

5. Фейгенбаум А. Контроль качества продукции: пер. с англ. / А. Фейгенбаум. - М. : Экономика, 1986. - 476 с.

6. Шадрин А. Некоторые аспекты практической реализации процессного подхода / А. Шадрин // Стандарты и качество. - 2003. - №6. - С. 52-57.

**Резюме.** Только в условиях эффективного управления процессами фармацевтического предприятия возможно обеспечить качество производимых лекарственных средств. В статье предложен метод определения рисков появления несоответствий в процессах, что позволяет своевременно избежать непроизводительных потерь и обеспечить производство качественных лекарственных средств.

**Summary.** Only in conditions effective processes management of medicines quality providing is possible. The approach by the determination pharmaceutical enterprise risks of nonconformation was offer. This method allows to manage processes, to reduce losses, to promote medicines quality.

УДК 615.31.099:547.79]:612.646]-092.9

**ДОСЛІДЖЕННЯ ЕМБРІОТОКСИЧНОГО ВПЛИВУ МОРФОЛІНІЙ 2-[5-(ПРИДИЛ-4-ІЛ)-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ІЛТІО]АЦЕТАТУ НА БЛИХ ЩУРІВ У ПОСТНАТАЛЬНОМУ ПЕРІОДІ**

**Буцусва І.В., Книш Є.Г., Панасенко О.І., Сирцов В.К.**

Запорізький державний медичний університет

**Резюме.** Розробка нових малотоксичних та високоефективних вітчизняних лікарських засобів для потреб ветеринарної практики є одним з актуальних питань сучасної фармації. Інтерес у даному питанні викликають похідні 1, 2, 4- триазол-3-тіону, а саме - морфоліній 2-[5-(піридин-4-іл)-1,2,4-триазол-3-ілтіо]ацетат, який є субстанцією з високою біологічною активністю. Метою роботи стало проведення експериментальних досліджень ембріотоксичної дії даної речовини у постнатальному періоді білих щурів.

**Ключові слова:** морфоліній 2-[5-(піридин-4-іл)-1,2,4-триазол-3-ілтіо]ацетат, ембріотоксичний вплив, постнатальний період.

**Вступ.** Розробка нових малотоксичних та високоефективних вітчизняних лікарських засобів для потреб ветеринарної практики є одним з актуальних питань сучасної фармації. Інтерес у даному питанні викликають похідні 1, 2, 4- триазол-3-тіону, а саме - морфоліній 2-[5-(піридин-4-іл)-1,2,4-триазол-3-ілтіо]ацетат, який є субстанцією з високою біологічною активністю. Метою

роботи стало проведення експериментальних досліджень ембріотоксичної дії даної речовини у постнатальному періоді білих щурів.

**Матеріали і методи дослідження.** Об'єктом дослідження є морфоліній 2-[5-(піридин-4-іл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]ацетат. З метою вивчення ембріотоксичності вказаної сполуки на поведінку білих щурів (120 самців і самок) при парентеральному та ентеральному введенні морфоліній 2-[5-(піридил-4-іл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]ацетату в дозах 10 мг/кг і 50 мг/кг застосовували наступні методики дослідження: загальне спостереження над фізичним розвитком потомства піддослідних і контрольних щурів в період вигодовування; вимір швидкості дозрівання сенсорно-рухових рефлексів в період вигодовування; маятниковий рефлекс; метод «відкрите поле»; визначення м'язової сили; дослідження емоційно-рухової поведінки і здібності до точної координації рухів; утримання на циліндрі; спонтанна рухова активність; вивчення навчачемості. Для вивчення морфологічного дослідження застосовували методи: активне уникнення з негативним підкріпленням; навчання в лабіринті з позитивним підкріпленням.

**Результати та їх обговорення.** Аналіз результатів загального спостереження над фізичним розвитком потомства піддослідних і контрольних щурів в період вигодовування представлені у табл. 1.

Таблиця 1

**Фізичний розвиток щурят в період вигодовування**

Вид дослідження	К-ть пометів	Поява ознаки в окремі дні (індекс)					
		Розплющення очей		Опускання семенників		Відкриття піхви	
		16 день	17 день	24 день	26 день	29 день	31 день
Парентеральне введення морфоліній 2-[5-(піридил-4-іл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]ацетату							
Контроль	20	0,35±0,04	1,0	0,21±0,04	1,0	0,34±0,05	1,0
Дослід	20	0,37±0,05	1,0	0,22±0,05	1,0	0,40±0,05	1,0
P		>0,05		>0,05		>0,05	
Ентеральне введення морфоліній 2-[5-(піридил-4-іл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]ацетату							
Контроль	20	0,38±0,04	1,0	0,27±0,05	1,0	0,40±0,04	1,0
Дослід	20	0,34±0,06	1,0	0,26±0,05	1,0	0,33±0,09	1,0
P		>0,05		>0,05		>0,05	

При вивченні швидкості дозрівання сенсорно-рухових рефлексів в період вигодовування (на 3 день життя) щурят поміщали на спину на плоскій поверхні, відпускали і за допомогою секундоміра вимірювали час, необхідний для повернення. Негативний геотаксис досліджували на 7 день життя. При цьому щурят поміщали головою вниз на похилу площину під кутом 25<sup>0</sup> до горизонталі. Вимірювали час (секунди), протягом якого тварини оберталися головою вгору. Маятниковий рефлекс вивчали на 8 день від народження. Протягом 1 хвилини спостерігали зміни напряму голови і тулуба за рахунок переміщення передніх лап при нерухомих задніх лапах. Підраховували число поворотів і число реверсів. Результати представлені в табл. 2.

Таблиця 2

**Дозрівання сенсорно-рухових рефлексів в період вигодовування**

Вид дослідження	К-ть пометів	Реакція перевертання	Негативний геотаксис		М'язниковий рефлекс	
			% виконання	Час (сек)	Повороти	Реверсії
Парентеральне введення морфоліній 2-[5-(піридил-4-іл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]ацетату						
Контроль	20	10,4±1,0	91	15,1±1,0	13,1±6,8	6,2±2,0
Дослід	20	9,6±1,1	84	16,0±1,3	14,8±5,7	6,4±2,2
Р		>0,05		>0,05	>0,05	>0,05
Ентеральне введення морфоліній 2-[5-(піридил-4-іл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]ацетату						
Контроль	20	10,1±0,7	98	9,6±0,8	15,4±5,6	6,1±1,9
Дослід	20	10,9±1,0	96	10,0±0,9	18,0±6,5	7,1±2,8
Р		>0,05		>0,05	>0,05	>0,05

При застосовуванні методу «відкрите поле» на 8 день шурят поміщали на майданчик 30x30 см, розкреслений на 36 квадратів і реєстрували їх здібність до піднімання голови, заповзання (9 день), спирання на задні лапи (14 день). Результати досліджень відображені в табл.3.

Таблиця 3

**Дослідження характеру рухів шурят на відкритому полі в період вигодовування**

Вид дослідження	К-ть пометів	Піднімання голови (індекс) 8 день	Повзання (індекс) 9 день	Опора на задні кінцівки (індекс) 14 день
Контроль	20	0,76±0,20	0,90±0,10	0,93±0,12
Дослід	20	0,80±0,10	0,98±0,12	0,99±0,04
Р		>0,05	>0,05	>0,05
Ентеральне введення морфоліній 2-[5-(піридил-4-іл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]ацетату				
Контроль	20	0,82±0,10	0,96±0,8	0,92±0,5
Дослід	20	0,86±0,12	0,99±0,12	0,98±0,02
Р		>0,05	>0,05	>0,05

На 19 день вивчали рухову активність, включаючи різні елементарні поведінкові акти (табл.4).

Таблиця 4

**Дослідження поведінки шурят на відкритому полі в період вигодовування на 19 день**

Вид дослідження	К-ть пометів	Час виходу з центру, сек	К-ть пересічених квадратів	К-ть стійок	К-ть умивань	К-ть дефекацій уринаций
Контроль	20	2,1±0,2	60,1±5,0	7,2±0,3	1,7±0,1	1,4±0,1
Дослід	20	2,1±0,2	63,4±4,9	7,4±0,6	1,8±0,1	1,4±0,1
Р		>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Ентеральне введення морфоліній 2-[5-(піридил-4-іл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]ацетату						
Контроль	20	2,2±0,3	6,9±0,2	2,5±0,1	0,5±0,1	1,7±0,1
Дослід	20	2,2±0,4	6,7±0,3	1,9±0,1	0,5±0,1	1,7±0,1
Р		>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Емоційно-рухову поведінку і здібності до точної координації рухів вивчали за допомогою спостережень утримання на циліндрі та спонтанної рухової активності (число імпульсів, що генеруються установкою за час дослідження). При проведенні дослідження утримання на циліндрі, що обертається (25-26 дні народження) шураг поміщали на апарат при швидкості 8 оборотів на хвилину. За допомогою секундоміра реєстрували час утримання від падіння з циліндру. Позитивним вважали час, що перевищував 30 секунд. Визначали середній час і індекс виконання проби. Результати даного дослідження представлені в табл. 5.

Таблиця 5

**Дослідження рухової поведінки і здібності до точної координації рухів в період і після закінчення вигодовування**

Вид дослідження	К-ть пометів	Утримання на циліндрі, що обертається		Спонтанна рухова активність
		Тривалість (сек)	Індекс	
Парентеральне введення морфоліній 2-[5-(піридил-4-іл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]ацетату				
Контроль	20	40,1±3,1	0,50±0,03	117±25
Дослід	20	37,8±3,0	0,52±0,07	123±29
Р		>0,05	>0,05	>0,05
Ентеральне введення морфоліній 2-[5-(піридил-4-іл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]ацетату				
Контроль	20	40,1±2,8	0,55±0,05	128±24
Дослід	20	40,1±2,7	0,60±0,04	127±22
Р		>0,05	>0,05	>0,05

Дослідження з вивчення навчальності проводили після досягнення тваринами двомісячного віку. Вивчення активного уникнення і навчання в лабіринті з позитивним (харчовим) підкріпленням було проведено на 59 і 61 шурах відповідно, які представляли всі групи піддослідних тварин і включали рівне число самиць і самок. Через 20 діб після придбання навиків, проводили однократне дослідження з метою вивчення пам'яті. Результати наведені в таблицях 6-9.

Таблиця 6

**Дослідження здатності навчання за допомогою активного уникнення з негативним підкріпленням в човниковій камері**

Вид дослідження	Число тварин	Відсоток правильних умовних реакцій від загального числа проб					
		2 день	3 день	4 день	5 день	6 день	через 20 днів
Парентеральне введення морфоліній 2-[5-(піридил-4-іл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]ацетату							
Контроль	20	8±3	20±7	35±7	50±8	58±9	53±5
Дослід	20	3±1	18±5	38±8	45±9	56±7	50±7
P>0,05							
Ентеральне введення морфоліній 2-[5-(піридил-4-іл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]ацетату							
Контроль	20	5±2	10±4	29±6	41±7	52±8	49±8
Дослід	20	3±2	16±3	28±5	44±7	58±6	57±6
P>0,05							

Таблиця 7

**Дослідження здатності навчання та запам'ятовування за допомогою активного уникнення з негативним підкріпленням в човниковій камері**

Вид дослідження	Число тварин	Відсоток тварин, які досягнули критерію здатності навчання					
		1 день	2 день	3 день	4 день	5 день	6 день
Парентеральне введення морфоліній 2-[5-(піридил-4-іл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]ацетату							
Контроль	20	0	0	6	20	52	70
Дослід	20	0	0	8	20	55	80
P>0,05							
Ентеральне введення морфоліній 2-[5-(піридил-4-іл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]ацетату							
Контроль	20	0	0	22	50	68	76
Дослід	20	0	0	15	42	66	80
P>0,05							

Таблиця 8

**Дослідження здатності навчання за допомогою позитивного (харчового) підкріплення в лабіринті**

Вид дослідження	Число тварин	Відсоток тварин, які досягнули критерію здатності навчання							
		1 день	2 день	3 день	4 день	5 день	6 день	7 день	8 день
Парентеральне введення морфоліній 2-[5-(піридил-4-іл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]ацетату									
Контроль	20	0	8	22	59	96	100	100	100
Дослід	20	0	0	20	62	96	100	100	100
P>0,05									
Ентеральне введення морфоліній 2-[5-(піридил-4-іл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]ацетату									
Контроль	20	0	16	30	38	68	88	100	100
Дослід	20	0	0	8	20	96	100	100	100
P>0,05									

Таблиця 9

**Дослідження здатності навчання за допомогою позитивного (харчового) підкріплення в лабіринті за іншими критеріями**

Вид дослідження	Число тварин	Загальне число різних елементарних актів поведінки до досягнення критерію				Маса тіла тварин, г		
		стійки	умивання	виходи з лабіринту	помилки	до обмеження раціону	на початку дослідів	при досягненні критерію навчання
Парентеральне введення морфоліній 2-[5-(піридил-4-іл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]ацетату								
Контроль	20	88,0±8,2	16,0±1,9	8,0±1,1	4,6±0,4	110,0±6,2	109,4±3,2	107,4±3,1
Дослід	20	96,1±7,5	12,0±1,7	7,9±1,0	5,4±0,5	111,2±5,8	108,5±4,1	108,2±6,2
P>0,05								
Ентеральне введення морфоліній 2-[5-(піридил-4-іл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]ацетату								
Контроль	20	120,3±19,0	16,8±2,2	12,0±2,2	11,9±1,5	130,1±6,5	117,1±4,9	112,8±6,3
Дослід	20	112,7±8,7	17,2±2,7	12,0±2,4	6,0±1,1	125,4±4,0	111,2±4,7	112,9±5,9
P>0,05								

Результати всіх дослідів були оброблені за допомогою методів математичної статистики. Для кожної величини визначали середню

арифметичну і стандартну помилку. Оскільки багато розподілів вірогідності отриманих величин відрізнялися від нормального, для оцінки достовірності відмінності між ними був використаний критерій Ван-дер-Вардена.

Математична обробка отриманих даних показала, що ні по одному з отриманих показників не спостерігається статистично значимих відмінностей між результатами контрольних і дослідних серій [1,2,3,4].

### **Висновки**

1. Фізичний розвиток і показники дозрівання нервової діяльності потомства білих щурів, що отримували під час вагітності морфоліній 2-[5-(піридил-4-іл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]ацетату в дозах 10 мг/кг і 50 мг/кг, істотно не відрізнялися від потомства контрольних тварин.

2. Істотних відмінностей при дослідженні навчальності і пам'яті щурів виявлено не було.

3. Морфоліній 2-[5-(піридил-4-іл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]ацетату в ефективній дозі ембріотоксичним ефектом не володіє.

### **Література**

1. Котин А.И. Изменение обучаемости и некоторых других форм поведения у потомства белых крыс после воздействия синтетическими аналогами анальгетических нейропептидов в период антенатального нейрогенеза/А.И. Котин, Н.А. Чеботарь//Общие закономерности и контролирующие механизмы раннего эмбриогенеза млекопитающих в норме и патологии. Л.- 1990.-С. 95-107.

2. Котин А.И. Выявление эмбриотоксического действия лекарств по изменениям поведения и развития потомства крыс в постнатальный период/ А.И. Котин// Общие закономерности и контролирующие механизмы раннего эмбриогенеза млекопитающих в норме и патологии. Л.- 1985.-С145-154.

3. Патент України на винахід № 20388 Морфоліній 3-(4-піридил-4-іл)-1,2,4-тріазол-5-тіоацетат, що виявляє антигіпоксичну, церебропротекторну та кардіопротекторну активність/ Панасенко О.І., Книш Є.Г. та ін., що стосується заявки 97052457. МПК 2009 С07D 413|02А 61Р 39|06/

4. Патент України на винахід №87184 Похідні 1,2,4-тріазол-3-ілтіо-ацетатної кислоти, що виявляють антиоксидантну, гепатопротекторну та імуностимулюючу активність /Книш Є.Г., Парченко В.В., Панасенко О.І., Каплашенко О.Г., Маковик Ю.В., Куліш С.М., Гоцуля А.С., Издеский В.Й., Киричко Б.П., Мисик О.Г.; заявник і патентовласник Панасенко О.І.; заявл. 02.08.2007; опубл. 25.06.2009. Бюл.№12.

**Резюме.** Разработка новых малотоксичных и высокоэффективных отечественных лекарственных средств для нужд ветеринарной практики является одним из актуальных вопросов современной фармации. Интерес в

данном вопросе вызывают производные 1,2,4-триазол-3-тион, а именно - морфолиний 2-[5-(пиридин-4-ил)-1,2,4-триазол-3-илтио]ацетат, который является субстанцией с высокой биологической активностью. Целью работы стало проведение экспериментальных исследований эмбриотоксического действия данного вещества в постнатальном периоде белых крыс.

**Ключевые слова:** *морфолиний 2-[5-(пиридин-4-ил)-1,2,4-триазол-3-илтио]ацетат, эмбриотоксическое влияние, постнатальный период.*

**Summary.** Development of new low-emission and high domestic medicines for veterinary practice needs is one of the urgent problems of modern pharmacy. Interest in this matter causes the derivatives of 1,2,4-triazole-3-thione, namely - morpholinium 2-[5-(pyridin-4-yl)-1,2,4-triazol-3-ylthio]acetate which a substance with high biological activity. The aim of the work was to conduct experimental research embryotoxic action of the substance in the postnatal period albino rats.

**Key words:** *morpholinium 2-[5-(pyridin-4-yl)-1,2,4-triazol-3-ylthio]acetate, embryotoxic effect, postnatal.*

УДК 547.79:615.014.425

## АНТИОКСИДАНТНА АКТИВНІСТЬ ФУРАНПОХІДНИХ 1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТІОНІВ

Парченко В.В.

Запорізький державний медичний університет, Україна

**Резюме.** Досліджено антиоксидантні властивості нових похідних 1,2,4-триазол-3-тіонів із залишками ядра фурану «in vitro». Для об'єктивної оцінки зазначеної активності проведено незалежні дослідження за однаковою методикою. Встановлено деякі закономірності «будова-дія». Серед досліджених класів сполук, виявлено перспективну водорозчинну сполуку, для якої вивчено антиоксидантну активність «in vivo». Результати дослідження свідчать про перспективність пошуку нових антиоксидантів серед 1,2,4-триазол-3-тіонів із залишками ядра фурану.

**Ключові слова:** *антиоксидантна активність, фуранпохідні 1,2,4-триазол-3-тіонів.*

**Вступ.** Фундаментальні дослідження вітчизняних учених свідчать про перспективність пошуку біологічно активних молекул серед похідних 1,2,4-триазолу [4, 10, 13, 14]. Актуальним на сьогоднішній час залишається питання щодо вивчення антиоксидантних властивостей похідних 1,2,4-триазолу [6, 7, 10].

**Метою** роботи було дослідження антиоксидантних властивостей нових фуранпохідних 1,2,4-триазол-3-тіонів. Будь-який адаптивний або патологічний