

ABSTRACT&REFERENCES

DOI: 10.15587/2519-4852.2023.290318

RECENT ADVANCES IN COMPUTATIONAL DRUG DISCOVERY FOR THERAPY AGAINST CORONAVIRUS SARS-COV-2

p. 6-24

Volodymyr Ivanov, Doctor of Chemical Sciences, Professor, Department of Materials Chemistry, School of Chemistry, V. N. Karazin Kharkiv National University, Svobody sq., 4, Kharkiv, Ukraine, 61022

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2297-9048>

Kateryna Lohachova, Postgraduate Student, Department of Inorganic Chemistry, School of Chemistry, V. N. Karazin Kharkiv National University, Svobody sq., 4, Kharkiv, Ukraine, 61022

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7826-8320>

Yaroslav Kolesnyk, PhD, Department of Inorganic Chemistry, School of Chemistry, V. N. Karazin Kharkiv National University, Svobody sq., 4, Kharkiv, Ukraine, 61022

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9569-4556>

Anton Zakharov, PhD, Department of Materials Chemistry, School of Chemistry, V. N. Karazin Kharkiv National University, Svobody sq., 4, Kharkiv, Ukraine, 61022

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9120-8469>

Larysa Yevsieieva, Senior Lecturer, Department of Organic Chemistry, School of Chemistry, V. N. Karazin Kharkiv National University, Svobody sq., 4, Kharkiv, Ukraine, 61022

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8427-7036>

Alexander Kyrychenko, Doctor of Chemical Sciences, Senior Researcher, Department of Inorganic Chemistry, School of Chemistry, V. N. Karazin Kharkiv National University, Svobody sq., 4, Kharkiv, Ukraine, 61022

E-mail: a.v.kyrychenko@karazin.uaORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6223-0990>

Thierry Langer, PhD, Professor, Department of Pharmaceutical Chemistry, University of Vienna, Universitätsring 1, Vienna, Austria, A-1010

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5242-1240>

Sergiy M. Kovalenko, Doctor of Science, Professor, Department of Organic Chemistry, School of Chemistry, V. N. Karazin Kharkiv National University, Svobody sq., 4, Kharkiv, Ukraine, 61022

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

Oleg N. Kalugin, PhD, Professor, Department of Inorganic Chemistry, School of Chemistry, V. N. Karazin Kharkiv National University, Svobody sq., 4, Kharkiv, Ukraine, 61022

E-mail: onkalugin@gmail.comORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3273-9259>

Despite essential experimental efforts focused on studying severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2),

computational chemistry methods are promising complementary tools in combating coronavirus disease 2019 (COVID-19). The present review aims to provide readers with the recent progress and advances in computational approaches currently used to streamline drug discovery and development in the context of COVID-19. Our review is dual purpose. It is intended (a) to familiarize the readership with the general concept of QSAR, in silico screening, molecular docking and molecular dynamics (MD) simulations and (b) to provide key examples of the recent applications of these computational tools in discovering novel therapeutic agents against COVID-19. We outline how structure- and ligand-based drug design can accelerate the structural elucidation of pharmacological drug targeting and the discovery of preclinical drug candidate molecules. Several examples of MD computational studies demonstrate how atomistic MD simulations can facilitate our understanding of the molecular basis of drug actions and biological mechanisms of virus inhibition in atomic detail. Finally, the short- and long-term perspectives in computational drug discovery are discussed.

The aim of this study is to summarize the last three years' progress and advances in computational approaches currently used to streamline the drug discovery and development process in the context of COVID-19.

Materials and methods. The literature overview of QSAR, in silico screening, machine learning, molecular docking and molecular dynamics (MD) simulations is given in the context of COVID-19. The literature search was performed using online databases, such as Scopus, Web of Science, PDB-protein database, and PubMed, focusing on the following keywords - human coronavirus, QSAR, molecular docking, virtual screening, machine learning, molecular dynamics, Mpro and PLpro proteases, SARS-CoV-2, respectively.

Results. The review familiarizes the readership with the general concept of QSAR, in silico screening, machine learning, molecular docking and MD simulations and provides key examples of the recent applications of these computational tools in discovering novel therapeutic agents against COVID-19.

Conclusions. New insight into the recent progress and achievements in computer-guided drug discovery for therapeutic agents against SARS-CoV-2 is provided

Keywords: human coronavirus, QSAR, molecular docking, virtual screening, machine learning, molecular dynamics, structure-based drug design, Mpro and PLpro proteases, CADD, SARS-CoV-2

References

- Vincenzi, M., Mercurio, F. A., Leone, M. (2023). Looking for SARS-CoV-2 Therapeutics Through Computational Approaches. *Current Medicinal Chemistry*, 30 (28), 3158–3214. doi: <https://doi.org/10.2174/0929867329666221004104430>
- Muratov, E. N., Amaro, R., Andrade, C. H., Brown, N., Ekins, S., Fourches, D. et al. (2021). A critical overview of computational approaches employed for COVID-19 drug discovery. *Chemical Society Reviews*, 50 (16), 9121–9151. doi: <https://doi.org/10.1039/d0cs01065k>
- Middha, S. K., Usha, T., Sukhralia, S., Pareek, C., Yadav, R., Agnihotri, R. et al.; Parihar, A., Khan, R., Kumar, A., Kaushik, A. K., Gohel, H. (Eds.) (2022). Prediction of drug-target

interaction – a helping hand in drug repurposing. *Computational Approaches for Novel Therapeutic and Diagnostic Designing to Mitigate SARS-CoV-2 Infection*. Academic Press, 519–536. doi: <https://doi.org/10.1016/b978-0-323-91172-6.00006-6>

4. Nandi, S., Nayak, B. S., Khede, M. K., Saxena, A. K. (2022). Repurposing of Chemotherapeutics to Combat COVID-19. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 22 (32), 2660–2694. doi: <https://doi.org/10.2174/1568026623666221130142517>

5. Yadav, M., Dhagat, S., Eswari, J. S. (2020). Emerging strategies on in silico drug development against COVID-19: challenges and opportunities. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 155, 105522. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2020.105522>

6. Gao, K., Wang, R., Chen, J., Cheng, L., Frishcosy, J., Huzumi, Y. et al. (2022). Methodology-Centered Review of Molecular Modeling, Simulation, and Prediction of SARS-CoV-2. *Chemical Reviews*, 122 (13), 11287–11368. doi: <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.1c00965>

7. Kumar, S., Kovalenko, S., Bhardwaj, S., Sethi, A., Gorobets, N. Yu., Desenko, S. M. et al. (2022). Drug repurposing against SARS-CoV-2 using computational approaches. *Drug Discovery Today*, 27 (7), 2015–2027. doi: <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2022.02.004>

8. Sadybekov, A. V., Katritch, V. (2023). Computational approaches streamlining drug discovery. *Nature*, 616 (7958), 673–685. doi: <https://doi.org/10.1038/s41586-023-05905-z>

9. Shah, A., Jain, M.; Rudrapal, M., Egbuna, C. (Eds.) (2022). Limitations and future challenges of computer-aided drug design methods. *Computer Aided Drug Design (CADD): From Ligand-Based Methods to Structure-Based Approaches*. Elsevier, 283–297. doi: <https://doi.org/10.1016/b978-0-323-90608-1.00006-x>

10. Chen, L., Fan, Z., Chang, J., Yang, R., Hou, H., Guo, H. et al. (2023). Sequence-based drug design as a concept in computational drug design. *Nature Communications*, 14 (1). doi: <https://doi.org/10.1038/s41467-023-39856-w>

11. Bon, M., Bilsland, A., Bower, J., McAulay, K. (2022). Fragment-based drug discovery –the importance of high-quality molecule libraries. *Molecular Oncology*, 16 (21), 3761–3777. doi: <https://doi.org/10.1002/1878-0261.13277>

12. Green, H., Koes, D. R., Durrant, J. D. (2021). DeepFrag: a deep convolutional neural network for fragment-based lead optimization. *Chemical Science*, 12 (23), 8036–8047. doi: <https://doi.org/10.1039/d1sc00163a>

13. Shi, X.-X., Wang, Z.-Z., Wang, F., Hao, G.-F., Yang, G.-F. (2023). ACFIS 2.0: an improved web-server for fragment-based drug discovery via a dynamic screening strategy. *Nucleic Acids Research*, 51 (W1), W25–W32. doi: <https://doi.org/10.1093/nar/gkad348>

14. Gurung, A. B., Ali, M. A., Lee, J., Farah, M. A., Al-Anazi, K. M. (2021). An Updated Review of Computer-Aided Drug Design and Its Application to COVID-19. *BioMed Research International*, 2021, 1–18. doi: <https://doi.org/10.1155/2021/8853056>

15. Bajad, N. G., Rayala, S., Gutti, G., Sharma, A., Singh, M., Kumar, A., Singh, S. K. (2021). Systematic review on role of structure based drug design (SBDD) in the identification of anti-viral leads against SARS-Cov-2. *Current Research in Pharmacology and Drug Discovery*, 2, 100026. doi: <https://doi.org/10.1016/j.crphar.2021.100026>

16. Zhang, S., Krumberger, M., Morris, M. A., Parrocha, C. M. T., Kreutzer, A. G., Nowick, J. S. (2021). Structure-based drug design of an inhibitor of the SARS-CoV-2 (COVID-19) main protease using free software: A tutorial for students and scientists. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 218, 113390. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2021.113390>

17. Varela-Rial, A., Majewski, M., De Fabritiis, G. (2021). Structure based virtual screening: Fast and slow. *WIREs Computational Molecular Science*, 12 (2). doi: <https://doi.org/10.1002/wcms.1544>

18. Chen, W., Liu, X., Zhang, S., Chen, S. (2023). Artificial intelligence for drug discovery: Resources, methods, and applications. *Molecular Therapy – Nucleic Acids*, 31, 691–702. doi: <https://doi.org/10.1016/j.omtn.2023.02.019>

19. Nasser, M., Yusof, U. K., Salim, N. (2023). Deep Learning Based Methods for Molecular Similarity Searching: A Systematic Review. *Processes*, 11 (5). doi: <https://doi.org/10.3390/pr11051340>

20. Amaro, R. E., Mulholland, A. J. (2018). Multiscale methods in drug design bridge chemical and biological complexity in the search for cures. *Nature Reviews Chemistry*, 2 (4). doi: <https://doi.org/10.1038/s41570-018-0148>

21. Amin, Sk. A., Banerjee, S., Singh, S., Qureshi, I. A., Gayen, S., Jha, T. (2021). First structure–activity relationship analysis of SARS-CoV-2 virus main protease (Mpro) inhibitors: an endeavor on COVID-19 drug discovery. *Molecular Diversity*, 25 (3), 1827–1838. doi: <https://doi.org/10.1007/s11030-020-10166-3>

22. Luo, D., Tong, J.-B., Zhang, X., Xiao, X.-C., Bian, S. (2022). Computational strategies towards developing novel SARS-CoV-2 Mpro inhibitors against COVID-19. *Journal of Molecular Structure*, 1247, 131378. doi: <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2021.131378>

23. Golbraikh, A., Shen, M., Xiao, Z., Xiao, Y.-D., Lee, K.-H., Tropsha, A. (2003). Rational selection of training and test sets for the development of validated QSAR models. *Journal of Computer-Aided Molecular Design*, 17 (2/4), 241–253. doi: <https://doi.org/10.1023/a:1025386326946>

24. Golbraikh, A., Tropsha, A. (2000). Predictive QSAR modeling based on diversity sampling of experimental datasets for the training and test set selection. *Molecular Diversity*, 5 (4), 231–243. doi: <https://doi.org/10.1023/a:102137210868>

25. Tetko, I. V., Gasteiger, J., Todeschini, R., Mauri, A., Livingstone, D., Ertl, P. et al. (2005). Virtual Computational Chemistry Laboratory – Design and Description. *Journal of Computer-Aided Molecular Design*, 19 (6), 453–463. doi: <https://doi.org/10.1007/s10822-005-8694-y>

26. Yap, C. W. (2011). PaDEL-descriptor: An open source software to calculate molecular descriptors and fingerprints. *Journal of Computational Chemistry*, 32 (7), 1466–1474. doi: <https://doi.org/10.1002/jcc.21707>

27. Todeschini, R., Consonni, V. (2000). *Handbook of Molecular Descriptors*. Weinheim: Wiley-VCH. doi: <https://doi.org/10.1002/9783527613106>

28. Devillers, J., Balaban, A. T. (1999). *Topological Indices and Related Descriptors in QSAR and QSPR*. London: CRC Press, 811. doi: <https://doi.org/10.1201/9781482296945>

29. Malinowski, E. R. (2002). *Factor Analysis in Chemistry*. Wiley-VCH, 432.

30. Devillers, J. (1996). *Genetic Algorithms in Molecular Modeling*: Academic Press. doi: <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-213810-2.x5000-2>
31. Solnon, C., Jussien, N. (2013). *Ant Colony Optimization and Constraint Programming*. John Wiley & Sons. doi: <https://doi.org/10.1002/9781118557563>
32. Breiman, L. (2001). Random Forests. *Machine Learning*, 45, 5–32. doi: <https://doi.org/10.1023/a:1010933404324>
33. Tibshirani, R. (1996). Regression Shrinkage and Selection Via the Lasso. *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Methodological)*, 58 (1), 267–288. doi: <https://doi.org/10.1111/j.2517-6161.1996.tb02080.x>
34. Hesterberg, T., Choi, N. H., Meier, L., Fraley, C. (2008). Least angle and ℓ_1 penalized regression: A review. *Statistics Surveys*, 2, 61–93. doi: <https://doi.org/10.1214/08-ss035>
35. Zhao, P., Yu, B. (2007). Stagewise Lasso. *Journal of Machine Learning Research*, 8, 2701–2726.
36. Hastie, T., Tibshirani, R. (2004). Efficient quadratic regularization for expression arrays. *Biostatistics*, 5 (3), 329–340. doi: <https://doi.org/10.1093/biostatistics/kxh010>
37. Roy, K., Kar, S., Das, R. N. (2015). *A Primer on QSAR/QSPR Modeling: Fundamental Concepts*. Cham: Springer International Publishing. doi: <https://doi.org/10.1007/978-3-319-17281-1>
38. Khaldan, A., Bouamrane, S., En-Nahli, F., El-mernisi, R., El khatabi, K., Hmamouchi, R. et al. (2021). Prediction of potential inhibitors of SARS-CoV-2 using 3D-QSAR, molecular docking modeling and ADMET properties. *Heliyon*, 7 (3), e06603. doi: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2021.e06603>
39. Jayakumar, J., Ebanesar, A., Gautam, S. (2023). Predictive analysis, diagnosis of COVID-19 through computational screening and validation with spectro photometrical approach. *Toxicology and Environmental Health Sciences*, 15 (2), 109–117. doi: <https://doi.org/10.1007/s13530-023-00172-x>
40. Beger, R. D., Young, J. F., Fang, H. (2004). Discriminant Function Analyses of Liver-Specific Carcinogens. *Journal of Chemical Information and Computer Sciences*, 44 (3), 1107–1110. doi: <https://doi.org/10.1021/ci0342829>
41. Hosmer, D. W. J., Lemeshow, S. (2000). *Applied Logistic Regression*. John Wiley & Sons. doi: <https://doi.org/10.1002/0471722146>
42. Xu, Y., Zomer, S., Brereton, R. G. (2006). Support Vector Machines: A Recent Method for Classification in Chemometrics. *Critical Reviews in Analytical Chemistry*, 36 (3–4), 177–188. doi: <https://doi.org/10.1080/10408340600969486>
43. Herbrich, R. (2001). *Learning Kernel Classifiers Theory and Algorithms*. Cambridge: The MIT Press. doi: <https://doi.org/10.7551/mitpress/4170.001.0001>
44. Müller, K.-R., Rätsch, G., Sonnenburg, S., Mika, S., Grimm, M., Heinrich, N. (2005). Classifying ‘Drug-likeness’ with Kernel-Based Learning Methods. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 45 (2), 249–253. doi: <https://doi.org/10.1021/ci049737o>
45. Rokach, L., Maimon, O. (2014). *Data Mining with Decision Trees*. Vol. 81. World Scientific, 328. doi: <https://doi.org/10.1142/9097>
46. Santana, M. V. S., Silva-Jr, F. P.; Parihar, A., Khan, R., Kumar, A., Kaushik, A. K., Gohel, H. (Eds.) (2022). Artificial intelligence methods to repurpose and discover new drugs to fight the Coronavirus disease-2019 pandemic. *Computational Approaches for Novel Therapeutic and Diagnostic Designing to Mitigate SARS-CoV-2 Infection*. Academic Press, 537–557. doi: <https://doi.org/10.1016/b978-0-323-91172-6.00016-9>
47. Krishnamurthy, A., Goel, P.; Parihar, A., Khan, R., Kumar, A., Kaushik, A. K., Gohel, H. (Eds.) (2022). Artificial intelligence-based drug screening and drug repositioning tools and their application in the present scenario. *Computational Approaches for Novel Therapeutic and Diagnostic Designing to Mitigate SARS-CoV-2 Infection*. Academic Press, 379–398. doi: <https://doi.org/10.1016/b978-0-323-91172-6.00010-8>
48. Murcia-Soler, M., Pérez-Giménez, F., García-March, F. J., Salabert-Salvador, M. T., Díaz-Villanueva, W., Castro-Bleda, M. J., Villanueva-Pareja, A. (2004). Artificial Neural Networks and Linear Discriminant Analysis: A Valuable Combination in the Selection of New Antibacterial Compounds. *Journal of Chemical Information and Computer Sciences*, 44 (3), 1031–1041. doi: <https://doi.org/10.1021/ci030340e>
49. Gabrielsson, R. B., Carlsson, G. (2019). Exposition and Interpretation of the Topology of Neural Networks. Paper presented at the 2019 18th IEEE International Conference On Machine Learning And Applications (ICMLA). doi: <https://doi.org/10.1109/icmla.2019.00180>
50. Skinnider, M. A., Stacey, R. G., Wishart, D. S., Foster, L. J. (2021). Chemical language models enable navigation in sparsely populated chemical space. *Nature Machine Intelligence*, 3 (9), 759–770. doi: <https://doi.org/10.1038/s42256-021-00368-1>
51. Tay, D. W. P., Yeo, N. Z. X., Adaikkappan, K., Lim, Y. H., Ang, S. J. (2023). 67 million natural product-like compound database generated via molecular language processing. *Scientific Data*, 10 (1). doi: <https://doi.org/10.1038/s41597-023-02207-x>
52. Chen, H., Bajorath, J. (2023). Designing highly potent compounds using a chemical language model. *Scientific Reports*, 13 (1). doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-023-34683-x>
53. Bilodeau, C., Jin, W., Jaakkola, T., Barzilay, R., Jensen, K. F. (2022). Generative models for molecular discovery: Recent advances and challenges. *WIREs Computational Molecular Science*, 12 (5). doi: <https://doi.org/10.1002/wcms.1608>
54. Pyzer-Knapp, E., Laino, T., Grisafi, A., Wilkins, D., Willatt, M., Ceriotti, M. et al. (2019). *Machine Learning in Chemistry: Data-Driven Algorithms, Learning Systems, and Predictions*. American Chemical Society. doi: <https://doi.org/10.1021/bk-2019-1326>
55. Varmuza, K., Filzmoser, P. (2009). *Introduction to Multivariate Statistical Analysis in Chemometrics*. Boca Raton: CRC Press, 336. doi: <https://doi.org/10.1201/9781420059496>
56. Pen, L. Z., Xian Xian, K., Yew, C. F., Hau, O. S., Sumari, P., Abualigah, L. et al. (2023). Classification Applications with Deep Learning and Machine Learning Technologies. Cham: Springer International Publishing. doi: <https://doi.org/10.1007/978-3-031-17576-3>
57. Veerasamy, R., Rajak, H., Jain, A. K., Sivadasan, S., Varghese, C., K., A. R. (2011). Validation of QSAR Models-Strategies and Importance. *International Journal of Drug Design and Discovery*, 2 (3), 511–518.
58. Alexander, D. L. J., Tropsha, A., Winkler, D. A. (2015). Beware of R2: Simple, Unambiguous Assessment of the Prediction Accuracy of QSAR and QSPR Models. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 55 (7), 1316–1322. doi: <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.5b00206>

59. Consonni, V., Ballabio, D., Todeschini, R. (2009). Comments on the Definition of the Q2 Parameter for QSAR Validation. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 49 (7), 1669–1678. doi: <https://doi.org/10.1021/ci900115y>
60. Liu, H., Cocea, M. (2017). Semi-random partitioning of data into training and test sets in granular computing context. *Granular Computing*, 2 (4), 357–386. doi: <https://doi.org/10.1007/s41066-017-0049-2>
61. Joseph, V. R. (2022). Optimal ratio for data splitting. *Statistical Analysis and Data Mining: The ASA Data Science Journal*, 15 (4), 531–538. doi: <https://doi.org/10.1002/sam.11583>
62. Arlot, S., Celisse, A. (2010). A survey of cross-validation procedures for model selection. *Statistics Surveys*, 4, 40–79. doi: <https://doi.org/10.1214/09-ss054>
63. Espinosa, G., Arenas, A., Giralt, F. (2001). *Fundamentals of Molecular Similarity*. Boston: Springer US.
64. Mestres, J., Rohrer, D. C., Maggiora, G. M. (1997). MIMIC: A molecular-field matching program. Exploiting applicability of molecular similarity approaches. *Journal of Computational Chemistry*, 18 (7), 934–954. doi: [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1096-987x\(199705\)18:7<934::aid-jcc6>3.0.co;2-s](https://doi.org/10.1002/(sici)1096-987x(199705)18:7<934::aid-jcc6>3.0.co;2-s)
65. Klebe, G. (Ed.) (2007). *Virtual Screening: An Alternative or Complement to High Throughput Screening?* Kluwer Academic Publishers.
66. Bajusz, D., Rácz, A., Héberger, K.; Chackalamani, S., Rotella, D., Ward, S. E. (Eds.) (2017). *Chemical Data Formats, Fingerprints, and Other Molecular Descriptions for Database Analysis and Searching*. *Comprehensive Medicinal Chemistry III*. Oxford: Elsevier, 329–378. doi: <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-409547-2.12345-5>
67. Capecchi, A., Probst, D., Reymond, J.-L. (2020). One molecular fingerprint to rule them all: drugs, biomolecules, and the metabolome. *Journal of Cheminformatics*, 12 (1). doi: <https://doi.org/10.1186/s13321-020-00445-4>
68. Willett, P. (2006). Similarity-based virtual screening using 2D fingerprints. *Drug Discovery Today*, 11 (23-24), 1046–1053. doi: <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2006.10.005>
69. Scior, T., Bender, A., Tresadern, G., Medina-Franco, J. L., Martínez-Mayorga, K., Langer, T. et al. (2012). Recognizing Pitfalls in Virtual Screening: A Critical Review. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 52 (4), 867–881. doi: <https://doi.org/10.1021/ci200528d>
70. Landrum, G. (2020). RDKit: Open-source cheminformatics. Available at: <https://www.rdkit.org/>
71. Alves, V. M., Bobrowski, T., Melo-Filho, C. C., Korn, D., Auerbach, S., Schmitt, C. et al. (2020). QSAR Modeling of SARS-CoV Mpro Inhibitors Identifies Sufugolix, Cenicriviroc, Proglumetacin, and other Drugs as Candidates for Repurposing against SARS-CoV-2. *Molecular Informatics*, 40 (1). doi: <https://doi.org/10.1002/minf.202000113>
72. Morgan, H. L. (1965). The Generation of a Unique Machine Description for Chemical Structures-A Technique Developed at Chemical Abstracts Service. *Journal of Chemical Documentation*, 5 (2), 107–113. doi: <https://doi.org/10.1021/c160017a018>
73. Willett, P. (2003). Similarity-based approaches to virtual screening. *Biochemical Society Transactions*, 31 (3), 603–606. doi: <https://doi.org/10.1042/bst0310603>
74. Raymond, J. W., Willett, P. (2002). Effectiveness of graph-based and fingerprint-based similarity measures for virtual screening of 2D chemical structure databases. *Journal of Computer-Aided Molecular Design*, 16 (1), 59–71. doi: <https://doi.org/10.1023/a:1016387816342>
75. Gossen, J., Albani, S., Hanke, A., Joseph, B. P., Bergh, C., Kuzikov, M. et al. (2021). A Blueprint for High Affinity SARS-CoV-2 Mpro Inhibitors from Activity-Based Compound Library Screening Guided by Analysis of Protein Dynamics. *ACS Pharmacology & Translational Science*, 4 (3), 1079–1095. doi: <https://doi.org/10.1021/acspsci.0c00215>
76. Nikolova, N., Jaworska, J. (2003). Approaches to Measure Chemical Similarity – a Review. *QSAR & Combinatorial Science*, 22 (9-10), 1006–1026. Portico. doi: <https://doi.org/10.1002/qsar.200330831>
77. Stumpfe, D., Ripphausen, P., Bajorath, J. (2012). Virtual compound screening in drug discovery. *Future Medicinal Chemistry*, 4 (5), 593–602. doi: <https://doi.org/10.4155/fmc.12.19>
78. Giordano, D., Biancaniello, C., Argenio, M. A., Facchiano, A. (2022). Drug Design by Pharmacophore and Virtual Screening Approach. *Pharmaceuticals*, 15 (5), 646. doi: <https://doi.org/10.3390/ph15050646>
79. Glaab, E., Manoharan, G. B., Abankwa, D. (2021). Pharmacophore Model for SARS-CoV-2 3CLpro Small-Molecule Inhibitors and in Vitro Experimental Validation of Computationally Screened Inhibitors. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 61 (8), 4082–4096. doi: <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.1c00258>
80. Wermuth, C. G., Ganellin, C. R., Lindberg, P., Mitscher, L. A. (1998). Glossary of terms used in medicinal chemistry (IUPAC Recommendations 1998). *Pure and Applied Chemistry*, 70 (5), 1129–1143. doi: <https://doi.org/10.1351/pac199870051129>
81. Molecular Operating Environment (MOE). (2023). 2022.02 Chemical Computing Group ULC. Montreal.
82. Wolber, G., Langer, T. (2004). LigandScout: 3-D Pharmacophores Derived from Protein-Bound Ligands and Their Use as Virtual Screening Filters. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 45 (1), 160–169. doi: <https://doi.org/10.1021/ci049885e>
83. Brooijmans, N., Kuntz, I. D. (2003). Molecular Recognition and Docking Algorithms. *Annual Review of Biophysics and Biomolecular Structure*, 32 (1), 335–373. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev.biophys.32.1.10601.142532>
84. Weiner, S. J., Kollman, P. A., Nguyen, D. T., Case, D. A. (1986). An all atom force field for simulations of proteins and nucleic acids. *Journal of Computational Chemistry*, 7 (2), 230–252. doi: <https://doi.org/10.1002/jcc.540070216>
85. Gohlke, H., Hendlich, M., Klebe, G. (2000). Knowledge-based scoring function to predict protein-ligand interactions. *Journal of Molecular Biology*, 295 (2), 337–356. doi: <https://doi.org/10.1006/jmbi.1999.3371>
86. Eldridge, M. D., Murray, C. W., Auton, T. R., Paolini, G. V., Mee, R. P. (1997). Empirical scoring functions: I. The development of a fast empirical scoring function to estimate the binding affinity of ligands in receptor complexes. *Journal of Computer-Aided Molecular Design*, 11 (5), 425–445. doi: <https://doi.org/10.1023/a:1007996124545>
87. Alex, A., Finn, P. (1997). Fast and accurate predictions of relative binding energies. *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM*, 398-399, 551–554. doi: [https://doi.org/10.1016/s0166-1280\(97\)00031-6](https://doi.org/10.1016/s0166-1280(97)00031-6)

88. Ballester, P. J., Mitchell, J. B. O. (2010). A machine learning approach to predicting protein–ligand binding affinity with applications to molecular docking. *Bioinformatics*, 26 (9), 1169–1175. doi: <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btq112>
89. Guedes, I. A., Barreto, A. M. S., Marinho, D., Krempser, E., Kuenemann, M. A., Sperandio, O. et al. (2021). New machine learning and physics-based scoring functions for drug discovery. *Scientific Reports*, 11 (1). doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-82410-1>
90. Charifson, P. S., Corkery, J. J., Murcko, M. A., Walters, W. P. (1999). Consensus Scoring: A Method for Obtaining Improved Hit Rates from Docking Databases of Three-Dimensional Structures into Proteins. *Journal of Medicinal Chemistry*, 42 (25), 5100–5109. doi: <https://doi.org/10.1021/jm990352k>
91. Kumar, T. D. A. (2022). *Drug Design. A Conceptual Overview*. Abingdon: CRC Press. doi: <https://doi.org/10.1201/9781003298755>
92. Kitchen, D. B., Decornez, H., Furr, J. R., Bajorath, J. (2004). Docking and scoring in virtual screening for drug discovery: methods and applications. *Nature Reviews Drug Discovery*, 3 (11), 935–949. doi: <https://doi.org/10.1038/nrd1549>
93. Warren, G. L., Andrews, C. W., Capelli, A.-M., Clarke, B., LaLonde, J., Lambert, M. H. et al. (2005). A Critical Assessment of Docking Programs and Scoring Functions. *Journal of Medicinal Chemistry*, 49 (20), 5912–5931. doi: <https://doi.org/10.1021/jm050362n>
94. Stahl, M., Rarey, M. (2001). Detailed Analysis of Scoring Functions for Virtual Screening. *Journal of Medicinal Chemistry*, 44 (7), 1035–1042. doi: <https://doi.org/10.1021/jm0003992>
95. Zhu, H., Zhou, R., Cao, D., Tang, J., Li, M. (2023). A pharmacophore-guided deep learning approach for bioactive molecular generation. *Nature Communications*, 14 (1). doi: <https://doi.org/10.1038/s41467-023-41454-9>
96. Mazanetz, M., Law, R., Whittaker, M. (2013). Hit and Lead Identification from Fragments. *De novo Molecular Design*. Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co.KGAA, 143–200. doi: <https://doi.org/10.1002/9783527677016.ch6>
97. Wetzel, S., Klein, K., Renner, S., Rauh, D., Oprea, T. I., Mutzel, P., Waldmann, H. (2009). Interactive exploration of chemical space with Scaffold Hunter. *Nature Chemical Biology*, 5 (8), 581–583. doi: <https://doi.org/10.1038/nchembio.187>
98. Langevin, M., Minoux, H., Levesque, M., Bianciotto, M. (2020). Scaffold-Constrained Molecular Generation. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 60 (12), 5637–5646. doi: <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.0c01015>
99. Scott, O. B., Edith Chan, A. W. (2020). ScaffoldGraph: an open-source library for the generation and analysis of molecular scaffold networks and scaffold trees. *Bioinformatics*, 36 (12), 3930–3931. doi: <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btaa219>
100. Schaub, J., Zander, J., Zielesny, A., Steinbeck, C. (2022). Scaffold Generator: a Java library implementing molecular scaffold functionalities in the Chemistry Development Kit (CDK). *Journal of Cheminformatics*, 14 (1). doi: <https://doi.org/10.1186/s13321-022-00656-x>
101. Buckle, D. R., Erhardt, P. W., Ganellin, C. R., Kobayashi, T., Perun, T. J., Proudfoot, J., Senn-Bilfinger, J.; Desai, M. C. (Ed.) (2013). *Glossary of Terms Used in Medicinal Chemistry Part II (IUPAC Recommendations 2013)*. Annual Reports in Medicinal Chemistry. Academic Press, 48, 387–418. doi: <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-417150-3.00024-7>
102. Hessler, G., Baringhaus, K.-H. (2010). The scaffold hopping potential of pharmacophores. *Drug Discovery Today: Technologies*, 7 (4), e263–e269. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ddtec.2010.09.001>
103. Brown, N. (Ed.) (2013). *Scaffold Hopping in Medicinal Chemistry*. Wiley-VCH. doi: <https://doi.org/10.1002/9783527665143>
104. Forli, S., Huey, R., Pique, M. E., Sanner, M. F., Goodsell, D. S., Olson, A. J. (2016). Computational protein–ligand docking and virtual drug screening with the AutoDock suite. *Nature Protocols*, 11 (5), 905–919. doi: <https://doi.org/10.1038/nprot.2016.051>
105. Goodsell, D. S., Morris, G. M., Olson, A. J. (1996). Automated docking of flexible ligands: Applications of AutoDock. *Journal of Molecular Recognition*, 9 (1), 1–5. doi: [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1099-1352\(199601\)9:1<1::aid-jmr241>3.0.co;2-6](https://doi.org/10.1002/(sici)1099-1352(199601)9:1<1::aid-jmr241>3.0.co;2-6)
106. Trott, O., Olson, A. J. (2009). AutoDock Vina: Improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading. *Journal of Computational Chemistry*, 31 (2), 455–461. doi: <https://doi.org/10.1002/jcc.21334>
107. Eberhardt, J., Santos-Martins, D., Tillack, A. F., Forli, S. (2021). AutoDock Vina 1.2.0: New Docking Methods, Expanded Force Field, and Python Bindings. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 61 (8), 3891–3898. doi: <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.1c00203>
108. Jones, G., Willett, P., Glen, R. C., Leach, A. R., Taylor, R. (1997). Development and validation of a genetic algorithm for flexible docking. *Journal of Molecular Biology*, 267 (3), 727–748. doi: <https://doi.org/10.1006/jmbi.1996.0897>
109. Grosdidier, A., Zoete, V., Michielin, O. (2011). SwissDock, a protein–small molecule docking web service based on EADock DSS. *Nucleic Acids Research*, 39, W270–W277. doi: <https://doi.org/10.1093/nar/gkr366>
110. Kramer, B., Rarey, M., Lengauer, T. (1999). Evaluation of the FLEXX incremental construction algorithm for protein–ligand docking. *Proteins: Structure, Function, and Genetics*, 37 (2), 228–241. doi: [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0134\(19991101\)37:2<228::aid-prot8>3.0.co;2-8](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0134(19991101)37:2<228::aid-prot8>3.0.co;2-8)
111. Saeedi, S., Rahmati, A., Chavoshpour-Natanzi, Z. (2022). Synthesis of pyrazolo[5',1':2,3]imidazo[1,5-c]quinazolin-6(5H)-ones and molecular docking study of their affinity against the COVID-19 main protease. *RSC Advances*, 12 (30), 19579–19589. doi: <https://doi.org/10.1039/d2ra03179e>
112. Amendola, G., Ettari, R., Previti, S., Di Chio, C., Messere, A., Di Maro, S. et al. (2021). Lead Discovery of SARS-CoV-2 Main Protease Inhibitors through Covalent Docking-Based Virtual Screening. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 61 (4), 2062–2073. doi: <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.1c00184>
113. Porto, V. A., Porto, R. S. (2022). In silico Studies of Novel Synthetic Compounds as Potential Drugs to Inhibit Coronavirus (SARS-CoV-2): A Systematic Review. *Biointerface Research in Applied Chemistry*, 12 (4), 4293–4306. doi: <https://doi.org/10.33263/briac124.42934306>
114. Hou, N., Shuai, L., Zhang, L., Xie, X., Tang, K., Zhu, Y. et al. (2023). Development of Highly Potent Noncovalent Inhibitors of SARS-CoV-2 3CLpro. *ACS Central Science*, 9 (2), 217–227. doi: <https://doi.org/10.1021/acscentsci.2c01359>

115. Evseeva, L. V., Ivanov, V. V., Karpina, V. R., Kovalenko, S. S., Kuznetsov, I. E., Langer, T. et al. (2020). The virtual screening application for searching potential antiviral agents to treat COVID-19 disease. *Journal of Organic and Pharmaceutical Chemistry*, 18 (2 (70)), 3–15. doi: <https://doi.org/10.24959/ophcj.20.200019>
116. Kulkarni, S. A., Nagarajan, S. K., Ramesh, V., Palaniyandi, V., Selvam, S. P., Madhavan, T. (2020). Computational evaluation of major components from plant essential oils as potent inhibitors of SARS-CoV-2 spike protein. *Journal of Molecular Structure*, 1221, 128823. doi: <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.128823>
117. Ahmad, M., Dwivedy, A., Mariadasse, R., Tiwari, S., Kar, D., Jeyakanthan, J., Biswal, B. K. (2020). Prediction of Small Molecule Inhibitors Targeting the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 RNA-dependent RNA Polymerase. *ACS Omega*, 5 (29), 18356–18366. doi: <https://doi.org/10.1021/acsomega.0c02096>
118. Lohachova, K. O., Sviatenko, A. S., Kyrychenko, A., Ivanov, V. V., Langer, T., Kovalenko, S. M., Kalugin, O. N. (2023). Computer-aided drug design of novel nirmatrelvir analogs inhibiting main protease of Coronavirus SARS-CoV-2. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 13. In press
119. Tejera, E., Munteanu, C. R., López-Cortés, A., Cabrera-Andrade, A., Pérez-Castillo, Y. (2020). Drugs Repurposing Using QSAR, Docking and Molecular Dynamics for Possible Inhibitors of the SARS-CoV-2 Mpro Protease. *Molecules*, 25 (21), 5172. doi: <https://doi.org/10.3390/molecules25215172>
120. Pathak, N., Chen, Y.-T., Hsu, Y.-C., Hsu, N.-Y., Kuo, C.-J., Tsai, H. P. (2020). Uncovering Flexible Active Site Conformations of SARS-CoV-2 3CL Proteases through Protease Pharmacophore Clusters and COVID-19 Drug Repurposing. *ACS Nano*, 15 (1), 857–872. doi: <https://doi.org/10.1021/acsnano.0c07383>
121. Zhang, C.-H., Stone, E. A., Deshmukh, M., Ippolito, J. A., Ghahremanpour, M. M., Tirado-Rives, J. et al. (2021). Potent Noncovalent Inhibitors of the Main Protease of SARS-CoV-2 from Molecular Sculpting of the Drug Peramppanel Guided by Free Energy Perturbation Calculations. *ACS Central Science*, 7 (3), 467–475. doi: <https://doi.org/10.1021/acscentsci.1c00039>
122. Salo-Ahen, O. M. H., Alanko, I., Bhadane, R., Bonvin, A. M. J. J., Honorato, R. V., Hossain, S. et al. (2020). Molecular Dynamics Simulations in Drug Discovery and Pharmaceutical Development. *Processes*, 9 (1), 71. doi: <https://doi.org/10.3390/pr9010071>
123. Allen, M. P., Tildesley, D. J. (2017). *Computer Simulation of Liquids: Second Edition*. Oxford: Oxford University Press. doi: <https://doi.org/10.1093/oso/9780198803195.001.0001>
124. Christen, M., Hünenberger, P. H., Bakowies, D., Baron, R., Bürgi, R., Geerke, D. P. et al. (2005). The GROMOS software for biomolecular simulation: GROMOS05. *Journal of Computational Chemistry*, 26 (16), 1719–1751. doi: <https://doi.org/10.1002/jcc.20303>
125. Van Der Spoel, D., Lindahl, E., Hess, B., Groenhof, G., Mark, A. E., Berendsen, H. J. C. (2005). GROMACS: Fast, flexible, and free. *Journal of Computational Chemistry*, 26 (16), 1701–1718. doi: <https://doi.org/10.1002/jcc.20291>
126. Kalé, L., Skeel, R., Bhandarkar, M., Brunner, R., Gurov, A., Krawetz, N. et al. (1999). NAMD2: Greater Scalability for Parallel Molecular Dynamics. *Journal of Computational Physics*, 151 (1), 283–312. doi: <https://doi.org/10.1006/jcph.1999.6201>
127. Brooks, B. R., Bruccoleri, R. E., Olafson, B. D., States, D. J., Swaminathan, S., Karplus, M. (1983). CHARMM: A program for macromolecular energy, minimization, and dynamics calculations. *Journal of Computational Chemistry*, 4 (2), 187–217. doi: <https://doi.org/10.1002/jcc.540040211>
128. Case, D. A., Cheatham, T. E., Darden, T., Gohlke, H., Luo, R., Merz, K. M. et al. (2005). The Amber biomolecular simulation programs. *Journal of Computational Chemistry*, 26 (16), 1668–1688. doi: <https://doi.org/10.1002/jcc.20290>
129. Thompson, A. P., Aktulga, H. M., Berger, R., Bolintineanu, D. S., Brown, W. M., Crozier, P. S. et al. (2022). LAMMPS – a flexible simulation tool for particle-based materials modeling at the atomic, meso, and continuum scales. *Computer Physics Communications*, 271, 108171. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cpc.2021.108171>
130. Smith, W., Yong, C. W., Rodger, P. M. (2002). DL_POLY: Application to molecular simulation. *Molecular Simulation*, 28 (5), 385–471. doi: <https://doi.org/10.1080/08927020290018769>
131. Van Der Spoel, D., Lindahl, E., Hess, B., van Buuren, A. R., Apol, E., Meulenhoff, P. J. et al. (2010). *Gromacs User Manual version 4.5.4*. Available at: www.gromacs.org
132. Verkhivker, G. M., Agajanian, S., Oztas, D. Y., Gupta, G. (2021). Atomistic Simulations and In Silico Mutational Profiling of Protein Stability and Binding in the SARS-CoV-2 Spike Protein Complexes with Nanobodies: Molecular Determinants of Mutational Escape Mechanisms. *ACS Omega*, 6 (40), 26354–26371. doi: <https://doi.org/10.1021/acsomega.1c03558>
133. Domingo, M., Farauo, J. (2023). Effect of surfactants on SARS-CoV-2: Molecular dynamics simulations. *The Journal of Chemical Physics*, 158 (11). doi: <https://doi.org/10.1063/5.0135251>
134. Samanta, P. N., Majumdar, D., Leszczynski, J. (2023). Elucidating Atomistic Insight into the Dynamical Responses of the SARS-CoV-2 Main Protease for the Binding of Remdesivir Analogues: Leveraging Molecular Mechanics To Decode the Inhibition Mechanism. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 63 (11), 3404–3422. doi: <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.3c00105>
135. Rashid, H. ur, Ahmad, N., Abdalla, M., Khan, K., Martines, M. A. U., Shabana, S. (2022). Molecular docking and dynamic simulations of Cefixime, Etoposide and Nebrodenoside A against the pathogenic proteins of SARS-CoV-2. *Journal of Molecular Structure*, 1247, 131296. doi: <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2021.131296>
136. Muhseen, Z. T., Hameed, A. R., Al-Hasani, H. M. H., Tahir ul Qamar, M., Li, G. (2020). Promising terpenes as SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain (RBD) attachment inhibitors to the human ACE2 receptor: Integrated computational approach. *Journal of Molecular Liquids*, 320, 114493. doi: <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2020.114493>
137. Wakchaure, P. D., Ghosh, S., Ganguly, B. (2020). Revealing the Inhibition Mechanism of RNA-Dependent RNA Polymerase (RdRp) of SARS-CoV-2 by Remdesivir and Nucleotide Analogues: A Molecular Dynamics Simulation Study. *The Journal of Physical Chemistry B*, 124 (47), 10641–10652. doi: <https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.0c06747>
138. Byléhn, F., Menéndez, C. A., Perez-Lemus, G. R., Alvarado, W., de Pablo, J. J. (2021). Modeling the Binding

Mechanism of Remdesivir, Favilavir, and Ribavirin to SARS-CoV-2 RNA-Dependent RNA Polymerase. *ACS Central Science*, 7 (1), 164–174. doi: <https://doi.org/10.1021/acscentsci.0c01242>

139. Ghorbani, M., Brooks, B. R., Klauda, J. B. (2020). Critical Sequence Hotspots for Binding of Novel Coronavirus to Angiotensin Converter Enzyme as Evaluated by Molecular Simulations. *The Journal of Physical Chemistry B*, 124 (45), 10034–10047. doi: <https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.0c05994>

140. Carli, M., Sormani, G., Rodriguez, A., Laio, A. (2020). Candidate Binding Sites for Allosteric Inhibition of the SARS-CoV-2 Main Protease from the Analysis of Large-Scale Molecular Dynamics Simulations. *The Journal of Physical Chemistry Letters*, 12 (1), 65–72. doi: <https://doi.org/10.1021/acs.jpcclett.0c03182>

141. Sakkiah, S., Guo, W., Pan, B., Ji, Z., Yavas, G., Azevedo, M. et al. (2021). Elucidating Interactions Between SARS-CoV-2 Trimeric Spike Protein and ACE2 Using Homology Modeling and Molecular Dynamics Simulations. *Frontiers in Chemistry*, 8, 622632. doi: <https://doi.org/10.3389/fchem.2020.622632>

142. Sheik Amamuddy, O., Verkhivker, G. M., Tastan Bishop, Ö. (2020). Impact of Early Pandemic Stage Mutations on Molecular Dynamics of SARS-CoV-2 Mpro. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 60 (10), 5080–5102. doi: <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.0c00634>

143. Rajagopal, K., Varakumar, P., Aparna, B., Byran, G., Jupudi, S. (2020). Identification of some novel oxazine substituted 9-anilinoacridines as SARS-CoV-2 inhibitors for COVID-19 by molecular docking, free energy calculation and molecular dynamics studies. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 39 (15), 5551–5562. doi: <https://doi.org/10.1080/07391102.2020.1798285>

144. Yoshino, R., Yasuo, N., Sekijima, M. (2020). Identification of key interactions between SARS-CoV-2 main protease and inhibitor drug candidates. *Scientific Reports*, 10 (1), 12493. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-69337-9>

145. Sang, P., Tian, S.-H., Meng, Z.-H., Yang, L.-Q. (2020). Anti-HIV drug repurposing against SARS-CoV-2. *RSC Advances*, 10 (27), 15775–15783. doi: <https://doi.org/10.1039/d0ra01899f>

146. Mukherjee, S., Dasgupta, S., Adhikary, T., Adhikari, U., Panja, S. S. (2020). Structural insight to hydroxy-chloroquine-3C-like proteinase complexation from SARS-CoV-2: inhibitor modelling study through molecular docking and MD-simulation study. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 39 (18), 7322–7334. doi: <https://doi.org/10.1080/07391102.2020.1804458>

147. Grottesi, A., Bešker, N., Emerson, A., Manelfi, C., Beccari, A. R., Frigerio, F. et al. (2020). Computational Studies of SARS-CoV-2 3CLpro: Insights from MD Simulations. *International Journal of Molecular Sciences*, 21 (15), 5346. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms21155346>

148. Kumar, D., Kumari, K., Jayaraj, A., Kumar, V., Kumar, R. V., Dass, S. K. et al. (2020). Understanding the binding affinity of nscapines with protease of SARS-CoV-2 for COVID-19 using MD simulations at different temperatures. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 39 (7), 2659–2672. doi: <https://doi.org/10.1080/07391102.2020.1752310>

149. Al-Khafaji, K., AL-Duhaidahawi, D., Taskin Tok, T. (2021). Using integrated computational approaches to identify safe and rapid treatment for SARS-CoV-2. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 39 (9), 3387–3395. doi: <https://doi.org/10.1080/07391102.2020.1764392>

150. Muhammad, I. A., Muangchoo, K., Muhammad, A., Ajingi, Y. S., Muhammad, I. Y., Umar, I. D., Muhammad, A. B. (2020). A Computational Study to Identify Potential Inhibitors of SARS-CoV-2 Main Protease (Mpro) from Eucalyptus Active Compounds. *Computation*, 8 (3), 79. doi: <https://doi.org/10.3390/computation8030079>

151. Maurya, A. K., Mishra, N. (2020). In silico validation of coumarin derivatives as potential inhibitors against Main Protease, NSP10/NSP16-Methyltransferase, Phosphatase and Endoribonuclease of SARS CoV-2. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 39 (18), 7306–7321. doi: <https://doi.org/10.1080/07391102.2020.1808075>

152. Alamri, M. A., Tahir ul Qamar, M., Mirza, M. U., Bhadane, R., Alqahtani, S. M., Muneer, I. et al. (2020). Pharmacoinformatics and molecular dynamics simulation studies reveal potential covalent and FDA-approved inhibitors of SARS-CoV-2 main protease 3CLpro. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 39 (13), 4936–4948. doi: <https://doi.org/10.1080/07391102.2020.1782768>

153. Stoddard, S. V., Stoddard, S. D., Oelkers, B. K., Fitts, K., Whalum, K., Whalum, K. et al. (2020). Optimization Rules for SARS-CoV-2 Mpro Antivirals: Ensemble Docking and Exploration of the Coronavirus Protease Active Site. *Viruses*, 12 (9), 942. doi: <https://doi.org/10.3390/v12090942>

154. Rout, J., Swain, B. C., Tripathy, U. (2020). In silico investigation of spice molecules as potent inhibitor of SARS-CoV-2. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 40 (2), 860–874. doi: <https://doi.org/10.1080/07391102.2020.1819879>

155. Umesh, Kundu, D., Selvaraj, C., Singh, S. K., Dubey, V. K. (2021). Identification of new anti-nCoV drug chemical compounds from Indian spices exploiting SARS-CoV-2 main protease as target. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 39 (9), 3428–3434. doi: <https://doi.org/10.1080/07391102.2020.1763202>

156. El Hassab, M. A., Shoun, A. A., Al-Rashood, S. T., Al-Warhi, T., Eldehna, W. M. (2020). Identification of a New Potential SARS-COV-2 RNA-Dependent RNA Polymerase Inhibitor via Combining Fragment-Based Drug Design, Docking, Molecular Dynamics, and MM-PBSA Calculations. *Frontiers in Chemistry*, 8, 584894. doi: <https://doi.org/10.3389/fchem.2020.584894>

157. Gangadevi, S., Badavath, V. N., Thakur, A., Yin, N., De Jonghe, S., Acevedo, O. et al. (2021). Kobophenol A Inhibits Binding of Host ACE2 Receptor with Spike RBD Domain of SARS-CoV-2, a Lead Compound for Blocking COVID-19. *The Journal of Physical Chemistry Letters*, 12 (7), 1793–1802. doi: <https://doi.org/10.1021/acs.jpcclett.0c03119>

158. Liang, J., Karagiannis, C., Pitsillou, E., Darmawan, K. K., Ng, K., Hung, A., Karagiannis, T. C. (2020). Site mapping and small molecule blind docking reveal a possible target site on the SARS-CoV-2 main protease dimer interface. *Computational Biology and Chemistry*, 89, 107372. doi: <https://doi.org/10.1016/j.compbiolchem.2020.107372>

159. Khan, M. A., Meena, S., Alam, Md. A., Ghosh, S. (2020). A solvent sensitive coumarin derivative coupled with gold nanoparticles as selective fluorescent sensor for Pb²⁺ ions in real samples. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 243, 118810. doi: <https://doi.org/10.1016/j.saa.2020.118810>

160. Kumar, K. A., Sharma, M., Dalal, V., Singh, V., Tomar, S., Kumar, P. (2021). Multifunctional inhibitors of SARS-CoV-2 by MM/PBSA, essential dynamics, and molecular dynamic investigations. *Journal of Molecular Graphics and Modelling*, 107, 107969. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jmngm.2021.107969>
161. Eltayb, W. A., Abdalla, M., Rabie, A. M. (2023). Novel Investigational Anti-SARS-CoV-2 Agent Ensitreivir "S-217622": A Very Promising Potential Universal Broad-Spectrum Antiviral at the Therapeutic Frontline of Coronavirus Species. *ACS Omega*, 8 (6), 5234–5246. doi: <https://doi.org/10.1021/acsomega.2c03881>
162. King, E., Aitchison, E., Li, H., Luo, R. (2021). Recent Developments in Free Energy Calculations for Drug Discovery. *Frontiers in Molecular Biosciences*, 8, 712085. doi: <https://doi.org/10.3389/fmolb.2021.712085>
163. Zara, L., Efrém, N.-L., van Muijlwijk-Koezen, J. E., de Esch, I. J. P., Zarzycka, B. (2021). Progress in Free Energy Perturbation: Options for Evolving Fragments. *Drug Discovery Today: Technologies*, 40, 36–42. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ddtec.2021.10.001>
164. Hansson, T., Marelus, J., Åqvist, J. (1998). Ligand binding affinity prediction by linear interaction energy methods. *Journal of Computer-Aided Molecular Design*, 12 (1), 27–35. doi: <https://doi.org/10.1023/a:1007930623000>
165. Ngo, S. T., Hung, H. M., Nguyen, M. T. (2016). Fast and accurate determination of the relative binding affinities of small compounds to HIV-1 protease using non-equilibrium work. *Journal of Computational Chemistry*, 37 (31), 2734–2742. doi: <https://doi.org/10.1002/jcc.24502>
166. Kollman, P. A., Massova, I., Reyes, C., Kuhn, B., Huo, S., Chong, L. et al. (2000). Calculating Structures and Free Energies of Complex Molecules: Combining Molecular Mechanics and Continuum Models. *Accounts of Chemical Research*, 33 (12), 889–897. doi: <https://doi.org/10.1021/ar000033j>
167. Jarzynski, C. (1997). Equilibrium free-energy differences from nonequilibrium measurements: A master-equation approach. *Physical Review E*, 56 (5), 5018–5035. doi: <https://doi.org/10.1103/physreve.56.5018>
168. Kollman, P. (1993). Free energy calculations: Applications to chemical and biochemical phenomena. *Chemical Reviews*, 93 (7), 2395–2417. doi: <https://doi.org/10.1021/cr00023a004>
169. Zwanzig, R. W. (2004). High-Temperature Equation of State by a Perturbation Method. I. Nonpolar Gases. *The Journal of Chemical Physics*, 22 (8), 1420–1426. doi: <https://doi.org/10.1063/1.1740409>
170. Fu, H., Chen, H., Cai, W., Shao, X., Chipot, C. (2021). BFEE2: Automated, Streamlined, and Accurate Absolute Binding Free-Energy Calculations. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 61 (5), 2116–2123. doi: <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.1c00269>
171. Blazhynska, M., Goulard Coderc de Lacam, E., Chen, H., Roux, B., Chipot, C. (2022). Hazardous Shortcuts in Standard Binding Free Energy Calculations. *The Journal of Physical Chemistry Letters*, 13 (27), 6250–6258. doi: <https://doi.org/10.1021/acs.jpcllett.2c01490>
172. Coderc de Lacam, E. G., Blazhynska, M., Chen, H., Gumbart, J. C., Chipot, C. (2022). When the Dust Has Settled: Calculation of Binding Affinities from First Principles for SARS-CoV-2 Variants with Quantitative Accuracy. *Journal of Chemical Theory and Computation*, 18 (10), 5890–5900. doi: <https://doi.org/10.1021/acs.jctc.2c00604>
173. Gupta, A., Zhou, H.-X. (2020). Profiling SARS-CoV-2 Main Protease (MPRO) Binding to Repurposed Drugs Using Molecular Dynamics Simulations in Classical and Neural Network-Trained Force Fields. *ACS Combinatorial Science*, 22 (12), 826–832. doi: <https://doi.org/10.1021/acscmbosci.0c00140>
174. Ngo, S. T., Nguyen, T. H., Tung, N. T., Mai, B. K. (2022). Insights into the binding and covalent inhibition mechanism of PF-07321332 to SARS-CoV-2 Mpro. *RSC Advances*, 12 (6), 3729–3737. doi: <https://doi.org/10.1039/d1ra08752e>
175. Zanetti-Polzi, L., Smith, M. D., Chipot, C., Gumbart, J. C., Lynch, D. L., Pavlova, A. et al. (2021). Tuning Proton Transfer Thermodynamics in SARS-CoV-2 Main Protease: Implications for Catalysis and Inhibitor Design. *The Journal of Physical Chemistry Letters*, 12 (17), 4195–4202. doi: <https://doi.org/10.1021/acs.jpcllett.1c00425>
176. Qayed, W. S., Ferreira, R. S., Silva, J. R. A. (2022). In Silico Study towards Repositioning of FDA-Approved Drug Candidates for Anticoronaviral Therapy: Molecular Docking, Molecular Dynamics and Binding Free Energy Calculations. *Molecules*, 27 (18), 5988. doi: <https://doi.org/10.3390/molecules27185988>
177. Parks, C. D., Gaieb, Z., Chiu, M., Yang, H., Shao, C., Walters, W. P. et al. (2020). D3R grand challenge 4: blind prediction of protein–ligand poses, affinity rankings, and relative binding free energies. *Journal of Computer-Aided Molecular Design*, 34 (2), 99–119. doi: <https://doi.org/10.1007/s10822-020-00289-y>
178. Gentile, F., Yaacoub, J. C., Gleave, J., Fernandez, M., Ton, A.-T., Ban, F. et al. (2022). Artificial intelligence-enabled virtual screening of ultra-large chemical libraries with deep docking. *Nature Protocols*, 17 (3), 672–697. doi: <https://doi.org/10.1038/s41596-021-00659-2>
179. Gorgulla, C., Boeszoermyeni, A., Wang, Z.-F., Fischer, P. D., Coote, P. W., Padmanabha Das, K. M. et al. (2020). An open-source drug discovery platform enables ultra-large virtual screens. *Nature*, 580 (7805), 663–668. doi: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2117-z>
180. Arantes, P. R., Saha, A., Palermo, G. (2020). Fighting COVID-19 Using Molecular Dynamics Simulations. *ACS Central Science*, 6 (10), 1654–1656. doi: <https://doi.org/10.1021/acscentsci.0c01236>
181. Frye, L., Bhat, S., Akinsanya, K., Abel, R. (2021). From computer-aided drug discovery to computer-driven drug discovery. *Drug Discovery Today: Technologies*, 39, 111–117. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ddtec.2021.08.001>

DOI: 10.15587/2519-4852.2023.294311

EFFECTS OF NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY AGENTS ON SYSTEMIC HEMOSTASIS DURING THE MOST ACUTE PERIOD OF COLD INJURY IN RATS

p. 25–30

Sergii Shtrygol', Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Pharmacology and Pharmacotherapy, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002
E-mail: shtrygol@ukr.net
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7257-9048>

Andrii Taran, PhD, Associate Professor, Department of Pharmacology and Pharmacotherapy, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2034-4743>

Tetiana Yudkevych, Deputy Director for Research, Educational and Scientific Institute of Applied Pharmacy, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6173-2780>

Dmytro Lytkin, PhD, Educational and Scientific Institute of Applied Pharmacy, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4173-3046>

Iryna Lebedinets, Specialist, Educational and Scientific Training Laboratory of Medical and Biological Sciences, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6901-0045>

Polina Chuykova, Postgraduate Student, Department of Pharmacology and Pharmacotherapy, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9622-1566>

Olga Koiro, PhD, Associate Professor, Department of Pharmacology and Pharmacotherapy, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6190-4041>

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) have recently been considered promising agents for the prevention and treatment of cold injuries. The results of previous studies demonstrate a distinct frigoprotective effect of diclofenac sodium and etoricoxib.

The aim of the study: to assess the impact of diclofenac sodium and etoricoxib, as the most effective frigoprotectors among NSAIDs, on coagulation indicators during the most acute phase of cold injuries using an acute model of general cooling in rats.

Materials and Methods: The experiment was carried out using 41 outbred male rats weighing 310±10 g. Cold injury was induced by acute general cooling (exposure to -18 °C for 2 hours). Diclofenac sodium (7 mg/kg) and etoricoxib (5 mg/kg) were administered intragastrically 30 minutes before the onset of cold exposure. Rectal temperature was measured before and after cold exposure. Immediately after exposure, plasma was used to determine prothrombin time (PT), thrombin time (TT), activated partial thromboplastin time (APTT), fibrinogen levels, and in blood serum – the residual amount of prothrombin, thrombin, fibrinogen, as well as D-dimer using species-specific immunoenzymatic analysis kits.

Results: Etoricoxib and especially diclofenac sodium significantly reduced the degree of hypothermia (rectal temperature decreased by 1.3 % and 1.9 %, respectively, compared to a 5.4 % decrease in the control group, $p < 0.05$). In the acute phase of cold injury in the untreated control group, there was a significant increase in D-dimer (by 2.7 times) and fibrinogen content (by 1.9 times) in blood serum, alongside a 21.7 % increase in thrombin time, indicating a heightened risk of thrombus formation and DIC syndrome development. The other coagulation indicators did not show significant changes. Both diclofenac so-

dium and etoricoxib significantly reduced elevated D-dimer and serum fibrinogen, normalizing thrombin time and indicating an antithrombotic effect. There was no significant difference in the effect of both NSAIDs on blood coagulation status.

Conclusions: *The acute phase of cold injury demonstrates a dangerous shift in blood coagulation towards thrombus formation and DIC syndrome development. Prophylactic use of diclofenac sodium and, to a lesser extent, etoricoxib displays an anti-hypothermic effect, reducing the risk of thrombosis and DIC syndrome. This proves the expediency of using these NSAIDs for acute cold injury*

Keywords: *acute general cooling, diclofenac sodium, etoricoxib, blood coagulation, experiment*

References

1. QuickStats: Death Rates Attributed to Excessive Cold or Hypothermia Among Persons Aged ≥ 15 Years, by Urban-Rural Status and Age Group – National Vital Statistics System, United States, 2019 (2021). MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 70 (7), 258. doi: <http://doi.org/10.15585/mmwr.mm7007a6>
2. Yak unyknyty pereokholodzhennia: nahadiemo osnovni pravyla povedinky u kholod (2019). MOZ Ukrainy. Available at: <https://moz.gov.ua/article/news/jak-unyknyty-pereokholodzhennja-nagaduemo-osnovni-pravyla-povedinki-u-holod>
3. Cold Weather Injuries, Active and Reserve Components, U.S. Armed Forces (2019). Available at: <https://www.health.mil/News/Articles/2019/11/01/Cold-Weather-Injuries>
4. Fudge, J. (2016) Exercise in the Cold: Preventing and Managing Hypothermia and Frostbite Injury. Sports Health, 8 (2), 133–139. doi: <http://doi.org/10.1177/1941738116630542>
5. Gross, E., Moore, J. (2012). Using thrombolytics in frostbite injury. Journal of Emergencies, Trauma, and Shock, 5 (3), 267–271. doi: <http://doi.org/10.4103/0974-2700.99709>
6. Kapelka, I. G., Shtrygol, S. Iu. (2019). The comparative research of frigoprotective properties of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the model of acute general cooling. Pharmacology and Drug Toxicology, 13 (5), 338–343.
7. Kapelka, I. H., Shtryhol, S. Yu., Lesyk, R. B., Lozynskyi, A. V., Khom'iak, S. V., Novikov, V. P. (2020). The comparative research of arachidonic acid cascade inhibitors for frigoprotective activity. Pharmacology and Drug Toxicology, 14 (2), 122–128. doi: <http://doi.org/10.33250/14.02.122>
8. Kapelka, I. G., & Shtrygol', S. Yu. (2020). The characteristics of the anti-inflammatory action of sodium diclofenac in cold and normal environment. News of Pharmacy, 2 (100), 106–112. doi: <http://doi.org/10.24959/nphj.20.37>
9. Kapelka, I., Shtrygol, S., Koiro, O., Merzlikin, S., Kudina, O., Yudkevych, T. (2021). Effect of arachidonic acid cascade inhibitors on body temperature and cognitive functions in rats in the Morris water maze after acute cold injury. Pharmazie, 76 (7), 313–316.
10. Shtrygol', S., Koiro, O., Kudina, O., Tovchiga, O., Yudkevych, T., Oklei, D. (2022). The influence of non-steroidal anti-inflammatory drugs with different mechanisms of action on the course of stress reaction, the functional state of kidneys, liver, and heart on the model of acute general cooling. ScienceRise: Pharmaceutical Science, 2 (36), 46–55. doi: <http://doi.org/10.15587/2519-4852.2022.255797>
11. Shtrygol', S. Yu., Koiro, O. O., Kudina, O. V., Yudkevych, T. K., Gorbach, T. V. (2022). Comparative analysis of

the effect of diclofenac sodium and etoricoxib on energy metabolism in rat liver in the acute general cooling model. *Medicini Perspektivi*, 27 (4), 51–57. doi: <http://doi.org/10.26641/2307-0404.2022.4.271171>

12. Shtrygol, S., Tovchiga, O., Kudina, O., Koiro, O., Yudkevich, T., Gorbach, T. (2022). The effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs with different mechanisms of action on the body temperature and cyclooxygenase pathway of the arachidonic acid cascade on the model of acute general cooling (air hypothermia) in rats. *Česká a Slovenská Farmacie*, 71 (5), 214–223. doi: <http://doi.org/10.5817/csf2022-5-214>

13. Yukhymchuk, A. V., Voloshchuk, N. I., Shtrygol, S. Yu. (2023). Vplyv hliukozaminu na stan systemy zghortannia krovi u samtsiv ta samok shchuriv za hostroi kholodovoi travmy. *Klinichna farmakologhiia sohodennia: shliakhy maksimalnoi dopomohy likarskii spetsialnosti*. Vinnytsia, 170–172.

14. Jin, H.-X., Teng, Y., Dai, J., Zhao, X.-D. (2021). Expert consensus on the prevention, diagnosis and treatment of cold injury in China, 2020. *Military Medical Research*, 8 (1). doi: <http://doi.org/10.1186/s40779-020-00295-z>

15. Bondarev, Ye. V., Shtrygol, S. Yu., Zupanets, I. A., Otrishko, I. A. (2017). Platelet aggregation under the action of drugs of glucosamine hydrochloride and acetylsalicylic acid in acute cold injury. *Clinical pharmacy*, 21 (1), 50–56. doi: <http://doi.org/10.24959/cphj.17.1411>

16. Sachs, C., Lehnhardt, M., Daigeler, A., Goertz, O. (2015). The Triaging and Treatment of Cold-Induced Injuries. *Deutsches Ärzteblatt International*, 112 (44), 741–747. doi: <http://doi.org/10.3238/arztebl.2015.0741>

17. Bondariev, Ye. V., Shtrygol, S. Yu., Drohovo, S. M., Shchokina, K. H. (2018). Kholodova travma: doklinichne vyvchennia likarskykh preparativ z fryhoprotektornomy vlastyostyami. Kharkiv: Natsionalnyi farmatsevychnyi universytet, 35.

18. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes (2010). Available at: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/ALL/?uri=CELEX%3A32010L0063>

19. Weiner, M. (1958). Residual Serum Thrombin Activity. *Clinical Chemistry*, 4 (4), 271–277. doi: <http://doi.org/10.1093/clinchem/4.4.271>

20. Shapovalov, K. G. (2008). Endotelialnaya sekretsiya vazoaktivnykh molekul pri holodovoy travme konechnostey. *Travmatol. Ortopediya*, 2 (48), 53–56.

21. Adelborg, K., Larsen, J. B., Hvas, A. (2021). Disseminated intravascular coagulation: epidemiology, biomarkers, and management. *British Journal of Haematology*, 192 (5), 803–818. doi: <http://doi.org/10.1111/bjh.17172>

22. Bondariev, Ye. V. (2020). Eksperymentalne obruntuvannia optymizatsii profilaktyky ta likuvannia kholodovoi travmy zasobamy metabolitotropnoi ta protyzapalnoi dii. Kharkiv: Natsionalnyi farmatsevychnyi universytet, 431.

23. Rathjen, N. A., Shahbodaghi, S. D., Brown, J. A. (2019). Hypothermia and Cold Weather Injuries. *American Family Physician*, 100 (11), 680–686.

24. Mohr, J. P., Choi, D. W., Wolf, Ph. A. et al. (2004). Stroke. Pathophysiology, diagnosis, and management. Churchill Livingstone. Available at: doi: <http://doi.org/10.1016/B0-443-06600-0/X5001-9>

DOI: 10.15587/2519-4852.2023.294919

DESIGN AND VALIDATION OF ANALYTICAL METHODS FOR QUANTITATIVE DETERMINATION OF ACTIVE INGREDIENTS IN EXTEMPORAL COMBINED MEDICINE IN SPRAY FORM

p. 31–40

Valeriia Cherniakova, Postgraduate Student, Department of Pharmaceutical Chemistry National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-4325-1454>

Artem Myhal, PhD, Engineer, API Laboratory Synthesis, Department of Research and Development, JSC Farmak, Kyrylivska str., 63, Kyiv, Ukraine, 04080

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5935-3802>

Vitalii Rudiuk, Head of Laboratory, API Laboratory Synthesis, Department of Research and Development, JSC Farmak, Kyrylivska str., 63, Kyiv, Ukraine, 04080

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3440-1139>

Yaroslav Studenyak, PhD, Associate Professor, Head of Department, Department of Analytical Chemistry, Uzhhorod National University, Narodna sq., 3, Uzhhorod, Ukraine, 88000

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8970-2222>

Oleksandr Kryvanych, PhD, Assistant, Department of Pharmaceutical Disciplines, Uzhhorod National University, Narodna sq., 3, Uzhhorod, Ukraine, 88000

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7311-1543>

Nataliia Bevz, PhD, Associate Professor, Department of Pharmaceutical Chemistry, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

E-mail: nata.bevz.60@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7259-8908>

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

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

The aim of the work was the development and study of the validation characteristics of the method of quantitative determination of phenylephrine hydrochloride, nitrofurazone and diphenhydramine hydrochloride when they are simultaneously present in an extemporaneous combined medicinal product in the form of a spray using liquid chromatography method.

Materials and methods. Agilent 1260 liquid chromatographs, equipped with a diode-matrix and UV detector from the company “Agilent technologies”, USA. Chromatographic columns 250×4.6 mm filled with octadecylsilyl silica gel for chromatography (Zorbax StableBond SB-Aq, Agilent company), mobile phase – 0.1 % aqueous solution of trifluoroacetic acid R – methanol R, elution mode – gradient; mobile phase speed – 1.2 ml/min; the detection wavelength is 220 nm.

Results. The determined chromatographic conditions ensure proper separation of the peaks of the substances to be determined: phenylephrine hydrochloride, nitrofurazone and diphenhydramine hydrochloride in their joint presence, and do not have a negative effect on the quantitative assessment of their content. Validation tests were conducted to confirm the suitability of the analytical method for the performance of the task - control of the quantitative content of active substances in the combined medicinal product in the form of a spray. The determined validation characteristics indicate that the method is characterized by appropriate specificity, linearity, correctness and convergence in the range of application for phenylephrine hydrochloride (range 0.499–0.749 mg/ml, $\Delta_z=0.44 \leq \max \Delta_z=3.20$, $\delta=0.22 \leq \max \delta=1.02$, $a=0.01 \leq \max a=5.1$, $r=0.9997 \geq \min r=0.9924$), nitrofurazone (range 0.154–0.231 mg/ml, $\Delta_z=0.44 \leq \max \Delta_z=3.20$, $\delta=0.62 \leq \max \delta=1.02$, $a=0.0006 \leq \max a=5.1$, $r=0.9996 \geq \min r=0.9924$) and diphenhydramine hydrochloride (range 0.499–0.749 mg/ml, $\Delta_z=0.50 \leq \max \Delta_z=3.20$, $\delta=0.05 \leq \max \delta=1.02$, $a=0.076 \leq \max a=5.1$, $r=0.9999 \geq \min r=0.9924$).

Conclusions. An analytical technique for the quantitative determination of phenylephrine hydrochloride, nitrofurazone and diphenhydramine hydrochloride when simultaneously present in an extemporaneous combined medicinal product in the form of a spray by the method of high-performance liquid chromatography was developed. The determined validation parameters confirm the correctness of the methodology. The proposed HPLC technique was used to study the chemical stability of the spray for the treatment of allergic rhinitis

Keywords: spray, phenylephrine hydrochloride, nitrofurazone, diphenhydramine hydrochloride, quantitative determination, liquid chromatography

References

- Polovko, N. P., Zuykina, E. V. (2018). Condition of the extemporaneous formulation in Ukraine and the problems of the present. Collection of scientific works of staff member of Shupyk NHU of Ukraine, 32, 294–307.
- Savchenko, L. P., Heorhiiants, V. A. (2020). Vyhovtovennia likiv u aptekakh: individualnyi pidkhdid iz vikovymy tradytsiiamy. Zdorovia Ukrainy 21 storichchia, 11 (480).
- Sulistiyo, J. (2023). Assay of Diphenhydramine HCl in Syrup by High Performance Liquid Chromatography. Journal of Drug Delivery and Therapeutics, 13 (6), 141–144. doi: <http://doi.org/10.22270/jddt.v13i6.5885>
- Al-Salman, H. N. K., Alassadi, E. A. S., Fayadh, R. H., Hussein, H. H., Jasim, E. Q. (2020). Development of The Stable, Reliable, Fast and Simple RP-HPLC Analytical Method for Quantifying Diphenhydramine-Hcl (DPH) In Pharmaceuticals. International Journal of Pharmaceutical Research, 12 (4), 4457–4467. doi: <http://doi.org/10.31838/ijpr/2020.12.04.608>
- Mamina, O., Kabachny, V., Tomaravska, T., Bondarenko, N. (2020). Determination of diphenhydramine by HPLC method in biological liquids. ScienceRise: Pharmaceutical Science, 4 (26), 18–24. doi: <http://doi.org/10.15587/2519-4852.2020.210728>
- British Pharmacopoeia 2023rd ed. (2023). The British Pharmacopoeia Secretariat. London. Available at: <https://www.pharmacopoeia.com/>
- Wang, K., Kou, Y., Wang, M., Ma, X., Wang, J. (2020). Determination of Nitrofurazone Metabolites in Fish by Ultra-performance Liquid Chromatography-Photodiode Array Detection with Thermostatic Ultrasound-Assisted Derivatization. ACS Omega, 5 (30), 18887–18893. doi: <http://doi.org/10.1021/acsomega.0c02068>
- Nagarjuna, P., Tharun Kumar, B., Nalluri, B. N. (2020). Simultaneous Analysis of Phenylephrine HCl and Ketorolac Tromethamine in Bulk and Injectable Formulations by RP-HPLC-PDA Method. Journal of Drug Delivery and Therapeutics, 10 (4-s), 39–45. doi: <http://doi.org/10.22270/jddt.v10i4-s.4204>
- Dewani, A. P., Patra, S. (2015). A single HPLC-DAD method for simultaneous analysis of paracetamol, phenylephrine, caffeine and levocetirizine in bulk powder and tablet formulation: application to invitro dissolution studies. Journal of the Chilean Chemical Society, 60 (4), 2736–2739. doi: <http://doi.org/10.4067/s0717-97072015000400019>
- Bachute, M. T., Shanbhag, S. V., Turwale, S. L. (2021). Simultaneous determination of four active pharmaceuticals in tablet dosage form by reversed-phase high performance liquid chromatography. Tropical Journal of Pharmaceutical Research, 18 (10), 2161–2166. doi: <http://doi.org/10.4314/tjpr.v18i10.23>
- Shalan, R. A., Belal, T. S. (2010). HPLC-DAD Stability Indicating Determination of Nitrofurazone and Lidocaine Hydrochloride in Their Combined Topical Dosage Form. Journal of Chromatographic Science, 48 (8), 647–653. doi: <http://doi.org/10.1093/chromsci/48.8.647>
- KNOWLEDGE Database. Available at: <https://www.edqm.eu/en/knowledge-database> Last accessed: 27.05.2023
- Diphenhydramine hydrochloride. 01/2016:0023, Ph.Eur. 11.0 (2016). Available at: <https://pheur.edqm.eu/home> Last accessed: 27.05.2023
- Diphenhydramine hydrochloride capsules, USP43. Available at: <https://www.uspnf.com/> Last accessed: 27.05.2023
- Diphenhydramine hydrochloride oral solution, USP43. Available at: <https://www.uspnf.com/> Last accessed: 27.05.2023
- Nitrofurazone, 01/2022:1135, Ph.Eur., 11.0. Available at: <https://pheur.edqm.eu/home> Last accessed: 27.05.2023
- Phenylephrine hydrochloride, USP43. Available at: <https://www.uspnf.com/> Last accessed: 21.05.2023
- Derzhavna farmakopeia Ukrainy. Dopovnennia 4 (2.4) (2020). Kharkiv: Derzhavne pidpriemstvo «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv», 600.
- Derzhavna Farmakopeia Ukrainy. Vol. 1. Kharkiv: Derzhavne pidpriemstvo «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv», 1028.
- ICH guideline Q2(R2) on validation of analytical procedures Step 2b (2022). European Medicines Agency, 39.
- ICH Q1A (R2) Stability testing of new drug substances and drug products Step 5 (2003). European Medicines Agency, 20.
- ST-N MOZU 42-3.3:2004 Likarski zasoby. Nastanova z yakosti. Vyprobuvannia stabilnosti (2012). Kyiv: Ministerstvo okhorony zdorovia Ukrainy. Available at: <https://compendium.com.ua/uk/clinical-guidelines-uk/standartizatsiya-farmatsevtichnoyi-produktsiyi-tom-1/st-n-mozu-42-3-3-2004/>
- ICH guideline Q8 (R2) on pharmaceutical development Step 5 (2017). European Medicines Agency, 24.
- ICH guideline Q14 on analytical procedure development Step 2b (2022). European Medicines Agency, 65.

DOI: 10.15587/2519-4852.2023.294908

COMPARATIVE ANALYSIS OF ESSENTIAL OIL CONTAINING RAW MATERIALS OF HONEYHERB (*LIPPIA DULCIS* TREVIR.) UNDER DIFFERENT GROWING CONDITIONS

p. 41–46

Svitlana Marchyshyn, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Department of Pharmacognosy and Medical Botany, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Voli sq., 1, Ternopil, Ukraine, 46001

E-mail: svitlanafarm@ukr.net

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9628-1350>

Liudmyla Slobodianiuk, PhD, Associate Professor, Department of Pharmacognosy and Medical Botany, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Voli sq., 1, Ternopil, Ukraine, 46001

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0400-1305>

Liliia Budniak, PhD, Associate Professor, Department of Pharmacy Management, Economics and Technology, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Voli sq., 1, Ternopil, Ukraine, 46001

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4869-1344>

Iryna Dakhym, PhD, Associate Professor, Department of Pharmacognosy and Medical Botany, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Voli sq., 1, Ternopil, Ukraine, 46001

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3806-626X>

Larysa Boyko, PhD, Associate Professor, Department of General Chemistry, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Voli sq., 1, Ternopil, Ukraine, 46001

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5052-5604>

Mariia Kyrlyliv, PhD, Associate Professor, Department of General Chemistry, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Voli sq., 1, Ternopil, Ukraine, 46001

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5251-5637>

Iryna Bekus, PhD, Associate professor, Department of General Chemistry, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Voli sq., 1, Ternopil, Ukraine, 46001

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7164-8977>

The use of plant raw materials is one of the areas of modern pharmaceutical science in the production of herbal drugs. In this regard, one of the oldest medicinal plants, Lippia dulcis Trevir (Phyla scaberrima (Juss. ex Pers.) Moldenke) from Verbenaceae family, is of great interest. According to traditional Mexican medicine, Lippia dulcis is used in the treatment of colds, coughs, bronchitis, and digestive disorders as an anti-inflammatory, antitussive, antipyretic, expectorant, emollient and diuretic agent.

The aim. The aim of our study was to identify and determine the quantitative content of essential oils by GC/MS method in Lippia dulcis herb shoots.

Materials and methods. The determination of the essential oil composition of Lippia dulcis was conducted using Agilent Technolo-

gies' 6890 chromatograph with mass spectrometric detector 5973 (Agilent Technologies, USA).

Results. The GC/MS method 19 components of essential oil were identified in L. dulcis shoots grown in open soil conditions, the total content of which was 1274.82 µg/g, in L. dulcis shoots grown in closed soil conditions – 23, the total content of which was 2361.11 µg/g. Thus, the total content of essential oil in shoots of L. dulcis grown in closed soil conditions was 1.8 times higher than in shoots of L. dulcis grown in open soil conditions.

Conclusions. The component composition of the essential oil of L. dulcis shoots harvested from plants grown in open soil conditions (LD-1) and closed soil conditions (LD-2) was investigated using the chromat-mass spectrometric method. The following pharmacologically important components – camphor; germacrene D, caryophyllene, α-bisabolene – were found in both samples of the essential oil of L. dulcis shoots in significant quantities, which indicates the prospects for further technological and pharmacological studies of honey herb raw materials

Keywords: Lippia dulcis Trevir., shoots, essential oil, GC/MS, camphor, germacrene D, caryophyllene, α-bisabolene, quantitative content

References

1. Slobodianiuk, L., Budniak, L., Feshchenko, H., Sverstiuk, A., & Palaniza, Y. (2022). Quantitative analysis of fatty acids and monosaccharides composition in Chamerion angustifolium L. by GC/MS method. Pharmacia, 69 (1), 167–174. doi: <https://doi.org/10.3897/pharmacia.69.e76687>
2. Contreras-Puentes, N., Salas-Moreno, M., Mosquera-Chaverra, L., Córdoba-Tovar, L., Alviz-Amador, A. (2022). Volatile compounds from Phyla scaberrima (Juss. ex Pers.) Moldenke and Dysphania ambrosioides (L.) Mosyakin & Clemants as possible SARS-CoV-2 protease inhibitors: Identification and in-silico study. Journal of Pharmacy & Pharmacognosy Research, 10 (3), 469–485. doi: https://doi.org/10.56499/jppres21.1328_10.3.469
3. Morton, J. F. (1981). Atlas of Medicinal Plants of Middle America: Bahamas to Yucatan. C. C. Thomas. Springfield Ill, 746.
4. Esteban, N. M. (1982). Plantas medicinales de Puerto Rico: folklore y fundamentos científicos. Editorial de la Universidad de Puerto Rico, 498.
5. Pascual, M. E., Slowing, K., Carretero, E., Sánchez Mata, D., Villar, A. (2001). Lippia: traditional uses, chemistry and pharmacology: a review. Journal of Ethnopharmacology, 76 (3), 201–214. doi: [https://doi.org/10.1016/s0378-8741\(01\)00234-3](https://doi.org/10.1016/s0378-8741(01)00234-3)
6. Ombito, J. O., Salano, E. N., Yegon, P. K., Nge-tich, W. K., Mwangi, E. M. (2014). A review on the chemistry of some species of genus Lippia (Verbenaceae family). Journal of Scientific and Innovative Research, 3 (4), 460–466. doi: <https://doi.org/10.31254/jsir.2014.3411>
7. Pérez, S., Meckes, M., Pérez, C., Susunaga, A., Zavala, M. A. (2005). Anti-inflammatory activity of Lippia dulcis. Journal of Ethnopharmacology, 102 (1), 1–4. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2005.06.047>
8. Rocha, T. T., Araújo, D. X., Assis, R. M. A. de, Carvalho, A. A. de, Bertolucci, S. K. V., Pinto, J. E. B. P. (2023). Establishment and clonal propagation of Lippia dulcis Trevir. through in vitro single node cultures. Plant Cell Culture & Micropropagation, 19. doi: <https://doi.org/10.46526/pccm.2023.v19.190>
9. Ravindran, P. N. (2017). Mexican sweet herb. The encyclopedia of herb and spices, 2, 629–631.

10. Attia, M., Kim, S.-U., Ro, D.-K. (2012). Molecular cloning and characterization of (+)-*epi- α* -bisabolol synthase, catalyzing the first step in the biosynthesis of the natural sweetener, hernandulcin, in *Lippia dulcis*. Archives of Biochemistry and Biophysics, 527 (1), 37–44. doi: <https://doi.org/10.1016/j.abb.2012.07.010>

11. Petruk, Yu. V. (2022). Syrovynna produktyvnist Phyla scaberrima (Juss. ex Pers.) Moldenke v umovakh vidkrytoho gruntu. Khimiia pryrodnykh spoluk. TNMU, 63–64.

12. Petruk, Yu. V. (2022). Pervynne introduktsiine vprobuвання Phyla scaberrima (Verbenaceae) yak tsukrozaminnyka ta likarskoi roslyny u Kremenetskomu botanichnomu sadu. Perspektyvni napriamky naukovykh doslidzhen likarskykh ta efiroolinykh kultur. DSLR IAP NAAN – VKF «Inter Park», 31–34.

13. Adams, R. P. (2016). Comparison of intensely sweet volatile leaf oils of *Lippia dulcis* (Verbenaceae) with low and high camphor from Brazil and Mexico. Phytologia, 98 (3), 207–215.

14. Budniak, L., Slobodianiuk, L., Marchyshyn, S., Ilashchuk, P. (2021). Determination of polysaccharides in *Gentiana cruciata* L. herb. Pharmacologyonline, 2, 1473–1479.

15. Budniak, L., Slobodianiuk, L., Kravchuk, L., Kalynyuk, T. (2021). Investigation of antibacterial and antifungal activities of the herb of *Tropaeolum majus* L. Pharmacologyonline, 3, 937–947.

16. Budniak L, Slobodianiuk L, Marchyshyn S, Parashchuk E (2021d) Determination of carbohydrates in burnet saxifrage (*Pimpinella saxifraga* L.). Pharmacologyonline, 2, 1374-1382.

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

18. Souto-Bachiller, F. A., De Jesus-Echevarría, M., Cárdenas-González, O. E., Acuña-Rodríguez, M. F., Meléndez, P. A., Romero-Ramsey, L. (1997). Terpenoid composition of *Lippia dulcis*. Phytochemistry, 44 (6), 1077–1086. doi: [https://doi.org/10.1016/S0031-9422\(96\)00691-7](https://doi.org/10.1016/S0031-9422(96)00691-7)

19. Raal, A., Orav, A., Arak, E. (2007). Composition of the essential oil of *Salvia officinalis* L. from various European countries. Natural Product Research, 21 (5), 406–411. doi: <https://doi.org/10.1080/14786410500528478>

20. Derzhavna Farmakopeia Ukrainy (2018). Kharkiv: Derzhavne pidpriemstvo «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv», 416.

21. Bondarenko, V. H., Kanivska, I. Yu., Paramonova, S. M. (2006). Teoriia ymovirnostei i matematychna statystyka. Kyiv: NTUU «KPI», 125.

DOI: 10.15587/2519-4852.2023.295120

GREENING OF THE METHOD FOR SIMULTANEOUS DETERMINING THE ENISAMIUM IODIDE AND TILORONE DIHYDROCHLORIDE USING GC-FID ASSAY

p. 47–52

Anastasiia Belikova, Postgraduate Student, Department of Pharmaceutical Chemistry, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

E-mail: belikovainsarder@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1716-6029>

Liudas Ivanauskas, Professor, Head of Department, Department of Analytical and Toxicological Chemistry, Lithuanian University of Health Sciences, A. Mickevičiaus Str. 9, Kaunas, Lithuania, LT-44307

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5390-2161>

Lyudmila Sidorenko, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Department of Pharmaceutical Chemistry, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8431-8398>

Vasyl Chorny, PhD, Head of Laboratory, Farmak JSC, Kyrylivska str., 63, Kyiv, Ukraine, 04080, Senior Researcher, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5417-9881>

Anna Kononenko, PhD, Assistan, Department of Pharmacology and Pharmacotherapy, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0845-9353>

Alla Koval, PhD, Associate Professor, Department of General Chemistry, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9491-0459>

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

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

Pharmaceutical companies in Ukraine aspire to develop their innovative medicinal products and successfully introduce them to the global market. However, along with the prospects of increased usage of these pharmaceuticals, there arises a challenge of heightened waste production, making them a part of the over twenty million tons of PPCPs produced annually. Consequently, one of the tasks in producing new pharmaceuticals is the development of methodologies and approaches not only for quality control but also for their determination in the environment matrices.

The aim. Develop and validate GC-FID chromatographic method for the simultaneous determination of Enisamium iodide and Tilorone dihydrochloride, evaluate their applicability, and compare their “greenness” with the previously developed HPLC method.

Materials and methods. The determination of the Tilorone dihydrochloride and Enisamium iodide was carried out by gas chromatography with a flame ionization detector using the Rxi-5 ms (30 m long, 0.25 mm outer diameter and 0.25 μ m liquid stationary phase thickness)

Results. Chromatographic GC-FID methods have been developed for the simultaneous determination of Enisamium iodide and Tilorone dihydrochloride. Optimal sample preparation conditions were established, and a validation process was conducted. A comparison with the previously developed HPLC method was made regarding “greenness.”

Conclusions. The developed GC-FID methodology is accurate and more environmentally friendly compared to the previously established methods. It can be recommended to determine Enis-

amium iodide and Tilorone dihydrochloride in the environmental matrices. It is considered environmentally friendly based on the overall GREENness (AGREE) scale, scoring 0.73 (>0.70), which demonstrates the environmentally favourable nature of the proposed analytical approach

Keywords: Enisamium iodide, Tilorone dihydrochloride, GC-FID, method development, validation, "green" analytical analysis, pharmaceutical wastes

References

- Cocking, D., Cinatl, J., Boltz, D. A., Peng, X., Johnson, W., Muzzio, M. et al. (2018). Antiviral effect of a derivative of isonicotinic acid enisamium iodide (FAV00A) against influenza virus. *Acta Virologica*, 62 (2), 191–195. doi: https://doi.org/10.4149/av_2018_211
- Haltner-Ukomadu, E., Gureyeva, S., Burmaka, O., Goy, A., Mueller, L., Kostyuk, G., & Margitich, V. (2018). In Vitro Bioavailability Study of an Antiviral Compound Enisamium Iodide. *Scientia Pharmaceutica*, 86 (1), 3. doi: <https://doi.org/10.3390/scipharm86010003>
- te Velthuis, A. J. W., Zubkova, T. G., Shaw, M., Mehle, A., Boltz, D., Gmeinwieser, N. et al. (2021). Enisamium Reduces Influenza Virus Shedding and Improves Patient Recovery by Inhibiting Viral RNA Polymerase Activity. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 65 (4). doi: <https://doi.org/10.1128/aac.02605-20>
- Ratan, R. R., Siddiq, A., Aminova, L., Langley, B., McConoughey, S., Karpisheva, K. et al. (2008). Small Molecule Activation of Adaptive Gene Expression: Tilorone or Its Analogs Are Novel Potent Activators of Hypoxia Inducible Factor-1 That Provide Prophylaxis against Stroke and Spinal Cord Injury. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1147 (1), 383–394. Portico. doi: <https://doi.org/10.1196/annals.1427.033>
- Tramice, A., Arena, A., De Gregorio, A., Ottanà, R., Maccari, R., Pavone, B., Arena, N., Iannello, D., Vigorita, M. G., Trincone, A. (2008). Facile Biocatalytic Access to 9-Fluorenylmethyl Polyglycosides: Evaluation of Antiviral Activity on Immunocompetent Cells. *ChemMedChem*, 3 (9), 1419–1426. doi: <https://doi.org/10.1002/cmdc.200800086>
- Ekins, S., Lane, T. R., Madrid, P. B. (2020). Tilorone: a Broad-Spectrum Antiviral Invented in the USA and Commercialized in Russia and beyond. *Pharmaceutical Research*, 37 (4). doi: <https://doi.org/10.1007/s11095-020-02799-8>
- Gupta, D. K., Gieselmann, V., Hasilik, A., Figura, K. (1984). Isolation of the lysosomal cysteine protease cathepsin L from bovine spleen and preparation of its derivatives. *Physiological chemistry*, 365 (8), 859–866.
- Ekins, S., Lingerfelt, M. A., Comer, J. E., Freiberg, A. N., Mirsalis, J. C., O'Loughlin, K. et al. (2018). Efficacy of Tilorone Dihydrochloride against Ebola Virus Infection. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 62 (2). doi: <https://doi.org/10.1128/aac.01711-17>
- Chilamakuri, R., Agarwal, S. (2021). COVID-19: Characteristics and Therapeutics. *Cells*, 10 (2), 206. doi: <https://doi.org/10.3390/cells10020206>
- Kalyuzhin, O. V., Isaeva, E. I., Vetrova, E. N., Chernysheva, A. I., Ponezheva, L. O., Karaulov, A. V. (2021). Effect of Tilorone on the Dynamics of Viral Load and the Levels of Interferons and Interleukin-1 β in the Lung Tissue and Blood Serum of Mice with Experimental Influenza. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 171 (6), 736–740. doi: <https://doi.org/10.1007/s10517-021-05306-0>
- Geisler, B. P., Zahabi, L., Lang, A. E., Eastwood, N., Tennant, E., Lukic, L. et al. (2021). Repurposing existing medications for coronavirus disease 2019: protocol for a rapid and living systematic review. *Systematic Reviews*, 10 (1). doi: <https://doi.org/10.1186/s13643-021-01693-7>
- Ebele, A. J., Abou-Elwafa Abdallah, M., Harrad, S. (2017). Pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) in the freshwater aquatic environment. *Emerging Contaminants*, 3 (1), 1–16. doi: <https://doi.org/10.1016/j.emcon.2016.12.004>
- Chaturvedi, P., Shukla, P., Giri, B. S., Chowdhary, P., Chandra, R., Gupta, P., Pandey, A. (2021). Prevalence and hazardous impact of pharmaceutical and personal care products and antibiotics in environment: A review on emerging contaminants. *Environmental Research*, 194, 110664. doi: <https://doi.org/10.1016/j.envres.2020.110664>
- Hao, C., Lissemore, L., Nguyen, B., Kleywegt, S., Yang, P., Solomon, K. (2005). Determination of pharmaceuticals in environmental waters by liquid chromatography/electrospray ionization/tandem mass spectrometry. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 384 (2), 505–513. doi: <https://doi.org/10.1007/s00216-005-0199-y>
- Water. European Commission. Available at: https://ec.europa.eu/environment/water/water-use/pharmaceuticals_en.htm
- Burmaka, O. V., Hureyeva, S. N., Marhitich, V. M. (2017). Development of HPLC method for the determination of related substances in API enisamium iodide. *Farmakom*, 3, 17–25.
- Burmaka, O. V., Hureyeva, S. M., Marhitych, V. M. (2018). Validation of the method for determination of related impurities in the active antiviral ingredient of enisamium iodide. *Zaporozhye Medical Journal*, 5. doi: <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2018.5.141718>
- Baktiyar, M. Z., Ishaq, B. M., Reddy L, S. S., Sreenivasulu, M. (2021). Method Development and Validation for Estimation of related Substances in Tilorone Dihydrochloride using RP-HPLC. *Research Journal of Pharmacy and Technology*, 14 (6), 3319–3324. doi: <https://doi.org/10.52711/0974-360x.2021.00577>
- Krasnykh, L. M., Savchenko, A. I., Ramenskaia, G. V. (2020). Sravnitelnoe farmakokineticheskoe izuchenie preparatov tilorona s pomoshchyu razrabotannoi metodiki VEZhKh IKF NTC ESMP, MMA im. Sechenova. Moscow.
- Belikova, A., Materienko, A., Sidorenko, L., Chorna, O., Burdulis, D., Georgiyants, V. (2022). Development of a method for the detection of amixin and amizon by HPLC on Sun-Fire C18 column. *Chemija*, 33 (3), 79–86. doi: <https://doi.org/10.6001/chemija.v33i3.4750>
- Daughton, C. G. (2004). Pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) as environmental pollutants: Pollution from personal actions. California Bay-Delta Authority Contaminant Stressor Workshop. Sacramento.
- International Conference on Harmonization (ICH) of Technical Requirements for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use, Q3C (R5) (2011). Impurities: Guideline for Residual Solvents. Step 4.
- Raynie, D., Driver, J. L. (2009). Green assessment of chemical methods. Proceedings of the 13th Green Chemistry & Engineering Conference. Washington.

24. 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>

25. Belikova, A., Materienko, A., Sidorenko, L., Chornyi, V., Korzh, I., Kucherenko, L. et al. (2022). Development of a method for determining the morpholinium thiazotate using more economic and green GC/MS assay with an fid detector. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 3 (37), 4–11. doi: <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2022.259879>

26. European Chemicals Agency. Available at: <https://echa.europa.eu/>

DOI: 10.15587/2519-4852.2023.295228

CYTOTOXICITY AND ANTITUMOR ACTIVITY OF SESQUITERPENE LACTONES. STRUCTURE, ACTIVITY

p. 53–63

Sergazy Adekenov, Doctor of Chemical Sciences, General Director, JSC International Research and Production Holding “Phytochemistry”, M. Gazalieva str., 4, Karaganda, Kazakhstan, 100009

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7588-6174>

Olga Maslova, Master, Researcher, Pharmacology Laboratory, JSC International Research and Production Holding “Phytochemistry”, M. Gazalieva str., 4, Karaganda, Kazakhstan, 100009

E-mail: m.olga.84@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8601-0098>

Zhanar Iskakova, PhD, Senior Researcher, Pharmacology Laboratory, JSC International Research and Production Holding “Phytochemistry”, M. Gazalieva str., 4, Karaganda, Kazakhstan, 100009

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4434-0707>

Aidos Doskaliyev, PhD, Senior Researcher, Pharmacology Laboratory, JSC International Research and Production Holding “Phytochemistry”, M. Gazalieva str., 4, Karaganda, Kazakhstan, 100009

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8727-567X>

The article discusses the results of screening 19 samples of sesquiterpene γ -lactones argolide, grosheimin, estafiatin, and their derivatives for cytotoxicity and antitumor activity. The research results indicate significant cytotoxicity and selectivity of the action of sesquiterpene γ -lactones and their derivatives against most tumour cell lines.

The aim. The aim of this study is to study the cytotoxicity and antitumor activity of the sesquiterpene γ -lactones argolide, grosheimin, estafiatin and their chemically modified derivatives as practically renewable materials.

Methods. The cytotoxicity of the compounds was determined using vero cells, THP-1, Pliss lymphosarcoma cell lines, Walker carcinosarcoma, sarcoma 45, sarcoma-180, alveolar liver cancer

PC-1, P-388 leukemia, L-1210 leukemia, and sarcoma 45 -resistant to 5-fluorouracil.

The antitumor activity of the samples was studied in vivo experiments on white outbred rats with transplanted tumour strains and was assessed by inhibition of tumour growth and the magnitude of the increase in average life expectancy.

Statistical processing of the results was carried out using the program “GraphPad Prism v. 6.0” (GraphPad Software Inc., USA).

Conclusion. When determining cytotoxicity in vitro samples of the sesquiterpene γ -lactones argolide, grosheimin and estafiatin showed selectivity of their action on cells of 8 tumor lines, on cells of human acute monocytic leukemia THP -1 and in relation to the larvae of sea crustaceans *Artemia salina* (Leach).

Samples of argolide, 8-acetylgrosheimin, 13-morpholinogrosheimin, 3-keto-4-methylene-cis-guaianolide, 3 α -acetoxysaluzanin C, and 10 α (14)-epoxy-1,5,7 α ,4,6 β (H)-guai-11(13)-ene-4(3),6(12)-diolide in experiments in vivo possessed high antitumor activity against transplantable tumor strains of Pliss lymphosarcoma, Walker carcinosarcoma, sarcoma 45, sarcoma 37, sarcoma 180, alveolar liver cancer PC-1, leukemia P-388 and L-1210, sarcoma 45, resistant to 5-fluorouracil

Keywords: sesquiterpene lactones, tumour cell culture, cytotoxicity, inoculated tumour lines, antitumor activity

References

1. Fraga, B. M. Natural Sesquiterpenoids. *Journal Natural Product Reports*, (2006), 23, 943–972; (2007), 24, 1350–1381; (2008), 25, 1180–1209; (2009), 26, 1125–1155; (2010), 27, 1681–1708; (2011), 28, 1580–1610; (2012), 29, 1334–1366; (2013), 30, 1226–1264.
2. Sulsen, V., Martino, V. (2018). Sesquiterpene lactones. Advances in their chemistry and biological aspects. Cham: Springer International Publishing, 381. doi: <https://doi.org/10.1007/978-3-319-78274-4>
3. Beer, M. F., Bivona, A. E., Sánchez Alberti, A., Cerny, N., Reta, G. F., Martín, V. S. et al. (2019). Preparation of Sesquiterpene Lactone Derivatives: Cytotoxic Activity and Selectivity of Action. *Molecules*, 24 (6), 1113. doi: <https://doi.org/10.3390/molecules24061113>
4. Zheng, Y., Ke, C.-Q., Zhou, S., Feng, L., Tang, C., Ye, Y. (2021). Cytotoxic guaianolides and seco-guaianolides from *Artemisia atrovirens*. *Fitoterapia*, 151, 104900. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2021.104900>
5. Zan, K., Chen, X.-Q., Zhao, M.-B., Jiang, Y., Tu, P.-F. (2020). Cytotoxic sesquiterpene lactones from *Artemisia myriantha*. *Phytochemistry Letters*, 37, 33–36. doi: <https://doi.org/10.1016/j.phytol.2020.03.009>
6. Chinchilla, N., Santana, A., Varela, R. M., Fronczek, F. R., Molinillo, J. M. G., Macías, F. A. (2019). Preparation and Phytotoxicity Evaluation of 11,13-Dehydro seco-Guaianolides. *Journal of Natural Products*, 82 (9), 2501–2508. doi: <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.9b00285>
7. Kim, Y., Sengupta, S., Sim, T. (2021). Natural and Synthetic Lactones Possessing Antitumor Activities. *International Journal of Molecular Sciences*, 22 (3), 1052. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms22031052>
8. El Gaafary, M., Morad, S. A. F., Schmiech, M., Syrovets, T., Simmet, T. (2022). Arglablin, an EGFR receptor tyro-

- sine kinase inhibitor, suppresses proliferation and induces apoptosis in prostate cancer cells. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 156, 113873. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113873>
9. Li, Q., Wang, Z., Xie, Y., Hu, H. (2020). Antitumor activity and mechanism of costunolide and dehydrocostus lactone: Two natural sesquiterpene lactones from the Asteraceae family. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 125, 109955. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.109955>
10. Wang, J., Su, S., Zhang, S., Zhai, S., Sheng, R., Wu, W., Guo, R. (2019). Structure-activity relationship and synthetic methodologies of α -santonin derivatives with diverse bioactivities: A mini-review. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 175, 215–233. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.04.066>
11. Schomburg, C., Schuehly, W., Da Costa, F. B., Klempnauer, K.-H., Schmidt, T. J. (2013). Natural sesquiterpene lactones as inhibitors of Myb-dependent gene expression: Structure-activity relationships. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 63, 313–320. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2013.02.018>
12. Adekenov, S. M., Tolokonnikov, Y. G., Itzhanova, Kh. I., Zhabaeva, A. N., Korneev, V. S., Khabarov, I. A. (2017). Pat. No. 32482 KAZ. A method for complex processing of *Artemisia glabella* raw materials. declared: 16.10.2017; published: 15.11.2017. Bul. No. 21.
13. Mantler, S. N., Zhakanov, M. M., Shaikenova, Zh. S., Adekenov, S. M. (2019). Dynamics of the accumulation of sesquiterpene lactones arglabin and argolide in *Artemisia glabella*. XIII International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds. Shanghai, 140.
14. Mukhametzhanova, G., Asanova, G., Adekenova, G. S., Medeubayeva, B., Kishkentayeva, A., Adekenov, S. (2022). *Chartolepis intermedia* Boiss. and *Centaurea ruthenica* Lam. – New Medicinal Plants Containing Pharmacologically Active Compounds. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, 10 (A), 56–64. doi: <https://doi.org/10.3889/oamjms.2022.7232>
15. Adekenov, S. M., Shaimerdenova, Z. R., Adekenova, K. S., Kishkentayeva, A. S. (2022). Synthesis and biological evaluation of new derivatives of grossheimin. *Fitoterapia*, 158, 105154. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2022.105154>
16. Adekenov, S. M., Kishkentayeva, A. S., Khasenova, A. B., Shul'ts, E. E., Gatilov, Yu. V., Bagryanskaya, I. Yu. (2021). New Arylhalo-Derivatives of Grosshemin. *Chemistry of Natural Compounds*, 57 (4), 685–690. doi: <https://doi.org/10.1007/s10600-021-03450-7>
17. Adekenov, S. (2022). Syntheses Based on 3,4 α -Epoxy-1,5,7 α ,6 β (H)-guai-10(14),11(13)-dien-6,12-olide. *Molecules*, 27 (6), 1862. doi: <https://doi.org/10.3390/molecules27061862>
18. Adekenov, S., Spiwok, V., Beutler, J., Maslova, O., Rakhimov, K. (2023). Cytotoxicity and Antitumor Activity of Arglabin and its Derivatives. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, 11 (B), 412–420. doi: <https://doi.org/10.3889/oamjms.2023.11114>
19. Ren, Y., de Blanco, E. J. C., Fuchs, J. R., Soejarto, D. D., Burdette, J. E., Swanson, S. M., Kinghorn, A. D. (2019). Potential Anticancer Agents Characterized from Selected Tropical Plants. *Journal of Natural Products*, 82 (3), 657–679. doi: <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.9b00018>
20. Shoemaker, R. H. (2006). The NCI60 human tumour cell line anticancer drug screen. *Nature Reviews Cancer*, 6 (10), 813–823. doi: <https://doi.org/10.1038/nrc1951>
21. Moumou, M., El Bouakher, A., Allouchi, H., El Hakmaoui, A., Benharref, A., Mathieu, V. (2014). Synthesis and biological evaluation of 9 α - and 9 β -hydroxyamino-parthenolides as novel anticancer agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 24 (16), 4014–4018. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2014.06.019>
22. Adekenov, S. M. (2013). Natural Sesquiterpene Lactones as Renewable Chemical Materials for New Medicinal Products. *Eurasian Chemico-Technological Journal*, 15 (3), 163–174. doi: <https://doi.org/10.18321/ectj220>
23. Mathema, V. B., Koh, Y.-S., Thakuri, B. C., Sillanpää, M. (2011). Parthenolide, a Sesquiterpene Lactone, Expresses Multiple Anti-cancer and Anti-inflammatory Activities. *Inflammation*, 35 (2), 560–565. doi: <https://doi.org/10.1007/s10753-011-9346-0>
24. Jafari, N., Nazeri, S., Enferadi, S. T. (2018). Parthenolide reduces metastasis by inhibition of vimentin expression and induces apoptosis by suppression elongation factor α -1 expression. *Phytomedicine*, 41, 67–73. doi: <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2018.01.022>
25. Moujir, L., Callies, O., Sousa, P. M. C., Sharopov, F., Seca, A. M. L. (2020). Applications of Sesquiterpene Lactones: A Review of Some Potential Success Cases. *Applied Sciences*, 10 (9), 3001. doi: <https://doi.org/10.3390/app10093001>
26. Berdan, C. A., Ho, R., Lehtola, H. S., To, M., Hu, X., Huffman, T. R. et al. (2019). Parthenolide Covalently Targets and Inhibits Focal Adhesion Kinase in Breast Cancer Cells. *Cell Chemical Biology*, 26 (7), 1027-1035.e22. doi: <https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2019.03.016>
27. Gach, K., Długosz, A., Janecka, A. (2015). The role of oxidative stress in anticancer activity of sesquiterpene lactones. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 388 (5), 477–486. doi: <https://doi.org/10.1007/s00210-015-1096-3>
28. Dey, S., Sarkar, M., Giri, B. (2016). Anti-inflammatory and Anti-tumor Activities of Parthenolide: An Update. *Journal of Chemical Biology & Therapeutics*, 1 (2). doi: <https://doi.org/10.4172/2572-0406.1000107>
29. Ren, Y., Yu, J., Douglas Kinghorn, A. (2016). Development of Anticancer Agents from Plant-Derived Sesquiterpene Lactones. *Current Medicinal Chemistry*, 23 (23), 2397–2420. doi: <https://doi.org/10.2174/0929867323666160510123255>
30. Wang, X., Yu, Z., Wang, C., Cheng, W., Tian, X., Huo, X. et al. (2017). Alantolactone, a natural sesquiterpene lactone, has potent antitumor activity against glioblastoma by targeting IKK β kinase activity and interrupting NF- κ B/COX-2-mediated signaling cascades. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, 36 (1). doi: <https://doi.org/10.1186/s13046-017-0563-8>
31. Kim, S. L., Liu, Y. C., Seo, S. Y., Kim, S. H., Kim, I. H., Lee, S. O. et al. (2015). Parthenolide induces apoptosis in colitis-associated colon cancer, inhibiting NF- κ B signaling. *Oncology Letters*, 9 (5), 2135–2142. doi: <https://doi.org/10.3892/ol.2015.3017>
32. Akhmetova, S., Seydakhmetova, R., Adekenov, S. (2008). Screening for cytotoxicity of natural sesquiterpene lactones and alkaloids and their derivatives. *Russian Biotherapeutic Journal*, 2 (1), 35.

33. Torrens, F., Castellano, G. (2020). Structure-Activity Relationships of Cytotoxic Lactones as Inhibitors and Mechanisms of Action. *Current Drug Discovery Technologies*, 17 (2), 166–182. doi: <https://doi.org/10.2174/1570163816666190101113434>

34. Adekenov, S. M. (2017). Sesquiterpene lactones with unusual structure. Their biogenesis and biological activity. *Fitoterapia*, 121, 16–30. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2017.05.017>

35. Borgo, J., Laurella, L. C., Martini, F., Catalán, C. A. N., Sülsen, V. P. (2021). Stevia Genus: Phytochemistry and Biological Activities Update. *Molecules*, 26 (9), 2733. doi: <https://doi.org/10.3390/molecules26092733>

36. Schepetkin, I. A., Kirpotina, L. N., Mitchell, P. T., Kishkentaeva, A. S., Shaimerdenova, Z. R., Atazhanova, G. A. et al. (2018). The natural sesquiterpene lactones arglabin, gro-sheimin, agracin, parthenolide, and estafiatin inhibit T cell receptor (TCR) activation. *Phytochemistry*, 146, 36–46. doi: <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2017.11.010>

DOI: 10.15587/2519-4852.2023.295450

CONDUCTING BIOLOGICAL TESTS IN THE DEVELOPMENT OF SELF-EMULSIFYING DRUG DELIVERY SYSTEMS WITH SIMVASTATIN

p. 64–69

Liubov Bodnar, Postgraduate Student, Department of Pharmaceutical Technology of Drugs, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3268-0683>

Dmytro Lytkin, PhD, Educational and Scientific Institute of Applied Pharmacy, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4173-3046>

Nataliia Polovko, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Department of Pharmaceutical Technology of Drugs, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

E-mail: polovko.np@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3189-7394>

The aim of the study was to compare the hypolipidemic activity of the developed self-emulsifying drug delivery systems with simvastatin with reference samples of the substance and the finished drug product of industrial production.

Materials and methods. *The substance of simvastatin (India, s. DK40-2005021, 99.09 %, introduced into the composition of self-emulsifying compositions based on castor oil (Ukraine), polyethylene glycol 40 hydrogenated castor oil (India), Tween 80 (Ukraine), glycerol monostearate (Gustav Heess GmbH, Germany) or polyethylene glycol 100 stearate (ERCA, Italy). Reference samples were Simvastatin-Sandoz (Salutas Pharma, Germany, series LX5161) and simvastatin in pure form.*

The experimental animals were Syrian hamsters aged 2 months. Hyperlipidemia was modeled by means of an alimentary load. To assess the state of lipid metabolism in animals, the content of triacylglycerols, total cholesterol, low-density lipoprotein and high-density lipoprotein in the blood serum was determined

by colorimetric enzymatic methods using the appropriate standard reagent kits “Triacylglycerols F” HP022.02, “Cholesterol F” HP026.02, “Cholesterol-LDL F” HP026.05 and “Cholesterol-HDL F” HP026.04 (LLC SPE “Filic-it-Diagnostics”, Ukraine) on a semi-automatic biochemical analyzer MapLab Plus (BSI, Italy).

Results. *The reference samples had similar dose-dependent efficacy parameters. At the same time, the test samples, also having similar dose-dependent effects, in absolute terms at the maximum concentration reduced the amount of low-density lipoprotein and total cholesterol more effectively than the reference samples. When using the test samples in their average concentration, the level of triglycerols was significantly reduced, which is rather a concomitant effect of simvastatin.*

Conclusions. *The improvement of the overall efficacy of simvastatin when it is introduced into self-emulsifying drug delivery systems has been proved, which is associated with the modification of pharmacokinetic parameters by improving the solubility of the substance in the aqueous environment of the gastrointestinal tract*

Keywords: *self-emulsifying drug delivery systems, increased activity, improved solubility, simvastatin, biological tests*

References

1. Bist, V. L., Faruk, A. (2023). Recent Advancement in Self Emulsifying Drug Delivery System. *Journal for Research in Applied Sciences and Biotechnology*, 2 (2), 89–101. doi: <https://doi.org/10.55544/jrasb.2.2.14>

2. Menzel, C., Holzeisen, T., Laffleur, F., Zaichik, S., Abdulkarim, M., Gumbleton, M., Bernkop-Schnürch, A. (2018). In vivo evaluation of an oral self-emulsifying drug delivery system (SEDDS) for exenatide. *Journal of Controlled Release*, 277, 165–172. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2018.03.018>

3. Umeyor, C., Abonyi, J. I., Uronnachi, E., Salome Amarachi, C., Kenechukwu, F., Attama, A., Ibezim, E. (2020). Pharmacokinetics and Bio-Distribution Properties of a Self-Emulsifying Drug Delivery System Containing Nevirapine. *Journal of Drug Discovery, Development and Delivery*, 6 (1), 1035.

4. Ugwu, C. E., Obite, N. C., Onyishi, V. I., Kalombo, M. L., Onunkwo, G.C. (2016). Self- microemulsifying drug delivery system as a promising approach to improve the poorsolubility of artemether. *Transylvania Review*, 24 (9).

5. Chen, L., Lin, X., Fan, X., Lv, Q., Fang, H., Chenchen, Y., Teng, H. (2020). A self-emulsifying formulation of *Sonchus oleraceus* Linn for an improved anti-diabetic effect in vivo. *Food & Function*, 11 (2), 1225–1229. doi: <https://doi.org/10.1039/c9fo00772e>

6. Bodnar, L. A., Polovko, N. P. (2023). The study on the development of self-emulsifying compositions with simvastatin. *News of Pharmacy*, 105 (1), 32–37. doi: <https://doi.org/10.24959/nphj.23.104>

7. Bodnar, L., Polovko, N., Bezv, N., Hrudko, V., Perepe-lytsia, O. (2023). Biopharmaceutical justification of the creation of self-emulsifying drug delivery systems with simvastatin. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 2 (42), 4–10. doi: <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2023.277351>

8. Dalbøge, L. S., Pedersen, P. J., Hansen, G., Fabricius, K., Hansen, H. B., Jelsing, J., Vrang, N. (2015). A Hamster Model of Diet-Induced Obesity for Preclinical Evaluation of Anti-Obesity,

Anti-Diabetic and Lipid Modulating Agents. PLOS ONE, 10 (8), e0135634. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0135634>

9. Yin, W., Carballo-Jane, E., McLaren, D. G., Mendoza, V. H., Gagen, K., Geoghagen, N. S. et al. (2012). Plasma lipid profiling across species for the identification of optimal animal models of human dyslipidemia. *Journal of Lipid Research*, 53 (1), 51–65. doi: <https://doi.org/10.1194/jlr.m019927>

10. Kozhemiakin, Yu. M., Khromov, O. S., Filonenko, M. A., Saifetdinova, H. A. (2002). *Naukovo-praktychni rekomendatsii z utrymannia laboratornykh tvaryn ta roboty z nymy*. Kyiv: Derzhavnyi farmakolohichniy tsentr MOZ Ukrainy, 155.

11. Directive (EU) 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 On the Protection of Animals Used for Scientific Purposes (2010). *Official Journal of the European Union*, 276, 33–79.

12. Lee, L.-C., Wei, L., Huang, W.-C., Hsu, Y.-J., Chen, Y.-M., Huang, C.-C. (2015). Hypolipidemic Effect of Tomato Juice in Hamsters in High Cholesterol Diet-Induced Hyperlipidemia. *Nutrients*, 7 (12), 10525–10537. doi: <https://doi.org/10.3390/nu7125552>

13. Nair, A., Jacob, S. (2016). A simple practice guide for dose conversion between animals and human. *Journal of Basic and Clinical Pharmacy*, 7 (2), 27–31. doi: <https://doi.org/10.4103/0976-0105.177703>

14. Symvastatyn Sandoz®. Normatyvno-derektivni dokumenty MOZ Ukrainy. Available at: <https://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=47332> Last accessed: 08.06.2023

15. Derzhavna farmakopeia Ukrainy. Vol. 2 (2014). Kharkiv: DP «Ukrainskyi naukovyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv», 724.

16. European Department for the Quality of Medicines. (2013). *European Pharmacopoeia*. Strasbourg, 3655.

17. The MHLW Ministerial Notification No. 220 (2021). *The Japanese Pharmacopoeia*. Tokyo, 2587.

18. Indrayan, A., Malhotra, K. R. (2018). *Medical biostatistics*. Boca Raton: CRC Press, 685.

19. Schachter, M. (2005). Chemical, pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of statins: an update. *Fundamental & Clinical Pharmacology*, 19 (1), 117–125. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1472-8206.2004.00299.x>

20. Li, Z., Zhang, J., Zhang, Y., Zhou, L., Zhao, J., Lyu, Y. et al. (2020). Intestinal absorption and hepatic elimination of drugs in high-fat high-cholesterol diet-induced non-alcoholic steatohepatitis rats: exemplified by simvastatin. *British Journal of Pharmacology*, 178 (3), 582–599. doi: <https://doi.org/10.1111/bph.15298>

DOI: 10.15587/2519-4852.2023.295491

INTENSITY OF ENDOPLASMIC RETICULUM STRESS, AUTOPHAGY, AND APOPTOSIS IN THE CEREBRAL CORTEX OF RATS WITH CHRONIC ETHANOL CONSUMPTION UNDER THE INFLUENCE OF THE COMPLEX COMPOUND OF GERMANIUM WITH NICOTINIC ACID

p. 70–78

Iryna Nizhenkovska, Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Medicinal Chemistry and Toxicology, Bogomolets National Medical University, Tarasa Shevchenka str, 13, Kyiv, Ukraine, 01601

molets National Medical University, Tarasa Shevchenka str, 13, Kyiv, Ukraine, 01601

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5065-3147>

Olena Kuznetsova, PhD, Associate Professor, Department of Medicinal Chemistry and Toxicology, Bogomolets National Medical University, Tarasa Shevchenka str, 13, Kyiv, Ukraine, 01601

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5229-0287>

Violetta Narokha, PhD, Associate Professor, Department of Medicinal Chemistry and Toxicology, Bogomolets National Medical University, Tarasa Shevchenka str, 13, Kyiv, Ukraine, 01601

E-mail: v.narokha@nmu.ua

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7676-0223>

The aim of the research – to determine the level of BAX, caspase-3, GRP78, IRE1 and Beclin-1 in the cerebral cortex of rats with chronic ethanol consumption and under conditions of exposure to the germanium complex with nicotinic acid (MIGU-1).

Materials and methods. Female rats had free access to 20 % C₂H₅OH as the only source of fluid for 110 days. Starting from the 90th day, the animals were injected with MIGU-1 (10 mg/kg/day, IP). The expression level of BAX, caspase-3, GRP78, IRE1 and Beclin-1 in the tissue was determined by Western blot analysis.

Results. In rats with chronic ethanol consumption, the level of BAX-dimer increased by 2.06 times ($p < 0.001$). The introduction of MIGU-1 caused a decrease in the level of BAX-dimer by 1.42 times ($p < 0.05$). In rats with chronic ethanol consumption, the level of caspase-3 increased by 2.12 times ($p < 0.05$), cleaved caspase-3 increased by 6.37 times ($p < 0.05$). When MIGU-1 was administered, the level of caspase-3 decreased by 1.73 times ($p < 0.05$). Under the conditions of MIGU-1 administration, protein bands of cleaved caspase-3 were reduced to an undetectable level. In rats with chronic ethanol consumption, the level of GRP78 increased by 1.72 times ($p < 0.05$). After administration of MIGU-1, no changes in the level of GRP78 were recorded. Long-term ethanol consumption increased the levels of IRE1 by 1.74 times ($p < 0.05$) and p-IRE1 by 2.7 times ($p < 0.001$). In the presence of MIGU-1, the levels of IRE1 and p-IRE1 did not change. Under the conditions of chronic ethanol consumption, an increase in the levels of Beclin-1 by 2.33 times ($p < 0.001$) and p-Beclin-1 by 4.69 times ($p < 0.001$) was observed. Administration of MIGU-1 did not affect the level of Beclin-1, while the level of p-Beclin-1 decreased by 3.09 times ($p < 0.001$).

Conclusions. Long-term ethanol consumption triggers metabolic changes in the cerebral cortex, resulting in ER stress, UPR activation, autophagy, and apoptosis. Administration of MIGU-1 alleviates ER stress by selectively inhibiting specific branches of apoptosis through effects on Beclin-1 levels, suggesting an effect of MIGU-1 on neuronal survival under chronic ethanol consumption.

Keywords: apoptosis, autophagy, chronic alcohol consumption, coordination compound of germanium

References

1. Nutt, D., Hayes, A., Fonville, L., Zafar, R., Palmer, E. O. C., Paterson, L., Lingford-Hughes, A. (2021). Alco-

- hol and the Brain. *Nutrients*, 13 (11), 3938. doi: <https://doi.org/10.3390/nu13113938>
2. Galandra, C., Basso, G., Cappa, S., Canessa, N. (2017). The alcoholic brain: neural bases of impaired reward-based decision-making in alcohol use disorders. *Neurological Sciences*, 39 (3), 423–435. doi: <https://doi.org/10.1007/s10072-017-3205-1>
 3. Waddell, J., McKenna, C. M., Tibor, K. (2023). Brain ethanol metabolism and mitochondria. *Current Topics in Biochemical Research*, 23, 1–13
 4. Cannady, R., Rinker, J. A., Nimitvilai, S., Woodward, J. J., Mulholland, P. J. (2018). Chronic Alcohol, Intrinsic Excitability, and Potassium Channels: Neuroadaptations and Drinking Behavior. *Handbook of Experimental Pharmacology*, 311–343. doi: https://doi.org/10.1007/164_2017_90
 5. Hoyt, L. R., Randall, M. J., Ather, J. L., DePuccio, D. P., Landry, C. C., Qian, X. et al. (2017). Mitochondrial ROS induced by chronic ethanol exposure promote hyper-activation of the NLRP3 inflammasome. *Redox Biology*, 12, 883–896. doi: <https://doi.org/10.1016/j.redox.2017.04.020>
 6. Xu, H., Liu, D., Chen, J., Li, H., Xu, M., Wen, W. et al. (2019). Effects of Chronic Voluntary Alcohol Drinking on Thiamine Concentrations, Endoplasmic Reticulum Stress, and Oxidative Stress in the Brain of Crossed High Alcohol Preferring Mice. *Neurotoxicity Research*, 36 (4), 777–787. doi: <https://doi.org/10.1007/s12640-019-00032-y>
 7. Senft, D., Ronai, Z. A. (2015). UPR, autophagy, and mitochondria crosstalk underlies the ER stress response. *Trends in Biochemical Sciences*, 40 (3), 141–148. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2015.01.002>
 8. Hetz, C., Zhang, K., Kaufman, R. J. (2020). Mechanisms, regulation and functions of the unfolded protein response. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 21 (8), 421–438. doi: <https://doi.org/10.1038/s41580-020-0250-z>
 9. Shemonaieva, F. K., Kresiun, Y. V., Seifullina, I. Y. (2019). Comparative parameters of pharmacokinetics scheme distribution of coordination germanium compounds. *Odeskyi medychnyi zhurnal*, 4/5 (174/175), 10–14.
 10. Bukhtiarova, T. A., Bobkova, L. S., Lukianchuk, V. D., Seifullina, I. Y., Martynko, O. E. (2019). Pharmacokinetic analysis of the distribution of a potential cerebroprotector «Cerebrogerm» from the central chamber to the peripheral on the model of craniocerebral trauma in rats. *Farmakolohiia ta likarska toksykolohiia*, 13 (3), 175–186.
 11. Nizhenkovska, I. V., Narokha, V. P., Kuznetsova, O. V., Briuzghina, T. S., Seifullina, I. Y., Martynko, O. E., Chebanenko, O. A. (2015). Effects of nicotinic acid and complex of germanium with nicotinic acid (MIGU-1) on lipid fatty acid composition of cardiomyocytes and hepatocytes in rats with experimental chronic heart failure. *Farmakolohiia ta likarska toksykolohiia*, 1, 68–75.
 12. Narokha, V. P. (2016). The effect of the germanium complex with nicotinic acid on oxidative modification of cardiac and hepatic proteins in the experimental chronic intoxication with doxorubicin in rats. *Klinicna Farmacia*, 20 (4), 35–38. doi: <https://doi.org/10.24959/cphj.16.1381>
 13. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes: EUR-Lex (2010). EU. Available at: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TX-?uri=CELEX%3A02010L0063-20190626>
 14. Cunningham, C. L., Pina, M. M. (2015). Alcohol Preference Tests. *Stolerman Price. Encyclopedia of Psychopharmacology*. Berlin, Heidelberg: Springer, 79–83. doi: https://doi.org/10.1007/978-3-642-36172-2_32
 15. Narokha, V. (2016). The effect of different doses of coordination compounds of germanium with nicotinic acid on lipid peroxidation and comparative influence of coordination compounds of germanium with different bioligands on fatty acid spectrum of lipids of cardiomyocytes in. *Ukrainian Scientific Medical Youth Journal*, 2 (95), 86–91.
 16. Pillai-Kastoori, L., Schutz-Geschwender, A. R., Harford, J. A. (2020). A systematic approach to quantitative Western blot analysis. *Analytical Biochemistry*, 593, 113608. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ab.2020.113608>
 17. Laemmli, U. K. (1970). Cleavage of Structural Proteins during the Assembly of the Head of Bacteriophage T4. *Nature*, 227 (5259), 680–685. doi: <https://doi.org/10.1038/227680a0>
 18. Obeng, E. (2021). Apoptosis (programmed cell death) and its signals – A review. *Brazilian Journal of Biology*, 81 (4), 1133–1143. doi: <https://doi.org/10.1590/1519-6984.228437>
 19. Ibrahim, I. M., Abdelmalek, D. H., Elfiky, A. A. (2019). GRP78: A cell's response to stress. *Life Sciences*, 226, 156–163. doi: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.04.022>
 20. Lee, K.-W., Hong, H.-R., Lim, J.-S., Ko, K.-P., Lee, M.-G., Chi, S.-G. (2022). XAF1 drives apoptotic switch of endoplasmic reticulum stress response through destabilization of GRP78 and CHIP. *Cell Death & Disease*, 13 (7). doi: <https://doi.org/10.1038/s41419-022-05112-0>
 21. Adams, C. J., Kopp, M. C., Larburu, N., Nowak, P. R., Ali, M. M. U. (2019). Structure and Molecular Mechanism of ER Stress Signaling by the Unfolded Protein Response Signal Activator IRE1. *Frontiers in Molecular Biosciences*, 6. doi: <https://doi.org/10.3389/fmolb.2019.00011>
 22. Siwecka, N., Rozpędek-Kamińska, W., Wawrzynkiewicz, A., Pytel, D., Diehl, J. A., Majsterek, I. (2021). The Structure, Activation and Signaling of IRE1 and Its Role in Determining Cell Fate. *Biomedicines*, 9 (2), 156. doi: <https://doi.org/10.3390/biomedicines9020156>
 23. Read, A., Schröder, M. (2021). The Unfolded Protein Response: An Overview. *Biology*, 10 (5), 384. doi: <https://doi.org/10.3390/biology10050384>
 24. Fleming, A., Bourdenx, M., Fujimaki, M., Karabiyik, C., Krause, G. J., Lopez, A. et al. (2022). The different autophagy degradation pathways and neurodegeneration. *Neuron*, 110 (6), 935–966. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2022.01.017>
 25. Li, C., Li, J., Xu, G., Sun, H. (2020). Influence of Chronic Ethanol Consumption on Apoptosis and Autophagy Following Transient Focal Cerebral Ischemia in Male Mice. *Scientific Reports*, 10 (1). doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-63213-2>
 26. Nizhenkovska, I., Kuznetsova, O., Narokha, V. (2023). Scientific practice: modern and classical research methods. Effect of coordination compound of germanium with nicotinic acid on the expression of markers of nervous tissue damage in rats under conditions of chronic ethanol consumption. *Boston: Collection of scientific papers «ΛΟΓΟΣ»*, 366–368.

27. Kwon, H. S., Koh, S.-H. (2020). Neuroinflammation in neurodegenerative disorders: the roles of microglia and astrocytes. *Translational Neurodegeneration*, 9 (1). doi: <https://doi.org/10.1186/s40035-020-00221-2>

28. Narokha, V., Nizhenkovskaya, I., Kuznetsova, O. (2014). Antioxidant effect of nicotinic acid on experimental doxorubicin-induced chronic heart failure. *Current Topics in Pharmacology*, 18 (1-2), 105–111.

29. Nizhenkovskaya, I., Narokha, V., Kuznetsova, O. (2018). Effects of nicotinic acid on protein oxidative modifications in experimental chronic heart failure. *Farmacia*, 66 (6), 959–962. doi: <https://doi.org/10.31925/farmacia.2018.6.5>

30. Nizhenkovskaya, I., Narokha, V. (2016). Influence of coordination compound of germanium and nicotinic acid on the energy homeostasis of the heart and liver of rats in conditions of chronic intoxication with doxorubicin. *Recipe*, 19 (2), 174–181.

31. Narokha, V., Nizhenkovska, I., Kuznetsova, O. (2021). Potential of germanium-based compounds in coronavirus infection. *Acta Pharmaceutica*, 72 (2), 245–258. doi: <https://doi.org/10.2478/acph-2022-0016>

32. Hetz, C., Saxena, S. (2017). ER stress and the unfolded protein response in neurodegeneration. *Nature Reviews Neurology*, 13 (8), 477–491. doi: <https://doi.org/10.1038/nrneuro.2017.99>

33. Ghemrawi, R., Khair, M. (2020). Endoplasmic Reticulum Stress and Unfolded Protein Response in Neurodegenerative Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 21 (17), 6127. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms21176127>

34. Chung, Y., Lee, J., Jung, S., Lee, Y., Cho, J. W., Oh, Y. J. (2018). Dysregulated autophagy contributes to caspase-dependent neuronal apoptosis. *Cell Death & Disease*, 9 (12). doi: <https://doi.org/10.1038/s41419-018-1229-y>

35. Merighi, A., Lossi, L. (2022). Endoplasmic Reticulum Stress Signaling and Neuronal Cell Death. *International Journal of Molecular Sciences*, 23 (23), 15186. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms232315186>

36. Ploumi, C., Papandreou, M.-E., Tavernarakis, N. (2022). The complex interplay between autophagy and cell death pathways. *Biochemical Journal*, 479 (1), 75–90. doi: <https://doi.org/10.1042/bcj20210450>

37. Sorice, M. (2022). Crosstalk of Autophagy and Apoptosis. *Cells*, 11 (9), 1479. doi: <https://doi.org/10.3390/cells11091479>

38. Kaur, S., Changotra, H. (2020). The beclin 1 interactome: Modification and roles in the pathology of autophagy-related disorders. *Biochimie*, 175, 34–49. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2020.04.025>

DOI: 10.15587/2519-4852.2023.295494

DEVELOPMENT OF THE CREAM COMPOSITION WITH GEORGIAN THERMAL WATER AND HERB EXTRACTS

p. 79–86

Nino Abuladze*, Doctor of Pharmacy, Professor, Department of Stomatology and Pharmacy, Akaki Tsereteli State University, Tamar Mepe str., 59, Kutaisi, Georgia, 4600

E-mail: nino.abuladze5@atsu.edu.ge

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2189-7470>

Ketevani Gabunia, Doctor of Pharmacy, Associate Professor, Department of Stomatology and Pharmacy, Akaki Tsereteli State University, Tamar Mepe str., 59, Kutaisi, Georgia, 4600

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5857-6593>

Irma Kikvidze, PhD Student, Faculty of Medicine, Akaki Tsereteli State University, Tamar Mepe str., 59, Kutaisi, Georgia, 4600

Nodar Sulashvili, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor, Faculty of Medicine, Sul Khan-Saba Orbeliani University, Kalistrate Qutateladze str., 3, Tbilisi, Georgia, 0186

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9005-8577>

Thermal mineral waters contain a certain amount of mineral substances. They are widely used around the world to develop pharmaceuticals and cosmetics. Georgia is rich in thermal mineral water and plant resources, but Georgian mineral waters and medicinal plant raw materials have not been used together in any of the dermato-cosmetic products produced in Georgia.

The aim of this work is to develop the cream composition with mineral waters from Georgian hot springs and herb extracts.

Material and methods. The objects of the study were Georgian thermal waters and herb extracts. Thermal waters of various degrees of mineralization were used: Sulori (mineralization – 182.6 mg/L), Tskaltubo (mineralization – 0,8 g/L) and Borjomi (mineralization – 5–7 g/L). For the study, the main methods for developing dosage forms, experimental and technological studies, physical, physico-chemical, biopharmaceutical and other methods were used.

Research results. Based on preliminary tests, preference was given to highly mineralized water “Borjomi” and its dilutions. This allowed us to develop a general strategy for creating a formula for creams containing thermal mineral water and herb extracts. The experiments were conducted with different dilutions of Borjomi. A model system suitable for mineral waters of any degree of mineralization was developed. Preliminary tests determined the ratio of the main components, with the use of which ten versions of cream were developed, and their physicochemical properties, sterility and toxicological safety were studied.

Conclusions. The critical analysis of thermal waters of Georgia was carried out and the more mineralized thermal water of Borjomi was used in the model systems. A methodological approach to the development of this type of medical and cosmetic creams for the use of selected thermal waters and plant raw materials was substantiated. The cream formulation was developed using Georgian thermal water and plant extracts. The conditions of their stability and safety were studied

Keywords: Georgian hot springs, cream base, dermato-cosmetic cream, Borjomi, Sulori, herb extracts

References

1. Kapanadze, N., Melikidze, G. I., Janelidze, P. (2010). Estimation of Zugdidi and Tbilisi thermal water deposits. Research workshop on Exploration and Exploitation of Groundwater and Thermal Water Systems in Georgia, 5–12. Available at: https://www.researchgate.net/publication/273304197_Re

search_workshop_on_Exploration_and_Exploitation_of_Groundwater_and_Thermal_Water_Systems_in_Georgia_estimation_of_Zugdidi_and_Tbilisi_thermal_water_deposits

2. Law of Georgia on water (1997). Parliament of Georgia No. 936. 25.11.1997. Available at: <https://matsne.gov.ge/en/document/view/33448?publication=19>

3. Figueiredo, A. C., Rodrigues, M., Mourelle, M. L., Araujo, A. R. T. S. (2023). Thermal Spring Waters as an Active Ingredient in Cosmetic Formulations. *Cosmetics*, 10 (1), 27. <https://doi.org/10.3390/cosmetics10010027>

4. RTS Araujo, A. (2017). Thermal Cosmetics as Therapeutic Adjuvant for Dermatological Disorders. *Global Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*, 3 (5), 118–120. <https://doi.org/10.19080/gjpps.2017.03.555622>

5. Cacciapuoti, S., Luciano, M., Megna, M., Annunziata, M., Napolitano, M., Patruno, C. et al. (2020). The Role of Thermal Water in Chronic Skin Diseases Management: A Review of the Literature. *Journal of Clinical Medicine*, 9 (9), 3047. <https://doi.org/10.3390/jcm9093047>

6. Guerrero, D., Garrigue, E. (2017). Eau thermale d'Avène et dermatite atopique: Avène's thermal water and atopic dermatitis. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*, 144, S27–S34. [https://doi.org/10.1016/s0151-9638\(17\)31040-2](https://doi.org/10.1016/s0151-9638(17)31040-2)

7. Evseeva, S. B., Sysuev, B. B. (2016). The raw mineral salts use in cosmetics formulations: assortment, mineral raw materials characteristics and cosmetics formulation technology. *Pharmacy & Pharmacology*, 4 (2 (15)), 4–25. [https://doi.org/10.19163/2307-9266-2016-4-2\(15\)-4-25](https://doi.org/10.19163/2307-9266-2016-4-2(15)-4-25)

8. Saakashvili N., Tarkhan-mouravi I., Tabidze I., Kutateladze N. (2011) Georgian balneology and balneotherapy. Tbilisi: Sakartvelos matsne, 159. Available at: https://dspace.nplg.gov.ge/bitstream/1234/9679/1/Sakurorto_Terapia.pdf

9. Bejanidze, I., Petrov, O., Kharebava, T., Pohrebnyk, V., Davitadze, N., Didmanidze, N. (2020). Study of the Healing Properties of Natural Sources of Georgia and Modeling of Their Purification Processes. *Applied Sciences*, 10 (18), 6529. <https://doi.org/10.3390/app10186529>

10. Gvakharia, V., Jgamadze, A., Gabechava, J., Adamia, T., Chkhaidze, D., Jebashvili, T. et al. (2018). Uraveli mineral spring and its exploration for industrial development. *Annals of Agrarian Science*, 16 (1), 27–31. <https://doi.org/10.1016/j.aasci.2017.12.004>

11. Strus, O., Polovko, N., Plaskonis, Y. (2018). The investigation of the development of a cream composition with the sapropel extract. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 11 (7), 147–150. <https://doi.org/10.22159/ajpcr.2018.v11i7.23575>

12. Ribeiro, A., Estanqueiro, M., Oliveira, M., Sousa Lobo, J. (2015). Main Benefits and Applicability of Plant Extracts in Skin Care Products. *Cosmetics*, 2 (2), 48–65. <https://doi.org/10.3390/cosmetics2020048>

13. GOST 33506-2015 Perfume and cosmetic products. Methods for determination and assessment of toxicological safety indicators (2011). Available at: <https://files.stroyinf.ru/Index2/1/4293753/4293753476.htm>

14. Mineralnye vody v Gruzii. Available at: <https://delicatours.ge/gruzinskaya-mineralnaya-voda>

15. Mineral water Tskaltubo. Available at: <https://tskaltuboresort.ge/eng/static/124>

16. On approval of the list of water bodies belonging to the medical category and hygienic requirements for the quality of mineral water (2022). Order of the Minister of Labour, Health and Social Protection of Georgia. 310/5 (2002). 05.11.2002. Available at: <https://www.matsne.gov.ge/ka/document/view/54664?publication=0>

17. Kikvidze, I. R., Bashura, A. G., Abuladze, N. B., Javakhia, M. S., Sulashvil, N. V., Gabunia, K. U. (2022). Studying the possibility of obtaining cosmetic creams containing thermal mineral water of Borjomi. *European Science Review*, 1–2, 15–20. <https://doi.org/10.29013/esr-22-1.2-15-20>

18. Fatima, S., Zaman, R., Haider, N., Shamsi, S., Alam, A. (2017). Design and development of Unani anti-inflammatory cream. *Journal of Ayurveda and Integrative Medicine*, 8 (3), 140–144. <https://doi.org/10.1016/j.jaim.2017.03.002>

19. Younes, M., Aquilina, G., Engel, K., Fowler, P., Frutos Fernandez, M. J., Fürst, P. et al. (2021). Safety evaluation of cross-linked polyacrylic acid polymers (carbomer) as a new food additive. *EFSA Journal*, 19 (8). <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2021.6693>

20. Dao, H., Lakhani, P., Police, A., Kallakunta, V., Ajjarapu, S. S., Wu, K.-W. et al. (2017). Microbial Stability of Pharmaceutical and Cosmetic Products. *AAPS PharmSciTech*, 19 (1), 60–78. <https://doi.org/10.1208/s12249-017-0875-1>

21. Jgamadze, A., Gabechava, J., Gvakharia, V., Sozashvili, D., Lebanidze, B., Jebashvili, T., Maglakelidze, A. (2018). Assessment of exploitation reserves of Nabeghlavi Mineral Water deposit. *Annals of Agrarian Science*, 16 (3), 352–356. <https://doi.org/10.1016/j.aasci.2018.07.003>

DOI: 10.15587/2519-4852.2023.295506

STUDY ON CONTENT OF FLAVONOIDS AND ANTIOXIDANT ACTIVITY OF THE RAW MATERIALS OF *PARTHENOCISSUS QUINQUEFOLIA* (L.) PLANCH.

p. 87–95

Olena Konovalova, Doctor of Pharmaceutical Science, Professor, Department of Pharmaceutical and Biological Chemistry, Pharmacognosy, Private Higher Educational Establishment “Kyiv Medical University”, Boryspilska str., 2, Kyiv, Ukraine, 02099

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6025-5230>

Yashchuk Bohdana, Assistant, Department of Pharmaceutical and Biological Chemistry, Pharmacognosy, Private Higher Educational Establishment “Kyiv Medical University”, Boryspilska str., 2, Kyiv, Ukraine, 02099

E-mail: b.yashchuk@kmu.edu.ua

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-6394-5326>

Iryna Hurtovenko, PhD, Associate Professor, Department of Pharmaceutical and Biological Chemistry, Pharmacognosy, Private Higher Educational Establishment “Kyiv Medical University”, Boryspilska str., 2, Kyiv, Ukraine, 02099

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2442-3406>

Olha Shcherbakova, PhD, Senior Researcher, Department of Botany, National Science and Natural History Museum of Na-

tional Academy of Sciences of Ukraine, Bohdana Khmelnytskoho str., 15, Kyiv, Ukraine, 01601, PhD, Associate Professor, Department of Pharmaceutical and Biological Chemistry, Pharmacognosy, Private Higher Educational Establishment “Kyiv Medical University”, Boryspilska str., 2, Kyiv, Ukraine, 02099

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6601-6476>

Mariia Kalista, PhD, Researcher, Department of Botany, National Science and Natural History Museum of National Academy of Sciences of Ukraine, Bohdana Khmelnytskoho str., 15, Kyiv, Ukraine, 01601, PhD, Associate Professor, Department of Pharmaceutical and Biological Chemistry, Pharmacognosy, Private Higher Educational Establishment “Kyiv Medical University”, Boryspilska str., 2, Kyiv, Ukraine, 02099

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2335-5184>

Natalia Sydora, Doctor of Pharmaceutical Science, Associate Professor, Professor, Department of Pharmaceutical and Biological Chemistry, Pharmacognosy, Private Higher Educational Establishment “Kyiv Medical University”, Boryspilska str., 2, Kyiv, Ukraine, 02099

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

The aim of this work was to determine the component composition and quantitative content of flavonoids, including catechins, in the leaves, shoots and fruits of Virginia creeper (*Parthenocissus quinquefolia* (L.) Planch.) for further standardization of raw materials and establishing antioxidant activity of their water-ethanol extracts.

Materials and methods. The leaves, shoots of *Parthenocissus quinquefolia* were collected during the phase of mass flowering in July 2020 and fruits were collected during full ripeness (September–October 2020) in Lisnyky village of Obukhiv district of Kyiv Oblast (Ukraine). Determination of the component composition and quantitative content of flavonoids, including catechins, was carried out by the method of high-performance liquid chromatography (HPLC) on an Agilent Technologies 1200 liquid chromatograph. Identification and quantitative analysis were carried out using standard solutions of flavonoids (rutin, quercetin-3- β -glycoside, naringin, neohesperidin, quercetin, naringenin, kaempferol, luteolin, apigenin) and catechins (pyrocatechin, catechin, epicatechin, epicatechin gallate and halocatechin). Antioxidant activity was determined by the spectrophotometric method at 347 nm by the ability to inhibit the autooxidation of adrenaline *in vitro*.

Results. As a result of the study, 9 phenolic compounds were identified: rutin, quercetin, quercetin-3- β -glycoside, naringin, epicatechin, catechin, gallic acid, epicatechin gallate. It was determined that rutin, quercetin, epicatechin, and catechin predominate in the leaves, shoots, and fruits of Virginia creeper. It was established that the extracts of leaves with shoots and fruits of Virginia creeper show a pronounced antioxidant activity due to their ability to inhibit autooxidation of adrenaline *in vitro*.

Conclusions. The high content of rutin, quercetin, epicatechin and catechin in the leaves, shoots and fruits of Virginia creeper has scientific interest, due to discovered compounds have a valuable pharmacological effect.

The obtained results can be used for the standardization of raw materials of Virginia creeper, and differences in the quantitative

content of halocatechin in different types of raw materials, as well as the presence of naringin in leaves and shoots and luteolin in the fruits of Virginia creeper as diagnostic features of this species raw material.

The results of the study of antioxidant activity confirm the prospects of using this raw material for the creation of new drugs with antioxidant activity

Keywords: *Parthenocissus quinquefolia*, leaves, shoots, fruits, polyphenol compounds, flavonoids, catechins, rutin, HPLC, antioxidant activity

References

1. Yu, J., Niu, Y., You, Y., Cox, C. J., Barrett, R. L., Trias-Blasi, A. et al. (2022). Integrated phylogenomic analyses unveil reticulate evolution in *Parthenocissus* (Vitaceae), highlighting speciation dynamics in the Himalayan–Hengduan Mountains. *New Phytologist*, 238 (2), 888–903. doi: <https://doi.org/10.1111/nph.18580>
2. Lu, L., Wen, J., Chen, Z. (2011). A combined morphological and molecular phylogenetic analysis of *Parthenocissus* (Vitaceae) and taxonomic implications. *Botanical Journal of the Linnean Society*, 168 (1), 43–63. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1095-8339.2011.01186.x>
3. Wen, J., Lu, L., Nie, Z., Liu, X., Zhang, N., Ickert-Bond, S., Gerrath, J. et al. (2018). A new phylogenetic tribal classification of the grape family (Vitaceae). *Journal of Systematics and Evolution*, 56 (4), 262–272. doi: <https://doi.org/10.1111/jse.12427>
4. Chen, Z. D., Ren, H., Wen, J.; Wu, Z. Y., Raven, P. H., Hong, D. Y. (Eds.) (2007). *Parthenocissus* Planchon. *Flora of China*. Vol. 12. Beijing – St. Louis: Science Press, Missouri Botanical Garden Press, 173–177.
5. Mosyakin, S. L., Fedoronchuk M. F. (1999). Vascular plants of Ukraine. A nomenclatural checklist. Kyiv, 346.
6. Ismail, N. R., Kadhim, E. J. (2021). Phytochemical Screening and Isolation of New Compounds. *International Journal of Drug Delivery Technology*, 11 (3), 1033–1039.
7. Kovalenko, O. A., Kalista, M. S. (2019). Germination biology of *Parthenocissus quinquefolia* (L.) Planch. (Vitaceae). *Thaiszia – journal of botany*, 29 (2), 179–190. doi: <https://doi.org/10.33542/tjb2019-2-04>
8. Pringle, J. S. (2010). Nomenclature of the thicket creeper. *Parthenocissus inserta* (Vitaceae). *The Michigan Botanist*, 49 (3), 73–78.
9. Faisal, S., Perveen, A., Khan, Z.-U-D., Sardar, A. A., Shaheen, Sh., Manzoor, A. (2018). Phytochemical screening and antioxidant potential of *Parthenocissus quinquefolia* (L.) Planch extracts of bark and stem. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*, 31 (5), 1813–1816.
10. Liang, X., Gao, Y., Fei, W., Zou, Y., He, M., Yin, L. et al. (2018). Chemical characterization and antioxidant activities of polysaccharides isolated from the stems of *Parthenocissus tricuspidata*. *International Journal of Biological Macromolecules*, 119, 70–78. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.07.131>
11. Kim, H. J., Saleem, M., Seo, S. H., Jin, C., Lee, Y. S. (2005). Two New Antioxidant Stilbene Dimers, Parthenostilbenins A and B from *Parthenocissus tricuspidata*. *Planta Medica*, 71 (10), 973–976. doi: <https://doi.org/10.1055/s-2005-871229>

12. Kwack, M. H., Ha, D.-L., Lee, W. J. (2022). Preventative effects of antioxidants on changes in sebocytes, outer root sheath cells, and Cutibacterium acnes-pretreated mice by particulate matter: No significant difference among antioxidants. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*, 36. doi: <https://doi.org/10.1177/03946320221112433>
13. Kumar, S., Kunaparaju, N., Zito, S. W., Barletta, M. A. (2011). Effect of *Wrightia tinctoria* and *Parthenocissus quinquefolia* on blood glucose and Insulin levels in the Zucker Diabetic Rat Model. *Journal of Complementary and Integrative Medicine*, 8 (1), 1–12. doi: <https://doi.org/10.2202/1553-3840.1538>
14. Jang, M., Cai, L., Udeani, G. O., Slowing, K. V., Thomas, C. F., Beecher, C. W. W. et al. (1997). Cancer Chemopreventive Activity of Resveratrol, a Natural Product Derived from Grapes. *Science*, 275 (5297), 218–220. doi: <https://doi.org/10.1126/science.275.5297.218>
15. Lamikanra, O., Grimm, C. C., Rodin, J. B., Inyang, I. D. (1996). Hydroxylated Stilbenes in Selected American Wines. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 44 (4), 1111–1115. doi: <https://doi.org/10.1021/jf950274j>
16. Lee, S. H., Liu, Q., Hwang, B. Y., Lee, M. K. (2013). Inhibitory Effects of Stilbene Derivatives from *Parthenocissus Tricuspidata* on Adipocyte Differentiation and Pancreatic Lipase. *Natural Product Communications*, 8 (10), 1439–1441. doi: <https://doi.org/10.1177/1934578x1300801026>
17. Tanaka, T., Ohyama, M., Morimoto, K., Asai, F., Iinuma, M. (1998). A resveratrol dimer from *Parthenocissus tricuspidata*. *Phytochemistry*, 48 (7), 1241–1243. doi: [https://doi.org/10.1016/s0031-9422\(97\)00898-4](https://doi.org/10.1016/s0031-9422(97)00898-4)
18. He, S., Lu, Y., Wu, B., Pan, Y. (2007). Isolation and purification of antioxidative isomeric polyphenols from the roots of *Parthenocissus laetevirens* by counter-current chromatography. *Journal of Chromatography A*, 1151 (1-2), 175–179. doi: <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2007.02.102>
19. Jeon, J.-S., Kim, C. Y. (2013). Preparative separation and purification of flavonoids and stilbenoids from *Parthenocissus tricuspidata* stems by dual-mode centrifugal partition chromatography. *Separation and Purification Technology*, 105, 1–7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.seppur.2012.11.010>
20. Hwang, H. K., Sung, H. K., Wang, W. K., Kim, I. H. (1995). Flavonol glycosides from *Parthenocissus tricuspidata*. *Yakhak Hoechi*, 39 (3), 289–296.
21. Saleem, M., Kim, H. J., Jin, C., Lee, Y. S. (2004). Antioxidant caffeic acid derivatives from leaves of *parthenocissus tricuspidata*. *Archives of Pharmacal Research*, 27 (3), 300–304. doi: <https://doi.org/10.1007/bf02980064>
22. Kuznietsova, V. Yu., Kyslychenko, V. S., Adamenko, K. V. (2007). Analysis of lipophilic fractions of wild grape leaves. *Pharmaceutical Review*, 2, 82–85.
23. Nguyen, P.-H., Zhao, B. T., Lee, J. H., Kim, Y. H., Min, B. S., Woo, M. H. (2014). Antithrombotic Phenolics from the Stems of *Parthenocissus tricuspidata* Possess Anti-inflammatory Effect. *Bulletin of the Korean Chemical Society*, 35 (6), 1763–1768. doi: <https://doi.org/10.5012/bkcs.2014.35.6.1763>
24. Konovalova, O. Yu., Yashchuk, B. O., Hurtovenko, I. O. (2021). Vyznachennia vmistu vilnykh mono- ta dysakharydiv u syrovyni divochoho vynohradu piatylystochkovoho. Ideas and innovations in natural sciences. Lublin, 154–156. doi: <https://doi.org/10.30525/978-9934-26-047-6-41>
25. Yang, J., Wang A., Ji, T., Su, Y. (2010). Chemical constituents from *Parthenocissus quinquefolia*. *China Journal of Chinese Materia Medica*, 35 (12), 1573–1576. doi: <https://doi.org/10.4268/cjcm20101215>
26. Khan, Z. U. D., Faisal, S., Perveen, A., Sardar, A. A., Siddiqui, S. Z. (2018). Phytochemical properties and antioxidant activities of leaves and fruits extracts of *Parthenocissus quinquefolia* (L.) Planch. *Bangladesh Journal of Botany*, 47 (1), 33–38.
27. Gai, C.Y., Liu, H.M., Li, J., Li, J. (2010). Extraction and Content Determination of Total Flavonoid in *Parthenocissus quinquefolia*. *Special Wild Economic Animal and Plant Research*, 2, 20.
28. Shi, J., Han, X., Zhang, Y., Sun, T., Diao, H., Cao, X. (2010). Extraction techniques and identification of flavonoids in *parthenocissus* seeds. *China Med. Her.* 18, 33.
29. Zhao, X., Zhang, Y., Long, T., Wang, S., Yang, J. (2022). Regulation Mechanism of Plant Pigments Biosynthesis: Anthocyanins, Carotenoids, and Betalains. *Metabolites*, 12 (9), 871. doi: <https://doi.org/10.3390/metabo12090871>
30. Ben Ticha, M., Meksi, N., Attia, H. E., Haddar, W., Guesmi, A., Ben Jannet, H., Mhenni, M. F. (2017). Ultrasonic extraction of *Parthenocissus quinquefolia* colorants: Extract identification by HPLC-MS analysis and cleaner application on the phytodyeing of natural fibres. *Dyes and Pigments*, 141, 103–111. doi: <https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2017.02.002>
31. Mathew, S., Abraham, T. E., Zakaria, Z. A. (2015). Reactivity of phenolic compounds towards free radicals under in vitro conditions. *Journal of Food Science and Technology*, 52 (9), 5790–5798. doi: <https://doi.org/10.1007/s13197-014-1704-0>
32. Mohamed, A. A., Salah, M. M., El-Dein, M. M. Z., EL-Hefny, M., Ali, H. M., Farraj, D. A. A. et al. (2021). Ecofriendly Bioagents, *Parthenocissus quinquefolia*, and *Plectranthus neochilus* Extracts to Control the Early Blight Pathogen (*Alternaria solani*) in Tomato. *Agronomy*, 11 (5), 911. doi: <https://doi.org/10.3390/agronomy11050911>
33. Batiha, G. E.-S., Beshbishy, A. M., Ikram, M., Mulla, Z. S., El-Hack, M. E. A., Taha, A. E. et al. (2020). The Pharmacological Activity, Biochemical Properties, and Pharmacokinetics of the Major Natural Polyphenolic Flavonoid: Quercetin. *Foods*, 9 (3), 374. doi: <https://doi.org/10.3390/foods9030374>
34. Ullah, A., Munir, S., Badshah, S. L., Khan, N., Ghani, L., Poulson, B. G. et al. (2020). Important Flavonoids and Their Role as a Therapeutic Agent. *Molecules*, 25 (22), 5243. doi: <https://doi.org/10.3390/molecules25225243>
35. Budniak, L., Vasenda, M., Marchyshyn, S., Kurylo, K. (2020). Determination of the optimum extraction regime of reducing compounds and flavonoids of *Primula denticulata* Smith leaves by a dispersion analysis. *Pharmacia*, 67 (4), 373–378. doi: <https://doi.org/10.3897/pharmacia.67.e54170>
36. Pyrzynska, K., Sentkowska, A. (2019). Chromatographic analysis of polyphenols. *Polyphenols in plants*. Academic Press, 353–364. doi: <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-813768-0.00021-9>

37. Tao, W., Zhou, Z., Zhao, B., Wei, T. (2016). Simultaneous determination of eight catechins and four theaflavins in green, black and oolong tea using new HPLC–MS–MS method. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 131, 140–145. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2016.08.020>
38. Hurtovenko, I. O. (2020). Porivnialne farmakohnostychno doslidzhennia deiakykh vydiv rodu ahastakhe (*Agastache J. Clayton ex Gronov.*). Kyiv: ZDMU, 267.
39. Enogieru, A. B., Haylett, W., Hiss, D. C., Barden, S., Ekpo, O. E. (2018). Rutin as a Potent Antioxidant: Implications for Neurodegenerative Disorders. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2018, 1–17. doi: <https://doi.org/10.1155/2018/6241017>
40. Oyagbemi, A. A., Bolaji-Alabi, F. B., Ajibade, T. O., Adejumobi, O. A., Ajani, O. S., Jarikre, T. A. et al. (2020). Novel antihypertensive action of rutin is mediated via inhibition of angiotensin converting enzyme/mineralocorticoid receptor/angiotensin 2 type 1 receptor (ATR1) signaling pathways in uninephrectomized hypertensive rats. *Journal of Food Biochemistry*, 44 (12). doi: <https://doi.org/10.1111/jfbc.13534>
41. Zupanets, I. A., Holubovska, O. A., Shkurba, A. V., Shebeko, S. K., Shalamai, A. S. (2020). Perspektyvy vyvchennia zastosuvannia preparativ kvvertsetynu v likuvanni COVID-19. *Ukrainian Medical Journal*, 136 (1), 75–78. doi: <https://doi.org/10.32471/umj.1680-3051.136.177136>
42. Yang, D., Wang, T., Long, M., Li, P. (2020). Quercetin: Its Main Pharmacological Activity and Potential Application in Clinical Medicine. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2020, 1–13. doi: <https://doi.org/10.1155/2020/8825387>

АНОТАЦІЇ

DOI: 10.15587/2519-4852.2023.290318

ОСТАННІ ДОСЯГНЕННЯ У КОМП'ЮТЕРНОМУ ДИЗАЙНІ ЛІКІВ ДЛЯ ТЕРАПІЇ ПРОТИ КОРОНАВІРУС SARS-COV-2 (с. 6–24)

В. В. Іванов, К. О. Логачова, Я. В. Колесник, А. Б. Захаров, Л. В. Евсеєва, О. В. Кириченко, Tierry Langer, С. М. Коваленко, О. М. Калугін

Незважаючи на значні експериментальні зусилля, зосереджені на вивченні важкого гострого респіраторного синдрому, викликаного коронавірусом 2 (SARS-CoV-2), методи обчислювальної хімії є перспективними додатковими інструментами в боротьбі з коронавірусом 2019 (COVID-19). Цей огляд має на меті ознайомити читачів з останнім прогресом і досягненнями в обчислювальних підходах, які зараз використовуються для оптимізації відкриття та розробки ліків у контексті COVID-19. Наш огляд має подвійне призначення. Він призначений (а) ознайомити читачів із загальною концепцією QSAR, скринінгу *in silico*, молекулярного докінгу та моделювання молекулярної динаміки (МД) і (б) надати ключові приклади нещодавнього застосування цих обчислювальних інструментів у відкритті нових терапевтичних засобів та агентів проти COVID-19. В роботі показано, як конструювання ліків на основі структури та ліганду може прискорити структурне з'ясування фармакологічного націлювання на ліки та відкриття доклінічних молекул препаратів-кандидатів. Кілька прикладів обчислювальних досліджень МД демонструють, як атомістичне моделювання МД може полегшити наше розуміння молекулярної основи дії ліків і біологічних механізмів інгібування вірусу в атомних деталях. Нарешті, обговорюються короткострокові та довгострокові перспективи комп'ютерного відкриття ліків.

Мета цього дослідження полягає в тому, щоб підсумувати прогрес і досягнення за останні три роки в обчислювальних підходах, які зараз використовуються для оптимізації процесу відкриття та розробки ліків у контексті COVID-19.

Матеріали та методи. Огляд літератури щодо QSAR, скринінгу *in silico*, машинного навчання, молекулярного докінгу та моделювання молекулярної динаміки (MD) у контексті COVID-19. Літературний пошук проводився за допомогою онлайн-баз даних, таких як Scopus, Web of Science, PDB-protein databank і PubMed, зосереджуючись на таких ключових словах: людський коронавірус, QSAR, молекулярний докінг, віртуальний скринінг, машинне навчання, молекулярна динаміка, протеази Mpro та PLpro, SARS-CoV-2.

Результати. Огляд ознайомлює читачів із загальною концепцією QSAR, скринінгу *in silico*, машинного навчання, молекулярного докінгу та моделювання МД, а також надає ключові приклади нещодавнього застосування цих обчислювальних інструментів у відкритті нових терапевтичних засобів проти COVID-19.

Висновки. Показані нові досягнення у використанні комп'ютеризованих методів дизайну та відкриття ліків для терапевтичних засобів проти SARS-CoV-2

Ключові слова: коронавірус людини, QSAR, молекулярний докінг, віртуальний скринінг, машинне навчання, молекулярна динаміка, структурний дизайн ліків, протеази Mpro та PLpro, CADD, SARS-CoV-2

DOI: 10.15587/2519-4852.2023.294311

ВПЛИВ НЕСТЕРОЇДНИХ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ПРЕПАРАТІВ НА СТАН ГЕМОСТАЗУ В НАЙГОСТРІШОМУ ПЕРІОДІ ХОЛОДОВОЇ ТРАВМИ В ЩУРІВ (с. 25–30)

С. Ю. Штриголь, А. В. Таран, Т. К. Юдкевич, Д. В. Литкін, І. О. Лебединець, П. О. Чуйкова, О. О. Койро

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) останнім часом розглядаються як перспективні засоби профілактики та лікування холодової травми. Результати попередніх досліджень доводять виразний фригопротекторний ефект диклофенаку натрію та еторикоксибу.

Мета дослідження: з'ясувати вплив диклофенаку натрію та еторикоксибу як найефективніших фригопротекторів з-поміж НПЗП на коагуляційні показники у найгостршому періоді холодової травми на моделі гострого загального охолодження в щурів.

Матеріали та методи. В експерименті використано 41 білого безпородного самця щурів масою 310 ± 10 г. Холодову травму моделювали шляхом гострого загального охолодження (експозиція при -18 °C протягом 2 годин). Диклофенак натрію (7 мг/кг) та еторикоксиб (5 мг/кг) вводили внутрішньошлунково за 30 хвилин до початку холодової експозиції. Визначали ректальну температуру до та після холодового впливу. Безпосередньо після його завершення в плазмі крові визначали протромбіновий час (ПЧ), тромбіновий час (ТЧ), активованій частковий протромбіновий час (АЧТЧ), фібриноген, у сироватці крові – залишкову кількість протромбіну, тромбіну, фібриногену, а також D-димер із використанням видоспецифічних наборів для імуноферментного аналізу.

Результати. Еторикоксиб та особливо диклофенак натрію значуще зменшували ступінь гіпотермії (ректальна температура зменшувалася відповідно на 1.3 % та 1.9 % щодо вихідної проти 5.4 % в контролі, $p < 0.05$). У найгостршому періоді холодової травми в щурів групи контрольної патології мало місце значне підвищення D-димеру (в 2.7 разу) та вмісту фібриногену (в 1.9 разу) в сироватці крові на тлі збільшення тромбінового часу на 21.7 %, що вказує на підвищений ризик тромбоутворення та розвитку ДВЗ-синдрому. Решта досліджуваних коагуляційних показників не зазнавала суттєвих змін. Як диклофенак натрію, так і еторикоксиб значно зменшували підвищений вміст D-димеру та сироваткового фібриногену, нормалізували тромбіновий час, що свідчить про антитромботичний вплив. Суттєвої різниці ефекту обох НПЗП на стан гемокоагуляції не виявлено.

Висновки. Вже в найгострішому періоді холодової травми спостерігається небезпечний зсув гемокоагуляції в бік тромбоутворення та розвитку ДВЗ-синдрому. Диклофенак натрію та меншою мірою еторикоксиб за профілактичного застосування чинять антигіпотермічний ефект та однаково зменшують ризик тромбоутворення та ДВЗ-синдрому. Це доводить доцільність застосування зазначених НПЗП при гострій холодовій травмі

Ключові слова: гостре загальне охолодження, диклофенак натрію, еторикоксиб, гемокоагуляція, експеримент

DOI: 10.15587/2519-4852.2023.294919

РОЗРОБКА ТА ВАЛІДАЦІЯ АНАЛІТИЧНОЇ МЕТОДИКИ КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ ДІЮЧИХ РЕЧОВИН У ЕКСТЕМПОРАЛЬНОМУ КОМБІНОВАНОМУ ЛІКАРСЬКОМУ ЗАСОБІ У ФОРМІ СПРЕЮ (с. 31–40)

В. О. Чернякова, А. В. Мигаль, В. В. Рудюк, Я. І. Студеняк, О. В. Криванич, Н. Ю. Бевз, В. А. Георгіяни

Метою роботи є розробка і вивчення валідаційних характеристик методики кількісного визначення фенілефрину гідрохлориду, нітрофуралу та дифенгідраміну гідрохлориду при сумісній присутності в екстемпоральному комбінованому лікарському засобі у формі спрею методом рідинної хроматографії.

Матеріали і методи. Рідинні хроматографи Agilent 1260, обладнані діодно-матричним та УФ-детектором фірми «Agilent technologies», США. Колонки хроматографічні розміром 250×4,6 мм, що заповнена силікагелем октадецилсилільним для хроматографії (Zorbax StableBond SB-Aq, фірми «Agilent»), рухома фаза – 0,1 % водний розчин трифтороцтової кислоти Р – метанол Р, режим елюювання – градієнтний; швидкість рухомої фази – 1,2 мл/хв; довжина хвилі детектування – 220 нм.

Результати. Визначені умови хроматографування забезпечують належне розділення піків визначуваних речовин: фенілефрину гідрохлориду, нітрофуралу та дифенгідраміну гідрохлориду у спільній присутності, та не чинять негативного впливу на кількісну оцінку їх вмісту. Для підтвердження придатності аналітичної методики для виконання поставленої задачі – контролю кількісного вмісту діючих речовин у комбінованому лікарському засобі у формі спрею – було проведено валідаційні випробування. Визначені валідаційні характеристики свідчать про те, що методика характеризується належною специфічністю, лінійністю, правильністю та збіжністю в діапазоні застосування для фенілефрину гідрохлориду (діапазон 0.499–0.749 мг/мл, $\Delta_z=0.44\leq\max \Delta_z=3.20$, $\delta=0.22\leq\max \delta=1.02$, $a=0.01\leq\max a=5.1$, $r=0.9997\geq\min r=0.9924$), нітрофуралу (діапазон 0.154–0.231 мг/мл, $\Delta_z=0.44\leq\max \Delta_z=3.20$, $\delta=0.62\leq\max \delta=1.02$, $a=0.0006\leq\max a=5.1$, $r=0.9996\geq\min r=0.9924$) та дифенгідраміну гідрохлориду (діапазон 0.499–0.749 мг/мл, $\Delta_z=0.50\leq\max \Delta_z=3.20$, $\delta=0.05\leq\max \delta=1.02$, $a=0.076\leq\max a=5.1$, $r=0.9999\geq\min r=0.9924$).

Висновки. Розроблено аналітичну методику кількісного визначення фенілефрину гідрохлориду, нітрофуралу та дифенгідраміну гідрохлориду при сумісній присутності у екстемпоральному комбінованому лікарському засобі у формі спрею методом високоєфективної рідинної хроматографії. Визначені валідаційні параметри підтверджують коректність методики. Запропонована методика ВЕРХ використана для вивчення хімічної стабільності спрею для лікування алергічного риніту

Ключові слова: спрей, фенілефрину гідрохлорид, нітрофурал, дифенгідраміну гідрохлорид, кількісне визначення, рідинна хроматографія

DOI: 10.15587/2519-4852.2023.294908

ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ ЕФІРООЛІЙНОЇ СИРОВИНИ ЛІПІЇ СОЛОДКОЇ (LIPPIA DULCIS TREVIR.) ЗА РІЗНИХ УМОВ ВИРОЩУВАННЯ (с. 41–46)

С. М. Марчишин, Л. В. Слободянюк, Л. І. Будняк, І. С. Дахим, Л. А. Бойко, М. В. Кирилів, І. Р. Бекус

Використання рослинної сировини є одним із напрямів сучасної фармацевтичної науки у виробництві препаратів рослинного походження. У зв'язку з цим особливий інтерес представляє одна з найдавніших лікарських рослин – ліппія зелена (*Lippia dulcis* Trevir). (*Phyla scaberrima* (Juss. ex Pers.) Moldenke) родини Вербенові. Відповідно до традиційної мексиканської медицини, *Lippia dulcis* використовується для лікування застуди, кашлю, бронхіту, розладів травлення, як протизапальний, протикашльовий, жарознижжучий, відхаркувальний, пом'якшувальний і сечогінний засіб.

Мета. Метою нашого дослідження було виявлення та визначення кількісного вмісту ефірних олій методом ГХ/МС у пагонах *Lippia dulcis*.

Матеріали і методи. Визначення ефіроолійного складу *Lippia dulcis* проводили хромато-мас-спектрометричним методом на хроматографі Agilent Technologies 6890 з мас-спектрометричним детектором 5973.

Результати. У результаті проведених досліджень у лінії солодкої, вирощеній в умовах відкритого ґрунту, ідентифіковано 19 компонентів ефірної олії, загальний вміст яких становив 1274,82 мкг/г, у лінії солодкої вирощеній в умовах закритого ґрунту – 23, загальний вміст яких становив 2361,11 мкг/г. Тобто, загальний вміст ефірної олії в пагонах лінії солодкої, вирощеної в умовах закритого ґрунту, був у 1,8 рази більший ніж у пагонах рослин, вирощених в умовах відкритого ґрунту.

Висновки. Методом газової хромато-мас-спектрометрії досліджено компонентний склад ефірної олії *Lippia dulcis* пагонів лінії солодкої, які заготовляли з рослин, вирощених в умовах відкритого (ЛП-1) і закритого (ЛП-2) ґрунту. Виявлено в значній кількості

в обох зразках ефірній олії *Lippia dulcis* пагонів такі фармакологічно важливі компоненти – камфору, гермакрен D, каріофілен, α -бісаболен, що свідчить про перспективи подальших технологічних та фармакологічних досліджень сировини лінії солодкої

Ключові слова: *Lippia dulcis* Trevir., пагони, ефірні олії, ГХ/МС, камфора, гермакрен D, каріофілен, α -бісаболен, кількісний вміст

DOI: 10.15587/2519-4852.2023.295120

ОЗЕЛЕНЕННЯ МЕТОДИКИ ДЛЯ ОДНОЧАСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ ЕНІСАМІУМУ ЙОДИДУ ТА ТІЛОРОНУ ДИГІДРОХЛОРИДУ ЗА ДОПОМОГОЮ АНАЛІЗУ GC-FID (с. 47–52)

А. Г. Белікова, Л. В. Сидоренко, Liudas Ivanauskas, В. А. Чорний, А. В. Кононенко, А. О. Коваль, В. А. Георгіянц

Фармацевтичні підприємства України прагнуть розробляти власні інноваційні лікарські засоби і успішно виводять їх на світовий ринок. Разом з перспективою збільшення використання цих препаратів постає проблема збільшення їх відходів, вони стають частиною особливо небезпечних фармацевтичних та хімічних речовин, що виробляється щорічно понад двадцять мільйонів тон. Тому одним з завдань при випуску нових ЛЗ стає розробка методик та підходів не тільки для контролю якості, але й для їх визначення в навколишньому середовищі.

Мета. Розробити та валідувати хроматографічну методику ГХ-ПДД для одночасного визначення для енісаміуму йодиду та тілорону дигідрохлориду, оцінити можливості її застосування та порівняти з точки зору «зеленості» з розробленою раніше методикою ВЕРХ.

Матеріали та методи. Визначення тілорону дигідрохлориду та енісаміуму йодиду проводилося методом газової хроматографії з полум'яно-іонізаційним детектором на колонці Rxi-5 ms (довжина 30 м, зовнішній діаметр 0,25 мм та товщина рідкої стаціонарної фази 0,25 мкм).

Результати. Розроблено хроматографічну методику ГХ-ПДД для одночасного визначення енісаміуму йодиду та тілорону дигідрохлориду. Встановлено найбільш прийнятні умови підготовки проб та проведено валідацію. Порівняно з раніше розробленою методикою ВЕРХ з точки зору «зеленості».

Висновки. Розроблена методика ГХ-ПДД є точною та більш екологічною у порівнянні з раніше розробленими та може бути рекомендованою для визначення в навколишньому середовищі енісаміуму йодиду та тілорону дигідрохлориду так, як приємлива за загальною шкалою GREENness (AGREE) 0,73 (<0,70), що демонструє хорошу екологічну природу запропонованого аналітичного підходу

Ключові слова: енісаміуму йодид, тілорону дигідрохлорид, ГХ-ПДД, розробка методики, валідація, “зелений” аналітичний аналіз, фармацевтичні відходи

DOI: 10.15587/2519-4852.2023.295228

ЦИТОТОКСИЧНІСТЬ ТА ПРОТИПУХЛИННА АКТИВНІСТЬ СЕСКВІТЕРПЕНОВИХ ЛАКТОНІВ. СТРУКТУРА, АКТИВНІСТЬ (с. 53–63)

Sergazy Adekenov, Olga Maslova, Zhanar Iskakova, Aidos Doskaliyev

У статті розглянуто результати скринінгу 19 зразків сесквітерпенових γ -лактонів арголіду, грошеміну, естафіатину та їх похідних на цитотоксичність і протипухлинну активність. Результати досліджень свідчать про значну цитотоксичність і вибірковість дії сесквітерпенових γ -лактонів та їх похідних щодо більшості ліній пухлинних клітин.

Мета. Метою даного дослідження є вивчення цитотоксичності та протипухлинної активності сесквітерпенових γ -лактонів арголіду, грошеміну, естафіатину та їх хімічно модифікованих похідних як практично відновлюваних матеріалів.

Методи. Цитотоксичність сполук визначали з використанням клітин Vero, ТНР-1, клітинних ліній лімфосаркоми Плісса, карциносаркоми Уокера, саркоми 45, саркоми-180, альвеолярного раку печінки РС-1, лейкемії Р-388, лейкемії L-1210 і саркоми 45 -стійкий до 5-фторурацилу.

Протипухлинну активність зразків вивчали в експериментах *in vivo* на білих безпородних щурах з трансплантованими штами пухлин і оцінювали за пригніченням росту пухлини та величиною збільшення середньої тривалості життя.

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою програми “GraphPad Prism v. 6.0” (GraphPad Software Inc., США).

Висновок. При визначенні цитотоксичності *in vitro* зразки сесквітерпенових γ -лактонів арголіду, грошеміну та естафіатину показали вибірковість їх дії на клітини 8 пухлинних ліній, на клітини гострого моноцитарного лейкозу людини ТНР-1 та по відношенню до личинки морських ракоподібних *Artemia salina* (Leach).

Зразки арголіду, 8-ацетилгрошеміну, 13-морфолінгрошеміну, 3-кето-4-метилен-цис-гваяноліду, 3 α -ацетокси-ізолалусаніну С та 10 α (14)-епокси-1,5,7 α ,4,6 β (H)-гуай-11(13)-ен-4(3),6(12)-діолід в експериментах *in vivo* володіли високою протипухлинною активністю проти штампів трансплантованих пухлин лімфосаркоми Плісса, карциносаркоми Уокера, саркоми 45, саркоми 37, саркоми 180, альвеолярний рак печінки РС-1, лейкемія Р-388 і L-1210, саркоми 45, резистентна до 5-фторурацилу.

Ключові слова: сесквітерпенові лактони, культури пухлинних клітин, цитотоксичність, інокульовані пухлинні лінії, протипухлинна активність

DOI: 10.15587/2519-4852.2023.295450

ПРОВЕДЕННЯ БІОЛОГІЧНИХ ВИПРОБУВАНЬ ПРИ РОЗРОБЛЕННІ САМОЕМУЛЬГУВАЛЬНИХ СИСТЕМ ДОСТАВКИ ЛІКІВ ІЗ СИМВАСТАТИНОМ (с. 64–69)

Л. А. Боднар, Д. В. Литкін, Н. П. Половко

Мета дослідження – порівняння гіполіпідемічної активності розроблених самоемульгувальних систем доставки ліків із симвастатином з референтними зразками субстанції та готового лікарського засобу промислового виробництва.

Матеріали і методи. Для дослідження використовували субстанцію симвастатину (Індія, с. ДК40-2005021, 99,09 %), введено до складу самоемульгувальних композицій, на основі рицинової олії (Україна), поліетиленгліколю 40 гідрогенізованої рицинової олії (Індія), Tween 80 (Україна), моностеарату гліцерину (Gustav Heess GmbH, Німеччина) або поліетиленгліколю 100 стеарату (ERCA, Італія). Референтні зразки – препарат «Симвастатин-Сандоз» (Салютас Фарма, Німеччина, серія LX5161) та субстанція симвастатину у чистому вигляді.

Піддослідні тварини – сирійські хом'ячки віком 2 місяці. Моделювання гіперліпідемії проводили за допомогою аліментарного навантаження. Для оцінки стану ліпідного обміну тварин в сироватці крові визначали вміст триацилгліцеролів, загального холестеролу, ліпопротеїдів низької щільності та ліпопротеїдів високої щільності колориметричними ферментативними методами за допомогою відповідних стандартних наборів реактивів «Триацилгліцеролі Ф» НР022.02, «Холестерол Ф» НР026.02, «Холестерол-LDL Ф» НР026.05 й «Холестерол-HDL Ф» НР026.04 (ТОВ НВП «Філісіт-Діагностика», Україна) на напівавтоматичному біохімічному аналізаторі MapLab Plus (BSI, Італія).

Результати. Референтні зразки мали аналогічні дозозалежні показники ефективності. При цьому досліджувані зразки, також маючи подібні дозозалежні ефекти, за абсолютними показниками при максимальній концентрації зменшували кількість ліпопротеїдів низької щільності й загального холестеролу більш ефективно, порівняно з референтними зразками. При застосуванні досліджуваних зразків в середній їх концентрації значущо зменшувався і рівень тригліцеридів, що є скоріше супутнім ефектом симвастатину.

Висновки. Доведено покращення загальної ефективності симвастатину при введенні його до складу самоемульгувальних систем доставки ліків, що пов'язано з модифікуванням фармакокінетичних параметрів за рахунок покращення розчинності субстанції у водному середовищі шлунково-кишкового тракту

Ключові слова: самоемульгувальні системи доставки ліків, підвищення активності, покращення розчинності, симвастатин, біологічні випробування

DOI: 10.15587/2519-4852.2023.295491

ІНТЕНСИВНІСТЬ СТРЕСУ ЕНДОПЛАЗМАТИЧНОГО РЕТИКУЛУМУ, АУТОФАГІЇ ТА АПОПТОЗУ У КОРІ ГОЛОВНОГО МОЗКУ ЩУРІВ З ХРОНІЧНИМ ВЖИВАННЯМ ЕТАНОЛУ ПІД ВПЛИВОМ КОМПЛЕКСНОЇ СПОЛУКИ ГЕРМАНІЮ З НІКОТИНОВОЮ КИСЛОТОЮ (С. 70–78)

І. В. Ніженковська, О. В. Кузнецова, В. П. Нароха

Мета дослідження – визначити рівень BAX, caspase-3, GRP78, IRE1 та Beclin-1 у корі головного мозку щурів з хронічним вживанням етанолу та за умов впливу комплексу германію з нікотиновою кислотою (МІГУ-1).

Матеріали і методи. Самки щурів мали вільний доступ до 20% C₂H₅OH як єдине джерело рідини впродовж 110 діб. Починаючи з 90 доби тваринам вводили МІГУ-1 (10 мг/кг/доба, в/о). Рівень експресії BAX, caspase-3, GRP78, IRE1 та Beclin-1 у тканині визначали методом Вестерн-блот аналізу.

Результати. У щурів з хронічним вживанням етанолу рівень BAX-димеру виріс у 2,06 рази (p<0.001). Введення МІГУ-1 спричинило зниження рівня BAX-димеру у 1,42 рази (p<0.05). У щурів з хронічним вживанням етанолу рівень caspase-3 виріс у 2,12 рази (p<0.05), cleaved caspase-3 – у 6,37 рази (p<0.05). При введенні МІГУ-1 рівень caspase-3 зменшився у 1,73 рази (p<0.05). За умов введення МІГУ-1 білкові смуги cleaved caspase-3 були знижені до невизначеного рівня. У щурів з хронічним вживанням етанолу рівень GRP78 збільшився у 1,72 рази (p<0.05). Після введення МІГУ-1 зміни рівня GRP78 не зафіксовано. Довготривале вживання етанолу спричинило підвищення рівнів IRE1 у 1,74 рази (p<0.05) та p-IRE1 2,7 рази (p<0.001). У присутності МІГУ-1 рівні IRE1 та p-IRE1 не зазнали змін. За умов хронічного вживання етанолу спостерігалось зростання рівнів Beclin-1 у 2,33 рази (p<0,001) та p-Beclin-1 у 4,69 рази (p<0.001). Введення МІГУ-1 не вплинуло на рівень Beclin-1, тоді як рівень p-Beclin-1 зменшився у 3,09 рази (p<0.001).

Висновки. Довготривале вживання етанолу запускає метаболічні зміни у корі головного мозку, наслідком яких є ER-стрес, активація UPR, аутофагії та апоптозу. Введення МІГУ-1 полегшує ER-стрес шляхом селективного пригнічення специфічних гілок апоптозу через вплив на рівень Beclin-1, що свідчить про вплив МІГУ-1 на виживаність нейронів за умов хронічного вживання етанолу.

Ключові слова: апоптоз, аутофагія, chronic alcohol consumption, coordination compound of germanium

DOI: 10.15587/2519-4852.2023.295494

РОЗРОБКА СКЛАДУ КРЕМУ З ГРУЗИНСЬКОЮ ТЕРМАЛЬНОЮ ВОДОЮ ТА ЕКСТРАКТАМИ ТРАВ (с. 79–86)

Nino Abuladze, Ketevani Gabunia, Irma Kikvidze, Nodar Sulashvili

Термальні мінеральні води містять певну кількість мінеральних речовин. Вони широко використовуються в усьому світі для розробки фармацевтичних і косметичних засобів. Грузія багата термальними мінеральними водами і рослинними ресурсами, але грузинські мінеральні води і лікарська рослинна сировина не використовувалися разом ні в одній з дерматокосметичних продуктів, що виробляються в Грузії.

Метою даної роботи є розробка кремової композиції з мінеральними водами грузинських гарячих джерел і екстрактами трав. **Матеріали і методи.** Об'єктами дослідження були грузинські термальні води та екстракти трав. Використовувалися термальні води різного ступеня мінералізації: Сулорі (мінералізація – 182,6 мг/л), Цхалтубо (мінералізація – 0,8 г/л) і Боржомі (мінералізація – 5–7 г/л). Для дослідження використано основні методи розробки лікарських форм, експериментально-технологічні дослідження, фізичні, фізико-хімічні, біофармацевтичні та інші методи.

Результати досліджень. За результатами попередніх випробувань перевагу віддано високомінералізованій воді «Боржомі» та її розведенням. Це дозволило розробити загальну стратегію створення формули кремів, що містять термомінеральну воду та екстракти трав. Досліди проводили з різними розведеннями Боржомі. Розроблено модельну систему, придатну для мінеральних вод будь-якого ступеня мінералізації. Попередніми випробуваннями визначено співвідношення основних компонентів, з використанням яких розроблено десять варіантів крему, вивчено їх фізико-хімічні властивості, стерильність і токсикологічну безпеку.

Висновки. Проведено критичний аналіз термальних вод Грузії та використано в модельних системах більш мінералізовану термальну воду Боржомі. Обґрунтовано методичний підхід до розробки даного виду лікувально-косметичних кремів з використанням добірних термальних вод та рослинної сировини. Рецепт крему розроблено з використанням грузинської термальної води та рослинних екстрактів. Досліджено умови їх стійкості та безпеки

Ключові слова: грузинські гарячі джерела, кремова основа, дерматокосметичний крем, Боржомі, Сулорі, екстракти трав

DOI: 10.15587/2519-4852.2023.295506

ДОСЛІДЖЕННЯ ВМІСТУ ФЛАВОНОЇДІВ ТА АНТИОКСИДАНТНОЇ АКТИВНОСТІ СИРОВИНИ *PARTHENOCISSUS QUINQUEFOLIA* (L.) PLANCH. (с. 87–95)

О. Ю. Коновалова, Б. О. Ящук, І. О. Гуртовенко, О. Ф. Щербакова, М. С. Каліста, Н. В. Сидора

Метою дослідження було визначити компонентний склад та кількісний вміст флавоноїдів, в тому числі катехінів, у листі, пагонах та плодах дівочого винограду п'ятилистоного (*Parthenocissus quinquefolia* (L.) Planch.) для подальшої стандартизації сировини та встановити антиоксидантну активність водно-спиртових екстрактів досліджених видів сировини.

Матеріали і методи. Листя та пагони *P. quinquefolia* було заготовлено у фазу квітання (липень), плоди – під час повної стиглості (вересень-жовтень) у 2020 р. у с. Лісники Обухівського району Київської області (Україна). Визначення компонентного складу та кількісного вмісту флавоноїдів, в тому числі катехінів, проводили методом високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) на рідинному хроматографі Agilent Technologies 1200. Ідентифікацію та кількісний аналіз проводили з використанням стандартних розчинів флавоноїдів (рутин, кверцетин-3-β-глікозид, нарингін, неогесперидин, кверцетин, нарингенін, кемпферол, лютеолін, апігенін) та катехінів (пірокатехін, катехін, епікатехін, епікатехінгалат та галокатехін). Антиоксидантну активність визначали спектрофотометричним методом при 347 нм за здатністю пригнічувати процес аутоокиснення адреналіну *in vitro*.

Результати. В результаті дослідження було ідентифіковано 9 сполук фенольної природи: рутин, кверцетин, кверцетин-3-β-глікозид, нарингін, епікатехін, катехін, галокатехін, епікатехінгалат. Встановлено, що за кількісним вмістом у листі, пагонах та плодах винограду дівочого п'ятилистоного переважають рутин, кверцетин, епікатехін, катехін.

Встановлено, що за здатністю пригнічувати аутоокиснення адреналіну *in vitro* екстракти листя з пагонами та плодів *P. quinquefolia* проявляють виражену антиоксидантну активність.

Висновки. Досить високий вміст у листі, пагонах і плодах винограду дівочого п'ятилистоного рутину, кверцетину, епікатехіну і катехіну представляє науковий інтерес, адже виявлені сполуки проявляють виражену фармакологічну дію.

Отримані результати можуть бути використані для стандартизації сировини винограду дівочого п'ятилистоного, а відмінності у кількісному вмісті галокатехіну у різних видах сировини, а також наявність нарингін у листі та пагонах і лютеоліну – у плодах винограду дівочого п'ятилистоного – у якості діагностичних ознак даних видів сировини.

Результати дослідження антиоксидантної активності підтверджують перспективи використання даної сировини для створення нових препаратів з антиоксидантною дією

Ключові слова: *Parthenocissus quinquefolia*, листя, пагони, плоди, поліфенольні сполуки, флавоноїди, катехіни, рутин, ВЕРХ, антиоксидантна активність