



УКРАЇНА

(19) UA (11) 51684 (13) U

(51) МПК (2009)

C07D 295/084 (2006.01)

C07C 13/00

A61K 31/13

A61K 31/075

A61K 31/53

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під
відповідальність
власника
патенту(54) ЗАСТОСУВАННЯ 1-(АДАМАНТИЛ-1-АЛКОКСИ)-3-ДІАЛКІЛАМІНО-2-ПРОПАНОЛІВ ЯК ЗАСОБІВ, ЯКІ
МАЮТЬ ЦЕРЕБРОПРОТЕКТОРНУ АКТИВНІСТЬ

1

2

(21) u201001439

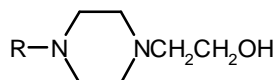
(22) 12.02.2010

(24) 26.07.2010

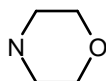
(46) 26.07.2010, Бюл.№ 14, 2010 р.

(72) КОРОТКИЙ ЮРІЙ ВАСИЛЬОВИЧ, СТЕПАНЮК
ГЕОРГІЙ ІВАНОВИЧ, ХОДАКІВСЬКИЙ ОЛЕКСІЙ
АНАТОЛІЙОВИЧ, ЛОЗИНСЬКИЙ МИРОН ОНУФ-
РІЙОВИЧ, СМЕРТЕНКО ОЛЕНА АРОНІВНА, ЧОР-
НАІВАН НАТАЛІЯ ГЕОРГІВНА

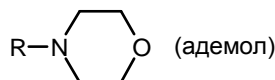
(73) ІНСТИТУТ ОРГАНІЧНОЇ ХІМІЇ НАН УКРАЇНИ

(57) Застосування 1-(адамантил-1-алкокси)-3-
діалкіламіно-2-пропанолів
формули:
$$\text{Ad}(\text{CH}_2)_n\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{R} \cdot \text{HCl} \text{ чи } 2\text{HCl}$$
де $n = 1$:

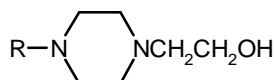
(I);



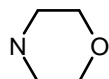
(II);

 $\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ (III),
де $n = 2$:

(IV);

 $\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ (V)як засобів, які мають церебропротекторну актив-
ність.Корисна модель відноситься до органічної хі-
мії, конкретно до похідних 1-(адамантил-1-
алкокси)-3-діалкіламіно-2-пропанолів загальної
формули
$$\text{Ad}(\text{CH}_2)_n\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{R} \cdot \text{HCl} \text{ чи } 2\text{HCl}$$
де $n = 1$:

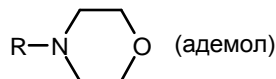
(I);



(II);

 $\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ де $n = 2$:

(III)



(IV);

 $\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$

(V)

які виявляють церебропротекторну дію.

Однією з актуальних проблем сучасної клініч-
ної медицини в розвинутих країнах світу, в тому
числі в Україні, являється проблема церебровас-
кулярних захворювань (ЦВЗ).Смертність від ЦВЗ уже протягом декількох
десятиріч займає друге місце в структурі загальної
смертності населення нашої країни. За даними
МОЗ України через 6 місяців після перенесеного
гострого порушення мозкового кровообігу (ГПМК) у
48% хворих відмічається геміпарез, у 22% - пара-
ліч, у 18% - афазія, у 32% - виражена депресія, 24-
53% хворих повністю або частково потребують
сторонньої допомоги. В Україні близько 80% лю-

(13) U

(11) 51684

(19) UA

дей, які пережили інсульт є інвалідами. Наслідком цього є великі економічні втрати, які за деякими оцінками складають 4% бюджету охорони здоров'я країни [1, 2].

Патологічні стани головного мозку, такі як інсульт, хронічна цереброваскулярна недостатність, постгіпоксична енцефалопатія, нейроінфекції, ураження мозку дегенеративного характеру призводять до порушення когнітивних функцій (пам'яті, здатності до навчання, аналізу та прийняття рішень) і зниження соціальної активності людей [1]. Дослідження останніх десятиріч вказують на багатфакторність патогенезу та гетерогенність ішемічного інсульту і кардинально змінюють погляди про поняття гострої ішемії та гіпоксії головного мозку [3, 4]. Це створило підґрунтя для визнання потенційної зворотності наслідків церебральної ішемії та її динамічний характер. Визнано, що головним в терапії цереброваскулярних розладів є: 1) відновлення гемоперфузії та нормалізація кровопостачання мозку за допомогою вазоактивних препаратів і ліків, що покращують реологічні властивості крові; 2) нейропротекція за допомогою препаратів, які впливають на метаболізм мозку [5].

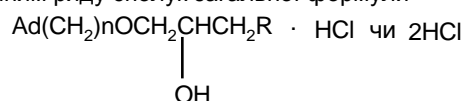
Нові підходи до лікування ішемічного інсульту включають рекомендації щодо проведення тромболітизму на ранньому етапі, застосування антикоагулянтів (гепарин, фраксипарин, еноксипарин та ін.), антиагрегантів (аспірин, плавікс, трентал та ін.) та засобів, які покращують мозковий кровотік (вінпоцетин, серміон, цинаризин, антагоністи кальцію та ін.). Однак їх повноцінне використання у ході інтенсивної терапії не завжди є можливим внаслідок недостатньої ефективності, протипоказів та небажаних побічних ефектів [6, 7, 8, 9]. Все це створює необхідність для інтенсивного використання церебропротективної терапії на самих ранніх етапах розвитку церебральної ішемії. Не дивлячись на розширення арсеналу церебропротекторів за рахунок нових препаратів (мексидол, цитофлавін, цереброкраст, тіоцетам, кортексин, семакс та ін.), які здатні впливати на різні етапи розвитку ішемічного каскаду, сьогодні

ще не має достатнього клінічного досвіду відносно їхньої ефективності [10].

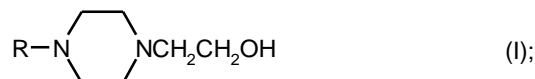
Наведені дані вказують на актуальність пошуку хімічних речовин, перспективних для створення більш ефективних та безпечних вітчизняних церебропротекторів. В цьому плані привертають увагу похідні адамантанвімісні алкоксиамінопропаноли, які володіють широким діапазоном фармакологічної дії (утеростимулююча, ноотропна, актопротекторна) [11, 12, 13]. Даний факт і став підставою для вивчення наявності у сполук цього ряду захисного впливу на головний мозок в умовах ГПМК.

Задачею винаходу є пошук хімічних сполук з вираженою церебропротекторною активністю з метою розширення арсеналу сучасних лікарських засобів зазначеної дії.

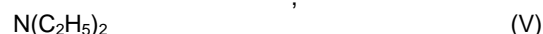
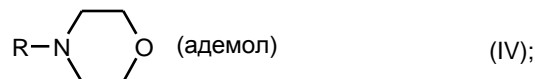
Поставлена задача була вирішена застосуванням ряду сполук загальної формули



де $n = 1$:

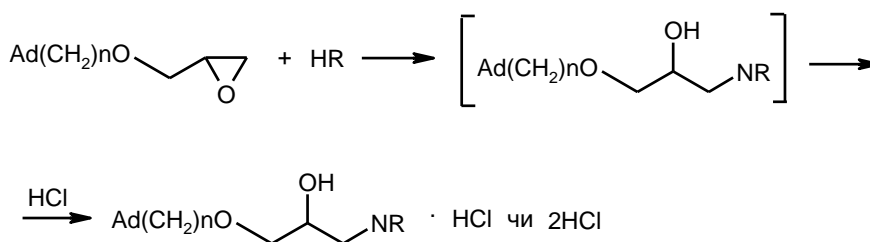


де $n = 2$:

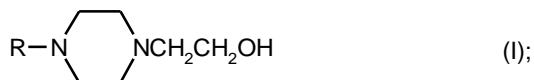


Чотири з них (сполуки II - V) описані як речовини що володіють утеростимулюючою, ноотропною, актопротекторною діями [11, 12, 13].

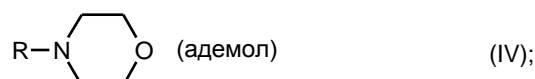
Зазначені речовини одержують наступним шляхом:



де $n = 1$:



де $n = 2$:



1-Адамантилгліцидилові етери реагують в спиртовому середовищі з відповідними амінами з утворенням адамантанвімісних похідних алкоксидіалкіламінопропанолю, які далі обробляють насиченим спиртовим розчином HCl, даючи кінцеві сполуки (I - V). Сполука I одержана у вигляді дигід-

рохлориду.

Фізико-хімічні властивості сполук (II - V) були описані нами раніше [12, 13].

Для сполуки I - Т.топл. 232-233°C. Вираховано %: C - 56,46; H - 9,00; Cl - 16,66; N - 6,58. Знайдено %: C - 56,33; H - 9,01; Cl - 16,59; N - 6,57.

$C_{20}H_{38}Cl_{12}N_2O_3$.

ПМР спектр (ДМСО- d_6 , ТМС, м.ч.) 1,49 (6H, с, $3xCH_2$, ад.); 1,49 (6H, кв, $3xCH_2$, ад.); 1,91 (3H, с, $3xCH$, ад.); 3,01 (2H, с, CH_2Ad); 3,27-3,77 (14 H, м, $C_6H_{12}N_2$, CH_2OH); 3,81 (2H, м, OCH_2); 4,21 (1H, с, CH); 5,12 (1H, с, OH); 11,30 (2H, с, $2HCl$).

Винахід ілюструється наступними прикладами.

Приклад 1. Вивчення церебропротекторної активності проведено на нелінійних щурах обох статей масою тіла 160-180г, розбитих на групи по 10 тварин в кожній. Кількість щурів у контрольній групі складала 30. Експериментальну модель ГПМК створювали шляхом двобічної перев'язки загальних сонних артерій (СА) до біфуркації. Для відтворення даної моделі, лігатури під судини підводили під пропофоловим наркозом (60мг/кг внутрішньочеревинно (в/о)). Затягування лігатур здійснювали в момент виходу тварин з наркозу. Досліджувані похідні адамантану та референт-препарати вводили одноразово за 1год., до моделювання патологічного стану у дозі 5мг/кг в/о. Ефективність сполуки IV (адемомол) досліджували в дозах 1; 2 та 5мг/кг в/о. Для оцінки величини захисної дії похідних адамантану в умовах ішемії головного мозку в якості референт-препаратів використовували мексидол 100мг/кг в/о [14] та пірацетам 400мг/кг в/о в терапевтично ефективних дозах, запозичених із літератури [15]. Контрольній групі тварин вводили фізіологічний розчин NaCl 0,9% (контрольна група). Статистичну обробку цифрових даних проводили за методом χ^2 [16], а при нульовому та 100% значеннях показників - за методом Стрелкова [17]. Вірогідними вважали зміни при $p \leq 0,05$ (Табл. 1).

Приклад 2. Вплив на кровопостачання головного мозку. Експерименти виконано на 70 нелінійних щурах обох статей масою тіла 160-180г, розбитих на 7 груп: 1 група - інтактні тварини, яким після визначення фонового показника об'ємної швидкості мозкового кровотоку (ОШМК) у вену вводили 0,9% розчин NaCl (2мл на 1кг маси), 2 група - тварини, яким аналогічно вводили вінпоцетин в дозі 5мг/кг, яка за даними літератури [18] викликає достатньо виразну стимулюючу дію на мозковий кровотік в умовах ГПМК, 3 група - отримувала сполуку IV (адемомол) (2мг/кг), 4-7-й групам вводили сполуки I-III, V в дозах 5мг/кг. Досліджувані речовини вводили внутрішньовенно в умовах пропофолового наркозу (60мг/кг в/о). Показник ОШМК вимірювали за допомогою флоуметра Transonik Animal Research Flowprobe # 1RB1854, накладений на загальну сонну артерію, фіксував швидкість кровотоку в мл/хв. Ефективність похідних адамантану та вінпоцетину оцінювали за динамікою (в%) ОШМК відносно початкового рівня, прийнятого за 100%, а також в порівнянні з інтактною (контрольною) групою тварин. Статистичну обробку отриманих даних проводили за методом варіаційної статистики з визначенням t-критерію Ст'юдента ($p \leq 0,05$) (Табл. 2).

Приклад 3. Вплив сполуки IV (адемомол) на кровопостачання головного мозку щурів в умовах ГПМК. Експерименти виконано на 30 нелінійних щурах обох статей масою тіла 160-180г, розбитих на 3 групи: 1 група - інтактні тварини, яким в організм вводили 0,9% розчин NaCl (2мл в/в на 1кг маси), 2 група - щури, котрим проводилась терапія вінпоцетином (5мг/кг в/в), 3 група - отримувала сполуку IV (адемомол) (2мг/кг в/в). Досліджувані речовини вводили через 1год після моделювання патології, тобто, в межах терапевтичного вікна [19]. ГПМК моделювали шляхом однобічного лікування СА в умовах пропофолового наркозу (60мг/кг в/о). ОШМК вимірювали за вищеописаною методикою.

Результати та їх обговорення

Проведене дослідження показало, що при двосторонній перев'язці СА у нелікованих щурів у контрольній групі має місце прогресуюче зростання показника летальності. Більша частина (60%) тварин загинула через 12год. Після моделювання ГПМК, що можна вважати критичним періодом у розвитку даного патологічного стану. Через добу спостереження загинуло 80% нелікованих щурів з ГПМК (табл. 1).

Як видно із даних, представлених в табл. 1, похідні адамантану сполуки IV (адемомол), I-III, V (5мг/кг в/о), так само, як і мексидол (100мг/кг в/о) є носіями церебропротекторної активності, на що вказує зниження на тлі їх превентивного введення показника летальності щурів з ГПМК відносно контролю, як в критичний період експерименту, так і протягом усього терміну спостереження. Найбільша за величиною захисна дія на тварин з ГПМК відмічена під впливом сполуки IV (адемомол) в дозі 2мг/кг в/о: у критичний період експерименту (12 год.) спостерігався стовідсотковий нейропротекторний захист, що проявлялось повним запобіганням загибелі тварин. На 24-ту год. спостереження летальність становила 20% проти 80% у контролі. За величиною захисної дії IV (адемомол) (2мг/кг в/о) співставлялась з мексидолом (100мг/кг в/о) та перевищувала пірацетам (400мг/кг в/о) в критичний період експерименту.

На відміну від цього під впливом решти досліджуваних похідних адамантану суттєві зміни показника летальності відносно контролю не відмічались. Це може бути ознакою відсутності у них захисної дії на ішемізований головний мозок в дозі 5мг/кг в/о.

Наявність церебропротекторної дії у похідних адамантану, на нашу думку, в певній мірі пов'язана із їх здатністю стимулювати кровопостачання головного мозку у наркотизованих щурів. В найбільшій мірі стимулюючий вплив на мозкову геодинаміку проявився у сполуки IV (адемомол).

Із даних, представлених в табл. 2, видно, що у інтактних наркотизованих щурів після внутрішньовенного введення фізіологічного розчину NaCl має місце прогресуюче зниження ОШМК, що проявилось вже на 5хв. дослідження. В кінці досліду (60хв. спостереження) рівень ОШМК у контрольних тварин знизився в середньому на 35% від початкової величини. Під впливом сполуки IV (адемомол) максимальний приріст ОШМК мав місце на

30хв. спостереження: рівень мозкового кровотоку вірогідно збільшився відносно початкового рівня в середньому на 60% (табл. 2). За здатністю стимулювати кровопостачання головного мозку у наркотизованих щурів сполука IV (адемом) не поступалась вінпоцетину (5мг/кг в/в).

Стимулюючий вплив на кровопостачання головного мозку на тлі введення сполуки IV (адемом) (2мг/кг в/в) та вінпоцетину (5мг/кг в/в) проявився і в умовах ГПМК, викликаного однобічною перев'язкою СА у щурів (табл. 3). У групі контрольних тварин через 30хв. після моделювання ГПМК рівень мозкового кровотоку знизився в середньому на 40% відносно початкового рівня. Лікувальне вве-

дення сполуки IV (адемом), як і вінпоцетину, вірогідно збільшило даний показник у цей період спостереження на 30% в середньому відносно контролю.

Таким чином, отримані результати вказують на те, що заявлені сполуки I - V в дозі 2-5мг/кг мають виражену церебропротекторну активність і перевищують тест препарати мексидол (100мг/кг) та пірацетам (400мг/кг) в 50-200 разів.

За здатністю стимулювати кровопостачання головного мозку в умовах наркозу при ГПМК адемом (IV) (2мг/кг) перевищує тест препарат вінпоцетин (5мг/кг) в 2,5 рази.

Таблиця 1

Вплив внутрішньо очеревиного введення похідних адамантану, мексидолу та пірацетаму на перебіг ГПМК у наркотизованих щурів (пропофол 60мг/кг в/о)

Термін, год.	1	3	6	12	18	24	36	48	60	72
Умови досліджу										
ГПМК + NaCl (2мл/кг в/о) n=30	10	20	30	60	70	80	80	80	80	80
ГПМК + Мексидол (100мг/кг) n=10	0	0	0*	20*	20*	30*	50*	60	60	60
ГПМК + Пірацетам (400мг/кг) n=10	0	10	40	40	50	60	60	70	70	70
IV (адемом) ГПМК + (1мг/кг) n=10	0	0	10#	20*	30*	30*#	50*	60	70	70
IV (адемом) ГПМК + (2мг/кг) n=10	0	0	0*#	0*#	10*#	20*#	30*#	40*#	60	60
IV (адемом) ГПМК + (5мг/кг) n=10	0	0	20	20*	30*	40*	60	60	80	80
II ГПМК + (5мг/кг) n= 10	0	10	20	30*	40*	40*	50*	70	80	80
I ГПМК + (5мг/кг) n=10	0	10	10#	20*	30*	40*	40*	70	80	80
III ГПМК + (5мг/кг) n=10	0	10	10#	30*	30*	50*	50*	70	80	80
V ГПМК + (5мг/кг) n=10	0	0	0*#	10*#	30*	30*#	50*	70	70	70

Примітки:

1. * - $p \leq 0,05$ відносно контролю;
2. # - $p \leq 0,05$ відносно пірацетаму (400мг/кг в/о).

Таблиця 2

Вплив внутрішньовенного введення похідних адамантану, вінпоцетину та 0,9% NaCl на динаміку показника ОШМК у наркотизованих щурів (пропофол 60мг/кг в/о)

Термін спостереження, хв.	Динаміка (%) ОШМК відносно початкового рівня, прийнятого за 100%						
	0,9% NaCl (2мл/кг)	вінпоцетин (5мг/кг)	IV (адемом) (2мг/кг)	V (5мг/кг)	I (5мг/кг)	II (5мг/кг)	III (5мг/кг)
5'	-20,45±1,66	+5,20±1,96*	+15,40±2,41*#	+8,52±1,66*	+2,61±2,41*	-7,44±2,57*	-12,61±1,81*
10'	-20,45±1,66	+9,49±3,02*	+22,15±3,78*#	+10,51±2,87*	+2,99±2,41*	-5,13±1,36*	-11,64±1,20*
15'	-23,09±1,66	+16,58±2,72*	+34,65±3,78*#	+17,82±3,93*	+4,49±1,05*	-4,24±1,20*	-9,79±1,05*
20'	-24,0±1,81	+26,00±3,47*	+39,29±5,44*#	+24,84±2,26*	+5,37±0,75*	+4,85±1,51*	-9,79±1,05*
25'	-25,14±1,96	+43,30±3,17*	+51,24±4,08*#	+23,85±5,74*	+6,72±1,05*	+7,64±1,96*	-6,30±1,66*
30'	-25,89±2,14	+49,50±3,17*	+59,22±3,40*#	+13,09±4,23*	+8,07±1,96*	+10,72±2,41*	-5,98±1,36*
35'	-26,40±1,66	+54,58±4,66*	+54,37±3,32*#	+3,57±1,81*	+7,17±1,05*	+10,41±1,81*	-6,97±2,72*
40'	-27,20±2,72	+60,76±2,87*#	+25,29±1,05*	+4,12±2,26*	+6,83±2,11*	+3,81±2,57*	-9,98±1,20*

Продовження таблиці 2

50'	-28,43±2,57	+64,93±2,26*	+9,56±1,36*	+6,04±1,66*	+5,56±3,02*	-1,15±2,41*	-12,88±1,20*
60'	-35,35±1,36	+67,69±2,26*	+4,60±3,72*	+6,52±2,26*	+3,65±1,05*	-6,36±2,41*	-13,37±2,72*

Примітки:

1. * - $\rho \leq 0,05$ відносно контролю;
2. # - $\rho \leq 0,05$ відносно вінпоцетину (5мг/кг в/в);
3. • - $\rho \leq 0,05$ відносно V (5мг/кг в/в).

Таблиця 3

Вплив внутрішньовенного введення сполуки IV (адемом), вінпоцетину та 0,9% NaCl на динаміку показника ОШМК в умовах ГПМК, викликаного односторонньою перев'язкою сонної артерії у наркотизованих щурів (пропофол 60мг/кг в/о)

Термін спостереження, хв.	Динаміка (%) ОШМК відносно початкового рівня, прийнятого за 100%		
	0,9% NaCl (2мл/кг)	вінпоцетин (5мг/кг)	IV (адемом) (2мг/кг)
5'	-30,63±2,72	-5,60±0,81*	-7,47±0,75*
10'	-32,74±1,96	-5,92±0,98*	-10,14±0,71*
15'	-34,68±2,26	-7,58±1,04*	-13,11±1,28*
20'	-38,10±1,96	-9,75±1,20*	-12,75±5,44*
25'	-37,99±1,51	-11,69±0,62*	-11,57±1,28*
30'	-39,85±1,20	-10,55±0,98	-9,80±1,66*
35'	-44,03±0,60	-10,57±0,90*	-10,70±1,66*
40'	-45,02±1,20	-11,49±0,60*	-14,89±1,51*
50'	-49,34±2,26	-11,54±1,02*	-16,23±1,52*
60'	-48,55±5,44	-16,76±1,96*	-18,45±1,17*

Примітка:

1. * - $\rho \leq 0,05$ відносно контролю.

Джерела інформації:

1. Гусев Е. И. Ишемия головного мозга / Е. И. Гусев, В. И. Скворцова. - М.: Медицина, 2001. - 328 с.
2. Бучакчийская Н. М. Особенности диагностики и лечения сосудистых когнитивных нарушений / Н. М. Бучакчийская, Н. В. Томах // Здоров'я України. - Квітень 2007. - № 8 (165). - С. 51.
3. Жаріков О. И. Як попередити інсульт при фібриляції передсердь / О. Й. Жаріков // Здоров'я України. - Червень 2006. - № 24/1. - С. 63.
4. Зозуля Ю. П. Проблема цереброваскулярної патології: погляд нейрохірурга / Ю. П. Зозуля // Здоров'я України. - Грудень 2006. - № 23/1 (додатковий). - С. 20.
5. Трошин В. Д. Острые нарушения мозгового кровообращения: руководство / В. Д. Трошин, А. В. Густов. - [3-е изд., перераб. и доп.]. - М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2006. - 432 с.
6. Защита мозга в острый период инсульта: новая перспектива / В. А. Яворская, В. В. Хвистюк, Ю. В. Фломин [та ін.] // Мистецтво лікування. - 2006. - Вип. 9. - С. 22-28.
7. Іщенко М. М. Вплив вазоактивних препаратів на системну та церебральну гемодинаміку і реологічні властивості крові хворих з цереброваскулярною недостатністю на фоні атеросклеротичного ураження пре церебральних артерій / М. М. Іщенко, С. І. Шкробот, О. С. Островська // Лікарська справа. - 1994. - № 7-8. - С.

133-135.

8. Гара И. И. Влияние пентоксифиллина и ницерголина на системноцеребральную гемодинамику и реологические свойства крови у больных инсультом на фоне атеросклеротического поражения магистральных артерий головы / И. И. Гара // Журнал неврологии и психиатрии. - 1993. - № 3. - С. 28-32.

9. Машковский М. Д. Лекарственные средства / Машковский М. Д. - М.: Новая волна, 2006. - 1206 с.

10. Черний В. И. острая церебральная недостаточность / Черный В. И., Ельский В. Н., Колесников А. Н. - Донецк: ООО «ИПП Промынь», 2007. - 514с.

11. Донська О. П. Експериментальне дослідження актопротекторної активності нових похідних адамантану: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.03.05. «Фармакологія». / О. П. Донська; Одес. держ. мед. ун-т. - Одеса, 2008. - 19 с.

12. Короткий Ю. В. Синтез і утеростимулююча активність похідних 1-алкокси-3-діалкіламіно-2-пропанолу: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фармац. наук. - Харків, 2005, 20 с.

13. Патент України № 58841 А. Бюл. 8, 2003 р. Короткий Ю. В., Лозинський М. О., Степанюк Г. І. та інші. 1-Адамантилетилокси-3-діалкіламіно-2-пропанол гідро хлориди які виявляють ноотропну дію.

14. Ходаківський О. А. Порівняльний вплив похідних хіназоліну з лабораторними шифрами Х-1, Н-1, ПК-66 та кавінтону на мозковий кровотік у наркотизованих котів / Г. І. Степанюк, О. А. Ходаківський, Н. Г. Степанюк, І. Ф. Белєннєв, Н. В. Бухтіярова, С. І. Коваленко // Вісник Вінницького національного медичного університету. - 2007. - № 11 (2/1). – С. 576-579.

15. Терапевтична ефективність вінборону при гострому порушенні мозкового кровообігу в експерименті / Г. І. Степанюк, О. В. Дякова, Н. І. Волошук [та ін.] // Ліки. - 2002. - № 5-6. – С. 59-62.

16. Беленький М. Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта / Беленький М. Л. -Л.: Госмедиздат, 1963. - 152 с.

17. Стрелков Р. Б. Статистические таблицы для экспресс - расчетов стандартной ошибки и доверительных границ при нулевом и 100% значении показателей экспериментальных и клинических данных / Стрелков Р. Б. - Обнинск, 1982. - 14.

18. Ходаківський О. А. Скринінг церебропротекторної дії серед нових похідних хіназолону-4 при експериментальній ішемії головного мозку / Г. І. Степанюк, О. А. Ходаківський, І. Ф. Белєннєв, С. І. Коваленко, Н. В. Бухтіярова // Вестник неотложной и восстановительной медицины. - 2008. - № 1. - С. 115-117.

19. Трещинская М. А. Базисная терапия церебрального инсульта как основа его лечения / М. А. Трещинская, Ю. Г. Головченко // Медицина неотложных состояний. - 2007. - № 3(10). - С. 75-78.