



SCREENING STUDY OF NEUROTROPIC PROPERTIES OF NEW TRIAZOLE DERIVATIVE

S.D. Rakhimboev

Basic doctoral student

*Institute of Plant Chemistry named after S.Yu. Yunusov of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan
Tashkent, Uzbekistan*

Z.I. Sanoev

PhD, Senior Researcher

*S.Yu. Yunusov Institute of Plant Chemistry of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan
Tashkent, Uzbekistan
E-mail: zafarsano@mail.ru*

T.T. Khamroev

Basic doctoral student

*Institute of Plant Chemistry named after S.Yu. Yunusov of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan
Tashkent, Uzbekistan*

S.Z. Rashidov

Junior Researcher

*S.Y. Yunusov Institute of Plant Chemistry of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan
Tashkent, Uzbekistan*

I.T. Abdinazarov

Basic doctoral student

*Institute of Plant Chemistry named after S.Yu. Yunusov of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan
Tashkent, Uzbekistan*

D.S. Ismailova

PhD, Senior Researcher

*S.Yu. Yunusov Institute of Plant Chemistry of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan
Tashkent, Uzbekistan*

B.J. Elmuradov

Doctor of Chemical Sciences, professor

*S.Yu. Yunusov Institute of Plant Chemistry of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan
Tashkent, Uzbekistan*

ABOUT ARTICLE

Key words: arecoline tremor, motor activity, research activity, catalepsy, anxiolytic effect, triazoles.

Received: 07.11.22

Accepted: 09.11.22

Published: 11.11.22

Abstract: In this article, as a continuation of scientific research on the study of the neurological activity of newly synthesized compounds, the results of studies of the neutropic activity of the 1,2,4 triazole derivative are presented. At the same time, the motor and search activity of compound D-378 was studied in the study conditions, the effect on M-cholinergic receptors in the arecoline tremor method, the effect on catalepsy with haloperidol, and anxiolytic activity. Studies have shown that the compound D-378 exhibits m-cholinomimetic and anxiolytic activity, and also increases the motor and search activity of animals without affecting the catalepsin of gloperidol. This, in turn, requires extensive scientific studies of other neurological activities of the D-378 compound.

ЯНГИ ТРИАЗОЛ ҲОСИЛАСИНИ НЕЙРОТРОП ХУСУСИЯТЛАРИНИНГ СКРИНИНГ ТЕКШИРУВИ

С.Д. Раҳимбоев

таянч докторант

ЎзР ФА академик С.Ю. Юнусов номидаги ўсимлик моддалари кимёси институти
Тошкент, Ўзбекистон

З.И. Саноев

катта илмий ходим, PhD

ЎзР ФА академик С.Ю. Юнусов номидаги ўсимлик моддалари кимёси институти
Тошкент, Ўзбекистон

E-mail: zafarsano@mail.ru

Т.Т. Ҳамроев

таянч докторант

ЎзР ФА академик С.Ю. Юнусов номидаги ўсимлик моддалари кимёси институти
Тошкент, Ўзбекистон

С.З. Рашидов

кичик илмий ходим

ЎзР ФА академик С.Ю. Юнусов номидаги ўсимлик моддалари кимёси институти
Тошкент, Ўзбекистон

И.Т. Абдиназаров

таянч докторант

ЎзР ФА академик С.Ю. Юнусов номидаги ўсимлик моддалари кимёси институти
Тошкент, Ўзбекистон

Д.С. Исмоилова

катта илмий ходим, PhD

ЎзР ФА академик С.Ю. Юнусов номидаги ўсимлик моддалари кимёси институти
Тошкент, Ўзбекистон

Б.Ж. Элмуродов

профессор, к.ф.д.

ЎзР ФА академик С.Ю. Юнусов номидаги ўсимлик моддалари кимёси институти
Тошкент, Ўзбекистон

МАҚОЛА ҲАҚИДА

Калит сўзлари: ареколилли тремор, ҳаракат фаоллиги, қидирув фаоллиги, каталепсия, анксиолитик таъсир, триазоллар.

Аннотация: Ушбу мақолада янги синтезланган бирикмаларнинг неврологик фаолликларини ўрганиш борасида олиб борилган илмий изланишларнинг давоми сифатида, 1,2,4 триазол ҳосиласининг нейтроп фаоллиги бўйича ўтказилган тадқиқотлар натижалари тақдим этилган. Бунда Д-378 бирикмасининг тадқиқот шароитида ҳаракат ва қидирув фаоллиги, ареколилли тремор чақириш усулида М-холинорецепторларга таъсири, галоперидолли каталепсияга таъсири, анксиолитик фаоллиги ўрганилди. Олиб борилган тадқиқотлар натижасида Д-378 бирикмаси М-холиномиметик ва анксиолитик фаоллик намоён қилди, шунингдек ҳайвонлар ҳаракат ва қидирув фаоллигини ошириб, галоперидолли каталепсияга таъсир кўрсатмади. Бу эса Д-378 бирикмасининг бошқа неврологик фаолликлари бўйича ҳам кенг қўламли илмий изланишлар олиб боришни тақозо этади.

СКРИНИНГОВОЕ ИЗУЧЕНИЕ НЕЙРОТРОПНЫХ СВОЙСТВ НОВЫХ ТРИАЗОЛОВОГО ПРОИЗВОДНЫХ

С.Д. Рахимбоев

Базовый докторант

Института химии растительных веществ им. С.Ю. Юнусова АН РУз
Тошкент, Узбекистан

З.И. Саноев

PhD, старший научный сотрудник

Института химии растительных веществ им. С.Ю. Юнусова АН РУз
Тошкент, Узбекистан
E-mail: zafarsano@mail.ru

Т.Т. Ҳамроев

Базовый докторант

Института химии растительных веществ им. С.Ю. Юнусова АН РУз
Тошкент, Узбекистан

С.З. Рашидов

Младший научный сотрудник

Института химии растительных веществ им. С.Ю. Юнусова АН РУз
Тошкент, Узбекистан

И.Т. Абдиназаров*Базовый докторант**Института химии растительных веществ им. С.Ю. Юнусова АН РУз**Ташкент, Узбекистан***Д.С. Исмаилова***PhD, старший научный сотрудник**Института химии растительных веществ им. С.Ю. Юнусова АН РУз**Ташкент, Узбекистан***Б.Ж. Элмуродов***Профессор, д.х.н.**Института химии растительных веществ им. С.Ю. Юнусова АН РУз**Ташкент, Узбекистан*

О СТАТЬЕ

Ключевые слова: ареколиновый тремор, двигательная активность, исследовательская активность, каталепсия, анксиолитическое действие, триазолы.

Аннотация: В этой статье представлены, результаты исследований нейтропной активности производного 1,2,4 триазола как продолжение научных исследований по изучению неврологической активности вновь синтезированных соединений. При этом в условиях исследования изучалась двигательная и исследовательскую активность соединения Д-378, влияние на М-холинорецепторы в методе ареколинового тремора, влияние на каталепсию галоперидолом, анксиолитическая активность. Проведенные исследования показали, что соединение Д-378 проявляет М-холиномиметическую и анксиолитическую активность, а также увеличивает двигательную и исследовательскую активность животных, не влияя на каталепсин галоперидола. Это, в свою очередь, требует проведения обширных научных исследований других неврологических активностей соединения Д-378.

ВВЕДЕНИЕ

Изучения лекарственных средств для лечения нейропсихических заболеваний, в частности, эпилепсии, является важной проблемой современной фармакологии. За последние годы арсенал противоэпилептических препаратов значительно расширился. Однако большинство из них являются недостаточно активными, а наиболее эффективные препараты очень часто вызывают побочные реакции со стороны различных органов и систем, такие как неврологические и психические расстройства, нарушение ритма сердца и

ферментных систем печени и т.д. В связи с этим представляет интерес поиск и изучение новых более безопасных антиконвульсантов, обладающих комбинированными психотропными свойствами. При поиске новых нейротропных соединений в экспериментальной психофармакологии представляется важным и актуальным моделировать у животных как саму патологию, так и ее отдельные проявления. Такой подход дифференцированного (применение интерорецептивных раздражителей, например, коразола) и интегративного (например, “открытое поле”) моделирования, биостатистическая оценка спектра фармакологического действия веществ, сопоставление основных и побочных эффектов позволяют более детально проводить отбор перспективных лекарственных средств среди вновь синтезированных соединений. В институте химии растительных веществ АНРУз в течение многих лет проводились обширные научные исследования влияния различных биологических активностей природных и синтетических веществ и соединений, в том числе на центральную и периферическую нервную систему [1-5]. В связи с этим производные триазолов представляют интерес в качестве биологически активных веществ и широко применяются в медицине. Так, производное 1,2,4 триазола (условно Д-378) оказывают многогранное действие: гипотензивное, противосудорожное, антипсихотическое, гипотермическое [6]. Кроме того, производные производное триазолового ряда, в частности ворозол и летрозол обладают противоопухолевым действием [7]. В литературе имеются также данные о антибактериальных свойствах производных 1,2,4 триазола [6, 8]. Ранее нами были изучены орто-, пара- и аминопроизводные триазолов. В продолжение этих исследований в настоящей работе предпринят исследования новых производных 1,2,4 триазола и изучены их нейротропные свойства.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Скрининговое изучение психофармакологических свойств новых триазолового производный.

О противосудорожной активности соединений судили по предотвращению клонического компонента судорог, вызываемого у мышей подкожным введением коразола (90 мг/кг), т.е. по антагонизму с коразолом. Нежелательные побочные эффекты у этих же животных – центральный миорелаксанта́ный эффект и нарушение координации движений, исследовали по методу “вращающегося стержня” [8]. Исследуемые соединения вводили в диапазоне доз 10, 30, 60 мг/кг, перорально, за 60 мин до введения коразола, в виде суспензии с твином 80. Контрольным животным вводили эмульгатор до введения коразола. Седативное, активирующее и противотревожное действие отобранных наиболее активных соединений изучали на крысах в тесте “открытое поле” [9]. Опыты проводили в дневное

время при естественном освещении. Регистрацию спонтанного поведения у каждого отдельного животного осуществляли в течение 2 мин. О наличии седативного и активирующего действия судили по количеству горизонтальных (пересечения квадратов) и вертикальных (подъемы на задние лапы) перемещений, анксиолитический эффект оценивали по количеству обследованных ячеек у животных опытных и контрольных групп. Количество животных на этой модели составляло 8 для каждой группы. Результаты обрабатывались статистически при уровне вероятности $P \leq 0.05$ [10].

Изучено действие Д-378 на ареколиновую тремору в дозах 10 мг/кг, 30 мг/кг и 60 мг/кг. В дозе 10 мг/кг время СПХ увеличено на 41,8%, состояние горба увеличена на 21,1%, слюнотечение на 42,2% и продолжительность тремора на 14,0%. В дозе 30 мг/кг время СПХ увеличена на 42,4%, состояние горба 21,6%, слюнотечение на 53,3% и продолжительность тремора на 9,4%. В дозе 60 мг/кг время СПХ продлено на 38,5%, состояние горба на 13,3%, слюнотечение на 53,3%, а продолжительность тремора увеличена на 12,2%. Все показатели получены относительно на контрольные группы. Скрининговые данные показывают, что Д-378 всех трех дозах усиливает и удлиняет М-холиномиметическое действия Ареколина у животных. При этом отмечено слабая корреляция доза-эффект по увеличением дозы (см. таб. 1).

Таблица №1

Влияние Д-378 на течение тремора, СПХ, саливации и горба у экспериментальных животных на модели ареколинового тремора.

№	Группы	Продолжительность (в мин.)			
		тремора	СПХ	саливации	горб
1	Контроль + Ареколин 10 мг/кг	17,2±0,48	11,4±0,96	11,2±0,24	16,4±0,24
2	Д-378 10 мг/кг + Ареколин 10 мг/кг	20,0±1,12	19,6±1,44	19,4 ±1,12	20,8±0,96
3	Д-378 30 мг/кг + Ареколин 10 мг/кг	19,0±0,48	19,8±0,72	24,0±0,48	21,0±1,69
4	Д-378 60 мг/кг + Ареколин 10 мг/кг	19,6±0,24	24,2±1,44	24,4±1,69	22,6±1,12

Примечание. $P \leq 0,05$ сравнение с контрольной группам

Производный триазола (условно названный Д-378) вводили белых мышам перорально в дозах 10 мг/кг, 30 мг/кг и 60 мг/кг. Сразу и через 1 час после введения исследуемого вещества изучено двигательной и исследовательской активности животных в специальной доске по методу Холл. Полученные результаты теста показали, что на фоне Д-378 отчетливо повышена оба функции у животных, чем исходной. При этом, Д-378 в дозе 10 мг/кг значительные изменения не отмечено, в дозах 30 мг/кг и 60 мг/кг отмечено явное

увеличения двигательной активности на 36,7% и 30,2%, а исследовательской активности на 38,8% и 35,0% соответственно по дозам (см. таб. 2).

Таблица №2

Влияние Д-378 на двигательно-исследовательскую активности мышей по Холлу

№	Группы	Исходные показатели		Через 60 минуты после введения	
		Двигательная активность	Исследовательская активность	Двигательная активность	Исследовательская активность
1	Контроль	9,6±0,24	9,2±0,72	8,4±0,72	9,0±0,48
2	Д-378 10 мг/кг	11,6±1,44	9,0±0,14	11,6±1,12	8,7±0,12
3	Д-378 30 мг/кг	11,0±1,12	8,8±0,96	17,4±0,96	14,4±1,12
4	Д-378 60мг/кг	10,6±0,14	10,0±0,72	15,2±0,24	15,4±1,44

Примечание.* $P \leq 0,05$ сравнение с контрольной группам

Изучен влияние Д-378 на галоперидоловую каталепсию. В проведенных опытах на мышах Д-378 вводился в дозах 10 мг/кг; 30 мг/кг и 60 мг/кг внутрь за 1 час до введения галоперидола 0,5 мг/кг п/к. Исследование показало, что сам галоперидол вызвал каталепсию мышей в виде «позы лектора» продолжительностью более 120 сек на протяжении 5 часов, в то время как на фоне Д-378 продолжительность каталепсии была более выражена на 5–10%. Данные опыта представлены на таблице 3.

Таблица №3

Влияние Д-378 на каталепсию, вызванную галоперидолом.

№	Группы	60 мин.	120 мин.	180 мин.	240 мин.	300 мин.	360 мин.
		в секундах					
1	Контроль	13,2±0,48	44,0±2,24	69,9±1,12	79,0±1,44	85,2±4,8	63,6 ±3,24
2	Д-378 10 мг/кг + Галоперидол 0,3 мг/мг (п/к)	14,6±1,44	50,0±3,36	74,0±2,24	76,0±	84,2±3,12	76,0±1,12
3	Д-378 30 мг/кг + Галоперидол 0,3 мг/мг (п/к)	13,4±1,12	50,6±2,48	72,0±3,12	75,2±2,48	90,4±2,72	68,0±2,72
4	Д-378 60 мг/кг + Галоперидол 0,3 мг/мг (п/к)	17,0±0,96	54,6±2,24	69,0±2,24	79,8±2,24	82,4±1,12	63,4±0,96

Примечание. $P \leq 0,05$ сравнение с контрольной группам

Влияние Д-378 на чувство тревоги. Как указывалось, выше, в контрольных опытах при помещении интактных мышей в 5-ти камерный лабиринт мыши предпочитали находиться в темных камерах. При усилении чувства тревоги, вызываемой анксиогеном коразолом, мыши ещё в большей степени предпочитали темные камеры и реже выходили из них. Данные полученные в опытах со Д-378 10 мг/кг; 30 мг/кг и 60 мг/кг представлены в таб. 4.

Таблица №4

Анксиолитического действия Д-378 на фоне коразола у крыс.

№	Группы	Время нахождения в светлых отсеках (Тсв)	Время нахождения в темных отсеках (Ттем)	Число переходов из камеры в камеру	K=C/T
1	Контроль	265±11,2	335±14,4	7,6±1,2	0,79±0,12
2	Д-378 10 мг/кг + Коразол 20 мг/мг (п/к)	336±4,48	264±17,92	6,22±0,96	1,27±0,24
3	Д-378 30 мг/кг + Коразол 20 мг/мг (п/к)	303±8,96	297±5,72	5,4±0,12	1,02±0,14
4	Д-378 60 мг/кг + Коразол 20 мг/мг (п/к)	279±7,2	321±11,2	6,2±0,14	0,86±0,12

Примечание. $P \leq 0,05$ сравнение с контрольной группам**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Таким образом, изученное соединение D-378 проявляло М-холиномиметическую активность, увеличивая двигательную и исследовательскую активность подопытных животных. Однако это соединение практически не отличалось от контрольной группы по продолжительности каталепсии, вызванной введением галоперидола, и было обнаружено, что оно обладает низкой анксиолитической активностью. Результаты, полученные в результате проведенных исследований, требуют проведения научных исследований другой неврологической активности этого соединения.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Khamroev T.T., Sanoev Z.I., Rakhimboev S.D., Abdinazarov I.T., Rashidov S.Z. Effect of antiarrhythmic substance N – dezacetylloaconitin on the central nervous system. ISJ Theoretical & Applied Science, 07 (99), 153-157. <http://soi.org/1.1/TAS-07-99-31>
Doi:<https://dx.doi.org/10.15863>
2. Sanoev Zafar Isomiddinovich, Rashidov Sokhib Zamon ugli, Raximboev Sukhrob Davlatyor ugli, Abdinazarov Ibrokhim Tuychievich, Khamroev Tolmas Tolibovich, Ismailova Dilnoza Safaraliyeva, & Elmurov Burkhon Juraevich. (2022). Research of Anticonvulsant Activity of Compound 5- (P-Aminophenyl) - 1,3,4-Oxadiazole-2-Thion. *Texas Journal of Medical Science*, 13, 17–21. Retrieved from <https://zienjournals.com/index.php/tjms/article/view/2434>
3. Саноев З.И., Хамроев Т.Т., Абдиназаров И.Т., Садилов А.З., Рахимбоев С.Д., Рашидов С.З. N–дезацетиллапаконитин (N- ДАЛ) нинг тутқаноққа қарши фаоллигини ўрганиш. *Oriental journal of medicine and pharmacology*. Pages: ISSN: 2181-2799 Year 2022 29-37 DOI: <https://doi.org/10.37547/supsci-ojmp-02-02-04>.
4. Rashidov S.Z., Rakhimboev S.D., Sanoev Z.I., Abdinazarov I.T., Khamroev T.T., Ismailova D.S., & Elmurov B.J.. (2022). Study of psychoactive activity potassium salt 5-(o-

aminophenyl)-1,3,4- oxadiazole-2-thion (D-361). *International Journal of Medical Sciences And Clinical Research*, 2(09), 1–5. <https://doi.org/10.37547/ijmscr/Volume02Issue09-01>

5. S.D. Rakhimboev, Z.I. Sanoev and others. Screening Study of the Anxiolytic Activity of New Triazole Compounds. *Texas Journal of Medical Science*. ISSN NO: 2770-2936. Vol. 13, p.1-4. 2022.

6. X.Q. Deng, L.N. Quan, M.X. Song, C.X. Wei, Z.S. Quan, Zhe-Shan Quan, Synthesis and anticonvulsant activity of 7-phenyl-6,7-dihydro-[1,2,4] triazolo [1,5-*a*] pyrimidin-5(4*H*)-ones and their derivatives, *Eur. J. Med. Chem.* 46 (2011) 2955-2963.

7. R. Aggarwal, G. Sumran, An insight on medicinal attributes of 1,2,4-triazoles, *European Journal of Medicinal Chemistry*, <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112652>.

8. Миронов А.Н. и др. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Т-1. М.: Гриф и К, 2012. — 944 с.

9. Хабриев Р.У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. с-775. «Медицина» М. 2005.

10. Стрелков Р.Б. Статистические таблицы для ускоренной количественной оценки фармакологического эффекта. *Фармакология и токсикология* 1986. №4 с.100-104.