

Зміст

До 80-річчя від дня народження Георгієвського Віктора Петровича	5
<u>Міжнародні конгреси, семінари, виставки</u>	
<i>Воловик Н. В.</i>	
Сучасні вимоги до валідації очищення: тренінг компанії «Honeyman Group Limited» (Велика Британія)	10
<u>Фітохімічні дослідження</u>	
<i>Попова Я. В., Мазулін О. В., Буряк В. П., Мазулін Г. В., Остапенко А. О.</i>	
Трава <i>Cirsium arvense</i> (L.) Scop. як перспективне джерело сучасних фітопрепаратів	13
<u>Мікробіологічні дослідження</u>	
<i>Одинцова В. М., Панасенко О. І., Книш Є. Г.</i>	
Синтез, фізико-хімічні властивості, протимікробна та протигрибкова активність 2-[(5-(адамантан-1-іл)-4- <i>R</i> -4Н-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо]- <i>N</i> '- <i>R</i> ₁ -ацето-гідразидів	18
<u>Фармакологічні дослідження</u>	
<i>Пругло Є. С., Панасенко О. І., Книш Є. Г.</i>	
Анксиолітична активність <i>N</i> -похідних 4-аміно-5-метил-4Н-1,2,4-тріазол-3-тіонів та солей 2-(4-аміно-5-метил-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)оцтової кислоти	24
<u>Будова і властивості</u>	
<i>Гречана О. В., Сербін А. Г., Буряк В. П.</i>	
Спектрофотометричний метод дослідження аценокумаролу	29
<u>Аналітичний огляд</u>	
<i>Георгієвський В. П., Зінченко О. А, Куліков А. Ю., Литвиненко В. І., Колісник О. В., Попова Н. В., Бобрицька Л. О.</i>	
До питання стандартизації лікарської рослинної сировини при створенні фітопрепаратів. Повідомлення 1. Оцінка квіток цмину піскового за вмістом біологічно активних сполук	34
<u>Фармако-економічні та маркетингові дослідження</u>	
<i>Ольховська А. Б.</i>	
Аналіз розбіжностей категорійного апарату «просування» та «маркетингові комунікації» лікарських засобів і його вдосконалення з урахуванням галузевої специфіки	57
<u>До відома авторів журналу «Фармаком»</u>	
Вимоги до публікацій	64

-
- Рецензенти: д. фарм. н., професор Загорій В. А.; д. б. н., професор Карасьова Т. Л.; д. х. н., старш. наук. співроб. Куліков А. Ю.; д. х. н., професор Литвиненко В. І.; д. б. н., професор Маслова Н. Ф.
 - Випуск підготували: Саматов Р. С., Боярська В. О., Лук'янова І. С., Лук'янова О. С., Вовк О. Г.
 - Рекомендовано до друку вченою радою ДП «Державний науковий центр лікарських засобів і медичної продукції», протокол № 3 від 13.06.2017.
 - Підписано до друку 28.06.17. Тираж 500 прим.

Одинцова Віра Миколаївна. К. фарм. н. (2011), доцент кафедри фармакогнозії, фармакології і ботаніки Запорізького державного медичного університету (2012).

Панасенко Олександр Іванович. Професор (2007), д. фарм. н. (2005), завідувач кафедри токсикологічної і неорганічної хімії Запорізького державного медичного університету (2009).

Книш Євгеній Григорович. Професор (1989), д. фарм. н. (1987), завідувач кафедри управління і економіки фармації, медичного та фармацевтичного правознавства Запорізького державного медичного університету (1997).

Фармакологічні дослідження

УДК 615.31'214.22:[547/792'241.024+547.292'792'201.024]

Пругло Є. С., Панасенко О. І., Книш Є. Г.
Запорізький державний медичний університет

Анксиолітична активність N-похідних 4-аміно-5-метил-4H-1,2,4-тріазол-3-тіонів та солей 2-(4-аміно-5-метил-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)оцтової кислоти

Тривожні розлади є одними з найбільш поширених психічних захворювань, які погіршують функціональні характеристики особистості і супутніх захворювань.

Отже, актуальним завданням психофармакології є пошук не тільки ефективних препаратів для лікування тривожних розладів або депресії, але і препаратів, що поєднують ефективність та безпечність.

З метою виявлення речовин, які проявляють анксиолітичні властивості, сполуки вивчалися в тесті піднятого хрестоподібного лабіринту за методом S. Pellow на білих нелінійних щурах ($n = 112$).

Так, найактивнішою серед досліджуваних сполук можна вважати 2-(4-аміно-5-метил-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)оцтову кислоту, яка збільшувала перебування тварин в освітленому рукаві у 1.44 рази ($p < 0.05$).

Також було встановлено, що наявність у молекулі 4-((2-гідроксибензиліден)аміно)-5-метил-4H-1,2,4-тріазол-3-тіону залишку 2-гідроксибензальдегіду за аміногрупою за N_4 -атомом нітрогену проявляє анксиолітичні властивості сполуки 1d.

Ключові слова: 1,2,4-тріазол, тривожні стани, анксиолітичні засоби, заспокійливі засоби, щури.

Вступ

Тривога є поведінковим механізмом тварин, щоб впоратися з важкими ситуаціями. Страх і тривога — такі ж самі фізичні і психічні симптоми, як уникнення і гіпернашорошеність, щоб уникнути пошкодження від подразника [1, 2].

У більшості популяцій тривожні розлади є одними з найбільш поширених психічних захворювань, які погіршують функціональні характеристики особистості з хронічними захворюваннями [3, 4].

А втім, більшість пацієнтів з тривожними розладами відчують поступове зменшення симптомів при безперервному застосуванні селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну і швидкому знятті симптомів із використанням бензодіазепінів, таких як діазепам [5].

Найрізноманітніші речовини здатні пригнічувати центральну нервову систему (ЦНС), викликаючи заспокоєння і сонливість. Ефект транквілізаторів і снодійних ліків перших поколінь залежить від дози — послідовно виникають загальмованість, сон, втрата свідомості, загаль-

на анестезія, кома і, зрештою, смерть внаслідок пригнічення дихання і кровообігу [6].

Отже, актуальним завданням психофармакології є пошук не тільки ефективних препаратів для лікування тривожних розладів або депресії, але і препаратів, що поєднують ефективність та безпеку в лікуванні тривожних і депресивних станів.

Матеріали та методи досліджень

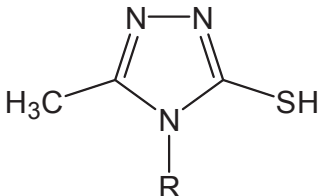
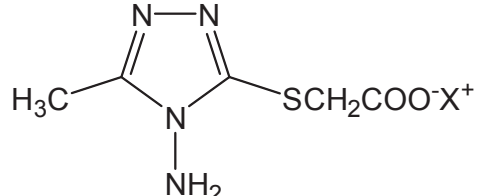
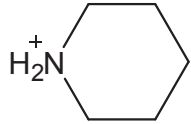
Для дослідження анксиолітичної активності були відібрані похідні 5-метил-4-аміно-4H-1,2,4-тріазол-3-тіонів (Табл. 1).

Анксиолітичну та анксиогенну активність досліджуваних сполук вивчали в тесті піднятого хрестоподібного лабіринту (ПХЛ) [7].

Метод за S. Pellow ґрунтується на тому, що дослідні тварини надають перевагу темним місцям, перебування на відкритих ділянках та падіння з висоти викликає у тварин страх. ПХЛ являє собою хрестоподібний майданчик ($10 \times 10 \times 50$ см), який розходить від центра під прямим кутом на чотири рукави. ПХЛ знаходився на висоті 1 м над підлогою.

Таблиця 1

Структура N-похідних 4-аміно-5-метил-4Н-1,2,4-тріазол-3-тіонів та солей 2-(4-аміно-5-метил-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)оцтових кислот

			
Сполука	R	Сполука	X ⁺
1a	-NH ₂	2a	H ⁺
1b	-N = CH ₂ -C ₆ H ₄ -4-N(CH ₃) ₂	2b	
1c	-N = CH ₂ -C ₆ H ₄ -4-NO ₂	2c	NH ₄ ⁺
1d	-N = CH ₂ -C ₆ H ₄ -2-OH	2d	K ⁺
1e	-N = CH ₂ -C ₆ H ₄ -4-OH	2e	SZn ⁺⁺
		2f	1/3Fe ⁺⁺⁺

Перед початком експерименту щурів тримали протягом 5 хв у темних клітках. Тварин поміщали в ПХЛ на центральний майданчик головою до відкритого освітленого рукава і щохвилини протягом 5 хв візуально реєстрували латентний період першого заходу до рукава, час перебування в освітлених, темних рукавах, на центральному майданчику та кількість заходів до відкритих та закритих рукавів. ПХЛ перед помещенням кожної нової тварини протирали вологою тканиною для запобігання чуттю дослідними тваринами інших особин.

Сполуки вводили внутрішньоочередивно (нерозчинні стабілізували твіном 80) в дозах 1/10 від LD₅₀ за 30 хв до тестування. При вивченні гострої токсичності нами був вибраний табличний експрес-метод за В. Б. Прозоровським. В основі методу лежить пропозиція ви-

користовувати досліджувані речовини в дозах, що розміщені по логарифмічній шкалі з інтервалом 0.1, а всі можливі достовірні результати LD₅₀ та їхні похибки розраховані попередньо за програмою пробіт-аналізу (Табл. 2) [8]. Препарат порівняння гідазепам вводили в дозі 7 мг/кг [9]. Для кожної дослідної, контрольної та групи, що отримувала гідазепам, використовували по 7 тварин.

Анксиолітичний ефект досліджуваних сполук оцінювали за збільшенням кількості переходів до освітлених рукавів та часу перебування в них без збільшення загальної кількості заходів [10].

Результати досліджень оброблені сучасними статистичними методами аналізу на персональному комп'ютері з використанням, зокрема, стандартного пакета програм Microsoft

Таблиця 2

Гостра токсичність N-похідних 4-аміно-5-метил-4Н-1,2,4-тріазол-3-тіонів та солей 2-(4-аміно-5-метил-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)оцтових кислот та використані дози

Ч. ч.	Сполука	Гостра токсичність, LD ₅₀	
		M ± S _{LD50r}	мг/кг
1	1a	153 ± 35	15
2	1b	263 ± 26	26
3	1c	450 ± 54	45
4	1d	363 ± 117	36
5	1e	348 ± 68	35
6	2a	289 ± 92	29
7	2b	977 ± 92	98
8	2c	714 ± 56	71
9	2d	482 ± 104	48
10	2e	334 ± 57	33
11	2f	624 ± 83	62

Office 2010 (Microsoft Excel) та STATISTICA® for Windows 6.0. Розраховували середні арифметичні (M) та стандартні похибки середньої ($\pm m$). Статистичну значущість міжгрупових відмінностей за даними експериментів встановлювали за допомогою t-критерію Стьюдента [11, 12].

Результати досліджень та їх обговорення

Результати експериментальних досліджень показали (Табл. 3), що в умовах тесту ПХЛ після введення досліджуваних сполук не було виявлено речовин з анксиолітичною дією, яка б значно перевищувала за активністю препарат порівняння гідазепам, але була виявлена сполука з анксиогенною дією.

Встановлено, що під дією препарату порівняння гідазепаму на дослідних тварин збільшувався латентний період входу до рукавів з 7.14 с до 24.57 с, що в 7.64 рази вище, ніж у контрольній групі. Також еталонний препарат більше ніж у 2 рази збільшував показник перебування тварин в освітлених рукавах, при цьому знижував майже в 3 рази (2.92) тривалість відвідування темних рукавів та у 1.85 рази збільшував показник перебування тварин на центральному майданчику, що свідчить про виражену анксиолітичну дію.

Серед усіх досліджуваних N-похідних 4-аміно-5-метил-4Н-1,2,4-тріазол-3-тіонів та солей 2-(4-

аміно-5-метил-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)оцтових кислот найвиразніше проявляла анксиолітичну дію 2-(4-аміно-5-метил-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)оцтова кислота, за впливу якої у 1.91 рази підвищувалася тривалість перебування тварин в освітлених рукавах, у 1.81 рази зменшувалася тривалість перебування у темних рукавах та у 1.25 рази підвищувалася тривалість перебування тварин на центральному майданчику.

Зниження кількості відвідувань темних рукавів можна розглядати як відсутність тривожності дослідних тварин. При порівнянні гідазепаму та сполуки **2a** за цим показником встановлено, що сполука **2a** статистично значуще зменшувала кількість відвідувань тваринами темних рукавів (у 4.26 рази), тоді як гідазепам зменшував значення цього показника у 2.43 рази, при цьому підвищувалась кількість відвідувань освітленого рукава у 1.25 рази, а **2a** збільшувала це значення у 1.44 рази.

Тому хоча сполука **2a** і не перевищує за усіма показниками препарат порівняння, але заслуговує на додаткові дослідження анксиолітичної дії на інших моделях.

Окремої уваги потребує 4-((2-гідроксибензиліден)аміно)-5-метил-4Н-1,2,4-тріазол-3-тіон (**1d**), який у 4.1 рази у порівнянні з контролем збільшував тривалість перебування в освітлених рукавах ПХЛ, при цьому всього у 1.66 рази зменшилось перебування тварин в

Таблиця 3

Вплив похідних 1,2,4-тріазолу на поведінку тварин у тесті ПХЛ (n = 7)

Сполука/ група	Показники					
	Латентний період входу до рукавів, с	Перебування			Кількість відвідувань рукавів	
		В освітлених рукавах, с	У темних рукавах, с	На центральному майданчику, с	Освітлених	Темних
Контроль	7.14 ± 1.49	59.71 ± 6.02	183.29 ± 8.72	49.86 ± 4.85	1.71 ± 0.55	2.43 ± 0.65
Гідазепам	24.57 ± 3.70*	120.71 ± 11.94*	62.71 ± 4.78*	92.00 ± 10.66*	2.14 ± 0.26	1.00 ± 0.31
Контроль	6.43 ± 1.23	64.57 ± 6.88	164.57 ± 8.56	64.43 ± 5.59	1.29 ± 0.29	2.43 ± 0.37
1c	3.43 ± 0.37*	7.86 ± 2.41*	259.57 ± 4.74*	29.14 ± 2.63*	0.57 ± 0.20	1.14 ± 0.34*
1a	4.00 ± 1.00	37.14 ± 9.38	221.43 ± 11.20*	37.43 ± 6.03*	1.86 ± 0.51	3.00 ± 0.82
2a	4.57 ± 0.20	123.71 ± 13.08*	91.14 ± 11.58*	80.57 ± 3.75*	1.86 ± 0.26	0.57 ± 0.20*
Контроль	5.71 ± 1.92	39.86 ± 5.02	193.57 ± 6.24	60.86 ± 3.71	1.14 ± 0.40	2.29 ± 0.61
1d	4.57 ± 0.84	163.43 ± 5.48*	116.57 ± 5.54*	15.43 ± 1.86*	0.14 ± 0.14*	0.29 ± 0.18*
1e	7.71 ± 3.12	6.43 ± 1.51*	196.86 ± 5.68	89.00 ± 7.39*	0.29 ± 0.18	0.43 ± 0.20*
1b	3.29 ± 0.68	38.00 ± 10.96	211.14 ± 11.41	47.57 ± 3.02*	0.29 ± 0.18	0.29 ± 0.18*
2b	8.43 ± 1.21	71.86 ± 6.74*	205.14 ± 6.25	14.57 ± 1.31*	0.57 ± 0.30	1.00 ± 0.44
Контроль	5.43 ± 0.87	65.29 ± 6.90	164.00 ± 5.67	65.29 ± 5.95	1.14 ± 0.40	2.57 ± 0.57
2c	2.86 ± 1.01	47.71 ± 5.92	196.29 ± 8.39*	53.14 ± 4.04	0.86 ± 0.26	0.71 ± 0.28*
2d	3.57 ± 0.72	36.29 ± 6.54*	206.00 ± 7.92*	54.14 ± 3.55	1.43 ± 0.20	2.00 ± 0.69
2e	4.71 ± 0.71	71.17 ± 7.87	180.29 ± 13.30	54.00 ± 2.57	0.71 ± 0.29	2.14 ± 0.60
2f	4.71 ± 0.28	45.86 ± 6.78	188.57 ± 5.77*	60.86 ± 4.72	1.29 ± 0.29	1.29 ± 0.36

* — результати достовірні щодо контрольної групи (p ≤ 0.05).

темних рукавах. Також варто зазначити, що на відміну від гїдазепаму, **1d** в 3.94 рази зменшував перебування тварин на центральному майданчику ПХЛ, тоді як гїдазепам сприяв підвищенню цього показника з 49.86 с до 92.00 с (зростання у 1.84 рази).

Цікаво вказати, що досліджувані тварини при застосуванні сполуки **1d** у 7.9 рази зменшували кількість відвідувань темних рукавів ПХЛ та у 8.14 рази зменшували кількість відвідувань освітлених рукавів.

Провівши аналіз отриманих даних, ми виявили ряд сполук з анксиогенною дією.

Так, найвиразнішу анксиогенну дією мала сполука **1c**, яка сприяла зростанню тривалості перебування дослідних тварин в темних рукавах ПХЛ у 1.58 рази та зменшувала тривалість перебування тварин в освітлених рукавах ПХЛ у 8.22 рази.

Дещо менш виразно за дією сполуки **1a** збільшувалась тривалість перебування тварин в темних рукавах ПХЛ (у 1.35 рази) та зменшувалась тривалість перебування в освітлених рукавах (у 1.74 рази). Найбільша кількість відвідувань темних рукавів спостерігалась при застосуванні сполуки **1a** (у 1.23 рази).

Отже, можна припустити, що зазначені вище сполуки впливають на 5-HT₂-рецептори. Так, відомо, що агоністи 5-HT_{2C}-рецепторів викликають анксиогенний і панічний ефекти, порушують сон [13, 14].

За результатами проведених досліджень та з урахуванням тривалості знаходження дослідних тварин в освітлених рукавах на фоні впливу похідних 1,2,4-тріазолу можна виявити деякі закономірності анксиолітичної дії до-

сліджуваних сполук, що залежать від хімічної будови (Табл. 4).

Так, при конденсації вихідного 4-аміно-5-метил-4Н-1,2,4-тріазол-3-тіону з 4-нітробензальдегідом при дослідженні анксиолітичної дії спостерігалось зменшення тривалості перебування дослідних тварин в освітлених рукавах ПХЛ з 37.14 с до 7.86 с. Тоді як введення за цим же положенням залишку 4-гідроксибензальдегіду знижувало тривалість перебування в освітлених рукавах до 6.43 с.

Відмічено, що при заміні зазначеного вище 4-гідроксибензальдегіду на 2-гідроксибензальдегід спостерігається виразна анксиолітична дія, що проявляється тривалим перебуванням дослідних тварин, що отримували 4-((2-гідроксибензиліден)аміно)-5-метил-4Н-1,2,4-тріазол-3-тіон.

При аналізі анксиолітичної дії солей 2-(4-аміно-5-метил-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)оцтової кислоти було встановлено, що найактивнішою виявилась вихідна кислота, яка сприяла тривалому знаходженню дослідних тварин у відкритих рукавах ПХЛ.

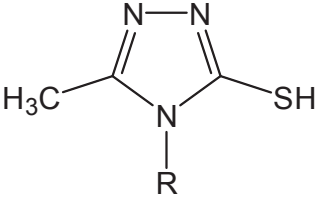
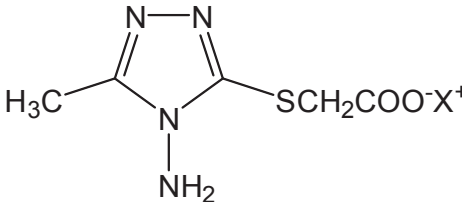

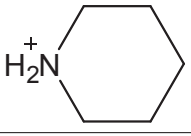
Так, в ряду від калієвої солі **2d** до морфолінієвої солі 2-(4-аміно-5-метил-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)оцтової кислоти (спол. **2b**) спостерігалось поступове зростання тривалості перебування дослідних тварин у відкритих рукавах ПХЛ (від 36.29 с до 71.86 с відповідно).

Висновки

Найактивнішою серед досліджуваних сполук можна вважати 2-(4-аміно-5-метил-1,2,4-

Таблиця 4

Залежність «хімічна будова — анксиолітична дія»

	<p>Тривалість знаходження в освітленому рукаві</p>		
<p>R</p> <p>-N=CH₂-C₆H₄-4-OH</p> <p>-N=CH₂-C₆H₄-4-NO₂</p> <p>-NH₂</p> <p>-N=CH₂-C₆H₄-4-N(CH₃)₂</p>		<p>Зростання анксиолітичної активності</p>	<p>X⁺</p> <p>K⁺</p> <p>1/3Fe⁺⁺⁺</p> <p>NH₄⁺</p> <p>SZn⁺⁺</p>
<p>-N=CH₂-C₆H₄-2-OH</p>			

триазол-3-илтио)оцтову кислоту, яка збільшувала перебування тварин в освітленому рукаві у 1.44 рази ($p < 0.05$).

Наявність в молекулі 4-((2-гідроксибензиліден)аміно)-5-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-тіону залишку 2-гідроксибензальдегіду за аміногрупою за N_4 -атомом нітрогену проявляє анксиолітичні властивості сполуки **1d**.

Отже, за встановленими закономірностями хімічної будови та анксиолітичної дії можна припустити, що цілеспрямований синтез 2-((2-гідроксибензиліден)аміно)-5-метил-1,2,4-триазол-3-илтио)оцтової кислоти має привести до створення анксиолітика на основі зазначеної вище молекули.

ЛІТЕРАТУРА

- Bernick M. Aspectos clínicos e farmacológicos dos tranquilizantes benzodiazepínicos. São Paulo: Edições Médica, 2010. — V. 1. — 209 p.
- Higgins E.S., George M.S. Neurociências para psiquiatria clínica. — Porto Alegre: ARTMED, 2010. — 320 p.
- Campbell-Sills L., Stein M.B., Sherbourne C.D., Craske M.G., Sullivan G., Golinelli D. et al. Effects of medical comorbidity on anxiety treatment outcomes in primary care // Psychosom. Med. — 2013. — 75 (8). — P. 713–20.
- Johansson R., Carlbring P., Heedman A., Paxling B., Anderson G. Depression, anxiety and their comorbidity in the Swedish general population: point prevalence and the effect on health-related quality of life // Peer. J. — 2013. — Jul. 9;1:e98.
- Ravindran L.N., Stein M.B. The pharmacologic treatment of anxiety disorders: a review of progress // J. Clin. Psychiatry. — 2010, № 71(7). — P. 839–54.
- Клиническая фармакология по Гудману и Гилману / под ред. А.Г. Гилмана. — М.: Практика, 2006. — 1850 с.
- Pellow S., Chopin P., File S.E. et al. // J. Neurosci. Methods. — 1985. — V. 14. — P. 149-167.
- Прозоровский В.Б. Статистическая обработка результатов фармакологических исследований // Психофармакология и биологическая наркология. — 2007. — Т. 7, Вып. 3–4. — С. 2090–2120.
- Патент № 2133248 РФ, МПК7 C07D243/24, A61K31/55. Производные 1,4-бензодиазепина, обладающие селективной анксиолитической активностью // Изобретения. Полезные модели. — 20.07.1999.
- Воронина Т.А., Середенин С.Б. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. — М.: ИИА Ремедиум, 2000. — С. 126–130.
- Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. — 2-е изд., перераб. и доп. — К.: Морион, 2001. — 408 с.
- Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. — М.: МедиаСфера, 2002. — 312 с.
- Martin G.R. et al. 5-HT_{2C} receptor agonists and antagonists in animal models of anxiety // Eur. Neuropharmacol. — 1995. — Vol. 5. — P. 209.
- 5-HT₂ ligands in the treatment of anxiety and depression / GaeËl Quesseveur, Hai T. Nguyen, Alain M. Gardier, Bruno P. Guiard // Expert Opinion on Investigational Drugs, 08/2012; 21(11):1701-25.
- УДК 615.31'214.22:[547/792'241.024 + 547.292'792'201.024] Резюме
Пругло Е. С., Панасенко А. И., Кныш Е. Г.
Запорожский государственный медицинский университет
Анксиолитическая активность N-производных 4-амино-5-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-тионов и солей 2-(4-амино-5-метил-1,2,4-триазол-3-илтио)уксусной кислоты
Тревожные расстройства являются одними из наиболее распространенных психических заболеваний, которые ухудшают функциональные характеристики личности и сопутствующих заболеваний.
Таким образом, актуальной задачей психофармакологии является поиск не только эффективных препаратов для лечения тревожных расстройств или депрессии, но и препаратов, сочетающих эффективность и безопасность.
С целью выявления веществ, которые проявляют анксиолитические свойства, соединения изучались в тесте приподнятого крестообразного лабиринта методом S. Pellow на белых нелинейных крысах (n = 112).
Так, активной среди исследуемых соединений можно считать 2-(4-амино-5-метил-1,2,4-триазол-3-илтио)уксусную кислоту, которая увеличивала пребывание животных в освещенном рукаве в 1.44 раза ($p < 0.05$).
Также было установлено, что наличие в молекуле 4-((2-гідроксибензиліден)аміно)-5-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-тіона остатка 2-гідроксибензальдегіда по аміногрупі по N_4 атому азота проявляє анксиолітичні властивості сполуки **1d**.
Ключевые слова: 1,2,4-триазол, тревожные состояния, анксиолитические средства, успокаивающие средства, крысы.
UDC 615.31'214.22:[547/792'241.024 + 547.292'792'201.024] Summary
Pruglo Ye. S., Panasenko O. I., Knysh Ye. G.
Zaporizhia State Medical University
Anxiolytic activity of 4-amino-5-methyl-4H-1,2,4-triazole-3-thione N-derivatives and 2-(4-amino-5-methyl-1,2,4-triazole-3-ylthio) acetic acid salts
Anxiety disorders are among the most common mental illness in most populations that lead to disease, make worse functional personality characteristics and comorbidities of chronic diseases.
Thus, psychopharmacology's urgent task is to search for not only effective drugs for the treatment of anxiety disorders or depression but also for drugs that combine efficiency and safety in the treatment of anxiety and depression.
To investigate the anxiolytic activity were selected the derivatives of 5-methyl-4-amino-4H-1,2,4-triazole-3-thione.
Anxiogenic and anxiolytic activities of the studied compounds in the test were explored by elevated cruciform maze (ECM).
The method by S. Pellow is based on giving benefits of experimental animal to dark places, natural fear of open areas and falling from height. ECM was a cruciform platform (10x10x50 cm) which diverges on the right angle from the center for four sleeves. ECM was at the height of 1 m above the floor.
The results of experimental studies have shown that in the ECM test after injection of the studied compounds it were not found the substances with anxiolytic effect which would significantly exceed the activity of reference drug Gidazepam but it was discovered compound with anxiogenic action.
Thus we assume that the above compounds can affect 5-HT₂-receptors. It is known that agonists of the 5-HT_{2C}-receptors cause panic and anxiogenic effects which disrupt sleep.
The most active compound can be considered the 2-(4-амино-5-метил-1,2,4-триазол-3-илтио) ацетична кислота, яка збільшувала перебування тварин в освітленому рукаві у 1.44 рази ($p < 0.05$).

The presence of 2-hydroxybenzaldehyde residue by the amino group of N4 nitrogen atom in the molecule of 4-((2-hydroxybenzylidene) amino)-5-methyl-4H-1,2,4-triazole-3-thione shows its anxiolytic properties.

Thus by the established patterns between chemical structure and anxiolytic action it may be assumed that purposeful synthesis of 2-(((2-hydroxybenzylidene)amino)-5-methyl-1,2,4-triazole-3-ylthio) acetic acid can lead to the creation of anxiolytic drug based on the aforesaid molecule.

Keywords: triazoles, anxiety, anti-anxiety agents, sedatives, rat.

Пругло Євген Сергійович. Доцент кафедри клінічної фармації, фармакотерапії та УЕФ

Запорізького державного медичного університету, к. фарм. н. (2012).

Панасенко Олександр Іванович. Завідувач кафедри токсикологічної та неорганічної хімії Запорізького державного медичного університету, професор (2006), д. фарм. н. (2005).

Книш Євгеній Григорович. Завідувач кафедри управління і економіки фармації, медичного та фармацевтичного правознавства Запорізького державного медичного університету, професор (1988), д. фарм. н. (1987).

Будова і властивості

УДК 543.42:615.273

Гречана О. В., Сербін А. Г., Буряк В. П.
Запорізький державний медичний університет
Національний фармацевтичний університет

Спектрофотометричний метод дослідження аценокумаролу

Серцево-судинні захворювання, а саме системна емболія та кардіоемболічний інсульт, є найчастішою причиною летальності серед людей. В останні роки у кардіології зростає застосування пероральних антикоагулянтів, зокрема аценокумаролу. Незважаючи на застосування даного препарату в терапевтичній практиці, його фізико-хімічні властивості вивчені недостатньо.

Під час дослідження нами були вивчені УФ-спектри аценокумаролу в розчинниках різної полярності, встановлена природа смуг поглинання, виявлена фізіологічно активна частина молекули (фармакофор), а на підставі розрахунку основних оптичних характеристик електронних спектрів поглинання досліджуваної речовини визначені дозволенисть та вірогідність переходу електронів у його молекулі.

Ключові слова: 4-оксикумарин, аценокумарол, УФ-спектри, фармакофор, переходи електронів.

Молекула кумарину входить до складу поширеної групи лікарських сполук, які доволі часто застосовуються в лікуванні серцево-судинних захворювань [1, 2], і тому цілком зрозумілою є зацікавленість дослідників у ретельному вивченні фізико-хімічних властивостей цих препаратів.

Як свідчать дані наукової літератури, π -електронна система α -пірону складається з восьми рухливих електронів: чотири π -електрони кратних $C = C$ зв'язків, неподілена пара гетероатома кисню та два π -електрони атомного угруповання $C = O$. У зв'язку з тим, що з семи молекулярних орбіталей α -пірону чотири є сполученими, а три — розпушуючими, усі вісім рухливих електронів α -пірону можуть бути розміщені на сполучених орбіталах, що спричиняє утворення стійкої замкненої оболонки, тобто такої оболонки, в якій усі сполучені орбіталі заповнені, а розпушуючі — вільні [3].

Пошук нових лікарських засобів на основі похідних 4-оксикумарину є можливим тільки у разі вивчення структури сполуки на підставі

дослідження їхніх УФ-спектрів і встановлення залежності «структура — дія».

Метою нашого дослідження було вивчення УФ-спектрів аценокумаролу в розчинниках різної полярності для встановлення залежності між характером електронних спектрів аналізованої сполуки і її структурою з метою виявлення фармакофора, що безумовно буде сприяти розробці теорії цілеспрямованого синтезу сполук як антикоагулянтів непрямої дії [4].

Матеріали та методи дослідження

Стандартний зразок аценокумаролу (4-гідрокси-3-[1(4-нітрофеніл)-3-оксобутил]2H-1-бензопіран-2-он) для вивчення УФ-спектрів був одержаний нами від ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». Використані у дослідах розчинники були виготовлені з реагентів кваліфікації «х. ч.» (Табл. 1).

Причиною вибору зазначених розчинників було таке:

а) можливість виявлення наявності $\pi \rightarrow \pi^*$ або $n \rightarrow \pi^*$ -переходів за характером зміщен-