



УКРАЇНА

ДЕРЖАВНЕ  
ПАТЕНТНЕ  
ВІДОМСТВО

(19) UA (11) 10259 (13) A

(51) A 61 K 31/745; A 61 K 47/10

ОПИС ДО ПАТЕНТУ  
НА ВІНАХІДБез проведення експертизи по суті  
на підставі Постанови Верховної Ради України  
№ 3769-XII від 23 XII 1993 рПублікується  
в редакції заявника

(54) ПРОТИНАБРЯКОВИЙ ЛІКАРСЬКИЙ ПРЕПАРАТ "НЕЙРОПОЛІОСМ"

1

(21) 95083679

(22) 07.08.95

(24) 25.12.96

(46) 25.12.96, Бюл. № 4

(56) Мазалов В.К., Пушкарь Н.С. Характер действия полиэтиленоксидов при травматическом поражении головного мозга. - Докл. АН УССР, сер.Б, 1985, № 11, с.68-70.

(72) Луговий Володимир Йосипович, Мазалов Віктор Кузьмич, Ханіна Людмила Анатоліївна, Гучок Володимир Михайлович, Овсянніков Сергій Євгенович, Фролов Олександр Володимирович, Доронін Юрій Георгійович, Юрченко Микола Павлович

(73) Інститут проблем кріобіології і кріомедицини НАН України (UA), Мале підприємство "ТЕКМА" (UA)

2

(57) Противоотечный лекарственный препарат, содержащий 15%-ный полиэтиленоксид молекулярной массы 400 в физиологическом растворе, отличающийся тем, что в качестве полиэтиленоксида он содержит криополиэтиленоксид со следующим фракционным составом, % мас.:

триэтиленгликоль	0,2-0,6
тетраэтиленгликоль	2,5-3,5
пентаэтиленгликоль	4,8-6,0
гексаэтиленгликоль	11,0-13,0
гептаэтиленгликоль	23,6-27,0
октаэтиленгликоль	36,3-38,5
нонаэтиленгликоль	15,0-18,0

Изобретение относится к области медицины, в частности нейрохирургии, и может быть использовано для лечения заболеваний, сопровождаемых отеком головного мозга.

Наиболее близким к заявляемому является 15%-ный раствор полиэтиленоксида (ПЭО) с молекулярной массой 400 в физиологическом растворе, применяемый в экспериментальной биологии как противоотечное средство [1]. Недостатком этого средства является большое содержание низкомолекулярных гликолей, обладающих канцерогенным действием, что не

соответствует требованиям Фармакопей к качеству сырья, используемого для приготовления инъекционных лекарственных форм. Наличие низкомолекулярных гликолей ограничивает количественное введение этого средства из-за токсического эффекта, вызывающего запредельное, т.е. ниже нормального на 90-100% понижение внутричерепного давления (ВЧД), что приводит к усугублению нарушений, вызванных отеком мозга. Наличие пирогенного эффекта, вызываемого введением 15%-ного ПЭО-400 в физиологическом растворе, приводит к усилению гипертермии организма, вызванной отеком мозга.

(19) UA (11)

10259

(13) A

Задачей изобретения является создание такого противоотечного лекарственного препарата, у которого путем снижения в нем содержания низкомолекулярных гликолей можно было бы снизить токсическое действие и таким образом обеспечить возможность эффективного лечения заболеваний, сопровождаемых отеком головного мозга.

Эта задача решается предложенным противоотечным лекарственным препаратом, содержащим 15%-процентный полиэтиленоксид молекулярной массой 400 в физиологическом растворе, в котором в качестве полиэтиленоксида содержится криополиэтиленоксид со следующим фракционным составом, % мас.: триэтиленгликоль 0,2–0,6; тетраэтиленгликоль 2,5–3,5; пентаэтиленгликоль 4,8–6,0; гексаэтиленгликоль 11,0–13,0; октаэтиленгликоль 36,3–38,5; нонаэтиленгликоль 15,0–18,0.

Технический продукт ПЭО-400 обрабатывают 2–3% катионита КУ-2-8, отфильтровывают, засыпают 3–5% активированного угля и при 75–85° С перемешивают в течение 2–3 ч. Фильтрацию продукта от угля производят при 75–85° С на друк-филт্রে под давлением инертного газа 1–2 атм.

В таблице 1 представлены средние данные по фракционному составу ПЭО-400 и КПЭО, полученные при исследовании 25 партий препаратов. Исследование проводили методом газо-жидкостной хроматографии на хроматографе ЛХМ-8 с пламенно-ионизационным детектором.

Из таблицы 1 видно, что суммарная доля низкомолекулярных гликолей в ПЭО-400 составляет 32,5%, в КПЭО-400 – 8,8%. Различия наблюдаются и в содержании компонентов п 7–8. Суммарное содержание этих компонентов в ПЭО-400 составляет 40,9%, в КПЭО-400 – 62,7%.

Таким образом нами было установлено различие в содержании составляющих ПЭО-400 и КПЭО-400.

Препарат "Нейрополиосм" готовят путем разведения 100%-ного КПЭО-400 физиологическим раствором:

КПЭО-400 – 150 г

NaCl – 9 г

вода апиогенная – до 1 л.

**Пример 1** На 180 белых крысах весом 195±5 г, 180 мышах весом 18,7±0,5 г и 25 кроликах было проведено сравнительное изучение острой токсичности 15%-ного ПЭО и препарата "Нейрополиосм" (табл.2).

Из таблицы 2 видно, что токсичность нейрополиосма достоверно ( $P < 0.05$ ) отличается от токсичности 15% ПЭО-400: она на

33,36 и 27% ниже для мышей, крыс и кроликов, соответственно.

**Пример 2.** На 36 кроликах породы шиншилла (3 серии по 12 животных) весом 2800±120 г была проведена сравнительная оценка эффективности гипотензивного действия 15% ПЭО-400 и нейрополиосма при лечении посттравматического отека головного мозга.

Кроликам под уретановым наркозом корончатой фрезой проводили двухстороннюю трепанацию черепа и по напряжению твердой мозговой оболочки методом дурэтонизиометрии определяли внутричерепное давление (ВЧД). ВЧД измеряли до нанесения травмы, через 24 часа после травмы и в динамике в течение 96 часов. Через 24 часа после нанесения травмы на фоне развившегося отека головного мозга второй группе животных вводили 15%-ный ПЭО-400, третьей – нейрополиосм, содержащий 150 г КПЭО-400, 9 г NaCl, воду апиогенную до 1 л. Препараты вводили в дозе 0,5 г/кг массы тела. Первая группы служила контролем (отек головного мозга без премедикации). Результаты введения лекарственного препарата представлены в таблице 3.

Как видно из представленных данных в таблице 3, нанесение травмы мозга вызывает его отек через 24 часа. При этом ВЧД повышается в 1,7–2,6 раза по сравнению с исходным уровнем и в дальнейшем имеет тенденцию к росту. Смертность среди животных данной группы составила 84,7% через 48 часов, достигая максимума через 72 часа – 98,9% после нанесения травмы.

Введение на фоне повышенного ВЧД препарата по прототипу и нейрополиосма (группы 2 и 3) достоверно снижает ВЧД. Но в то время, как нейрополиосм уже через 30 мин устраняет гипертензивный эффект и стабилизирует ВЧД, приводя его к исходному уровню, 15% ПЭО-400 вызывает стойкий гипотензивный (90%) эффект. Необходимо отметить, что при применении нейрополиосма смертности среди экспериментальных животных не зафиксировано, в то время как при применении 15% ПЭО-400 через 3 суток погибло 20% животных.

**Пример 3.** На 96 беспородных крысах весом 195±5 г была проведена сравнительная оценка эффективности противоотечного действия 15% ПЭО-400 и нейрополиосма при лечении посттравматического отека головного мозга.

Крысам под эфирным наркозом корончатой фрезой проводили трепанацию черепа. Измеряли ВЧД и осуществляли дозированное механическое воздействие.

Через 24 часа проводили измерение ВЧД и часть животных забивали. Извлекали головной мозг и в нем определяли содержание общей воды. Через 24 часа после нанесения травмы на фоне развившегося отека мозга группе животных вводили 15%-ный ПЭО-400 или нейрополиосм в дозе 0,5 г/кг массы тела. Нейрополиосм готовили разведением 100% КПЭО-400 физраствором:

КПЭО-400 – 150 г

NaCl – 9 г

Вода ап. – до 1 л.

Аналогично готовили препарат в примерах 5–10.

Полученные экспериментальные данные указывают на то, что дозированная травма головного мозга приводит к увеличению содержания общей воды в тканях мозга от  $75,8 \pm 0,4$  до  $80,0 \pm 0,3\%$ . Применение препарата по прототипу или нейрополиосма вызывало дегидратацию тканей головного мозга сразу после введения, но в отличие от прототипа, предлагаемый препарат не приводил к "запредельному" обезвоживанию тканей мозга.

**Пример 4.** Кроликам породы шиншилла весом  $2450 \pm 50$  г под уретановым наркозом корончатой фрезой проводили двухстороннюю трепанацию черепа. Наносили дозированную механическую травму мозга. Медицинским термометром ТПЭМ-01 на глубине 3 см измеряли ректальную температуру тела. Через 24 часа после нанесения травмы на фоне развившегося отека мозга проводили измерение температуры и вводили препарат (табл.5).

Первой группе животных (6 кроликов), служившей контролем, ничего не вводили. Второй (6 кролей) вводили физиологический раствор в объемной дозе (контроль на объемное введение). Третьей и четвертой группе (12 кролей), соответственно, вводили 15% ПЭО-400 и нейрополиосм в дозе 0,5 г/кг массы тела.

Представленные экспериментальные данные указывают на то, что травма головного мозга через 24 часа приводит к достоверному повышению температуры организма на  $2,7 \pm 0,2^\circ\text{C}$  с последующим ее нарастанием вплоть до момента гибели животных. Введение объемной дозы физиологического раствора (группа 2) не оказывало влияния на динамику этого процесса. Введение 15% ПЭО-400 (группа 3) сопровождалось достоверным повышением температуры тела в течение 4 часов после введения, а после 48 часов начиналась ее нормализация.

Применение нейрополиосма (группа 4) уже через 30 мин после введения приводило к достоверному снижению температуры тела животных (через 1 час достигала исходного уровня), при этом максимальное понижение температуры происходило через 5 часов.

**Пример 5.** В серии экспериментов на беспородных белых крысах-самцах весом  $195 \pm 5$  г (11 групп по 12 животных в каждой) было проведено сравнительное изучение выживаемости животных в зависимости от вводимой дозы 15% ПЭО-400 и нейрополиосма на фоне развившегося отека головного мозга, вызванного дозированной механической травмой.

Крысам под эфирным наркозом корончатой фрезой проводили двухстороннюю симметричную трепанацию черепа. Через одно фрезерное отверстие осуществляли дозированное механическое повреждение головного мозга, второе отверстие служило контролем. Через 24 часа после нанесения травмы на фоне развившегося отека головного мозга вводили сравниваемые вещества в дозе 0,25; 0,5; 1,0; 1,5; 2,0 г/кг массы тела. Контролем служила группа животных, которым на фоне отека головного мозга испытуемые вещества не вводились.

Результаты, представленные в таблице 6, указывают на то, что при использовании в качестве противоотечного средства препарата "Нейрополиосм" выживаемость экспериментальных животных выше, чем в случае применения 15% ПЭО-400 в дозе 0,5 г/кг массы тела. Равноценный защитный эффект достигается применением более низких доз предлагаемого препарата. Так, 80%-ную выживаемость животных после развившегося отека мозга можно получить, применяя дозу 0,25 г/кг, тогда как такой же эффект действия 15% ПЭО-400 достигается при дозе последнего 0,5 г/кг. При этом необходимо отметить, что положительное действие нейрополиосма проявляется и при применении его в дозе 1,5 г/кг массы тела, что уменьшает степень риска передозировки препарата.

Таким образом, применение препарата "Нейрополиосм", в отличие от 15% ПЭО-400, позволяет расширить границы терапевтического действия от 0,25 до 2,0 г/кг массы тела (прототип – 0,5–1,0 г/кг) и достоверно увеличить выживаемость экспериментальных животных.

**Пример 6.** Лечение отека головного мозга, вызванного термическим поражением,

Поставлена серия опытов на 100 беспородных крысах-самцах весом  $180 \pm 20$  г. Животные были разбиты на 4 группы. У животных всех групп вызывали ожоговый шок путем погружения задней половины туловища в воду температурой  $97 \pm 0,5^\circ \text{C}$  на 3 с, что приводило к повышению подкожной температуры в области ожога до  $50-55^\circ \text{C}$ . Животных 1 группы последующему лечению не подвергали. Крысам 2-й группы через 30 минут после ожога вводили физиологический раствор в объемной дозе, равной объемам испытуемых препаратов – 15% ПЭО-400 (3-я группа животных) и нейрополиосм (4-я группа). Общее состояние экспериментальных животных оценивали по показателям ВЧД и выживаемости, которые фиксировали так же, как и в вышеописанных примерах.

Из представленных в табл. 7 данных видно, что ожог нижней части туловища крыс приводит к повышению ВЧД через час после нанесения травмы на 70–80%, а через 4 часа – в 2 раза. 100% гибель среди животных, не получавших испытуемые препараты, наступила через 4–5 часов после ожога, введение 15% ПЭО-400 отодвигало гибель животных до 8-го – 10-го часа, в то время как введение нейрополиосма предотвращало гибель экспериментальных животных.

**Пример 7.** Больной А., 45 лет, поступил в отделение алкогольных психозов УНИИКЭНП, центр активной терапии и реабилитации 15 ПКБ г. Харькова.

Диагноз: алкогольный делирий, тяжелое течение, осложненное отеком – набуханием головного мозга. Более 15 лет злоупотребляет спиртными напитками. Поступил в стационар в состоянии выраженного делириозного расстройства сознания с нарушением ориентировки в месте и времени, зрительными и слуховыми галлюцинациями. При люмбарной пункции ликворное давление 210 мм вод. столба. Дальнейшее течение психоза было тяжелым. Через двое суток после госпитализации появились явления муссутирующего делирия, глазодвигательные нарушения, умеренно выраженная ригидность мышц затылка. На этом фоне начато введение нейрополиосма в дозе 400 мл внутривенно капельно. В дальнейшем состояние улучшилось. Психоз купирован через сутки, явление астении – через 3 суток.

**Пример 8** Больной Б., 48 лет, поступил в клиническое отделение кафедры термических поражений Военно-медицинской

академии им. С.М.Кирова г. Санкт-Петербурга.

Диагноз: Ожог поверхности тела 2 степени; тяжелое течение, осложненное острым отеком легкого. Поступил в отделение с общим ожогом площадью 55%, при этом глубокие ожоги занимали 28% поверхности тела. В процессе лечения у больного возник острый отек легкого. Внезапно началась одышка инспираторного характера, появился сухой кашель, а затем кашель с пенистой мокротой. Частота дыхания достигала 32–43 экскурсий в минуту. Кожные покровы лица приняли цианистую окраску. При выслушивании в легких определялись влажные хрипы разного характера. Частота пульса – 120–130 ударов в минуту, больной становится беспокойным, появились признаки отека головного мозга. При люмбарной пункции ликворное давление составило 200 мм вод. столба.

На фоне инфузионной терапии, уже после переливания 200 мл нейрополиосма уменьшились признаки острой дыхательной недостаточности (уменьшилась частота дыхательных экскурсий до 24–26 в минуту, пульс – до 90–92 ударов в минуту), исчез цианоз, больной становился спокойнее, ликворное давление снизилось до 120 мм вод.ст. Купирование острого отека происходило после введения 400 мл нейрополиосма.

**Пример 9.** Больной Д., 1936 г.р., поступил 27.03.95 в нейрохирургическое отделение Днепропетровской областной клинической больницы им. И.И.Мечникова с диагнозом: остаточное явление инфаркта мозга, правосторонний гемипарез, сенсорная афазия. Ликворная гипертензия с резкими генерализованными судорожными припадками. Применение традиционных методов лечения к существенному улучшению состояния больного не привело. Был применен нейрополиосм, внутривенно введено 100 мл раствора. Повторно еще дважды было введено по 100 мл, т.е. общая доза введенного вещества составила 300 мл. Нормализовалось ликворное давление, исчезли генерализованные судороги и припадки, исчезли головные боли. Статус – Цере. Выписан в удовлетворительном состоянии.

**Пример 10.** Больная С., 1937 г.р., поступила 27.04.95 в нейрохирургическое отделение Днепропетровской областной клинической больницы им. И.И.Мечникова с диагнозом: последствия черепно-мозговой травмы с нарушением ликвородинамического равновесия. Внутривенно

трижды по 100 мл был введен нейрополиосм, исчезли вестибулярные расстройства, головные боли, нормализовалось внутриче-

репное давление. Больная выписана в удовлетворительном состоянии 09.05.95.

Таблица 1

5

Фракционный состав ПЭО-400 и КПЭО-400, %

Компоненты	ПЭО-400	КПЭО-400
п1	-	-
п2	0,8	-
п3	5,7	0,4
п4	14,2	3,0
п5	11,8	5,4
п6	11,3	12,0
п7	15,7	25,3
п8	25,2	37,4
п9	15,1	16,5

Таблица 2

Токсичность 15%-ного ПЭО-400 и препарата "Нейрополиосм" для лабораторных животных

Вид животного	DL-50 и ее доверительные границы, г/кг массы тела			
	15% ПЭО-400	нейрополиосм		
		партия 1	партия 2	партия 3
Мыши	11,2(9,4-11,5)	13,0(11,8-14,5)	14,9 (13,0-16,0)	13,7 (12,0- 14,0 )
Крысы	11,3 (9,8-12,5)	13,7 (12,0-15,0)	15,4 (13,0- 16,0)	13,0(11,0 - 14,0)
Кролики	~10,0	~ 11,5	~ 12,7	~ 12,0

Таблица 3

Динамика отека головного мозга у кроликов

n=30

Время измерения	Внутричерепное давление, мм. рт. ст.		
	Контроль	Прототип	Нейрополиосм
Исходное	2,4±0,4	2,5±0,3	2,5±0,3
24 часа после травмы	4,2±0,3	4,5±0,3	4,5±0,2
После введения вещества через:			
15 мин	4,1±0,2	2,8±0,3 <sup>x</sup>	2,3±0,2 <sup>x</sup>
30 мин	4,2±0,2	1,5±0,1 <sup>x</sup>	2,3±0,2 <sup>xx</sup>
60 мин	4,3±0,3	1,2±0,2 <sup>x</sup>	2,4±0,3 <sup>xx</sup>
2 часа	4,0±0,3	1,8±0,2 <sup>x</sup>	2,5±0,1 <sup>xx</sup>
3 часа	4,4±0,2	1,8±0,2 <sup>x</sup>	2,5±0,2 <sup>xx</sup>
4 часа	4,3±0,3	1,8±0,3 <sup>x</sup>	2,5±0,3 <sup>xx</sup>
6 часов	4,3±0,4	1,8±0,2 <sup>x</sup>	2,5±0,3 <sup>xx</sup>
8 часов	4,5±0,4	1,9±0,2 <sup>x</sup>	2,5±0,2 <sup>xx</sup>
10 часов	4,8±0,2	1,9±0,2 <sup>x</sup>	2,5±0,2 <sup>xx</sup>

Продолжение табл. 3

Время измерения	Внутричерепное давление, мм. рт. ст.		
	Контроль	Прототип	Нейрополиосм
После введения вещества через:			
48 часов	$4,9 \pm 0,2$	$1,8 \pm 0,2^x$	$2,5 \pm 0,3^{xx}$
72 часа	$6,1 \pm 0,2$	$2,0 \pm 0,3^x$	$2,5 \pm 0,3^x$
96 часов	гибель	$3,0 \pm 0,3^x$	$2,5 \pm 0,3^x$

<sup>x</sup> величины, изменения которых достоверны по отношению к контролю,  $p < 0,05$ ;<sup>xx</sup> величины, изменения которых достоверны по отношению к прототипу.

Таблица 4

## Динамика содержания воды в тканях мозга крыс

n = 96

Время измерения	Содержание воды в тканях мозга, %	
	Травма +Прототип	Травма +Нейрополиосм
Исходное	$75,8 \pm 0,4$	$75,8 \pm 0,3$
Через 24 часа после травмы	$81,5 \pm 0,8$	$80,0 \pm 0,3$
После введения вещества через:		
30 мин	$73,8 \pm 0,3^x$	$74,9 \pm 0,3^{xx}$
60 мин	$71,3 \pm 0,3^x$	$75,2 \pm 0,4^{xx}$
2 часа	$73,7 \pm 0,3^x$	$75,6 \pm 0,3^{xx}$
48 часов	$73,6 \pm 0,4^x$	$75,7 \pm 0,3^{xx}$
72 часов	$74,0 \pm 0,4^x$	$75,8 \pm 0,4^{xx}$
96 часов	$77,0 \pm 0,4^x$	$75,8 \pm 0,4^{xx}$

<sup>x</sup> величины, изменение которых достоверно по отношению к исходному показателю ( $p < 0,05$ );<sup>xx</sup> величины, изменение которых достоверно по отношению к прототипу.

Таблица 5

## Динамика ректальной температуры у кроликов

n = 24

Время измерения	Ректальная температура, °C			
	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4
Исходное	$39,0 \pm 0,3$	$39,2 \pm 0,2$	$39,3 \pm 0,3$	$39,2 \pm 0,2$
Через 24 часа после травмы	$41,7 \pm 0,2$	$41,8 \pm 0,3$	$41,6 \pm 0,3$	$41,9 \pm 0,3$
После введения через:				
30 мин	$41,9 \pm 0,2$	$41,9 \pm 0,3$	$42,9 \pm 0,4^x$	$40,3 \pm 0,3^{xx}$
1 час	$41,7 \pm 0,3$	$41,4 \pm 0,5$	$42,7 \pm 0,3^x$	$39,4 \pm 0,2^{xx}$
2 часа	$41,9 \pm 0,2$	$41,4 \pm 0,3$	$42,8 \pm 0,2^x$	$39,0 \pm 0,2^{xx}$
4 часа	$42,1 \pm 0,3$	$41,9 \pm 0,3$	$42,8 \pm 0,2^x$	$38,5 \pm 0,3^{xx}$

Время измерения	Ректальная температура, °С			
	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4
6 часов	42,4±0,3	42,0±0,2	42,6±0,3	38,3±0,3 <sup>xx</sup>
24 часа	42,4±0,2	42,2±0,3	40,8±0,4 <sup>x</sup>	38,6±0,2 <sup>xx</sup>
48 часов	гибель	гибель	40,2±0,4 <sup>x</sup>	39,0±0,3 <sup>xx</sup>
72 часа			39,8±0,3 <sup>x</sup>	39,2±0,3 <sup>xx</sup>

<sup>x</sup> величины, изменения которых достоверны по отношению к контролю ( $p < 0,05$ );

<sup>xx</sup> величины, изменения которых достоверны по отношению к прототипу

Таблица 6

Динамика гибели животных на фоне вводимого средства

n = 132

Доза вводимого препарата, г/кг	Процент гибели животных во времени (часы)		
	48	72	96
Контроль	87±3	90±5	100±0
	Прототип		
0,25	62±8 <sup>x</sup>	88±2	95±5
0,5	—	—	20±3 <sup>x</sup>
1,0	—	—	42±8 <sup>x</sup>
1,5	50±10 <sup>x</sup>	87±3	93±7
2,0	76±6	91±9	100±0
	"Нейрополиосм"		
0,25	—	—	20±5 <sup>x</sup>
0,5	—	—	—
1,0	—	—	—
1,5	—	—	—
2,0	23±7 <sup>xx</sup>	38±3 <sup>xx</sup>	45±5 <sup>xx</sup>

<sup>x</sup>  $p < 0,05$  по сравнению с контролем;

<sup>xx</sup>  $p < 0,05$  по сравнению с прототипом.

Таблица 7

Показатели ВЧД (мм рт.ст) у крыс в динамике после ожогового шока

n = 100

Время после ожога	Группы животных			
	контроль	ожог	ожог + прототип	ожог + нейрополиосм
0 мин	2,33±0,24	2,40±0,28	2,35±0,30	2,39±0,27
15 мин	3,12±0,18	3,21±0,25	3,18±0,22	3,22±0,23
30 мин	3,75±0,25	3,80±0,27	3,79±0,25	3,82±0,19
60 мин	3,98±0,22	3,95±0,21	3,82±0,30	2,55±0,22 <sup>x</sup>
2 часа	4,20±0,20	4,26±0,18	3,97±0,28	2,40±0,22 <sup>x</sup>
4 часа	4,66±0,19	4,64±0,25	4,25±0,22	2,38±0,21 <sup>x</sup>
6 часов	гибель	гибель	4,48±0,19	2,44±0,30 <sup>x</sup>
8 часов	—	—	5,23±0,25	2,48±0,19 <sup>x</sup>

Продолжение табл. 7

Время после ожога	Группы животных			
	контроль	ожог	ожог + прототип	ожог + нейропо- лиосм
24 часа	—	—	гибель	$2,40 \pm 0,24^x$
48 часов	—	—	—	$2,44 \pm 0,27^x$
72 часа	—	—	—	$2,49 \pm 0,30^x$

\*  $p < 0,05$  по сравнению с прототипом.

Упорядник

Техред М.Моргентал

Коректор Л. Філь

Замовлення 4004

Тираж

Підписне

Державне патентне відомство України,  
254655, ГСП, Київ-53, Львівська пл., 8

Відкрите акціонерне товариство "Патент", м. Ужгород, вул.Гагаріна, 101