




# Вплив нових похідних 1,2,3-тріазоло-1,4-бензодіазепінів на м'язовий тонус гризунів

I. В. Боцула <sup>1,B,C,D</sup>, I. В. Кіреєв <sup>1,A,E,F</sup>, О. М. Кошовий <sup>\*1,A,E</sup>, В. А. Чебанов <sup>2,A,E</sup>

<sup>1</sup>Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна, <sup>2</sup>Державна наукова установа Науково-технологічний комплекс «Інститут монокристалів» НАН України, м. Харків

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Тривожні розлади – одна з найпоширеніших груп психіатричних захворювань. Вони виникають у людей незалежно від статі, віку та соціального статусу, призводять до значних особистих і суспільних витрат. Пошук нових фармакологічних методів лікування цих станів зумовлений актуальною медичною потребою покращити ефективність і профіль безпеки ансіолітичних препаратів. Завдяки тому, що бензодіазепіни та їхні похідні мають протитривожну, гіпно-седативну, антидепресивну, протисудомну й міорелаксантну властивості, їм належить провідне місце в лікуванні тривожних розладів. Важливим аспектом дослідження фармакологічної активності нових похідних тріазолобензодіазепінів є вивчення впливу на м'язовий тонус гризунів і координацію рухів.

**Мета роботи** – з'ясування впливу нових похідних 1,2,3-тріазоло-1,4-бензодіазепінів на м'язовий тонус гризунів у тесті «вертикальної сітки» та координацію рухів за допомогою ротарод-тесту.

**Матеріали та методи.** Об'єкти дослідження – 5 нових похідних 1,2,3-тріазоло-1,4-бензодіазепінів. Перед застосуванням похідних в експериментах *in vivo* здійснили їх тритурацію з лактозою у співвідношенні 1:1000. Для відтворення моделі рухової поведінки гризунів використали тест «вертикальної сітки» та ротарод-тест (тест стержня, що обертається).

**Результати.** Визначили тенденцію до прояву міорелаксантного ефекту в тесті «вертикальної сітки». Показник загальної тривалості утримування на установках з'являється, істотно не відрізнявся у тварин із груп контролю та досліду в дозах 0,50 мг/кг та 0,75 мг/кг. Похідні MA-252, MA-253 та MA-254 у дозі 1 мг/кг скоротили загальну тривалість утримування на вертикальній сітці; це свідчить про їхню легку міорелаксантну дію. В тесті стержня, що обертається, похідне MA-253 у дозі 1 мг/кг збільшило час утримування на ротароді, що відбиває більшу фізичну витривалість тварин цих дослідних груп.

**Висновки.** У результаті дослідження не виявили негативний вплив похідних 1,2,3-тріазоло-1,4-бензодіазепінів на координацію рухів, встановили легкий міорелаксантний ефект у деяких із них. Це обґрунтовує доцільність наступних досліджень їхнього впливу на спонтанну рухову активність, а також визначення режиму дозування зі встановленням ефективної дози та її адаптацією для організму людини.

**Ключові слова:** тріазолобензодіазепін, міорелаксант, ротарод, вертикальна сітка, координація.

**Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики.** 2023. Т. 16, № 3(43). С. 217-222

## The influence of new 1,2,3-triazolo-1,4-benzodiazepine derivatives on the muscle tone of rodents

I. V. Botsula, I. V. Kireyev, O. M. Koshovyi, V. A. Chebanov

Anxiety disorders represent one of the most prevalent categories of psychiatric illnesses, affecting individuals regardless of gender, age, or social standing. They result in substantial personal and societal costs. The pursuit of novel pharmacological approaches for treating these disorders is driven by the increasing medical necessity to enhance the effectiveness and safety profiles of anxiolytic medications. Due to the fact that benzodiazepines and their derivatives have anti-anxiety, hypnotic-sedative, antidepressant, anticonvulsant, and muscle relaxant properties, they occupy a leading place in the treatment of anxiety disorders. An essential aspect of investigating the pharmacological activity of new triazolobenzodiazepine derivatives is assessing their impact on rodent muscle tone and coordination of movements.

**The aim of the work** is to find out the influence of new 1,2,3-triazolo-1,4-benzodiazepine derivatives on the muscle tone of rodents in the “vertical grid” test and coordination of movements using the rotarod test.

**Materials and methods.** The objects of the study were 5 new derivatives of 1,2,3-triazolo-1,4-benzodiazepines. Before conducting *in vivo* experiments, these derivatives were mixed with lactose at a ratio of 1:1000. The “vertical grid” test and rotarod test (rotating rod test) were used to reproduce the model of motor behavior of rodents.

### ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/287999>

UDC 615.31791:615.214/216  
DOI: [10.14739/2409-2932.2023.3.287999](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2023.3.287999)

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice, 2023. 16(3), 217-222

**Key words:** triazolobenzodiazepines, neuromuscular agents, rotarod, vertical grid, coordination.

\*E-mail: [oleh.koshovyi@gmail.com](mailto:oleh.koshovyi@gmail.com)

Received: 31.08.2023 // Revised: 11.09.2023 // Accepted: 27.09.2023

**Results.** The presence of a tendency to the manifestation of a myorelaxant effect in the “vertical grid” test was established. The indicator of the total duration of detention at the facilities was similar and did not differ significantly in the control and experimental groups at doses of 0.50 mg/kg and 0.75 mg/kg. Derivatives MA-252, MA-253 and MA-254 at a dose of 1 mg/kg reduced the total duration of retention on the vertical grid, which indicates their mild muscle relaxant effect. In the rotating rod test, MA-253 derivative at a dose of 1 mg/kg increased the retention time on the rotarod, which demonstrates greater physical endurance of the animals of these experimental groups.

**Conclusions.** The study’s findings indicated that the 1,2,3-triazolo-1,4-benzodiazepine derivatives did not exhibit an adverse impact on movement coordination. Some of these derivatives demonstrated a mild muscle relaxant effect. These results support the need for further research into their influence on spontaneous motor activity. Additionally, there’s a necessity to determine the dosage regimen, establish an effective dose, and adapt it for human use.

**Key words:** triazolobenzodiazepines, neuromuscular agents, rotarod, vertical grid, coordination.

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice, 2023. 16(3), 217-222**

Тривожні розлади – одна з найпоширеніших груп психіатричних захворювань. Вони виникають у людей незалежно від статі, віку та соціального статусу, призводять до значних особистих і суспільних витрат [1,2]. Різні фактори (від постійного стресу на роботі чи навчання до встановлення складного діагнозу на термінальних стадіях, воєнні дії) можуть бути причиною змін стилю життя. За даними Всесвітньої організації охорони здоров’я, майже 275 мільйонів людей у всьому світі мають тривожні розлади; це приблизно 3,6 % населення [3]. На жаль, ця кількість невпинно зростає на тлі військово-політичних подій, стрімкого розвитку суспільного життя, а також зважаючи на моральні аспекти поведінкових реакцій окремої людини [4,5].

Пошук нових фармакологічних методів лікування цих станів зумовлений актуальною медичною потребою покращити ефективність і профіль безпеки анксиолітичних препаратів [6,7,8,9,10,11]. Бензодіазепінам і їхнім похідним належить провідна роль у лікуванні тривожних розладів завдяки протитривожній, гіпно-седативній, антидепресивній, протисудомній і міорелаксантий властивостям. Частіше їх застосовують для анестезії, лікування гострої алкогольної абстиненції, тривожних розладів і безсоння [12].

Підвищення м’язового тону – доволі часта ознака станів тривоги в людей, що може спричинити виникнення болю, включаючи головний. Зауважимо, що саме він нерідко турбує пацієнтів із тривожними станами [13]. Тому під час дослідження фармакологічної активності нових сполук цієї терапевтичної групи важливо вивчати їхній вплив на м’язовий тонус.

## Мета роботи

З’ясування впливу нових похідних 1,2,3-тріазоло-1,4-бензодіазепінів на м’язовий тонус гризунів у тесті «вертикальної сітки» та координацію рухів за допомогою ротарод-тесту.

## Матеріали і методи дослідження

Об’єкти дослідження – 5 нових похідних 1,2,3-тріазоло-1,4-бензодіазепінів (під шифром MA-252, MA-253, MA-254, MA-255 та MA-261), що синтезовані під керівництвом завідувача відділу органічної та біоорганічної

хімії ДНУ «Науково-технологічний комплекс «Інститут монокристалів» НАН України» доктора хімічних наук, професора В. А. Чебанова. Синтез і фізико-хімічні властивості нових похідних 1,2,3-тріазоло-1,4-бензодіазепінів описано в роботі М. А. Мазур та ін. [14]. Формули будуть захищені патентами. Перед застосуванням похідних в експериментах *in vivo* здійснили тритуррацію похідних із лактозою у співвідношенні 1:1000.

Дослідження здійснили на білих безпородних мишах масою тіла 20–40 г, яких утримували в віварії Центральної науково-дослідної лабораторії Навчально-наукового інституту прикладної фармації Національного фармацевтичного університету. Тварин утримували у добре вентильованому приміщенні при звичному харчуванні, вільному доступі до їжі та з забезпеченням відповідного дня гризунів 12-годинного циклу.

Мишей рандомно поділили на групи по 6 особин у кожній: 1 – контрольна, тварини якої отримували відповідний об’єм дистильованої води; 15 дослідних груп, де мишам вводили водний розчин похідного тріазолобензодіазепіну в дозах 0,50 мг/кг, 0,75 мг/кг та 1 мг/кг; група порівняння, тварини якої отримували гідазепам у дозі 1 мг/кг.

Як препарат порівняння обрали класичний анксиолітик ряду похідних бензодіазепінів гідазепам (Гідазепам ІС, таблетки 0,02, Інтерхім, Україна). Під час скринінгових досліджень анксиолітичної активності нових похідних тріазолобензодіазепінів встановлено, що умовнотерапевтична доза відповідає діапазону до 1 мг/кг включно. Зважаючи на це, обрали дозу 1 мг/кг для препарату порівняння гідазепаму.

Інтервал між введенням розчину, що вивчали, та початком експерименту становив 1 годину для кожної миші. Експеримент здійснили, дотримуючись «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей». Дослідження схвалено комісією з біоетики Національного фармацевтичного університету (протокол від 02.10.2020 № 4) [15,16].

Рухова поведінка опосередковується складною нейронною мережею, що починається у корі головного мозку та закінчується в скелетних м’язах. Різні нейронні центри (асоціативна кора, сенсомоторна кора, підкіркові ядра, мозочок або стовбур мозку) мають складну систему постійної комунікації, організують рухи частин тіла [17].

Таблиця 1. Вплив нових похідних на м'язовий тонус гризунів у тесті «вертикальної сітки»

Група тварин	Доза, мг/кг	Час утримування на сітці, с	Кількість болюсів
Контроль	–	15,3 ± 0,3	0,5 ± 0,1
МА-252	0,5	14,0 ± 0,4	0,5 ± 0,1
	0,75	13,7 ± 0,3	0,5 ± 0,1
	1,00	11,8 ± 0,5*	0,0 ± 0,0
МА-253	0,50	14,5 ± 0,6	0,0 ± 0,0
	0,75	13,3 ± 0,5	0,5 ± 0,1
	1,00	11,2 ± 0,3*	0,3 ± 0,1
МА-254	0,50	14,7 ± 0,4	0,0 ± 0,0
	0,75	14,3 ± 0,5	0,8 ± 0,1
	1,00	10,3 ± 0,4*	0,5 ± 0,1
МА-255	0,50	14,7 ± 0,4	1,2 ± 0,2
	0,75	14,2 ± 0,4	1,0 ± 0,1
	1,00	12,3 ± 0,6	0,5 ± 0,1
МА-261	0,50	15,0 ± 0,6	0,7 ± 0,1
	0,75	17,0 ± 0,3	0,0 ± 0,0
	1,00	15,5 ± 0,7	0,0 ± 0,0
Гідазепам	1,00	11,0 ± 0,4*	0,0 ± 0,0

\*: вірогідна відмінність щодо групи контролю,  $p < 0,05$ .

Для відтворення моделі рухової поведінки гризунів використовують тест «вертикальної сітки» та ротарод-тест (тест стержня, що обертається) [18].

Дослідження впливу нових похідних триазолобензодіазепінів на тонус скелетних м'язів у гризунів здійснили за допомогою тесту «вертикальної сітки», що є одним із бліц-тестів для виявлення міорелаксантичних властивостей сполук, а також здатності тварини витримувати статичні навантаження [19,20]. Тест ґрунтується на спостереженні за тваринами, які при підсаджуванні на металеву сітку, розміщену вертикально, здатні на ній утримуватися. Для цього тварину розміщували на металевому сітчастому екрані розміром 50 см × 20 см у горизонтальному положенні, потім переводили у вертикальне, тримаючи екран за край. Реєстрували загальний час тримання на сітці та кількість дефекацій, що є проявом емоційної складової поведінкових реакцій гризуна.

Вплив сполук на м'язовий тонус і координацію рухів також вивчали за допомогою ротарод-тесту. Він запропонований Дунхам та Мією в 1957 році, є легким для постановки під час вивчення міорелаксантичних якостей нових сполук, забезпечує швидке та просте перше оцінювання їхнього впливу на поведінку тварин, нервово-м'язову координацію [21,22]. Час, проведений на приладі, часто використовують як індекс атаксії або седації [23,24]. Прилад складається з дерев'яного стержня завдовжки 75 см, діаметр – 2 см; стержень розділений на 6 окремих секцій пластиковими дисками, піднесений над поверхню столу на висоту 50 см для запобігання зістрибуванню тварин. Електромотор, вал якого кріпиться безпосередньо до

стержня, забезпечує його обертання з постійною швидкістю 10 обертів на хвилину. Критерій оцінювання впливу досліджених речовин на м'язовий тонус і координацію рухів – час утримування тварин на стержні та кількість мишей, що за певні проміжки часу (до 1 хв, 2 хв, 3 хв, 4 хв) впали з нього [23,25].

Результати наведено як середнє значення та стандартне відхилення. Різницю між групами аналізували за допомогою критерію Стюдента (для нормального розподілу даних). Статистично значущими вважали зміни при  $p < 0,05$ .

## Результати

За даними, що наведені в таблиці 1, похідні в дозах 0,50 мг/кг і 0,75 мг/кг не мали суттєвого впливу на скелетні м'язи мишей, оскільки не виявили достовірних відмінностей за показниками цих експериментальних груп порівняно з групою контролю. Втім, виявили тенденцію до прояву міорелаксантичних властивостей зі збільшенням дози, введеної тваринам. Після введення похідних МА-252, МА-253 і МА-254 у дозі 1 мг/кг визначили зменшення часу перебування тварини на вертикальній сітці на 23 %, 27 % і 33 % відповідно порівняно з групою контролю ( $p < 0,05$ ). Це спостереження може свідчити про наявність м'язового впливу на тонус скелетних м'язів у гризунів. Гідазепам (відомий анксиолітик) у цьому дослідженні виявив міорелаксантичний ефект у гризунів – тривалість утримування становила 11 секунд. Це на 28 % менше за тривалість

Таблиця 2. Вплив нових похідних на координацію рухів і м'язовий тонус тварин у ротарод-тесті

Група тварин	Доза, мг/кг	Загальна тривалість утримування, с	Кількість тварин, що впали з ротароду, абс/%, n = 6			
			До 1 хв	До 2 хв	До 3 хв	До 4 хв
Контроль	–	144,3 ± 5,6	0 / 0 %	1 / 16,7 %	5 / 83,5 %	6 / 100 %
MA-252	0,50	145,7 ± 3,2	0 / 0 %	2 / 33,4 %	5 / 83,5 %	6 / 100 %
	0,75	147,5 ± 4,9	0 / 0 %	2 / 33,4 %	5 / 83,5 %	6 / 100 %
	1,00	159,5 ± 5,7	0 / 0 %	1 / 16,7 %	4 / 66,8 %	6 / 100 %
MA-253	0,50	166,8 ± 4,9	0 / 0 %	0 / 0 %	3 / 50,1 %	6 / 100 %
	0,75	181,7 ± 4,4	0 / 0 %	2 / 33,4 %	2 / 33,4 %	6 / 100 %
	1,00	187,8 ± 3,9*	0 / 0 %	0 / 0 %	2 / 33,4 %	6 / 100 %
MA-254	0,50	148,5 ± 3,9	0 / 0 %	0 / 0 %	5 / 83,5 %	6 / 100 %
	0,75	169,5 ± 5,1	0 / 0 %	0 / 0 %	4 / 66,8 %	6 / 100 %
	1,00	169,8 ± 3,2	0 / 0 %	0 / 0 %	4 / 66,8 %	6 / 100 %
MA-255	0,50	161,7 ± 4,8	0 / 0 %	0 / 0 %	4 / 66,8 %	6 / 100 %
	0,75	163,7 ± 3,8	0 / 0 %	0 / 0 %	4 / 66,8 %	6 / 100 %
	1,00	169,5 ± 3,7	0 / 0 %	0 / 0 %	3 / 50,1 %	6 / 100 %
MA-261	0,50	147,2 ± 4,2	0 / 0 %	1 / 16,7 %	5 / 83,5 %	6 / 100 %
	0,75	141,3 ± 5,1	0 / 0 %	2 / 33,4 %	5 / 83,5 %	6 / 100 %
	1,00	147,8 ± 5,2	0 / 0 %	1 / 16,7 %	5 / 83,5 %	6 / 100 %
Гідазепам	1,00	148,3 ± 4,9	0 / 0 %	1 / 16,7 %	5 / 83,5 %	6 / 100 %

\*: вірогідна відмінність щодо групи контролю,  $p < 0,05$ .

утримування тварин із групи контролю ( $p < 0,05$ ). Зміни емоційного компонента, що визначають за кількістю болюсів, не спостерігали в жодній із груп дослідження щодо контролю ( $p > 0,05$ ).

Згідно з результатами тесту стрижня, що обертається (табл. 2), порушень координації рухів і м'язового тону не виявили в усіх групах дослідження. Так, тварини, що отримували похідні триазолобензодіазепіну, трималися на ротароді на рівні з мишами групи контролю. Загальна тривалість утримування тварин на приладі при введенні похідного MA-253 у дозі 1 мг/кг зросла на 30 % щодо показника особин контрольної групи; ці зміни статистично значущі ( $p < 0,05$ ). Загальна тривалість утримування на приладі тварин, що отримували гідазепам, – на рівні з таким у контрольних тварин.

Судячи з розподілу тварин, які впали з приладу, гризуни, що отримували водний розчин похідного MA-253 у дозі 1 мг/кг, довше утримувались на ротароді (станом на 3 хв, коли з шістьох дослідних тварин тільки двоє не втримались). Тварини жодної з груп не втримались довше ніж 4 хв.

## Обговорення

Незважаючи на високу ефективність застосування препаратів на основі бензодіазепінів та їхніх похідних, важливо продовжувати пошук нових активних фармацевтичних інгредієнтів з низькою токсичністю і мінімумом побічних реакцій.

Більшість препаратів характеризуються міорелаксантаю дією, що часто пов'язано з седативним ефектом. На фоні зниження рухової активності та проявів дослідницької діяльності можна оцінити їхній вплив на м'язовий тонус і координацію рухів гризунів. Цей ефект використовують у медицині для здійснення процедурної седатії та анестезії. Найпопулярніша комбінація бензодіазепінів та опіоїдів у процедурній седатії – мідазолам із фентанілом.

Здійснили метааналіз, порівняли безпеку й ефективність кетаміну та комбінації мідазолам + фентаніл [23]. Виявили, що кетамін забезпечує чудову аналгезію та амнезію, зберігаючи м'язовий тонус дихальних шляхів, рефлекси дихальних шляхів і спонтанне дихання, але його введення може викликати побічні реакції (марення, збудження й агресивність). Втім, ці ефекти можна нівелювати шляхом превентивного введення бензодіазепінів. Визначили, що саме комбінація мідазоламу й фентанілу спричинила меншу токсичність внаслідок застосування, її частіше обирають у клінічній практиці.

Міорелаксантий ефект бензодіазепінів може бути клінічно корисним. Зниження м'язового тону можливе без помітної втрати координації. Здійснили дослідження, де порівняли дію нітразепаму та тіококозиду в дозі 2–4 мг/кг. Встановили дозозалежну центральну міорелаксантаю дію обох сполук. Це можна застосувати під час лікування синдрому верхніх рухових нейронів, м'язового болю або спазмів від периферичних захворювань опорно-рухового апарату [13].

Наведені приклади підтверджують доцільність клінічного застосування бензодіазепінів як міорелаксантів, але не всі похідні її мають. Результати нашого дослідження показали, що нові тріазолобензодіазепіни в дозі 0,50 мг/кг і 0,75 мг/кг не мають значущого впливу на м'язовий тонус і координацію рухів гризунів у тестах вертикальної сітки та стрижня, що обертається. Показники, що оцінювали, у групах досліду не відрізнялися від параметрів контролю. Винятками є похідні MA-252, MA-253 і MA-254 у дозі 1 мг/кг, що скоротили загальну тривалість утримування тварини в тесті «вертикальної сітки». Це спостереження можна оцінити як м'який, легкий ефект названих похідних у дозі 1 мг/кг на тонус скелетних м'язів. У тесті стержня, що обертається, похідне тріазолобензодіазепіну MA-253 у дозі 1 мг/кг пролонгувало час утримування тварини на приладі. Це свідчить про вплив сполук на не спонтанну, а вимушену рухову діяльність. Тварини цієї дослідної групи показали більшу фізичну витривалість.

Отже, результати, що одержали, можуть свідчити про відсутність впливу на передачу збудження через нерво-м'язовий синапс або на центральні нервові утворення при введенні похідних у дозах 0,50 мг/кг і 0,75 мг/кг, можливу реалізацію міорелаксантних властивостей у вищій дозі внаслідок взаємодії з ГАМК-А рецептором (характерно для сполук з ансіолітичними та міорелаксантними ефектами), а також зростання фізичної витривалості в стресових умовах.

## Висновки

1. Дослідили вплив нових похідних 1,2,3-тріазоло-1,4-бензодіазепінів на м'язовий тонус і координацію рухів гризунів (мишей) у тесті «вертикальної сітки» та ротарод-тесті. Встановили тенденцію до прояву міорелаксантного ефекту в тесті «вертикальної сітки». Показник загальної тривалості утримування на установках зіставний, вірогідно не відрізнявся в групах контролю та досліду в дозах 0,50 мг/кг та 0,75 мг/кг. Похідні MA-252, MA-253 і MA-254 в дозі 1 мг/кг за цим критерієм показали зменшення, що свідчить про м'який вплив на тонус м'язів гризунів.

2. Під час тесту стержня, що обертається, встановлено збільшення часу утримування на приладі тварин, що отримували похідне MA-253 у дозі 1 мг/кг. Це оцінюємо як зростання фізичної витривалості гризунів і відсутність негативного впливу на координацію рухів.

3. У результаті дослідження не виявили негативний вплив похідних 1,2,3-тріазоло-1,4-бензодіазепінів на координацію рухів, встановили легкий міорелаксантний ефект у деяких із них. Це обґрунтовує доцільність наступних досліджень їхнього впливу на спонтанну рухову активність, а також визначення режиму дозування зі встановленням ефективної дози та її адаптацією для організму людини.

**Перспективи подальших досліджень.** Результати дослідження є підґрунтям для розроблення препаратів на основі нових похідних 1,2,3-тріазоло-1,4-бензодіазепінів для лікування тривожних розладів без впливу на координацію рухів.

## Фінансування

Дослідження виконане в рамках НДР Національного фармацевтичного університету: «Фармакологічне вивчення біологічно активних речовин та лікарських засобів», держреєстрація № 0114U000956 (2014–2018).

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

**Conflicts of interest:** authors have no conflict of interest to declare.

## Відомості про авторів:

Боцула І. В., аспірантка каф. клінічної фармакології та клінічної фармації, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-5226-8699

Кіреєв І. В., д-р мед. наук, професор, зав. каф. клінічної фармакології та клінічної фармації, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-5413-9273

Кошовий О. М., д-р фарм. наук, професор каф. фармакогнозії та нутриціології, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-9545-8548

Чебанов В. А., д-р хім. наук, професор, перший заступник генерального директора з наукової роботи НДВ хімії функціональних матеріалів, ДНУ «Науково-технологічний комплекс «Інститут монокристалів» НАН України», м. Харків.

ORCID ID: 0000-0001-7564-778X

## Information about authors:

Botsula I. V., PhD Student of the Department of Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine. Kireyev I. V., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

Koshovyi O. M., PhD, DSc, Professor of the Department of Pharmacognosy and Nutriciology, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

Chebanov V. A., PhD, DSc, Professor, First Deputy General Director of State Scientific Institution "Institute for Single Crystals" of National Academy of Sciences of Ukraine, Kharkiv, Ukraine.

## References

1. Bandelow, B., & Michaelis, S. (2015). Epidemiology of anxiety disorders in the 21st century. *Dialogues in clinical neuroscience*, 17(3), 327-335. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2015.17.3/bandelow>
2. American Psychiatric Association. (2022). Anxiety Disorders. In: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Text Revision*. (5th ed., pp. 215-231). American Psychiatric Association.
3. World Health Organization. (2022, June 16). *World mental health report: transforming mental health for all*. World Health Organization. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/356119>
4. International Organization for Migration. (2023). *Ukraine situation*. Retrieved March 1, 2023, from <https://reporting.unhcr.org/operational/situations/ukraine-situation>
5. International Organization for Migration. (2023). *Ukraine: IOM response 2022-2023*. Retrieved June 16, 2023, from <https://www.iom.int/ukraine-iom-response-2022-2023>
6. Griebel, G., & Holmes, A. (2013). 50 years of hurdles and hope in anxiolytic drug discovery. *Nature reviews. Drug discovery*, 12(9), 667-687. <https://doi.org/10.1038/nrd4075>
7. Koshovyi, O., Raal, A., Kireyev, I., Tryshchuk, N., Iliina, T., Romanenko, Y., Kovalenko, S. M., Bunyatyan, N. (2021). Phytochemical and Psychotropic Research of Motherwort (*Leonurus cardiaca* L.) Modified Dry Extracts. *Plants*, 10, 230. <https://doi.org/10.3390/plants10020230>
8. Samelyuk, Y. G., & Kaplaushenko, A. G. (2014). Synthesis of 3-alkylthio(sulfo)-1,2,4-triazoles, Containing methoxyphenyl substituents at c5atoms, Their antipyretic activity, Propensity to adsorption and acute toxicity. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 6(5), 1117-1121.

9. Sameliuk, Y., Kaplaushenko, A., Diakova, F., Ostretsova, L., Nedorozaniuk, N., & Gutyj, B. (2022). Prospects For the Search For New Biologically Active Compounds Among the Derivatives of the Heterocyclic System of 1,2,4-Triazole. *Hacettepe University Journal of the Faculty of Pharmacy*, 42(3), 175-186. <https://doi.org/10.52794/hujpharm.1019625>
10. Shepeta, Yu. L., Lozynskiy, A. V., Nektiehaiev, I. O., & Lesyk, R. B. (2019). Doslidzhennia antyeksudativnoi aktyvnosti S-alkilovanykh pokhidnykh 1,3,4-oksadiazol-2-tiolu [The study of antiexudative action of S-alkylated 1,3,4-oxadiazole-3-thione derivatives]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 12(3), 266-269. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2019.3.184184>
11. Safonov, A. A., & Nevmyvaka, A. V. (2020). Actoprotective activity research of 2-((5-(2-bromophenyl)-4-substituted-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetates. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 13(2), 260-264. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2020.2.207196>
12. Guina, J., & Merrill, B. (2018). Benzodiazepines I: Upping the Care on Downers: The Evidence of Risks, Benefits and Alternatives. *Journal of clinical medicine*, 7(2), 17. <https://doi.org/10.3390/jcm7020017>
13. Sayana, S. B., Sampathirao, Y., Munge, B., Moorthy, S., & Burli, K. (2018). Comparative study of centrally acting skeletal muscle relaxants nitrazepam and thicolchicoside in Albino mice. *International Journal of Basic & Clinical Pharmacology*, 7(6), 1182. <https://doi.org/10.18203/2319-2003.ijbcp20182103>
14. Mazur, M. O., Zhelavskiy, O. S., Zviagin, E. M., Shishkina, S. V., Musatov, V. I., Kolosov, M. A., Shvets, E. H., Andryushchenko, A. Y., & Chebanov, V. A. (2021). Effective microwave-assisted approach to 1,2,3-triazolobenzodiazepinones via tandem Ugi reaction/catalyst-free intramolecular azide-alkyne cycloaddition. *Beilstein journal of organic chemistry*, 17, 678-687. <https://doi.org/10.3762/bjoc.17.57>
15. Directive 2010/63. *Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes*. <https://eur-lex.europa.eu/eli/dir/2010/63/2019-06-26>
16. National Research Council (US) Committee for the Update of the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. (2011). *Guide for the Care and Use of Laboratory Animals* (8th ed.). National Academies Press. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK54050/>
17. Lubrich, C., Giesler, P., & Kipp, M. (2022). Motor Behavioral Deficits in the Cuprizone Model: Validity of the Rotarod Test Paradigm. *International journal of molecular sciences*, 23(19), 11342. <https://doi.org/10.3390/ijms231911342>
18. Starchenko, G., Hrytsyk, A., Raal, A., & Koshovyi, O. (2020). Phytochemical Profile and Pharmacological Activities of Water and Hydroethanolic Dry Extracts of *Calluna vulgaris* (L.) Hull. Herb. *Plants (Basel, Switzerland)*, 9(6), 751. <https://doi.org/10.3390/plants9060751>
19. Deacon R. M. (2013). Measuring the strength of mice. *Journal of visualized experiments : JoVE*, (76), 2610. <https://doi.org/10.3791/2610>
20. Koshovyi, O., Romanenko, Ye., & Komissarenko, A. (2016). The study of the phenolic composition of the dry extract of motherwort herb and its psychotropic activity. *American Journal of Science and Technologies*, 1(21), 1055-1059.
21. Castagné, V., Hernier, A. M., & Porsolt, R. D. (2014). CNS Safety Pharmacology. In *Reference Module in Biomedical Sciences*. Elsevier. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-801238-3.04931-x>
22. Rustay, N. R., Wahlsten, D., & Crabbe, J. C. (2003). Influence of task parameters on rotarod performance and sensitivity to ethanol in mice. *Behavioural brain research*, 141(2), 237-249. [https://doi.org/10.1016/s0166-4328\(02\)00376-5](https://doi.org/10.1016/s0166-4328(02)00376-5)
23. Compton, D. R., & Hudzik, T. J. (2015). Neurochemistry of Abuse Liability Assessment and Primary Behavioral Correlates. In *Nonclinical Assessment of Abuse Potential for New Pharmaceuticals* (pp. 9-48). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-420172-9.00002-3>
24. Romanenko, Ye. A., Koshovyi, O. M., Komissarenko, A. M., Golembiovska, O. I., & Gladyshev, Yu. I. (2018). The study of the chemical composition of the components of the motherwort herb. *News of Pharmacy*, (3), 34-38. <https://doi.org/10.24959/nphj.18.2222>
25. Romanenko, Y., Koshovyi, O., Ilyina, T., Borodina, N., & Melnyk, N. (2019). Standardization parameters of modified extracts from leonurus cardiaca herb. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 17(1), 17-23. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2019.157996>