

## ABSTRACT&amp;REFERENCES

DOI: 10.15587/2519-4852.2022.253507

**THE RESULTS OF A COMPARATIVE ANALYSIS OF THE POPULATION OF THE POPULATION OF UKRAINE AND COUNTRIES OF THE EUROPEAN REGION FOR HIV AS A RATIONALE FOR IMPROVING THE PHARMACEUTICAL PROVISION OF PATIENTS WITH SOCIALLY DANGEROUS PATHOLOGIES**

p. 4–13

**Valeriia Yefremova**, Assistant, Department of Drug Technology, Organization and Economics of Pharmacy, State Establishment «Luhansk State Medical University», Budivelnykiv str., 32, Rubizhne, Ukraine, 93012

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3481-6660>

**Hanna Panfilova**, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Department of Organization and Economics of Pharmacy, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

E-mail: [panf-al@ukr.net](mailto:panf-al@ukr.net)ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5297-0584>

**Alla Lebedyn**, PhD, Assistant, Department of Organization and Economics of Pharmacy, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8101-1056>

**Gennadii Iurchenko**, PhD, Associate Professor, Department of Organization and Economics of Pharmacy, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6494-7453>

**Oksana Okseniuk**, PhD, Assistant, Department of Drug Technology, Organization and Economics of Pharmacy, State Establishment «Luhansk State Medical University», Budivelnykiv str., 32, Rubizhne, Ukraine, 93012

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4151-6719>

**Vitaly Chernukha**, PhD, Associate Professor, Department of Organization and Economics of Pharmacy, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6648-1669>

**Lyubov Tereshchenko**, PhD, Associate Professor, Department of Social Pharmacy, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6066-1925>

**Inna Chebernina**, Assistant, Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy, State Establishment «Luhansk State Medical University», Budivelnykiv str., 32, Rubizhne, Ukraine, 93012

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3149-5141>

*The aim: to conduct a comparative analysis of HIV morbidity in Ukraine and in some countries of the European region over the*

*years and to determine the characteristics of the epidemiological situation on this pathology.*

**Materials and methods.** The object of the study was HIV incidence data presented on the website of the WHO European Health Portal (1990–2018) and in the Annual Report of the European Center for Disease Prevention and Control and the WHO Regional Office for Europe on HIV/AIDS Surveillance in Europe (2010–2019). Historical, analytical-comparative, systemic, graphic, logical, hypothetical-deductive, mathematical-statistical, epidemiological and other research methods were used.

**Results.** It is established that during 1990–2018 in the group of reference countries only for Ukraine and Belarus there was a significant fluctuation in the incidence rates presented in absolute data. In all countries except Romania, the number of HIV-infected in 2019 was higher than in 1990 (Ukraine, Belarus, Poland) and in 1993 (Germany). Analysis of the dynamics of the absolute number of HIV-infected persons by indicative years (1993, 1999, 2004, 2010, 2016, 2019) allows us to assert the different nature of changes in epidemiological data by group of reference countries. Only in Poland we saw a gradual increase in data for 1993–2019. In all other countries, there was a complex nature of changes in morbidity. According to the analysis of HIV incidence, presented in relative terms, it was found that they ranged in the largest range in Belarus, namely from 11.3 (2010) to 26.1 (2017). Belarus typically had the highest mean chain growth/decline rates of HIV incidence (1.09). In turn, the lowest value of these coefficients was observed in the EU as a whole (0.97). Comparison of average values of HIV incidence per 100 thousand population suggests that in Ukraine this figure was 1.85 times higher than in Belarus, 11.36 times higher than in Poland, 8.65 times higher than in Romania, 10.27 times higher than in Germany and 5.88 times more than in the EU group.

**Conclusions.** The presence of a complex and tense epidemiological situation with HIV infection in Ukraine in comparison with other countries of the reference group of countries suggests the need to implement comprehensive programs to counter the spread of this socially dangerous infection and introduce models for the rational use of limited health care resources and international funds

**Keywords:** HIV, HIV epidemiology, socially dangerous pathologies, AIDS

## References

1. Corneli, A., Meagher, K., Henderson, G., Peay, H., Rennie, S. (2018). How Biomedical HIV Prevention Trials Incorporate Behavioral and Social Sciences Research: A Typology of Approaches. *AIDS and Behavior*, 23 (8), 2146–2154. doi: <http://doi.org/10.1007/s10461-018-2358-0>
2. Ferris France, N., Macdonald, S. H.-F., Conroy, R. R., Chiroro, P., Ni Cheallaigh, D., Nyamucheta, M. et. al. (2019). “We are the change” – An innovative community-based response to address self-stigma: A pilot study focusing on people living with HIV in Zimbabwe. *PLOS ONE*, 14 (2), e0210152. doi: <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0210152>
3. Spach, D. H. (2021). Epidemiology of HIV. National HIV Curriculum. Available at: <https://www.hiv.uw.edu/go/screening-diagnosis/epidemiology/core-concept/all>
4. Gokengin, D., Oprea, C., Begovac, J., Horban, A., Zeka, A. N., Sedlacek, D. et. al. (2018). HIV care in Central and

Eastern Europe: How close are we to the target? *International Journal of Infectious Diseases*, 70, 121–130. doi: <http://doi.org/10.1016/j.ijid.2018.03.007>

5. Murray, C. J. L., Ortblad, K. F., Guinovart, C., Lim, S. S., Wolock, T. M., Roberts, D. A. et al. (2014). Global, regional, and national incidence and mortality for HIV, tuberculosis, and malaria during 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet*, 384 (9947), 1005–1070. doi: [http://doi.org/10.1016/s0140-6736\(14\)60844-8](http://doi.org/10.1016/s0140-6736(14)60844-8)

6. Peters, L., Klein, M. B. (2015). Epidemiology of hepatitis C virus in HIV-infected patients. *Current Opinion in HIV and AIDS*, 10 (5), 297–302. doi: <http://doi.org/10.1097/coh.0000000000000183>

7. Klein, M. B., Rockstroh, J. K., Wittkop, L. (2016). Effect of coinfection with hepatitis C virus on survival of individuals with HIV-1 infection. *Current Opinion in HIV and AIDS*, 11 (5), 521–526. doi: <http://doi.org/10.1097/coh.0000000000000292>

8. Tedaldi, E. M., Minniti, N. L., Fischer, T. (2015). HIV-Associated Neurocognitive Disorders: The Relationship of HIV Infection with Physical and Social Comorbidities. *BioMed Research International*, 2015, 1–13. doi: <http://doi.org/10.1155/2015/641913>

9. Cohen, R. A., Seider, T. R., Navia, B. (2015). HIV effects on age-associated neurocognitive dysfunction: premature cognitive aging or neurodegenerative disease? *Alzheimer's Research & Therapy*, 7 (1). doi: <http://doi.org/10.1186/s13195-015-0123-4>

10. Hoffmann, C., Welz, T., Sabranski, M., Kolb, M., Wolf, E., Stellbrink, H.-J., Wyen, C. (2016). Higher rates of neuropsychiatric adverse events leading to dolutegravir discontinuation in women and older patients. *HIV Medicine*, 18 (1), 56–63. doi: <http://doi.org/10.1111/hiv.12468>

11. Alonso, A., Barnes, A. E., Guest, J. L., Shah, A., Shao, I. Y., Marconi, V. (2019). HIV Infection and Incidence of Cardiovascular Diseases: An Analysis of a Large Healthcare Database. *Journal of the American Heart Association*, 8 (14). doi: <http://doi.org/10.1161/jaha.119.012241>

12. Ingle, S. M., May, M. T., Gill, M. J., Mugavero, M. J., Lewden, C. et al. (2014). Impact of Risk Factors for Specific Causes of Death in the First and Subsequent Years of Antiretroviral Therapy Among HIV-Infected Patients. *Clinical Infectious Diseases*, 59 (2), 287–297. doi: <http://doi.org/10.1093/cid/ciu261>

13. Kay, E. S., Batey, D. S., Mugavero, M. J. (2016). The HIV treatment cascade and care continuum: updates, goals, and recommendations for the future. *AIDS Research and Therapy*, 13 (1). doi: <http://doi.org/10.1186/s12981-016-0120-0>

14. Luz, P. M., Veloso, V. G., Grinsztejn, B. (2019). The HIV epidemic in Latin America: accomplishments and challenges on treatment and prevention. *Current Opinion in HIV and AIDS*, 14 (5), 366–373. doi: <http://doi.org/10.1097/coh.0000000000000564>

15. Chammartin, F., Zürcher, K., Keiser, O., Weigel, R., Chu, K., Kiragga, A. N. et al. (2018). Outcomes of Patients Lost to Follow-up in African Antiretroviral Therapy Programs: Individual Patient Data Meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases*, 67 (11), 1643–1652. doi: <http://doi.org/10.1093/cid/ciy347>

16. Hernandez, I., Reina-Ortiz, M., Johnson, A., Rosas, C., Sharma, V., Teran, S. et al. (2016). Risk Factors Associated With HIV Among Men Who Have Sex With Men (MSM) in Ecuador. *American Journal of Men's Health*, 11 (5), 1331–1341. doi: <http://doi.org/10.1177/1557988316646757>

17. Pantelic, M., Steinert, J. I., Park, J., Mellors, S., Mura, F. (2019). “Management of a spoiled identity”: systematic review of interventions to address self-stigma among people living with and affected by HIV. *BMJ Global Health*, 4 (2). doi: <http://doi.org/10.1136/bmjgh-2018-001285>

18. Gaist, P., Stirratt, M. J. (2017). The Roles of Behavioral and Social Science Research in the Fight Against HIV/AIDS: A Functional Framework. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 75 (4), 371–381. doi: <http://doi.org/10.1097/qa.0000000000001399>

19. Frank, T. D., Carter, A., Jahagirdar, D., Biehl, M. H., Douwes-Schultz, D., Larson, S. L. et al. (2019). Global, regional, and national incidence, prevalence, and mortality of HIV, 1980–2017, and forecasts to 2030, for 195 countries and territories: a systematic analysis for the Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study 2017. *The Lancet HIV*, 6 (12), e831–e859. doi: [http://doi.org/10.1016/s2352-3018\(19\)30196-1](http://doi.org/10.1016/s2352-3018(19)30196-1)

20. Saag, M. S., Benson, C. A., Gandhi, R. T., Hoy, J. F., Landovitz, R. J., Mugavero, M. J. et al. (2018). Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults. *JAMA*, 320 (4), 379–396. doi: <http://doi.org/10.1001/jama.2018.8431>

21. HIV/AIDS surveillance in Europe 2020 (2019). WHO, 126. Available at: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/hiv-surveillance-report-2020.pdf>

22. Ahmed, S., Autrey, J., Katz, I. T., Fox, M. P., Rosen, S., Onoya, D. et al. (2018). Why do people living with HIV not initiate treatment? A systematic review of qualitative evidence from low- and middle-income countries. *Social Science & Medicine*, 213, 72–84. doi: <http://doi.org/10.1016/j.socscimed.2018.05.048>

23. Pellowski, J. A., Kalichman, S. C., Matthews, K. A., Adler, N. (2013). A pandemic of the poor: Social disadvantage and the U.S. HIV epidemic. *American Psychologist*, 68 (4), 197–209. doi: <http://doi.org/10.1037/a0032694>

24. Saadat, V. M. (2016). HIV Risks, Testing, and Treatment in the Former Soviet Union: Challenges and Future Directions in Research and Methodology. *Central Asian Journal of Global Health*, 4 (2). doi: <http://doi.org/10.5195/cajgh.2015.225>

25. Amangaldiyeva, A., Davlidova, S., Baiserkin, B., Dzissyuk, N., DeHovitz, J., Ali, S. (2019). Implementation of antiretroviral therapy (ART) in former Soviet Union countries. *AIDS Research and Therapy*, 16 (1). doi: <http://doi.org/10.1186/s12981-019-0251-1>

26. Rechel, B. (2010). HIV/AIDS in the Countries of the Former Soviet Union: Societal and Attitudinal Challenges. *Central European Journal of Public Health*, 18 (2), 110–115. doi: <http://doi.org/10.21101/cejph.a3583>

27. Piot, P., Caldwell, A., Lamprey, P., Nyirenda, M., Mehra, S., Cahill, K., Aerts, A. (2016). Addressing the growing burden of non-communicable disease by leveraging lessons from infectious disease management. *Journal of Global Health*, 6 (1). doi: <http://doi.org/10.7189/jogh.06.010304>

28. Frijters, E. M., Hermans, L. E., Wensing, A. M. J., Devillé, W. L. J. M., Tempelman, H. A., De Wit, J. B. F. (2020). Risk factors for loss to follow-up from antiretroviral therapy programmes in low-income and middle-income countries. *AIDS*, 34 (9), 1261–1288. doi: <http://doi.org/10.1097/qad.0000000000002523>

29. Dybul, M., Attoye, T., Baptiste, S., Cherutich, P., Dabis, F., Deeks, S. G. et al. (2021). The case for an HIV cure and how to get there. *The Lancet HIV*, 8 (1), e51–e58. doi: [http://doi.org/10.1016/s2352-3018\(20\)30232-0](http://doi.org/10.1016/s2352-3018(20)30232-0)

30. Miners, A., Phillips, A., Kreif, N., Rodger, A., Speakman, A., Fisher, M. et al. (2014). Health-related quality-of-life of people with HIV in the era of combination antiretroviral treatment: a cross-sectional comparison with the general population. *The Lancet HIV*, 1 (1), e32–e40. doi: [http://doi.org/10.1016/s2352-3018\(14\)70018-9](http://doi.org/10.1016/s2352-3018(14)70018-9)

31. Jacobson, J. M., Flexner, C. W. (2017). Universal antiretroviral regimens: thinking beyond one-pill-once-a-day. *Current Opinion in HIV and AIDS*, 12 (4), 343–350. doi: <http://doi.org/10.1097/coh.0000000000000374>

32. Chawla, A., Wang, C., Patton, C., Murray, M., Punekar Y., de Ruitter, A., Steinhart, C. (2018). A Review of Long-Term Toxicity of Antiretroviral Treatment Regimens and Implications for an Aging Population. *Infectious Diseases and Therapy*, 7 (2), 183–195. doi: <http://doi.org/10.1007/s40121-018-0201-6>

33. Weld, E. D., Rana, M. S., Dallas, R. H., Camacho-Gonzalez, A. F., Ryscavage, P., Gaur, A. H. et al. (2019). Interest of Youth Living With HIV in Long-Acting Antiretrovirals. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 80 (2), 190–197. doi: <http://doi.org/10.1097/qai.0000000000001896>

34. Number of new HIV diagnoses. European Health Information Gateway. Available at: [https://gateway.euro.who.int/en/indicators/hfa\\_350-2191-number-of-new-hiv-diagnoses/](https://gateway.euro.who.int/en/indicators/hfa_350-2191-number-of-new-hiv-diagnoses/)

35. Fang, J.-Q. (Ed.) (2017). *Handbook of Medical Statistics*. China: Sun Yat-Sen University, 850.

36. Haas, A. D., Zaniewski, E., Anderegg, N., Ford, N., Fox, M. P. et al. (2018). Retention and mortality on antiretroviral therapy in sub-Saharan Africa: collaborative analyses of HIV treatment programmes. *Journal of the International AIDS Society*, 21 (2). doi: <http://doi.org/10.1002/jia2.25084>

37. Hamers, R. L., Rinke de Wit, T. F., Holmes, C. B. (2018). HIV drug resistance in low-income and middle-income countries. *The Lancet HIV*, 5 (10), e588–e596. doi: [http://doi.org/10.1016/s2352-3018\(18\)30173-5](http://doi.org/10.1016/s2352-3018(18)30173-5)

38. Korzh, I., Romanko, T., Volkova, A., Tereshchenko, L. (2021). The structural analysis of government expenditures on the purchase of antituberculous drugs. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 2 (30), 17–25. doi: <http://doi.org/10.15587/2519-4852.2021.230028>

39. Katz, I. T., Maughan-Brown, B. (2017). Improved life expectancy of people living with HIV: who is left behind? *The Lancet HIV*, 4 (8), e324–e326. doi: [http://doi.org/10.1016/s2352-3018\(17\)30086-3](http://doi.org/10.1016/s2352-3018(17)30086-3)

40. Marcus, J. L., Chao, C. R., Leyden, W. A., Xu, L., Quesenberry, C. P., Klein, D. B. et al. (2016). Narrowing the Gap in Life Expectancy Between HIV-Infected and HIV-Uninfected Individuals With Access to Care. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 73 (1), 39–46. doi: <http://doi.org/10.1097/qai.0000000000001014>

41. Mateo-Urdiales, A., Johnson, S., Smith, R., Nacheaga, J. B., Eshun-Wilson, I. (2019). Rapid initiation of antiretroviral therapy for people living with HIV. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 6. doi: <http://doi.org/10.1002/14651858.cd012962.pub2>

42. Kotvitska, A., Volkova, A., Korzh, I., Surikova, I. (2021). Comparative analysis of indicators that determine the

effectiveness of the implementation of socio-economic determinants of health in Europe and Ukraine. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 3 (31), 34–41. doi: <http://doi.org/10.15587/2519-4852.2021.235787>

-----  
**DOI: 10.15587/2519-4852.2022.253518**

**COMPREHENSIVE STUDY FOR THE DEVELOPMENT OF RECTAL SUPPOSITORIES WITH DIOSMIN AND HESPERIDIN**

**p. 14–21**

**Yelyzaveta Borko**, Postgraduate Student, Department of Industrial Technology of Drugs, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

**E-mail:** [elizborko@gmail.com](mailto:elizborko@gmail.com)

**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-4418-6620>

**Inna Kovalevska**, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor, Department of Industrial Technology of Drugs, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-5610-8334>

**Volodymyr Grudko**, PhD, Assistant Professor, Department of Pharmaceutical Chemistry, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-2221-7887>

**Nadiia Kononenko**, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Head of Department, Department Normal and Pathological Physiology, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-3850-6942>

**Mariia Velya**, Postgraduate Student, Department of Industrial Technology of Drugs, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-9191-3678>

**The aim.** To conduct a comprehensive study of biphasic-type suppositories that contain diosmin and hesperidin.

**Materials and methods.** Samples of biphasic-type suppositories with a mass of 4.0 were objects of the study. Pharmacological, technological and analytical research methods were used to directly or indirectly analyze the strength and completeness of the drug activity. Thus, in this work we combined the study of the specificity of the pharmacological action of the drug, experimental verification of the quantitative content of API, analysis of the structural properties of suppositories and study of the profile of the release of active pharmaceutical ingredients.

**Results.** Therefore, based on the obtained data, the most effective dose was 75 mg/kg (in terms of a human dose of 300 mg per suppository). The drug in the selected dose showed a significant therapeutic effect, which significantly exceeded that of the test sample at a lower dose and the reference agent. According to the results of technological studies, it was determined that all samples of suppositories had satisfactory structural and mechanical properties. Studies of the histological structure of the mucous membrane of rats proved that there is a positive effect of treatment with sup-

positories with diosmin and hesperidin due to the improvement of the normal condition of the mucous membrane, the absence of edema and ulcerative defect. Research of the release profile of active pharmaceutical ingredients showed that the best percentage of release is characteristic of sample 2 (99.8 %)

**Conclusions.** Therefore, suppositories with diosmin and hesperidin in therapeutically dose of 75 mg/kg of animal weight can be used for further research and will be of interest in the treatment of hemorrhoids of both acute and chronic forms

**Keywords:** suppositories, diosmin, hesperidin, hemorrhoids, biphasic-type system, pharmacological activity, release profile, technological parameters, quantitative determination

## References

- Lohsiriwat, V. (2012). Hemorrhoids: From basic pathophysiology to clinical management. *World Journal of Gastroenterology*, 18 (17), 2009–2017. doi: <http://doi.org/10.3748/wjg.v18.i17.2009>
- Sanchez, C., Chinn, B. (2011). Hemorrhoids. *Clinics in Colon and Rectal Surgery*, 24(01), 5–13. doi: <http://doi.org/10.1055/s-0031-1272818>
- Cirocco, W. C. (2018). Reprint of: Why are hemorrhoids symptomatic? the pathophysiology and etiology of hemorrhoids. *Seminars in Colon and Rectal Surgery*, 29 (4), 160–166. doi: <http://doi.org/10.1053/j.scrs.2018.11.002>
- Havaldar, V. D., Yadav, A. V., Dias, R. J., Mali, K. K., Ghorpade, V. S., Salunkhe, N. H. (2015). Rectal suppository as an effective alternative for oral administration. *Research Journal of Pharmacy and Technology*, 8 (6), 759–766. doi: <http://doi.org/10.5958/0974-360x.2015.00122.5>
- Hermann, J., Hermann, T. (2020). Bioavailability of drugs from suppositories in clinical practice after 1995. *Acta Poloniae Pharmaceutica – Drug Research*, 77 (3), 417–421. doi: <http://doi.org/10.32383/appdr/123017>
- Purohit, T. J., Hanning, S. M., Wu, Z. (2018). Advances in rectal drug delivery systems. *Pharmaceutical Development and Technology*, 23 (10), 942–952. doi: <http://doi.org/10.1080/10837450.2018.1484766>
- Yarnykh, T. G., Tolochko, E. V., Chushenko, V. N. (2011). Drug synthesis methods and manufacturing technology. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 44 (10), 551–556. doi: <http://doi.org/10.1007/s11094-011-0516-z>
- Gladukh, I., Podorozhna, M. (2021). Study of structural and mechanical properties of sodium alginate gels. *EUREKA: Health Sciences*, 2, 82–89. doi: <http://doi.org/10.21303/2504-5679.2021.001732>
- Borko, Y., Kovalevska, I. (2019). Studies of physico-chemical and pharmaco-technological parameters of bioflavonoids diosmin and hesperidin. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 5 (21), 42–46. doi: <http://doi.org/10.15587/2519-4852.2019.182412>
- Ye. Borko, I. Kovalevska, O. Ruban. (2019). The Marketing Research of the Pharmaceutical Market of Ukraine about the Prospects of Creation a New Medical Form. *Herald of the Economic Sciences of Ukraine*, 2 (37), 137–142. doi: [http://doi.org/10.37405/1729-7206.2019.2\(37\).137-142](http://doi.org/10.37405/1729-7206.2019.2(37).137-142)
- Corsale, I., Carrieri, P., Martellucci, J., Piccolomini, A., Verre, L., Rigutini, M., Panicucci, S. (2018). Flavonoid mixture (diosmin, troxerutin, rutin, hesperidin, quercetin) in the treatment of I–III degree hemorrhoidal disease: a double-blind multicenter prospective comparative study. *International Journal of Colorectal Disease*, 33 (11), 1595–1600. doi: <http://doi.org/10.1007/s00384-018-3102-y>
- Giannini, I., Amato, A., Basso, L., Tricomi, N., Maranci, M., Pecorella, G. et. al. (2015). Flavonoids mixture (diosmin, troxerutin, hesperidin) in the treatment of acute hemorrhoidal disease: a prospective, randomized, triple-blind, controlled trial. *Techniques in Coloproctology*, 19 (6), 339–345. doi: <http://doi.org/10.1007/s10151-015-1302-9>
- Karetová, D., Suchopár, J., Bultas, J. (2020). Diosmin/hesperidin: a cooperating tandem, or is diosmin crucial and hesperidin an inactive ingredient only? *Vnitřní Lékařství*, 66 (2), 97–103. doi: <http://doi.org/10.36290/vnl.2020.016>
- Zhang, Z. (2019). The Effectiveness of Combined Drug Delivery Systems. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 9 (1-s), 377–380. doi: <http://doi.org/10.22270/jddt.v9i1-s.2266>
- Purohit, T. J., Hanning, S. M., Wu, Z. (2018). Advances in rectal drug delivery systems. *Pharmaceutical Development and Technology*, 23 (10), 942–952. doi: <http://doi.org/10.1080/10837450.2018.1484766>
- Salova, V. G., Kozlova, Z. M., Odintsova, E. B. (2019). Development of the Optimal Diphilic Emulsion Compositions for Phytoextract Suppositories. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 52 (12), 996–1000. doi: <http://doi.org/10.1007/s11094-019-01940-1>
- Fatmi, S., Taouzinet, L., Lahiani-Skiba, M., Skiba, M., Iguer-Ouada, M. (2021). New Formulation and Evaluation of Camptothecin Encapsulated and/or Dispersed Suppository. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, 21 (9), 1183–1190. doi: <http://doi.org/10.2174/187152062066200903150635>
- Shelke, O., Kulkarni, A. (2019). Formulation, Development and Evaluation of Nifedipine Emulgel for Treatment of Anal Fissures Using Polymeric Emulsifiers. *Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research*, 53 (2s), s74–s81. doi: <http://doi.org/10.5530/ijper.53.2s.51>
- Szekalska, M., Puciłowska, A., Szymańska, E., Ciosek, P., Winnicka, K. (2016). Alginate: Current Use and Future Perspectives in Pharmaceutical and Biomedical Applications. *International Journal of Polymer Science*, 2016, 1–17. doi: <http://doi.org/10.1155/2016/7697031>
- Fu, S., Thacker, A., Sperger, D. M., Boni, R. L., Buckner, I. S., Velankar, S. et. al. (2011). Relevance of Rheological Properties of Sodium Alginate in Solution to Calcium Alginate Gel Properties. *AAPS PharmSciTech*, 12 (2), 453–460. doi: <http://doi.org/10.1208/s12249-011-9587-0>
- European Pharmacopoeia (2016). Strasbourg: Council of Europe.
- Maslii, Y., Ruban, O., Kasparaviciene, G., Kalvėniene, Z., Materiienko, A., Ivanauskas, L. et. al. (2020). The Influence of pH Values on the Rheological, Textural and Release Properties of Carbomer Polacril® 40P-Based Dental Gel Formulation with Plant-Derived and Synthetic Active Components. *Molecules*, 25 (21), 5018–5034. doi: <http://doi.org/10.3390/molecules25215018>
- Derzhavna Farmakopeia Ukrainy. Vol. 1 (2015). Kharkiv: DP «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv», 1128.
- Zaghloul, A.-A., Lila, A., Abd-Allah, F., Nada, A. (2017). Preparation and in vitro/in vivo evaluation of metformin hydrochloride rectal dosage forms for treatment of patients with

type II diabetes. *Journal of Drug Targeting*, 25 (5), 463–470. doi: <http://doi.org/10.1080/1061186x.2017.1280810>

25. Smith, A. J., Clutton, R. E., Lilley, E., Hansen, K. E. A., Brattelid, T. (2017). PREPARE: guidelines for planning animal research and testing. *Laboratory Animals*, 52 (2), 135–141. doi: <http://doi.org/10.1177/0023677217724823>

26. Isimi, C. Y., John-africa, L. B., Ekere, K. E., Olayemi, O. J., Aremu, O. I., Emeje, M. O. (2021). Formulation, evaluation and anti-hemorrhoidal activity of suppositories containing moringa oleifera lam. seed oil. *ACTA Pharmaceutica Scientia*, 59 (1), 113–131. doi: <http://doi.org/10.23893/1307-2080.aps.05907>

27. Suvarna, K. S., Layton, C., Bancroft, J. D. (2018). *Bancroft's Theory and Practice of Histological Techniques E-Book*. Elsevier, 558.

28. Khan, A., Singh, L. (2016). Various techniques of bioavailability enhancement: a review. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 6 (3), 34–41. doi: <http://doi.org/10.22270/jddt.v6i3.1228>

29. Hua, S. (2019). Physiological and Pharmaceutical Considerations for Rectal Drug Formulations. *Frontiers in Pharmacology*, 10. doi: <http://doi.org/10.3389/fphar.2019.01196>

30. Jug, M., Hafner, A., Lovrić, J., Kregar, M. L., Pečić, I., Vanić, Ž. et al. (2018). An overview of in vitro dissolution/release methods for novel mucosal drug delivery systems. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 147, 350–366. doi: <http://doi.org/10.1016/j.jpba.2017.06.072>

31. Belniak, P., Świąder, K., Szumiło, M., Hyla, A., Poleszak, E. (2017). Comparison of physicochemical properties of suppositories containing starch hydrolysates. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 25 (3), 365–369. doi: <http://doi.org/10.1016/j.jsps.2016.09.004>

32. Havaladar, V. D., Yadav, A. V., Dias, R. J., Mali, K. K., Survase, A. B., Ghorpade, V. S., Salunkhe, N. H. (2017). Screening of Suppository bases for Rectal delivery of Carbamazepine. *Research Journal of Pharmacy and Technology*, 10 (8), 2697–2703. doi: <http://doi.org/10.5958/0974-360x.2017.00479.6>

33. Salman, Z. D., Alhamdany, A. T., Yousif, N. Z. (2020). An Innovative Mucoadhesive Thermosensitive In situ Gelling Liquid Suppository of Metoclopramide Hydrochloride for Treatment of Nausea and Vomiting Associated with Diseases. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 82 (4), 650–664. doi: <http://doi.org/10.36468/pharmaceutical-sciences.691>

34. Hecht, H., Srebnik, S. (2016). Structural Characterization of Sodium Alginate and Calcium Alginate. *Biomacromolecules*, 17 (6), 2160–2167. doi: <http://doi.org/10.1021/acs.biomac.6b00378>

35. Segale, L., Giovannelli, L., Mannina, P., Pattarino, F. (2016). Calcium Alginate and Calcium Alginate-Chitosan Beads Containing Celecoxib Solubilized in a Self-Emulsifying Phase. *Scientifica*, 2016, 1–8. doi: <http://doi.org/10.1155/2016/5062706>

36. Panche, A. N., Diwan, A. D., Chandra, S. R. (2016). Flavonoids: an overview. *Journal of Nutritional Science*, 5. doi: <http://doi.org/10.1017/jns.2016.41>

37. Rao, S. S. C., Tetangco, E. P. (2020). Anorectal Disorders: An Update. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 54 (7), 606–613. doi: <http://doi.org/10.1097/mcg.0000000000001348>

DOI: 10.15587/2519-4852.2022.253372

## THE EFFECT OF A MODIFIED FRAGMENT OF NEUROPEPTIDE Y ON SPATIAL MEMORY AND LEARNING IN THE MORRIS WATER MAZE

p. 22–27

**Ihnat Havrylov**, Department of Pharmacology and Pharmacotherapy, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

E-mail: [gavrilov.i.ok@gmail.com](mailto:gavrilov.i.ok@gmail.com)

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3483-1729>

**Sergey Shtrygol**, Doctor of Medical Science, Professor, Department of Pharmacology and Pharmacotherapy, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7257-9048>

**Dmytryi Kavraiskyi**, PhD, Assistant, Department of Pharmacy Organization and Economics, Bogomolets National Medical University, Shevchenko blvd., 13, Kyiv, Ukraine, 01601

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1943-4656>

*Neuropeptide Y (NPY) is a biologically active neuropeptide that is responsible for a large list of physiological processes. We propose a short modified fragment of NPY that should at least partially have a spectrum of biological activity of the original peptide. The compound was named nonapeptide NP9.*

*The aim of our study was to investigate the ability of the modified fragment of NPY to influence spatial memory and learning.*

*Materials and methods: the study was performed on 24 one-year-old random-bred female rats weight 220–250 g. The animals were divided into 3 groups of 8 rats each: treated with a solvent (0.9 % NaCl), a solution of peptide NP9 0.02 mg/kg and the drug “Semax” 0.1 mg/kg. All drugs were administered intranasally. The study of the effect of the peptide NP9 on spatial memory and learning ability was performed in the psychopharmacological test the Morris water maze. Navigation parameters were analyzed using Noldus EthoVision XT 14 video tracking software. The escape latency, the distance moved, the average velocity and the meander were recorded. An inter-quadrant analysis of rat behavior was also performed, for which the frequency of appearance and time spent in certain quadrants were recorded.*

*Results: nonapeptide NP9 in the Morris water maze test demonstrated the ability to accelerate the time to find a hidden platform, reduce the distance traveled, meander, and optimize the search strategy.*

*Conclusions: NP9 peptide has demonstrated the ability to positively influence learning and spatial memory. The improvement in cognitive performance of animals administered with the peptide NP9 was no less than that of the reference nootropic drug Semax. These results substantiate the feasibility of further research with the aim of pharmaceutical development of a new nootropic drug*

*Keywords: modified fragment of neuropeptide Y, the Morris water maze, spatial memory, learning*

## References

1. Vos, T., Allen, C., Arora, M., Barber, R. M., Bhutta, Z. A., Brown, A. et al. (2016). Global, regional, and national

- incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet*, 388 (10053), 1545–1602. doi: [http://doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)31678-6](http://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)31678-6)
2. Global Trends 2019: Forced Displacement in 2019 (2019). UNHCR Flagship Reports. Available at: <https://www.unhcr.org/flagship-reports/globaltrends/globaltrends2019/>
3. Migrant populations, including children, at higher risk of mental health disorders (2017). World Health Organization. Available at: from <https://www.euro.who.int/en/health-topics/noncommunicable-diseases/mental-health/news/news/2017/04/migrant-populations,-including-children,-at-higher-risk-of-mental-health-disorders>
4. Alcântara, C. B. de, Capistrano, F. C., Czarnobay, J., Ferreira, A. C. Z., Brusamarello, T., Maftum, M. A. (2018). Drug therapy for people with mental disorders in the view of nursing professionals. *Escola Anna Nery*, 22 (2). doi: <http://doi.org/10.1590/2177-9465-ean-2017-0294>
5. Zane, D., Feldman, P. L., Sawyer, T., Sobol, Z., Hawes, J. (2020). Development and Regulatory Challenges for Peptide Therapeutics. *International Journal of Toxicology*, 40 (2), 108–124. doi: <http://doi.org/10.1177/1091581820977846>
6. Quinn, T. J. (2019). In people with vascular dementia, does cerebrolysin improve outcomes compared with placebo? *Cochrane Clinical Answers*. doi: <http://doi.org/10.1002/cca.130>
7. Khavinson, V. K. (2020). Peptide medicines: past, present, future. *Clinical Medicine*, 98 (3), 165–177. doi: <http://doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-3-165-177>
8. Yi, M., Li, H., Wu, Z., Yan, J., Liu, Q., Ou, C., Chen, M. (2017). A Promising Therapeutic Target for Metabolic Diseases: Neuropeptide Y Receptors in Humans. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 45 (1), 88–107. doi: <http://doi.org/10.1159/000486225>
9. Méndez-Couz, M., Manahan-Vaughan, D., Silva, A. P., González-Pardo, H., Arias, J. L., Conejo, N. M. (2021). Metaplastic contribution of neuropeptide Y receptors to spatial memory acquisition. *Behavioural Brain Research*, 396. doi: <http://doi.org/10.1016/j.bbr.2020.112864>
10. Göttsche, C. R., Woldbye, D. P. D. (2016). The role of NPY in learning and memory. *Neuropeptides*, 55, 79–89. doi: <http://doi.org/10.1016/j.npep.2015.09.010>
11. Lach, G., de Lima, T. C. M. (2013). Role of NPY Y1 receptor on acquisition, consolidation and extinction on contextual fear conditioning: Dissociation between anxiety, locomotion and non-emotional memory behavior. *Neurobiology of Learning and Memory*, 103, 26–33. doi: <http://doi.org/10.1016/j.nlm.2013.04.005>
12. Kornhuber, J., Zoicas, I. (2019). Neuropeptide Y reduces expression of social fear via simultaneous activation of Y1 and Y2 receptors. *Journal of Psychopharmacology*, 33 (12), 1533–1539. doi: <http://doi.org/10.1177/0269881119862529>
13. Kornhuber, J., Zoicas, I. (2017). Neuropeptide Y prolongs non-social memory and differentially affects acquisition, consolidation, and retrieval of non-social and social memory in male mice. *Scientific Reports*, 7 (1). doi: <http://doi.org/10.1038/s41598-017-07273-x>
14. Rangani, R., Upadhyaya, M., Nakhate, K., Kokare, D., Subhedar, N. (2012). Nicotine evoked improvement in learning and memory is mediated through NPY Y1 receptors in rat model of Alzheimer's disease. *Peptides*, 33 (2), 317–328. doi: <http://doi.org/10.1016/j.peptides.2012.01.004>
15. Flood, J. F., Hernandez, E. N., Morley, J. E. (1987). Modulation of memory processing by neuropeptide Y. *Brain Research*, 421 (1-2), 280–290. doi: [http://doi.org/10.1016/0006-8993\(87\)91297-2](http://doi.org/10.1016/0006-8993(87)91297-2)
16. Bouchard, P., Maurice, T., St-Pierre, S., Privat, A., Quirion, R. (1997). Neuropeptide Y and the Calcitonin Gene-related Peptide Attenuate Learning Impairments Induced by MK-801 via a Sigma Receptor-related mechanism. *European Journal of Neuroscience*, 9 (10), 2142–2151. doi: <http://doi.org/10.1111/j.1460-9568.1997.tb01381.x>
17. Brothers, S. P., Wahlestedt, C. (2010). Therapeutic potential of neuropeptide Y (NPY) receptor ligands. *EMBO Molecular Medicine*, 2 (11), 429–439. doi: <http://doi.org/10.1002/emmm.201000100>
18. Pedragosa-Badia, X., Stichel, J., Beck-Sickinger, A. G. (2013). Neuropeptide Y receptors: how to get subtype selectivity. *Frontiers in Endocrinology*, 4. doi: <http://doi.org/10.3389/fendo.2013.00005>
19. Di, L. (2014). Strategic Approaches to Optimizing Peptide ADME Properties. *The AAPS Journal*, 17 (1), 134–143. doi: <http://doi.org/10.1208/s12248-014-9687-3>
20. Zagayko, A. L., Havrylov, I. O., Lytkin, D. V. (2019). The study of the effect of the low molecular analog of neuropeptide Y on behavioral reactions in rats. *Clinical Pharmacy*, 23 (4), 30–36. doi: <http://doi.org/10.24959/cphj.19.1509>
21. Havrylov, I. O., Shtrygol, S. Yu. (2021). Investigation of the effect of a modified fragment of neuropeptide Y on memory phases and extrapolation escape of animals. *Česká a Slovenská Farmacie*, 70 (3), 91–99. doi: <http://doi.org/10.5817/csf2021-3-91>
22. Sabban, E. L., Alaluf, L. G., Serova, L. I. (2016). Potential of neuropeptide Y for preventing or treating post-traumatic stress disorder. *Neuropeptides*, 56, 19–24. doi: <http://doi.org/10.1016/j.npep.2015.11.004>
23. Meredith, M. E., Salameh, T. S., Banks, W. A. (2015). Intranasal Delivery of Proteins and Peptides in the Treatment of Neurodegenerative Diseases. *The AAPS Journal*, 17 (4), 780–787. doi: <http://doi.org/10.1208/s12248-015-9719-7>
24. Mironov, A. V. (2012). Rukovodstvo po provedeniiu doklinicheskikh issledovanii lekarstvennykh veshchestv. Part. 1. Moscow: Grif i K, 944.
25. Garthe, A., Kempermann, G. (2013). An old test for new neurons: refining the Morris water maze to study the functional relevance of adult hippocampal neurogenesis. *Frontiers in Neuroscience*, 7. doi: <http://doi.org/10.3389/fnins.2013.00063>
26. Nunez, J. (2008). Morris Water Maze Experiment. *Journal of Visualized Experiments*, 19. doi: <http://doi.org/10.3791/897>
27. Koroleva, S. V., Myasoedov, N. F. (2018). Semax as a Universal Drug for Therapy and Research. *Biology Bulletin*, 45 (6), 589–600. doi: <http://doi.org/10.1134/s1062359018060055>
28. Kallupi, M., Vendruscolo, L. F., Carmichael, C. Y., George, O., Koob, G. F., Gilpin, N. W. (2013). Neuropeptide Y Y2R blockade in the central amygdala reduces anxiety-like behavior but not alcohol drinking in alcohol-dependent rats. *Addiction Biology*, 19 (5), 755–757. doi: <http://doi.org/10.1111/adb.12059>

DOI: 10.15587/2519-4852.2022.253474

**PHARMACOLOGICAL AND BIOPHARMACEUTICAL STUDIES OF PARACETAMOL AND N-ACETYL-D-GLUCOSAMINE COMBINATION AS AN ANALGETIC DRUG**

p. 28–36

**Olena Ruban**, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Head of Department, Department of Industrial Technology of Drugs, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

E-mail: ruban\_elen@ukr.net

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2456-8210>

**Ihor Zupanets**, Department of Industrial Technology of Drugs, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8762-0098>

**Tetiana Kolisnyk**, PhD, Assistant Professor, Department of Industrial Technology of Drugs, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2682-0360>

**Sergii Shebeko**, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Department of Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9350-7588>

**Olga Vashchenko**, Doctor of Physical and Mathematical Sciences, Senior Scientist, Leading Researcher, Yu. V. Malyukin Department of Nanostructural Materials, Institute of Scintillation Materials, State Scientific Institution "Institute for Single Crystals" of National Academy of Sciences of Ukraine, Nauky ave., 60, Kharkiv, Ukraine, 61072

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7447-9080>

**Stanislav Zimin**, PhD, Associate Professor, Department of Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6245-7167>

**Olena Dolzhykova**, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor, Department of Clinical Laboratory Diagnostics, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1660-4613>

**The aim.** Experimental selection of paracetamol and N-acetyl-D-glucosamine (NAG) ratio and combined dose and bioavailability study of the pharmaceutical composition and active pharmaceutical ingredient (API) in the model of cell biomembranes.

**Materials and methods.** The following substances were used: paracetamol, Actimask Acetaminophen (gelatin-coated paracetamol), and NAG. For pharmacological studies were used laboratory rats, which received test objects intragastrically. The study was performed on the model of inflammatory hyperalgesia according to the Randall-Selitto method. The values of pain

threshold before and after pathology induction were established. For biopharmaceutical studies, dry L- $\alpha$ -dimyristoylphosphatidylcholine purchased from Avanti Polar Lipids (purity 99.9 %) was used, hydrated with an appropriate amount of double-distilled water to obtain 70 % wt./wt. water dispersion. Differential scanning calorimetry (DSC) studies were performed employing DSC 1 microcalorimeter (Mettler Toledo). Pharmaceuticals investigated were placed on the bottom of a crucible, then a proper amount of the lipid membrane was added and this moment was taken as the time reference point ( $t=0$ ). Then a crucible was sealed with a lid and a sample was undergone consecutive temperature scans, heating from 0 to 35 °C at a scanning rate of 2 °C/min. The procedure was repeated until no more changes in DSC profiles were observed, i.e. system equilibrium was reached.

**Results.** It has been experimentally proven that the combination of paracetamol and NAG in the ratio of 4:1 showed better analgesic efficacy. The dose of active ingredients was determined to be 50 mg/kg by the sum of API. The active interaction of paracetamol with the bilayer of biomembranes was established and it was determined that Actimask has a worse rate of penetration into the membrane due to the coating of paracetamol with a gelatin shell. NAG didn't significantly affect the rate of penetration of Actimask through the bilayer of membranes, but the auxiliary components of the tablet mixture significantly improved the rate and completeness of penetration of paracetamol through the bilayer of biomembranes.

**Conclusions.** The study found the most effective ratio between paracetamol and NAG in the composition, which is 4:1. The next step was to determine the dose of API, which is 50 mg/kg of the sum of active substances. It has been determined that paracetamol has good permeability through the bilayer of biomembranes, and the tablet mass significantly improves the permeability of paracetamol

**Keywords:** paracetamol, N-acetyl-D-glucosamine, tablet, rats, analgesics, L- $\alpha$ -dimyristoylphosphatidylcholine (DMPC), differential scanning calorimetry (DSC), lipid membrane

## References

- Zupanets, I. V., Ruban, O. A., Kolisnyk, T. E. (2019). The modern state of orally disintegrating tablets development. Ukrainian biopharmaceutical journal, 3 (60), 6–12. doi: <http://doi.org/10.24959/170227>
- International Association for the Study of Pain (2021). International Association for the Study of Pain. Available at: <https://www.iasp-pain.org/>
- Rachin, A., Sharov, M., Averchenkova, A., Vygovskaya, S., Nuvakhova, M. (2017). Chronic pain: from pathogenesis to innovative treatment. RMJ, 9, 625–631.
- International Association for the Study of Pain (2021). IASP News. Available at: <https://www.iasp-pain.org/publications/iaspnews/?ItemNumber=8340&navItemNumber=643>
- Takai, Y., Yamamoto-Mitani, N., Abe, Y., Suzuki, M. (2014). Literature review of pain management for people with chronic pain. Japan Journal of Nursing Science, 12 (3), 167–183. doi: <http://doi.org/10.1111/jjns.12065>
- Chronic pain: a literature review (2021). Saúde Coletiva: Uma Abordagem Multidisciplinar 3, 38–45.
- Sulik, R. V. (2016). Differential approach in the diagnosis and treatment of neuropathic pain. Pain Medicine Journal, 1, 51–56.

8. Zupanets, I. V., Ruban, O. A., Ievtushenko, O. M., Kolisnyk, T. E. (2020). Assortment research of analgesic drugs for chronic pain treatment on pharmaceutical market of Ukraine. *Farmatsevychnyi Zhurnal*, 3, 16–28. doi: <http://doi.org/10.32352/0367-3057.3.20.02>
9. Chronic pain: supporting safer prescribing of analgesics (2017). British Medical Association, 35.
10. Nikles, C. J., Yelland, M., Del Mar, C., Wilkinson, D. (2005). The Role of Paracetamol in Chronic Pain: An Evidence-Based Approach. *American Journal of Therapeutics*, 12 (1), 80–91. doi: <http://doi.org/10.1097/00045391-200501000-00011>
11. The International Agency for Research on Cancer. (1999). IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans Vol. 73. Paracetamol. World Health Organization.
12. Viktorov, A. P. (2010). Acetaminophen (paracetamol) – non-steroidal anti-inflammatory analgesic-antipyretic. *Rational Pharmacotherapy*, 14 (1), 42–47. Available at: <https://rph.com.ua/archive/2010/1%2814%29/pages-42-47/acetaminofen-paracetamol-nesteroidnyy-protivovospalitelnyy-analgetik-antipiretik>
13. Agrawal, S., Khazaeni, B. (2021). Acetaminophen Toxicity. The National Center for Biotechnology Information. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441917/#article-17075.s2>
14. Farrell, S. E. (2021). Acetaminophen Toxicity: Practice Essentials, Background, Pathophysiology. Medscape. Available at: <https://emedicine.medscape.com/article/820200-overview>
15. Saleem, T. H., Abo El-Maali, N., Hassan, M. H., Mohamed, N. A., Mostafa, N. A. M., Abdel-Kahaar, E., Tamam, A. S. (2018). Comparative Protective Effects of N-Acetylcysteine, N-Acetyl Methionine, and N-Acetyl Glucosamine against Paracetamol and Phenacetin Therapeutic Doses–Induced Hepatotoxicity in Rats. *International Journal of Hepatology*, 2018, 1–8. doi: <http://doi.org/10.1155/2018/7603437>
16. Qinna, N. A., Shubbar, M. H., Matalka, K. Z., Al-Jbour, N., Ghattas, M. A., Badwan, A. A. (2015). Glucosamine Enhances Paracetamol Bioavailability by Reducing Its Metabolism. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 104 (1), 257–265. doi: <http://doi.org/10.1002/jps.24269>
17. Tulyakov, V. A. (2012). Development of antiarthritic drugs with chondroprotective, anti-inflammatory and analgesic action based on glucosamine amino sugar. NUPh.
18. Sadchenko, A. O., Vashchenko, O. V. et. al. (2017). Some Characteristics of Interactions of Pharmaceuticals and Their Active Pharmaceutical Ingredients with Lipid Membranes. *Biophysics*, 62 (3), 701–711.
19. Kasian, N. A., Pashynska, V. A., Vashchenko, O. V., Krasnikova, A. O., Gömöry, A., Kosevich, M. V., Lisetski, L. N. (2014). Probing of the combined effect of bisquaternary ammonium antimicrobial agents and acetylsalicylic acid on model phospholipid membranes: differential scanning calorimetry and mass spectrometry studies. *Mol. BioSyst.*, 10 (12), 3155–3162. doi: <http://doi.org/10.1039/c4mb00420e>
20. Guide for the care and use of laboratory animals (No. 8th) (2011). Washington: National Academies Press.
21. Sharp, P., Villano, J. S. (2012). *The Laboratory Rat (Laboratory Animal Pocket Reference)*. CRC Press, 399. doi: <http://doi.org/10.1201/b13862>
22. Suckow, M. A., Hankenson, F., Wilson, R. P., Foley, P. L. (2019). *American College of Laboratory Animal Medicine. The Laboratory Rat*. Academic Press.
23. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes (2010). Official Journal of the European Union.
24. Hasani, A., Soljakova, M., Jakupi, M. H., Ustalar-Ozgen, S. Z. (2011). Preemptive analgesic effect of diclofenac: experimental in rats. *Middle East Journal of Anesthesiology*, 21 (3), 355–360.
25. Randall, L. O., Selitto, J. J. (1957). A method for measurement of analgesic activity on inflamed tissue. *Archives Internationales de Pharmacodynamie*, 111 (4), 409–419.
26. Nkeh-Chungag, N. B., Mxolisi Bekwa, P. C., Ndebia, J. E., Kayo, M., Mbafor, T. J., Iputo, E. J. (2010). Analgesic and anti-inflammatory properties of *Oxyanthus unilocularis*. *Journal of Medicinal Plants Research*, 4 (10), 932–939.
27. Vogel, H. G. (2007). *Analgesic, Anti-inflammatory, and Anti-pyretic Activity*. Drug Discovery and Evaluation. Berlin, Heidelberg: Springer, 983–1116. doi: [https://doi.org/10.1007/978-3-540-70995-4\\_9](https://doi.org/10.1007/978-3-540-70995-4_9)
28. Guidance for industry: Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers (2005). Food and Drug Administration. Rockville: FDA.
29. Botting, R. M. (2000). Mechanism of Action of Acetaminophen: Is There a Cyclooxygenase 3? *Clinical Infectious Diseases*, 31 (5), S202–S210. doi: <http://doi.org/10.1086/317520>
30. Ince, I., Aksoy, M., Ahiskalioglu, A., Comez, M., Dostbil, A., Celik, M. et. al. (2015). A Comparative Investigation of the Analgesic Effects of Metamizole and Paracetamol in Rats. *Journal of Investigative Surgery*, 28 (3), 173–180. doi: <http://doi.org/10.3109/08941939.2014.998798>
31. Islam, A. M., Al-Shiha, A. (2018). *Foundations of Biostatistics*. Springer. doi: <http://doi.org/10.1007/978-981-10-8627-4>
32. Kasian, N. A., Vashchenko, O. V., Budianska, L. V., Brodskii, R. Y., Lisetski, L. N. (2019). Thermodynamics and kinetics of joint action of antiviral agent tilorone and DMSO on model lipid membranes. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Biomembranes*, 1861 (1), 123–129. doi: <http://doi.org/10.1016/j.bbamem.2018.08.007>
33. Koynova, R., Caffrey, M. (1998). Phases and phase transitions of the phosphatidylcholines. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Reviews on Biomembranes*, 1376 (1), 91–145. doi: [http://doi.org/10.1016/s0304-4157\(98\)00006-9](http://doi.org/10.1016/s0304-4157(98)00006-9)
34. Lisetski, L. N., Vashchenko, O. V., Kasian, N. A., Sviechnikova, L. V. (2021). Lyotropic Liquid Crystal Phases of Phospholipids as Model Tools in Molecular Biophysics and Pharmacology. *Soft Matter Systems for Biomedical Applications*. Springer, 85–111. doi: [http://doi.org/10.1007/978-3-030-80924-9\\_4](http://doi.org/10.1007/978-3-030-80924-9_4)
35. Sadchenko, A. O., Vashchenko, O. V., Puhovkin, A. Y., Kopeika, E. F., Kasian, N. A., Budianska, L. V. et. al. (2017). The characteristics of interactions of pharmaceuticals and their active ingredients with lipid membranes. *Biophysics*, 62 (4), 570–579. doi: <http://doi.org/10.1134/s0006350917040194>



DOI: 10.15587/2519-4852.2022.253541

CARBOXYLIC ACIDS IN THE FLOWERS OF  
*VERONICA SPICATA* L. AND *VERONICA INCANA* L.

p. 37–43

**Alla Kovaleva**, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Department of Pharmacognosy, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1758-1222>

**Ain Raal**, PhD, Professor of Pharmacognosy, Faculty of Pharmacy, Institute of Pharmacy, University of Tartu, Nooruse str., 1, Tartu, Estonia, 50411

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8731-7366>

**Tetiana Ilina**, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Department of Pharmacognosy, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3728-9752>

**Alina Osmachko**, PhD, Assistant, Department of Pharmacognosy, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9158-204X>

**Olga Goryacha**, PhD, Assistant, Department of Pharmacognosy, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9877-7392>

**Ludmila Omelyanchik**, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Dean, Zaporizhzhia National University, Zhukovsky str., 66, Zaporizhzhia, Ukraine, 69600

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3080-8193>

**Oleh Koshovyi**, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Head of Department, Department of Pharmacognosy, National University of Pharmacy

Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

E-mail: [oleh.koshovyi@gmail.com](mailto:oleh.koshovyi@gmail.com)ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9545-8548>

*In the Ukrainian flora, species of Veronica L. genus (Plantaginaceae Juss.) are classified into 8 sections. Among the representatives of Pseudolysimachion W. D. J. Koch section in the Kharkiv region, Veronica spicata L. (spike speedwell) and Veronica incana L. (Veronica spicata L. subsp. incana (L.) Walters, silver speedwell) are common. Plants are used for the treatment of upper respiratory tract diseases, malignant neoplasms, gastrointestinal tract and genitourinary system disorders, diabetes mellitus.*

**The aim** of the research was to study the carboxylic acids of flowers of *Veronica spicata* L. and *Veronica incana* L.

**Materials and methods.** The objects of the research were flowers of *Veronica spicata* L. and *Veronica incana* L., collected in the flowering stage in the Botanical Garden of Karazin University (Kharkiv, Ukraine) in summer 2018. The study of carboxylic acid composition was performed by chromatography-mass spectrometry on a 6890N MSD/DS Agilent Technologies chromato-

graph with a 5973N mass spectrometric detector. Identification of methyl esters of acids was performed using data from the mass spectrum libraries NIST 05 and Willey 2007 in a combination with programs for the identification of AMDIS and NIST; also, their retention time and the retention times of standard compounds were compared.

**Results.** In *Veronica incana* L. flowers, 37 carboxylic acids were identified and quantified, constituting 1.05 %. In *Veronica spicata* L. flowers, 32 carboxylic acids were identified and quantified, the total content of which was 2.75 %.

**Conclusions.** A higher carboxylic acid content was established in the flowers of *Veronica spicata* L. The fatty acid composition of *Veronica incana* L. flowers is characterized by a comparable content of saturated and unsaturated acids, while in *Veronica spicata* L. flowers, unsaturated fatty acids prevail over saturated fatty acids. The content of aromatic acids in the flowers of studied species was comparable. The characteristic carboxylic acids in the flowers of *Veronica incana* L. are oxalic, 3-hydroxy-2-methylglutaric, pentadecanoic, heneicosanoic, tricosanoic, 4-hydroxybenzoic, 4-methoxybenzoic and 3,4-dimethoxybenzoic acids; in the flowers of *Veronica spicata* L. – 2-hydroxy-3-methylglutaric, *α*-furanic and homovanillic acids

**Keywords:** carboxylic acids, GC-MS analysis, *Veronica spicata* L., *Veronica incana* L.

## References

- Elenevskiy, A. G. (1978). Sistematika i geografiya veronik SSSR i prilozhaschih stran. Moscow: Nauka, 259.
- Mosyakin, S. L., Fedoronchuk, M. M. (1999). So-sudistyie rasteniya Ukrainyi: Nomenklaturnyiy perechen. Kyiv: M. G. Institut botaniki im. Holodnogo, 345.
- Elenevskiy, A. G. (1968). Zametki o veronikah seksii Pseudolysimachia C. Koch. Biologicheskii nauki, 11, 65–69.
- Elenevskiy, A. G. (1971). K sistematike Veronica spicata L. s. 1. Novosti Sistematiki Vysshyyh Rasteniy, 8, 215–227.
- Kotov, M. I. (1960). Flora URSR. Kyiv: Vydavnytstvo akademiyi nauk URSR, 612.
- Salehi, B., Shivaprasad Shetty, M., V. Anil Kumar, N., Živković, J., Calina, D., Oana Docea, A. et. al. (2019). Veronica Plants – Drifting from Farm to Traditional Healing, Food Application, and Phytopharmacology. Molecules, 24 (13), 2454. doi: <http://doi.org/10.3390/molecules24132454>
- Albach, D. C., Jensen, S. R., Özgökçe, F., Grayer, R. J. (2005). Veronica: Chemical characters for the support of phylogenetic relationships based on nuclear ribosomal and plastid DNA sequence data. Biochemical Systematics and Ecology, 33 (11), 1087–1106. doi: <http://doi.org/10.1016/j.bse.2005.06.002>
- Jensen, S. R., Albach, D. C., Ohno, T., Grayer, R. J. (2005). Veronica: Iridoids and cornoside as chemosystematic markers. Biochemical Systematics and Ecology, 33 (10), 1031–1047. doi: <http://doi.org/10.1016/j.bse.2005.03.001>
- Taskova, R., Peev, D., Handjieva, N. (2002). Iridoid glucosides of the genus Veronica s.l. and their systematic significance. Plant Systematics and Evolution, 231 (1-4), 1–17. doi: <http://doi.org/10.1007/s006060200008>
- Taskova, R. M., Albach, D. C., Grayer, R. J. (2004). Phylogeny of Veronica- a Combination of Molecular and Chemical Evidence. Plant Biology, 6 (6), 673–682. doi: <http://doi.org/10.1055/s-2004-830330>

11. Witkowska-Banaszczak, E., Durkiewicz, M., Bylka, W. (2017). Rodzaj *Veronica L.* – działanie, zastosowanie, stan badań. *Postępy Fitoterapii*, 18, 71–77.
12. Dunkić, V., Kosalec, I., Kosir, I., Potocnik, T., Cernak, A., Koncic, M. et al. (2015). Antioxidant and antimicrobial properties of *Veronica spicata L.* (Plantaginaceae). *Current Drug Targets*, 16 (14), 1660–1670. doi: <http://doi.org/10.2174/1389450116666150531161820>
13. Broda, B., Jaroniewski, W., Swiatek, L. (1960). O występowaniu kwasu kawowego w niektórych roślinach leczniczych. *Acta Poloniae Pharmaceutica*, 17, 301–306.
14. Danilova, N. S., Poskachina, E. R., Voronov, I. V., Semenova, V. V. (2016). Soderzhanie lyuteolin-7-glyukozida v nadzemnoy chasti *Veronica incana* (Scrophulariaceae) v Tsentralnoy Yakutii. *Rastitelnye Resursy*, 52, 405–413.
15. Gusev, N. F., Nemereshina, O. N. (2005). K issledovaniyu flavonoidov *Veronica incana L.* stepnogo Preduralya. *Vestnik OGU*, 12, 96–99.
16. Voronov, I. V., Poskachina, E. R., Danilova, N. S., Semenova, V. V. (2016). Resursnyiy potentsial po lyuteolin-7-glyukozidu *Veronica incana* (scrophulariaceae) v Tsentralnoy Yakutii. *Nauchnyiy zhurnal KubGAU*, 120, 1364–1377.
17. Popović, Z., Smiljanić, M., Kostić, M., Nikić, P., Janković, S. (2014). Wild flora and its usage in traditional phytotherapy (Deliblato Sands, Serbia, South East Europe). *Indian Journal of Traditional Knowledge*, 13, 9–35.
18. Gusev, N. F., Nemereshina, O. N. (2005). Antibakterialnoe issledovanie preparatov iz vidov *Veronica L.* Preduralya. *Ekogolizatsiya prirodopolzovaniya v APK. Selskohozyaystvennyye nauki*, 4, 43–47.
19. Harput, U. S., Saracoglu, I., Inoue, M., Ogihara, Y. (2002). Anti-inflammatory and Cytotoxic Activities of Five *Veronica* Species. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 25 (4), 483–486. doi: <http://doi.org/10.1248/bpb.25.483>
20. Naimushina, L. V., Zykova, I. D. (2015). Issledovanie osnovnykh klassov biologicheskii aktivnykh veshchestv veroniki koloskovoy (*Veronica spicata L.*), proizrastayushey v nizhnem Priangore. *Bulletin of KrasGAU*, 6, 123–129.
21. Chemposov, V. V., Uvarov, D. M., Chirikova, N. K. (2021). *Veronica sedaya* (*Veronica incana L.*): himicheskii sostav i primenenie. *Estestvennyye i Tekhnicheskie Nauki*, 5 (156), 148–153.
22. Arslan, Y., Hacıoğlu, B. T. (2018). Seed fatty acid compositions and chemotaxonomy of wild safflower (*Carthamus L.*, Asteraceae) species in Turkey. *Turkish Journal of Agriculture and Forestry*, 42, 45–54. doi: <http://doi.org/10.3906/tar-1708-68>
23. Mongrand, S., Badoc, A., Patouille, B., Lacomblez, C., Chavent, M., Bessoule, J.-J. (2005). Chemotaxonomy of the Rubiaceae family based on leaf fatty acid composition. *Phytochemistry*, 66 (5), 549–559. doi: <http://doi.org/10.1016/j.phytochem.2004.12.021>
24. Lemma, B., Grehl, C., Zech, M., Mekonnen, B., Zech, W., Nemomissa, S. et al. (2019). Phenolic Compounds as Unambiguous Chemical Markers for the Identification of Keystone Plant Species in the Bale Mountains, Ethiopia. *Plants*, 8 (7), 228. doi: <http://doi.org/10.3390/plants8070228>
25. Albach, D. C., Grayer, R. J., Kite, G. C., Jensen, S. R. (2005). *Veronica*: Acylated flavone glycosides as chemosystematic markers. *Biochemical Systematics and Ecology*, 33 (11), 1167–1177. doi: <http://doi.org/10.1016/j.bse.2005.01.010>
26. Osmachko, A., Kovalyova, A., Koshovyy, O., Goryachaya, O. (2013). Gas Chromatographic-Mass Spectrometric Studies of Organic Acids of *Veronica longifolia L.* *The Pharma Innovation Journal*, 2, 42–46.
27. Kotov, M. I., Prokudin, Yu. N., Barbarich, A. I. et al. (1999). *Opredelitel Vysshih Rasteniy Ukrainyi*. Kyiv: Fitosotsiotsentr, 548.
28. Ilina, T. V., Goryacha, O. V., Kovalyova, A. M., Koshoviy, O. M. (2017). Carboxylic acids and amino acids of *Galium pseudomollugo herb.* *Der Pharma Chemica*, 9 (11), 91–94.
29. Koshoviy, O., Raal, A., Kireyev, I., Tryshchuk, N., Ilina, T., Romanenko, Y. et al. (2021). Phytochemical and Psychotropic Research of Motherwort (*Leonurus cardiaca L.*) Modified Dry Extracts. *Plants*, 10 (2), 230. doi: <http://doi.org/10.3390/plants10020230>
30. Krivoruchko, E., Markin, A., Samoilova, V. A., Ilina, T., Koshoviy, O. (2018). Research in the chemical composition of the bark of *sorbus aucuparia*. *Ceska a Slovenska Farmacie*, 67 (3), 113–115.
31. Kovalyova, A. M., Ilina, T. V., Osmachko, A. P., Koshoviy, O. M., Grudko, I. V. (2020). Carboxylic Acids from Herbs of *Veronica austriaca*, *V. cuneifolia*, and *V. armena*. *Chemistry of Natural Compounds*, 56 (6), 1111–1113. doi: <http://doi.org/10.1007/s10600-020-03238-1>
32. Krivoruchko, E., Kanaan, H., Samoilova, V., Ilyina, T., Koshoviy, O. (2017). Carboxylic acids from brown algae *Fucus vesiculosus* and *Padina pavonica*. *Ceska a Slovenska Farmacie*, 66, 287–289.
33. *Derzhavna Farmakopeia Ukrainy. Vol. 3* (2018). Kharkiv: Derzhavne pidpriemstvo «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv», 416.
34. Bondarenko, V. H., Kanivska, I. Y., Paramonova, S. M. (2006). *Teoriia ymovirnostei i matematychna statystyka*. Kyiv: NTUU «KPI», 125.
35. Zagayko, A. L., Kolisnyk, T. Y., Chumak, O. I., Ruban, O. A., Koshoviy, O. M. (2018). Evaluation of anti-obesity and lipid-lowering properties of *Vaccinium myrtillus* leaves powder extract in a hamster model. *Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology*, 29 (6), 697–703. doi: <https://doi.org/10.1515/jbcp-2017-0161>
36. Pankaj, G. J., Sanjay, J. S. (2016). Isolation, characterization and hypolipidemic activity of ferulic acid in high-fat-diet-induced hyperlipidemia in laboratory rats. *EXCLI Journal*, 15, 599–613. doi: <http://doi.org/10.17179/excli2016-394>
37. Ilina, T., Skowrońska, W., Kashpur, N., Granica, S., Bazyłko, A., Kovalyova, A., Koshoviy, O. (2020). Immunomodulatory Activity and Phytochemical Profile of Infusions from *Cleavers Herb*. *Molecules*, 25 (16), 3721. doi: <https://doi.org/10.3390/molecules25163721>
38. Choi, R., Kim, B. H., Naowaboot, J., Lee, M. Y., Hyun, M. R., Cho, E. J. et al. (2011). Effects of ferulic acid on diabetic nephropathy in a rat model of type 2 diabetes. *Experimental and Molecular Medicine*, 43 (12), 676–683. doi: <http://doi.org/10.3858/emm.2011.43.12.078>
39. Hsu, C.-L., Yen, G.-C. (2008). Phenolic compounds: Evidence for inhibitory effects against obesity and their underlying molecular signaling mechanisms. *Molecular Nutrition &*

Food Research, 52 (1), 53–61. doi: <http://doi.org/10.1002/mnfr.200700393>

DOI: 10.15587/2519-4852.2022.253542

## NEW, SIMPLE AND EXPRESS DETERMINATION OF LAMOTRIGINE IN TABLETS BY USING DIAZOLE RED 2J

p. 44–51

**Kateryna Miedviedieva**, PhD, Associate Professor, Department of Analytical Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Maiakovskoho ave., 26, Zaporizhzhia, Ukraine, 69035

E-mail: [kate-portnaya@ukr.net](mailto:kate-portnaya@ukr.net)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7260-5728>

**Svitlana Vasyuk**, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Department of Analytical Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Maiakovskoho ave., 26, Zaporizhzhia, Ukraine, 69035

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1569-9374>

**Alla Korzhova**, PhD, Associate Professor, Department of Analytical Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Maiakovskoho ave., 26, Zaporizhzhia, Ukraine, 69035

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2034-9010>

**Ivan Pavljuk**, PhD, Senior Forensic Expert, Zaporizhzhia Research Forensic Center of the Ministry of Internal Affairs of Ukraine, Avaliani str., 19a, Zaporizhzhia, Ukraine, 69068

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6423-8777>

*Epilepsy is considered one of the most common chronic neurological diseases among humans. Lamotrigine is an effective new-generation anticonvulsant, which is widely introduced to the pharmaceutical market by various drug manufacturers. That is why the urgent aim for pharmaceutical analysis is developing of high precision, valid, accessible and quantitative methods for lamotrigine in pharmaceuticals.*

*The aim of the work is to study the optimal conditions for the reaction between lamotrigine and diazole red 2J, to define the coefficients of stoichiometric relationships in the “pharmaceutical substance – reagent” system and to develop a valid, sensitive and easy-to-follow technique for the quantitative determination of lamotrigine in pharmaceutical forms.*

**Material and methods.** As reagent and solvent, diazole red 2J of AR grade and acetone of AR grade were used. Analytical equipment: Specord 200 spectrophotometer, ABT-120-5DM electronic scales, Elmasonic E 60H ultrasonic bath and measuring glassware of A class.

**Results.** A new spectrophotometric method for the quantitative determination of lamotrigine in four pharmaceutical formulations based on interaction with diazole red 2J in acetone medium has been developed. The proposed method is valid according to such validation characteristics as linearity, precision, intra-laboratory precision, accuracy, application range and robustness. The subordination to Behr’s law is in the range of concentrations of 2.20–3.36 mg/100 ml. The LOD and LOQ values based on the values of the calibration line were 0.00450 % and 0.0138 %

*respectively. It was found that the studied coloured solutions are stable for at least 60 min and fluctuations in the amount of added red diazole 2J solution within  $\pm 10\%$  do not significantly affect the value of optical density. The coefficients of stoichiometric ratios between the components of the “lamotrigine – diazole red 2J” reaction mixture were defined by three methods and are 1:1. The predicted complete uncertainty of the results of analysis for quantitative determination of lamotrigine in the pharmaceutical form (2.2 %) does not exceed the maximum allowable uncertainty for the technique (3.2 %) and meets the SPhU requirements.*

**Conclusions.** According to the experimental data, the technique can be correctly reproduced and it is suitable for using in laboratories of the State Inspection for Quality Control of Medicines and QCD of the chemico-pharmaceutical enterprises

**Keywords:** spectrophotometry, analysis, lamotrigine, diazole red 2J, validation studies, Ukrainian Pharmacopeia

### References

1. British Pharmacopoeia Commission (2016). London: British Pharmacopoeia, TSO.
2. Sabença, R., Bicker, J., Silva, R., Carona, A., Silva, A., Santana, I. et. al. (2021). Development and application of an HPLC-DAD technique for human plasma concentration monitoring of perampanel and lamotrigine in drug-resistant epileptic patients. *Journal of Chromatography B*, 1162, 122491. doi: <http://doi.org/10.1016/j.jchromb.2020.122491>
3. Abou-Taleb, N. H., El-Sherbiny, D. T., El-Enany, N. M., El-Subbagh, H. I. (2022). A new grey relational analysis application in analytical chemistry: Natural deep eutectic solvent as a green extractant for HPLC determination of lamotrigine in plasma. *Microchemical Journal*, 172. doi: <http://doi.org/10.1016/j.microc.2021.106918>
4. Croci, D., Salmaggi, A., de Grazia, U., Bernardi, G. (2001). New High-Performance Liquid Chromatographic Method for Plasma/Serum Analysis of Lamotrigine. *Therapeutic Drug Monitoring*, 23 (6), 665–668. doi: <http://doi.org/10.1097/00007691-200112000-00012>
5. Torra, M., Rodamilans, M., Arroyo, S., Corbella, J. (2000). Optimized Procedure for Lamotrigine Analysis in Serum by High-Performance Liquid Chromatography Without Interferences From Other Frequently Coadministered Anticonvulsants. *Therapeutic Drug Monitoring*, 22 (5), 621–625. doi: <http://doi.org/10.1097/00007691-200010000-00019>
6. Ventura, S., Rodrigues, M., Pousinho, S., Falcão, A., Alves, G. (2016). An easy-to-use liquid chromatography assay for the analysis of lamotrigine in rat plasma and brain samples using microextraction by packed sorbent: Application to a pharmacokinetic study. *Journal of Chromatography B*, 1035, 67–75. doi: <http://doi.org/10.1016/j.jchromb.2016.09.032>
7. Abou-Taleb, N. H., El-Sherbiny, D. T., El-Enany, N. M., El-Subbagh, H. I. (2020). Multiobjective optimization of microemulsion- thin layer chromatography with image processing as analytical platform for determination of drugs in plasma using desirability functions. *Journal of Chromatography A*, 1619. doi: <http://doi.org/10.1016/j.chroma.2020.460945>
8. Nikolaou, P., Papoutsis, I., Dona, A., Spiliopoulou, C., Athanasis, S. (2015). Development and validation of a GC/

MS method for the simultaneous determination of levetiracetam and lamotrigine in whole blood. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 102, 25–32. doi: <http://doi.org/10.1016/j.jpba.2014.08.034>

9. Theurillat, R., Kuhn, M., Thormann, W. (2002). Therapeutic drug monitoring of lamotrigine using capillary electrophoresis. *Journal of Chromatography A*, 979 (1-2), 353–368. doi: [http://doi.org/10.1016/s0021-9673\(02\)01257-8](http://doi.org/10.1016/s0021-9673(02)01257-8)

10. Greiner-Sosanko, E., Giannoutsos, S., Lower, D. R., Virji, M. A., Krasowski, M. D. (2007). Drug Monitoring: Simultaneous Analysis of Lamotrigine, Oxcarbazepine, 10-Hydroxycarbazepine, and Zonisamide by HPLC-UV and a Rapid GC Method Using a Nitrogen-Phosphorus Detector for Levetiracetam. *Journal of Chromatographic Science*, 45 (9), 616–622. doi: <http://doi.org/10.1093/chromsci/45.9.616>

11. Abou-Taleb, N. H., El-Enany, N. M., El-Sherbiny, D. T., El-Subbagh, H. I. (2021). Spider diagram and Analytical GREENness metric approach for assessing the greenness of quantitative <sup>1</sup>H-NMR determination of lamotrigine: Taguchi method based optimization. *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems*, 209. doi: <http://doi.org/10.1016/j.chemolab.2020.104198>

12. Rajendraprasad, N., Basavaiah, K. (2012). Simple and Sensitive Spectrophotometric Determination of Lamotrigine in Pure Form and in Dosage Forms. *Pharmaceutica Analytica Acta*, 3 (9). doi: <http://doi.org/10.4172/2153-2435.1000188>

13. Biscaia, I., Todeschini, V., de Meira, R., Nogueira, C., Bernardi, L., de Oliveira, P. (2020). Development of a First-Order Derivative UV Spectrophotometric Method for the Assay and Solubility Evaluation of Lamotrigine and Nicotinamide Cocrystals. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, 31 (12), 2561–2568. doi: <http://doi.org/10.21577/0103-5053.20200134>

14. Heidari, H., Mammostafaei, C. (2021). Spectrophotometric determination of lamotrigine in plasma samples: Ultrasound-assisted emulsification-microextraction based on a hydrophobic deep eutectic solvent followed by back-extraction. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 247. doi: <http://doi.org/10.1016/j.saa.2020.119098>

15. Rajendraprasad, N., Basavaiah, K., Vinay, K. B. (2010). Sensitive spectrophotometric determination of lamotrigine in bulk drug and pharmaceutical formulations using bromocresol green. *Eclética Química*, 35 (1), 55–66. doi: <http://doi.org/10.1590/s0100-46702010000100007>

16. Rajendraprasad, N., Basavaiah, K., Vinay, K. B. (2010). Micro and nanogram determination of lamotrigine in pharmaceuticals by visible spectrophotometry using bromophenol blue. *Indian Journal of Chemical Technology*, 17 (3), 220–228.

17. Jayanna, B. K., Devaraj, T. D. (2016). Spectrophotometric Estimation of Lamotrigine in Tablets. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 78 (5), 657–662. doi: <http://doi.org/10.4172/pharmaceutical-sciences.1000165>

18. Bulatov, M. I., Kalinkin, I. P. (1986). *Prakticheskoe rukovodstvo po fotometricheskim metodam analiza*. Leningrad: Himiya, 432.

19. Derzhavna Farmakopeia Ukrainy. Vol. 1 (2015). Kharkiv: Derzhavne pidpriemstvo «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv», 1128.

20. Grisodub, A. I. (2016). Standartizovannyye protsedury validatsii metodik kontrolya kachestva lekarstvennykh sredstv. Kharkiv: Derzhavne pidpriemstvo «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv», 396.

DOI: 10.15587/1729-4061.2022.253547

## SETTING THE EQUATION OF REGRESSION TO DETERMINE THE TECHNOLOGICAL FACTORS INFLUENCE ON THE CONTENT OF FLAVONOIDS IN THE EXTRACT

p. 52–57

**Olga Kutova**, PhD, Associate Professor, Department of Pharmaceutical Technology of Drugs, National University of Pharmacy, 53 Pushkinska str., Kharkiv, Ukraine, 61002

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3761-2831>

**Rita Sahaidak-Nikitiuk**, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Department of Management and Economics of Enterprise, National University of Pharmacy, 53 Pushkinska str., Kharkiv, Ukraine, 61002

E-mail: [sagaidak\\_rita@ukr.net](mailto:sagaidak_rita@ukr.net)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9337-7741>

**Inna Kovalevska**, Doctor of Pharmacy Sciences, Associate Professor, Department of Industrial Technology of Drugs, National University of Pharmacy, 53 Pushkinska str., Kharkiv, Ukraine, 61002

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5610-8334>

**Nataliya Demchenko**, PhD, Associate Professor, Department of Management and Administration, National University of Pharmacy, 53 Pushkinska str., Kharkiv, Ukraine, 61002

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5915-0087>

*The aim of the article is to establish a regression equation that determines the influence of technological factors on the content of flavonoids in the extract for further use in optimizing the technology for obtaining an extract based on horse chestnut. The task of the research was to identify a mathematical model to describe the effect of technological parameters of extraction on the target quality indicators of a given dosage form, in particular, on the quantitative content of flavonoids.*

*Materials and methods.* The proposed approach is based on mathematical processing of experimental results obtained according to plan 2<sup>3</sup> using the computer program Mathcad 14 and MS Excel. To establish a mathematical description, an analysis of the separate influence of technological factors on the target indicator was carried out and the possibility of forming a geometric mean function was determined using the corresponding linear regression equations.

*Results.* The general problem of identification was solved, when it was necessary to reveal both the mechanism of influence of technological factors on the value of the target indicator, and to give a quantitative assessment of the unknown parameters of the regression equation. Based on the results of experimental observations, an adequate mathematical model was established in the form of a linear multiple regression equation with the interaction of factors.

*Conclusions.* The obtained mathematical description makes it possible to analyze the influence of technological factors on the

quantitative content of the complex of flavonoids in the herbal extract in the range of the investigated factor space, and also to optimize the technological parameters of extraction

**Keywords:** experimental data processing, quantitative factors, multiple regression, identification, geometric mean function

## References

- Kenny, H. A., Hart, P. C., Kordylewicz, K., Lal, M., Shen, M., Kara, B. et al. (2021). The Natural Product  $\beta$ -Escin Targets Cancer and Stromal Cells of the Tumor Microenvironment to Inhibit Ovarian Cancer Metastasis. *Cancers*, 13 (16), 3931. doi: <http://doi.org/10.3390/cancers13163931>
- Orhurhu, V., Chu, R., Xie, K., Kamanyi, G. N., Salisu, B., Salisu-Orhurhu, M. et al. (2021). Management of Lower Extremity Pain from Chronic Venous Insufficiency: A Comprehensive Review. *Cardiology and Therapy*, 10 (1), 111–140. doi: <http://doi.org/10.1007/s40119-021-00213-x>
- Waltenberger, B., Mocan, A., Šmejkal, K., Heiss, E., Atanasov, A. (2016). Natural Products to Counteract the Epidemic of Cardiovascular and Metabolic Disorders. *Molecules*, 21 (6), 807. doi: <https://doi.org/10.3390/molecules21060807>
- Smyth, R. M., Aflaifel, N., Bamigboye, A. A. (2015). Interventions for varicose veins and leg oedema in pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. doi: <http://doi.org/10.1002/14651858.cd001066.pub3>
- Yamuna, M., Elakkiya, A. (2017). Mathematical Models in Drug Discovery, Development and Treatment of Various Diseases-A Case Study. *Research Journal of Pharmacy and Technology*, 10 (12), 4397–4401. doi: <https://doi.org/10.5958/0974-360x.2017.00810.1>
- Fytopoulos, A., Ramachandran, R., Pardalos, P. M. (Eds.) (2022). Optimization of Pharmaceutical Processes. Springer International Publishing, VII, 435.
- Rothlauf, F. (2011). Optimization Methods. Design of Modern Heuristics, 45–102. doi: [http://doi.org/10.1007/978-3-540-72962-4\\_3](http://doi.org/10.1007/978-3-540-72962-4_3)
- Stute, W., Thies, S., Zhu, L.-X. (1998). Model checks for regression: an innovation process approach. *The Annals of Statistics*, 26 (5), 1916–1934. doi: <https://doi.org/10.1214/aos/1024691363>
- Hroshovyi, T. A., Martseniuk, V. P., Kucherenko, L. Y., Vronska, L. V., Hyriecieva, S. M. (2008). Matematychni planuvannia eksperymentu pry provedennyi naukovykh doslidzhen v farmatsii. *Ternopil: Ukrmedknyha*, 377.
- Draguljic D., Dean A., Voss D. Design and Analysis of Experiments. 2-e ed. Springer International Publishing AG, 2017. 840 p. doi: <https://doi.org/10.1007/978-3-319-52250-0>
- Dean, A., Voss, D., Draguljić, D. (2017). Design and Analysis of Experiments. Springer Texts in Statistics, 840. doi: <http://doi.org/10.1007/978-3-319-52250-0>
- Cherneva, K., Furrer, R., Tarigan, B. (2021). SampleSizeR: calculate sample sizes within completely randomized design. Available at: <http://shiny.math.uzh.ch/git/reinhard.furrer/SampleSizeR/>
- Lawson, J. (2018). Design and Analysis of Experiments with R. CRC Press. Chapman and Hall/CRC, 620.
- Lazic, S. E. (2016). Experimental Design for Laboratory Biologists. 1-e ed. Cambridge University Press, 412.
- Ferreira, A. P., Tobyn, M. (2014). Multivariate analysis in the pharmaceutical industry: enabling process understanding and improvement in the PAT and QbD era. *Pharmaceutical Development and Technology*, 20(5), 513–527. doi: <https://doi.org/10.3109/10837450.2014.898656>
- Alexopoulos, E. C. (2010). Introduction to Multivariate Regression Analysis, 14 (Suppl 1), 23–28.
- Zhuravskii, A. A., Zelenskii, A. I., Sinyaeva, A. V., Kutovaya, O. V. (2018). Novyi metod statisticheskoi obrabotki rezul'tatov nauchnyh issledovani. Naukovo-praktychni zasady zagaljno-inzhenernoji pidgotovky fakhivciv farmaciji: materialy I Mizhnar. nauk.-prakt. internet-konf. Kharkiv: NPhU, 96–101.
- Ruban, E. A., Kutsenko, S. A., Kovalevskaia, I. V., Kutova, O. V. (2014). Optimizatsiya parametrov ekstrahirovaniya lekarstvennogo rastitel'nogo syr'ya dlya polucheniya slozhnoy nastoyki «Venoton». *Vestnik farmatsii. Belorussiya*, 2, 37–41.
- Brent, M. (2009). Essential Mathcad for engineering, science, and math ISE. 2nd ed. Amsterdam: Elsevier; Burlington, MA: Academic Press, 501.
- Carter Hill, R., Genevieve, B. (2018). Using Excel for Principles of Econometrics, 5th Ed.
- Kutovaya, O., Kovalevska, I., Sahaidak-Nikitiuk, R. (2021). Determination of regression equations based on the generalized separate influence of factors in pharmaceutical research. *Norwegian Journal of development of the International Science*, 57 (1), 39–43.

DOI: 10.15587/2519-4852.2022.253554

**SYNTHESIS AND ANTICONVULSANT ACTIVITY EVALUATION OF N-[(2,4-DICHLOROPHENYL) METHYL]-2-(2,4-DIOXO-1H-QUINAZOLIN-3-YL) ACETAMIDE NOVEL 1-BENZYL SUBSTITUTED DERIVATIVES**

p. 58–69

**Wassim El Kayal**, Postgraduate Student, Department of Pharmaceutical Chemistry, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-7803-3502>

**Hanna Severina**, Doctor of Pharmaceutical Science, Associate Professor, Department of Pharmaceutical Chemistry, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

**E-mail:** [severina.ai@ukr.net](mailto:severina.ai@ukr.net)

**ORCID:** <http://orcid.org/0000-0003-2894-9384>

**Vadim Tsyvunin**, PhD, Assistant, Department of Pharmacology and Pharmacotherapy, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-2980-5035>

**Sergiy Zalevskiy**, Postgraduate Student, Department of Pharmacology and Pharmacotherapy, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-1727-8407>

**Sergiy Shtrygol**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Pharmacology and Pharmacotherapy, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-7257-9048>

**Sergiy Vlasov**, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Department of Pharmaceutical Chemistry, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-5568-8357>

**Olga Golovchenko**, PhD, Associate Professor, Department of Pharmaceutical Chemistry, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-5252-5517>

**Sergiy Kovalenko**, Doctor of Chemical Sciences, Professor, Department of Organic Chemistry, Karazin Kharkiv National University, Svobody sq., 4, Kharkiv, Ukraine, 61022

**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-2222-8180>

**Victoriya Georgiyants**, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Head of Department, Department of Pharmaceutical Chemistry, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

**ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-8794-8010>

**The aim.** Synthesis of 1-benzylsubstituted derivatives of *N*-[(2,4-dichlorophenyl)methyl]-2-(2,4-dioxo-1*H*-quinazolin-3-yl)acetamide, and determination of affinity to GABAergic biotargets with the following anticonvulsant activity estimation using PTZ-induced seizures model in mice.

**Materials and methods.** Standard organic synthesis methods were used; the structure of the synthesized compounds was proved by elemental analysis, <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR spectroscopy, and LC/MS method; composition of the synthesized compounds – by elemental analysis, their individuality – by TLC and LC/MS methods. AutoDockTools-1.5.6, as well as AutoDock Vina software, was used to perform molecular docking. Anticonvulsant activity was studied using pentylenetetrazole-induced seizures in mice.

**Results.** A targeted *N*-[(2,4-dichlorophenyl)methyl]-2-(1-(*R*-benzyl)-2,4-dioxo-quinazolin-3-yl)acetamides were obtained by alkylation of *N*-[(2,4-dichlorophenyl)methyl]-2-(2,4-dioxo-1*H*-quinazolin-3-yl)acetamide by corresponding 1-chloromethylbenzene in dimethylformamide environment with excess of potassium carbonate at a temperature 70–80 °C. Prediction of activity of 1-benzyl derivatives in the pentylenetetrazole-induced seizures in an in vivo experiment was carried out according to the obtained results of docking studies – affinity calculation for GABA receptor and GABA enzyme active sites, as well as analysis of conformational placement in them. In relation to the binding energy, the studied ligands were inferior to the reference drugs: GABA receptor positive allosteric modulators – benzamidine and diazepam, and GABA inhibitor – vigabatrin. The synthesized substances did not show anticonvulsant activity: only 2 compounds have shown a tendency to their activity manifestation according to the criterion of integral protective indicator – reduction of mortality by 17 % compared to control, as well as prolonging the time death of the animals. Comparison with the preliminary obtained results of the activity of the promising anticonvulsant *N*-[(2,4-dichlorophenyl)methyl]-2-(2,4-dioxo-1*H*-quinazolin-3-yl)acetamide made possible to prove the pharmacophore role of the cyclic amide fragment in anticonvulsant activity manifestation.

**Conclusion.** The synthesis of *N*-[(2,4-dichlorophenyl)methyl]-2-(1-(*R*-benzyl)-2,4-dioxo-quinazolin-3-yl)acetamides, which

have not still described in the literature, was carried out, as well as the structure of the mentioned compounds was proved. Unfortunately, the substances did not show anticonvulsant activity on the model of pentylenetetrazole-induced seizures. However, the obtained results allowed establishing the key role of the NHCO cyclic fragment on anticonvulsant activity. A positive correlation between the results of in vivo studies and in silico calculations was found – the model of pentylenetetrazole-induced seizures and docking into the active sites of PAMs GABA<sub>A</sub> receptor and enzyme inhibitor GABA<sub>ATP</sub> which allows to recommend the given docking methodology as a tool to streamline and optimize the screening on the mentioned model

**Keywords:** synthesis, quinazolin, benzyl, docking, GABA, anticonvulsant activity anticonvulsant activity anticonvulsant activity

## References

- Devinsky, O., Vezzani, A., O'Brien, T. J., Jette, N., Scheffer, I. E., de Curtis, M., Perucca, P. (2018). Epilepsy. Nature Reviews Disease Primers, 4 (1). doi: <http://doi.org/10.1038/nrdp.2018.24>
- Janmohamed, M., Brodie, M. J., Kwan, P. (2020). Pharmacoresistance – Epidemiology, mechanisms, and impact on epilepsy treatment. Neuropharmacology, 168. doi: <http://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2019.107790>
- Löscher, W., Klein, P. (2021). The Pharmacology and Clinical Efficacy of Antiseizure Medications: From Bromide Salts to Cenobamate and Beyond. CNS Drugs, 35 (9), 935–963. doi: <http://doi.org/10.1007/s40263-021-00827-8>
- Keezer, M. R., Sisodiya, S. M., Sander, J. W. (2016). Comorbidities of epilepsy: current concepts and future perspectives. The Lancet Neurology, 15 (1), 106–115. doi: [http://doi.org/10.1016/s1474-4422\(15\)00225-2](http://doi.org/10.1016/s1474-4422(15)00225-2)
- Yuen, A. W. C., Keezer, M. R., Sander, J. W. (2018). Epilepsy is a neurological and a systemic disorder. Epilepsy & Behavior, 78, 57–61. doi: <http://doi.org/10.1016/j.yebeh.2017.10.010>
- Vossler, D. G., Weingarten, M., Gidal, B. E. (2018). Summary of Antiepileptic Drugs Available in the United States of America: working toward a world without epilepsy. Epilepsy Currents, 18 (4), 1–26. doi: <http://doi.org/10.5698/1535-7597.18.4s1.1>
- Gaitatzis, A., Sander, J. W. (2013). The Long-Term Safety of Antiepileptic Drugs. CNS Drugs, 27 (6), 435–455. doi: <http://doi.org/10.1007/s40263-013-0063-0>
- Chen, B., Choi, H., Hirsch, L. J., Katz, A., Legge, A., Buchsbaum, R., Detyniecki, K. (2017). Psychiatric and behavioral side effects of antiepileptic drugs in adults with epilepsy. Epilepsy & Behavior, 76, 24–31. doi: <http://doi.org/10.1016/j.yebeh.2017.08.039>
- Gesche, J., Christensen, J., Hjalgrim, H., Rubboli, G., Beier, C. P. (2020). Epidemiology and outcome of idiopathic generalized epilepsy in adults. European Journal of Neurology, 27 (4), 676–684. doi: <http://doi.org/10.1111/ene.14142>
- Łukawski, K., Czuczwar, S. J. (2021). Understanding mechanisms of drug resistance in epilepsy and strategies for overcoming it. Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology, 17 (9), 1075–1090. doi: <http://doi.org/10.1080/17425255.2021.1959912>
- Khan, H. N., Kulsoom, S., Rashid, H. (2012). Ligand based pharmacophore model development for the identification of novel antiepileptic compound. Epilepsy Research, 98 (1), 62–71. doi: <http://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2011.08.016>

12. McCarthy, G., Myers, B., Siegfried, N. (2005). Treatment for Methaqualone dependence in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2. doi: <http://doi.org/10.1002/14651858.cd004146.pub2>
13. Ibrahim, M.-K., El-Adl, K., Al-Karmalawy, A. A. (2015). Design, synthesis, molecular docking and anticonvulsant evaluation of novel 6-iodo-2-phenyl-3-substituted-quinazolin-4(3H)-ones. *Bulletin of Faculty of Pharmacy, Cairo University*, 53 (2), 101–116. doi: <http://doi.org/10.1016/j.bfopcu.2015.05.001>
14. Abuelizz, H. A., Dib, R. E., Marzouk, M., Anouar, E.-H., A. Maklad, Y., N. Attia, H., Al-Salahi, R. (2017). Molecular Docking and Anticonvulsant Activity of Newly Synthesized Quinazoline Derivatives. *Molecules*, 22 (7), 1094. doi: <http://doi.org/10.3390/molecules22071094>
15. El Kayal, W. M., Shtrygol, S. Y., Zalevsky, S. V., Shark, A. abu, Tsyvunin, V. V., Kovalenko, S. M. et. al. (2019). Synthesis, in vivo and in silico anticonvulsant activity studies of new derivatives of 2-(2,4-dioxo-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl)acetamide. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 180, 134–142. doi: <http://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.06.085>
16. Jain, D., Singh, A., Patel, V., Veerasamy, R., Aggarwal, N., Rajak, H. (2017). Drug Design Strategies for the Discovery of Novel Anticonvulsants Concerned with Four Site Binding Pharmacophoric Model Studies. *Central Nervous System Agents in Medicinal Chemistry*, 17 (1), 30–50. doi: <http://doi.org/10.2174/187152491666616041143941>
17. Tasso, S. M., Bruno-Blanch, L. E., Moon, S. C., Estiú, G. L. (2000). Pharmacophore searching and QSAR analysis in the design of anticonvulsant drugs. *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM*, 504 (1-3), 229–240. doi: [http://doi.org/10.1016/s0166-1280\(00\)00364-x](http://doi.org/10.1016/s0166-1280(00)00364-x)
18. Severina, H. I., Skupa, O. O., Voloshchuk, N. I., Georgiyants, V. A. (2020). Synthesis, docking study, and pharmacological evaluation of S-acetamide derivatives of 4,6-dimethyl-2-thiopyrimidine as anticonvulsant agents. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 10 (7), 1–8. doi: <http://doi.org/10.7324/japs.2020.10701>
19. Al-Salem, H. S. A., Hegazy, G. H., El-Taher, K. E. H., El-Messery, S. M., Al-Obaid, A. M., El-Subbagh, H. I. (2015). Synthesis, anticonvulsant activity and molecular modeling study of some new hydrazinecarbothioamide, benzenesulfonohydrazide, and phenacylaceto-hydrazide analogues of 4(3H)-quinazolinone. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 25 (7), 1490–1499. doi: <http://doi.org/10.1016/j.bmcl.2015.02.025>
20. Zayed, M., Ihmaid, S., Ahmed, H., El-Adl, K., Asiri, A., Omar, A. (2017). Synthesis, Modelling, and Anticonvulsant Studies of New Quinazolines Showing Three Highly Active Compounds with Low Toxicity and High Affinity to the GABA-A Receptor. *Molecules*, 22 (2), 188. doi: <http://doi.org/10.3390/molecules22020188>
21. Matias, M., Campos, G., Silvestre, S., Falcão, A., Alves, G. (2017). Early preclinical evaluation of dihydropyrimidin(thi)ones as potential anticonvulsant drug candidates. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 102, 264–274. doi: <http://doi.org/10.1016/j.ejps.2017.03.014>
22. Severina, H., Skupa, O., Khairulin, A., Voloshchuk, N., Georgiyants, V. (2019). Synthesis and anticonvulsant activity of 6-methyl-2-thioxo-2, 3-dihydropyrimidin-4(1H)-one acetamides. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 9 (2), 12–19. doi: <http://doi.org/10.7324/japs.2019.90202>
23. Kehne, J. H., Klein, B. D., Raeissi, S., Sharma, S. (2017). The National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) Epilepsy Therapy Screening Program (ETSP). *Neurochemical Research*, 42 (7), 1894–1903. doi: <http://doi.org/10.1007/s11064-017-2275-z>
24. Morris, G. M., Huey, R., Lindstrom, W., Sanner, M. F., Belew, R. K., Goodsell, D. S., Olson, A. J. (2009). AutoDock4 and AutoDockTools4: Automated docking with selective receptor flexibility. *Journal of Computational Chemistry*, 30 (16), 2785–2791. doi: <http://doi.org/10.1002/jcc.21256>
25. Protein Data Bank. Available at: <http://www.rcsb.org/pdb/home/home.do> Last accessed: 04.06.2021
26. Trott, O., Olson, A. J. (2009). AutoDock Vina: Improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading. *Journal of Computational Chemistry*, 31 (2), 455–461. doi: <http://doi.org/10.1002/jcc.21334>
27. Vogel, H. G.; Vogel, H. G. (Ed.) (2008). Chapter E: Psychotropic and neurotropic activity. *Drug Discovery and Evaluation: Pharmacological Assays*. Berlin: Springer-Verla, 565–876. doi: [http://doi.org/10.1007/978-3-540-70995-4\\_6](http://doi.org/10.1007/978-3-540-70995-4_6)
28. Hock, F.J. (2016). *Drug Discovery and Evaluation: Pharmacological Assays*. Cham: Springer International Publishing, 4314. doi: <http://doi.org/10.1007/978-3-319-05392-9>
29. Severina, H., Skupa, O. O., Voloshchuk, N. I., Suleiman, M. M., Georgiyants, V. A. (2019). Synthesis and anticonvulsant activity of 6-methyl-2-((2-oxo-2-arylethyl)thio)pyrimidin-4(3H)-one derivatives and products of their cyclization. *Pharmacia*, 66 (3), 141–146. doi: <http://doi.org/10.3897/pharmacia.66.e38137>
30. Miller, P. S., Aricescu, A. R. (2014). Crystal structure of a human GABAA receptor. *Nature*, 512 (7514), 270–275. doi: <http://doi.org/10.1038/nature13293>
31. Masiulis, S., Desai, R., Uchański, T., Serna Martín, I., Laverty, D., Karia, D. et. al. (2019). GABAA receptor signalling mechanisms revealed by structural pharmacology. *Nature*, 565 (7740), 454–459. doi: <http://doi.org/10.1038/s41586-018-0832-5>
32. Storici, P., Capitani, G., De Biase, D., Moser, M., John, R. A., Jansonius, J. N., Schirmer, T. (1999). Crystal Structure of GABA-Aminotransferase, a Target for Antiepileptic Drug Therapy. *Biochemistry*, 38 (27), 8628–8634. doi: <http://doi.org/10.1021/bi990478j>
33. Bialer, M., White, H. S. (2010). Key factors in the discovery and development of new antiepileptic drugs. *Nature Reviews Drug Discovery*, 9 (1), 68–82. doi: <http://doi.org/10.1038/nrd2997>
34. Egorova, E. V., Dmitrenko, D. V., Usoltseva, A. A., Ipytshev, A. M., Shnyder, N. A., Nasyrova, R. F. (2020). Modeling of chronic epilepsy in animals through chemical methods. *Bulletin of Siberian Medicine*, 18 (4), 185–196. doi: <http://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-4-185-196>
35. Lipinski, C. A. (2016). Rule of five in 2015 and beyond: Target and ligand structural limitations, ligand chemistry structure and drug discovery project decisions. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 101, 34–41. doi: <http://doi.org/10.1016/j.addr.2016.04.029>
36. Löscher, W. (2017). Animal Models of Seizures and Epilepsy: Past, Present, and Future Role for the Discovery of Antiseizure Drugs. *Neurochemical Research*, 42 (7), 1873–1888. doi: <http://doi.org/10.1007/s11064-017-2222-z>

DOI: 10.15587/2519-4852.2022.253546

ANTIOXIDANT AND ANTI-CYTOLYTIC ACTIVITY OF PARSNIP (*PASTINACA SATIVA L.*) HERB THICK EXTRACT IN CONDITIONS OF CATECHOLAMINE MYOCARDIODYSTROPHY IN RATS

p. 70–76

**Natalia Symonenko**, Postgraduate Student, Department of Industrial Pharmacy and Economy, Institute for Advanced Training of Pharmacy Specialists, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-3949-1826>

**Oleh Shpychak**, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Department of Industrial Pharmacy and Economy Institute for Advanced Training of Pharmacy Specialists, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

**E-mail:** shpychak.oleg@gmail.com

**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-3015-8584>

**Oksana Mishchenko**, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Department of Clinical Pharmacology, Institute for Advanced Training of Pharmacy Specialists, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-5862-4543>

**Viktoriia Kyslychenko**, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Head of Department, Department of Chemistry of Natural Compounds and Nutritiology, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-0851-209X>

**Tamara Shpychak**, PhD, Associate Professor, Department of Organic Chemistry, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-3382-9013>

**Svetlana Grashchenkova**, Senior Laboratory Assistant, Department of Clinical Pharmacology, Institute for Advanced Training of Pharmacy Specialists, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

**The aim:** to study the antioxidant and anticytolytic activity of the parsnip herb thick extract (PHTE) in conditions of catecholamine myocardial dystrophy in rats.

**Materials and methods.** Catecholamine myocardial dystrophy was reproduced in rats by a single subcutaneous injection of 0.18 % adrenaline hydrochloride solution at a dose of 0.5 mg/kg (0.28 ml/kg) of body weight. The experiment used 36 white male rats with an initial weight of 220–250 g, 4–4.5 months of age. The tested drugs were PHTE at doses of 100 and 200 mg/kg and the reference drug (RD) “Tricardin” were administered intragastrically in a therapeutic and prophylactic regimen for 7 days, the last time on the day of the experiment 1 hour before the administration of cardiotoxin. The activity of the studied agents was assessed by the survival rate of the animals, the functional state of the myocardium (ECG studies), by the effect on the heart mass ratio (HMR), the activity of aspartate aminotransferase (ASAT), the level of active products interacting with thiobarbituric acid (TBA-AP) and the content of reduced glutathione (RG) in the heart homogenate.

**Results.** The study of the effect of PHTE on the lipid peroxidation/antioxidant protection (LPO / AOP) system showed that a pronounced antioxidant effect of the tool was found at a dose of 200 mg/kg: there was an increase in VG at the trend level ( $0.05 < p < 0.10$ ) and a significant decrease ( $p < 0.05$ ) the content of TBK-AP in 1.85 times compared with the group of positive control (PC). A similar effect was found in the comparison drug “Tricardin”. PHTE at a dose of 100 mg/kg was less influential. The use of PHTE in both doses and the comparison drug “Tricardin” reduced the severity of cytolytic processes: the activity of the enzyme AST – a marker of cardiocytolysis, was lower than in the PC group. PHTE at doses of 100 and 200 mg/kg contributed to a certain normalization of some ECG parameters compared to PC: a slight insignificant decrease in heart rate and a significant decrease ( $p < 0.05$ ), QT interval, systolic index (SI) and decreased ischemia marker – ST segment displacement. The comparison drug “Tricardin” showed a similar effect to PHTE on the functional state of the myocardium in adrenaline intoxication.

**Conclusions.** Parsnip herb thick extract exhibits antioxidant and anticytolytic activity, improves the functional state of the myocardium, prevents a decrease in the severity of alterative processes in the organ under conditions of adrenaline myocardial dystrophy

**Keywords:** catecholamine (adrenal) myocardial dystrophy, parsnip herb thick extract (PHTE), antioxidant and anticytolytic activity

## References

- Boland, T. A., Lee, V. H., Bleck, T. P. (2015). Stress-Induced Cardiomyopathy. *Critical Care Medicine*, 43 (3), 686–693. doi: <http://doi.org/10.1097/ccm.0000000000000851>
- Wallner, M., Duran, J. M., Mohsin, S., Troupes, C. D., Vanhoutte, D., Borghetti, G. et. al. (2016). Acute Catecholamine Exposure Causes Reversible Myocyte Injury Without Cardiac Regeneration. *Circulation Research*, 119 (7), 865–879. doi: <http://doi.org/10.1161/circresaha.116.308687>
- Wang, A. R., Dean, S. A., Grebe, S. K., Hood, I. C. (2016). Fatal Catecholamine-Induced Cardiotoxicity Associated with Pheochromocytoma: Report of a Postpartum Case and Review of the Literature. *Academic Forensic Pathology*, 6 (2), 315–324. doi: <http://doi.org/10.23907/2016.032>
- Khara, M. R., Shkumbatiuk, O. V., Kuchyrka, L. I. (2014). Kharakterystyka stupenia poshkodzhennia miokarda adrenalinom u shchuriv riznoi stati zalezno vid tryvalosti sposterezhenia ta rinvnia statevykh hormoniv. *Visnyk morfolohii*, 20 (2), 372–375.
- Omerovic, E. (2011). How to think about stress-induced cardiomyopathy? – Think “out of the box”! *Scandinavian Cardiovascular Journal*, 45 (2), 67–71. doi: <http://doi.org/10.3109/14017431.2011.565794>
- Kazymyrko, V. K., Yvanytskaia, L. N., Kutovoi, V. V., Dubkova, A. H., Sylanteva, T. S. (2014). Perekysne okysnennia lipidiv: protyrichchia problemy. *Ukrainskyi revmatolohichnyi zhurnal*, 57 (3), 13–17.
- Bezkorovaina, H. O., Klishch, I. M., Khara, M. R. (2020). Gender difference of free-radical processes in the myocardium at adrenaline damage on the background of light deprivation. *Medical and Clinical Chemistry*, 4, 13–19. doi: <http://doi.org/10.11603/mcch.2410-681x.2019.v.i4.10821>
- Sobhani, Z., Nami, S. R., Emami, S. A., Sahebkar, A., Javadi, B. (2017). Medicinal Plants Targeting Cardiovascular Diseases in View of Avicenna. *Current Pharmaceutical Design*, 23 (17), 2428–2443. doi: <http://doi.org/10.2174/1381612823666170215104101>



9. Zhabborova, D. M., Karomatov, I. D. (2018). Lekarstvennoe rastenie pasternak. *Biologiya i integrativnaia meditsina*, 22 (5), 115–120. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/lekarstvennoe-rastenie-pasternak>
10. Shkhanukova, Z. Kh., Konovalov, D. A. (2015). Izuchenie mineralnogo sostava pasternaka posevnogo (*Pastinaca sativa* L.). *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniia*, 2 (2). Available at: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=23037>
11. ST-N MOZU Nastanova 42-4.0:2020 «Likarski zasoby. Nalezna vyrobnycha praktyka» (2020). Kyiv: MOZ Ukrainy, 338. Available at: [https://www.dls.gov.ua/wp-content/uploads/2020/05/Настанова-СТ-Н-МОЗУ-42-4.0\\_2020.pdf](https://www.dls.gov.ua/wp-content/uploads/2020/05/Настанова-СТ-Н-МОЗУ-42-4.0_2020.pdf)
12. Kozhemiakin, Yu. M., Khromov, O. S., Filonenko, M. A., Saifetdynova H. A. (2002). Naukovo-praktychni rekomendatsii z utrymannia laboratornykh tvaryn ta roboty z nymy. Kyiv: Avitsena, 156.
13. Liapunova, N. A., Zagoriia, V. A., Georgievskogo, V. P., Bezugloi, E. P. (Eds.) (1999). Direktiva Soveta ES o sbliženii zakonov, postanovlenii i administrirovanie polozhenii gosudarstv ES po voprosam zaschity zhivotnykh, ispolzuemyykh dlia eksperimentalnykh i drugikh nauchnykh tselei (86/609/EES). *Nadlezhaschaia proizvodstvennaia praktika lekarstvennykh sredstv*. Kyiv: Morion, 508–545.
14. Stefanova, O. V. (Ed.) (2001). *Doklinichni doslidzhennia likarskykh zasobiv*. Kyiv: Avitsenna, 528.
15. ST-N MOZU Nastanova 42-6.0:2008. *Likarski zasoby. Nalezna laboratorna praktyka* (2012). Vydannia ofitsiine. Kyiv: Ministerstvo okhorony zdorovia Ukrainy. Available at: <https://compendium.com.ua/uk/clinical-guidelines-uk/standartizatsiya-farmatsevtichnoyi-produktsiyi-tom-2/st-n-mozu-42-6-0-2008/>
16. Likarskyi zasib «Trykardyn sertsevi krapli». Derzhavnyi reiestr likarskykh zasobiv Ukrainy: Instruktsiia dlia medychnoho zastosuvannia. Available at: <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlz1?opendocument&styp=4C48CB-109042CC90C225863F00431A1B>
17. Fisenko, V. P. (Ed.) (2000). *Rukovodstvo po eksperimentalnomu (doklinicheskomu) izucheniu novykh farmakologicheskikh veschestv*. Moscow: Remedium, 398.
18. Shymorova, Yu. Ye., Kyslychenko, V. S. (2020). Pat. No. 139957 UA. Protызapalnyi zasib na osnovi pasternaku posivnogo. MPK: A61K 9/08 (2006.01), A61K 36/00, A61P 29/00. No. u 2019 10054. declared: 27.09.2019; published: 27.01.2020, Bul. No. 2.
19. Shymorova, Yu. Ye. (2020). Pharmacognostic study of parsnip (*Pastinaca sativa* L.). Kharkiv, 173.
20. Derzhavna Farmakopeia Ukrainy: in 3 edition (2015). DP «Ukrainskyi naukovi farmatsevtichnyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv». 2nd ed. Kharkiv: Derzhavne pidpriemstvo «Ukrainskyi naukovi farmatsevtichnyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv», 1, 1128.
21. Horiacha, L., Symonenko, N., Galuzinska, L., Shpychak, O., Kyslychenko, V. (2020). The study of the cardioprotective action of the thick extract of parsnip herb. *Ukrainian Biopharmaceutical Journal*, 4 (65), 46–50. doi: <http://doi.org/10.24959/ubphj.20.294>
22. Shchokina, K. H., Shtryhol, S. Yu., Bielik, H. V., Butko, Ya. O. (2010). Experimental examination of cardioprotective activity of recombinant antagonist of receptors of interleukin-1 (ARYL-1) and lipin on the model of immobilization stress at rats. *Ukrainskyi biofarmatsevtichnyi zhurnal*, 2 (7), 39–43. Available at: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/ubfj\\_2010\\_2\\_9](http://nbuv.gov.ua/UJRN/ubfj_2010_2_9)
23. Orekhovich, V. N. (Ed.) *Sovremennye metody v biohimii* (1977). Moscow: Medicina, 66–68.
24. Beutler, E., Duron, O., Kelly, B. M. (1963). Improved method for the determination of blood glutathione. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, 61, 882–888.
25. Symonenko, N. A., Mishchenko, O. Ya., Shpychak, O. S., Grashchenkova, S. A., Berezniakov, A. V., Khalieieva, O. L. (2021). Cardioprotective properties of tablets with a thick extract of the herb pasternak in the conditions of adrenaline myocardiodystrophy. *PharmacologyOnline*, 3, 376–382. Available at: [https://pharmacologyonline.silae.it/files/archives/2021/vol3/PhOL\\_2021\\_3\\_A041\\_Symonenko.pdf](https://pharmacologyonline.silae.it/files/archives/2021/vol3/PhOL_2021_3_A041_Symonenko.pdf)
26. Iermolenko, T. I., Chorna, N. S., Shapoval, O. M. (2019). The theoretical substantiation of the search for potential medicinal products containing biologically active substances from the food plant raw material. *Clinical pharmacy*, 23 (2), 30–38. doi: <http://doi.org/10.24959/cphj.19.1490>
27. Zaychenko, G., Mishchenko, O., Sharifov, Ch., Gordienko, A., Tkachova, O., Sinityna, O. et al. (2019). Influence of extract of peach ordinary (*Persica vulgaris*) leaves on the state of the hypothalamic-pituitary-adrenal system of rats in conditions of chronic immobilization stress. *Problems of Endocrine Pathology*, 68 (2), 89–97. doi: <http://doi.org/10.21856/j-pep.2019.2.13>
28. Putenkova, L. Yu., Narezkina, L. P., Osipov N. M. (2010). Vliyanie adrenalina na serce lyagushki v usloviyah termicheskogo nekroza miokarda. *Vestnik medicinskoj akademii*, 3, 112–114.

DOI: 10.15587/2519-4852.2022.253555

**THE ANALGESIC AND ANTI-INFLAMMATORY EFFECT OF LAWSONE ISOLATED FROM *LAWSONIA INERMIS***

p. 77–84

**Tayseer Ali Talab**, Department of Pharmacology, College of Medicine, University of Thi-Qar, Thi-Qar, Thi-Qar, Nasiriyah, B O Box 42, Iraq

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8262-9851>

**Narjes Alfuraiji**, Department of Pharmacology, College of Medicine, University of Karbala, Karbala, Iraq, 56001

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5338-6443>

Ali Esmail Al-Snafi, Department of Pharmacology, College of Medicine, University of Thi-Qar, Thi-Qar, Nasiriyah, B O Box 42, Iraq  
E-mail: [aboahmad61@yahoo.com](mailto:aboahmad61@yahoo.com)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0239-028X>

*This study aimed to assess the analgesic and anti-inflammatory effects of lawsone isolated from henna leaves (*Lawsonia inermis*). Methods: A total of 120 healthy adult mice (weighing about 25±5 g) were included in this study. Sixty mice out of the total were used to determine LD<sub>50</sub>, 30 mice to determine the anti-inflammatory test, and the remaining (30 mice) were used for an analgesic test. The hot plate was used to determine the analgesic effect, while the anti-inflammatory effect was determined by the ability of the compound to minimize the inflammation and edema caused by the injection of carrageenan.*

**Results:** Lawsone was isolated from *Lawsonia inermis*. A Stuart SMP10 digital melting point apparatus was used for measuring all melting points. Infrared spectrometer FT-IR 400D was used for measuring/recording IR spectra (KBr) which the frequency of absorption was represented as  $\text{cm}^{-1}$ . For  $^1\text{H-NMR}$  spectrum recording, a Bruk-spectrophotometer of 400 MHz was used with internal TMS standard, with deuterated  $\text{D}_2\text{O}$  2.51 ppm for acetone- $d_6$ , remained solvent signals as well as  $^{13}\text{C-NMR}$  was used. TLC was utilized as adsorbent, UV light, or iodine-completed visualization to verify compounds' purities.

The  $\text{LD}_{50}$  of the oral lawsone was 96 mg/kg, and the highest dosage that did not kill any of the experimental animals was 80 mg/kg, which was used to investigate lawsone's analgesic and anti-inflammatory effects.

Lawsone and aspirin possessed an analgesic effect compared to the control group ( $p < 0.0001$  and  $p < 0.001$ , respectively); however, lawsone induced a potent analgesic effect compared to aspirin ( $p < 0.1$ ). In contrast, Lawsone and aspirin exerted an anti-inflammatory effect ( $p < 0.05$ ) compared to the control group and were equipotent in carrageenan-induced hind paw edema.

**Conclusion:** It is concluded that lawsone possesses analgesic and anti-inflammatory effects, which endorse the practical medical importance of *Lawsonia inermis*. The latter is widely used traditionally for these purposes own to its cost-effectiveness and safety; however, further studies are required to determine the systemic safety of lawsone

**Keywords:** Lawsone, *Lawsonia inermis*, henna, analgesic, anti-inflammatory, medicinal plants, phytotherapy, herb, pharmacognosy, pharmacology

## References

1. Badoni Semwal, R., Semwal, D. K., Combrinck, S., Cartwright-Jones, C., Viljoen, A. (2014). *Lawsonia inermis* L. (henna): Ethnobotanical, phytochemical and pharmacological aspects. *Journal of Ethnopharmacology*, 155 (1), 80–103. doi: <http://doi.org/10.1016/j.jep.2014.05.042>
2. ITIS report, *Lawsonia inermis* L. Available at: [https://www.itis.gov/servlet/SingleRpt/SingleRpt?search\\_topic=TSN&search\\_value=503345#null](https://www.itis.gov/servlet/SingleRpt/SingleRpt?search_topic=TSN&search_value=503345#null)
3. Boubaya, A., Marzougui, N., Ben Yahia, L., Ferchichi, A. (2011). Chemical diversity analysis of Tunisian *Lawsonia inermis* L. populations. *African Journal of Biotechnology*, 10 (25), 4980–4987. Available at: <https://www.ajol.info/index.php/ajb/article/view/94180>
4. Shastry, C. S., Kiran, U. P., Aswathanarayana, B. J. (2012). Effect of acute and chronic administration of the aqueous extract of *Lawsonia inermis* leaves on haloperidol induced catalepsy in albino mice. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*, 3 (3), 1107–1116. Available at: [https://www.rjpbcs.com/pdf/2012\\_3\(3\)/\[117\].pdf](https://www.rjpbcs.com/pdf/2012_3(3)/[117].pdf)
5. Sharma, R. K., Goel, A., Bhatia, A. K. (2016). Antityphoid activity and phytochemical screening of different extracts of *L. inermis* plant leaves. *International Journal of Current Research*, 8 (8), 37539–37542. Available at: <https://www.journalcra.com/sites/default/files/issue-pdf/17025.pdf>
6. Jabborova, D., Davranov, K., Egamberdieva, D. (2019). Antibacterial, Antifungal, and Antiviral Properties of Medicinal Plants. Medically Important Plant Biomes: Source of Secondary Metabolites, 51–65. doi: [http://doi.org/10.1007/978-981-13-9566-6\\_3](http://doi.org/10.1007/978-981-13-9566-6_3)
7. Ibrahim, S. M. S., Rasool, C. S., Al-asady, A. Ab. (2021). Antimicrobial activity of crude henna extract against Gram-positive bacteria. *Iraq Medical Journal*, 5 (3), 89–93. doi: <http://doi.org/10.22317/imj.v5i3.1036>
8. Badiiee, P., Mardani, M., Gharibnavaz, M., Jassebi, A., Jafarian, H., Ghassemi, F. (2018). Comparison of anti-Candida activities of the ancient plants *Lawsonia inermis* and *Ziziphus spina christi* with antifungal drugs in *Candida* species isolated from oral cavity. *Journal of Conservative Dentistry*, 21 (4), 359–362. doi: [http://doi.org/10.4103/jcd.jcd\\_291\\_17](http://doi.org/10.4103/jcd.jcd_291_17)
9. Gozubuyuk, G. S., Aktas, E., Yigit, N. (2014). An ancient plant *Lawsonia inermis* (henna): Determination of in vitro antifungal activity against dermatophytes species. *Journal de Mycologie Médicale*, 24 (4), 313–318. doi: <http://doi.org/10.1016/j.mycmed.2014.07.002>
10. Ismail, K. A., Ibrahim, A. N., Ahmed, M. A.-F., Hetta, M. H. (2014). Comparison between the effect of *Lawsonia inermis* and flubendazole on *Strongyloides* species using scanning electron microscopy. *Journal of Parasitic Diseases*, 40 (2), 415–422. doi: <http://doi.org/10.1007/s12639-014-0519-2>
11. Motazedian, M. H., Mikaeili, F., Mohebbali, M., Miri, R., Habibi, P., Kamarloie, S. (2016). The antileishmanial effects of *Lawsonia inermis* and *Cedrus libani* on *Leishmania major* promastigotes: an in vitro study. *Journal of Parasitic Diseases*, 41 (2), 375–379. doi: <http://doi.org/10.1007/s12639-016-0809-y>
12. Singh, A., Singh, D. K. (2001). Molluscicidal activity of *Lawsonia inermis* and its binary and tertiary combinations with other plant derived molluscicides. *Indian Journal of Experimental Biology*, 39, 263–268.
13. Elaguel, A., Kallel, I., Gargouri, B., Ben Amor, I., Hadrich, B., Ben Messaoud, E. et al. (2019). *Lawsonia inermis* essential oil: extraction optimization by RSM, antioxidant activity, lipid peroxidation and antiproliferative effects. *Lipids in Health and Disease*, 18 (1). doi: <http://doi.org/10.1186/s12944-019-1141-1>
14. Hasan, K. M., Yesmin, S., Akhter, S. F., Paul, S., Sarkar, S., Islam, A. et al. (2016). Hepatoprotective potentiality of various fractions of ethanolic extracts of *Lawsonia inermis* (henna) leaves against chemical-induced hepatitis in rats. *Biochemistry and Molecular Biology*, 1 (2), 17–22. Available at: <https://article.sciencepublishinggroup.com/html/10.11648/j.bmb.20160102.12.html>
15. Darvin, S. S., Esakkimuthu, S., Toppo, E., Balakrishna, K., Paulraj, M. G., Pandikumar, P. et al. (2018). Hepatoprotective effect of lawsone on rifampicin-isoniazid induced hepatotoxicity in in vitro and in vivo models. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 61, 87–94. doi: <http://doi.org/10.1016/j.etap.2018.05.006>
16. Hsouna, A. B., Mongi, S., Culioli, G., Blache, Y., Ghilissi, Z., Chaabane, R. et al. (2013). Protective effects of ethyl acetate fraction of *Lawsonia inermis* fruits extract against carbon tetrachloride-induced oxidative damage in rat liver. *Toxicology and Industrial Health*, 32 (4), 694–706. doi: <http://doi.org/10.1177/0748233713502839>
17. Ahmed, S., Saeed, A., Asadullah, M. (2016). Effectiveness of *Lawsonia inermis* for psychopharmacological activity on staircase in NMRI mice. *Medical Forum*, 27 (11), 2–4.
18. Alia, B. H., Bashir, A. K., Tanira, M. O. M. (1995). Anti-Inflammatory, Antipyretic, and Analgesic Effects of *Lawsonia inermis* L. (Henna) in Rats. *Pharmacology*, 51 (6), 356–363. doi: <http://doi.org/10.1159/000139347>
19. Sultana, S., Khosru, K. H. (2011). Analgesic and anti-diarrhoeal activity of *Lawsonia inermis*. *International journal of pharmaceutical sciences and research*, 2 (12), 3183–3188.

Available at: <https://ijpsr.com/bft-article/analgesic-and-antidiarrhoeal-activities-of-lawsonia-inermis/>

20. Imam, H., Mahbub, N. U., Khan, M. F., Hana, H. K., Sarker, M. M. R. (2013). Alpha Amylase Enzyme Inhibitory and Anti-inflammatory Effect of *Lawsonia inermis*. *Pakistan Journal of Biological Sciences*, 16 (23), 1796–1800. doi: <http://doi.org/10.3923/pjbs.2013.1796.1800>
21. Ziaei, A., Sahranavard, S., Gharagozlou, M. J., Faizi, M. (2016). Preliminary investigation of the effects of topical mixture of *Lawsonia inermis* L. and *Ricinus communis* L. leaves extract in treatment of osteoarthritis using MIA model in rats. *DARU Journal of Pharmaceutical Sciences*, 24 (1). doi: <http://doi.org/10.1186/s40199-016-0152-y>
22. Rekik, D. M., Ben Khedir, S., Daoud, A., Ksouda Moalla, K., Rebai, T., Sahnoun, Z. (2019). Wound Healing Effect of *Lawsonia inermis*. *Skin Pharmacology and Physiology*, 32 (6), 295–306. doi: <http://doi.org/10.1159/000501730>
23. Yassine, K. A., Houari, H., Mokhtar, B., Karim, A., Hadjer, S., Imane, B. (2020). A topical ointment formulation containing leaves' powder of *Lawsonia inermis* accelerate excision wound healing in Wistar rats. *Veterinary World*, 13 (7), 1280–1287. doi: <http://doi.org/10.14202/vetworld.2020.1280-1287>
24. Hadisi, Z., Nourmohammadi, J., Nassiri, S. M. (2018). The antibacterial and anti-inflammatory investigation of *Lawsonia Inermis*-gelatin-starch nano-fibrous dressing in burn wound. *International Journal of Biological Macromolecules*, 107, 2008–2019. doi: <http://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2017.10.061>
25. Mikhaeil, B. R., Badria, F. A., Maatooq, G. T., Amer, M. M. A. (2004). Antioxidant and Immunomodulatory Constituents of Henna Leaves. *Zeitschrift Für Naturforschung C*, 59 (7-8), 468–476. doi: <https://doi.org/10.1515/znc-2004-7-803>
26. Dikshit, V., Dikshit, J., Saraf, M., Thakur, V., Sainis, K. (2000). Immunomodulatory activity of naphthoquinone fraction of *Lawsonia inermis* Linn. *Phytochemistry (Jena)*, 7, 102–103.
27. Patel, K. M., Shah, S. K. (2017). Evaluation of antiurolithiatic activity of *Lawsonia inermis* in rats. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Nanotechnology*, 10 (3). Available at: <https://www.ijpsnonline.com/index.php/ijpsn/article/view/844>
28. Kore, K. J., Shete, R. V., Jadhav, P. J., Kabra, M. P. (2011). Antiurolithiatic effects of hydroalcoholic extract of *Lawsonia inermis* L. leaves. *International Journal of Universal Pharmacy and Life Sciences*, 1 (2), 81–95.
29. Singh, S., Verma, N., Karwasra, R., Kalra, P., Kumar, R., Gupta, Y. (2015). Safety and efficacy of hydroalcoholic extract from *Lawsonia inermis* leaves on lipid profile in alloxan-induced diabetic rats. *AYU (An International Quarterly Journal of Research in Ayurveda)*, 36 (1), 107–112. doi: <http://doi.org/10.4103/0974-8520.168999>
30. Antika, M. A., Ilyas, S., Sari, M. I. (2017). Effect of *Lawsonia inermis* Linn. Ethanol Extract on the Superoxide Dismutase Activity in Hyperglycemic *Rattus norvegicus*. *Indonesian Journal of Medicine*, 02 (02), 79–85. doi: <http://doi.org/10.26911/thejmed.2017.02.02.01>
31. Goswami, M., Kulshreshtha, M., Rao, C. V., Yadav, S., Yadav, S. (2011). Anti-ulcer potential of *Lawsonia inermis* L. leaves against gastric ulcers in rats. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 1 (2), 69–72. Available at: [https://japsonline.com/admin/php/uploads/23\\_pdf.pdf](https://japsonline.com/admin/php/uploads/23_pdf.pdf)
32. Candra, K. R. Y., Sandya, L. S. D., Ruth, S. K., Nagarjuna, S., Padmanabha, R. Y. (2011). Evaluation of diuretic activity of aqueous and ethanolic extracts of *Lawsonia inermis* leaves in rats. *Asian Journal of Plant Science and Research*, 1 (3), 28–33.
33. Abdel-Hamid, N. M., Mohafez, O. M., Nazmy, M. H., Farhan, A., Thabet, K. (2015). The effect of co-administration of *Lawsonia inermis* extract and octreotide on experimental hepatocellular carcinoma. *Environmental Health and Preventive Medicine*, 20 (3), 195–203. doi: <http://doi.org/10.1007/s12199-015-0451-9>
34. Pandey, S., Raja, W. (2020). Antitumoral effect of *lawsonia inermis* extract on melanoma tumor-bearing C57BL/6 mice. *Pharmacognosy Magazine*, 16 (70), 435–442. doi: [http://doi.org/10.4103/pm.pm\\_219\\_19](http://doi.org/10.4103/pm.pm_219_19)
35. Ozaslan, M., Karagoz, I. D., Lawal, R. A., Kilic, I. H., Cakir, A., Kalender, M. E. et al. (2009). Antitumoral Effect of *L. inermis* in Mice with EAC. *International Journal of Pharmacology*, 4, 263–267. Available at: <https://docsdrive.com/pdfs/ansinet/ijp/2009/263-267.pdf>
36. Saeed, S. M. G., Sayeed, S. A., Ashraf, S., Naz, S., Siddiqi, R., MESAİK, A. A. (2013). A new method for the isolation and purification of lawsone from *Lawsonia inermis* and its ROS inhibitory activity. *Pakistan Journal of Botany*, 45 (4), 1431–1436.
37. Al-Ali, A., Alkhawajah, A., Randhawa, M. A., Shaikh, N. A. (2008). Oral and intraperitoneal LD50 of thymoquinone, an active principle of *Nigella sativa*, in mice and rats. *Journal of Ayub Medical College Abbottabad*, 20 (2), 25–27.
38. Raina, A., Chandra, M., Dogra, T., Raj, J., Pahuja, M. (2013). Determination of median lethal dose of combination of endosulfan and cypermethrin in wistar rat. *Toxicology International*, 20 (1), 1–5. doi: <http://doi.org/10.4103/0971-6580.111531>
39. Metcalf, C. S., Klein, B. D., McDougale, D. R., Zhang, L., Smith, M. D., Bulaj, G., White, H. S. (2014). Analgesic Properties of a Peripherally Acting and GalR2 Receptor-Preferring Galanin Analog in Inflammatory, Neuropathic, and Acute Pain Models. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 352 (1), 185–193. doi: <http://doi.org/10.1124/jpet.114.219063>
40. Hashemi, V., Ghanadi, A. R., Mousavi, D. (2000). Analgesic and anti-inflammatory effects to total extract flavonoid fraction and volatile oil of *Salvia hydrangea*. *Journal of Research in Medical Sciences*, 5 (2), 10–14.
41. Karawya, M. S., Abdul Wahhab, S. M., Zeki, A. Y. (1969). A study of lawsone content of henna. *Lloydia*, 32 (1), 76–78.
42. Humaish, H. H. (2017). Study comparison analgesic, antipyretic and anti-inflammatory activity of aqueous and alcoholic leaves extract of *Lawsonia inermis* L. (Henna) with ketoprofen in male albino rats. *Kufa Journal For Veterinary Medical Sciences*, 8 (2), 88–100.
43. Al-snafi, A. E. (2019). A review on *Lawsonia inermis*: a potential medicinal plant. *International Journal of Current Pharmaceutical Research*, 11 (5), 1–13. doi: <https://doi.org/10.22159/ijcpr.2019v11i5.35695>
44. Galehdari, H., Negahdari, S., Kesmati, M., Rezaie, A., Shariati, G. (2016). Effect of the herbal mixture composed of Aloe Vera, Henna, *Adiantum capillus-veneris*, and Myrrha on wound healing in streptozotocin-induced diabetic rats. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 16 (1), 386. doi: <https://doi.org/10.1186/s12906-016-1359-7>
45. Wurm, G., Baumann, J. (1981). Beeinflussung der Prostaglandin-synthesedurch hydroxy-1,4-naphthochinon-derivate. 2. Mitt: Untersuchungen an 1,4-Naphthochinonen. *Arzneimittelforschung*, 31 (10), 1673–1677.

## АНОТАЦІЇ

DOI: 10.15587/2519-4852.2022.253507

## РЕЗУЛЬТАТИ ПОРІВНЯЛЬНОГО АНАЛІЗУ ЗАХВОРЮВАННОСТІ НАСЕЛЕННЯ УКРАЇНИ ТА КРАЇН ЄВРОПЕЙСЬКОГО РЕГІОНУ НА ВІЛ ЯК ПІДҐРУНТТЯ ДЛЯ УДОСКОНАЛЕННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ХВОРИХ НА СОЦІАЛЬНОНЕБЕЗПЕЧНІ ПАТОЛОГІЇ (с. 4–13)

В. В. Єфремова, Г. Л. Панфілова, А. М. Лебедин, Г. М. Юрченко, О. Є. Оксенюк, В. М. Чернуха, Л. В. Терещенко, І. О. Чеберніна

**Мета:** провести порівняльний аналіз показників захворюваності населення на ВІЛ в Україні та в деяких країнах Європейського регіону у динаміці років та визначити характерні риси розвитку епідеміологічної ситуації по зазначеній патології.

**Матеріали і методи.** Об'єктом дослідження стали дані захворюваності на ВІЛ, що представлені на сайті Європейського порталу з охорони здоров'я ВООЗ (1990–2018 роки) та у Щорічному звіті Європейського центру з профілактики та контролю захворювань й Європейського регіонального бюро ВООЗ з нагляду за ВІЛ/СНІДом у Європі (2010–2019 роки). Використовувалися історичний, аналітико-порівняльний, системний, графічний, логічний, гіпотетико-дедуктивний, математико-статистичні, епідеміологічні та інші методи досліджень.

**Результати дослідження.** Встановлено, що протягом 1990-2018 років за групою референтних країн лише для України та Білорусії мало місце значне коливання захворюваності, що представлена в абсолютних даних. По всіх країнах, окрім Румунії, кількість ВІЛ-інфікованих у 2019 р. була вищою, ніж у 1990 р. (Україна, Білорусь, Польща) та у 1993 р. (Німеччина). Аналіз динаміки абсолютної кількості ВІЛ-інфікованих осіб по індикативним рокам (1993, 1999, 2004, 2010, 2016, 2019 роки), дозволяє стверджувати про різний характер змін епідеміологічних показників. Так, лише у Польщі ми спостерігали поступове зростання даних протягом 1993–2019 рр. По всіх інших країнах спостерігався складний характер змін показників захворюваності. За даними аналізу захворюваності на ВІЛ, що представлена у відносних показниках встановлено, що у найбільшому діапазоні вони коливалися в Білорусії, а саме від 11,3 (2010 р.) до 26,1 (2017 р.). Найнижче значення зазначених коефіцієнтів спостерігалось в цілому по країнах ЄС (0,97). Порівняння середніх значень захворюваності на ВІЛ, розрахованих на 100 тис. населення дозволяє стверджувати, що в Україні цей показник був більшим у 1,85 рази, ніж у Білорусії, у 11,36 рази, ніж у Польщі, у 8,65 рази, ніж у Румунії, у 10,27 рази ніж у Німеччині та у 5,88 рази, ніж в цілому по групі країн ЄС.

**Висновки.** Наявність складної та напруженої епідеміологічної ситуації з ВІЛ-інфікування населення в Україні, порівняно з іншими країнами референтної групи дозволяє стверджувати про необхідність впровадження комплексних програм протидії поширенню цієї соціально небезпечної інфекції та впровадженню моделей раціонального використання обмежених ресурсів охорони здоров'я та міжнародних фондів

**Ключові слова:** ВІЛ, епідеміологія ВІЛ, соціально небезпечні патології, СНІД

DOI: 10.15587/2519-4852.2022.253518

## КОМПЛЕКСНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ЩОДО РОЗРОБКИ РЕКТАЛЬНИХ СУПОЗИТОРІЇВ З ДІОСМІНОМ ТА ГЕСПЕРИДИНОМ (с. 14–21)

Є. А. Борко, І. В. Ковалевська, В. О. Грудько, Н. М. Кононенко, М. І. Веля

**Мета роботи.** Проведення комплексного дослідження супозиторіїв дифільного типу, що містять у своєму складі діосмін та гесперидин.

**Матеріали та методи.** Об'єктом дослідження були зразки супозиторіїв дифільного типу із масою 4,0. Для прямого чи опосередкованого аналізу сили та повноти дії препарату використовувалися фармакологічні, технологічні та аналітичні методи дослідження. Таким чином, у цій роботі ми поєднали вивчення специфічності фармакологічної дії препарату, експериментальну перевірку кількісного вмісту активних фармацевтичних інгредієнтів, аналіз структурних властивостей супозиторіїв та вивчення профілю вивільнення діючих речовин.

**Результати.** Тому, виходячи із отриманих даних, найбільш ефективною є доза 75 мг/кг (у перерахунку на дозу для людини 300 мг на супозиторії). Препарат у обраній дозі показав значний терапевтичний ефект, який значно перевищував дослідний зразок у меншій дозі та референтний засіб. За результатами технологічних досліджень встановлено, що всі зразки супозиторіїв мають задовільні структурно-механічні властивості. При дослідженні гістологічної будови аноректальної зони тварин встановлений позитивний ефект від лікування супозиторіями із діосміном та гесперидином за рахунок покращення нормального стану слизової оболонки, відсутності набряку та виразкового дефекту. Дослідження профілю вивільнення активних фармацевтичних інгредієнтів показало, що найкращий відсоток вивільнення характерний для зразка 2 (99,8 %).

**Висновки.** Тому супозиторії з діосміном і гесперидином у терапевтичній дозі 75 мг/кг від маси тварини можуть бути використані для подальших досліджень і будуть представляти інтерес для лікування геморою як гострої, так і хронічної форми

**Ключові слова:** супозиторії, діосмін, гесперидин, геморої, дифільна система, фармакологічна активність, профіль вивільнення, технологічні параметри, кількісне визначення

DOI: 10.15587/2519-4852.2022.253372

**ВПЛИВ МОДИФІКОВАНОГО ФРАГМЕНТУ НЕЙРОПЕПТИДУ Y НА ПРОСТОРОВУ ПАМ'ЯТЬ ТА НАВЧАННЯ У ВОДНОМУ ЛАБІРИНТІ МОРРИСА (с. 22–27)**

І. О. Гаврилов, С. Ю. Штриголь, Д. П. Каврайський

Нейропептид Y (NPY) – біологічно активний нейропептид, що відповідає за великий перелік фізіологічних процесів. Ми пропонуємо короткий модифікований фрагмент NPY, що повинен принаймні частково мати спектр його біологічної активності. Сполука отримала назву нонапептид NP9.

**Метою** нашого дослідження було з'ясувати здатність модифікованого фрагменту NPY впливати на просторову пам'ять та навчання.

**Матеріали та методи:** Дослідження проводили на 24 дорослих білих нелінійних щурах-самках масою 220–250 г. Тварини були поділені на 3 групи по 8 щурів в кожній: отримували розчинник (0.9 % NaCl), розчин пептиду NP9 0.02 мг/кг та препарат «Семакс» 0.1 мг/кг. Всі препарати вводили інтраназально. Вивчення впливу пептиду NP9 на просторове орієнтування та здатність до навчання проводили в психофармакологічному тесті «Водний лабіринт Морріса». Параметри навігації аналізували за допомогою програмного забезпечення для відеоспостереження Noldus EthoVision XT 14. Реєстрували латентний час знаходження платформи, пройденої відстань, середню швидкість руху та меандр. Також проводили міжквADRантний аналіз поведінки щурів, для чого реєстрували тривалість знаходження та кількість відвідувань певних квадрантів.

**Результати:** нонапептид NP9 в тесті «Водний лабіринт Морріса» виявив здатність пришвидшувати час знаходження прихованої платформи, зменшувати пройдений маршрут, меандр, а також оптимізувати пошукову стратегію.

**Висновки:** пептид NP9 продемонстрував здатність позитивно впливати на навчання та просторову пам'ять. Покращання когнітивних показників на тлі пептиду NP9 було не гірше, ніж на тлі референтного ноотропного препарату «Семакс». Ці результати обґрунтовують доцільність подальшого дослідження з метою фармацевтичної розробки нового ноотропного препарату

**Ключові слова:** модифікований фрагмент нейропептиду Y, водний лабіринт Морріса, просторова пам'ять, навчання

DOI: 10.15587/2519-4852.2022.253474

**ФАРМАКОЛОГІЧНІ ТА БІОФАРМАЦЕВТИЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ КОМБІНАЦІЇ ПАРАЦЕТАМОЛУ ТА N-АЦЕТИЛ-D-ГЛЮКОЗАМІНУ ЯК АНАЛГЕТИЧНОГО ПРЕПАРАТУ (с. 28–36)**

О. А. Рубан, І. В. Зупанець, Т. Є. Колісник, С. К. Шебеко, О. В. Ващенко, С. М. Зімін, О. В. Должикова

**Мета.** Експериментальний підбір співвідношення парацетамолу та N-ацетил-D-глюкозаміну (NAG) та дослідження комбінованої дози та біодоступності фармацевтичної композиції та активної фармацевтичної речовини (АФІ) у моделі клітинних біомембран.

**Матеріали і методи.** Використовували такі речовини: парацетамол, Actimask Acetaminophen (парацетамол, вкритий желатином), NAG. Для фармакологічних досліджень були використані лабораторні щури, що отримували тест-об'єкти внутрішньошлунково. Дослідження проводили на моделі запальної гіпералгезії за методом Рендалла-Селітто. Встановлено значення більового порогу до та після індукції патології.

Для біофармацевтичних досліджень використовували сухий L- $\alpha$ -диміристоїлфосфатидилхолін, придбаний у Avant Polar Lipids (чистота 99,9 %), гідратований відповідною кількістю двічі дистильованої води для отримання 70 % мас./мас. водна дисперсія. Дослідження диференційної скануючої калориметрії (ДСК) проводили з використанням мікрокалориметра DSC 1 (Mettler Toledo). Досліджувані лікарські засоби поміщали на дно тигля, потім додавали необхідну кількість ліпідної мембрани і цей момент брали за точку відліку часу ( $t=0$ ). Потім тигель закривали кришкою і зразок піддавали послідовним температурним скануванням, нагріваючи від 0 до 35 °C зі швидкістю сканування 2 °C/хв. Процедура повторювали до тих пір, поки не перестали спостерігатися зміни в профілях ДСК, тобто не було досягнуто рівноваги системи.

**Результати.** Експериментально доведено, що комбінація парацетамолу та NAG у співвідношенні 4:1 показала кращу знеболювальну ефективність. Дозу активних інгредієнтів було визначено як 50 мг/кг за сумою АФІ. Встановлено активну взаємодію парацетамолу з двошаром біомембран і встановлено, що Actimask має гіршу швидкість проникнення в мембрану за рахунок покриття парацетамолу желатиною оболонкою. NAG істотно не впливав на швидкість проникнення Актімаска через бішар мембран, але допоміжні компоненти таблетованої суміші значно покращували швидкість і повноту проникнення парацетамолу через бішар біомембран.

**Висновки.** Дослідження виявило найбільш ефективне співвідношення між парацетамолом і NAG у складі, яке становить 4:1. Наступним кроком було визначення дози АФІ, яка становить 50 мг/кг суми діючих речовин. Встановлено, що парацетамол має хорошу проникність через бішар біомембран, а таблетована маса значно покращує проникність парацетамолу

**Ключові слова:** парацетамол, N-ацетил-D-глюкозамін, таблетка, щури, анальгетики, L- $\alpha$ -диміристоїлфосфатидилхолін (DMPC), диференціальна скануюча калориметрія (ДСК), ліпідна мембрана

DOI: 10.15587/2519-4852.2022.253541

**КАРБОНОВІ КИСЛОТИ КВІТОК ВЕРОНІКИ КОЛОСКОВОЇ І ВЕРОНІКИ СИВОЇ (с. 37–43)**

А. М. Ковальова, Ain Raal, Т. В. Ляїна, А. П. Осьмачко, О. В. Горяча, Л. О. Омелянчик, О. М. Кошовий

Види роду Вероніка (*Veronica L.*) родини Подорожникові (*Plantaginaceae Juss.*) флори України згруповані у 8 секцій. У Харківській області серед представників секції *Pseudolysimachion W. D. J. Koch* найпоширенішими є вероніка колоскова (*Veronica spicata L.*) та вероніка сива (*Veronica spicata L. subsp. incana (L.) Walters*). Рослини застосовують при захворюваннях верхніх дихальних шляхів, злукісних новоутворення, при захворюваннях шлунково-кишкового тракту та сечостатевої системи, сахарному діабеті.

**Метою дослідження** стало вивчення карбонових кислот квіток вероніки колоскової та вероніки сивої.

**Матеріали та методи.** Об'єктами дослідження стали квітки вероніки колоскової (*Veronica spicata L.*) та вероніки сивої (*Veronica incana L.*), зібрані у фазу цвітіння влітку 2018 р. у Ботанічному саду Харківського національного університету ім. В. Н. Каразіна (Харків, Україна). Дослідження карбонових кислот проводили методом хромато-мас-спектрометрії на хроматографі 6890N MSD/DS Agilent Technologies з мас-спектрометричним детектором 5973N. Ідентифікацію метилових естерів кислот проводили з використанням даних бібліотек мас-спектрів NIST 05 і Willey 2007 у поєднанні з програмами для ідентифікації AMDIS і NIST; також порівнювали час утримування з часом утримування стандартних сполук.

**Результати.** У квітках вероніки сивої ідентифіковано та встановлено вміст 37 карбонових кислот (1,05 %). У квітках вероніки колоскової ідентифіковано та встановлено вміст 32 карбонових кислот (2,75 %).

**Висновки.** Вміст карбонових кислот вищий у квітках вероніки колоскової. Жирнокислотний склад квіток вероніки сивої характеризується порівнянним вмістом насичених і ненасичених кислот, у квітках вероніки колоскової у сумі жирних кислот домінують ненасичені жирні кислоти. Вміст ароматичних кислот у квітках досліджуваних видів є порівнянним. Оригінальними карбоновими кислотами квіток вероніки сивої є щавлева, 3-гідрокси-2-метилглутарова, пентадеканова, хенейкозанова, трикозанова, 4-гідроксibenзойна, 4-метоксibenзойна і 3,4-диметоксibenзойна кислоти; характерними карбоновими кислотами квіток вероніки колоскової є 2-гідрокси-3-метилглутарова,  $\alpha$ -фуранова та гомованілінова кислоти

**Ключові слова:** карбонові кислоти, газова хроматографія/мас-спектрометрія, *Veronica spicata L.*, *Veronica incana L.*

DOI: 10.15587/2519-4852.2022.253542

**НОВЕ, ПРОСТЕ ТА ЕКСПРЕСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ ЛАМОТРИДЖИНУ В ТАБЛЕТКАХ З ВИКОРИСТАННЯМ ДІАЗОЛНО ЧЕРВОНОГО 2Ж (с. 44–51)**

К. П. Медведєва, С. О. Васюк, А. С. Коржова, І. В. Павлюк

Епілепсія вважається одним із самих розповсюджених хронічних неврологічних захворювань серед людей. Ламотриджин – ефективний протисудомний засіб нового покоління, що широко представлений на фармацевтичному ринку різними виробниками. Тому актуальною задачею фармацевтичного аналізу є розробка високоточних, достовірних, доступних та швидких методів кількісного визначення ламотриджину в лікарських препаратах.

**Метою роботи** є вивчення оптимальних умов перебігу реакції між ламотриджином та діазолем червоним 2Ж, встановлення коефіцієнтів стехіометричних співвідношень в системі «лікарська речовина – реагент» та розробка валідної, чутливої, простої в виконанні методики кількісного визначення ламотриджину в лікарських формах.

**Матеріали та методи.** Як реактив та розчинник використовували діазоль червоний 2Ж кваліфікації «чда», ацетон кваліфікації «чда».

Аналітичне обладнання: спектрофотометр Specord 200, ваги електронні АВТ-120-5DM, ультразвукова баня Elmasonic E 60H, мірний посуд класу А.

**Результати.** Розроблено новий спектрофотометричний метод кількісного визначення ламотриджину в чотирьох фармацевтичних препаратах на основі взаємодії з діазолем червоним 2Ж в середовищі ацетону. Запропонований метод є валідним, згідно таких основних валідаційних характеристик як лінійність, прецизійність, внутрішньолабораторна прецизійність, правильність, діапазон застосування та робастність. Підпорядкування закону Бера знаходиться в діапазоні концентрацій 2,20 – 3,36 мг/100 мл. Значення LOD та LOQ становили 0,00450 % та 0,0138 % відповідно. Встановлено, що досліджувані забарвлені розчини стійкі не менше 60 хв, а коливання кількості доданого розчину діазолу червоного 2Ж в межах  $\pm 10$  % не суттєво впливають на величину оптичної густини. Коефіцієнти стехіометричних співвідношень компонентів реакційної суміші «ламотриджин – діазоль червоний 2Ж» визначені трьома методами та складають 1:1. Доведено, що прогнозована повна невизначеність результатів аналізу кількісного визначення ламотриджину в лікарській формі (2,2 %) відповідає вимогам ДФУ та не перевищує максимально допустиму невизначеність методики (3,2 %).

**Висновки.** Згідно з експериментальними даними, методика може бути коректно відтворена та придатна для використання в лабораторіях Державної інспекції з контролю якості лікарських засобів та ВТК хіміко-фармацевтичних підприємств

**Ключові слова:** спектрофотометрія, аналіз, ламотриджин, діазоль червоний 2Ж, валідаційні характеристики, Державна Фармакопея України

DOI: 10.15587/2519-4852.2022.253547

**ВСТАНОВЛЕННЯ РІВНЯНЬ РЕГРЕСІЇ ДЛЯ ВИЗНАЧЕННЯ ВПЛИВУ ТЕХНОЛОГІЧНИХ ФАКТОРІВ НА ВМІСТ В ЕКСТРАКТІ (с. 52–57)**

О. В. Кутова, Р. В. Сагайдак-Нікітюк, І. В. Ковалевська, Н. В. Демченко

**Метою** статті є встановлення рівняння регресії, яке визначає вплив технологічних факторів на вміст флавоноїдів у екстракті для подальшого використання при оптимізації технології отримання екстракту на основі каштана кінського. Завдання досліджень – ідентифікація математичної моделі для опису впливу технологічних параметрів екстракції на цільові показники якості досліджуваної лікарської форми, зокрема, на кількісний вміст флавоноїдів.

**Матеріали і методи.** Пропонований підхід засновано на математичній обробці експериментальних результатів, отриманих за планом  $2^3$  з використанням засобів комп'ютерної програми Mathcad 14 і MS Excel. Для встановлення математичного опису проводили аналіз індивідуального впливу технологічних факторів на цільовий показник і визначали можливість формування середньгеометричної функції з використанням відповідних рівнянь лінійної регресії.

**Результати.** Вирішувалася спільне завдання ідентифікації, коли необхідно було розкрити як механізм впливу технологічних факторів на значення цільового показника, так і надати кількісну оцінку невідомих параметрів рівняння регресії. За результатами експериментальних спостережень встановлена адекватна математична модель у вигляді лінійного рівняння множинної регресії з взаємодією чинників.

**Висновки.** Отриманий математичний опис дозволяє аналізувати вплив технологічних чинників на кількісний вміст комплексу флавоноїдів в екстракті каштана кінського в діапазоні досліджуваного факторного простору, а також проводити оптимізацію технологічних параметрів екстракції

**Ключові слова:** експериментальна обробка даних, множинна регресія кількісні фактори, ідентифікація, середньгеометрична функція

DOI: 10.15587/2519-4852.2022.253554

**СИНТЕЗ ТА ОЦІНКА ПРОТИСУДОМНОЇ АКТИВНОСТІ НОВИХ 1-БЕНЗИЛЗАМІЩЕНИХ ПОХІДНИХ N-[(2,4-ДИХЛОРОФЕНІЛ)МЕТИЛ]-2-(2,4-ДИОКСО-1Н-ХІНАЗОЛІН-3-ІЛ)АЦЕТАМІДУ (с. 58–69)**

В. М. Ель Кайал, Г. І. Северіна, В. В. Цивунін, С. В. Залевський, С. Ю. Штриголь, С. В. Власов, О. С. Головченко, С. М. Коваленко, В. А. Георгіяни

**Мета.** Синтез 1-бензилзаміщених похідних N-[(2,4-дихлорофеніл)метил]-2-(2,4-діоксо-1Н)-хіназолін-3-іл)ацетаміду, визначення афінитету до ГАМКергічних біомішеней з наступним дослідженням протисудомної активності на PTZ-моделі судом у мишей.

**Матеріали та методи.** У роботі використовували стандартні методи органічного синтезу, структура синтезованих сполук доведено елементним аналізом,  $^1\text{H}$  та  $^{13}\text{C}$  ЯМР-спектроскопією, LC/MS, склад елементним аналізом, індивідуальність – ТШХ та хромато-мас-спектрометрією. Молекулярний докінг здійснено AutoDockTools-1.5.6 та AutoDock Vina. Протисудомну активність вивчено на пентилентетразоловій моделі судом у мишей.

**Результати.** Цільові N-[(2,4-дихлорофеніл)метил]-2-(1-(R-бензил)-2,4-діоксо-хіназолін-3-іл)ацетаміди одержано алкілуванням N-[(2,4-дихлорофеніл)метил]-2-(2,4-діоксо-1Н-хіназолін-3-іл)ацетаміду відповідними 1-хлорометилбензенами у середовищі диметилформаміду в присутності надлишку калій карбонату при температурі 70–80 °С. Прогнозування активності 1-бензилпохідних на пентилентетразоловій моделі судом в *in vivo* експерименті здійснено за результатами докінгових досліджень – розрахунку афінності до активних сайтів ГАМК<sub>A</sub> рецептора та ензиму ГАМК<sub>AT</sub>, а також аналізу конформаційного розміщення в них. Досліджувані ліганди поступалися за показником енергії зв'язування препаратом порівняння: позитивним алостеричним модулятором ГАМК<sub>A</sub> рецептора – бензамідину та діазепаму, та інгібітору ГАМК<sub>AT</sub> – вігабатрину. Синтезовані речовини не продемонстрували протисудомної активності: лише 2 сполуки виявили тенденція до прояву активності за критерієм інтегрального захисного показника – зменшення летальності на 17 % порівняно з контролем та подовжуючи час до загибелі тварин. Співставлення з попередніми результатами активності перспективного антиконвульсанта N-[(2,4-дихлорофеніл)метил]-2-(2,4-діоксо-1Н-хіназолін-3-іл)ацетаміду дозволило довести фармакофорну роль циклічного амідного фрагменту в прояві протисудомної активності.

**Висновки.** Здійснено синтез та доведено будову не описаних в літературі N-[(2,4-дихлорофеніл)метил]-2-(1-(R-бензил)-2,4-діоксо-хіназолін-3-іл)ацетамідів. На пентилентетразоловій моделі судом у мишей досліджувані сполуки на жаль не виявили протисудомної активності. Однак, одержані результати дозволили встановити ключову роль циклічного NHCO фрагменту на протисудомну активність. Визначено позитивну кореляцію між результатами *in vivo* досліджень та *in silico* розрахунків – модель пентилентетразолових судом та докінг в активні сайти PAMs ГАМК<sub>A</sub> рецептору та інгібітора ензиму ГАМК<sub>AT</sub>, що дозволяє рекомендувати представлену методологію докінгу інструмент як для раціоналізації та оптимізації скринінгу на вказаній моделі

**Ключові слова:** синтез, хіназолін, бензил, докінг, ГАМК, протисудомна активність

DOI: 10.15587/2519-4852.2022.253546

**АНТИОКСИДАНТНА ТА АНТИЦИТОЛІТИЧНА АКТИВНІСТЬ ПАСТЕРНАКУ ПОСІВНОГО (*PASTINACA SATIVA L.*) ТРАВИ ЕКСТРАКТУ ГУСТОГО В УМОВАХ КАТЕХОЛАМІНОВОЇ МІОКАРДІОДИСТРОФІЇ У ЩУРІВ (с. 70–76)**

Н. А. Симоненко, О. С. Шпичак, О. Я. Міщенко, В. С. Кисличенко, Т. В. Шпичак, С. А. Гращенко

**Мета:** дослідження антиоксидантної та антицитолітичної активності пастернаку посівного трави екстракту густого (ППТЕГ) в умовах катехоламінової міокардіодистрофії у щурів.

**Матеріали і методи.** Катехоламінову міокардіодистрофію відтворювали у щурів одноразовим підкірним введенням 0,18 % розчину адреналіну гідрохлориду у дозі 0,5 мг/кг (0,28 мл/кг) маси тіла. У досліді використано 36 білих самок щурів з вихідною масою 220–250 г, віком 4–4,5 міс. Досліджуваний засіб ППТЕГ у дозах 100 та 200 мг/кг та препарат порівняння (ПП) «Трикардин» вводили внутрішньошлунково в лікувально-профілактичному режимі впродовж 7 днів, останній раз в день експерименту за 1 годину до введення кардіотоксину. Активність досліджуваних засобів оцінювали за виживаністю тварин, функціональним станом міокарду (ЕКГ дослідження), за впливом на коефіцієнт маси серця (КМ), активністю аспаратамінотрансферази (АсАТ), рівнем активних продуктів, що взаємодіють з тіобарбітуровою кислотою (ТБК-АП), та вмістом відновленого глутатіону (ВГ) у гомогенаті серця.

**Результати.** Дослідження впливу ППТЕГ на систему перекисне окислення ліпідів / антиоксидантний захист (ПОЛ/АОЗ) показав, що виразну антиоксидантну дію засіб виявив у дозі 200 мг/кг: відбувалось підвищення рівня ВГ на рівні тенденції ( $0,05 < p < 0,10$ ) і достовірне зниження ( $p < 0,05$ ) вмісту ТБК-АП в 1,85 разу порівняно з групою позитивного контролю (ПК). Подібний ефект виявив і препарат порівняння «Трикардин». ППТЕГ у дозі 100 мг/кг був менш впливовим. Застосування ППТЕГ в обох дозах та препарату порівняння «Трикардин» сприяло зниженню виразності цитолітичних процесів: активність фермента АсАТ – маркера кардіоцитолізу, була нижчою за таку в групі ПК. ППТЕГ у дозах 100 та 200 мг/кг сприяв певній нормалізації деяких показників ЕКГ порівняно з ПК: незначне недостовірне зниження ЧСС та достовірне зниження ( $p < 0,05$ ) інтервалу QT, систолічного показника (СП) та зниження маркера ішемії - зміщення сегменту ST. Препарат порівняння «Трикардин» виявляв подібну до ППТЕГ дію на функціональний стан міокарда в умовах адреналінової інтоксикації.

**Висновки.** Пастернаку посівного трави екстракт густий виявляє антиоксидантну та антицитолітичну активність, покращує функціональний стан міокарда, запобігає зменшенню виразності альтеративних процесів у органі в умовах адреналінової міокардіодистрофії

**Ключові слова:** катехоламінова (адреналінова) міокардіодистрофія, пастернаку посівного трави екстракт густий (ППТЕГ), антиоксидантна та антицитолітична активність

DOI: 10.15587/2519-4852.2022.253555

**АНАЛЬГЕТИЧНА ТА ПРОТИЗАПАЛЬНА ДІЯ ХЕННОТАНОВОЇ КИСЛОТИ, ВИДІЛЕНОЇ З ЛАВСОНІЇ НЕКОЛЮЧОЇ (*LAWSONIA INERMIS*) (с. 77–84)**

Tayseer Ali Talab, Narjes Alfuraiji, Ali Esmail Al-Snafi

**Метою цього дослідження** було оцінити знеболюючу та протизапальну дію хеннотанової кислоти, виділеної з листя лавсонії (*Lawsonia inermis*).

**Методи.** У це дослідження було включено загалом 120 здорових дорослих мишей (вагою близько  $25 \pm 5$  г). Шістдесят мишей із загальної кількості використовували для визначення  $LD_{50}$  30 мишей для визначення протизапальної активності, а решту (30 мишей) використовували для дослідження анальгетичної активності. Для визначення знеболюючого ефекту використовували гарячу пластину, тоді як протизапальну дію визначали за здатністю сполуки мінімізувати запалення та набряк, викликані ін'єкцією карагеніну.

**Результати:** Хеннотанову кислоту було виділено з *Lawsonia inermis*. Для вимірювання всіх температур плавлення використовувалася цифровий прилад для вимірювання температури плавлення Stuart SMP10. Інфрачервоний спектрометр FT-IR 400D використовувався для вимірювання/запису ІЧ-спектрів (KBr), частота поглинання яких була представлена як  $cm^{-1}$ . Для запису спектру ІН-ЯМР використовувався спектрофотометр Bruker 400 МГц з внутрішнім стандартом TMS, з дейтерованим  $\delta$  2,51 ppm для ацетону- $d_6$ , сигналами залишку розчинника, а також  $^{13}C$ -ЯМР. ТШХ використовували як адсорбент, УФ-світло або йодну візуалізацію для перевірки чистоти сполук.

$LD_{50}$  перорально отриманої хеннотанової кислоти становила 96 мг/кг, а найвища доза, яка не вбила жодної з експериментальних тварин, становила 80 мг/кг, яка й була використана для дослідження знеболювальних та протизапальних ефектів хеннотанової кислоти.

Хеннотанова кислота та аспірин мали знеболюючий ефект на рівні з контрольною групою ( $p < 0,0001$  та  $p < 0,001$  відповідно); однак хеннотанова кислота мала більш виразний знеболюючий ефект порівняно з аспірином ( $p < 0,1$ ). З іншого боку, хеннотанова кислота та аспірин виявляли протизапальну дію ( $p < 0,05$ ) порівняно до контрольної групи та були рівнозначними щодо спричиненого карагеніном набряку задніх лап.

**Висновок:** Зроблено висновок, що хеннотанова кислота має знеболюючу та протизапальну дію, що підтверджує практичне медичне значення *Lawsonia inermis*. Останній традиційно широко використовується в медичних цілях завдяки своїй економічній доцільності та безпеці; однак для визначення безпечності хеннотанової кислоти при системному застосуванні необхідні подальші дослідження

**Ключові слова:** хеннотанова кислота, *Lawsonia inermis*, хна, анальгетичний, протизапальний, лікарські рослини, фітотерапія, трава, фармакогнозія, фармакологія