хв після введення препаратів та їх комбінацій на 1% крохмальному слизі поміщували до колби об'ємом 125мл з добре притертимися кришками. Визначали час виживання тварин у замкненому просторі.

Вивчення ролі тіотриазоліну та карбамазепіну в підвищенні стійкості тварин до гіпоксії показало, що обом препаратам у певному ступені властива здібність підвищувати резистентність до дефіциту постачання кисню. Вже в дозі 10мг/кг тіотриазолін призводив до тенденції подовження тривалості життя тварин на 18%. При зростанні його дозування до 25мг/кг відмічалася вірогідне збільшення тривалості життя мишей в герметично закритому просторі на 27,96 % ( $P < 0,05$ ). Таким чином, вдалося встановити відповідну дозозалежну дію для тіотриазоліну по антигіпоксичній активності. Карбамазепін також викликав антигіпоксичний ефект, але варіації з різними дозами - 10 і 15мг/кг - істотно не відбилися на здібності до переживання в умовах дефіциту кисню, вірогідно коливаючись у межах 20,6% і 22,3% (Табл.9) .

Комбінація антиоксиданту 3 антиконвульсантом дала найбільш чіткий протиіпоксичний ефект, особливо при сполученні тіотриазоліну в дозі 25мг/кг та карбамазепіну - 10мг/кг. При цих умовах стійкість до гіпоксії перевищувала на 32% ( $P<0,05$ ) показники контролю. Таким чином, дані експериментів переконливо свідчать про адаптаційний характер впливу комбінація тіотриазоліну та карбамазепіну на метаболічні зрушення в організмі при дефіциті кисню.

Виявлені у результаті вищеописаних дослідів переваги заявленого комбінованого засобу перед засобами, прийнятими у якості прототипу і аналогу, проявляються тільки при чітко визначених співвідношеннях, у якості активної основи заявленого засобу карбамазепіну та тіотриазоліну, у вигляді таблеток, капсул та порошків.

Вказані співвідношення компонентів та ефект не є очевидними та визначаються шляхом глобального та багатостороннього вивчення компонентів у широкому спектрі їх співвідношень. Отже, заявлений комбінований лікарський засіб відповідає винахідницькому рівню та може бути визнаний винаходом.

#### Література:

1. Машковский М.Д. Лекарственные средства. М. Медицина, 2005.- С.41-42
2. Вицкова Г.Ю., Башкатова В.Г., Наркевич В.Б. и др. // Психотропные препараты биол. наркот. 2002. т. 2. № 1-2. с. 198-202.
3. Сутовой Д.А. Роль активации перекисного окисления липидов тканей в реакции организма на ноцицептивные стимулы // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. -1991. - Т. 91. - № 12 - С. 43-46.
4. Воскресенский О.Н. Биантиоксиданты и свободнорадикальная патология. -Полтава: Московское общество испытателей природы. - 1987.-С.153.
5. Довідник Компендіум, Київ: Моріон, 2004.- С. Л - 948
6. Мазур И.А., Волошин Н.А., Чекман И.С., Зименковский Б.С., Стец В.Р. Тиотриазолин. - Запорожье-Львов: Наутилус, 2005. - С. 26-40.

Таблиця 1

Вплив препаратів та їх комбінацій на прояви максимальних електрошокових судом у щурів

№ п / п	Умови експерименту	Дози препаратів, мг/кг	Кількість щурів у групі	Кількість щурів з електрошоковими судами	Тривалість електрошокових судом		Тривалість тонічної екстенсії задніх кінцівок	
					М±m	%	М±m	%
1	МЕШ	-	10	10	48±0,8	-	19,6±0,54	-
2	Карбамазепін	5	10	9	18,8±0,82	-60,9%*	9,22±0,36	-53,07%*
		10	10	6	9,5±0,42	-80,21%*	5,16±0,4	-73,7%*
		15	10	2	5,5±0,5	-88,55%*	-	-
		20	10	0	-	-	-	-
3	Тіотриазолін	10	6	6	31,33±1,2	-34,73%*	14,33±0,55	-27,05%*
		15	6	5	25,6±1,32	-46,67%*	13,6±1,2	-30,62%*
		20	6	5	26,6±1,96	-48,75%*	10,2±0,86	-48,0%*
		25	6	4	19,75±2,25	-58,86%*	7,5±1,04	-61,74%*
		30	6	4	16,75±1,18	-65,11%*	3,5±0,64	-82,15%*
		40	6	4	10,75±1,49	-77,61%*	3,25±0,75	-83,42%*
		50	6	3	8,66±0,88	-81,95%*	2,33±0,33	-88,1%*
		60	6	2	7,5±0,5	-84,38%*	-	-
		70	6	2	5,5±0,5	-88,55%*	-	-
		80	6	2	5,5±0,5	-88,55%*	-	-
4	Карбамазепін + тіотриазолін	5+25	6	3	11,66±0,33	-75,7%*	3,33±0,33	-83,75%*
		5+30	6	3	10,66±0,33	-77,78%*	2,33±0,33	-88,1%*
		5+40	6	3	8,33±0,33	-81,6%*	2,0±0,33	-90,8%*
		5+50	6	2	5,5±0,5	-88,56%*	-	-
		10+15	10	5	8±0,4	-83,75%*	3,75±0,47	-80,62%*
		10+20	10	2	3,5±0,5	-92,74%*	-	-
		10+25	10	0	-	-	-	-
		15+5	10	8	4,62±0,35	-95,8%*	2,37±0,4	-87,1%*

Примітка: В таблиці зміни показників поведінки тварин подані у процентах від контрольних величин, котрі прийняті за 100%. (+) – підвищення, (-) – зниження. Зірочка – відмінності достовірні ( $P<0,05$ ).

Таблиця 2

Вплив карбамазепіну, тіотриазоліну та їх комбінацій на поріг болю в тесті електро- та термолізації кінцівок щурів

№	Препарат	Показник	Висхідна еквідина фаз	Висхідна еквідина на 60 мс	Імпульс еквідина фаз	Імпульс еквідина на 60 мс
	Інтактні	М±m	1,68±0,08	1,76±0,09	3,08±0,25	3,14±0,13
		%		+4,70%		+3,04%
	Підвищення судинової тонусності	М±m	2,1±0,04	2,18±0,08	3,62±0,18	3,71±0,25
		%		+3,8%		+2,48%
1	карбамазепін 5 мг/кг	М±m	2,12±0,11	3,18±0,1	3,7±0,3	4,3±0,42
		%		+49,70%*		+16,2%
2	карбамазепін 10 мг/кг	М±m	2,25±0,09	3,45±0,14	3,5±0,34	5,0±0,33
		%		+53,33%*		+42,0%*
3	карбамазепін 15 мг/кг	М±m	2,18±0,07	3,23±0,07	3,7±0,3	5,3±0,36
		%		+48,2%*		+42,8%*
4	карбамазепін 20 мг/кг	М±m	2,11±0,07	3,5±0,08	3,6±0,33	5,2±0,38
		%		+65,87%*		+45,0%*
5	карбамазепін 25 мг/кг	М±m	2,135±0,08	3,43±0,11	3,8±0,35	5,3±0,42
		%		+60,42%*		+40,3%*
6	тіотриазолін 5 мг/кг	М±m	2,25±0,06	2,68±0,12	3,6±0,33	4,4±0,42
		%		+18,88%*		+23,4%
7	тіотриазолін 10 мг/кг	М±m	2,25±0,09	3,18±0,1	3,7±0,3	4,7±0,51
		%		+41,11%*		+28,3%
8	тіотриазолін 25 мг/кг	М±m	2,0±0,08	3,33±0,11	3,8±0,35	5,0±0,33
		%		+66,25%*		+50,0%*
9	карбамазепін 10 мг/кг + тіотриазолін 5 мг/кг	М±m	2,21±0,07	3,28±0,1	3,5±0,34	4,5±0,45
		%		+47,4%*		+28,0%
10	карбамазепін 10 мг/кг + тіотриазолін 10 мг/кг	М±m	2,19±0,08	3,23±0,11	3,6±0,33	4,8±0,41
		%		+47,4%*		+32,1%
11	карбамазепін 10 мг/кг + тіотриазолін 25 мг/кг	М±m	1,955±0,07	3,83±0,15	3,7±0,3	6,5±0,34
		%		+95,65%*		+76,9%*
12	карбамазепін 15 мг/кг + тіотриазолін 5 мг/кг	М±m	2,11±0,07	3,28±0,07	3,8±0,35	5,2±0,46
		%		+55,5%*		+39,0%
13	карбамазепін 15 мг/кг + тіотриазолін 10 мг/кг	М±m	2,03±0,08	3,63±0,05	3,5±0,34	5,2±0,41
		%		+78,9%*		+48,1%*
14	карбамазепін 20 мг/кг + тіотриазолін 5 мг/кг	М±m	2,09±0,08	3,55±0,06	3,6±0,33	5,8±0,44
		%		+69,9%*		+61,7%*
15	карбамазепін 20 мг/кг + тіотриазолін 10 мг/кг	М±m	2,02±0,08	3,58±0,06	3,6±0,33	5,7±0,42
		%		+77,2%*		+59,3%*

Примітка: В таблиці зміни показників поведінки тварин подані у процентах від контрольних величин, котрі прийняті за 100%. (+) – підвищення, (-) – зниження. Зірочка – відмінності достовірні ( $P<0,05$ ).

Таблиця 3  
Вплив карбамазепіну, тіотриазоліну та їх комбінацій на поріг болю на моделі "опітково-кислі корчі" (при внутрішньоочеревинному одноразовому введенні мишам)

Групи	Показники	Середня кількість корчів
Контроль	M ±m	47,4 1,01
Карбамазепін, 10 мг/кг	M ±m %	18,9 0,52 -60,13%*
Карбамазепін, 15 мг/кг	M ±m %	14,1 0,56 -70,3%*
Карбамазепін, 20 мг/кг	M ±m %	16,3 0,59 -65,6%*
Тіотриазолін, 25 мг/кг	M ±m %	16,6 0,49 -65,0%*
Карбамазепін 10 мг/кг + тіотриазолін, 25 мг/кг	M ±m %	6,3 0,47 -86,7%*
Карбамазепін, 15 мг/кг + тіотриазолін, 10 мг/кг	M ±m %	10,3 0,51 -78,3%*
Карбамазепін, 20 мг/кг + тіотриазолін, 5 мг/кг	M ±m %	4,7 0,42 -90,1%*
Карбамазепін, 20 мг/кг + тіотриазолін, 10 мг/кг	M ±m %	12,8 0,57 -73,0%*

Примітка: В таблиці зміни показників поведінки тварин подані у процентах від контрольних величин, котрі прийняті за 100%. (+) – підвищення, (-) – зниження. Зірочка – відмінності достовірні (P<0,05).

Таблиця 4  
Стрес-протективний ефект карбамазепіну, тіотриазоліну та їх комбінацій на моделі „неуникаемого плавання”

Групи	Показники	Час пасивного плавання, сек
Інтактні	M ±m	187,3 3,33
Контроль (ПСГ)	M ±m %	250,4 9,25 +33,47*
Карбамазепін 10 мг/кг (ПСГ)	M ±m %	212,8 13,65 -15
Карбамазепін 15 мг/кг (ПСГ)	M ±m %	312,5 4,16 +24,8*
Карбамазепін 20 мг/кг (ПСГ)	M ±m %	181,0 4,40 -27,7*
Тіотриазолін 10 мг/кг (ПСГ)	M ±m %	262,9 5,7 +5
Тіотриазолін 25 мг/кг (ПСГ)	M ±m %	225,4 5,87 -10
Карбамазепін, 10мг/кг + тіотриазолін, 25 мг/кг (ПСГ)	M ±m %	149,3 5,90 -20,3*
Карбамазепін, 15мг/кг + тіотриазолін, 10 мг/кг (ПСГ)	M ±m %	313,5 4,12 +25,2*

Примітка: В таблиці зміни показників поведінки тварин подані у процентах від контрольних величин (ПСГ), котрі прийняті за 100%, показники контрольної групи порівнювались з показниками у інтактних тварин. (+) – підвищення, (-) – зниження. Зірочка – відмінності достовірні (P<0,05).

Таблиця 5  
Вплив карбамазепіна, тіотриазоліна та їх комбінацій на поведінку тварин з підвищеною судомною готовністю мозку в тесті „Відкрите поле”

№ п/п	Препарат		Показники				
			Горизонталі	Вертикалі	Нирки	Грумінг	Болоси
1	Контроль (ПСГ)	M	21,1	1,4	8,4	32,9	7,4
		±m	0,52	0,16	0,58	0,77	0,6
		%	-32,0*	-86,54*	-64,1*	+147,37*	+85,7*
2	Карбамазепін, 10 мг/кг	M	18,3	0,77	5,4	20,9	5,6
		±m	1,59	0,13	0,33	0,45	0,3
		%	-10	-48,2*	-32,9*	-30,5*	-28,6*
3	Карбамазепін, 15 мг/кг	M	14,8	0,7	3,8	13,8	5,1
		±m	2,80	0,15	0,29	0,32	0,4
		%	-29,3	-60,5*	-51,7*	-56,1*	-29,7*
4	Карбамазепін, 20 мг/кг	M	11,2	0,7	2,0	14,1	4,6
		±m	0,38	0,15	0,25	0,27	0,22
		%	-42,3*	-66,5*	-74,3*	-53,2*	-36,6*
5	Тіотриазолін, 5 мг/кг	M	29,6	1,4	11,7	27,9	7,5
		±m	2,90	0,16	0,36	2,60	0,37
		%	+26,7	+7,8	+28,7*	-16,3	+8,7
6	Тіотриазолін, 10 мг/кг	M	27,1	2,1	12,8	25,0	7,0
		±m	0,27	0,31	0,24	3,3	0,29
		%	36,8*	+24,1	+50,6*	-22,1	-9,8
7	Тіотриазолін, 25 мг/кг	M	38,3	2,8	14,3	27,4	5,7
		±m	0,33	0,24	0,26	3,10	0,54
		%	+66,6*	+49,2*	+71,8*	-18,2	-20,6
8	Карбамазепін, 10 мг/кг + Тіотриазолін, 25 мг/кг	M	23,4	1,5	9,7	20,5	5,3
		±m	0,37	0,22	0,3	0,42	0,21
		%	+28,8*	+8,3	+12,0	-32,7*	-37,1*
9	Карбамазепін, 15 мг/кг + Тіотриазолін, 10 мг/кг	M	26,3	1,3	8,2	15,2	4,9
		±m	2,10	0,21	0,9	0,24	0,27
		%	+22,5	-18,6	-15,3	-50,1*	-35,4*
10	Карбамазепін, 20 мг/кг + Тіотриазолін, 5 мг/кг	M	13,7	1,2	5,4	16,6	4,8
		±m	0,3	0,13	0,26	0,22	0,29
		%	-36,5*	-40,0*	-30,8*	-49,4*	-37,7*

Примітка: В таблиці зміни показників поведінки тварин подані у процентах від початкових величин, котрі прийняті за 100%. (+) – підвищення, (-) – зниження. Зірочка – відмінності достовірні (P<0,05).

Таблиця 6  
Вплив карбамазепіну, тіотриазоліну та їх комбінацій на показники фізичної працездатності щурів з підвищеною судомною готовністю мозку

Групи	Показники	Час, сек
Контроль	M ±m	39,2 0,33
Карбамазепін, 10 мг/кг	M ±m %	29,2 0,25 -25,6*
Карбамазепін, 15 мг/кг	M ±m %	24,9 0,28 -36,6*
Тіотриазолін, 10мг/кг	M ±m %	45,1 2,5 +15
Тіотриазолін, 25 мг/кг	M ±m %	48,0 0,26 +22,5*
Карбамазепін, 15 мг/кг + Тіотриазолін, 10мг/кг	M ±m %	46,3 0,63 +18,1*
Карбамазепін, 10 мг/кг + Тіотриазолін, 25мг/кг	M ±m %	43,2 1,77 +10,3

Примітка: В таблиці зміни показників поведінки тварин подані у процентах від контрольних величин, котрі прийняті за 100%. (+) – підвищення, (-) – зниження. Зірочка – відмінності достовірні (P<0,05).

Таблиця 7  
Вплив карбамазепіну, тіотриазоліну та їх комбінацій на тривалість іммобільності тварин у біл-тесті „підвищення за хвіст” (гострий експеримент, внутрішньоочеревинне введення)

Групи	Показники	Початковий фоні, сек	Час, сек
Контроль	M	10	10,1
	±m		0,23
	%		+1,00
Карбамазепін, 10 мг/кг	M	10,9	12,6
	±m		0,37
	%		+24,75*
Тіотриазолін, 25 мг/кг	M	10,3	11,9
	±m		0,84
	%		+17,82
Карбамазепін, 10 мг/кг + Тіотриазолін, 25 мг/кг	M	9,8	13,2
	±m		0,49
	%		+30,69*
Контроль	M	12	12,3
	±m		0,21
	%		+2,50
Карбамазепін, 15 мг/кг	M	10,9	17,2
	±m		0,44
	%		+39,83*
Тіотриазолін, 10 мг/кг	M	11,5	14,8
	±m		1,05
	%		+20,32
Карбамазепін, 15 мг/кг + Тіотриазолін, 10 мг/кг	M	11,9	17,9
	±m		0,53
	%		+45,52*

Примітка: В таблиці зміни показників поведінки тварин подані у процентах від контрольних величин, котрі прийняті за 100%. (+) – підвищення, (-) – зниження. Зірочка – відмінності достовірні (P<0,05).

Вплив карбамазепіну, тіотриазоліну та їх комбінацій на показники ПОД у голівському мозку щурів

Таблиця 8

Групи	Показник	Каталаза, мккат/г/г білку			СОД, у в.г/г білку			МДА, нМ/г/г білку		
		Кора	Гіпокамп	Стибур	Кора	Гіпокамп	Стибур	Кора	Гіпокамп	Стибур
Інгібітори	Мета	45,80±3,2	23,90±2,2	44,30±2,2	0,38±0,01	0,26±0,006	0,36±0,009	2,68±0,12	2,13±0,11	3,12±0,08
Контроль (КСТ)	Мета	31,48±1,1	12,80±1,3	28,57±2,3	0,26±0,009	0,13±0,009	0,29±0,029	3,73±0,11	3,45±0,14	4,35±0,12
	%	-31,27*	-46,03*	-35,50*	-31,58*	-55*	-18	+38,10*	+61,97*	+39,61*
Карбамазепін, 10 мг/кг (КСТ)	Мета	44,01±2,4	19,05±1,4	34,88±2,0	0,35±0,008	0,20±0,009	0,34±0,007	3,11±0,24	2,31±0,17	3,42±0,40
	%	+39,81*	+48,80*	+22,10	+35,38*	+53,80*	+16	-16,63	-32,90*	-21,30
Тіотриазолін, 25 мг/кг (КСТ)	Мета	47,69±1,8	20,02±1,1	42,25±1,1	0,40±0,009	0,23±0,008	0,34±0,01	2,48±0,10	2,38±0,10	3,14±0,33
	%	+51,50*	+56,40*	+47,90*	+52,80*	+76,60*	+16	-33,49*	-31,0*	-27,70
Карбамазепін + тіотриазолін, 10 мг/кг (КСТ)	Мета	51,09±1,1	22,83±1,1	41,97±2,7	0,40±0,009	0,24±0,007	0,36±0,008	2,46±0,14	2,03±0,16	3,20±0,47
	%	+62,0*	+78,40*	+46,90*	+54,80*	+87,80*	+20	-34,19*	-41,4*	-26,30
Карбамазепін, 15 мг/кг + тіотриазолін, 10 мг/кг (КСТ)	Мета	49,08±2,96	21,44±2,13	41,14±2,96	0,39±0,029	0,22±0,018	0,34±0,02	2,38±0,19	2,13±0,18	3,30±0,32
	%	+55,9*	+67,5*	+44,0*	+48,7*	+71,2*	+18,9	-36,1*	-38,6*	-24,1

Примітка: В таблиці зміни показників поведінки тварин подані у відсотках від контрольних величин КСТ, котрі прийняті за 100%, а відхилення контрольних величин (КСТ) – у порівнянні з показниками у інтактних тварин (+) – підвищення, (-) – зниження. Зірочка – відмінності достовірні (P<0,05).

Антигіпоксична активність тіотриазоліну, карбамазепіну та їх комбінації на моделі „гіпоксичної гіпоксії”

Таблиця 9

Групи	Показники	Тривалість життя, сек
Контроль	М	712,5
	±m	9,64
	%	
Карбамазепін, 10 мг/кг	М	859,3
	±m	10,03
	%	+20,60*
Карбамазепін, 15 мг/кг	М	871,4
	±m	9,02
	%	+22,30*
Тіотриазолін, 10 мг/кг	М	840,8
	±m	54,49
	%	+18
Тіотриазолін, 25 мг/кг	М	911,7
	±m	10,01
	%	+27,96*
Карбамазепін, 10 мг/кг + тіотриазолін, 25 мг/кг	М	940,5
	±m	10,29
	%	+32,00*
Карбамазепін, 15 мг/кг + тіотриазолін, 10 мг/кг	М	914,9
	±m	9,95
	%	+28,4*

Примітка: В таблиці зміни показників поведінки тварин подані у відсотках від початкових величин, котрі прийняті за 100%. (+) – підвищення, (-) – зниження. Зірочка – відмінності достовірні (P<0,05).