

ABSTRACT&REFERENCES

DOI: 10.15587/2519-4852.2023.274468

INFLUENCE OF PHYSICO-CHEMICAL PROPERTIES AND STRUCTURE OF MIXED SOLVENTS PROPYLENE GLYCOL – MACROGOL 400 ON THEIR *IN VITRO* RELEASE

p. 4–13

Elena Bezuglaya, PhD, Senior Researcher, Head of Laboratory, Laboratory of Technology and Analysis of Medicinal Products, State Scientific Institution «Institute for Single Crystals» of National Academy of Sciences of Ukraine, Nauky ave. 60, Kharkiv, Ukraine, 61072

E-mail: bezugla.op@gmail.comORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3629-7059>

Alla Krasnopyorova, PhD, Senior Researcher, Head of Department, Department of Radiochemistry and Radioecology, V. N. Karazin Kharkiv National University

Svobody sq., 4, Kharkiv, Ukraine, 61022

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2916-5725>

Anna Liapunova, PhD, Researcher, Laboratory of Technology and Analysis of Medicinal Products, State Scientific Institution «Institute for Single Crystals» of National Academy of Sciences of Ukraine, Nauky ave. 60, Kharkiv, Ukraine, 61072

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7997-3929>

Igor Zinchenko, PhD, Junior Researcher, Laboratory of Technology and Analysis of Medicinal Products, State Scientific Institution «Institute for Single Crystals» of National Academy of Sciences of Ukraine, Nauky ave. 60, Kharkiv, Ukraine, 61072

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0562-689X>

Nikolay Lyapunov, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Leading Researcher, Laboratory of Technology and Analysis of Medicinal Products, State Scientific Institution «Institute for Single Crystals» of National Academy of Sciences of Ukraine, Nauky ave. 60, Kharkiv, Ukraine, 61072

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5036-8255>

Oksana Sytnik, PhD, Head of Laboratory, Laboratory of Ecological Research, Branch of Ukrainian Scientific Research Institute of Natural Gases of Joint Stock Company “Ukrgezvydobuvannya”, Himnaziina naberezhna str., 20, Kharkiv, Ukraine, 61010

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2023-1725>

Aim. To study the density and dynamic viscosity of the mixed solvents propylene glycol (PG) – macrogol 400 (M400), to calculate their excess values and excess activation parameters of viscous flow, to evaluate the features of the structure of the mixed solvents and its influence on the *in vitro* release of PG and M400.

Materials and methods. The mixed solvents PG – M400 were studied over the entire concentration range at temperatures from 293.15 to 313.15 K. The density and dynamic viscosity were determined, and the excess density, excess dynamic viscosity, activation parameters of viscous flow, and excess activation parameters of viscous flow

were calculated. The *in vitro* release of PG and M400 from the mixed solvents was studied using vertical diffusion cells. The content of PG and M400 in the receptor medium was determined by gas chromatography using validated analytical procedures. The release rate, cumulative content, percentage of released PG or M400, coefficients of correlation and coefficients of determination were calculated.

Results. The isotherms of excess density and excess dynamic viscosity of the mixed solvents PG – M400 pass through a maximum. The enthalpy makes the main contribution to the free activation energy of the viscous flow. The excess free energy is positive and has small values; the values of the excess entropy and excess enthalpy are negative, and the isotherms have the minimum at PG concentrations of ~75 mol %. The release parameters of M400 are greater in binary mixtures where the M400 structure predominates. At PG content of ~75 mol %, the release parameters for PG and M400 are identical. With the increase in PG content above 75 mol %, when the PG structure predominates in the system, the release parameters of PG increase dramatically, and the release parameters of M400 decrease sharply.

Conclusions. The structure of the binary system PG – M400 depends on its composition. Based on the isotherms of excess activation of viscous flow, it is possible to differentiate the areas where the structure of PG or the structure of M400 dominates, or the mixed structure of the binary solvent prevails. The *in vitro* release parameters for PG and M400 depend on the structure of the mixed solvents. The greatest difference in the release parameters of PG and M400 was observed in the area where the structure of PG dominates

Keywords: propylene glycol, macrogol 400, solvent, density, viscosity, activation parameters of viscous flow, *in vitro* release

References

- Sheskey, P. J., Hancock, B. C., Moss, G. P., Goldfarb, D. J. (Eds.) (2020). Handbook of Pharmaceutical Excipients. London: Pharm. Press, 1296.
- Buckingham, R. (Ed.) (2020). Martindale: The Complete Drug Reference. London: Pharmaceutical Press, 4912.
- Alkilani, A., McCrudden, M. T., Donnelly, R. (2015). Transdermal Drug Delivery: Innovative Pharmaceutical Developments Based on Disruption of the Barrier Properties of the Stratum Corneum. *Pharmaceutics*, 7 (4), 438–470. doi: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics7040438>
- Bezuhlaia, E. P., Melnykova, E. N., Zhemerova, E. H., Liapunov, A. N., Zynchenko, Y. A. (2016). Efficacy of antimicrobial preservation of certain hydrophilic non-aqueous solvents in aqueous solutions and gels. *Pharmacom*, 1, 51–59.
- Lyapunov, N., Bezuglaya, E., Liapunova, A., Zinchenko, I., Liapunov, O., Lysokobylka, O., Stolper, Y. (2022). Effect of the composition of emulsifiers and the dispersion medium on the properties of bases for semi-solid preparations. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 5 (39), 29–45. doi: <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2022.266001>
- Bezuglaya, E., Ivashchenko, H., Lyapunov, N., Zinchenko, I., Liapunova, A., Stolper, Y. et al. (2021). Study of factors affecting the *in vitro* release of diclofenac sodium from hypromelose-based gels. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 5 (33), 12–31. doi: <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2021.243040>

7. Bezuglaya, E. P., Lyapunov, N. A., Krasnoplyorova, A. P., Yukhno, G. D., Cherny, A. V. (2009). Viscosity and the thermodynamics of the viscous flow of the system "Water – N-Methylpyrrolidone". *Visnyk Kharkivskoho natsionalnoho universytetu. Khimii*, 870 (17 (40)), 199–207.
8. Liapunov, A. N. (2015). Issledovanie rastvorimosti meloksikama i meloksikama trometamola v nekotorykh nevodnykh i smeshannykh rastvoriteliakh. *Farmakom*, 2, 41–48.
9. dos Santos, L. J., Espinoza-Velasquez, L. A., Coutinho, J. A. P., & Monteiro, S. (2020). Theoretically consistent calculation of viscous activation parameters through the Eyring equation and their interpretation. *Fluid Phase Equilibria*, 522, 112774. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fluid.2020.112774>
10. Hoga, H. E., Torres, R. B., Volpe, P. L. O. (2018). Thermodynamics properties of binary mixtures of aqueous solutions of glycols at several temperatures and atmospheric pressure. *The Journal of Chemical Thermodynamics*, 122, 38–64. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jct.2018.02.022>
11. Emi Hoga, H., Belchior Torres, R., Vieira Olivieri, G., Luiz Onófrío Volpe, P. (2023). Measurement and correlation of thermodynamics properties of aqueous solutions containing glycols. Part II: Excess molar enthalpy. *The Journal of Chemical Thermodynamics*, 177, 106946. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jct.2022.106946>
12. Fakhri, Z., Azad, M. T. (2020). An experimental and molecular dynamics simulation study of the structural and thermodynamic properties of the binary mixtures of morpholine and propylene glycol. *Journal of Molecular Liquids*, 302, 112584. doi: <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2020.112584>
13. Kaur, K., Juglan, K. C., Kumar, H. (2018). Acoustical and volumetric investigation of polyethylene glycol 400 and polyethylene glycol 4000 in aqueous solutions of glycerol at different temperatures. *The Journal of Chemical Thermodynamics*, 127, 8–16. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jct.2018.07.015>
14. Verma, V., Awasthi, A., Awasthi, A. (2020). Physicochemical investigations of polyethylene glycols with N, N dimethylacetamide. *The Journal of Chemical Thermodynamics*, 141, 105948. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jct.2019.105948>
15. Chaudhary, N., Nain, A. K. (2021). Correlation between intermolecular interactions and excess properties of polyethylene glycol 400 + benzyl methacrylate binary mixtures at temperatures from 293.15 to 318.15 K. *Journal of Molecular Liquids*, 340, 116866. doi: <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2021.116866>
16. Upmanyu, A., Dhiman, M., Singh, D. P., Kumar, H. (2021). Thermo-viscous investigations of molecular interactions for the binary mixtures of polyethylene glycol-400 and polyethylene glycol-600 with dimethyl sulfoxide and water at different temperatures. *Journal of Molecular Liquids*, 334, 115939. doi: <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2021.115939>
17. Castro, G. T., Loyola, J. M., Gasull, E. I., Almanzo, M. C. (2022). Solubility of meloxicam in ethylene glycol-water and propylene glycol-ethanol mixtures: Experimental determination and thermodynamic analysis. *Journal of Molecular Liquids*, 354, 118863. doi: <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2022.118863>
18. Rahimpour, E., Martinez, F., Hemmati, S., Ramezani, A. M., Jouyban, A. (2022). Study of Mesalazine Solubility in Ternary Mixtures of Ethanol, Propylene Glycol, and Water at Various Temperatures. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 111 (10), 2758–2764. doi: <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2022.07.018>
19. Assis, G. P., Derenzo, S., Bernardo, A. (2022). Solid-liquid equilibrium of nicotinamide in water-ethanol and water-propylene glycol mixtures. *Journal of Molecular Liquids*, 345, 117799. doi: <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2021.117799>
20. Rezaei, H., Rahimpour, E., Zhao, H., Martinez, F., Jouyban, A. (2021). Determination and modeling of caffeine solubility in N-methyl-2-pyrrolidone + propylene glycol mixtures. *Journal of Molecular Liquids*, 343, 117613. doi: <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2021.117613>
21. Lee, S.-K., Ha, E.-S., Park, H., Jeong, J.-S., Ryu, H.-J., Pyo, Y.-J. et al. (2021). Measurement and correlation of solubility of lifitegrast in four mixtures of (diethylene glycol monoethyl ether, glycerol, PEG 400, and propylene glycol + water) from 288.15 K to 308.15 K. *Journal of Molecular Liquids*, 340, 117181. doi: <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2021.117181>
22. Sayad, T., Poturcu, K., Moradi, M., Rahimpour, E., Zhao, H., Jouyban, A. (2021). Solubility study of carvedilol in the aqueous mixtures of a choline chloride/propylene glycol deep eutectic solvent. *Journal of Molecular Liquids*, 342, 117537. doi: <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2021.117537>
23. Assis, G. P., Garcia, R. H. L., Derenzo, S., Bernardo, A. (2021). Solid-liquid equilibrium of paracetamol in water-ethanol and water-propylene glycol mixtures. *Journal of Molecular Liquids*, 323, 114617. doi: <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2020.114617>
24. Jouyban-Gharamaleki, V., Jouyban, A., Zhao, H., Martinez, F., Rahimpour, E. (2021). Solubility study of ketoconazole in propylene glycol and ethanol mixtures at different temperatures: A laser monitoring method. *Journal of Molecular Liquids*, 337, 116060. doi: <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2021.116060>
25. Romdhani, A., Martínez, F., Almanza, O. A., Jouyban, A., Acree, W. E. (2020). Solubility of acetaminophen in (ethanol + propylene glycol + water) mixtures: Measurement, correlation, thermodynamics, and volumetric contribution at saturation. *Journal of Molecular Liquids*, 318, 114065. doi: <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2020.114065>
26. Shen, Y., Farajtabar, A., Xu, J., Wang, J., Xia, Y., Zhao, H., & Xu, R. (2019). Thermodynamic solubility modeling, solvent effect and preferential solvation of curcumin in aqueous co-solvent mixtures of ethanol, n-propanol, isopropanol and propylene glycol. *The Journal of Chemical Thermodynamics*, 131, 410–419. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jct.2018.11.022>
27. Fathi-Azarjibayjani, A., Mabhoot, A., Martínez, F., Jouyban, A. (2016). Modeling, solubility, and thermodynamic aspects of sodium phenytoin in propylene glycol–water mixtures. *Journal of Molecular Liquids*, 219, 68–73. doi: <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2016.02.089>
28. Delgado, D. R., Rodríguez, G. A., Holguín, A. R., Martínez, F., Jouyban, A. (2013). Solubility of sulfapyridine in propylene glycol+water mixtures and correlation with the Jouyban–Acree model. *Fluid Phase Equilibria*, 341, 86–95. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fluid.2012.12.017>
29. Jiménez, D. M., Cárdenas, Z. J., Martínez, F. (2016). Solubility and solution thermodynamics of sulfadiazine in polyethylene glycol 400 + water mixtures. *Journal of Molecular Liquids*, 216, 239–245. doi: <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2015.12.114>

30. Abbasi, M., Martinez, F., Jouyban, A. (2014). Prediction of deferiprone solubility in aqueous mixtures of ethylene glycol, propylene glycol and polyethylene glycol 400 at various temperatures. *Journal of Molecular Liquids*, 197, 171–175. doi: <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2014.05.004>
31. Behboudi, E., Soleymani, J., Martinez, F., Jouyban, A. (2022). Solubility of amlodipine besylate in binary mixtures of polyethylene glycol 400 + water at various temperatures: Measurement and modelling. *Journal of Molecular Liquids*, 347, 118394. doi: <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2021.118394>
32. Jouyban, A., Martinez, F., Panahi-Azar, V. (2014). Solubility of fluphenazine decanoate in aqueous mixtures of polyethylene glycols 400 and 600 at various temperatures. *Fluid Phase Equilibria*, 368, 58–64. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fluid.2014.01.044>
33. Derzhavnyi reiestr likarskykh zasobiv Ukrainy. Available at: <http://www.drlz.kiev.ua/>
34. Pandey, S. K., Goyal, V. K., Nalge, P., Are, P., Vincent, S., Nirogi, R. (2017). Assessment of toxicity and tolerability of a combination vehicle; 5 % Pharnasolve, 45 % Propylene glycol and 50 % Polyethylene glycol 400 in rats following repeated intravenous administration. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 91, 103–108. doi: <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2017.10.016>
35. Bezugla, O. P., Lyapunov, M. O., Zinchenko, I. O., Lisokobilka, O. A., Liapunova, A. M. (2022). Modeling of processes of solvent diffusion from ointment bases using in vitro experiments. *Functional materials*, 29 (4), 553–558. doi: <https://doi.org/10.15407/fm29.04.553>
36. The United States Pharmacopoeia, 41 – NF 36 (2018). The United States Pharmacopoeial Convention. Rockville. Available at: <https://www.worldcat.org/title/united-states-pharmacopoeia-2018-usp-41-the-national-formulary-nf-36/oclc/1013752699>
37. Bezuglaya, E., Zinchenko, I., Lyapunov, N., Vlasenko, H., Musatov, V. (2021). Substantiation of an approach to determination of ketoprofen macrogol 400 esters. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 3 (31), 51–63. doi: <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2021.235980>
38. The European Pharmacopoeia (2022). EDQM. Strasbourg: Council of Europe. Available at: <http://pheur.edqm.eu/subhome/11-0>
39. Derzhavna Farmakopeia Ukrainy. Vol 1 (2015). Kharkiv: Derzhavne pidpriemstvo «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv», 1128.
40. Ilić, T., Pantelić, I., Savić, S. (2021). The Implications of Regulatory Framework for Topical Semisolid Drug Products: From Critical Quality and Performance Attributes towards Establishing Bioequivalence. *Pharmaceutics*, 13 (5), 710. doi: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13050710>
41. Tiffner, K. I., Kanfer, I., Augustin, T., Raml, R., Raney, S. G., Sinner, F. (2018). A comprehensive approach to qualify and validate the essential parameters of an in vitro release test (IVRT) method for acyclovir cream, 5 %. *International Journal of Pharmaceutics*, 535 (1-2), 217–227. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.09.049>
42. Fialkov, Iu. Ia., Zhitomirskii, A. N., Tarasenko, Iu. A. (1973). *Fizicheskaia khimii nevodnykh rastvorov*. Leningrad: Khimiiia, 376.
43. Krasnoperova, A. P., Iukhno, G. D., Piliaeva, T. S. (1987). *Viazkost i termodinamika aktivatsii viazkogo techeniia sistemy voda – polietilenglikol-400*. *Vestnik Kharkovskogo gosudarstvennogo universiteta*, 300, 19–21.
44. Lipatov, Iu. S., Shilov, V. V., Gomza, Iu. P., Krugliak, N. E. (1982). *Rentgenograficheskie metody issledovaniia polimerov*. Kyiv: Naukova dumka, 296.
-
- DOI: 10.15587/2519-4852.2023.274469**
- APPLICATION OF SALTS OF CHAOTROPIC ANIONS IN THE DEVELOPMENT OF HPLC METHODS FOR THE DETERMINATION OF MELDONIUM IN DOSAGE FORMS**
- p. 14–22**
- Mariana Horyn**, Assistant, Department of Pharmaceutical Chemistry, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Voli ave., 1, Ternopil, Ukraine, 46001
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0567-4920>
- Marjan Piponski**, PhD, Head of Department, Instrumental analysis, Quality Control Department, Replek Farm Ltd. Company for Pharmaceutical-Chemical Products, Kozle str., 188, 1000 Skopje, Republic of Macedonia
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7726-9938>
- Tetiana Zaremba**, Department of Pharmaceutical Chemistry, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Voli ave., 1, Ternopil, Ukraine, 46001
- Tetyana Kucher**, PhD, Associate Professor, Department of Pharmaceutical Chemistry, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Voli ave., 1, Ternopil, Ukraine, 46001
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9879-5590>
- Svetlana Krstevska Balkanov**, PhD, Clinic for Haematology, University Clinic at Medical Faculty Skopje, Ss. Cyril and Methodius, 1000, Skopje, Republic of North Macedonia
- Tanja Bakovska Stoimenova**, PhD, Specialist, Instrumental analysis, Quality Control Department, Replek Farm Ltd. Company for pharmaceutical-chemical products, Kozle str., 188, 1000 Skopje, Republic of Macedonia
- Dmytro Korobko**, PhD, Associate Professor, Department of Pharmaceutical Chemistry, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Voli ave., 1, Ternopil, Ukraine, 46001
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6068-1704>
- Nataliia Potikha**, PhD, Associate Professor, Department of Functional and Laboratory Diagnostics, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Voli ave., 1, Ternopil, Ukraine, 46001
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4250-1597>
- Liubomyr Kryskiw**, PhD, Associate Professor, Department of Pharmaceutical Chemistry, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Voli ave., 1, Ternopil, Ukraine, 46001
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5129-8167>

Liliya Logoyda, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Head of Department, Department of Pharmaceutical Chemistry, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Voli ave., 1, Ternopil, Ukraine, 46001

E-mail: logojda@tdmu.edu.ua

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5252-8806>

The aim of the work was to create an approach for the development of HPLC methods for the determination of meldonium in dosage forms with the usage of salts of chaotropic anions in mobile phases.

Material and methods. Analytical equipment: Shimadzu UPLC system LC-40 PDA; Shimadzu Nexera-i LC-2040C 3D-Plus, controlled by software Lab Solution version 5.97, electronic laboratory balance RAD WAG AS 200/C, pH-meter I-160MI. Meldonium dihydrate (purity 99.3 %) was purchased from Sigma-Aldrich (Switzerland), and Vasopro capsules 500 mg were purchased from a local pharmacy. Chromatographic conditions: Agilent Zorbax C-18 SB 150×4.6 mm×3.5 μm column was used (Agilent Technologies, USA). Mobile phases:

1) 0.25 % KPF₆ w/v – 0.1 % v/v 85 % H₃PO₄ 95 % – 5 % ACN;
2) 0.3 % bis-(trifluoromethane)sulfonimide lithium salt 97 % w/v – 0.1 % v/v 85 % H₃PO₄ 80 % – 20 % acetonitrile. Flow rate – 1 mL/min, T=32 °C, detection UV=at 4 channels – 190 nm, 195 nm, 200 nm, 205 nm.

Results and discussion. We have proposed two approaches using two different salts of chaotropic anions - potassium hexafluorophosphate and bis-(trifluoromethane)sulfonimide lithium salt – for the HPLC method development. The chaotropic effects of these anions toward meldonium strongly influenced the anolyte migratory behaviour. Both mobile phases involved, in addition to the use of a chaotrope, also the use of acetonitrile and pH adjustment with 0.1 % v/v 85 % H₃PO₄ solution. The detection wavelength (190 nm, 195 nm, 200 nm, 205 nm) was selected experimentally. The results were obtained for 8 concepts. Parameters of the chromatographic system confirm the conclusions and results of this investigation for the influence of chaotropic salts on N-containing molecules in an acidic pH medium, by increasing their retentivity and improving peak shape and uniformity homogeneity, even on the column without end-capping and base-deactivating. Validation of the analytical method was carried out following the requirements of SPhU.

Conclusions. HPLC methods for the determination of meldonium in dosage forms have been developed, using positive impacts of chaotropic salts on the molecules containing N-atoms in their molecule on their retentions and peak symmetries on the chromatogram. The validation of the analytical methods showed their suitability for pharmaceutical analysis

Keywords: chaotropic anions, dosage forms, HPLC, meldonium, spectrophotometry, validation

References

- Dambrova, M., Liepinsh, E., Kalvinsh, I. (2002). Mildronate Cardioprotective Action through Carnitine-Lowering Effect. *Trends in Cardiovascular Medicine*, 12 (6), 275–279. doi: [https://doi.org/10.1016/s1050-1738\(02\)00175-5](https://doi.org/10.1016/s1050-1738(02)00175-5)
- Sjakste, N., Kalvinsh, I. (2006). Mildronate: an antiischemic drug with multiple indications. *Pharmacologyonline*, 1, 1–18.
- Liepinsh, E., Vilskersts, R., Loca, D., Kirjanova, O., Pugovichs, O., Kalvinsh, I., Dambrova, M. (2006). Mildronate, an Inhibitor of Carnitine Biosynthesis, Induces an Increase in Gamma-Butyrobetaine Contents and Cardioprotection in Isolated Rat Heart Infarction. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 48 (6), 314–319. doi: <https://doi.org/10.1097/01.fjc.0000250077.07702.23>
- European Pharmacopoeia. 10th edn. (2020). Available at: <https://cymitquimica.com/products/41-PUB200379/european-phar-macopoeia-10th-edition-103-104-105-electronic-version-bilingual/>
- European Pharmacopoeia. 11 ed. (2021). Available at: <https://www.edqm.eu/en/web/edqm/european-pharmacopoeia-ph.-eur.-11th-edition>
- Lv, Y.-F., Hu, X., Bi, K.-S. (2007). Determination of mildronate in human plasma and urine by liquid chromatography–tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography B*, 852 (1-2), 35–39. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2006.12.031>
- Peng, Y., Yang, J., Wang, Z., Wang, J., Liu, Y., Luo, Z., Wen, A. (2010). Determination of mildronate by LC–MS/MS and its application to a pharmacokinetic study in healthy Chinese volunteers. *Journal of Chromatography B*, 878 (5-6), 551–556. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2009.12.030>
- Pidpruzhnykov, Y. V., Sabko, V. E., Iurchenko, V. V., Zupanets, I. A. (2011). UPLC-MS/MS method for bioequivalence study of oral drugs of meldonium. *Biomedical Chromatography*, 26 (5), 599–605. doi: <https://doi.org/10.1002/bmc.1703>
- Görgens, C., Guddat, S., Dib, J., Geyer, H., Schänzer, W., Thevis, M. (2015). Mildronate (Meldonium) in professional sports – monitoring doping control urine samples using hydrophilic interaction liquid chromatography – high resolution/high accuracy mass spectrometry. *Drug Testing and Analysis*, 7 (11-12), 973–979. doi: <https://doi.org/10.1002/dta.1788>
- Horyn, M., Logoyda, L. (2020). Bioanalytical method development and validation for the determination of metoprolol and meldonium in human plasma. *Pharmacia*, 67 (2), 39–48. doi: <https://doi.org/10.3897/pharmacia.67.e50397>
- Oliveira, D., de Araújo, A., Ribeiro, W., Silva, D., Duarte, A. C., de Sousa, V., Pereira, H. G. (2021). Screening method of mildronate and over 300 doping agents by reversed-phase liquid chromatography-high resolution mass spectrometry. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 195, 113870. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2020.113870>
- Sahartova, O., Shatz, V., Kalvinš, I. (1993). HPLC analysis of mildronate and its analogues in plasma. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 11 (10), 1045–1047. doi: [https://doi.org/10.1016/0731-7085\(93\)80068-c](https://doi.org/10.1016/0731-7085(93)80068-c)
- Azarian, A. A., Temerdashev, A. Z., Dmitrieva, E. V. (2017). Opredelenie meldonii v moche cheloveka metodom VEZhKh s tandemnym mass-spektrometricheskim detektirovaniem. *Zhurnal analiticheskoi khimii*, 72 (10), 885–889. doi: <https://doi.org/10.7868/s0044450217100048>
- Görgens, C., Guddat, S., Bosse, C., Geyer, H., Pop, V., Schänzer, W., Thevis, M. (2017). The atypical excretion profile of meldonium: Comparison of urinary detection windows after single- and multiple-dose application in healthy volunteers. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 138, 175–179. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2017.02.011>

15. Kim, Y., Jeong, D., Min, H., Sung, C., Park, J. H., Son, J., Kim, K. H. (2017). Method for screening and confirming meldonium in human urine by high-resolution mass spectrometry and identification of endogenous interferences for anti-doping testing. *Mass Spectrometry Letters*, 8 (2), 39–43. doi: <https://doi.org/10.5478/MSL.2017.8.2.39>
16. Parr, M. K., Botrè, F. (2022). Supercritical fluid chromatography mass spectrometry as an emerging technique in doping control analysis. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 147, 116517. doi: <https://doi.org/10.1016/j.trac.2021.116517>
17. Cai, L.-J., Zhang, J., Peng, W.-X., Zhu, R.-H., Yang, J., Cheng, G., Wang, X.-M. (2011). Determination of Mildronate in Human Plasma and Urine by UPLC–Positive Ion Electrospray Tandem Mass Spectrometry. *Chromatographia*, 73 (7-8), 659–665. doi: <https://doi.org/10.1007/s10337-010-1839-8>
18. Tretzel, L., Görgens, C., Geyer, H., Thomas, A., Dib, J., Guddat, S. et al. (2016). Analyses of Meldonium (Mildronate) from Blood, Dried Blood Spots (DBS), and Urine Suggest Drug Incorporation into Erythrocytes. *International Journal of Sports Medicine*, 37 (6), 500–502. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0036-1582317>
19. Rabin, O., Uiba, V., Miroshnikova, Y., Zabelin, M., Samoylov, A., Karkischenko, V. et al. (2018). Meldonium long-term excretion period and pharmacokinetics in blood and urine of healthy athlete volunteers. *Drug Testing and Analysis*, 11 (4), 554–566. doi: <https://doi.org/10.1002/dta.2521>
20. Forsdahl, G., Jančić-Stojanović, B., Anđelković, M., Dikić, N., Geisendorfer, T., Jeitler, V., Gmeiner, G. (2018). Urinary excretion studies of meldonium after multidose parenteral application. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 161, 289–295. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2018.08.053>
21. Rusu, L. D., Bratu, I., Măruțoiu, C., Moldovan, Z., Rada, M. (2020). Analytical methods for meldonium determination in urine samples. *Analytical Letters*, 54 (1-2), 233–241. doi: <https://doi.org/10.1080/00032719.2020.1748043>
22. Temerdashev, A., Azaryan, A., Dmitrieva, E. (2020). Meldonium determination in milk and meat through UH-PLC-HRMS. *Heliyon*, 6 (8), e04771. doi: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e04771>
23. Donchenko, A., Nahorna, N., Vasyuk, S. (2018). Development and validation of spectrophotometric method for the determination of meldonium dihydrate in dosage forms. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 4 (14), 23–27. doi: <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2018.141397>
24. Hmelnickis, J., Pugovičs, O., Kažoka, H., Viksna, A., Susinskis, I., Kokums, K. (2008). Application of hydrophilic interaction chromatography for simultaneous separation of six impurities of mildronate substance. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 48 (3), 649–656. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2008.06.011>
25. Cao, G., Lu, R., Hu, X. (2005). Determination of mildronate and related substances by HPLC-ELSD. *Chinese pharmaceutical journal*, 40 (11), 864.
26. Lü, R. F., Cao, G. Y., Hu, X., Zhang, J. R. (2006). HPLC Assay and determination of related substance for mildronate injection. *Chinese Journal of Pharmaceutical Analysis*, 26 (3), 358–360.
27. Meldonium. Available at: <https://go.drugbank.com/drugs/DB13723>
28. Kazakevich, Y. V., LoBrutto, R., Vivilecchia, R. (2005). Reversed-phase high-performance liquid chromatography behavior of chaotropic counteranions. *Journal of Chromatography A*, 1064 (1), 9–18. doi: <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2004.11.104>
29. Flieger, J. (2006). The effect of chaotropic mobile phase additives on the separation of selected alkaloids in reversed-phase high-performance liquid chromatography. *Journal of Chromatography A*, 1113 (1-2), 37–44. doi: <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2006.01.090>
30. Pandey, S., Fletcher, K. A., Baker, S. N., Baker, G. A. (2004). Correlation between the fluorescent response of microfluidity probes and the water content and viscosity of ionic liquid and water mixtures. *The Analyst*, 129 (7), 569. doi: <https://doi.org/10.1039/b402145m>
31. Kazakevich, Y. V., Lobrutto, R. (Eds.) (2007). HPLC for pharmaceutical scientists. John Wiley & Sons, 1104. doi: <https://doi.org/10.1002/0470087951>
32. State Pharmacopoeia of Ukraine. Vol. 1 (2015). SE “Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center for Quality of Medicines”. Kharkiv: SE “Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center for Quality of Medicines”, 11148.
33. Pena-Pereira, F., Wojnowski, W., Tobiszewski, M. (2020). AGREE – Analytical GREENness Metric Approach and Software. *Analytical Chemistry*, 92 (14), 10076–10082. doi: <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.0c01887>
-

DOI: 10.15587/2519-4852.2023.274703

**IMMUNOHISTOCHEMICAL
NEUROINFLAMMATORY MARKERS IN THE
HIPPOCAMPUS OF PTZ-KINDLED RATS UNDER
CONDITIONS OF RAPAMYCIN AND AXITINIB
TREATMENT**

p. 23–31

Olesya Poshvyak, PhD, Associate Professor, Department of Pharmacology, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Pekarska str., 69, Lviv, Ukraine, 79010

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6277-8238>

Oleh Pinyazhko, Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Pharmacology, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Pekarska str., 69, Lviv, Ukraine, 79010, Department of Civilization Diseases and Regenerative Medicine, University of Information Technology and Management in Rzeszów, Sucharskiego str., 2, Rzeszów, Poland, 35-225

Leonid Godlevsky, Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Biophysics, Informatics and Medical Devices, Odesa National Medical University, Valekhovsky lane, 2, Odesa, Ukraine, 65082

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0935-8255>

Mykhailo Pervak, PhD, Associate Professor, Department of Simulation Medical Technologies, Odesa National Medical University, Valekhovsky lane, 2, Odesa, Ukraine, 65082

E-mail: Lashelgo@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0360-5756>

Olha Yehorenko, Assistant, Department of Simulation Medical Technologies, Odesa National Medical University, Valekhovsky lane, 2, Odesa, Ukraine, 65082

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1464-9690>

Zuleyha Doganyigit, PhD, Professor (Associate), Department of Histology and Embryology, Yozgat Bozok University, Erdoğan Akdağ Kampüsü Atatürk Yolu, 7, Yozgat, Turkey, 66900

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6980-3384>

Asli Okan, (PhD) Professor (Assistant), Department of Histology and Embryology, Yozgat Bozok University, Erdoğan Akdağ Kampüsü Atatürk Yolu, 7, Yozgat, Turkey, 66900

Enes Akyuz, PhD, Professor (Associate), Department of Biophysics, University of Health Sciences, Tibbiye Cd, 38, Istanbul, Turkey, 34668

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3942-2097>

Suliman N. A. Hathal, Postgraduate student, Department of Pharmacology, Danylo Halatsky Lviv National Medical University, Pekarska str., 69, Lviv, Ukraine, 79010

Artem Liashenko, PhD, Associate Professor, Department of Biophysics, Informatics and Medical Devices, Odesa National Medical University, Valekhovsky lane, 2, Odesa, Ukraine, 65082

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5080-6895>

The aim of the study is to determine the level of HIF-1 α , TNF- α , and NF- κ B in the hippocampus of kindled rats treated with rapamycin and axitinib.

Materials and methods. Kindling was produced in 29 rats by administration of three-week pentylenetetrazole (PTZ, 35.0 mg/kg, i.p.). Treatment with rapamycin (0.5 mg/kg, i.p.) and axitinib (2.5 mg/kg, i.p.) was performed for ten days in fully kindled rats. The avidin-biotin-peroxidase method was used for hippocampal slice staining. For negative control, staining was performed using only secondary antibodies.

Results. The HIF-1 α expression increased in kindled rats raised by 1.77 times compared to the control ($p < 0.001$). Axitinib treatment resulted in of HIF-1 α level of 16.7 % ($p < 0.05$) compared with kindled animals, while combined treatment with rapamycin and axitinib reduced HIF-1 α by 33.8 % ($p < 0.01$). In kindled rats, TNF- α expression was 3.74 times greater than in control ($p < 0.001$). Rapamycin treatment reduced TNF- α by 31.0 % ($p < 0.01$). Axitinib treatment caused a reduction of TNF- α by 21.1 % ($p < 0.05$). Combined treatment with rapamycin and axitinib reduced TNF- α by 48.0 % ($p < 0.001$) but still exceeded the TNF- α in control by 1.95 times ($p < 0.01$). NF- κ B level in kindled rats exceeded the control by three times ($p < 0.001$). Rapamycin caused a reduction of 19.3 % ($p > 0.05$), while axitinib – by 26.5 % ($p < 0.05$) compared with kindled rats. Combined treatment with rapamycin and axitinib resulted in NF- κ B reduction by 56.7 % compared with kindled rats ($p < 0.001$).

Conclusions. PTZ-kindling resulted in an increase in the immunoreactivity of HIF-1 α , TNF- α , and NF- κ B in the hippocampus. Combined treatment with rapamycin and axitinib engendered prevention of generalized seizures and normalized the level of

HIF-1 α and NF- κ B with a significant reduction of TNF- α . Effects of treatment favours of synergy action of rapamycin and axitinib

Keywords: experimental epileptic syndrome, kindling, pentylenetetrazol, rapamycin, axitinib, HIF-1 α , TNF- α , NF- κ B, mTOR, tyrosine kinase B

References

1. Stafstrom, C. E., Carmant, L. (2015). Seizures and Epilepsy: An Overview for Neuroscientists. Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine, 5 (6), a022426. doi: <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a022426>
2. 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: <https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.24>
3. Löscher, W., Potschka, H., Sisodiya, S. M., Vezzani, A. (2020). Drug Resistance in Epilepsy: Clinical Impact, Potential Mechanisms, and New Innovative Treatment Options. Pharmacological Reviews, 72 (3), 606–638. doi: <https://doi.org/10.1124/pr.120.019539>
4. Aronica, E., Mühlebner, A.; Kovacs, G., Alafuzoff, I. (Eds.) (2017). Neuropathology of epilepsy. Handbook Of Clinical Neurology. Elsevier, 193–216. doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802395-2.00015-8>
5. Thijs, R. D., Surges, R., O'Brien, T. J., Sander, J. W. (2019). Epilepsy in adults. The Lancet, 393 (10172), 689–701. doi: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)32596-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)32596-0)
6. Poshvyak, O. B., Pinyazhko, O. R., Godlevsky, L. S. (2021). Axitinib displays antiseizure activity on pentylenetetrazol – induced kindling mode. Pharmacologyonline, 1, 200–213. Available at: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85105486087&partnerID=40&md5=4df7979d-c63ceabf85e91039b389a979>
7. Vezzani, A. (2020). Brain Inflammation and Seizures: Evolving Concepts and New Findings in the Last 2 Decades. Epilepsy Currents, 20 (6_suppl), 40S–43S. doi: <https://doi.org/10.1177/1535759720948900>
8. Kryzhanovskii, G. N., Shandra, A. A., Godlevskii, L. S., Mazarati, A. M. (1992). The antiepileptic system. Uspehi fiziologičeskikh nauk, 23 (3), 53–77. Available at: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-17144462576&partnerID=MN8TOARS>
9. Kresyun, N. V., Godlevskii, L. S. (2014). Superoxide Dismutase and Catalase Activities in the Retina during Experimental Diabetes and Electric Stimulation of the Paleocerebellar Cortex. Bulletin of Experimental Biology and Medicine, 158 (2), 206–208. doi: <https://doi.org/10.1007/s10517-014-2723-6>
10. Selvarani, R., Mohammed, S., Richardson, A. (2020). Effect of rapamycin on aging and age-related diseases – past and future. GeroScience, 43 (3), 1135–1158. doi: <https://doi.org/10.1007/s11357-020-00274-1>
11. Cakar, B., Göker, E.; Aydinler, A., Igci, A., Soran, A. (Eds.) (2019). Tyrosine kinase inhibitors. Breast disease. Cham Springer, 529–539. doi: https://doi.org/10.1007/978-3-030-16792-9_35
12. El Kayal, W., Severina, H., Tsyvunin, V., Zalevskiy, S., Shtrygol', S., Vlasov, S. et al. (2022). Synthesis and anticonvul-

- sant activity evaluation of n-[(2,4-dichlorophenyl)methyl]-2-(2,4-dioxo-1h-quinazolin-3-yl)acetamide novel 1-benzylsubstituted derivatives. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 1 (35), 58–69. doi: <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2022.253554>
13. Tsyvunin, V., Shtrygol', S., Havrylov, I., Shtrygol', D., Reus, A. (2022). SGLT-2 inhibitors as potential anticonvulsants: empagliflozin, but not dapagliflozin, renders a pronounced effect and potentiates the sodium valproate activity in pentylenetetrazole-induced seizures. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 5 (39), 83–90. doi: <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2022.266065>
14. Singh, T., Mishra, A., & Goel, R. K. (2021). PTZ kindling model for epileptogenesis, refractory epilepsy, and associated comorbidities: relevance and reliability. *Metabolic Brain Disease*, 36 (7), 1573–1590. doi: <https://doi.org/10.1007/s11011-021-00823-3>
15. Wang, K., Liu, Y., Shi, Y., Yan, M., Rengarajan, T., Feng, X. (2021). Amomum tsaoko fruit extract exerts anti-convulsant effects through suppression of oxidative stress and neuroinflammation in a pentylenetetrazol kindling model of epilepsy in mice. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 28 (8), 4247–4254. doi: <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2021.06.007>
16. Godlevsky, L. S., Muratova, T. N., Kresyun, N. V., van Luijckelaar, G., Coenen, A. M. L. (2014). Anxiolytic and antidepressive effects of electric stimulation of the paleocerebellar cortex in pentylenetetrazol kindled rats. *Acta Neurobiologiae Experimentale (Wars.)*, 74 (4), 456–464. Available at: <http://www.ane.pl/pdf/7443.pdf>
17. Akyüz, E., Doğanyığıt, Z., Paudel, Y. N., Kaymak, E., Yilmaz, S., Uner, A., Shaikh, Mohd. F. (2020). Increased ACh-Associated Immunoreactivity in Autonomic Centers in PTZ Kindling Model of Epilepsy. *Biomedicines*, 8 (5), 113. <https://doi.org/10.3390/biomedicines8050113>
18. Doğanyığıt, Z., Okan, A., Kaymak, E., Pandır, D., Silici, S. (2020). Investigation of protective effects of apilarnil against lipopolysaccharide induced liver injury in rats via TLR 4/HMGB-1/NF-κB pathway. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 125, 109967. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.109967>
19. Crowe, A., Yue, W. (2019). Semi-quantitative Determination of Protein Expression Using Immunohistochemistry Staining and Analysis: An Integrated Protocol. *Bio-Protocol*, 9 (24). doi: <https://doi.org/10.21769/bioprotoc.3465>
20. Ramamoorthy, P., Xu, G., Shi, H. (2018). Expression of Hypoxia Inducible Factor 1α Is Protein Kinase A-dependent in Primary Cortical Astrocytes Exposed to Severe Hypoxia. *Neurochemical Research*, 44 (1), 258–268. doi: <https://doi.org/10.1007/s11064-018-2516-9>
21. Zhou, F., Guan, L. B., Yu, P., Wang, X. D., Hu, Y. Y. (2016). Regulation of hypoxia-inducible factor-1α, regulated in development and DNA damage response-1 and mammalian target of rapamycin in human placental BeWo cells under hypoxia. *Placenta*, 45, 24–31. doi: <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2016.07.003>
22. Hu, Y., Zhou, H., Zhang, H., Sui, Y., Zhang, Z., Zou, Y. et al. (2022). The neuroprotective effect of dexmedetomidine and its mechanism. *Frontiers in Pharmacology*, 13. doi: <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.965661>
23. Wei, J., Jiang, H., Gao, H., Wang, G. (2016). Blocking Mammalian Target of Rapamycin (mTOR) Attenuates HIF-1α Pathways Engaged-Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) in Diabetic Retinopathy. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 40 (6), 1570–1577. doi: <https://doi.org/10.1159/000453207>
24. Lu, S., Shih, J.-Y., Jang, T.-W., Liam, C.-K., Yu, Y. (2021). Afatinib as First-Line Treatment in Asian Patients with EGFR Mutation-Positive NSCLC: A Narrative Review of Real-World Evidence. *Advances in Therapy*, 38 (5), 2038–2053. doi: <https://doi.org/10.1007/s12325-021-01696-9>
25. Pagnuzzi-Boncompagni, M., Picco, V., Vial, V., Planas-Bielsa, V., Vandenbergh, A., Daubon, T. et al. (2021). Anti-angiogenic Compound Axitinib Demonstrates Low Toxicity and Antitumoral Effects against Medulloblastoma. *Cancers*, 14 (1), 70. doi: <https://doi.org/10.3390/cancers14010070>
26. Poshvyak, O. B., Pinyazhko, O. R., Godlevsky, L. S. (2021). Oxidative stress suppression contributes to antiseizure action of axitinib and rapamycin in pentylenetetrazol-induced kindling. *The Ukrainian Biochemical Journal*, 93 (2), 53–60. doi: <https://doi.org/10.15407/ubj93.02.053>
27. Liu, Y., Li, X., Jin, A. (2019). Rapamycin Inhibits Nf-KB Activation by Autophagy to Reduce Catabolism in Human Chondrocytes. *Journal of Investigative Surgery*, 33 (9), 861–873. doi: <https://doi.org/10.1080/08941939.2019.1574321>
28. Ni, Z., Li, H., Mu, D., Hou, J., Liu, X., Tang, S., Zheng, S. (2022). Rapamycin Alleviates 2,4,6-Trinitrobenzene Sulfonic Acid-Induced Colitis through Autophagy Induction and NF-κB Pathway Inhibition in Mice. *Mediators of Inflammation*, 2022, 1–12. doi: <https://doi.org/10.1155/2022/2923216>
29. Bärnthaler, T., Jandl, K., Sill, H., Uhl, B., Schreiber, Y., Grill, M. (2019). Imatinib stimulates prostaglandin E2 and attenuates cytokine release via EP4 receptor activation. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 143 (2), 794–797. e10. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.09.030>
30. Lin, Y.-Z., Shen, Y.-C., Wu, W.-R., Wang, W.-J., Wang, Y.-L., Lin, C.-Y. et al. (2021). Imatinib (STI571) Inhibits the Expression of Angiotensin-Converting Enzyme 2 and Cell Entry of the SARS-CoV-2-Derived Pseudotyped Viral Particles. *International Journal of Molecular Sciences*, 22 (13), 6938. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms22136938>
31. Pinto, A., Jahn, A., Immohr, M. B., Jenke, A., Döhrn, L., Kornfeld, M. et al. (2016). Modulation of Immunologic Response by Preventive Everolimus Application in a Rat CPB Model. *Inflammation*, 39 (5), 1771–1782. doi: <https://doi.org/10.1007/s10753-016-0412-5>
32. Park, J.-W., Jeon, Y.-J., Lee, J.-C., Ahn, S.-R., Ha, S.-W., Bang, S.-Y. et al. (2012). Destabilization of TNF-α mRNA by Rapamycin. *Biomolecules and Therapeutics*, 20 (1), 43–49. doi: <https://doi.org/10.4062/biomolther.2012.20.1.043>
33. Dai, J., Jiang, C., Chen, H., Chai, Y. (2019). Rapamycin Attenuates High Glucose-Induced Inflammation Through Modulation of mTOR/NF-κB Pathways in Macrophages. *Frontiers in Pharmacology*, 10. doi: <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01292>
34. Bali, A., Arora, K., Hanifa, M., Jaggi, A. S. (2022). Exploring the pain attenuating potential of imatinib in chronic constriction injury model of neuropathic pain. *Journal of Neuroscience and Neurological Surgery*, 12 (1).
35. AlAsfoor, S., Rohm, T. V., Bosch, A. J. T., Dervos, T., Calabrese, D., Matter, M. S. et al. (2018). Imatinib reduces

non-alcoholic fatty liver disease in obese mice by targeting inflammatory and lipogenic pathways in macrophages and liver. *Scientific Reports*, 8 (1). doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-32853-w>

36. Chen, L., Hu, Y., Wang, S., Cao, K., Mai, W., Sha, W. et al. (2022). mTOR–neuropeptide Y signaling sensitizes nociceptors to drive neuropathic pain. *JCI Insight*, 7 (22). doi: <https://doi.org/10.1172/jci.insight.159247>

37. Godlevsky, L. S., Shandra, A. A., Mikhaleva, I. I., Vastyanov, R. S., Mazarati, A. M. (1995). Seizure-protecting effects of kyotorphin and related peptides in an animal model of epilepsy. *Brain Research Bulletin*, 37 (3), 223–226. doi: [https://doi.org/10.1016/0361-9230\(94\)00274-5](https://doi.org/10.1016/0361-9230(94)00274-5)

38. D'Ignazio, L., Bandarra, D., Rocha, S. (2015). NF- κ B and HIF crosstalk in immune responses. *FEBS Journal*, 283 (3), 413–424. Portico. <https://doi.org/10.1111/febs.13578>

39. D'Ignazio, L., Shakir, D., Batic, M., Muller, H. A., Rocha, S. (2020). HIF-1 β Positively Regulates NF- κ B Activity via Direct Control of TRAF6. *International Journal of Molecular Sciences*, 21 (8), 3000. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms21083000>

40. Shi, J.-H., Sun, S.-C. (2018). Tumor Necrosis Factor Receptor-Associated Factor Regulation of Nuclear Factor κ B and Mitogen-Activated Protein Kinase Pathways. *Frontiers in Immunology*, 9. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01849>

41. Mussbacher, M., Salzman, M., Brostjan, C., Hoesel, B., Schoergenhofer, C., Datler, H. et al. (2019). Cell Type-Specific Roles of NF- κ B Linking Inflammation and Thrombosis. *Frontiers in Immunology*, 10. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00085>

42. Malkov, M. I., Lee, C. T., Taylor, C. T. (2021). Regulation of the Hypoxia-Inducible Factor (HIF) by Pro-Inflammatory Cytokines. *Cells*, 10 (9), 2340. doi: <https://doi.org/10.3390/cells10092340>

43. Liu, T., Zhang, L., Joo, D., Sun, S.-C. (2017). NF- κ B signaling in inflammation. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2 (1). doi: <https://doi.org/10.1038/sigtrans.2017.23>

DOI: 10.15587/2519-4852.2023.274698

THE STUDY OF CARBOHYDRATES OF CORN RAW MATERIALS

p. 32–40

Uliana Karpiuk, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Department of Pharmacognosy and Botany, Bogomolets National Medical University, T. Shevchenko blvd., 13, Kyiv, Ukraine, 01601
E-mail: uliana.karpiuk@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8316-4910>

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

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

Ihor Hnoievyi, Doctor of Agricultural Sciences, Professor, Department of Applied Biology and Aquatic Bioresources, State Biotechnology University, Alchevskikh str., 44, Kharkiv, Ukraine, 61002

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1350-6898>

Buhay Tatiana, Private Agricultural Enterprise «Vilshanskoe», Mira str., 89, p. Vilshana, Dvurechansky district, Kharkiv region, Ukraine, 62732

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9348-5072>

Zead Helmi Abudayeh, Doctor of Philosophy Pharmaceutical Sciences, Associate Professor, Department of Applied Pharmaceutical Sciences, Isra University, Queen Alia International Airport Road, south of Amman, Amman, Jordan, 11622

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4879-5634>

Andrii Fedosov, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, First Vice-Rector of Institution, Institution of Higher Education for Scientific and Pedagogical Work, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine 61002

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1180-9836>

The aim. The aim of the study was to study the content of polysaccharide fractions depending on the dissolution, qualitative composition and quantitative content of sugars in corn silk, leaves and roots.

Materials and methods. To study different fractions of polysaccharides – water-soluble polysaccharides (WSPS), pectin substances (PS), hemicelluloses A (HC A) and B (HM B) used a gravimetric method based on the extraction of polysaccharide fractions with a suitable solvent followed by sedimentation and weighing of the sediment. Determination of the qualitative composition and quantitative content of monosaccharides in corn medicinal plant materials (MPM) was carried out by the method of gas chromatography-mass spectrometry (GC/MS).

Results. Conducted studies of corn silk, leaves and roots carbohydrates using the fractionation method indicate the following trend of BAS accumulation in the studied raw materials: the content of WSPS and PS in corn silk exceeded the content of these compounds in other types of raw materials – $4.07\pm 0.14\%$ and $7.20\pm 0.29\%$, respectively; leaves accumulated the most HC A and HC B compared to the content of these fractions in other samples – $6.81\pm 0.21\%$ and $21.20\pm 0.84\%$, respectively. It was established by the GC/MS method that 4 substances were identified in corn silk in the free state: arabinose, glucose, galactose and fructose. After hydrolysis 5 substances were identified in corn silk – arabinose, xylose, mannose, glucose, galactose. Among the free sugars 3 compounds were found in corn leaves – glucose, fructose and sucrose. After hydrolysis, 4 compounds were identified in corn leaves – arabinose, xylose, glucose and galactose. In corn roots 3 compounds are found in a free form – glucose, fructose and sucrose. After hydrolysis 4 compounds were identified in corn roots – arabinose, xylose, glucose and galactose.

Conclusions. The obtained results indicate a significant content of polysaccharides and sugars in the raw materials of corn, which makes it possible to predict the anti-inflammatory, detoxifying, adsorbing, energetic activity of the studied types of corn plant raw materials

Keywords: corn, corn silk, leaves, roots, carbohydrates, fractionation, gas chromatography/mass spectrometry

References

1. Mada, S. B., Sani, L., Chechet, G. D. (2020). Corn silk from waste material to potential therapeutic agent: a mini review. *Fuw Trends in Science & Technology Journal*, 5 (3), 816–820.

2. Kumar D., Jhariya A. N. (2013). Nutritional, medicinal and economical importance of corn: a min review. *Research Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2 (7), 1–2.
3. Parle, M., Dhamija, I. (2013). Zea maize: a modern craze. *International research journal of pharmacy*, 4 (6), 39–43. <https://doi.org/10.7897/2230-8407.04609>
4. Hnoievyĭ, I. V. (2006). Hodivlia i vidtvorennia poholiv'ia silskohospodarskykh tvaryn v Ukraïni. Kharliv.: OOO «Kontur», 400.
5. Hnoievyĭ, I. V., Trishyn, O. K. (2007). Systema stalohovyrobnytstva i efektyvnoho vykorystannia kormiv za tsilorichno odnotypnoi hidovli vysokoproduktyvnykh koriv. Kharliv, 95.
6. Gnoevoy, V. I., Hnoievyi, I. V., Trishin, A. K., Karpuk, U. V., Kyslychenko, V. S. (2019). Content of polysaccharides in vegetative mass of maize in connection with its selection characteristic. *Veterinary science, technologies of animal husbandry and nature management*, 3, 29–36. doi: <https://doi.org/10.31890/vtpp.2019.03.05>
7. Hnoievyi, V. I., Hnoievyi, I. V., Melnyk, V. I., Bakum, M. V., Pastukhov, V. I., Lukianenko, V. M. (2017). Pat. 118211 UA. Sposib vyroovuvannia zelenoi masy silskohospodarskykh kultur na korm tvarynam. MPK (2006) A01G 7/00, A01C 1/00, A01D 45/00, A23K 10/00; No u 2017 01779; declared: 24.02.2017; published: 25.07.2017, Bul. No. 14.
8. Derzhavna Farmakopeia Ukrainy. (2018). Kharkiv: Derzhavne pidpriemstvo «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv», 336.
9. Hasanudin, K., Hashim, P., Mustafa, S. (2012). Corn Silk (*Stigma Maydis*) in Healthcare: A Phytochemical and Pharmacological Review. *Molecules*, 17 (8), 9697–9715. doi: <https://doi.org/10.3390/molecules17089697>
10. Suzuki, R., Iijima, M., Okada, Y., Okuyama, T. (2007). Chemical Constituents of the Style of *Zea mays* L. with Glycation Inhibitory Activity. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 55 (1), 153–155. doi: <https://doi.org/10.1248/cpb.55.153>
11. Tian, S., Sun, Y., Chen, Z. (2021). Extraction of Flavonoids from Corn Silk and Biological Activities In Vitro. *Journal of Food Quality*, 2021, 1–9. doi: <https://doi.org/10.1155/2021/7390425>
12. Oleszek, M., Kowalska, I., Oleszek, W. (2019). Phytochemicals in bioenergy crops. *Phytochemistry Reviews*, 18 (3), 893–927. doi: <https://doi.org/10.1007/s11101-019-09639-7>
13. Ahmed, H. M. (2017). Phytochemical screening, total phenolic content and phytotoxic activity of corn (*Zea mays*) extracts against some indicator species. *Natural Product Research*, 32 (6), 714–718. doi: <https://doi.org/10.1080/14786419.2017.1333992>
14. Okokon, J. E., Koofreh, D., Enin, G. (2016). Antinociceptive and anti-inflammatory activities of root extract of *Zea mays*. *African Journal of Pharmacology and Therapeutics*, 5 (2), 111–117.
15. Okokon, J. E., Koofreh, D., Antia, B. S. (2016). Analgesic and anti-inflammatory activities of *Zea mays* leaves. *Journal of Herbal Drugs*, 7 (2), 73–82.
16. Mohammed, A. S. A., Naveed, M., Jost, N. (2021). Polysaccharides; Classification, Chemical Properties, and Future Perspective Applications in Fields of Pharmacology and Biological Medicine (A Review of Current Applications and Upcoming Potentialities). *Journal of Polymers and the Environment*, 29 (8), 2359–2371. doi: <https://doi.org/10.1007/s10924-021-02052-2>
17. Hu, X., Goff, H. D. (2018). Fractionation of polysaccharides by gradient non-solvent precipitation: A review. *Trends in Food Science & Technology*, 81, 108–115. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2018.09.011>
18. Karpyuk, U. V., Kislichenko, V. S., Gur'eva, I. G. (2016). Carbohydrate Composition of *Bryonia alba*. *Chemistry of Natural Compounds*, 52 (4), 672–673. doi: <https://doi.org/10.1007/s10600-016-1736-y>
19. Koshevoi, O. N. (2011). Amino-acid and monosaccharide compositions of *Salvia officinalis* leaves. *Chemistry of Natural Compounds*, 47 (3), 492–493. doi: <https://doi.org/10.1007/s10600-011-9976-3>
20. Zhang, L., Yang, Y., Wang, Z. (2021). Extraction Optimization of Polysaccharides From Corn Silk and Their Antioxidant Activities in vitro and in vivo. *Frontiers in Pharmacology*, 12. doi: <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.738150>
21. Horpinchenko, I. I., Spiridonenko, V. V. (2018). Study of the effectiveness of D-mannose in women with recurrent cystitis on the background of diabetes mellitus. *Medical aspects of man's health*, 4 (31), 28–35.
22. Scaglione, F., Musazzi, U. M., Minghetti, P. (2021). Considerations on D-mannose Mechanism of Action and Consequent Classification of Marketed Healthcare Products. *Frontiers in Pharmacology*, 12. 636377. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.636377>
23. Abedon, B. G., Hatfield, R. D., Tracy, W. F. (2006). Cell Wall Composition in Juvenile and Adult Leaves of Maize (*Zea mays* L.). *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 54 (11), 3896–3900. <https://doi.org/10.1021/jf052872w>
24. Couture, G., Luthria, D. L., Chen, Y., Bacalzo, N. P., Tareq, F. S., Harnly, J. et al. (2022). Multi-Glycomic Characterization of Fiber from AOAC Methods Defines the Carbohydrate Structures. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 70 (45), 14559–14570. doi: <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.2c06191>
25. Kurzyna-Szklarek, M., Cybulska, J., Zdunek, A. (2022). Analysis of the chemical composition of natural carbohydrates – An overview of methods. *Food Chemistry*, 394, 133466. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2022.133466>
-
- DOI: 10.15587/2519-4852.2023.274766**
- MACROSCOPIC AND MICROSCOPIC ANALYSIS OF ALFREDIA NIVEA KAR. & KIR HERB**
- p. 41–49**
- Almat Rustemkulov**, PhD Student, S. D. Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Tole Bi str., 94, Almaty, Kazakhstan, 050000
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1792-9399>
- Tetiana Gontova**, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Department of Pharmacognosy, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3941-9127>
- Balzhhan Makhatova**, PhD, Associate Professor, Department of Engineering Disciplines and Good Practices, S. D. Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Tole Bi str., 94, Almaty, Kazakhstan, 050000
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0206-0416>

Aisana Rustemkulova, PhD Student, S. D. Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Tole Bi str., 94, Almaty, Kazakhstan, 050000

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2363-7576>

Nadezhda Gemedzhieva, Doctor of Biological Sciences, Head of Laboratory, Laboratory of Plant Resources, Institute of Botany and Phytointroduction, Timiryazeva str., 36D, Almaty, Kazakhstan, 050040

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7317-2685>

Aizhamal Shormanova, PhD, Leading Specialist, Laboratory of Flora of Higher Plants, Institute of Botany and Phytointroduction, Timiryazeva str., 36D, Almaty, Kazakhstan, 050040

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9357-4008>

Galyna Starchenko, PhD, Associate Professor, Department of Pharmaceutical Management, Drug Technology and Pharmacognosy, Ivano-Frankivsk National Medical University, Halytska str., 2, Ivano-Frankivsk, Ukraine, 76018

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7125-0838>

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

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

Ubaidilla Datkhaev, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Vice-Rector for Corporate Development, S. D. Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Tole Bi str., 94, Almaty, Kazakhstan, 050000

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2322-220X>

Oleh Koshovyi, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Department of Pharmacognosy, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

E-mail: oleh.koshovyi@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9545-8548>

*Kazakhstan flora is rich in promising little-studied plants that are used in folk medicine, but additional deep research is required for their introduction into medical practice with the help of modern scientific techniques. An interesting object for introduction into the official medical and pharmaceutical practice is the *Alfredia Nivea* Kar. & Kir, family Asteraceae, whose extracts have a neurotropic effect.*

The aim. Regarding mentioned above, in order to create new medicines based on the grass of the *Alfredia nivea*, it is necessary to develop methods of its macro and microscopic identification.

Materials and methods. Macro- and microscopic studies of the grass of *Alfredia nivea* were carried out in accordance with the methodology of SPbU 2.8.23 "Microscopic examination of medicinal vegetable raw materials". Macroscopic studies were performed using magnifying glass and binocular microscope MBS-9, microscopic-using MS Microscopes 10 (eyepiece X5, X10, X15, lenses $\times 10$, $\times 40$), micromed XS-4130 (WF15X, Opera, lens X40/0, 65, $\times 10/0,25$) with microphoto addon (China).

Results. The morphological and anatomical features of the *Alfredia nivea* grass. Diagnostic features of the structure of stems,

leaves and flowers of this species were revealed.

Conclusions. The macroscopic and anatomical identification parameters of the grass of the *Alfredia* of Snow. The study of the morphological and anatomical features of the stems, leaves and flowers of *Alfredia nivea*, considering the requirements of European pharmacopoeia. Diagnostic features of the structure of stems, leaves and flowers of the species were found, which were used as key quality indicators for standardization and identification of raw materials

Keywords: *Alfredia nivea*, medicinal plant raw material, morphological and anatomical signs, standardization

References

- Zhumashova, G., Kukula-Koch, W., Koch, W., Baj, T., Sayakova, G., Shukirbekova, A., Głowniak, K., Sakipova, Z. (2019). Phytochemical and Antioxidant Studies on a Rare Rheum cordatum Losinsk. Species from Kazakhstan. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2019, 1–9. doi: <https://doi.org/10.1155/2019/5465463>
- Sayakova, G., Boshkayeva, A., Ibadullayeva, G., Khamitova, A., Begimova, G. (2022). Actual prospects of using some types of larch growing in Kazakhstan in medicine. *Journal of Medicine and Life*, 15 (8), 1038–1046. doi: <https://doi.org/10.25122/jml-2021-0373>
- Kiyekbayeva, L. N., Datkhayev, U. M., Derbisbekova, U. B., Akhtaeva, N. C., Litvinenko, Y. A. (2017). Phytochemical investigation and technology production of alkaloids in the Kazakh endemic plant *Echinops albicaulis* Kar. Et Kir. (Asteraceae). *International Journal of Green Pharmacy*, 11 (2), S312–S319.
- Alfredia* Cassini in F. Cuvier, *Dict. Sci. Nat.* 1(Suppl.): 115. 1816. Available at: http://www.efloras.org/florataxon.aspx?flora_id=2&taxon_id=200023066
- Alfredia nivea* Karelin & Kirilov, *Bull. Soc. Imp. Naturalistes Moscou*. 15: 395. 1842. Available at: http://www.efloras.org/florataxon.aspx?flora_id=2&taxon_id=200023068
- Haining, Q. et al. (Eds.) (2010). *China Checklist of Higher Plants*, In the Biodiversity Committee of Chinese Academy of Sciences ed. *Catalogue of Life China: 2010 Annual Checklist China*. Species 2000 China Node. Beijing.
- Novozhilova, E. V., Boyko, E. V. (2019). Morphological and anatomical structure of the cypselas of *Alfredia* (Asteraceae: Cardueae). *Turczaninowia*, 22 (4), 42–56. doi: <https://doi.org/10.14258/turczaninowia.22.4.6>
- Korneyev, S. V. (2013). Revision of species of the genus *tephritis* latreille 1804 (Diptera: Tephritidae) with entire apical spot. *Zootaxa*, 3620 (1), 67–88. doi: <https://doi.org/10.11646/zootaxa.3620.1.3>
- Shilova, I. V., Kuvacheva, N. V., Kolmakova, A. A., Losev, V. N., Minakova, M. Yu. (2021). Biologically Active Substances in the Aqueous Fraction of *Alfredia cernua* (L.) Cass. Extract Possessing Antiamnesic Properties. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 54 (12), 1239–1242. doi: <https://doi.org/10.1007/s11094-021-02349-5>
- Shilova, I. V., Baranovskaja, N. V., Mustafin, R. N., Suslov, N. I. (2019). Features of the composition macro elements and trace elements of the extract of *alfredia cernua* (L.) Cass., Possessing psycho-tropic effect. *Khimiya Rastitel'nogo Syr'ya*, 4, 191–198.

11. Shilova, I. V., Kukina, T. P., Suslov, N. I., Sal'nikova, O. I., Mustafin, R. N. (2014). Studies of the Lipophilic Components of a Dense Extract of the Herb *Alfredia Cernua* and its Nootropic Properties. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 48 (3), 181–185. doi: <https://doi.org/10.1007/s11094-014-1074-y>
12. Mustafin, R. N., Suslov, N. I., Shilova, I. V., Kuvacheva, N. V. (2010). Influence of *Alfredia cernua* extracts on the behavior, memory, and physical work capacity of experimental animals. *Ekspyrymental'naya i Klinicheskaya Farmakologiya*, 73 (1), 16–19.
13. Mustafin, R. N., Shilova, I. V., Suslov, N. I., Kuvacheva, N. V., Amelchenko, V. P. (2011). Nootropic Activity of Extracts from Wild and Cultivated *Alfredia Cernua*. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 150 (3), 333–335. doi: <https://doi.org/10.1007/s10517-011-1135-0>
14. Shylova, Y. V., Suslov, N. Y. (2019). Neuroprotektor-naia aktyvnost byolohychesky aktyvnykh veshchestv *Alfredia nivea*. Rol metabolomyky v sovershenstvovanuy byotekhnolohycheskykh sredstv proyvodstva, 223–227.
15. Kuvacheva, N. V., Shilova, I. V. (2011). Standarti-zatsiia travy alfredii ponikshei. *Voprosy biologicheskoi, meditsinskoi i farmatsevticheskoi khimii*, 5, 9–12.
16. Dobrochaeva, D. N., Kotov, M. I., Prokudin, Y. N., Barbarich, A. I. (1999). *Opredelitel vysshikh rastenii Ukrainy*. Kyiv Science Dumka.
17. Zabolotnyi, O., Koshevoi, M. (2020). An effective method of bulk materials moisture measurement using capacitive sensors. *Journal of Stored Products Research*, 89, 101733. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jspr.2020.101733>
18. Zabolotnyi, O., Zabolotnyi, V., Koshevoy, N. (2021). Oil Products Moisture Measurement Using Adaptive Capacitive Instrument Measuring Transducers. *Lecture Notes in Networks and Systemsthis*. Cham: Springer, 81–91. doi: https://doi.org/10.1007/978-3-030-66717-7_7
19. Koshevoi, O. N. (2011). Amino-acid and monosaccharide compositions of *Salvia officinalis* leaves. *Chemistry of Natural Compounds*, 47 (3), 492–493. doi: <https://doi.org/10.1007/s10600-011-9976-3>
20. State Pharmacopoeia of Ukraine. Vol. 1 (2015). Khar-kiv: SO «Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center of Drugs Quality», 1128.
21. Shanaida, M., Hudz, N., Korzeniowska, K., Wicz-zorek, P. P. (2018). Antioxidant activity of essential oils obtained from aerial part of some Lamiaceae species. *International Journal of Green Pharmacy*, 12 (3), 200–204.
22. Koshovyi, O., Granica, S., Piwowski, J. P., Strem-oukhov, O., Kostenko, Y., Kravchenko, G. et al. (2021). High-bush Blueberry (*Vaccinium corymbosum* L.) Leaves Extract and Its Modified Arginine Preparation for the Management of Metabolic Syndrome – Chemical Analysis and Bioactivity in Rat Model. *Nutrients*, 13 (8), 2870. doi: <https://doi.org/10.3390/nu13082870>
23. Vlasova, I., Gontova, T., Grytskyk, L., Zhumashova, G., Sayakova, G., Boshkayeva, A. et al. (2022). Determination of standardization parameters of *Oxycoccus macrocarpus* (Ait.) Pursh and *Oxycoccus palustris* Pers. Leaves. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 3 (37), 48–57. doi: <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2022.260352>
24. Kiyekbayeva, L. N., Akhtaeva, N. Z., Datkha-yevev, U. M., Omarkhan, A. B., Litvinenko, Y. A., Tynybe-kov, B. M. et al. (2017). Pharmacognosy signs of aerial parts medicinal plant *echinops albicaulis* kar. Et kir. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 10 (6), 346–348. doi: <https://doi.org/10.22159/ajpcr.2017.v10i6.18037>
25. Krivoruchko, E., Markin, A., Samoilo, V. A., Ili-na, T., Koshovyi, O. (2018). Research in the chemical composition of the bark of *Sorbus aucuparia*. *Ceska a Slovenska Farma-cie*, 67 (3), 113–115.
26. Chaika, N., Koshovyi, O., Ain, R., Kireyev, I., Zupanets, A., Odyntsova, V. (2020). Phytochemical profile and pharmacological activity of the dry extract from *Arctostaphy-los uva-ursi* leaves modified with phenylalanine. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 6 (28), 74–84. doi: <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2020.222511>
27. Schweingruber, F. H., Kucero, A., Adamec, L., Dolezal, J. (2020). *Anatomic Atlas of Aquatic and Wetland Plant Stems*. Cham: Springer, 486. doi: <https://doi.org/10.1007/978-3-030-33420-8>

DOI: 10.15587/2519-4852.2023.274776

**THE PHARMACEUTICAL MARKET OF
MEDICINES CONTAINING RETINOIDS FOR
THE TREATMENT OF PSORIASIS IN UKRAINE,
POLAND AND KAZAKHSTAN**

p. 50–57

Oksana Shtrimaitis, PhD, Department of Chemical and Pharmaceutical Disciplines, Municipal Institution of Higher Education “Rivne Medical Academy” of Rivne Region Council, Mykoly Karnaukhova str., 53, Rivne, Ukraine, 33018

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1305-2251>

Oleksandr Kukhtenko, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Department of Pharmaceutical of Technologies, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

E-mail: kukhtenk@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4908-6717>

Olga Sadovnyk, PhD, Department of Chemical and Pharmaceutical Disciplines, Municipal Institution of Higher Education “Rivne Medical Academy” of Rivne Region Council, Mykoly Karnaukhova str., 53, Rivne, Ukraine, 33018

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7391-2316>

Halyna Kukhtenko, PhD, Associate Professor, Department of Cosmetology and Aromology, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7914-8053>

The aim of the work is to analyze the use of medicines containing retinoids for the treatment of psoriasis on the example of Ukraine, Poland and Kazakhstan.

Materials and methods. The object of the study was antipsoriatic drugs, which are used for the treatment of psoriasis of lo-

cal and systemic action, and are included in the official register of drugs of the studied countries. Regulatory documents of the State Expert Center of the Ministry of Health of Ukraine were involved in the analysis of the use of medicines for the treatment of psoriasis in Ukraine.

The analysis of the availability of the considered medicines on pharmaceutical markets was carried out according to the data of the official websites of the State Register of Medicines (Ukraine), the Register of Medicines of Poland (Republic of Poland), data of the National Center for Expertise of Medicines and Medical Devices of the Republic of Kazakhstan (Republic of Kazakhstan). The following methods of logical and meaningful formulation of the problem, office marketing research, content analysis of publications in scientific and practically oriented medical and pharmaceutical publications, comparative analysis, tabular and graphic means of visual presentation of the obtained data were used in the work.

The results. According to the results of the obtained data, an assortment of medicinal products containing retinoids of the studied countries, used for the treatment of psoriasis, was determined. The fate of domestic production in the countries was analyzed, the main active components from the group of retinoids used for the treatment of psoriasis in preparations of systemic and local action were updated.

Conclusions. The role of retinoids in the treatment of psoriasis in Ukraine, Poland and Kazakhstan and the need to develop modern domestic medicines containing retinoids for the treatment of psoriasis have been determined

Keywords: retinoids, psoriasis, pharmaceutical market analysis, drug register

References

- Griffiths, C. E. M., Armstrong, A. W., Gudjonsson, J. E., Barker, J. N. W. N. (2021). Psoriasis. *The Lancet*, 397 (10281), 1301–1315. doi: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)32549-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)32549-6)
- Global report on psoriasis (2016). Geneva: World Health Organization. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/204417>
- Kamiya, K., Kishimoto, M., Sugai, J., Komine, M., Ohtsuki, M. (2019). Risk Factors for the Development of Psoriasis. *International Journal of Molecular Sciences*, 20 (18), 4347. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms20184347>
- Rendon, A., Schäkel, K. (2019). Psoriasis Pathogenesis and Treatment. *International Journal of Molecular Sciences*, 20 (6), 1475. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms20061475>
- Griffiths, C. E., Barker, J. N. (2007). Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *The Lancet*, 370 (9583), 263–271. doi: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(07\)61128-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(07)61128-3)
- Kotvitckaia, A. A., Karlo, V. V. (2013). Marketingovy analiz assortimenta rynku lekarstvennykh preparatov, primeniamykh dlia lecheniia psoriaza v Ukraine. *Problemy sotcialnoi gigieny, zdravookhraneniia i istorii medycyny*, 3, 50–53.
- Psoriaz, vkluchaiuchy psoriatychni artropatii. *Adaptovana klinichna nastanova, zasnovana na dokazakh* (2015). Kyiv, 223.
- Derzhavnyi Ekspertnyi tsentr MOZ Ukrainy. Psoriaz. Available at: <https://www.dec.gov.ua/mtd/psoriaz/>
- Gollnick, H., Menter, A. (1999). Combination therapy with tazarotene plus a topical corticosteroid for the treatment of plaque psoriasis. *British Journal of Dermatology*, 140 (S54), 18–23. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.1999.140s54018.x>
- Green, L., Sadoff, W. (2002). A clinical evaluation of tazarotene 0.1 % gel, with and without a high- or mid-high-potency corticosteroid, in patients with stable plaque psoriasis. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery: Incorporating Medical and Surgical Dermatology*, 6 (2), 95–102. doi: <https://doi.org/10.1007/s10227-001-0031-z>
- Youssef, R. M., Mahgoub, D., Mashaly, H. M., El-Nabarawy, E., Samir, N., El-Mofty, M. (2008). Different narrowband UVB dosage regimens in dark skinned psoriatics: a preliminary study. *Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine*, 24 (5), 256–259. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0781.2008.00371.x>
- Shtirimaitis, O. V., Kukhtenko, O. S., Chuieshov, V. I. (2022). Marketing analysis of the use of drugs containing retinoids in the treatment of acne. *Farmatsevychnyi Zhurnal*, 6, 3–10. doi: <https://doi.org/10.32352/0367-3057.6.22.01>
- Baldwin, H., Webster, G., Stein Gold, L., Callender, V., Cook-Bolden, F. E., Guenin, E. (2021). 50 Years of Topical Retinoids for Acne: Evolution of Treatment. *American Journal of Clinical Dermatology*, 22 (3), 315–327. doi: <https://doi.org/10.1007/s40257-021-00594-8>
- Nadal, J. M., dos Anjos Camargo, G., Novatski, A., Macenhan, W. R., Dias, D. T., Barboza, F. M. et al. (2019). Adapalene-loaded poly(ϵ -caprolactone) microparticles: Physicochemical characterization and in vitro penetration by photoacoustic spectroscopy. *PLOS ONE*, 14 (3), e0213625. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0213625>
- Kircik, L. H., Draelos, Z. D., Berson, D. S. (2019). Polymeric Emulsion Technology Applied to Tretinoin. *Journal of Drugs in Dermatology*, 18 (4), 148–154.
- Zhang, Y., Wischke, C., Mittal, S., Mitra, A., Schwendeman, S. P. (2016). Design of Controlled Release PLGA Microspheres for Hydrophobic Fenretinide. *Molecular Pharmaceutics*, 13 (8), 2622–2630. doi: <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.5b00961>
- Derzhavnyi reiestr likarskykh zasobiv Ukrainy. Available at: <https://cutt.ly/jJ2S3i6>
- Kompendium. Likarski preparaty. Available at: <https://kompendium.com.ua/uk/>
- Derzhavnyi formuliar likarskykh zasobiv (2019). Kyiv, 1186.
- Reiestr likarskykh zasobiv Polshchi (Polshcha). Available at: <https://rejestrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>
- National Center for Examination of Medicines and Medical Devices of the Republic of Kazakhstan (Kazakhstan). Available at: <http://register.ndda.kz/>
- Chu, S., Michelle, L., Ekelem, C., Sung, C. T., Rojek, N., Mesinkovska, N. A. (2020). Oral isotretinoin for the treatment of dermatologic conditions other than acne: a systematic review and discussion of future directions. *Archives of Dermatological Research*, 313 (6), 391–430. doi: <https://doi.org/10.1007/s00403-020-02152-4>
- Daulatabad, D., Grover, C. (2022). Topical tretinoin in the treatment of nail psoriasis. *Indian Dermatology Online Journal*, 13 (1), 126–127. doi: https://doi.org/10.4103/idoj.idoj_222_21

24. Kaidbey, K. H., Petrozzi, J. W., Kligman, A. M. (1975). Treatment of psoriasis with topically applied tretinoin and steroid ointment. *Archives of Dermatology*, 111 (8), 1001–1003. doi: <https://doi.org/10.1001/archderm.1975.01630200061006>

25. Milosheska, D., Roškar, R. (2022). Use of Retinoids in Topical Antiaging Treatments: A Focused Review of Clinical Evidence for Conventional and Nanoformulations. *Advances in Therapy*, 39 (12), 5351–5375. doi: <https://doi.org/10.1007/s12325-022-02319-7>

26. Halioua, B., Saurat, J.-H. (1990). Risk:benefit ratio in the treatment of psoriasis with systemic retinoids. *British Journal of Dermatology*, 122 (s36), 135–150. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1990.tb02891.x>

27. Orfanos, C. E. (1999). Treatment of psoriasis with retinoids: present status. *Cutis*, 64 (5), 347–353.

DOI: 10.15587/2519-4852.2023.274772

TECHNOLOGY OF OBTAINING AND CHEMICAL PROFILES OF DRY EXTRACTS FROM LEAVES OF PROSPECTIVE SPECIES OF THE HAWTHORN GENUS

p. 58–66

Natalia Sydora, Doctor of Pharmaceutical Science, Associate Professor, Collegium Researcher, Department of Chemistry, University of Turku, Henrikinkatu str., 2, Turku, Finland, 20100
E-mail: sydora2005@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3333-2250>

Volodymyr Yakovenko, Doctor of Pharmaceutical Science, Professor, Department of Industrial Pharmacy and Economics, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkov, Ukraine, 61002

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9348-7764>

Oleksandr Ochkur, PhD, Associate Professor, Department of Pharmacognosy, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkov, Ukraine, 61002

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0527-1988>

Anna Rudnyk, PhD, Associate Professor, Department of Pharmacognosy, Pharmacology and Botany, Zaporizhzhia State Medical University, Maiakovskoho ave., 26, Zaporizhzhia, Ukraine, 69035

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2860-0967>

Oleksandr Honcharov, PhD, Assistant, Department of Pharmacognosy, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkov, Ukraine, 61002

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3046-3685>

Svetlana Zuikina, Doctor of Pharmaceutical Science, Professor, Department of Pharmaceutical Technology of Drugs, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkov, Ukraine, 61002

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7546-6062>

Kateryna Romas, PhD, Associate Professor, Department of Pharmaceutical Technology of Drugs, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkov, Ukraine, 61002

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5459-3196>

Mykhailo Marchenko, PhD, Associate Professor, Department of Pharmaceutical Technology of Drugs, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkov, Ukraine, 61002

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1101-3662>

The aim of the work was to develop a technology for obtaining dry extracts from leaves of non-pharmacopoeia species of hawthorn and establishing their chemical profiles.

Materials and methods. Leaves of *Crataegus mollis* Sarg., *Crataegus submollis* Sarg. and *Crataegus arnoldiana* Sarg., used to obtain the dry extracts, were harvested in the Botanical Garden of the National University named after M. N. Karazina in August 2021. To determine the chemical profiles of the obtained dry extracts, the spectrophotometric method and the high-performance liquid chromatography (HPLC) method were used.

Results. A technological scheme for obtaining dry extracts of hawthorn leaves has been developed. The content of flavonoids and hydroxycinnamic acids in dry extracts of the leaves of *C. mollis* Sarg., *C. submollis* Sarg. and *C. arnoldiana* Sarg. was determined. The content of free amino acids in extracts ranges from 0.70 % to 0.99 %. The content of flavonoids ranged from 7.25 %±0.04 to 8.43 %±0.01, of hydroxycinnamic acids - from 2.35 %±0.02 to 2.85 %±0.03. Rutin, kaempferol-3-O-glycoside, epicatechin and chlorogenic acid were identified in all extracts by the HPLC method. In dry leaf extracts of *C. arnoldiana* Sarg. and *C. mollis* identified *p*-coumaric acid; *C. arnoldiana* Sarg. – quercetin; *C. arnoldiana* Sarg. and *C. submollis* Sarg. – ferulic acid; *C. submollis* Sarg. and *C. mollis* Sarg. – quercetin-3-O-rhamnoside.

Conclusions. Dry leaf extracts of *C. mollis* Sarg., *C. submollis* Sarg. and *C. arnoldiana* Sarg. were obtained. For the first time, the content of flavonoids and hydroxycinnamic acids in the extracts was determined by HPLC. It was established that the chemical profile of the obtained extracts is formed by rutin, chlorogenic acid and kaempferol-3-O-glycoside, which can be used in further standardization of these substances. In addition, a comparative study of the amino acid composition of the obtained extracts was carried out for the first time

Keywords: hawthorn, leaves, dry extracts, chemical profile, technology, flavonoids, hydroxycinnamic acids, amino acids

References

1. Kumar, D., Arya, V., Bhat, Z. A., Khan, N. A., Prasad, D. N. (2012). The genus *Crataegus*: chemical and pharmacological perspectives. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 22 (5), 1187–1200. doi: <https://doi.org/10.1590/s0102-695x2012005000094>

2. Georg Belz, G., Loew, D. (2003). Dose-response related efficacy in orthostatic hypotension of a fixed combination of D-camphor and an extract from fresh *Crataegus* Berries and the contribution of the single components. *Phytomedicine*, 10, 61–67. doi: <https://doi.org/10.1078/1433-187x-00303>

3. Furey, A., Tassell, M., Kingston, R., Gilroy, D., Lehane, M. (2010). Hawthorn (*Crataegus* spp.) in the treatment of cardiovascular disease. *Pharmacognosy Reviews*, 4 (7), 32–41. doi: <https://doi.org/10.4103/0973-7847.65324>

4. Furey, A., Tassell, M. (2008). Towards a systematic scientific approach in the assessment of efficacy of an herbal preparation: Hawthorn (*Crataegus* spp.). *European Journal of Heart Failure*, 10 (12), 1153–1157. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejheart.2008.10.003>
5. Bahri-Sahl, R., Ammar, S., Fredj, R. B., Saguem, S., Grec, S., Trotin, F., Skhiri, F. H. (2009). Polyphenol Contents and Antioxidant Activities of Extracts from Flowers of Two *Crataegus azarolus* L. Varieties. *Pakistan Journal of Biological Sciences*, 12 (9), 660–668. doi: <https://doi.org/10.3923/pjbs.2009.660.668>
6. Hwang, H. S., Boluyt, M. O., Converso, K., Russell, M. W., Bleske, B. E. (2009). Effects of Hawthorn on the Progression of Heart Failure in a Rat Model of Aortic Constriction. *Pharmacotherapy*, 29 (6), 639–648. doi: <https://doi.org/10.1592/phco.29.6.639>
7. Derzhavna Farmakopeia Ukrainy. Vol. 1. Kharkiv: RIREH, DP «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv», 1128.
8. European Pharmacopoeia (2010). Strasbourg: Council of Europe, 1, 1147–1148.
9. Sydora, N., Kovaleva, A., Goncharov, A. (2018). Search of the promising species of subfamily Amygaloideae and Pyroideae using the chemotaxonomy. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 6 (16), 21–25. doi: <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2018.153199>
10. Khokhlova, K. O., Zdoryk, O. A., Sydora, N. V., Shatrovska, V. I. (2019). Chromatographic Profiles Analysis of Fruits of *Crataegus* L. Genus by High-Performance Thin-Layer Chromatography. *European Pharmaceutical Journal*, 66 (2), 45–51. doi: <https://doi.org/10.2478/afpuc-2019-0020>
11. Derzhavna Farmakopeia Ukrainy (2009). Kharkiv: RIREH, DP «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv», 280.
12. Sydora, N., Zuikina, S., Kovaleva, A., Vyshnevskaya, L. (2018). Technology of obtaining and investigation of chemical composition of dense extract of hawthorn fruits. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 5 (15), 31–39. doi: <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2018.146473>
13. Lenchik, L. (2016). Determination of phenolic compounds in *Prunus domestica* leaves extract. *Scripta Scientifica Pharmaceutica*, 2 (2), 31–35. doi: <https://doi.org/10.14748/ssp.v2i2.1302>
14. Long, S. R., Carey, R. A., Crofoot, K. M., Proteau, P. J., Filtz, T. M. (2006). Effect of hawthorn (*Crataegus oxycantha*) crude extract and chromatographic fractions on multiple activities in a cultured cardiomyocyte assay. *Phytomedicine*, 13 (9-10), 643–650. doi: <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2006.01.005>
15. Mraihi, F., Fadhil, H., Trabelsi-Ayadi, M. (2015). Chemical characterization by HPLC-DAD-ESI/MS of flavonoids from hawthorn fruits and their inhibition of human tumor growth. *Journal Of New Sciences*, 3, 840–846.
16. Chen, J., Song, S., He, J., Xu, S. (2008). A study of the chemical constituents of the leaves of *Crataegus pinnatifida*. *Asian Journal of Traditional Medicines*, 3, 80–83.
17. Liu, P., Kallio, H., Lü, D., Zhou, C., Yang, B. (2011). Quantitative analysis of phenolic compounds in Chinese hawthorn (*Crataegus* spp.) fruits by high performance liquid chromatography–electrospray ionisation mass spectrometry. *Food Chemistry*, 127 (3), 1370–1377. doi: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2011.01.103>
18. Hamahameen, B. A., Jamal, B. (2013). Determination of Flavonoids in the Leaves of Hawthorn (*Crataegus azarolus*) of Iraqi Kurdistan Region by HPLC Analysis. *International Journal of Bioscience, Biochemistry and Bioinformatics*, 3 (1), 67–70. doi: <https://doi.org/10.7763/ijbbb.2013.v3.166>
19. Jámbor, A., Molnár-Perl, I. (2009). Amino acid analysis by high-performance liquid chromatography after derivatization with 9-fluorenylmethoxycarbonyl chloride. *Journal of Chromatography A*, 1216 (15), 3064–3077. doi: <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2009.01.068>
20. Mraihi, F., Hidalgo, M., de Pascual-Teresa, S., Trabelsi-Ayadi, M., Chérif, J.-K. (2015). Wild grown red and yellow hawthorn fruits from Tunisia as source of antioxidants. *Arabian Journal of Chemistry*, 8 (4), 570–578. doi: <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2014.11.045>
21. Vyshnevskaya, L., Severina, H. I., Prokopenko, Y., Shmalko, A. (2022). Molecular docking investigation of anti-inflammatory herbal compounds as potential LOX-5 and COX-2 inhibitors. *Pharmacia*, 69 (3), 733–744. doi: <https://doi.org/10.3897/pharmacia.69.e89400>
22. Lenchik, L., Shapoval, O., Kyslychenko, V. (2016). Phytochemical study and determination of pharmacological activities of cherry shoots dry extract. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 1 (1), 40–45. doi: <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2016.72746>

DOI: 10.15587/2519-4852.2023.273394

OPTIMIZATION OF THE ISOLATION OF BIOLOGICALLY ACTIVE COMPLEXES FROM BUDS AND SHOOTS OF BIRCH AND POPLAR BUDS FOR THEIR FURTHER USE IN COSMECEUTICAL COMPOSITIONS

p. 67–76

Alyona Yanevich, Master, Department of Chemistry and Chemical Technology, M. Kozybayev North Kazakhstan University, Pushkin str., 86, Petropavlovsk, Kazakhstan, 150000

E-mail: kulskaya94@inbox.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1509-9018>

Mokshin Dmitriy, Master, PhD Student, Department of Chemistry and Chemical Technology, M. Kozybayev North Kazakhstan University, Pushkin str., 86, Petropavlovsk, Kazakhstan, 150000

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6518-2699>

Vladilen Polyakov, Doctor of Chemical Sciences, Professor, Department of Chemistry and Chemical Technology, M. Kozybayev North Kazakhstan University, Pushkin str., 86, Petropavlovsk, Kazakhstan, 150000

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4700-7560>

The aim is to optimize the isolation of biologically active birch and poplar complexes based on woodworking industry waste to study their biological activity to create cosmeceutical compositions that have cosmetic and pharmaceutical effects.

Materials and methods. The object of research is the vegetative organs of birch (buds and shoots) and poplar (buds). In the process of work, experimental studies were carried out on the extraction and separation of natural compounds, development of biological complexes of vegetative organs of birch and poplar,

study of the chemical composition and standardization of biologically active complexes of birch and preparations based on them.

Results. The optimal methods for extracting natural complexes were determined. Created as a semi-industrial installation for producing biologically active complexes by barothermal method, combining two processes – high pressure and hydrodistillation. The optimal operating cycle and plant parameters were determined. The optimal solvents for the extraction of biologically active complexes from the vegetative organs of birch and poplar have been determined. Petroleum ether (33.60 %) extracted the most compounds from birch buds, in birch shoots – ethanol (8.34 %). Qualitative and quantitative indicators of biologically active complexes are determined, and projects for examining the obtained biologically active complexes are proposed. We determined the yield of essential oil depending on the time of collection of raw materials and determined that the largest amount of essential oil is contained in spring buds (0.21 % of dry raw materials) and shoots (0.08 %).

Conclusions. Biological complexes created from timber processing waste with high activity are the basis for the creation of cosmetic products. The created semi-industrial plant will provide the basis for creating new original products in industrial volumes

Keywords. Birch, poplar, essential oils, biologically active complexes, extraction, barothermal method, hydrodistillation, cosmetics

References

1. Distribution of forested land by dominant forest species and groups (2020). State accounting of the forest fund of the North Kazakhstan region.
2. Lezhneva, M. Yu. (2006). Terpene compounds of birch, their chemical modifications and biological activity. Astana: Institute of Phytochemistry, 24.
3. Chen, S., Zhao, X., Chen, S. (2022). Identification of the cell wall synthesis genes in *Betula pendula*. *Wood Research*, 67 (4), 519–532. doi: <https://doi.org/10.37763/wr.1336-4561/67.4.519532>
4. Hynynen, J., Niemisto, P., Vihera-Aarnio, A., Brunner, A., Hein, S., Velling, P. (2009). Silviculture of birch (*Betula pendula* Roth and *Betula pubescens* Ehrh.) in northern Europe. *Forestry*, 83 (1), 103–119. doi: <https://doi.org/10.1093/forestry/cpp035>
5. Harr, L., Esper, J., Kirchhefer, J. A., Zhou, W., Hartl, C. (2020). Growth response of *Betula pubescens* Ehrh. to varying disturbance factors in northern Norway. *Trees*, 35 (2), 421–431. doi: <https://doi.org/10.1007/s00468-020-02043-1>
6. Havlik, J., de la Huebra, R. G., Hejtmankova, K., Fernandez, J., Simonova, J., Melich, M., Rada, V. (2010). Xanthine oxidase inhibitory properties of Czech medicinal plants. *Journal of Ethnopharmacology*, 132 (2), 461–465. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2010.08.044>
7. Gründemann, C., Gruber, C. W., Hertrampf, A., Zehl, M., Kopp, B., Huber, R. (2011). An aqueous birch leaf extract of *Betula pendula* inhibits the growth and cell division of inflammatory lymphocytes. *Journal of Ethnopharmacology*, 136 (3), 444–451. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2011.05.018>
8. Bljajić, K., Šoštarić, N., Petlevski, R., Vujić, L., Brajković, A., Fumić, B. et al. (2016). Effect of *Betula pendula* Leaf Extract on α -Glucosidase and Glutathione Level in Glucose-Induced Oxidative Stress. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2016, 1–8. doi: <https://doi.org/10.1155/2016/8429398>
9. Rastogi, S., Pandey, M. M., Kumar Singh Rawat, A. (2015). Medicinal plants of the genus *Betula* – Traditional uses and a phytochemical–pharmacological review. *Journal of Ethnopharmacology*, 159, 62–83. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2014.11.010>
10. Svanberg, I., Söukand, R., Łuczaj, Ł., Kalle, R., Zyrjanova, O., Dénes, A. et al. (2012). Uses of tree saps in northern and eastern parts of Europe. *Acta Societatis Botanicorum Poloniae*, 81 (4), 343–357. doi: <https://doi.org/10.5586/asbp.2012.036>
11. Eddouks, M., Maghrani, M., Lemhadri, A., Ouahidi, M.-L., Jouad, H. (2002). Ethnopharmacological survey of medicinal plants used for the treatment of diabetes mellitus, hypertension and cardiac diseases in the south-east region of Morocco (Tafilalet). *Journal of Ethnopharmacology*, 82 (2-3), 97–103. doi: [https://doi.org/10.1016/s0378-8741\(02\)00164-2](https://doi.org/10.1016/s0378-8741(02)00164-2)
12. Blanco, E., Macía, M. J., Morales, R. (1999). Medicinal and veterinary plants of El Caurel (Galicia, northwest Spain). *Journal of Ethnopharmacology*, 65 (2), 113–124. doi: [https://doi.org/10.1016/s0378-8741\(98\)00178-0](https://doi.org/10.1016/s0378-8741(98)00178-0)
13. Neves, J. M., Matos, C., Moutinho, C., Queiroz, G., Gomes, L. R. (2009). Ethnopharmacological notes about ancient uses of medicinal plants in Trás-os-Montes (northern of Portugal). *Journal of Ethnopharmacology*, 124 (2), 270–283. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2009.04.041>
14. Miraldi, E., Ferri, S., Mostaghimi, V. (2001). Botanical drugs and preparations in the traditional medicine of West Azerbaijan (Iran). *Journal of Ethnopharmacology*, 75 (2-3), 77–87. doi: [https://doi.org/10.1016/s0378-8741\(00\)00381-0](https://doi.org/10.1016/s0378-8741(00)00381-0)
15. Bélanger, A., Grenier, A., Simard, F., Gendreau, I., Pichette, A., Legault, J., Pouliot, R. (2019). Dihydrochalcone Derivatives from *Populus balsamifera* L. Buds for the Treatment of Psoriasis. *International Journal of Molecular Sciences*, 21 (1), 256. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms21010256>
16. Dudonné, S., Poupard, P., Coutière, P., Woillez, M., Richard, T., Mérillon, J.-M., Vitrac, X. (2011). Phenolic Composition and Antioxidant Properties of Poplar Bud (*Populus nigra*) Extract: Individual Antioxidant Contribution of Phenolics and Transcriptional Effect on Skin Aging. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 59 (9), 4527–4536. doi: <https://doi.org/10.1021/jf104791t>
17. Poblócka-Olech, L., Inkielewicz-Stepniak, I., Krauze-Baranowska, M. (2019). Anti-inflammatory and antioxidative effects of the buds from different species of *Populus* in human gingival fibroblast cells: Role of bioflavonones. *Phytomedicine*, 56, 1–9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2018.08.015>
18. Zhang, C., Zheng, H., Liu, G., Hu, F. (2011). Development and validation of HPLC method for determination of salicin in poplar buds: Application for screening of counterfeit propolis. *Food Chemistry*, 127 (1), 345–350. doi: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2011.01.014>
19. Castaldo, S., Capasso, F. (2002). Propolis, an old remedy used in modern medicine. *Fitoterapia*, 73, S1–S6. doi: [https://doi.org/10.1016/s0367-326x\(02\)00185-5](https://doi.org/10.1016/s0367-326x(02)00185-5)
20. Darra, E., Abdel-Azeim, S., Manara, A., Shoji, K., Maréchal, J.-D., Mariotto, S. et al. (2008). Insight into the apop-

tosis-inducing action of α -bisabolol towards malignant tumor cells: Involvement of lipid rafts and Bid. Archives of Biochemistry and Biophysics, 476 (2), 113–123. doi: <https://doi.org/10.1016/j.abb.2008.02.004>

21. Piochon-Gauthier, M., Legault, J., Sylvestre, M., Pichette, A. (2014). The Essential Oil of *Populus balsamifera* Buds: Its Chemical Composition and Cytotoxic Activity. Natural Product Communications, 9 (2), 257–260. doi: <https://doi.org/10.1177/1934578x1400900231>

22. Kuś, P. M., Okińczyc, P., Jakovljević, M., Jokić, S., Jerković, I. (2018). Development of supercritical CO₂ extraction of bioactive phytochemicals from black poplar (*Populus nigra* L.) buds followed by GC–MS and UHPLC–DAD–QqTOF–MS. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 158, 15–27. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2018.05.041>

23. Simard, F., Legault, J., Lavoie, S., Pichette, A. (2014). Balsacones D-I, dihydrocinnamoyl flavans from *Populus balsam-*

ifera buds. Phytochemistry, 100, 141–149. doi: <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2013.12.018>

24. Kabishev, K. E., Sakanyan, E. I. (2002). Determination of extractive substances in medicinal plant raw materials with various technologies for obtaining extracts. Plant Resources, 38 (3), 113.

25. Nadirov, R. S., Polyakov, V. V., Adekenov, S. M. (2002). Pre-Pat. No. 11387 KZ. Barotermicheskiy sposob polucheniya masla topolya bal'zamicheskogo. MKP A61K 35/78. published: 15.04.2002, Bul. No. 4

26. Park, K. J., Subedi, L., Kim, S. Y., Choi, S. U., Lee, K. R. (2018). Bioactive triterpenoids from twigs of *Betula schmidtii*. Bioorganic Chemistry, 77, 527–533. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2018.02.006>

27. Adekenov, S. M., Baysarov, G. M., Khabarov, I. A., Polyakov, V. V. (2020). Flavonoids of *populus Balsamifera* L. buds and methods for their isolation. Chemistry of Plant Raw Material, 2, 181–188. doi: <https://doi.org/10.14258/jcprm.2020027602>

АНОТАЦІЇ

DOI: 10.15587/2519-4852.2023.274468

ВПЛИВ ФІЗИКО-ХІМІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ І СТРУКТУРИ ЗМІШАНИХ РОЗЧИННИКІВ ПРОПЛЕНГЛІКОЛЬ – МАКРОГОЛ 400 НА ЇХ ВИВІЛЬНЕННЯ В ДОСЛІДАХ *IN VITRO* (с. 4–13)

О. П. Безугла, А. П. Краснопорова, А. М. Ляпунова, І. О. Зінченко, М. О. Ляпунов, О. Ю. Ситнік

Мета. Дослідити густину та динамічну в'язкість змішаних розчинників пропіленгліколь (PG) – макрогол 400 (M400), розрахувати їх надлишкові значення та надлишкові функції активації в'язкої течії, оцінити особливості структури змішаних розчинників та її вплив на вивільнення PG і M400 в дослідях *in vitro*.

Матеріали та методи. Досліджували змішані розчинники PG – M400 у всьому діапазоні концентрацій в інтервалі температур 293.15–313.15 К. Визначали густину та динамічну в'язкість, розраховували надлишкову густину, надлишкову динамічну в'язкість, функції активації в'язкої течії та надлишкові функції активації в'язкої течії. Вивільнення *in vitro* PG і M400 з сумішею досліджували з використанням вертикальних дифузійних камер. Вміст PG і M400 в діалізаті визначали методом газової хроматографії за валідованими методиками. Розраховували швидкість вивільнення, кумулятивний вміст, частку PG або M400, що вивільнилась, коефіцієнти кореляції та детермінації.

Результати. Ізотерми надлишкової густини та надлишкової динамічної в'язкості сумішею PG – M400 проходять через максимум. Основний внесок в вільну енергію активації в'язкої течії вносить ентальпія. Надлишкова вільна енергія позитивна й має невеликі значення; надлишкові значення ентропії та ентальпії негативні і їх ізотерми проходять через мінімум при концентраціях PG ~75 % мол. Параметри вивільнення M400 виявляються більшими з бінарних сумішею, де переважає структура M400. При вмісті PG ~75 % мол. параметри вивільнення для PG і M400 ідентичні. При підвищенні вмісту PG понад 75 % мол., коли в системі переважає структура PG, параметри вивільнення PG різко зростають, а параметри вивільнення M400 різко зменшуються.

Висновки. Структура бінарної системи PG – M400 залежить від її складу. За ізотермами надлишкових функцій активації в'язкої течії можна виділити області, де переважає структура PG або M400, або найбільшою мірою реалізується змішана структура бінарного розчинника. Параметри вивільнення PG і M400 обумовлені структурою змішаних розчинників. Найбільша різниця в параметрах вивільнення PG і M400 спостерігається в області, де переважає структура PG.

Ключові слова: пропіленгліколь, макрогол 400, розчинник, густина, в'язкість, функції активації в'язкої течії, вивільнення *in vitro*

DOI: 10.15587/2519-4852.2023.274469

ЗАСТОСУВАННЯ СОЛЕЙ ХАОТРОПНИХ АНІОНІВ В РОЗРОБЦІ ВЕРХ МЕТОДИКИ ВИЗНАЧЕННЯ МЕЛЬДОНІУ В ЛІКАРСЬКИХ ФОРМАХ (с. 14–22)

М. М. Горин, М. Піпонські, Т. М. Заремба, Т. В. Кучер, С. Кштейвська Балканов, Т. Баковська Стойменова, Д. Б. Коробко, Н. Я. Потіха, Л. С. Криськів, Л. С. Логойда

Метою роботи було створення підходів до розробки ВЕРХ методик визначення мельдонію в лікарських формах з використанням солей хаотропних аніонів у складі рухомих фаз.

Матеріали і методи. Аналітичне обладнання: Shimadzu UPLC system LC-40 PDA; Shimadzu Nexera-i LC-2040C 3D-Plus, що керується програмним забезпеченням Lab Solution версія 5.97, ваги лабораторні електронні RAD WAG AS 200/C, рН-метр HI-160MI. Мельдонію дигідрат (чистота 99,3 %) закуплено у компанії Sigma-Aldrich (Швейцарія), «Вазопро» капсули по 500 мг закупляли у місцевій аптеці. Хроматографічні умови: використовували колонку Agilent Zorbax C-18 SB 150×4.6 мм×3.5 мкм (Agilent Technologies, США). Рухомі фази:

1) 0.25 % KPF_6 w/v – 0.1 % w/v 85 % H_3PO_4 95 % – 5 % ACN;

2) 0.3 % біс-(трифторметан)сульфонімід літієвої солі 97 % w/v – 0.1 % w/v 85 % H_3PO_4 80 % – 20 % ацетонітрилу. Швидкість потоку – 1 мл/хв, $T=32$ °C, детектування УФ на 4 довжинах хвиль - 190 нм, 195 нм, 200 нм, 205 нм.

Результати і обговорення. Для розробки методики ВЕРХ ми запропонували два підходи з використанням двох різних солей хаотропних аніонів – гексафторфосфату калію та біс-(трифторметан)сульфоніміду літієвої солі. Хаотропний вплив цих аніонів на мельдоній сильно вплинув на міграційну поведінку аналіту. Обидві рухомі фази включали, крім використання хаотропу, також використання ацетонітрилу та регулювання рН за допомогою 0.1 % об./об. 85 % розчину H_3PO_4 . Довжини хвиль детектування (190 нм, 195 нм, 200 нм, 205 нм) підбирали експериментально. Результати отримано для 8 концепцій. Параметри хроматографічної системи підтверджують висновки та результати цього дослідження щодо впливу хаотропних солей на N-вмісну молекулу в кислому середовищі рН, збільшуючи їх здатність до утримування та покращуючи форму піку і рівномірну однорідність, навіть на колонці без кінцевого закриття та дезактивації основи. Валідацію аналітичної методики проведено відповідно до вимог ДФУ.

Висновки. Розроблено ВЕРХ методики визначення мельдонію в лікарських формах з використанням позитивного впливу хаотропних солей на молекули, що містять N-атоми, на їх утримування та симетрії піків на хроматограмі. Валідація аналітичних методик показала їх придатність для цілей фармацевтичного аналізу.

Ключові слова: хаотропні аніони, лікарські форми, ВЕРХ, мельдоній, спектрофотометрія, валідація.

DOI: 10.15587/2519-4852.2023.274703

ІМУНОГІСТОХІМІЧНІ МАРКЕРИ НЕЙРОІМУННОГО ЗАПАЛЕННЯ ГІПОКАМПУ ПЕНТИЛЕНТЕТРАЗОЛ (ПТЗ)-КІНДЛІНГОВИХ ЩУРІВ ЗА УМОВИ ЗАСТОСУВАННЯ РАПАМІЦИНУ ТА АКСИТИНІБУ (с. 23-31)**О. Б. Пошивак, О. Р. Піняжко, Л. С. Годлевський, М. П. Первак, О. С. Єгоренко, Zuleyha Doganyigit, Asli Okan, Enes Akyuz, Suliman N. A. Nathal, A. B. Лященко**

Мета дослідження полягала у визначенні рівня HIF-1 α , TNF- α та NF-kB у гіпокампі кіндлінгових щурів, яким застосовували рапаміцин та акситиніб.

Матеріали та методи. Кіндлінг викликали у 29 щурів шляхом тритижневого введення пентилентетразолу (ПТЗ, 35.0 мг/кг, в/очер.). Введення рапаміцину (0.5 мг/кг, в/очер.) і акситинібу (2.5 мг/кг, в/очер.) проводили протягом десяти днів у щурів зі сформованими кіндлінговими судомами. Для забарвлення зрізів гіпокампу використовували авідин-біотин-пероксидазний метод. Забарвлення зрізів мозку негативного контролю забарвлювали з використанням лише вторинних антитіл.

Результати. Експресія HIF-1 α підвищувалася у кіндлінгових щурів у 1.77 рази порівняно з контролем ($p < 0.001$). Застосування акситинібу викликало до зменшення рівня HIF-1 α на 16.7 % ($p < 0.05$) порівняно з кіндлінговими щурами, тоді як комбіноване введення рапаміцину і акситинібу знижувало вміст HIF-1 α на 33.8 % ($p < 0.01$). У кіндлінгових щурів експресія TNF- α була в 3.74 рази більшою, ніж у контролі ($p < 0.001$). На тлі введення рапаміцину вміст TNF- α зменшувався на 31.0 % ($p < 0.01$). Введення акситинібу викликало зниження TNF- α на 21.1 % ($p < 0.05$). Комбіноване застосування рапаміцину і акситинібу знижувало вміст TNF- α на 48.0 % ($p < 0.001$), рівень якого все ще перевищував такий у контролі в 1.95 рази ($p < 0.01$). Вміст NF-kB у кіндлінгових щурів був вищим, ніж у контролі у три рази ($p < 0.001$). На тлі введення рапаміцину спостерігалось зниження NF-kB на 19.3 % ($p > 0.05$), в той час як на тлі застосування акситинібу зниження складало 26.5 % ($p < 0.05$) у порівнянні до контролю. Комбіноване застосування рапаміцину і акситинібу викликало зниження NF-kB на 56.7 % у порівнянні до контролю ($p < 0.001$).

Висновки. Формування ПТЗ-викликаного кіндлінга супроводжується підвищенням іммуореактивності HIF-1 α , TNF- α та NF-kB у гіпокампі. Комбіноване застосування рапаміцину і акситинібу попереджає генералізовані судоми і зменшує вміст маркерів нейроімунного запалення виразність якого є вищою у відношенні до HIF-1 α і NF-kB і меншою щодо вмісту TNF- α . Виразність зазначених ефектів є вищою при сумісному застосуванні рапаміцину та акситинібу, що свідчить щодо синергічного характеру взаємодії препаратів

Ключові слова: експериментальний епілептичний синдром, кіндлінг, пентилентетразол, рапаміцин, акситиніб, HIF-1 α , TNF- α , NF-kB, mTOR, тирозин-кіназа B

DOI: 10.15587/2519-4852.2023.274698

ДОСЛІДЖЕННЯ ВУГЛЕВОДІВ СИРОВИНИ КУКУРУДЗИ ЗВИЧАЙНОЇ (с. 32-40)**У. В. Карпюк, В. С. Кисличенко, І. В. Гносвий, Т. А. Бугай., З. Х. Абудейх, А. І. Федосов**

Мета. Метою дослідження було вивчення вмісту фракцій полісахаридів в залежності від розчинення, якісного складу та кількісного вмісту цукрів стовпчиків з приймочками, листя та коренів кукурудзи звичайної.

Матеріали і методи. Для вивчення різних фракцій полісахаридів - водорозчинних полісахаридів (ВРПС), пектинових речовин (ПР), геміцелюлози А (ГЦ А) та Б (ГЦ Б) - використовували гравіметричний метод заснований на екстрагуванні фракцій полісахаридів відповідним розчинником із подальшим осадженням та зважуванням осаду. Визначення якісного складу та кількісного вмісту моносахаридів в сировині кукурудзи проводили методом газової хромато-мас-спектрометрії (ГХ/МС).

Результати. Проведенні дослідження вуглеводів стовпчиків з приймочками, листя та коренів кукурудзи звичайної методом фракціонування свідчать про наступну тенденцію накопичення БАР у досліджуваній сировині: вміст ВРПС та ПР у стовпчиках з приймочками перевищував вміст цих сполук у інших видах сировини та складав $4,07 \pm 0,14$ % та $7,20 \pm 0,29$ % відповідно; листя найбільше накопичували ГЦ А та ГЦ Б порівняно до вмісту цих фракцій у інших зразках - $6,81 \pm 0,21$ % та $21,20 \pm 0,84$ % відповідно. Методом ГХ/МС встановлено, що у стовпчиках з приймочками у вільному стані ідентифіковано 4 речовини: арабіноза, глюкоза, галактоза та фруктоза. Після гідролізу у стовпчиках з приймочками ідентифіковано 5 речовин - арабіноза, ксилоза, маноза, глюкоза, галактоза. У листі кукурудзи сорту Світлана серед вільних цукрів знайдено 3 сполуки - глюкозу, фруктозу та цукрозу. Після гідролізу у листі були ідентифіковані 4 сполуки - арабіноза, ксилоза, глюкоза та галактоза. У коренях кукурудзи у вільному стані знайдено 3 сполуки - глюкозу, фруктозу та цукрозу. Після гідролізу у коренях кукурудзи ідентифіковано 4 сполуки - арабіноза, ксилоза, глюкоза та галактоза.

Висновки. Одержані результати свідчать про значний вміст полісахаридів та цукрів у сировині кукурудзи звичайної, що дає можливість прогнозувати протизапальну, детоксикуючу, адсорбуючу, енергетичну активність досліджуваних видів сировини кукурудзи звичайної

Ключові слова: кукурудза звичайна, стовпчики з приймочками, листя, корені, вуглеводи, фракціонування, газова хроматографія/мас-спектрометрія

DOI: 10.15587/2519-4852.2023.274766

МАКРОСКОПІЧНИЙ ТА МІКРОСКОПІЧНИЙ АНАЛІЗ ТРАВИ *ALFREDIA NIVEA* KAR. & KIR (с. 41-49)**Almat Rustemkulov, T. M. Гонтова, Balzhan Makhatova, Aisana Rustemkulova, Nadezhda Gemedzhieva, Aizhamal Shormanova, Ain Raal, Г. Ю. Старченко, Ubaidilla Datkhaev, О. М. Кошовий**

Флора Казахстану багата на перспективні маловивчені рослини, які застосовують у народній медицині, але для їх впровадження в медичну практику потрібні додаткові глибокі дослідження, за допомогою сучасних наукових методик. Цікавим об'єктом для впровадження в офіціальну медичну та фармацевтичну практику є Альфредія сніжної *Alfredia nivea* KAR. & KIR, сімейства *Asteraceae*, екстракти якої мають нейротропну дію.

Мета. З огляду на це, для створення нових лікарських засобів на основі трави альфредії сніжної необхідно розробити методи її макро- та мікроскопічної ідентифікації.

Матеріали та методи. Макро- і мікроскопічні дослідження трави альфредії сніжної проводили згідно з методикою ДФУ 2.8.23 «Мікроскопічне дослідження лікарської рослинної сировини». Макроскопічні дослідження проводили з використанням лупи та бінокулярного мікроскопа МБС-9, мікроскопічні – з використанням мікроскопів МС 10 (окуляр $\times 5$, $\times 10$, $\times 15$, об'єктиви $\times 10$, $\times 40$), *Micromed XS-4130* (окуляр *WF15X*, об'єктиви $\times 40/0,65$, $\times 10/0,25$) з мікрофотонасадкою (КНР).

Результати. Визначено морфологічні та анатомічні ознаки трави альфредії сніжної. Виявлено діагностичні ознаки будови стебел, листків та квіток цього виду.

Висновки. Визначено параметри макроскопічної та анатомічної ідентифікації трави альфредії сніжної. Проведено дослідження морфологічних та анатомічних ознак стебел, листя та квіток альфредії снігової, враховуючи вимоги Європейської фармакопеї. Виявлено діагностичні ознаки будови стебел, листя та квіток виду, які використані як ключові показники якості при стандартизації та ідентифікації сировини

Ключові слова: альфредія сніжна, *Alfredia nivea*, лікарська рослина сировина, морфологічні і анатомічні ознаки, стандартизація

DOI: 10.15587/2519-4852.2023.274776

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ РИНОК ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ІЗ ВМІСТОМ РЕТИНОЇДІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ПСОРИАЗУ В УКРАЇНІ, ПОЛЬЩІ ТА КАЗАХСТАНІ (с. 50-57)**О. В. Штрімайтіс, О. С. Кухтенко, О. В. Садовник, Г. П. Кухтенко**

Метою роботи є аналіз застосування лікарських засобів із вмістом ретиноїдів для лікування псоріазу на прикладі України, Польщі та Казахстану.

Матеріали та методи. Об'єктом дослідження стали антипсоріатичні лікарські засоби, що застосовуються для лікування псоріазу місцевої та системної дії, що включені до офіційного реєстру лікарських засобів досліджуємих країн. До аналізу застосування лікарських засобів для лікування псоріазу було залучено нормативні документи країн, що стали об'єктом дослідження. Аналіз наявності розглянутих лікарських засобів на фармацевтичних ринках здійснювали за даними офіційних вебсайтів Державного реєстру лікарських засобів (Україна), Реєстру лікарських засобів Польщі (Республіка Польща), даних Національного центру експертизи лікарських та медичних засобів Республіки Казахстан (Республіка Казахстан).

У роботі було застосовано такі методи логіко-змістовного формування проблеми, кабінетних маркетингових досліджень, контент-аналізу публікацій у наукових та практично-орієнтованих медичних і фармацевтичних виданнях, порівняльного аналізу, таблицьних і графічних засобів наочної презентації отриманих даних.

Результати. За результатами отриманих даних визначено асортимент лікарських засобів з вмістом ретиноїдів досліджуємих країн, що застосовуються для лікування псоріазу. Проаналізовано долю українського виробництва в країнах, актуалізовані основні активні компоненти із групи ретиноїдів, які застосовуються для лікування псоріазу в препаратах системної та місцевої дії.

Висновки. Визначено роль ретиноїдів в питаннях лікування псоріазу в Україні, Польщі та Казахстані та необхідність розробки сучасних українських лікарських засобів із вмістом ретиноїдів для лікування псоріатичних захворювань

Ключові слова ретиноїди, псоріаз, аналіз фармацевтичного ринку, реєстр лікарських засобів

DOI: 10.15587/2519-4852.2023.274772

ТЕХНОЛОГІЯ ОДЕРЖАННЯ ТА ХІМІЧНІ ПРОФІЛІ СУХИХ ЕКСТРАКТІВ ЛИСТЯ ПЕРСПЕКТИВНИХ ВИДІВ РОДУ ГЛІД (с. 58–66)**Н. В. Сидора, В. К. Яковенко, О. В. Очкур, А. М. Рудник, О.В. Гончаров, С. С. Зуйкіна, К. П. Ромась, М. В. Марченко**

Метою роботи стала розробка технології одержання сухих екстрактів листя не фармакопейних видів глоду та встановлення їх хімічних профілів.

Матеріали і методи. Листя *Crataegus mollis* Sarg., *Crataegus submollis* Sarg. and *Crataegus arnoldiana* Sarg., які використовували для одержання сухих екстрактів, заготовляли у Ботанічному саду Національного університету ім. М. Н. Каразіна у серпні 2021 р. Для визначення хімічних профілів одержаних сухих екстрактів використовували спектрофотометричний метод та метод високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ).

Результати. Розроблено технологічну схему одержання глуду листя екстрактів сухих. Встановлено вміст амінокислот, флавоноїдів та гідроксикоричних кислот сухих екстрактів листя *C. mollis* Sarg., *C. submollis* Sarg. та *C. arnoldiana* Sarg. Вміст вільних амінокислот у екстрактах знаходиться у межах від 0,70 % до 0,99 %. Вміст флавоноїдів склав від 7,25 %±0,04 до 8,43 %±0,01; гідроксикоричних кислот – від 2,35 %±0,02 до 2,85 %±0,03. Методом ВЕРХ в усіх екстрактах ідентифіковано рутин, кемпферол-3-О-глікозид, епікатехін, та хлорогенову кислоту. У сухих екстрактах листя *C. arnoldiana* Sarg. та *C. mollis* ідентифіковано п-кумарову кислоту; *C. arnoldiana* Sarg. – кверцетин; *C. arnoldiana* Sarg. та *C. submollis* Sarg. – ферулову кислоту; *C. submollis* Sarg. та *C. mollis* Sarg. – кверцетин-3-О-рамнозид.

Висновки. Одержано сухі екстракти листя *C. mollis* Sarg., *C. submollis* Sarg. та *C. arnoldiana* Sarg. Вперше методом ВЕРХ в екстрактах визначено вміст флавоноїдів та гідроксикоричних кислот. Встановлено, що хімічний профіль одержаних екстрактів формують рутин, хлорогенова кислота та кемпферол-3-О-глікозид, що може бути використано при подальшій стандартизації цих субстанцій. Вперше проведено порівняльне дослідження амінокислотного складу одержаних екстрактів

Ключові слова: глід, листя, екстракти сухі, хімічний профіль, технологія, флавоноїди, гідроксикоричні кислоти, амінокислоти

DOI: 10.15587/2519-4852.2023.273394

ОПТИМІЗАЦІЯ ВИДІЛЕННЯ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ КОМПЛЕКСІВ З БРУНЬОК І ПАГОНІВ БЕРЕЗИ ТА БРУНЬОК ТОПОЛІ ДЛЯ ПОДАЛЬШОГО ЇХ ВИКОРИСТАННЯ В КОСМЕТИЧНИХ ЗАСОБАХ (с. 67–76)

Alyona Yanevich, Dmitriy Mokshin, Vladilen Polyakov

Метою роботи є оптимізація виділення біологічно активних комплексів берези та тополі на основі відходів деревообробної промисловості для вивчення їх біологічної активності для створення космецевтичних композицій косметичної та фармацевтичної дії.

Матеріали та методи. Об'єктом дослідження є вегетативні органи берези (бруньки та пагони) та тополі (бруньки). У процесі роботи проводились експериментальні дослідження з вилучення та розділення природних сполук, розробки біологічних комплексів вегетативних органів берези та тополі, вивчення хімічного складу та стандартизації біологічно активних комплексів берези та препаратів на їх основі.

Результати. Визначено оптимальні способи видобутку природних комплексів. Створена як напівпромислова установка для отримання біологічно активних комплексів баротермальним методом, що поєднує два процеси - високого тиску і гідродистиляції. Визначено оптимальний робочий цикл і параметри установки. Визначено оптимальні розчинники для екстракції біологічно активних комплексів із вегетативних органів берези та тополі. Найбільше сполук із бруньок берези екстрагував петролейний ефір (33,60 %), з пагонів берези – етанол (8,34 %). Визначено якісні та кількісні показники біологічно активних комплексів і запропоновано проекти дослідження отриманих біологічно активних комплексів. Визначали вихід ефірної олії залежно від часу збору сировини та встановили, що найбільша кількість ефірної олії міститься у весняних бруньках (0,21 % сухої сировини) та пагонах (0,08 %).

Висновки. Основою для створення косметичних засобів є біологічні комплекси, створені з відходів деревообробки з високою активністю. Створений напівпромисловий цех стане основою для створення нової оригінальної продукції в промислових обсягах

Ключові слова. Береза, тополя, ефірні олії, біологічно активні комплекси, екстракція, баротермальний метод, гідродистиляція, космецевтика