



Антидепресивна активність бензиліденових похідних 4-аміно-5-(алкіл-, арил-, гетерил)-1,2,4-тріазол-3-тіонів

Є. С. Пругло

Запорізький державний медичний університет, Україна

Сучасні антидепресанти мають низку недоліків: їм притаманна висока ймовірність розвитку побічних реакцій, недостатня широта і стійкість терапевтичного ефекту, а також тривалий латентний період дії. Отже, очевидно є потреба у створенні нових препаратів, що поліпшують якість життя, впливають на настрій та є безпечними. Аналіз відомостей фахової літератури показав, що похідні 1,2,4-тріазолу характеризуються вираженою антидепресивною дією, а такі препарати, як тразодон та альпрозолам широко застосовуються в медичній практиці.

Мета роботи – дослідження антидепресивної дії похідних 1,2,4-тріазолу й аналіз залежності хімічної будови від цієї фармакологічної активності.

Матеріали та методи. Пошук антидепресантів у ряду похідних 1,2,4-тріазолу виконували на основі класичної моделі за R. D. Porsolt у модифікації Є. В. Щетиніна. Кожну тварину занурювали на 10 хвилин у посудину, що заповнена водою з температурою 27 °С. Фіксували тривалість активного плавання (енергійні рухи всіма лапами з активним переміщенням), пасивного плавання (слабкі гребки лапами, необхідні для підтримки тіла на плаву) та іммобілізації (відсутність плавальних рухів). Крім того, підраховували число періодів активного плавання різної тривалості і число найкоротших періодів іммобілізації тривалістю до 6 секунд. Обраховували індекс депресивності (ІД) – відношення числа коротких періодів іммобілізації до загального числа періодів активного плавання. Результати досліджень опрацювали сучасними статистичними методами аналізу на персональному комп'ютері з використанням стандартного пакета програм Microsoft Office 2013 (Microsoft Excel) Statistica® for Windows 6.0. Розраховували середнє арифметичне (M) та похибку ($\pm m$). Статистичну значущість міжгрупових відмінностей за даними експерименту встановлювали за допомогою t -критерію Стьюдента.

Результати. Речовини, які дослідили, – бензиліденові похідні 4-аміно-5-(алкіл-, арил-, гетерил)-1,2,4-тріазол-3-тіонів. Індекс депресивності при застосуванні флуоксетину, який використовували як еталон, знижувався на 70,92 % ($p < 0,05$), а при застосуванні прототипу – тразодону – на 76,95 % ($p < 0,05$). Сполуки 26 і 32 статистично значущо знижували індекс депресивності на 86,66 % та 81,24 % відповідно, що перевищує за активністю препарати порівняння. Основний показник відчаю в щурів – тривалість іммобілізації – зменшувався при застосуванні флуоксетину на 73,53 % ($p < 0,05$), тразодону – на 79,55 % ($p < 0,05$). Застосовуючи похідні 1,2,4-тріазолу, знижували тривалість іммобілізації сполука 32 – на 89,53 % ($p < 0,05$), сполука 23 – на 87,05 % ($p < 0,05$).

Висновки. Найактивнішою за результатами досліджень виявилася сполука 32 – 4-(4-(диметиламіно)бензиліденаміно)-5-(2-фторфеніл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-тіон, який знижував середню тривалість іммобілізації в дослідній групі на 89,53 % та мав доволі низький індекс депресивності ($0,34 \pm 0,08$; $p < 0,05$).

Антидепресивная активность бензилденовых производных 4-амино-5-(алкил-, арил-, гетерил)-1,2,4-триазол-3-тионов

Е. С. Пругло

Современные антидепрессанты имеют ряд недостатков: высокая вероятность развития побочных реакций, недостаточная широта и устойчивость терапевтического эффекта, а также длительный латентный период действия. Поэтому очевидна необходимость в создании новых препаратов, которые улучшают качество жизни, влияют на настроение и являются безопасными. Анализ данных специализированной литературы показал, что производные 1,2,4-триазола обладают выраженной антидепрессивной активностью, а такие препараты, как тразодон и альпрозолам широко применяются в медицинской практике.

Цель работы – исследование антидепрессивного действия производных 1,2,4-триазола и анализ зависимости химического строения от этой фармакологической активности.

Материалы и методы. Поиск антидепрессантов в ряду производных 1,2,4-триазола провели на основе классической модели по R. D. Porsolt в модификации Е. В. Щетинина. Каждое животное погружали на 6 минут в сосуд, заполненный водой с температурой 27 °С. Фиксировали продолжительность активного плавания (энергичные движения всеми лапами с активным перемещением), пассивного плавания (слабые гребки лапами, необходимые для поддержания тела на плаву) и иммобилизации (отсутствие плавательных движений). Кроме того, подсчитывали число периодов активного плавания различной продолжительности и число самых

ВІДОМОСТІ ПРО СТАТТЮ



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/145228>

УДК: 547.792-116.03/.56/12/.4.057
DOI: 10.14739/2409-2932.2018.3.145228

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2018. – Т. 11, № 3(28). – С. 296–301

Ключові слова: антидепресанти, 1,2,4-тріазол, тразодон.

E-mail: pruglo@i.ua

Надійшла до редакції: 20.08.2018 // Після доопрацювання: 27.08.2018 // Прийнято до друку / Accepted: 28.08.2018

коротких періодів іммобілізації продовжителістю до 6 секунд. Вычисляли индекс депрессивности (ИД) – отношение числа самых коротких периодов иммобилизации к общему числу периодов активного плавания. Результаты исследований обработаны современными статистическими методами анализа на персональном компьютере с использованием стандартного пакета программ Microsoft Office 2013 (Microsoft Excel) и Statistica® for Windows 6.0. Рассчитывали среднее арифметическое (M) и ошибку ($\pm m$). Статистическую значимость межгрупповых различий по данным эксперимента устанавливали с помощью t-критерия Стьюдента.

Результаты. Исследованные вещества – бензиліден производные 4-аміно-5 (алкіл-, арил, гетерил)-1,2,4-тріазол-3-тіона. Индекс депрессивности при применении флуоксетина снижался на 70,92 % ($p < 0,05$), при применении trazodone – на 76,95 % ($p < 0,05$). Соединения 26 и 32 статистически значимо снижали индекс депрессивности на 86,66 % и 81,24 % соответственно, что превышает по активности использованные препараты сравнения. Основной показатель отчаяния у крыс – продолжительность иммобилизации – уменьшался при применении флуоксетина на 73,53 % ($p < 0,05$), trazodone – на 79,55 % ($p < 0,05$). При применении производных 1,2,4-тріазола снижали продолжительность иммобилизации соединения 32 – на 89,53 % ($p < 0,05$), соединение 23 – на 87,05 % ($p < 0,05$).

Выводы. Наиболее активным по результатам исследований оказалось соединение 32 – 4-(4-(диметиламино)бензиліденамино)-5-(2-фторфенил)-4Н-1,2,4-тріазол-3-тіон, который снижал среднюю продолжительность иммобилизации в опытной группе на 89,53 % и имел достаточно низкий индекс депрессивности ($0,34 \pm 0,08$; $p < 0,05$).

Ключевые слова: антидепрессанты, 1,2,4-тріазол, trazodone.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2018. – Т. 11, № 3(28). – С. 296–301

Antidepressant activity of 4-amino-5-(alkyl-, aryl-, heteryl)-1,2,4-triazole-3-thione benzylidene derivatives

Ye. S. Pruhlo

The current market for antidepressants has a number of limitations, they have a high probability of development of adverse reactions, have low latitude and stability of the therapeutic effect, and also have a long latent period of action. Therefore, it seems obvious that there is a need to create new drugs that improve the quality of life, affect the mood and are safe. An analysis of literary sources has shown that derivatives of 1,2,4-triazole have a pronounced antidepressant effect and drugs such as Trazodone and Alprozalol are widely used in medical practice.

The purpose of this work was to study antidepressant effects of 1,2,4-triazole derivatives and to make analysis of the dependence between chemical structure and pharmacological activity.

Materials and methods. The search of antidepressants in the series of 1,2,4-triazole derivatives was performed on the basis of the classical model of R.D. Porsolt in the modification of E.V. Schetyinin. Each animal was immersed for 6 minutes in a vessel filled with water at a temperature of 27 °C. The duration of active swimming was fixed (vigorous movements of all paws with active movement), passive swimming (weak bends of the paws necessary to support the body to swim) and immobilization (no swimming motions). In addition, the number of active swimming periods of different lengths and the number of very short immobilization periods of up to 6 seconds were counted. The index of depression (ID) was calculated due to the ratio of the very short periods number of immobilization to the total number of active swimming periods. The research results are processed by modern statistical methods of analysis using personal computer, including the standard program package Microsoft Office 2013 (Microsoft Excel) and Statistica® for Windows 6.0. The average arithmetic mean (M) and standard mean errors ($\pm m$) were calculated. The statistical significance of intergroup differences according to the experimental data was established using Student's t-criterion. To study the dependence of the influence of benzylidene derivatives of 4-amino-5-(alkyl-, aryl-, heteryl)-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazole-3-thione on the duration of passive swimming and the duration of immobilization was carried out by correlation analysis.

Results. Benzylidene derivatives of 4-amino-5-(alkyl-, aryl-, heteryl)-1,2,4-triazole-3-thione were used as test substances. The index of depression in the use of fluoxetine decreased to 70.92 % ($P < 0.05$), and with the use of trazodone to 76.95 % ($P < 0.05$). Compounds 26 and 32 statistically significantly lowered the index of depression to 86.66 and 81.24 %, respectively, which was higher than the activity of the used comparison drugs. The main indicator of rats despair was the duration of immobilization, decreased to 73.53 % ($P < 0.05$) and trazodone to 79.55 ($P < 0.05$) when administered with fluoxetine. When applying 1,2,4-triazole derivatives, the duration of immobilization of compound 32 was reduced to 89.53 % ($P < 0.05$), and compounds 23 to 87.05 % ($P < 0.05$).

Conclusions. The most active compound according to the results of the study was compound 32, which reduced the average duration of immobilization in the experimental group to 89.53 % and had a rather low index of depression (0.34 ± 0.08 , $P < 0.05$).

Key words: antidepressants, 1,2,4-triazole, trazodone.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2018; 11 (3), 296–301

Депресія – стан настрою та зниження фізичної активності, що може вплинути на думки, поведінку, тенденції, почуття [2,14].

Незважаючи на те, що нині створена ціла низка антидепресивних препаратів, проблема фармакотерапії депресій і досі не вирішена [3].

Сучасні антидепресанти мають низку недоліків: висока ймовірність розвитку побічних реакцій, недостатня

широта та стійкість терапевтичного ефекту, тривалий латентний період дії [5,11]. Тому очевидною є потреба створення нових препаратів, які поліпшують якість життя, впливають на настрій та є безпечними.

Аналіз відомостей фахової літератури показав: похідні 1,2,4-тріазолу мають виражену антидепресивну дію [7,8,13], а такі препарати, як trazodone та альпрозолам широко застосовуються в медичній практиці.

Мета роботи

Дослідження антидепресивної дії похідних 1,2,4-тріазолу й аналіз залежності хімічної будови від цієї фармакологічної активності.

Матеріали і методи дослідження

Для пошуку речовин, які характеризуються антидепресивною активністю, використали бензиліденові похідні 4-аміно-5-(алкіл-, арил-, гетерил)-1,2,4-тріазол-3-тіони (табл. 1), що одержали в лабораторії органічного синтезу ЗДМУ.

Експериментальну частину роботи виконали на 84 білих нелінійних щурах вагою 118–174 г. Тварин утримували відповідно до міжнародних норм і правил роботи з хребетними тваринами. Для порівняння антидепресивної дії синтезованих похідних 4-аміно-5-(алкіл-, арил-, гетерил)-1,2,4-тріазол-3-тіонів використали флуоксетин у дозі 10 мг/кг і тразодон у дозі 50 мг/кг [1].

Пошук антидепресантів у ряду похідних 1,2,4-тріазолу виконували на основі класичної моделі за R. D. Porsolt [4] в модифікації Є. В. Щетиніна і співавт. [10,14]. Кожну тварину занурювали на 6 хвилин у посудину, що заповнена водою з температурою 27 °С. Фіксували тривалість активного плавання (енергійні рухи всіма

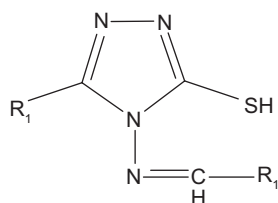
лапами з активним переміщенням), пасивного плавання (слабкі гребки лапами, необхідні для підтримки тіла під час плавання) та іммобілізації (відсутність плавальних рухів). Крім того, підраховували кількість періодів активного плавання різної тривалості та число найкоротших періодів іммобілізації тривалістю до 6 секунд. Обраховували індекс депресивності (ІД) – відношення числа найкоротших періодів іммобілізації до загального числа періодів активного плавання [6].

Результати досліджень опрацювали сучасними статистичними методами аналізу на персональному комп'ютері з використанням, зокрема з використанням стандартного пакета програм Microsoft Office 2013 (Microsoft Excel) та Statistica® for Windows 6.0. Розраховували середнє арифметичне (M) і стандартну похибку середнього ($\pm m$). Статистичну значущість міжгрупових відмінностей за даними експерименту встановлювали за допомогою t-критерію Стьюдента [9,12].

Результати

Після введення похідних 1,2,4-тріазолу число періодів іммобілізації тривалістю до 6 секунд зменшувалось найвиразніше при застосуванні сполук 32 та 26 – на 59,55 % ($p < 0,05$) та 56,71 % ($p < 0,05$), перевершуючи показники флуоксетину (-48,77 %; $p < 0,05$) та тразодону (-19,14 %;

Таблиця 1. Динаміка структури та параметрів плавальної поведінки щурів, яким вводили похідні 1,2,4-тріазолу, в тесті примусового плавання за R. D. Porsolt**



| Сполука | R | R ₁ | Тривалість пасивного плавання, с | Δ% | Тривалість іммобілізації, с | Δ% | Число періодів іммобілізації тривалістю до 6 с | Δ% | Загальне число періодів активного плавання | Δ% | Індекс депресивності | Δ% |
|------------|------------------------------------|---|----------------------------------|-------|-----------------------------|--------|--|--------|--|--------|----------------------|--------|
| Контроль | – | – | 204,29 ± 10,86 | | 201,86 ± 19,35 | | 5,29 ± 0,52 | | 5,29 ± 0,36 | | 1,81 ± 0,35 | |
| Флуоксетин | – | – | 266,86 ± 15,03* | 30,63 | 53,43 ± 32,27* | -73,53 | 2,71 ± 0,42* | -48,77 | 3,14 ± 0,29* | -40,64 | 0,53 ± 0,09* | -70,92 |
| 17 | CH ₃ | C ₆ H ₄ OH-2 | 297,29 ± 10,64* | 45,52 | 129,57 ± 18,07* | -35,81 | 3,86 ± 0,34 | -27,03 | 6,14 ± 0,67 | 16,07 | 2,01 ± 0,67 | 11,32 |
| 23 | C ₆ H ₅ | C ₆ H ₄ N(CH ₃) ₄ -4 | 226,00 ± 21,15 | 10,63 | 26,14 ± 22,31* | -87,05 | 2,86 ± 0,55* | -45,94 | 4,57 ± 0,46 | -13,61 | 0,47 ± 0,08* | -74,24 |
| 24 | C ₆ H ₅ | C ₄ H ₄ NO ₂ -4 | 313,29 ± 22,45* | 53,36 | 72,86 ± 11,22* | -63,91 | 5,14 ± 0,34 | -2,84 | 10,14 ± 0,37* | 91,68 | 1,17 ± 0,11 | -35,53 |
| 26 | C ₆ H ₄ F-2 | C ₆ H ₅ -Br-2 | 337,71 ± 6,55* | 65,31 | 150,29 ± 22,91 | -25,55 | 2,29 ± 0,47* | -56,71 | 6,14 ± 0,86 | 16,07 | 0,24 ± 0,07* | -86,66 |
| 32 | C ₆ H ₄ F-2 | C ₆ H ₅ N(CH ₃) ₂ -4 | 192,71 ± 28,53 | -5,67 | 21,14 ± 29,98* | -89,53 | 2,14 ± 0,55* | -59,55 | 2,43 ± 0,34* | -54,06 | 0,34 ± 0,08* | -81,24 |
| Контроль | – | – | 241,00 ± 3,96 | | 254,00 ± 12,52 | | 3,71 ± 0,75 | | 5,00 ± 0,37 | | 1,79 ± 0,57 | |
| 36 | C ₆ H ₄ Br-2 | C ₆ H ₅ OH-2 | 364,86 ± 25,09* | 51,39 | 134,43 ± 25,1* | -47,07 | 5,14 ± 0,67 | 38,54 | 9,14 ± 0,82* | 82,8 | 1,47 ± 0,47 | -17,6 |
| 38 | C ₆ H ₄ Br-2 | C ₆ H ₅ N(CH ₃) ₂ -4 | 344,57 ± 7,64* | 42,98 | 187,71 ± 12,48* | -26,10 | 6,71 ± 0,36* | 80,86 | 2,71 ± 0,59* | -45,8 | 0,76 ± 0,06 | -57,68 |
| 42 | тіофен-2-іл | C ₆ H ₅ NO ₂ -4 | 369,71 ± 6,68* | 53,41 | 173,14 ± 7,98* | -31,83 | 6,86 ± 0,51* | 84,91 | 4,29 ± 0,36 | -14,2 | 2,81 ± 0,43 | 57,33 |
| Тразодон | – | – | 378,71 ± 10,72* | 57,14 | 49,29 ± 5,27* | -79,55 | 3,00 ± 0,65 | -19,14 | 2,86 ± 0,36* | -42,8 | 0,41 ± 0,09* | -76,95 |

*: вірогідність результатів щодо контрольної групи $p \leq 0,05$; **: в кожній серії досліджень протестовано по 7 тварин.

$p < 0,05$). Щодо сполук 23 та 17, то вони за цим показником перевищували дію тразодону (зниження на 27,03 %; $p > 0,05$ та 45,94 %; $p < 0,05$ відповідно) (табл. 1).

Загальна кількість періодів активного плавання за 6 хвилин спостереження зростала при введенні сполук 26, 23, 36. Найбільша кількість періодів активного плавання – при застосуванні сполуки 26 (на 91,68 %; $p < 0,05$), а флуоксетин і тразодон зумовлювали зниження цих показників на 40,64 % ($p < 0,05$) та 42,8 % ($p < 0,05$) відповідно. За цим показником сполуки 32 і 38 перевищують дію препаратів порівняння.

Тривалість пасивного плавання порівняно зі значеннями параметрів у контрольній групі збільшувалась при застосуванні флуоксетину на 30,63 % ($p < 0,05$), на 57,14 % ($p < 0,05$) у випадку з тразодоном; тільки сполука 26 перевищувала показники препаратів порівняння, а збільшення пасивного плавання становило 65,31 % ($p < 0,05$).

Індекс депресивності при застосуванні флуоксетину знижувався на 70,92 % ($p < 0,05$), а при застосуванні тразодону – на 76,95 % ($p < 0,05$). Сполуки 26 та 32 статистично вірогідно знижували індекс депресивності – на 86,66 % та 81,24 % відповідно, що за активністю перевищує препарати порівняння.

Основний показник відчаю в щурів – тривалість іммобілізації – при застосуванні флуоксетину зменшувався

на 73,53 % ($p < 0,05$), тразодону – на 79,55 % ($p < 0,05$). Застосовуючи похідних 1,2,4-тріазолу, знижували тривалість іммобілізації сполука 32 – на 89,53 % ($p < 0,05$), сполука 23 – на 87,05 % ($p < 0,05$).

Отже, зменшення тривалості іммобілізації в щурів, в яких застосовували похідні 1,2,4-тріазолу, дає підставу зробити висновок про зменшення розвитку в щурів стану «поведінкового відчаю».

Обговорення

Провівши аналіз залежності «хімічна будова – фармакологічна дія», встановили закономірності щодо антидепресивної дії від замісників бензиліденових похідних 4-аміно-5-(алкіл-, арил-, гетерил)-1,2,4-тріазол-3-тіонів (табл. 1).

Виявили, що заміна 2-бромбензиліденового фрагмента в молекулі 4-(2-бромбензиліденаміно)-5-(2-фторфеніл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-тіону на 4-(диметиламіно)бензиліденовий замісник за цим положенням призводить до суттєвого зменшення тривалості пасивного плавання ($p < 0,01$) (табл. 1, 2).

Визначили також цікаву закономірність: у молекулі 4-(2-гідроксибензиліденаміно)-5-(2-бромфеніл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-тіону заміна 2-гідроксибензиліденового фрагмента на 4-(диметиламіно)бензиліденаміновий замісник

Таблиця 2. Статистична значущість відмінностей результатів тривалості пасивного плавання бензиліденових похідних 4-аміно-5-(алкіл-, арил-, гетерил)-1,2,4-тріазол-3-тіонів

| Сполука | 17 | 23 | 24 | 26 | 32 | 36 | 38 | 42 |
|---------|-------------|-------------|------------|------------|-------------|------------|--------------|-------------|
| 17 | $p = 1$ | $p < 0,05$ | $p > 0,05$ | $p < 0,05$ | $p < 0,05$ | $p < 0,05$ | $p < 0,01$ | $p < 0,001$ |
| 23 | $p < 0,05$ | $p = 1$ | $p < 0,05$ | $p < 0,01$ | $p > 0,05$ | $p < 0,01$ | $p < 0,01$ | $p < 0,001$ |
| 24 | $p > 0,05$ | $p < 0,05$ | $p = 1$ | $p > 0,05$ | $p < 0,05$ | $p > 0,05$ | $p > 0,05$ | $p < 0,05$ |
| 26 | $p < 0,05$ | $p < 0,01$ | $p < 0,05$ | $p = 1$ | $p < 0,01$ | $p < 0,05$ | $p > 0,05$ | $p < 0,05$ |
| 32 | $p < 0,05$ | $p > 0,05$ | $p < 0,05$ | $p < 0,01$ | $p = 1$ | $p < 0,01$ | $p < 0,0001$ | $p < 0,001$ |
| 36 | $p < 0,05$ | $p < 0,01$ | $p > 0,05$ | $p > 0,05$ | $p < 0,01$ | $p = 1$ | $p > 0,05$ | $p > 0,05$ |
| 38 | $p < 0,01$ | $p < 0,01$ | $p > 0,05$ | $p > 0,05$ | $p < 0,01$ | $p > 0,05$ | $p = 1$ | $p < 0,05$ |
| 42 | $p < 0,001$ | $p < 0,001$ | $p < 0,05$ | $p < 0,05$ | $p < 0,001$ | $p > 0,05$ | $p < 0,05$ | $p = 1$ |

Таблиця 3. Статистична значущість відмінностей результатів тривалості іммобілізації бензиліденових похідних 4-аміно-5-(алкіл-, арил-, гетерил)-1,2,4-тріазол-3-тіонів

| | 17 | 23 | 24 | 26 | 32 | 36 | 38 | 42 |
|----|------------|-------------|-------------|------------|------------|------------|-------------|-------------|
| 17 | $p = 1$ | $p < 0,01$ | $p < 0,05$ | $p > 0,05$ | $p < 0,05$ | $p > 0,05$ | $p < 0,05$ | $p > 0,05$ |
| 23 | $p < 0,01$ | $p = 1$ | $p > 0,05$ | $p < 0,01$ | $p > 0,05$ | $p < 0,05$ | $p < 0,001$ | $p < 0,001$ |
| 24 | $p < 0,05$ | $p > 0,05$ | $p = 1$ | $p < 0,05$ | $p > 0,05$ | $p > 0,05$ | $p < 0,001$ | $p < 0,001$ |
| 26 | $p > 0,05$ | $p < 0,01$ | $p < 0,05$ | $p = 1$ | $p < 0,05$ | $p > 0,05$ | $p > 0,05$ | $p > 0,05$ |
| 32 | $p < 0,05$ | $p > 0,05$ | $p > 0,05$ | $p < 0,05$ | $p = 1$ | $p < 0,05$ | $p < 0,01$ | $p < 0,01$ |
| 36 | $p > 0,05$ | $p < 0,05$ | $p > 0,05$ | $p > 0,05$ | $p < 0,05$ | $p = 1$ | $p > 0,05$ | $p > 0,05$ |
| 38 | $p < 0,05$ | $p < 0,001$ | $p < 0,001$ | $p > 0,05$ | $p < 0,01$ | $p > 0,05$ | $p = 1$ | $p < 0,05$ |
| 42 | $p > 0,05$ | $p < 0,001$ | $p < 0,001$ | $p > 0,05$ | $p < 0,01$ | $p > 0,05$ | $p > 0,05$ | $p = 1$ |

призводить до незначного зниження тривалості пасивного плавання, але ця заміна не є статистично значущою, а результати слід вважати такими, що відрізняються з імовірністю 54,6 % ($p > 0,05$).

Заміна тіофен-2-ільного замісника за C_5 атомом карбону 1,2,4-тріазолового ядра молекули 4-(4-нітробензиліденаміно)-5-(тіофен-2-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-тіону на фенільний замісник не призводить до значущої зміни тривалості пасивного плавання та відрізняється з імовірністю 95,3 % ($p < 0,05$).

Щодо молекули 4-(4-(диметиламіно)бензиліденаміно)-5-(2-бромфеніл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-тіону, то з вірогідністю 99,99 % ($p < 0,0001$) заміна 5-бромфенільного замісника на 2-фторфенільний призводитиме до зниження тривалості пасивного плавання в молекулі 4-(4-(диметиламіно)бензиліденаміно)-5-(2-фторфеніл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-тіону. Отже, можна припустити, що ці сполуки впливають на 5-НТ₂-рецептори [15].

Встановлюючи закономірності антидепресивної дії щодо тривалості іммобілізації та хімічної будови, розраховували статистичну значущість відмінностей результатів застосованих похідних 1,2,4-тріазолу (табл. 3).

Так, наявність тіофен-2-ільного замісника за C_5 атомом карбону зумовлює істотне зростання тривалості іммобілізації порівняно з молекулою 4-(4-нітробензиліденаміно)-5-феніл-4Н-1,2,4-тріазол-3-тіону, що містить за цим положенням фенільний замісник ($p < 0,001$). Заміна фенільного замісника за C_5 атомом карбону ядра 1,2,4-тріазолу в молекулі 4-(4-(диметиламіно)бензиліденаміно)-5-феніл-4Н-1,2,4-тріазол-3-тіону на 2-фторфенільний замісник не призводить до статистично значущих змін ($p > 0,05$), а ймовірність відмінностей результатів становить 10,27 %. Заміна 2-фторфенільного замісника на 2-бромфенільний супроводжується суттєвим зростанням тривалості іммобілізації при застосуванні 4-(4-(диметиламіно)бензиліденаміно)-5-(2-бромфеніл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-тіону ($p < 0,01$).

Висновки

1. Дослідження антидепресивної активності похідних бензиліденових похідних 4-аміно-5-(алкіл-, арил-, гетерил)-1,2,4-тріазол-3-тіонів показало, що їх застосування призводить до зростання мотиваційної діяльності в умовах «поведінкового відчаю» та свідчить про їхні адаптаційні можливості.

2. Під час експерименту виявили, що 4-(4-(диметиламіно)бензиліденаміно)-5-(2-фторфеніл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-тіон перевищує препарати порівняння флуоксетин і тразодон за тривалістю іммобілізації та володіє доволі низьким індексом депресивності.

3. Встановили певні закономірності щодо основного показника відчаю у тварин – тривалості іммобілізації. Так, заміна фенільного замісника за C_5 атомом карбону ядра 1,2,4-тріазолу в молекулі 4-(4-(диметиламіно)бензиліденаміно)-5-феніл-4Н-1,2,4-тріазол-3-тіону на 2-фторфенільний замісник не призводила до ста-

тистично значущих змін ($p > 0,05$), а ймовірність відмінностей отриманих результатів становить 10,27 %. Заміна 2-фторфенільного замісника на 2-бромфенільний супроводжується суттєвим зростанням тривалості іммобілізації при застосуванні 4-(4-(диметиламіно)бензиліденаміно)-5-(2-бромфеніл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-тіону ($p < 0,01$).

Фінансування

Дослідження виконане в рамках НДР Запорізького державного медичного університету на тему: «Синтез нових біологічно активних речовин – похідних 5-(алкіл-, арил-, гетерил-) похідних 4-*R*-(аміно)-1,2,4-тріазоліл-3-тіонів для створення оригінальних лікарських засобів з анагетичною, актопротекторною, антимікробною, діуретичною та протизапальною дією» № держреєстрації 0115U003470 (2015–2017).

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: author has no conflict of interest to declare.

Відомості про автора:

Пругло Є. С., канд. фарм. наук, доцент каф. клінічної фармації, фармакотерапії та УЕФ ФПО, Запорізький державний медичний університет.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4705-7261>

Сведения об авторе:

Пругло Е. С., канд. фарм. наук, доцент кафедры клинической фармации, фармакотерапии и УЭФ ФПО, Запорожский государственный медицинский университет.

Information about author:

Pruhlo Ye. S., PhD, Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacy, Pharmacotherapy and MFE of FPE, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Список літератури

- [1] Chea, B. A Review of Its Pharmacological Properties and Its Off-Label Use in Dogs and Cats / B. Chea, M.G. Trazodone // American Journal of Animal and Veterinary Sciences. – 2017. – Vol. 12. – Issue 4. – P. 188–194.
- [2] De la Serna. Depression, when Sadness Becomes a Disease / De la Serna, Juan Moisés // Babelcube Inc., 2018. – 66 p.
- [3] Moller H.J. Drug treatment of depression in the 1990s. An overview of achievements and future possibilities / H.J. Moller, H.P. Volz // Drugs. – 1996. – Vol. 52. – №5. – P. 625–638.
- [4] Porsolt R.D. Behavioural despair in mice: A primary screening test for antidepressants / R.D. Porsolt, A. Berlin, M. Jalfre // Arch. Intern. Pharmacodyn. – 1977. – Vol. 229. – P. 327.
- [5] Richelson E. The pharmacology of antidepressants at the synapse: focus on newer compounds / E. Richelson // J. Clin Psychiatry. – 1994. – Vol. 55. – №9. – P. 34–39.
- [6] Ритмическая организация принудительного плавания и её связь с особенностями поведения крыс / В.А. Батурич, Г.И. Манжикова, Е.В. Щетинин, Э.Б. Арушанян // Журнал высшей нервной деятельности. – 1988. – Т. 38. – Вып. 2. – С. 293297.
- [7] Габидуллин Р.А. Антидепрессивная активность новых триазолов / Р.А. Габидуллин, О.А. Иванова // Вестник РГМУ. Периодический медицинский журнал. – 2008. – №2. – С. 290–291.
- [8] Иванова О.А. Изучение антидепрессивной активности новых производных триазола / О.А. Иванова, Р.А. Габидуллин, С.И. Семенова // Вопросы теоретической и практической медицины : материалы 73-й итоговой Республиканской научной конференции студентов и молодых ученых. – Уфа: изд-во ГОУ ВПО «БГМУ Росздрава», 2008. – Т. 1. – С. 156–157.
- [9] Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. – 2-е изд., перераб. и доп. – К. : Морион, 2001. – 408 с.

- [10] Выбор показателей поведенческих тестов для оценки типологических особенностей поведения крыс / А.В. Мельников, М.А. Куликов, М.Р. Новикова, Е.В. Шарова // Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. – 2004. – Т. 54. – №5. – С. 712–717.
- [11] Недува А.А. Некоторые возможности современной терапии тревожно-депрессивных состояний в общей медицинской практике / А.А. Недува // Современная психиатрия. – 1998. – №2. – С. 32–34.
- [12] Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – М. : МедиаСфера, 2002. – 312 с.
- [13] Синтез и антидепрессивная активность тиаенсодержащих 5-арилокси-3-бром-1,2,4-триазолов / Е.Э. Клен, Н.Н. Макарова, И.Л. Никитина, и др. // Башкирский химический журнал. – 2008. – №4. – С.23–24.
- [14] Биоритмологический подход к оценке принудительного плавания как экспериментальной модели «депрессивного» состояния / Е.В. Щетинин, В.А. Батурин, Э.Б. Арушанян, и др. // Журнал высшей нервной деятельности. – 1989. – Т. 39. – №5. – С. 958–964.
- [15] 5-HT₂ ligands in the treatment of anxiety and depression / G. Quesseveur, H.T. Nguyen, A.M. Gardier, B.P. Guiard // Expert Opinion on Investigational Drugs. – 2012. – Vol. 21(11). – P. 1701–25.
- [7] Gabidullin, R. A., & Ivanova, O. A. (2008) Antidepressivnaya aktivnost' novykh triazolov [Antidepressant activity of new triazoles]. *Vestnik RGMU. Periodicheskij medicinskij zhurnal*, 2, 290–291. [in Russian].
- [8] Ivanova, O. A., Gabidullin, R. A., & Semenova, S. I. (2008) Izuchenie antidepressivnoj aktivnosti novykh proizvodnykh triazola [Study of antidepressant activity of new triazole derivatives]. *Voprosy teoreticheskoy i prakticheskoy mediciny* Proceedings of the 73rd final Republican Scientific Conference of Students and Young Scientists. (Vol. 1), (P. 156–157). Ufa. [in Russian].
- [9] Lapach, S. N., Chubenko, A. V., & Babich, P. N. (2001) *Statisticheskie metody v mediko-biologicheskikh issledovaniyakh s ispol'zovaniem Excel* [Statistical methods in biomedical research using Excel]. Kyiv: Morion. [in Russian].
- [10] Melnikov, A. V., Kulikov, M. A., Novikova, M. R., & Sharova, E. V. (2004) Vybhor pokazatelej povedencheskikh testov dlya ocenki tipologicheskikh osobennostej povedeniya krysa [Choice of Behavioral Tests for Estimation of Typological Features of Rat Behavior]. *Zhurnal vysshej nervnoj dejatel'nosti im. I.P. Pavlova*, 54(5), 712–717. [in Russian].
- [11] Neduva, A. A. (1998) Nekotorye vozmozhnosti sovremennoj terapii trevozhno-depressivnykh sostoyanij v obshhemedicinskoj praktike [Some possibilities of modern therapy of anxiety-depressive conditions in general medical practice]. *Sovremennaya psixhiatriya*, 2, 32–34. [in Russian].
- [12] Rebrova, O. Yu. (2002) *Statisticheskij analiz medicinskikh dannyx. Primenenie paketa prikladnykh programm STATISTICA* [Statistical analysis of medical data. Application of the STATISTICA software package]. Moscow: MediaSfera. [in Russian].
- [13] Klen, Ye. E., Makarova, N. N., Nikitina, I. L., Ivanova, O. A., Gabidullin, R. A., Alekhin, Ye. K., & Khalyullin, F. A. (2008) Sintez i antidepressivnaya aktivnost' tietansoderzhashchikh 5-ariloksi-3-brom-1,2,4-triazolov [Synthesis and antidepressant activity of thietane-containing 5-aryloxy-3-bromo-1,2,4-triazoles]. *Bashkirskij khimicheskij zhurnal*, 4, 23–24. [in Russian].
- [14] Shchetinin, E. V., Baturin, V. A., Arushanyan, E. B., Ovanesov, K. B., & Popov, A. V. (1989) Bioritmologicheskij podkhod k ocenke prinuditel'nogo plavaniya kak e'ksperimental'noj modeli «depressivnogo» sostoyaniya [Chrono-biological approach to forced swimming test as a model of behavioural depression]. *Zhurnal vysshej nervnoj dejatel'nosti im. I.P. Pavlova*, 39(5), 958–964. [in Russian].
- [15] Quesseveur, G., Nguyen, H. T., Gardier, A. M., & Guiard, B. P. (2012) 5-HT₂ ligands in the treatment of anxiety and depression. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 21(11), 1701–25. doi: 10.1517/13543784.2012.719872.

References

[1] Chea, B. & Trazodone, M. G. (2017) A Review of Its Pharmacological Properties and Its Off-Label Use in Dogs and Cats. *American Journal of Animal and Veterinary Sciences*, 12(4), 188–194. doi: 10.3844/ajavsp.2017.188.194.

[2] De la Serna, & Juan Moisés. (2018) Depression, when Sadness Becomes a Disease. Babelcube Inc.

[3] Moller, H. J., & Volz, H. P. (1996) Drug treatment of depression in the 1990s. An overview of achievements and future possibilities. *Drugs*, 52(5), 625–638.

[4] Porsolt, R. D., Berlin, A., & Jalfre, M. (1977) Behavioural despair in mice: A primary screening test for antidepressants. *Arch. Intern. Pharmacodyn.*, 229, 327.

[5] Richelson, E. (1994) The pharmacology of antidepressants at the synapse: focus on newer compounds. *J. Clin Psychiatry*, 55(9), 34–39.

[6] Baturin, V. A., Manzhikova, G. I., Shchetinin, E. V., & Arushanyan, E. B. (1988) Ritmicheskaya organizatsiya prinuditel'nogo plavaniya i ego svyaz' s osobennostyami povedeniya krysa [Rhythmic organization of compulsory swimming and its connection to the characteristics of rats behaviours]. *Zhurnal vysshej nervnoj dejatel'nosti*, 37(2), 293297. [in Russian].