

Recommended by Doctor of Biology, Professor L. M. Maloshtan

UDC 616.8:615.014:615.036.8:616.221:615.232:614.88

<https://doi.org/10.24959/cphj.18.1456>

I. V. Kabachna, S. M. Drogovoz, V. I. Kabachnyy, Yu. Yu. Serdiukova

National University of Pharmacy

THE STUDY OF THE ANALEPTIC ACTIVITY OF DERIVATIVES OF SULFUR- AND NITROGEN-CONTAINING HETEROCYCLES ON THE MODEL OF THIOPIENTAL NARCOSIS

The range of the use of analeptics covers a number of urgent states (shock, collapse, anesthesia, asphyxia, hypoxia, bacterial intoxication with chemical compounds or drugs suppressing the CNS functions), i.e. almost all areas of urgent therapy of peacetime, military medicine and disaster medicine. However, over the past 50 years, their arsenal has not only been renewed, but even reduced to 6 drugs. This is because of the lack of standardized methods for assessing analeptic efficacy and the theoretical basis for their development.

Aim. To search and study the promising substances with the analeptic effect among derivatives of sulfur- and nitrogen-containing heterocycles on the standardized model of thiopental narcosis.

Materials and methods. The results of the experiment conducted confirm the adequacy of the method tested, which allows to compare the effect of original substances and classical analeptics on the central nervous system (CNS) and respiratory center (RC) objectively qualitatively and quantitatively (statistically reliably) by intraperitoneal administration of optimal doses: anesthesia (sodium thiopental); at the peak of anesthesia the classical analeptic sulfocamphocaine (SCC) for the first group of animals, the test substances for the second and third groups with the subsequent observation of the anesthesia sleep duration, the dynamics of the frequency of respiratory movements, the psychomotor state and the physiological functions of mice in anesthesia and after awakening.

Results. It has been found that the optimal depth and duration of anesthesia is achieved by the intraperitoneal injection of 42 mg/kg of thiopental sodium. The most effective was the traditional analeptic SCC, which in the optimal dose (20 mg/kg) accelerated the awakening of animals by 35 %. Heterosides-21, -31 provided a reliable reduction in duration of anesthesia by 26.8 % and 24.4 % in the dose of 2 mg/kg. After introduction of the test substances the frequency of respiratory movements (RM) increased significantly ($p < 0.05$) for 10 min compared to the control group, reaching the maximum (85.3 DD/min) in the SCC group. It indicates its superiority in the rate of RC stimulation compared to both Heterosides, which with the concentration of 10 times less than SCC were statistically insignificantly inferior to it by 8.2 % and 10.6 %, respectively.

Conclusions. The model of thiopental narcosis makes it possible to statistically reliably compare the effectiveness of classical drugs and original substances by the signs of the awakening effect on the CNS and RC; it can be recommended as a reference model for the purposeful search of analeptics. On the example of studying heterosides the adequacy of the screening model proposed and the prospects of derivatives of sulfur- and nitrogen-containing heterocycles for the search of effective analeptics have been confirmed.

Key words: narcosis; sodium thiopental; analeptics; heteroside; awakening effect; respiratory center

І. В. Кабачна, С. М. Дрогвоз, В. І. Кабачний, Ю. Ю. Сердюкова

Національний фармацевтичний університет

Дослідження аналептичної активності похідних сірко- та азотовмісних гетероциклів на моделі тіопенталового наркозу

Діапазон використання аналептиків охоплює широкий ряд невідкладних станів (шок, колапс, наркоз, асфіксія, гіпоксія, бактеріальна інтоксикація отруєння хімічними сполуками або ліками, що пригнічують функції ЦНС), тобто майже усі сфери ургентної терапії мирного часу, військової медицини та медицини катастроф. Водночас за останні 50 років їх арсенал не тільки не поповнювався, а навіть скоротився до 6 препаратів. Це зумовлено відсутністю стандартизованих методів оцінки аналептичної ефективності і теоретичних основ їх створення.

Мета дослідження – цілеспрямований пошук перспективних субстанцій з аналептичною дією серед похідних сірко- та азотовмісних гетероциклів на стандартизованій моделі тіопенталового наркозу.

Матеріали та методи. Результати проведеного експерименту підтверджують адекватність відпрацьованої методики, що дозволяє об'єктивно якісно та кількісно (статистично достовірно) порівнювати вплив оригінальних речовин і класичних аналептиків на ЦНС і дихальний центр (ДЦ) шляхом внутрішньоочеревинного введення оптимальних доз: наркозного засобу (тіопенталу натрію); на піку наркозу одній групі тварин класичного аналептику сульфокамфокаїну (СКК); другій та третій – досліджуваних субстанцій (Гетерозиди-21, -31) з наступним спостереженням тривалості наркозного сну, динаміки частоти дихальних рухів, психомоторного стану та фізіологічних функцій мишей у стані наркозу та після пробудження.

Результати. Встановлено, що оптимальна глибина і тривалість наркозу досягається при внутрішньоочеревинному введенні 42 мг/кг тіопенталу натрію. Найбільш ефективним виявився традиційний аналептик СКК, який в оптимальній дозі (20 мг/кг) прискорював пробудження тварин на 35 %. Гетерозиди-21, -31 забезпечували вірогідне ($p < 0,05$) скорочення тривалості (26,8 % та 24,4 % відповідно) наркозу в дозі 2 мг/кг. Після введення досліджуваних речовин вже протягом 10 хвилин частота дихальних рухів (ДР) вірогідно ($p < 0,05$)

збільшилась в порівнянні з контрольною групою, досягаючи максимуму (85,3 ДР/хв) в групі СКК, що свідчить про перевагу СКК за швидкістю стимуляції ДЦ перед обома гетерозидами, які в концентрації в 10 разів меншій за СКК статистично невірогідно поступалися йому за активністю лише на 8,2 % та 10,6 % відповідно.

Висновки. Модель тиопенталового наркозу дозволяє статистично вірогідно порівнювати ефективність класичних препаратів та оригінальних речовин за ознаками пробуджуючого ефекту та впливу на ЦНС та дихальний центр і може рекомендуватися як стандарт для цілеспрямованого пошуку аналептиків. На прикладі досліджень гетерозидів підтверджені адекватність запропонованої моделі скринінгу та перспективність похідних сірко- та азотовмісних гетероциклів для пошуку ефективних аналептиків.

Ключові слова: наркоз; тиопентал натрію; аналептики; гетерозид; пробуджуючий ефект; дихальний центр

И. В. Кабачная, С. М. Дроговоз, В. И. Кабачный, Ю. Ю. Сердюкова

Национальный фармацевтический университет

Исследование аналептической активности производных серо- и азотсодержащих гетероциклов на модели тиопенталового наркоза

Диапазон использования аналептиков охватывает обширный ряд неотложных состояний (шок, коллапс, наркоз, асфиксия, гипоксия, бактериальная интоксикация отравления химическими соединениями или лекарствами, подавляющими функции ЦНС), то есть почти все сферы ургентной терапии мирного времени, военной медицины и медицины катастроф. При этом за последние 50 лет их арсенал не только не пополнялся, а даже сократился до 6 препаратов. Это обусловлено отсутствием стандартизированных методов оценки аналептической эффективности и теоретических основ их создания.

Цель исследования – целенаправленный поиск перспективных субстанций с аналептическим действием среди производных серо- и азотсодержащих гетероциклов на стандартизированной модели тиопенталового наркоза.

Материалы и методы. Результаты проведенного эксперимента подтверждают адекватность отработанной методики, позволяющей объективно качественно и количественно (статистически достоверно) сравнивать влияние оригинальных веществ и классических аналептиков на ЦНС и дыхательный центр (ДЦ) путем внутрибрюшинного введения оптимальных доз: наркотического средства (тиопентал натрия); на пике наркоза одной группе животных классического аналептика сульфокамфокаина (СКК), второй и третьей группам – исследуемых субстанций с последующим наблюдением продолжительности наркотического сна, динамики частоты дыхательных движений, психомоторного состояния и физиологических функций мышей в состоянии наркоза и после пробуждения.

Результаты. Установлено, что оптимальная глубина и продолжительность наркоза достигаются при внутрибрюшинном введении 42 мг/кг тиопентала натрия. Наиболее эффективным оказался традиционный аналептик СКК, который в оптимальной дозе (20 мг/кг) ускорял пробуждение животных на 35 %. Гетерозиды-21, -31 обеспечивали достоверное 26,8 % и 24,4 % сокращение продолжительности наркоза в дозе 2 мг/кг. После введения исследуемых веществ уже в течение 10 минут частота дыхательных движений (ДД) достоверно ($p < 0,05$) увеличивалась по сравнению с контрольной группой, достигая максимума (85,3 ДД/мин) в группе СКК, что свидетельствует о его преимуществе в скорости стимуляции ДЦ перед обоими гетерозидами, которые в концентрации в 10 раз меньше, чем СКК статистически недостоверно уступали ему по активности соответственно на 8,2 % и 10,6 %.

Выводы. Модель тиопенталового наркоза позволяет статистически достоверно сравнивать эффективность классических препаратов и оригинальных веществ по признакам пробуждающего влияния на ЦНС и дыхательный центр и может рекомендоваться в качестве стандарта для целенаправленного поиска аналептиков. На примере исследований гетерозидов подтверждены адекватность предлагаемой модели скрининга и перспективность производных серо- и азотсодержащих гетероциклов для поиска эффективных аналептиков.

Ключевые слова: наркоз; тиопентал натрия; аналептики; гетерозид; пробуждающий эффект; дыхательный центр

The range of the use of analeptics covers a number of urgent states (shock, collapse, anaesthesia, asphyxia, hypoxia, bacterial intoxication with chemical compounds or drugs suppressing the CNS functions), i.e. almost all spheres of urgent therapy of peacetime, military medicine and disaster medicine [1].

The paradox of the current situation with analeptics is that over the past 50 years their arsenal has not only been renewed, but even reduced to 6 drugs worldwide and up to 3 in Ukraine (sulfo-camphocaine, caffeine and cordiamin), which, by virtue of their peculiarities and disadvantages can not stand modern requirements of anesthesiology and resuscitation [2].

Among the numerous references of scientific sources concerning the effectiveness of analeptics in the abovementioned cases of life support in extreme conditions there are no methodological recommendations, standardized methods for assessing their effectiveness, and even hints of the theoretical basis for their creation [1, 2].

Thus, optimization of the purposeful search of safe, analeptic agents with the wide spectrum of action is a feasible, promising and highly relevant problem, and development of standardized models of their pharmacological screening is a very important step in its solution.

The aim of the study is the purposeful search of promising substances with the analeptic effect among

derivatives of sulfur- and nitrogen-containing heterocycles on the model of thiopental narcosis (TPN) developed.

Materials and methods

The analeptic (awakening) effect of the substances was assessed in males of white nonlinear mice weighing 20-30 g. TPN (PC Kyivmedpreparat, ARTERIUM, Ukraine) was used as a suppressor of the respiratory and vascular motor centers of the brain. It is actually used in modern medicine and veterinary medicine as an anesthetic drug.

The reference drug was the classical combined analeptic sulfocamphocaine (SCC) stimulating the respiratory and vascular motor centers of the medulla oblongata [3].

The optimal doses of TPN (42 mg/kg), SCC (20 mg/kg), Heteroside-21 and -31 (2 mg/kg) were determined experimentally by titration of doses [4-6].

The mice were kept in plastic cages on a standard diet with free access to water in the conditions of the Central Research Laboratory at the National University of Pharmacy in accordance with the sanitary and hygienic norms ($t = 19-24$ °C, humidity not more than 50 %, "day-night" natural light regime) [7]. All studies were performed in accordance with the requirements of the "General ethical principles of experiments on animals", the methodological recommendations of the State Pharmacological Center of the Ministry of Health of Ukraine on Pre-clinical Research of Medicines, "European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes" (Strasbourg, 1985) and in accordance with EU Directive 2010/10/63 EU in experiments involving animals [8].

During the experiment the animals were divided into 4 groups ($n = 6$). Initially, they all were injected with TPN intraperitoneally [4-6, 9, 10]. The first group was used as a control, and mice received only TPN. The substances under study and the reference drugs were also injected intraperitoneally after the introduction of animals into the third phase of anesthesia (the immobilized side position with the slow calm breath) at the peak of anesthesia sleep (30-40 min). The second and third groups received the substances under study, namely Heteroside-21 and Heteroside-31. The fourth group was under sulfocamphocaine [11, 12].

The effectiveness of all substances under study was assessed by the duration of anesthesia (DA). The effect on the respiratory center (RC) was determined by the frequency of respiratory movements per minute (FRM/min) in different phases of anesthesia before and after the injection of awakening drugs. Indicators of DA and FRM/min in mice from group 1 were considered to be control, and the experimental groups were compared with them [11, 12].

FRM was measured for 60 sec after the TPN injection starting with the moment the mice took

lateral position (LP) (FRM 1), and the following every ten minutes (FRM 1 – FRM 9, respectively). Heteroside-21, Heteroside-31 and SCC in the corresponding groups were injected at the peak of anesthesia (in 31 min) immediately after the calculation of FRM 4. The last measurement of FRM was carried out after the mice adopted the position on the four paws (complete awakening) [13]. From this moment, the psychomotor state of animals (disorientation or purposefulness of the movement), the level of their adaptation after anesthesia (restlessness, hyperactivity, interest to food and water), physiological reactions (urination, defecation) and others were assessed [9, 10, 13]. The reliability of the results obtained was evaluated according to Newman-Keuls test and Mann-Whitney test using the Statistica 10.0 software [14].

Results and discussion

The results of the study are presented in Tab. 1. In the course of the studies performed it was found that with an intraperitoneal injection of TPN in the dose of 42 mg/kg the optimal depth and duration of anesthesia achieved. Among the substances studied Heteroside-21 and Heteroside-31 showed a marked stimulant effect, which was repeatedly statistically and reliably reproduced thereafter. The maximum efficacy (26.8 %) was significantly achieved by Heteroside-21 in the dose of 2 mg/kg, while Heteroside-31 in the same dose was slightly inferior and significantly reduced the duration of anesthesia by 24.4 %. The traditional SCC analeptic, which in the optimal dose significantly accelerated the awakening of animals by 35 %, was the most effective.

Thus, both Heterosides in the concentration being 10 times less than SCC statistically insignificantly exceeded in activity only by 8.2 % and 10.6 %, respectively. It indicates that derivatives of sulfur- and nitrogen-containing heterocycles are promising for the search of original analeptics.

The quantitative characteristics of the experiment were adequate to behavioral reactions of animals. Thus, mice in the group with Heteroside-21 and Heteroside-31 right after awakening were characterized with a good movement coordination (moving by the straight line with a quick rate), active intake of water and food together with increased diuresis in the postanesthetic period. Mice from the group taking SCC after a complete awakening moved with a less rate with frequent falling down, more often around the perimeter of the cage, without particular interest to water and food, with rare urination, and further they went to hibernation (approximately for 1 hour). Animals of the control group after awakening from TPN (85 min 20 sec) were deferred and disoriented for a long period of time (stood still or moved slowly, fell down from one side to another, performed round movements, they had no interest to water and food at all) and

Table 1

The awakening effect of the substances under study on the model of thiopental narcosis (n=6)

Groups	The average time of the lateral position	The average anesthesia duration		The awakening effect, %
TPN	2 min 02 sec (173.25 ± 5.66)	85 min 20 sec (5120.2 ± 79.9)	100 %	0
TPN + Heteroside-21		62 min 26 sec (3745.8 ± 253.3*)	73.2 %	26,8
TPN + Heteroside-31		64 min 29 sec (3868,8 ± 158.5*)	75,6 %	24,4
TPN + Sulfocamphocaine		55 min 29 sec (3328.8 ± 224.3*)	65 %	35
p	0.9834	0.00001		

Notes:

1) p – the level of statistical significance when comparing samples using ANOVA dispersion analysis;

2) * – the level of statistical significance when comparing samples of the groups studied with the control group using Newman – Keuls test;

3) n – the number of mice in the group.

after some period of time they also fell asleep for a long period of time (1-2 hours). This behavior completely coincides with the classical complex of symptoms of TPN postanesthetic intoxication [9, 10, 13].

To determine the awakening mechanism of Heteroside-21 and -31 the dynamics of the animals' FRM change under the action of Heteroside-21 and -31 was studied in a parallel way with SCC – a classical analeptic affecting both on the respiratory and vasomotor centers of medulla oblongata.

The comparison of the results of FRM in different phases of TPN with TN (Tab. 2) showed that FRM 1 –

FRM 4 decreased from 78.6; 70.2; 65.3 RM/min, respectively, after the introduction of TPN, reaching the minimum of 61 RM / min (the peak of anesthesia) in the control group in 30 – 40 min of anesthesia. After the injection of Heterosides-21, -31 and SCC there was a significant increase in FRM 5 ($p < 0.05$) for 10 min in relation to the control group by 12.6 %, 12.5 % and 51.8 %, respectively. Then FRM indicators were divided in the following sequence for Heteroside-21, Heteroside-31 and SCC: FRM 6 significantly ($p < 0.05$) increased – by 33.7 %, 28.4 % and 34.2 %, respectively; FRM 7 – by 15.6 %, 17.9 %,

Table 2

The effect of the substance under study on the frequency of respiratory movements of mice on the model of thiopental narcosis

Groups FRM	TPN	TPN + Heteroside-21	TPN + Heteroside-31	TPN + Sulfocamphocaine	p
FRM 1	78.6 ± 6.2 (n=24)				0.5375
FRM 2	70.2 ± 8.3 (n=24)				0.2950
FRM 3	65.3 ± 6.4 (n=24)				0.4079
FRM 4	61.0 ± 6.0 (n=24)				0.0720
FRM 5	56.2 ± 6.24 (n=6)	63.3 ± 1.9*/** (n=6)	63.2 ± 2.2 */** (n=6)	85.3 ± 6.4 * (n=6)	0.0000
FRM 6	60.2 ± 6.0 (n=6)	80.5 ± 4.3 * (n=6)	77.3 ± 6.4 * (n=6)	80.8 ± 3.4 * (n=4)	0.0000
FRM 7	66.6 ± 12.6 (n=6)	77.0 ± 1.0 (n=3)	78.5 ± 3.3 (n=4)	(n=0)	0.1342
FRM 8	67.8 ± 8.2 (n=6)	78.0 ± 0.0 (n=1)	78.0 ± 5.7 (n=2)	(n=0)	0.2631
FRM 9	70.2 ± 10.3 (n=6)	(n=0)	(n=0)	(n=0)	-

Notes:

1) p – the level of statistical significance when comparing samples using ANOVA dispersion analysis;

2) * – the level of statistical significance when comparing samples of the groups studied with the control group using Kruskal – Wallis test;

2) ** – the level of statistical significance when comparing samples of Heteroside-21 group and Heteroside-31 group with sulfocamphocaine group using Kruskal – Wallis test;

3) n – the number of mice in the group.

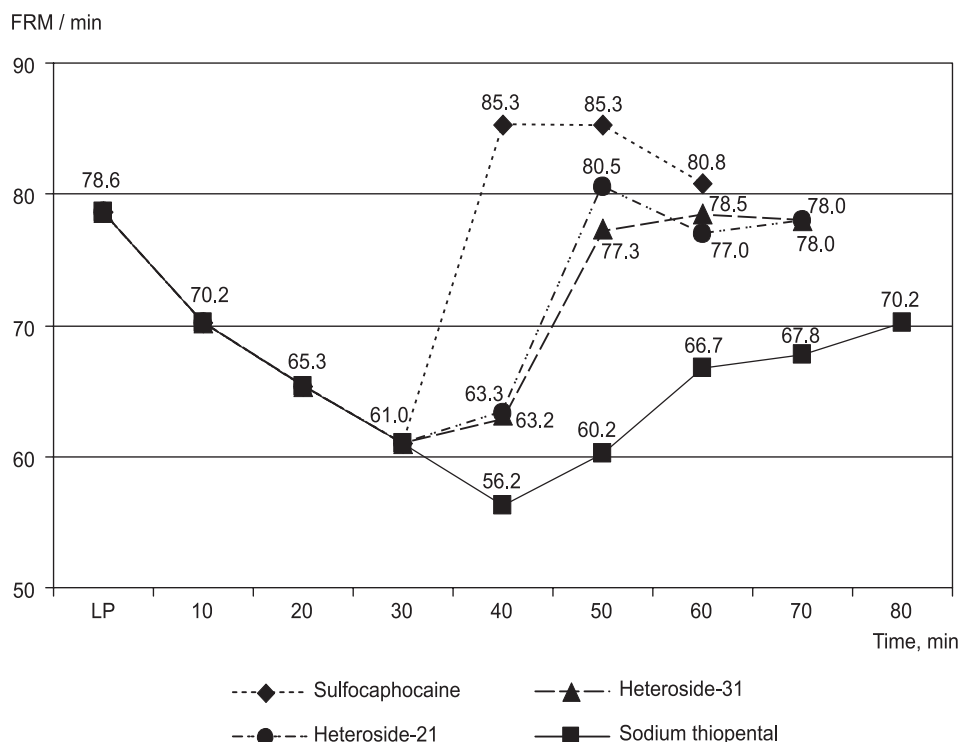


Fig. Dynamics of the respiratory frequency of the substances under study on the model of thiopental narcosis

the percentage equivalent for the SCC group was already absent because all mice from the group already awakened; FRM 8 was measured only for the groups of both Heterosides, and in both cases it was by 15 % higher than in the control group. FRM 9 was measured only in the control group since other groups had already awakened up by that time. The results obtained coincide with the classical conception about the mechanisms of TPN action, which suppresses the CNS in general and RC in particular [1, 2, 11-13], as well as the classical analeptic – SCCM [1-3, 11, 12]. It experimentally confirms the adequacy of the study model chosen and emphasizes the objectivity and optimality of the selected time of the injection of the substances studied (during the maximum depth of anesthesia).

During the experiment an interesting fact was found that after the injection of Heteroside-21, -31 within 10 min FRM 5 significantly ($p < 0.05$) increased compared to the control group, reaching the maximum (85.3 RM/min) in the group of SCC. It indicates an advantage of SCC by 34.7 % at the rate of stimulation of RC compared to both Heterosides (Fig.). Further synchronous stabilization of FRM under the effect of the SCC and Heterosides-21, -31 occurred already in 50 min (FRM 6), it corresponded to the starting level of FRM 1 or was slightly higher, followed by a slow awakening of the animals. The comparison of indicators of FRM 7, FRM 8 and FRM 9 demonstrates that the control group (70.2 RM/min)

even after complete awakening (85 min 20 sec) did not reach the starting level of FRM 1 (78.6 DR/min). This again confirms the presence of a severe post-anesthetic intoxication of TPN on the CNS in general and RC in particular (Fig.) and explains behavioral reactions (disorientation, inhibition, the lack of interest in food and water, suppression of physiological reactions).

The results of the experiment conducted confirm the adequacy of the method of thiopental narcosis developed; it allows to objectively (qualitatively and quantitatively) assess the effect of the original substances and classical analeptics on the CNS and RC.

CONCLUSIONS

1. The model of thiopental narcosis allows statistically significantly compare the effectiveness of classical drugs and original substances by the signs of the awakening effect on RC; it can be recommended as a reference model for the purposeful search of analeptics.

2. It has been determined that among the substances under study Heteroside-21 and Heteroside-31 are practically not inferior in efficiency to sulfocamphocaine, and have greater advantage in dose.

3. Derivatives of sulfur- and nitrogen-containing heterocycles are promising for the search of original analeptics.

Conflict of Interests: authors have no conflict of interests to declare.

References

1. Машковский, М. Д. Лекарственные средства / М. Д. Машковский. – М., 2014. – Т. 1. – 1216 с.
2. Дроговоз, С. М. Фармакология в помощь студенту, провизору и врачу : учебник–справочник / С. М. Дроговоз, С. Ю. Штрыголь, Е. Г. Шекина. – Х. : Титул, 2013. – 900 с.
3. Сульфокамфокаин–Дарница / Компендиум. Лекарственные препараты. – Режим доступа : <https://compendium.com.ua/info/13424/sulfokamfokain-darnitsa/>
4. Тиопентал / Компендиум. Лекарственные препараты. – Режим доступа : <https://compendium.com.ua/info/3637/tiopental/>
5. Guidelines for anesthesia and analgesia in laboratory animals / Suny upstate medical university department of laboratory animal resources. – Available at : http://www.upstate.edu/dlar/pdf/anesthesia_analgesia_guidelines.pdf
6. Lethal Injection for Execution : Chemical Asphyxiation? / T. A. Zimmers, J. Sheldon, D. A. Lubarsky et al. // *PLoS Med.* – 2007. – Vol. 4, Issue 4. – e156 p. doi: 10.1371/journal.pmed.0040156
7. Етика лікаря та права людини : положення про використання тварин у біомедичних дослідках // *Експеримент. та клін. фізіол. і біохімія.* – 2003. – № 2 (22). – С. 108–109.
8. Deacon, R. M. Housing, husbandry and handling of rodents for behavioral experiments / R. M. Deacon // *Nature Protocols.* – 2006. – Vol. 1, Issue 2. – P. 936–946. doi: 10.1038/nprot.2006.120
9. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / А. В. Миронов, Н. Д. Бунятян, А. Н. Васильева и др. – М. : Гриф и К, 2012. – 944 с.
10. Хабриев, Р. У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под общ. ред. чл.-кор. РАМН, проф. Р. У. Хабриева. – 2-изд., перераб. и доп. – М. : Медицина, 2005. – 832 с.
11. Prolongation of barbiturate-induced sleeping time in mice by dimethylformamide (DMF) and other non-polar solvents : absence of an effect on hepatic barbiturate-metabolising enzymes / D. F. Weetman, C. Crossfield // *Methods Find Exp. Clin. Pharmacol.* – 1982. – Vol. 4, Issue 2. – P. 99–103.
12. Спосіб відбору субстанцій для цілеспрямованого пошуку оригінальних біологічно активних сполук з аналептичною активністю на моделі кетамінового наркозу. Пат. UA 121609 на корисну модель, МПК G 09 B 23/00 (2017.01) / Кабачна І. В., Дроговоз С. М., Кабачний В. І. – № u 2017 06212; заявл.: 27.06.2017; опубл.: 11.12.2017. – Бюл. № 23. – 13 с.
13. Спосіб відбору субстанцій для цілеспрямованого пошуку оригінальних біологічно активних сполук з аналептичною активністю на моделі алкогольного наркозу. Пат. UA 122200 на корисну модель, МПК 2017.01, G 01 N 33/15 (2006/01), A 61 D 7/00, A 61 B 5/11 (2006.01), A 61 B 5/113 (2006.01) / Кабачна І. В., Дроговоз С. М., Кабачний В. І. – № u 2017 07292; заявл.: 11.07.2017; опубл.: 26.12.2017. – Бюл. № 24. – 13 с.
14. Прозоровский, В. Б. Основные методы статистической обработки результатов фармакологических экспериментов / В. Б. Прозоровский // *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ.* – М. : Ремедиум, 2005. – С. 763–827.

References

1. Mashkovsii, M. D. (2014). *Lekarstvennye sredstva*. Moscow, 1, 1216.
2. Drohovo, S. M., Shtrygol, S. Yu., Shchekina, E. G. (2013). *Farmakologiya v pomoshch studentu, provizoru i vrachu*. Kharkov: Titul, 900.
3. *Kompendium. Lekarstvennye preparaty*. Available at: <https://compendium.com.ua/info/13424/sulfokamfokain-darnitsa/>
4. *Kompendium. Lekarstvennye preparaty*. Available at: <https://compendium.com.ua/info/3637/tiopental/>
5. Guidelines for anesthesia and analgesia in laboratory animals. Suny upstate medical university department of laboratory animal resources. Available at: http://www.upstate.edu/dlar/pdf/anesthesia_analgesia_guidelines.pdf
6. Zimmers, T. A., Sheldon, J., Lubarsky, D. A., López–Muñoz, F., Waterman, L., Weisman, R., Koniaris, L. G. (2007). Lethal Injection for Execution: Chemical Asphyxiation? *PLoS Medicine*, 4 (4), e156. doi: 10.1371/journal.pmed.0040156
7. Etyka likaria ta prava liudyny (2003). *Eksperymentalna ta klinichna fiziologiya i biokhimiia*, 2 (22), 108–109.
8. Deacon, R. M. J. (2006). Housing, husbandry and handling of rodents for behavioral experiments. *Nature Protocols*, 1 (2), 936–946. doi: 10.1038/nprot.2006.120
9. Mironov, A. V., Buniatian, N. D., Vasileva, A. N. et al. (2012). *Rukovodstvo po provedeniiu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv*. Moscow: Grif i K, 944.
10. Gabriev, R. U. (2005) *Rukovodstvo po ekseperimentalnomu (doklinicheskomu) izucheniiu novykh farmakologicheskikh veshchestv, 2-izd.* Moscow: Meditsina, 832.
11. Weetman, D. F., Crossfield, C. (1982) Prolongation of barbiturate-induced sleeping time in mice by dimethylformamide (DMF) and other non-polar solvents: absence of an effect on hepatic barbiturate-metabolising enzymes. *Methods Find Exp-ClinPharmacol*, 4 (2), 99–103.
12. Kabachna, I. V., Drohovo, S. M., Kabachnyi, V. I. (2017). Sposib vidboru substantsii dlia tsilespriamovanoho poshuku oryhnalnykh biolohichno aktyvnykh spolyk z analeptychnoiu aktyvnistiю na modeli ketaminovogo наркозу. *Patent UA 121609 na korysnu model MПКG09B 23/00 (2017.01)*. № u 2017 06266; declared 27.06.2017; published 11.12.2017, № 23, 13.
13. Kabachna, I. V., Drohovo, S. M., Kabachnyi, V. I. (2017). Sposib vidboru substantsii dlia tsilespriamovanoho poshuku oryhnalnykh biolohichno aktyvnykh spolyk z analeptychnoiu aktyvnistiю na modeli alkoholnogo наркозу. *Patent UA 122200 na korysnu model, МПК 2017.01, G01N 33/15 (2006/01), A61D 7/00, A61B 5/11 (2006.01), A61B 5/113 (2006.01)*. № u 2017 07292, declared 11.07.2017; published on. 26.12.2017, № 24, 13.
14. Prozorovskii, V. B. (2005). *Rukovodstvo po ekseperimentalnomu (doklinicheskomu) izucheniiu novykh farmakologicheskikh veshchestv*. Moscow: Remedium, 763–827.

Information about authors / Відомості про авторів / Інформація об авторах

Kabachna I. V., postgraduate student of the Department of Pharmacology, National University of Pharmacy
(<https://orcid.org/0000-0002-5668-4216>)

Кабачна І. В., аспірант кафедри фармакології, Національний фармацевтичний університет
(<https://orcid.org/0000-0002-5668-4216>)

Кабачная И. В., аспирант кафедры фармакологии, Национальный фармацевтический университет
(<https://orcid.org/0000-0002-5668-4216>)

Drogovos S. M., Doctor of Medicine (Dr. habil.), professor of the Pharmacology Department, National University of Pharmacy
(<https://orcid.org/0000-0002-9997-2197>)

Дроговоз С. М., доктор медичних наук, професор кафедри фармакології, Національний фармацевтичний університет
(<https://orcid.org/0000-0002-9997-2197>)

Дроговоз С. М., доктор медицинских наук, профессор кафедры фармакологии, Национальный фармацевтический университет
(<https://orcid.org/0000-0002-9997-2197>)

Kabachnyu V. I., Doctor of Pharmacy (Dr. habil.), professor, head of the Department of Physical and Colloid Chemistry, National University of Pharmacy (<https://orcid.org/0000-0001-8620-2225>)

Кабачный В. И., доктор фармацевтичних наук, професор, завідувач кафедри фізичної і колоїдної хімії, Національний фармацевтичний університет (<https://orcid.org/0000-0001-8620-2225>)

Кабачный В. И., доктор фармацевтических наук, профессор, заведующий кафедрой физической и коллоидной химии, Национальный фармацевтический университет (<https://orcid.org/0000-0001-8620-2225>)

Serdiukova Yu. Yu., Candidate of Pharmacy (Ph.D.), teaching assistant of the Department of Physical and Colloid Chemistry, National University of Pharmacy (<https://orcid.org/0000-0002-4755-3660>)

Сердюкова Ю. Ю., кандидат фармацевтичних наук, асистент кафедри фізичної і колоїдної хімії, Національний фармацевтичний університет (<https://orcid.org/0000-0002-4755-3660>)

Сердюкова Ю. Ю., кандидат фармацевтических наук, ассистент кафедры физической и коллоидной химии, Национальный фармацевтический университет (<https://orcid.org/0000-0002-4755-3660>)

Mailing address: 4, Valentynivska str., Kharkiv, 61168, Kharkiv, Ukraine, Department of Physical and Colloid Chemistry, National University of Pharmacy. Tel. (0572) 67-91-91. E-mail: vikpharm@gmail.com

Адреса для листування: 61168, м. Харків, вул. Валентинівська, 4, кафедра фізичної та колоїдної хімії НФаУ. Тел. (0572) 67-91-91. E-mail: vikpharm@gmail.com

Адрес для переписки: 61168, г. Харьков, ул. Валентиновская, 4, кафедра физической и коллоидной химии НФаУ. Тел. (0572) 67-91-91. E-mail: vikpharm@gmail.com

Надійшла до редакції 22.03.2018 р.