

обох групах обстежених пацієнтів були виявлені також однотипові порушення афективного фону стосовно до сучасних психометричних шкал. Застосування сучасного препарату рослинного походження депривіту в лікувальному комплексі хворих СДР забезпечує практично повну та більш швидко нормалізацію психоемоційного стану пацієнтів.

Ключові слова: соматизовані депресивні розлади, депривіт, лікування.

Резюме

Чеботарев Е.В. *Эффективность фитопрепарата депривита в лечении взрослых больных соматизированными депрессивными расстройствами.*

У больных соматизированными депрессивными расстройствами (СДР) отмечается снижение настроения, чувство вины, утомляемость, нарушение внимания, возбуждение, заторможенность, бессонница или сонливость, снижение аппетита и веса, в отдельных случаях повышение аппетита и веса, суицидальные мысли, и даже попытки, ипохондрия, социальная оградненность, бредовые идеи самообвинения, слабость, быстрая утомляемость, головная боль, артралгии, миалгии, ощущение затрудненного дыхания, тахипноэ, ускоренное сердцебиение, неприятный вкус или горечь во рту, запоры или понос, снижение либидо, нарушение менструального цикла у женщин. До начала лечения в обеих группах обследованных пациентов были обнаружены также однотипичные нарушения афективного фона относительно современных психометрических шкал. Применение современного препарата растительного происхождения депривита в лечебном комплексе больных СДР обеспечивает практически полную и более быструю нормализацию психоэмоционального состояния пациентов.

Ключевые слова: соматизированные депрессивные расстройства, депривит, лечение.

Summary

Chebotaryov E.V. *Efficiency deprivium in treatment patients with somatic depressive disorders.*

At patients with somatic depressive disorders (SDD) mood depression/feeling of fault, fatigability, attention disturbances, excitation, block, a sleeplessness or drowsiness, appetite and weight depression, on occasion appetite and weight rising, suicidal thoughts, a headache, arthralgias, unpleasant taste or bitterness in a mouth, constipations or diarrhoea, depression libido, disturbance of a menstrual cycle at women becomes perceptible. Prior to the beginning of treatment in both groups of the surveyed patients one-typical disturbances of an affective background concerning modern psychoemotional scales have been found out also. Application of a modern preparation of a phytogenesis deprivium in a medical complex of patients SDD provides practically full and faster normalisation of a psychoemotional condition of patients.

Key words: somatic depressive disorders, deprivium, treatment.

Рецензент: д.мед.н., проф. С.Є.Казакова

УДК 615.214.22:547.192

ВЗАЄМОДІЯ 4-МОНО- ТА 3,5-ДИЗАМІЩЕНИХ 1,2,4-ТРИАЗОЛУ З БАРБІТУРАТАМИ

В.В.Шикова

Національний фармацевтичний університет (Харків)

Вступ

Важливою проблемою сучасної фармакології є створення нових лікарських препаратів, які можуть впливати на регуляцію функціонального стану центральної нервової системи. Властивості нейротропних препаратів обумовлені їх загальними нейрохімічними механізмами дії, які здібні вибірково блокувати рецептори різних відділів головного мозку [1,4,7,10].

Не дивлячись на ефективність антипсихотичних засобів, клінічні дані свідчать про проявлення побічних ефектів: порушення серцевого ритму, сонливість, втомляемість, порушення концентрації уваги, аменорея, нетримання сечі, збільшення маси тіла, формування хронічної гіперглікемії і небезпека маніфестації цукрового діабету [6,8,9,11].

Основним джерелом одержання нових препаратів є цілеспрямований синтез нових речовин. Перспективним напрямком у плані пошуку фармакологічно активних речовин, які впливають на діяльність нервової системи, є дослідження в області похідних 1,2,4-триазолу і продуктів їх перетворення [2,5,12,13].

З огляду літератури та результатів комп'ютерного прогнозу та первинної експериментальної оцінки фармакологічної активності досліджуваних речовин, у дослідах на білих щурах, був вивчений вплив 4-моно- і 3,5-дизаміщених 1,2,4-триазолу на функціональний стан центральної нервової системи.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами: робота виконана відповідно до основного плану науково-дослідних робіт (НДР) Національного фармацевтичного університету і є фрагментом НДР "Створення нових лікарських препаратів" (№ державної реєстрації 0108U007008).

Метою роботи було дослідження взаємодії 4-моно- і 3,5-дизаміщених 1,2,4-триазолу з барбітуратами та аналептиками.

Матеріали та методи дослідження

Вивчення взаємодії 4-моно- і 3,5-дизаміщених 1,2,4-триазолу з барбітуратами проведено на білих щурах лінії Вістар масою 135-170 г. Контрольним групам тварин внутрішньочеревно вводили етамінал-натрій в дозі 30 мг/кг, і тривалість сну цієї групи щурів приймали за 100%. Досліджувані речовини вводили внутрішньочеревно в дозі 0,02 ЛД₅₀. Потім через 30 хвилин щурам внутрішньочеревно вводили етамінал-натрій в дозі 30 мг/кг. Про тривалість барбітурового сну судили по часу на протязі якого щурі знаходились в бічному положенні [2].

Дані експериментальних досліджень обробляли з використанням програмного забезпечення "Windows-2000" та електронних таблиць Excel [5].

Отримані результати та їх обговорення

Аналіз представлених даних показує (табл. 1), що більшість хлоридів 1-ацетамідо-4-заміщених 1,2,4-триазолу (спол. 1-11) потенціюють субнаркоотичну дію етамінал-натрію на 9,4-103,2%. Найбільшу потенціюючу дію виявила сполука 7, що збільшує тривалість етамінал-натрієвого сну на 103,2%. Заміна п-метоксibenзиліденамінового (спол. 7) радикалу на о-оксibenзиліденаміновий (спол. 11), 2-окси-5-бромбензиліденовий (спол. 3) приводить до зниження потенціюючої дії даних речовин.

Антагонізм у відношенні до барбітуратів виявляють сполуки 1,8-10, які в досліджуваних дозах викликають зменшення тривалості барбітурового сну на 22,1-32,4%. Найбільш виражену пробуджуючу дію виявляє сполука 9, яка у дозі 8,9 мг/кг зменшує тривалість етамінал-натрієвого сну на 32,4%.

Результати вивчення взаємодії 3,5-диметил-4-амінозаміщених-1,2,4-триазолу (спол.12-22) з етамінал-натрієм показують, що більшість речовин потенціюють дію етамінал-натрію на 34,8-112,7%. Найбільш виражену потенціюючу дію виявляють сполуки 13 і 14, які в досліджуваних дозах збільшують тривалість наркотичного сну на 81,1 і 112,7%, відповідно. Заміна 2-окси-5-бромбензиліденамінового (спол. 14) радикалу на п-дмети-

Вплив заміщених 4-моно- і 3,5-дизаміщених 1,2,4-триазолу на тривалість етамінал-натрієвого сну білих щурів лінії Вістар (n = 7)

Сполука №№	Доза, мг/кг	Тривалість сну, хвилин	В % до контролю	Сполука №№	Доза, мг/кг	Тривалість сну, хвилин	В % до контролю
1	4,9	69,3±5,3	77,9	26	8,7	83,6±4,6	93,1
2	6,9	97,3±6,4	109,4	27	4,1	97,3±9,6	108,3
3	3,7	116,3±4,8	130,8	28	3,4	70,6±7,5	78,6
4	5,9	147,6±5,6	166,0	29	3,1	122,6±7,9	136,5
5	6,3	104,5±5,1	117,5	30	9,2	127,4±9,5	141,9
6	5,5	125,9±5,3	141,6	Контроль		89,8±7,2	100,0
7	7,3	180,7±8,2	203,2	31	3,9	89,3±8,4	102,2
8	9,1	71,7±5,4	80,6	32	3,4	77,7±7,8	88,9
9	8,9	60,1±3,98	67,6	33	5,2	81,0±8,6	92,7
10	10,3	62,7±4,4	70,5	34	10,2	113,3±7,8	129,6
Контроль		88,9±6,2	100,0	35	3,0	98,7±5,6	112,9
11	10,5	128,0±4,9	147,6	36	11,4	170,7±12,5	195,3
12	7,5	133,3±4,9	153,7	37	10,9	183,6±10,1	210,1
13	7,0	157,0±4,9	181,1	38	2,6	196,1±10,2	224,4
14	9,2	184,4±9,4	212,7	39	2,7	147,3±12,6	168,5
15	10,4	121,6±4,6	140,2	40	2,8	125,1±12,1	143,1
16	6,6	133,0±4,9	153,4	Контроль		87,4±6,3	100
17	4,8	120,9±5,9	139,4	41	8,1	124,6±9,9	136,3
18	11,3	131,8±7,7	151,9	42	10,5	151,1±8,2	165,3
19	11,4	121,0±4,5	139,6	43	8,7	140,3±9,5	153,5
20	12,5	60,1±7,9	69,3	44	9,7	120,7±9,6	132,0
Контроль		86,7±7,1	100	45	6,7	124,4±8,7	136,1
21	7,8	121,1±5,0	134,8	46	11,1	169,6±12,1	185,5
22	9,6	138,6±9,4	154,3	47	11,7	114,3±8,1	125,0
23	5,4	69,1±7,30	76,9	Аміназин	5,0	164,8±9,1	180,3
24	4,1	80,3±4,49	89,4	Кофеїн	10,0	56,2±6,4	61,5
25	9,7	125,6±5,6	139,9	Контроль		91,4±7,3	100
26	8,7	83,6±4,56	93,1				

Примітка. "*" - Статистично вірогідна різниця (p<0,05) у порівнянні з контролем.

ламінобензиліденаміновий (спол. 13), аміновий (спол. 12), 2,4-дихлорбензиліденаміновий (спол. 16) і п-метоксибензиліденаміновий (спол. 18) приводить до зменшення дії етамінал-натрію.

Пробуджуючу дію (30,7%) було виявлено у сполуки 20, що містить в 4-м положенні молекули 1,2,4-триазолу 2, 4-диметоксibenзиліденовий замісник. У ряді гідрохлоридів 3-замішених 5-(2-етоксіакридиніл-9-тіо)похідних 1,2,4-триазолу (спол. 23-29) антагонізм до етамінал-натрію виявляють сполуки 23, 24, 26 і 28, які зменшують тривалість наркотичного сну на 6,9-23,1%. Заміна пропільного (спол. 23) радикалу на атом водню (спол. 25) і фенільний (спол. 29) замісник, приводить до прояву потенціюючу активності, викликаючи збільшення тривалості етамінал-натрієвого сну на 8,3-39,9%. Найбільше потенціювання наркотичного сну викликає сполука 25, яка у дозі 9,68 мг/кг збільшує тривалість знаходження тварини в боковому положенні на 39,9%.

Серед гідрохлоридів 3-замішених 5-(акридиніл-9-тіо)-похідних 1,2,4-триазолу (спол. 30-40) більшість речовин (30, 34-40) потенціюють дію барбітуратів на 12,9-124,4%. Зменшують тривалість снотворної дії етамінал-натрію сполуки 32 і 33 на 7,3-11,1%.

Конденсовані похідні 1,2,4-триазоло(3,4-в)тіазолу (спол. 41-47) потенціюють дію етамінал-натрію на 25-85,5%. Найбільшу потенціюючу дія виявляє сполука 46, що у дозі 11,1 мг/кг збільшує тривалість наркотичного сну на 85,5%. Заміна амінокарбонільного радикалу (спол. 46) на атом водню (спол. 43), атом бром (спол. 42) і нітрогрупу (спол. 41) призводить до зниження потенціюючої активності.

Таким чином, введення в молекулу 1,2,4-триазолу п-бромбензиліденамінового, п-метоксибензиліденамінового, п-диметилбензиліденамінового, 2-оксі-5-бромбензиліденамінового й оксифенільного замісників приводить до потенціювання дії барбітуратів, а заміна їх на метоксибензиліденаміновий, 2,4-диметоксибензиліденаміновий, нітробензиліденаміновий і нітрофенільний радикали сприяють прояву аналептичних властивостей у досліджуваних сполук.

Висновки

1. Найбільш виражений потенціюючий ефект з барбітуратами проявила сполука 38, яка збільшувала тривалість етамінал-натрієвого сну у щурів на 124,4%. Ця ж речовина була найбільш ефективною і в дослідах з аналептиками.

2. 4-Моно- та 3,5-дизаміщені 1,2,4-триазолу, є перспективною групою для пошуку речовин, що впливають на функціональний стан нервової системи та відбору активних сполук для подальшого доклінічного дослідження.

Література

1. Арана Д. Фармакотерапия психических расстройств: практ. справочное руководство / Д. Арана ; пер. с англ. - М.: Бином, 2004. - 415 с.
2. Бакуменко М.Г. Взаимодействие 3-замещенных 1,2,4-триазолола с етаминал-натрием и аналептиками / М.Г. Бакуменко // Вісник Сумського державного університету. - 2007. - № 2. - С. 26-31.
3. Доклінічні дослідження лікарських засобів / за ред. О.В. Стефанова. - Київ: Авіцена, 2001. - 528 с.
4. Машковский М.Д. Лекарственные средства / М.Д. Машковский. - [15-е изд., перераб., испр. и доп.]. - М.: Новая волна, 2005. - 1200 с.
5. Панасенко О.І. Вивчення впливу на дію барбітуратів S-похідних 1,2,4-триазол-3-тіону та похідних тіазоло(3,2-В)-1,2,4-триазолу / О.І. Панасенко // Медична хімія. - 2004. - Т. 6, № 1. - С. 23-26.
6. Сернов Л.Н. Элементы экспериментальной фармакологии / Л.Н. Сернов, В.В. Гацура. - М., 2000. - 352 с.
7. A functional polymorphism in the promoter region of leptin gene and antipsychotic agent-induced weight gain in schizophrenic patients: a study of nuclear family-based association / X.D. Mou, Z.J. Zhang, X.R. Zhang [e.a.] // 2008. - Vol. 33, № 4. - P. 316-320.
8. Effects of vitamin E supplementation on plasma membrane permeabilization and fluidization induced by chlorpromazine

in the rat brain / N.Maruoka, T.Murata, N.Omata [e.a.] // *J. Psychopharmacol.* - 2008. - Vol. 22, № 2. - P. 119-127.

9. Human cells and cell membrane molecular models are affected in vitro by chlorpromazine / M.Suwalsky, F.Villena, C.P.Sotomayor [e.a.] // *Biophys. Chem.* - 2008. - Vol. 135, № 1-3. - P. 7-13.

10. Keane M.A. Effects of dietary caffeine on topographic EEG after controlling for withdrawal and withdrawal reversal / M.A.Keane, J.E.James, M.J.Hogan // *Neuropsychobiology.* - 2007. - Vol. 56, № 4. - P. 197-207.

11. Kerr A. Photocontact allergic and phototoxic studies of chlorproethazine / A.Kerr, J.Woods, J.Ferguson // *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* - 2008. - Vol. 24, № 1. - P. 11-15.

12. Puckowska A. Aromatic benzotriazole amides synthesis and biological evaluation / A.Puckowska, D.Bartulewicz, K.Midura-Nowaczek // *Acta Poloniae Pharmaceutica. Drug Research.* - 2005. - Vol. 62, № 1. - P. 59-64.

13. Vovk M.V. Cyclocondensation of 1,2,4-triazolo[4,3-a]-azepin-3-ylacetic acid derivatives with 1-chloroalkylheterocumulenes / M.V.Vovk, P.S.Lebed., V.I.Yerishev // *Журнал органічної та фармацевтичної хімії.* - 2004. - Т. 2, № 2. - P. 20-25.

Резюме

Шикова В.В. Взаємодія 4-моно- та 3,5-дизаміщених 1,2,4-триазолу з барбітуратами.

Дослідження впливу на нервову систему 4-моно- та 3,5-дизаміщених 1,2,4-триазолу проведено по тесту взаємодії з барбітуратами і аналептиками. Найбільш виражений потягуючий ефект з барбітуратами проявила сполука 38, яка збільшила тривалість етамінал-натрієвого сну у щурів на 124,4%. Ця речовина була також найбільш активною у дослідах з аналептиками. 4-моно- та 3,5-дизаміщених 1,2,4-триазолу є перспективною групою органічних речовин для подальшого проведення синтезу та фармакологічного скринінгу з метою створення на їх основі нейротропних препаратів.

Ключові слова: 4-моно- та 3,5-дизаміщених 1,2,4-триазолу, потенціуюча активність.

Резюме

Шикова В.В. Взаимодействие 4-моно- и 3,5-дизамещенных 1,2,4-триазола с барбитуратами.

Исследование влияния на нервную систему оксамоильных производных сульфаниламида проведено по тесту взаимодействия с барбитуратами и аналептиками. Наиболее выраженный потенцирующий эффект в экспериментах с барбитуратами и аналептиками оказало соединение 38, которое увеличивает продолжительность этаминал-натриевого сна у крыс на 124,4%. Это соединение было также активным в опытах с аналептиками. 4-Моно- и 3,5-дизамещенные 1,2,4-триазола являются перспективной группой органических веществ для дальнейшего проведения синтеза и фармакологического скрининга с целью создания на их основе нейротропных препаратов.

Ключевые слова: 4-моно- и 3,5-дизамещенные 1,2,4-триазола, депримирующая активность.

Summary

Shikova V.V. Interaction of 4-mono- and 3,5-disubstituted of 1,2,4-triazole with barbiturates.

The research of influence on nervous system using test of interaction with barbiturates and analeptics for amidoxalylic derivatives of Sulfanilamide is carried out. Most expressed potentiating effect in experiments with barbiturates and analeptics has compound 38, which increased continuance of pentobarbital-sodium's dream at rats by 124,4%. This compound also had activity in experiments with analeptics. 4-Mono- and 3,5-disubstituted of 1,2,4-triazole are perspective group of organic substances for further carrying of synthesis and pharmacological screening for building on their basis neurotropic drugs.

Key words: 4-mono- and 3,5-disubstituted of 1,2,4-triazole, deprimiric activity.

Рецензент: д.мед.н., проф.Л.В.Савченкова