

YANGI SINTEZLANGAN 5-(P-ASETILAMINOFENIL)-1,3,4-OKSADIAZOL-2-TION KALIYLI TUZI HOSILASINING ANKSIOLITIK VA NEYROFARMAKOLOGIK FAOLLIGI

Sultanov S.A.^{1,2}, Sanoyev Z.I.^{1,2}, Sirov V.N.¹, Ismailova D.S.¹, Elmuradov B.J.¹
O'zbekiston Respublikasi Fanlar akademiyasi O'simlik moddalari kimyosi instituti
Toshkent davlat tibbiyot universiteti

Annotatsiya

5-(p-asetilaminofenil)-1,3,4-oksadiazol-2-tionning kaliyli tuzi moddasining anksiolitik va neyrofarmakologik faolligini laboratoriya tajriba hayvonlarida eksperimental baholandi. Tadqiqotda moddaning o'tkir zaharligi, anksiolitik faolligini baholash uchun "ochiq maydon" testi, ko'tarilgan xojsimon labirint usuli qo'llanildi. Undan tashqari markaziy nerv tizimiga ta'sirini o'rganish maqsadida galoperidolli katalepsiya va pentilentetrazolli testlar qo'llanildi. Moddaning "ochiq maydon" testida anksiolitik samarali terapevtik dozasi "U" shaklda o'zgarish namoyon qildi, yani, kichik dozada past ta'sir, o'rta dozalarda 1.0-5.0 mg/kg dozalarida yuqori samara hamda katta dozalarida esa ta'sir samarasi pasayishi kuzatildi. Galoperidolli katalepsiya esa ta'sir samarasi kuzatilmadi, biroq pentilentetrazolli usulda esa uning faolligi nazoratga nisbatan 1.0 va 5.0 mg/kg dozalarida juda yuqori effektiv samara berdi. Diazepamga nisbatan solishtirganda kuchsiz bo'ldi.

Kalit so'zlar: 5-(p-asetilaminofenil)-1,3,4-oksadiazol-2-tionning kaliyli tuzi, galoperidol, "ochiq maydon", ko'tarilgan xojsimon labirint, pentilentetrazol.

ANXIOLYTIC AND NEUROPHARMACOLOGICAL ACTIVITY OF THE NOVEL 1,3,4-OXADIAZOLE DERIVATIVE POTASSIUM SALT 5-(P ACETYLAMINOPHENYL)-1,3,4- OXADIAZOLE-2-THION

Sultanov S.A.^{1,2}, Sanoyev Z.I.^{1,2}, Sirov V.N.¹, Ismailova D.S.¹, Elmuradov B.J.¹
Institute of Chemistry of Plant Substances of the Academy of Sciences of the Republic of
Uzbekistan
Tashkent State Medical University

Abstract

The anxiolytic and neuropharmacological activity of the substance 5-(p-acetylaminophenyl)-1,3,4-oxadiazole-2-thione Potassium salt was experimentally evaluated in laboratory animals. The study used the "open field" test and the elevated plus maze method to assess the acute toxicity and anxiolytic activity of the substance. In addition, the haloperidol catalepsy and pentylenetetrazole tests were used to study the effect on the central nervous system. In the "open field" test, the effective therapeutic dose of the substance showed a "U"-shaped change, thus, a low effect was observed at low doses, a high effect at medium doses of 1.0-5.0 mg/kg, and a decrease in the effect at high doses. In haloperidol-induced catalepsy, no effect was observed, but in the pentylenetetrazole method, its activity was significantly more effective than the control at doses of 1.0 and 5.0 mg/kg. It was weaker than diazepam.

Keywords: Potassium salt 5-(p-acetylaminophenyl)-1,3,4-oxadiazole-2-thione, haloperidol, EPM, Open field test, pentylenetetrazole.

АНКСИОЛИТИЧЕСКАЯ И НЕЙРОФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ НОВОГО ПРОИЗВОДНОГО 1,3,4-ОКСАДИАЗОЛА — КАЛИЕВОЙ СОЛИ 5-(Р-АЦЕТИЛАМИНОФЕНИЛ)-1,3,4-ОКСАДИАЗОЛ-2-ТИОНА

Султанов С.А.^{1,2}, Саноев З.И.^{1,2}, Сиров В.Н.¹, Исмаилова Д.С.¹, Элмурадов Б.Ж.¹

Институт химии растительных веществ Академии наук Республики Узбекистан
Ташкентский государственный медицинский университет

Аннотация

Анксиолитическая и нейрофармакологическая активность вещества 5-(р-ацетиламинофенил)-1,3,4-оксадиазол-2-тион калиевой соли была экспериментально оценена на лабораторных животных. В исследовании использовались тест «открытое поле» и метод «приподнятого крестообразного лабиринта» для оценки острой токсичности и анксиолитической активности вещества. Кроме того, для изучения воздействия на центральную нервную систему использовались тесты на катаlepsию, вызванную галоперидолом, и пентилентетразол. В тесте «открытое поле» эффективная терапевтическая доза вещества показала U-образное изменение, т.е. низкий эффект наблюдался при низких дозах, высокий эффект — при средних дозах 1,0-5,0 мг/кг, а снижение эффекта — при высоких дозах. При катаlepsии, вызванной галоперидолом, эффекта не наблюдалось, но при использовании пентилентетразола его активность была значительно выше, чем у контроля, при дозах 1,0 и 5,0 мг/кг. Она была слабее, чем у диазепам.

Ключевые слова: калиевая соль 5-(р-ацетиламинофенил)-1,3,4-оксадиазол-2-тиона, галоперидол, «открытое поле», приподнятый крестообразный лабиринт, пентилентетразол.

Dolzarbligi. Hozirgi kunda dunyoda xavotir, tashvish va his-hayajon buzilishlari bilan bog'liq kasalliklar yil sayin oshib bormoqda. Bu bemorlarning hayot sifatiga salbiy ta'sir ko'rsatibgina qolmay nogironlik va boshqa kasalliklarni ham kelib chiqaruvchi sabablardan biri hisoblanadi. Jahon Sog'liqni Saqlash tashkilotining statistika ma'lumotlari shuni ko'rsatmoqdaki, dunyoda har uch kishidan biri turli ko'rinishdagi nevrologik kasallikni boshidan kechiradi, hamda, har 100 odamdan 6 tasi xavotir, tashvish va his-hayajon buzilishlari bilan bog'liq kasallanishlarga chalinadi. Xavotir, tashvish va his-hayajon buzilishlari orasida eng keng tarqalganlari umumiyashgan xavotir buzilishi – olti oy yoki undan ko'proq vaqt davomida kundalik muommolar, oila yoki moliyaviy muommolar haqida haddan tashqari tashvishlanish; panik buzilish – to'satdan, kuchli vahima hurujlari bu esa ko'krak qafasidagi og'riq yoki yurak aritmiyasi kabi alomatlarga olib keladi; ijtimoiy xavotir buzilishi – ijtimoiy vaziyatlarda yoki uyalishdan kuchli qo'rqish natijasi; fobiyalar - muayyan narsalar yoki vaziyatlardan masalan, uchish, o'rgimchaklar kuchli, asossiz qo'rquv kabi buzilishlar eng keng tarqalgan nevrologik buzilish kasalliklaridir [13, 15].

Hozirda kunda anksiolitik dori vositasi sifatida benzodiazepinlar guruhi, anti-depressantlar, ba'zan markaziy H_1 blokatorlari, markaziy M-xolinolitiklar va afobazol keng qo'llanilib kelinmoqda [6]. Benzodiazepinlarning keltirib chiqaruvchi nojo'ya ta'sirlari sababli hozirgi kunda anksiolitik sifatida deyarli ishlatilmaydi. Masalan, markaziy miorelaksant, kuchli sedativ, ong chalkashishi, qaramlik, tolerantlik, xotira pasayishi kabi ta'sirlari mavjud [5]. Antidepressantlar esa samarasi uzoq vaqt talab qiladi, tana vazni ortishi, uyquchanlik, jinsiy disfunktsiya, og'iz qurishi, qabziyat va yurak ritmi buzilishlari kabi nojo'ya ta'sirlar keltirib chiqaradi [7]. Shu masalalarning muommosini yechish maqsadida yangi nojo'ya ta'sirlari kam anksiolitik dori vositasini topish uchun eksperimental tajribalar olib borildi. Aynan hozirda ko'pchilik olimlar tomonidan qiziqish uyg'otayotgan turli farmakologik faolliklarga ega deya qaralayotgan 1,3,4-oksadiazol hosilalarida laboratoriya oq sichqon va kalamushlarida tajribalar o'tkazildi [12]. Farmasevtik kimyoda 1,3,4-oksadiazol

“priviladge scaffold” bo’lib bu borada ko’plab ilmiy izlanishlar olib borilmoqda [1, 8, 10-12].

Tadqiqot maqsadi. Ushbu tadqiqotda yangi sintezlangan 1,3,4-oksadiazol hosilasi bo’lgan 5-(*p*-asetilaminofenil)-1,3,4-oksadiazol-2-tionning kaliyli tuzi shartli ravishda D-363 birikmaning o’tkir zahariligi, anksiolitik ta’siri va markaziy nerv tizimiga C.Hallning “ochiq maydon” testi, ko’tarilgan xojsimon labirint, galoperidolli katalepsiya hamda bir martalik qabul qilishdan keyin antiemotsional faollik ta’sirini baholash orqali moddaning faolligini baholashdan iborat [9, 14].

Tadqiqot materiallari va usullari. Eksperimental tadqiqotlar og’irligi 18-24g bo’lgan oq naslsiz erkak sichqon va 180-200 g. kalamushlarda o’tkazildi. Hayvonlar standart vivariy sharoitda karantinda saqlandi. Eksperimental xona harorati 22-24°C da olib borildi. Tadqiqot obyekti D-363 moddasi suvda yaxshi erimaganligi sababli, uni eritishda TWIN-80 eritmasi ishlatildi. Solishtirma preparat sifatida diazepam olindi. Moddaning anksiolitik va boshqa neyrofarmakologik ta’sirlarini standart usullar “ochiq mayon”, ko’tarilgan xochsimon labirint, galoperidolli katalepsiya, pentilentetrazolli test va fenaminli test usullari orqali o’rganilib baholandi [4]. Ma’lumotlar o’rtacha $\pm$ SEM sifatida taqdim etilgan, statistik ahamiyatlilik Studentning t-testi mezonida aniqlandi, $P < 0,05$ esa ahamiyatli deb hisoblandi [3].

Olingan natijalar. D-363 birikmasining o’tkir zahariligi. Tekshirilgan birikmaning o’rtacha o’lim dozasi LD_{50} oq sichqonlarga o’g’iz orqali yuborilgandan so’ng olingan natijalar asosida Kerber formulasi usulida amalga oshirildi. Tajriba davomida 1000 mg/kg dan 3200 mg/kg gacha yuborildi. Tajriba davomida dastlabki 3-4 soat va 14 kungacha vaqt oralig’ida kuzatuv olib borildi. 2000 mg/kg dozadan boshlab, tremor, tutqanoq va nafas yetishmovchiligi belgilaridan so’ng o’lim kuzatildi. Tajriba natijalari bo’yicha birikma og’iz orqali yuborilganda o’rtacha o’lim dozasi LD_{50} 2285 mg/kg ni tashkil etdi. Stefanov [2] ma’lumotlariga ko’ra, IV-sinf kam zaharli birikmalar qatoriga kirishi aniqlandi.

D-363 birikmaning “ochiq maydon” testida harakat va qidiruv faolligiga ta’sirini baholash. Tadqiqot natijasi shuni ko’rsatdiki, harakat faolligi nazoratga nisbatan 1.0 va 30.0 mg dozada yuqori, qolgan dozalarda esa nazorat guruhidan past ekanligi, qidiruv faolligi esa kichik dozalarda 0.1 va 0.5 mg/kgda yuqori faollik, defekatsiya sonining kamayishi 0.1 mg/kg dozadan tashqari barcha dozalarda sezilarli pasaytirgani qayd etildi. Olingan natijalar 1-jadvalda keltirilgan.

Jadval 1

D-363 moddani “ochiq maydon” testida harakat va qidiruv faolligiga ta’siri ($M \pm m$, $n=10$).

Guruhlar	Doza mg/kg da	Harakat faolligi	Qidiruv faolligi	Defekatsiya soni	Samara % (Nazoratga nisbatan)		
Nazorat guruhi	dis.suv	7.5 $\pm$ 0.58	4.9 $\pm$ 0.41	7.4 $\pm$ 0.31	harakat faolligi	qidiruv faolligi	defekatsiya
D-363	0.1	6.1 $\pm$ 0.46*	6.2 $\pm$ 0.51*	7.7 $\pm$ 0.4*	-18.67	26.53	4.05
	0.5	5.3 $\pm$ 0.4*	6.3 $\pm$ 0.37*	6.0 $\pm$ 0.49*	-29.33	28.57	-18.92
	1.0	7.7 $\pm$ 0.42*	5.2 $\pm$ 0.36*	4.3 $\pm$ 0.33*	2.67	6.12	-41.89
	5.0	6.1 $\pm$ 0.48*	5.4 $\pm$ 0.5*	5.2 $\pm$ 0.57*	-18.67	10.2	-29.73
	10.0	6.6 $\pm$ 0.56*	5.7 $\pm$ 0.52*	5.5 $\pm$ 0.31*	-12.0	16.33	-25.67
	30.0	7.5 $\pm$ 0.45*	4.2 $\pm$ 0.39*	6.4 $\pm$ 0.43*	0	-14.28	-13.51
	60.0	6.3 $\pm$ 0.56*	4.9 $\pm$ 0.46*	6.3 $\pm$ 0.37*	-16.0	0	-14.86

Izoh.* $P \leq 0,05$ nazorat guruhiga nisbatan.

Natijalar shuni ko’rsatdiki, D-363 moddasi “ochiq maydon” usulida oq sichqonlarda harakat va qidiruv faoliyatiga doza bilan bog’liq turlicha ta’sir ko’rsatdi. O’rta dozalarda qidiruv faoliyatining ortishi va defekatsiya sonining kamayishi moddaning emotsional zo’riqishni

kamaytiruvchi ta'sirini ko'rsatdi. Yuqori dozalarda lokomotor va qidiruv faoliyatining pasayishi moddaning tormozlovchi yo'nalishdagi ta'siri mavjudligini bildiradi.

D-363 birikmasini ko'tarilgan xojsimon labirint testida baholash. Ko'tarilgan xojsimon yo'lak usuli bo'yicha olingan natijalar D-363 moddasining hayvonlarning emotsional holati va xulq-atvoriga sezilarli ta'sir ko'rsatishini ko'rsatdi. Yorug' va qorong'i kamerada bo'lish vaqtining o'zgarishi hamda K ko'rsatkichining oshishi moddaning tashvishga qarshi faolligini baholashga imkon berdi. Olingan natijalar 2-jadvalda keltirildi.

Jadval 2

D-363 birikmasini ko'tarilgan xojsimon labirint testida baholash ($M \pm m$, $n=10$).

Guruhlar va moddalar	Doza, mg/kg	Yorug'	Qorong'u	Markazda turish	O'tishlar soni	K indeks
Nazorat guruhi		$35.0 \pm 5,83$	$145.0 \pm 5,83$	$9.5 \pm 1,17$	$1.5 \pm 0,45$	0.24
D-363	0.1	$61.6 \pm 1.93^*$	$118.4 \pm 1.93^*$	$6.6 \pm 0.75^*$	$1.4 \pm 0.22^*$	0.52
	0.5	$87.7 \pm 2.04^*$	$92.3 \pm 2.04^*$	$6.5 \pm 0.82^*$	$1.8 \pm 0.20^*$	0.95
	1.0	$98.2 \pm 3.93^*$	$81.8 \pm 3.93^*$	$7.0 \pm 1.53^*$	$2.2 \pm 0.29^*$	1.20
	5.0	$108.0 \pm 3.35^*$	$72.0 \pm 3.35^*$	$7.5 \pm 0.83^*$	$2.7 \pm 0.42^*$	1.50
	10.0	$101.8 \pm 2.95^*$	$78.2 \pm 2.95^*$	$22.2 \pm 3.8^*$	$2.2 \pm 0.36^*$	1.30
	30.0	$98.2 \pm 3.76^*$	$81.8 \pm 3.76^*$	$18.5 \pm 2.89^*$	$1.9 \pm 0.35^*$	1.20
	60.0	$74.5 \pm 4.05^*$	$105.5 \pm 4.05^*$	$16.8 \pm 1.92^*$	$1.5 \pm 0.27^*$	0.71
Seduxsen (Diazepam)	0.5	$136.6 \pm 2.96^*$	$163.4 \pm 2.96^*$	$10.0 \pm 0.39^*$	$2.2 \pm 0.29^*$	0.836
	1.0	$185.5 \pm 7.7^*$	$114.5 \pm 7.7^*$	$15.5 \pm 1.57^*$	$1.4 \pm 0.16^*$	1.62

Izoh.* $P \leq 0,05$ nazorat guruhiga nisbatan

Olingan ma'lumotlar shuni tasdiqlaydiki, D-363 moddasi KXL usulida oq sichqonlarda anksiolitik faollikni doza bilan bog'liq ravishda oshirdi. Eng yuqori samaradorlik 1,0–5,0 mg/kg dozalarda kuzatilib, 5,0 mg/kg dozada K ko'rsatkichi nazoratga nisbatan olti baravarga yaqin oshdi. Yuqori dozalarda ta'sirning pasayishi moddaning ikki bosqichli doza-javob xususiyatini ko'rsatdi.

D-363 birikmasining galoperidolli katalepsiya ta'siri. Birikmaning turli dozalarda qo'llanishi ushbu holatga turlicha darajada ta'sir ko'rsatib, dozaga bog'liq antikataleptik faoliyatning namoyon bo'lishiga olib keldi. Olingan natijalar 3-jadvalda keltirilgan.

Jadval 3

D-363 ning galoperidolli katalepsiya qarshi ta'siri ($M \pm m$, $n=10$).

O'rganiluvchi modda	Doza, mg/kg	60 daqiqa	120 daqiqa	180 daqiqa	240 daqiqa	300 daqiqa
Nazorat guruhi (galoperidol, t/o)	0.5	108.5 ± 3.08	118.5 ± 4.66	129.5 ± 3.98	118.0 ± 2.6	109.0 ± 2.45
D-363	0.1	$109.7 \pm 3.88^*$	$113.8 \pm 3.33^*$	$119.2 \pm 3.21^*$	$108.6 \pm 3.42^*$	$102.4 \pm 3.61^*$
	0.5	$115.0 \pm 2.69^*$	$113.2 \pm 3.6^*$	$111.2 \pm 4.56^*$	$103.0 \pm 3.35^*$	$97.1 \pm 2.13^*$
	1.0	$92.2 \pm 3.85^*$	$96.9 \pm 3.09^*$	$115.1 \pm 4.13^*$	$108.1 \pm 2.58^*$	$100.3 \pm 3.34^*$
	5.0	$103.2 \pm 4.47^*$	$109.7 \pm 1.76^*$	$110.5 \pm 3.29^*$	$108.5 \pm 2.69^*$	$100.5 \pm 1.57^*$
	10.0	$105.8 \pm 3.74^*$	$115.5 \pm 4.04^*$	$116.5 \pm 3.25^*$	$102.5 \pm 2.61^*$	$100.4 \pm 3.37^*$

Izoh.* $P \leq 0,05$ nazorat guruhiga nisbatan

Tahlillar shuni ko'rsatdiki, D-363 moddasi galoperidol yordamida chaqirilgan katalepsiya qarshi cheklangan darajada ta'sir ko'rsatdi. Eng yuqori samaradorlik 1.0 mg/kg dozada kuzatilib, katalepsiya ko'rsatkichlari nazoratga nisbatan o'rtacha 15–20 % ga kamaydi. Yuqori dozalarda

ta'sirning kuchaymasligi moddaning antikataleptik faolligi nisbatan past ekanligini ko'rsatadi.

D-363 birikmasini bir martalik kiritilganda his-hayajonga qarshi faolligini baholash. Tajriba hayvonlariga tajribadan 1 soat avval modda per-os yuborildi, va keyin pentilantetrazol teri ostiga yuborildi. Tajriba davomida natijalar qayd etilib borildi. Olingan natijalar 4-jadvalda keltirilgan.

Jadval 4

D-363 birikmasini bir marta kiritilganda his-hayajonga qarshi faolligini baholash ($M \pm m$, $n=10$).

Tadqiqot guruhlari	Doza mg/kg	Yorug'	Qorong'u	Markazda turish vaqti	O'tishlar soni	$K = \text{Yorug}'/q \text{orong}'u$
Nazorat guruhi (pentilantetrazol, t/o)	20.0	28.0 ± 2.98	92.0 ± 2.98	4.4 ± 0.34	0.7 ± 0.21	0.30
D-363	0.1	$55.9 \pm 8.98^*$	$64.1 \pm 8.98^*$	$9.8 \pm 1.06^*$	$1.8 \pm 0.49^*$	0.87
	0.5	$67.6 \pm 4.22^*$	$52.4 \pm 4.22^*$	$8.8 \pm 1.04^*$	$1.8 \pm 0.25^*$	1.29
	1.0	$73.9 \pm 2.70^*$	$46.1 \pm 2.70^*$	$9.7 \pm 0.86^*$	$1.5 \pm 0.27^*$	1.60
	5.0	$77.2 \pm 1.74^*$	$42.8 \pm 1.74^*$	$12.9 \pm 0.80^*$	$2.2 \pm 0.29^*$	1.80
	10.0	$65.4 \pm 5.64^*$	$54.6 \pm 5.64^*$	$10.5 \pm 2.43^*$	$0.8 \pm 0.20^*$	1.20
	30.0	$55.2 \pm 3.74^*$	$64.8 \pm 3.74^*$	$6.0 \pm 0.63^*$	$1.1 \pm 0.31^*$	0.85
	60.0	$49.4 \pm 6.34^*$	$70.6 \pm 6.34^*$	$8.3 \pm 0.82^*$	$0.6 \pm 0.16^*$	0.70

Izoh: * $P \leq 0.05$ nazorat guruhiga nisbatan

Natijalar D-363 moddasi bir martalik qo'llanganda kliofof modeli sharoitida his-hayajonga qarshi aniq ta'sir ko'rsatdi. Eng yuqori samaradorlik 1.0–5.0 mg/kg dozalarda kuzatilib, 5.0 mg/kg dozada K ko'rsatkichi nazoratga nisbatan olti baravar oshdi. Yuqori dozalarda ta'sirning pasayishi moddaning ikki bosqichli doza-javob xususiyatiga ega ekanligini ko'rsatdi.

Xulosa. Yangi sintezlangan 1,3,4-oksadiazol hosilasi D-363 birikmasi eksperimental hayvonlarda markaziy asab tizimiga sezilarli ta'sir ko'rsatdi. Birikma kam zaharli, lokomotor, qidiruv, hissiy va xulq-atvor parametrlarida sezilarli dozaga bog'liq o'zgarishlar keltirib chiqardi. "Ochiq maydon" testida birikma harakat va qidiruv, ko'tarilga xochsimon labirint testida esa harkarat oshishi va defekatsiya soni kamayishi namoyon qildi hamda bu ko'rsatkichlar bilan biz aytishimiz mumkin anksiolitik faolligi bor modda. Bundan tashqari galoperidolli testda katalepsiyan qisman kamaytirdi hamda pentilantetrazolli usulda antiemotsional faollik namoyon etdi, bu dofaminergik va hissiyot, qo'rquv bilan bog'liq buzilishlarni tartibga soluvchi ta'sir namoyon etdi. Ushbu birikma shuningdek, fenaminli testda ham yuqori qo'zg'aluvchanlikni nazoratga nisbatan yuqori faollikda ta'sir ko'rsatdi.

Umuman olganda, olingan natijalar shuni ko'rsatdiki, D-363 modda anksiolitik va neyrotrop xususiyatga ega past toksikli birikma deb hisoblash mumkin va tadqiqotlarni izchil davom ettirish mumkin bo'ladi.

Foydalanilgan adabiyotlar:

1. Султонов, Сардор Аллаёр Угли, Зафар Исомиддинович Саноев. "Оценка нейротропной активности синтетических гетероциклических соединений (обзор литературы)." Re-health journal 4 (24) (2024): 33-38.
2. Стефанов А. В. Доклинические исследования лекарственных средств. Методические рекомендации. Под редакцией члена-корреспондента АМН Украины Киев. - 2002. - С. – 567
3. Стрелков Р.Б. Статистические таблицы для ускоренной количественной оценки фармакологического эффекта. Фармакология и токсикология 1986. №4 с.100-104.

4. Хабриев Р.У.(Ред.). Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. Москва. 2005, с.832.
5. Bounds, C. G., P. Patel, and V. L. Nelson. "Benzodiazepines.[Updated 2024 Jan 30]." StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing (2025): 875-882.
6. Garakani, Amir, et al. "Pharmacotherapy of anxiety disorders: current and emerging treatment options." *Frontiers in psychiatry* 11 (2020): 595584.
7. Henssler, Jonathan, et al. "Incidence of antidepressant discontinuation symptoms: a systematic review and meta-analysis." *The Lancet Psychiatry* 11.7 (2024): 526-535.
8. Isomiddinovich, Sanoev Zafar. "Rashidov Sokhib Zamon ugli, Raximboev Sukhrob Davlatyor ugli, Abdinazarov Ibrokhim Tuychievich, Khamroev Tolmas Tolibovich, Ismailova Dilnoza Safaraliyeva, & Elmuradov 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.
9. Rashidov, S. Z., et al. "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 (2022): 1-5.
10. Sanoev Zafar, Sultanov Sardor et al. Relevance and prospects of searching for drugs with anxiolytic activity based on synthetic active substances containing 1,3,4-oxadiazole ring. *Универсальная индексная библиотека Евразийского журнала медицинских и естественных наук* 5.10 (2025): 130-138.
11. Sultanov, S. A., Z. I. Sanoyev, and V. N. Sirov. Geterotsiklik birikmalarning kelajakdagi ko'zda tutilayotgan o'rni yangi materiallar va farmatsevtika sohalaridagi istiqbollari. *Advanced methods of ensuring the quality of education: problems and solutions* 2.12 (2025): 77-84.
12. Sultanov, S. A., Z. I. Sanoyev, and V. N. Sirov. Geterotsiklik halqa saqllovchi birikmalarning anksiolitik faolligi. *Latin American journal of education* 5.7 (2025): 470-478.
13. Sultanov S. A., Sanoyev Z. I., Sirov V. N., Ismailova D. S., Elmuradov B. J., Pharmacological and Toxicological Evaluation of 5-(p-Aminophenyl)-1,3,4-oxadiazole-2-thione Potassium Salt: Acute Toxicity and Anxiolytic Activity in Experimental Models, *American Journal of Medicine and Medical Sciences*, Vol. 16 No. 5, 2026, pp. 2287-2292. doi: 10.5923/j.ajmms.20261605.14.
14. Tabatabai, Sayyed Abbas, et al. "Evaluation of anxiolytic, sedative-hypnotic and amnesic effects of novel 2-phenoxy phenyl-1, 3, 4-oxadiazole derivatives using experimental models." *Iranian Journal of Pharmaceutical Research: IJPR* 14.Suppl (2015): 51.
15. Thibaut, Florence. "Anxiety disorders: a review of current literature." *Dialogues in clinical neuroscience* 19.2 (2017): 87-88.