

Recommended by Doctor of Medicine, Professor I. M. Rizhenko

UDC 616-08:616.099:616.8:616.89:616-089-06:616-08-039.74:616-083.88

<https://doi.org/10.24959/cphj.17.1440>

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

National University of Pharmacy

## THE STANDARDIZED MODEL OF ALCOHOLIC ANESTHESIA FOR THE PURPOSEFUL SCREENING OF ANALEPTICS

The analysis of pathogenetic mechanisms of development of urgent conditions (anesthesia, asphyxia, hypoxia, shock, collapse, bacterial intoxication, poisoning by chemical compounds or drugs suppressing the function of the central nervous system) suggests that among urgent therapies analeptic drugs (AD) are of a paramount importance. At the same time, their assortment has not only been updated in the last 50 years, but reduced to 6 drugs. This situation is conditioned by the absence of the standard for selecting AD.

**Aim.** To create a standard for selecting AD which can quantitatively (statistically reliable) evaluate both the level of the awakening effect in general and its mechanism (namely its analeptic action); compare and determine the priorities of further study of substances; create theoretical foundations for the purposeful search of AD and optimize the scientific research.

**Materials and methods.** During the research the procedure of AD selection was developed experimentally. It consists in intraperitoneal introduction of the narcotic agent (ethanol) in the optimal dose; introduction of a classical analeptic sulfocamphocaine (SCC) in the standard dose at the peak of anesthesia to one group of mice, while the second group received the substance studied (Heterocide-31) with the subsequent recording of the anesthesia duration, dynamics of the frequency of respiratory movements, assessment of the psychomotor state and physiological functions of animals during anesthesia and after awakening assuming that in the course of the experiment the specific dose-time conditions for introduction of substances are observed.

**Results.** The results of the study show that the maximum efficacy (18.2 %) was achieved by Heterocide-31 in the dose of 1 mg / kg, while the optimal dose of SCC (20 mg / kg) accelerated awakening of animals by 19.5 %. Thus, Heterocide-31 showed almost identical activity in the concentration of 20 times lower than SCC. The fact that after introduction of Heterocide-31 the respiratory rate (RR4) significantly increases ( $p < 0.05$ ) by 1.6 times already within the first minute compared to the control group, and the maximum (125) respiratory movements / min in the reference drug group is achieved only in 6 min (RR5) indicates the 6-fold advantage of Heterocide-31 by the rate of the respiratory center stimulation and allows referring the latter to a number of promising analeptics.

**Conclusions.** The model of pharmacological screening proposed accelerates the purposeful search of original AD, has a complete novelty, originality, easy in repeatability, economic, environmental and humanistic advantages, namely it reduces time and the number of laboratory animals, the cost of experiments, increases the information value of the experiments. The method has been tested on heterosides and suggests that derivatives of sulfur and nitrogen-containing heterocycles are promising for the search of original AD having a significant advantage over classical analeptics.

**Key words:** alcohol; anesthesia; heterocide; analeptic; awakening effect; respiratory rate; respiratory center

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

*Національний фармацевтичний університет*

### Стандартизована модель алкогольного наркозу для цілеспрямованого скринінгу аналептиків

Аналіз патогенетичних механізмів розвитку невідкладних станів (шок, колапс, наркоз, асфіксія, гіпоксія, бактеріальна інтоксикація, отруєння хімічними сполуками або ліками, що пригнічують функції ЦНС) свідчить, що серед препаратів ургентної терапії аналептичні препарати (АП) відіграють першорядну роль. За 50 років їх асортимент не тільки не оновлювався, але і скоротився до шести найменувань. Це обумовлено відсутністю стандарту для пошуку АП.

**Метою** наших досліджень стало створення стандарту для відбору АП, що дозволяє кількісно (статистично достовірно) оцінити як рівень пробуджуючого ефекту в цілому, так і його механізм (саме частку аналептичної дії); порівняння і визначення пріоритетів подальшого вивчення субстанцій; створення теоретичних основ цілеспрямованого пошуку АП та оптимізація наукових досліджень.

**Матеріали та методи.** В ході дослідження експериментально відпрацьована методика відбору АП: внутрішньоочеревинне введення в оптимальній дозі наркотизуючого препарату (етанолу); введення на піку наркозу одній групі мишей стандартної дози класичного аналептика (сульфокамфокаїну), а другій – досліджуваної субстанції (гетерозиду-31) з наступною фіксацією тривалості наркозу, динаміки частоти дихальних рухів, оцінки психомоторного стану і фізіологічних функцій тварин у наркозі і після пробудження за умови, що в ході експерименту дотримані конкретні дозо-часові умови введення речовини.

**Результати дослідження** свідчать, що максимальна ефективність (18,2 %) досягалася гетерозидом-31 в дозі 1 мг/кг, в той же час оптимальна доза СКК (20 мг/кг) прискорювала пробудження тварин на 19,5 %. Таким чином,

субстанція гетерозид-31 у концентрації в 20 разів менше, ніж у СКК виявляла майже однакову активність. Той факт, що після її введення вже впродовж першої хвилини частота дихання (ЧД4) достовірно ( $p < 0,05$ ) збільшується в 1,6 рази в порівнянні з контрольною групою, а максимум (125) дихальних рухів/хвилину в групі препарату порівняння досягається тільки через 6 хвилин (ЧД5) свідчить про 6-ти кратну перевагу Гетерозиду-31 за швидкістю стимуляції дихального центру і дозволяє віднести останній до ряду перспективних аналептиків.

**Висновки.** Запропонована модель фармакологічного скринінгу прискорює цілеспрямований пошук оригінальних АП, має повну новизну, оригінальність, легкість при відтворенні, економічні, екологічні та гуманістичні переваги: скорочує кількість часу і лабораторних тварин, зменшує вартість дослідів, збільшує інформативність експериментів. Методика апробована на гетерозидах і свідчить, що похідні сірко- і азотовмісних гетероциклів є перспективними для пошуку оригінальних АП, які мають значну перевагу в порівнянні з класичними аналептиками.

**Ключові слова:** алкоголь; наркоз; гетерозид; аналептик; пробуджуючий ефект; частота дихання; дихальний центр

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

*Национальный фармацевтический университет*

### **Стандартизированная модель алкогольного наркоза для целенаправленного скрининга аналептиков**

Анализ патогенетических механизмов развития неотложных состояний (шок, коллапс, наркоз, асфиксия, гипоксия, бактериальная интоксикация, отравление химическими соединениями или лекарствами, подавляющими функции ЦНС) свидетельствует о том, что среди препаратов ургентной терапии аналептические препараты (АП) играют первостепенную роль. За 50 лет их ассортимент не только не обновлялся, но и сократился до шести наименований. Это обусловлено отсутствием стандарта для поиска АП.

**Целью** наших исследований стало создание стандарта для отбора АП, что позволяет количественно (статистически достоверно) оценить как уровень пробуждающего эффекта в целом, так и его механизм (именно долю аналептического действия); сравнение и определение приоритетов дальнейшего изучения субстанций; создание теоретических основ целенаправленного поиска АП и оптимизирование научных исследований.

**Материалы и методы.** В ходе исследования экспериментально отработана методика отбора АП: внутрибрюшинное введение в оптимальной дозе наркотизирующего средства (этанол); введение на пике наркоза одной группе мышей стандартной дозы классического аналептики (сульфокамфокаина), а второй – исследуемых субстанций (гетерозид-31) с последующей фиксацией продолжительности наркоза, динамики частоты дыхательных движений, оценки психомоторного состояния и физиологических функций животных в наркозе и после пробуждения при условии, что в ходе эксперимента соблюдены конкретные дозо-временные условия введения веществ.

**Результаты исследования** показывают, что максимальная эффективность (18,2 %) достигалась гетерозидом-31 в дозе 1 мг/кг, в то же время оптимальная доза СКК (20 мг/кг) ускоряла пробуждение животных на 19,5 %. Таким образом, гетерозид-31 в концентрации в 20 раз меньше, чем у СКК проявлял почти одинаковую активность. Тот факт, что после введения Гетерозид-31 уже на протяжении первой минуты частота дыхания (ЧД4) достоверно ( $p < 0,05$ ) увеличивается в 1,6 раз по сравнению с контрольной, а максимум (125) дыхательных движений/минуту в группе препарата сравнения достигается только через 6 минут (ЧД5) свидетельствует о 6-ти кратном преимуществе гетерозид-31 по скорости стимуляции дыхательного центра и позволяет отнести последний к ряду перспективных аналептиков.

**Выводы.** Предложенная модель фармакологического скрининга ускоряет целенаправленный поиск оригинальных АП, имеет полную новизну, оригинальность, легкость при воспроизведении, экономические, экологические и гуманистические преимущества: уменьшает количество времени и лабораторных животных, стоимость опытов, увеличивает информативность экспериментов. Методика апробирована на гетерозидах и свидетельствует, что производные серо- и азотсодержащих гетероциклов являются перспективными для поиска оригинальных АП, имеющих значительное преимущество по сравнению с классическими аналептиками.

**Ключевые слова:** алкоголь; наркоз; гетерозид; аналептик; пробуждающий эффект; частота дыхания; дыхательный центр

The analysis of pathogenetic mechanisms of development of urgent conditions (anesthesia, asphyxia, hypoxia, shock, collapse, bacterial intoxication, poisoning by chemical compounds or drugs suppressing the function of the central nervous system) suggests that among urgent therapies analeptic drugs (AD) are of a paramount importance. At the same time, their assortment has not only been updated in the last 50 years, but reduced to 6 drugs (nikethamide, sulfocamphocaine, caffeine, bemegride, etimizol, corazol) with limited application [1-4].

This situation is conditioned by many reasons, namely by the absence of the generalized research standard for the AD screening model (dose-time routes for application of the substances studied and reference drugs for specific animals) [5, 6]. This makes impossible and preclude from:

- the quantitative (statistically reliable) assessment of both the level of the awakening effect in general and its mechanism (namely its analeptic action);
- comparison in the same conditions and determination of the prospects and priorities of further study of the substances;

- creation of theoretical foundations for the purposeful search of AD;
- optimization of the research (to accelerate and reduce costs significantly).

The existing situation limits the possibilities of the whole medical industry – resuscitation and creates a crisis of a highly relevant group of pharmaceuticals.

The **aim** of our research was to develop the method for the purposeful screening of substances that can reduce the duration of anesthesia sleep and activate the respiratory center (RC) of the brain, which is the main feature of analeptics.

To achieve this aim the model of alcoholic anesthesia (AA), which is characterized by the comprehensive availability of consumable products, has been chosen.

### Materials and methods

The preliminary testing of the method was carried out on 20 original substances of heterocides (derivatives of sulfur and nitrogen-containing heterocycles). The most effective of them is Heterocide-31. The results of its study are given below.

The assessment of the analeptic (awakening) effect of the substances was carried out on males of white nonlinear mice weighing 20-30 g on the model of AA. The reference drug was the classical combined analeptic sulfocamphocaine (SCC) stimulating the respiratory and vascular motor centers of the medulla oblongata [3, 4, 6-8].

The animals were kept under the standard conditions of the Central Research Laboratory at the National University of Pharmacy (NUP) dance with the sanitary and hygiene standards: hu h) in accommodation was not more than 50 %, with the temperature of 19-24 °C, and the “day-night” natural light regime, in plastic cages on a standard diet with free access to water [8]. The study was conducted according to the EU Directive 2010/10/63 EU in experiments involving animals; requirements of the “General ethical principles of experiments on animals”; the methodological recommendations of the State Pharmacological Center Ministry of Health of Ukraine on Preclinical Research of Medicines and the “European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Scientific Purposes” (Strasbourg, 1985) [7].

Mice were divided into 3 groups (n = 6). All mice were injected 12.5 % of ethanol intraperitoneally in the dose of 5.5 mg/kg per animal [3, 4, 9-12]. Group 1 of mice was control. The test substance (Heterocide-31) and the reference drug were also introduced intraperitoneally in the 15-th min in the third phase of anesthesia (the immobilized lateral position with slow breathing) [9-11]. The second group received Heterocide-31 in the dose of 1.0 mg/kg. Group 3 was injected SCC in the dose of 20 mg/kg [9-11, 13, 14].

The efficacy of all substances studied was assessed by the duration of anesthesia (DA), and the effect on RC was determined by the frequency of respiratory movements per minute (FRM/min) in different phases of anesthesia before and after the injection of Heterocide-31 or SCC. Indicators of DA and FRM / min for the first group were used as a control for other groups.

The degree of the awakening effect of Heterocide-31 and SCC was estimated by the difference in time between anesthesia (taking the position on four paws) and the time of the lateral position (LP) [9-11, 13-15]; the analeptic effect (the effect on RC) was determined according to the dynamics of FRM/min. (FRM 4-FRM 8).

FRM 1 of each animal was measured for 60 sec, starting with the moment the mice took LP. FRM 2 was counted in the 7-th min, FRM 3 – in the 14-th min of the anesthesia sleep, FRM 4 was measured (in the 15-th min) immediately after introduction of Heterocide-31 or SCC. The following values were recorded in the 20-th min (FRM 5), in the 25-th min (FRM 6) and in the 30-th min (FRM 7). After a complete awakening (position on four paws) the last measurement was carried out (FRM 8) [9-11, 13-15]; the psychomotor state of animals (disorientation or purposefulness of the movement), the level of their post-narcotic adaptation (hyperactivity or inhibition, interest in food and water), physiological reactions (hypersalivation, urination, defecation), etc., were assessed.

The reliability of the results was evaluated according to the criteria of Kruskal-Wallis and Mann Whitney using Statistica 10.0 [16].

### Results and discussion

According to the results of the experiments conducted among 20 substances studied (derivatives of sulfur and nitrogen-containing heterocycles) Heterocide-31 showed a pronounced awakening effect (Tab. 1). The maximum efficiency (18.2 %) was achieved by Heterocide-31 in the dose of 1 mg/kg, while the optimal dose of SCC (20 mg/kg) accelerated awakening of animals by 19.5 %. Thus, Heterocide-31 in the concentration of 20 times less than that of SCC showed almost the same activity.

The quantitative characteristics of the experiment corresponded to the behavioral ones. Animals receiving Heterocide-31 after awakening showed a clear coordination of movements (rapid targeted movement), the active use of food and water, increased diuresis and bowel movements. Mice from the SCC group after a complete awakening moved much more slowly, mostly around the perimeter of the cell, often fell, there was the lack of interest in water and food, urination was rare. Animals of the control group after ethanol anesthesia were generally disoriented and retarded for a long time (they

Table 1

**The awakening effect of the substances studied on the model of alcoholic anesthesia**

Groups	The average time of the lateral position	The average anesthesia duration		The awakening effect, %
Ethanol (n=6)	2 min. 02 sec. 115(102;125)	103 min. 48 sec. 6207(4208;6826)	100 %	0
Ethanol + Heterocide – 31 1.0 mg/kg (n=6)		84 min. 55 sec. 5041(4999;5241)	81.8 %	18.2
Ethanol + Sulfocamphocaine 20 mg/kg (n=6)		83 min. 36 sec. 4676 (3888;5550*)	80.5 %	19.5
p	0.1641	0.4594		

## Notes:

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

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

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

Table 2

**The effect of the substances studied on the frequency of respiratory movements on the model of ethanol anesthesia in mice (n = 6)**

Group FRM	Control pathology	Ethanol + Heterocide-31	Ethanol + Sulfocamphocaine	p
FRM 1	<b>115</b> (108;120)			0.1797
FRM 2	<b>107</b> (100;118)			0.0240
FRM 3	<b>104</b> (94;110)			0.2023
FRM 4	<b>76</b> (66;90)	<b>120</b> (114;124)*	<b>105</b> (100;108)*/**	0.0021
FRM 5	<b>95</b> (78;104)	<b>124</b> (122;124)	<b>125</b> (112;130)	0.0782
FRM 6	<b>96</b> (82;110)	<b>120</b> (116;120)*	<b>121</b> (112;124)*	0.0150
FRM 7	<b>107</b> (106;110)	<b>124</b> (118;126)*	<b>125</b> (116;136)	0.0229
FRM 8	<b>117</b> (116;132)	<b>123</b> (114;138)	<b>125</b> (116;136)	0.7860

## Notes:

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

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

3) \*\* – the level of statistical significance when comparing samples with the Heterocide-31 group using Kruskal-Wallis test;

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

moved slowly, often made a lot of circular movements, there was the lack of interest in water and food, while diuresis was less pronounced).

The given observations of behavioral reactions of animals completely coincide with the traditional notions about the mechanisms of action of classical analeptic – SCC [3, 4], and ethanol [1-6, 12], which suppresses the central nervous system and causes intoxication of the organism as a whole.

Comparison of quantitative values of SCC in different phases of ethanol anesthesia with DA indicated that after introduction of ethanol, FRM 1 – FRM 4 significantly ( $p < 0.05$ ) decreased from 115,

107, 104, respectively, to 76 FRM/min, reaching the minimum in the control group in the 15-th min of anesthesia (Tab. 2, Fig.). After introduction of Heterocide-31 and SCC there was an immediate (at the tip of the needle) significant increase of FRM 4 in relation to the control group by 57.8 % and 38 %, respectively. Subsequent synchronous stabilization of FRM under the effect of SCC and Heterocide-31 occurred already in the 20-th min (FRM 5 – by 30.5 % and 31.5 %, FRM 6 – by 25 % and 26 %, FRM 7 by 15.8 % and 16.8 %, FRM 8 – by 5.1 % and 6.8 %, respectively) and was observed up to the total awakening of animals (FRM 8). This can be explained



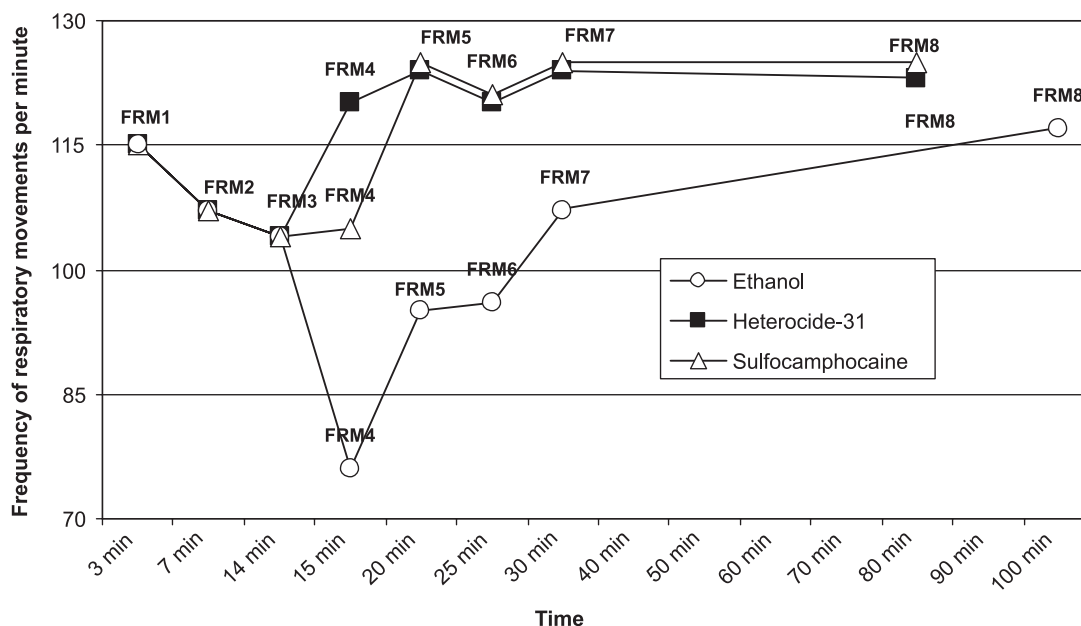


Fig. The change in the frequency of respiratory movements of the substances studied in ethanol anesthesia

by the related mechanisms of exposure of both a traditional analeptic SCC and Heterocide-31 substance, which was studied for the first time, on RC [9-11, 13, 14].

The above facts of coincidence experimentally confirm the adequacy of the research model proposed and emphasize the objectivity and optimality of the chosen time of introduction of the substances studied (in the period of the maximum depth of anesthesia) [9-11, 13, 14].

The fact that after introduction of Heterocide-31 the respiratory rate (RR4) significantly increases ( $p < 0.05$ ) by 1.6 times already within the first minute compared to the control group, and the maximum (125) respiratory movements / min in the reference drug group is achieved only in 6 min (RR5) indicates the 6-fold advantage of Heterocide-31 by the rate of the respiratory center stimulation and allows referring the latter to a number of promising analeptics.

Thus, the method of pharmacological AD screening proposed can solve the problems of searching promising AD; it has a certain novelty, originality, economic, environmental and humanistic advantages:

- reduces the number and the cost of experiments; the number of injured and disposed

laboratory animals; the time spent on the experiments;

- increases the information value of the experiments (the possibility of qualitative and quantitative statistically reliable comparison of the analeptic and side effects);
- can significantly accelerate the purposeful search for original effective analeptics and expand the critically limited range of drugs that are relevant for use in extreme life support conditions.

#### CONCLUSIONS

1. The adequacy of the method of ethanol anesthesia developed has been experimentally confirmed; it allows determining and comparing the anti-narcotic activity of promising substances and classical analeptics, as well as their effect on RC statistically reliably, objectively, qualitatively and quantitatively.

2. It has been determined that heterocides (derivatives of sulfur and nitrogen-containing heterocycles) have some advantages over classical analeptics and are a promising area for a purposeful search of AD.

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

#### References

1. Машковский, М. Д. Лекарственные средства / М. Д. Машковский. – М., 2014. – Т. 1. – 1216 с.
2. Харкевич, Д. А. Фармакология / Д. А. Харкевич. – 10-е изд. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 908 с.
3. Дроговоз, С. М. Фармакология в помощь студенту, провизору и врачу: учебник-справочник / С. М. Дроговоз, С. Ю. Штрыголь, Е. Г. Щекина. – Харьков: Титул, 2013. – 900 с.
4. Сульфокамфокаїн (Sulfocamphocaine). Інструкція з використання. – Режим доступу: [http://compendium.com.ua/search\\_full](http://compendium.com.ua/search_full)
5. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / А. В. Миронов [и др.]. – Москва, 2012. – С. 312-317.
6. Хабриев, Р. У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под общ. ред. чл.-кор. РАМН, проф. Р. У. Хабриева. – 2-изд., перераб. и доп. – Москва: Медицина, 2005. – 832 с.

7. Deacon, R. M. Housing, husbandry and handling of rodents for behavioral experiments / R. M. Deacon // *Nature Protocols*. – 2006. – Vol. 1, Issue 2. – P. 936–946. doi: 10.1038/nprot.2006.120
8. Етика лікаря та права людини : положення про використання тварин у біомедичних дослідях // *Експериментальна та клінічна фізіол. і біохімія*. – 2003. – № 2 (22). – С. 108–109.
9. Детоксицирующее действие Гетерозида–321 при отравлении алкоголем / И. В. Кабачная, С. М. Дроговоз, В. И. Кабачный и др. // *Наук. журн. Український вісник психоневрол.* – Т. 25, Вып. 2 (91). – Харків, 2017. – С. 49–52.
10. Спосіб відбору субстанцій для цілеспрямованого пошуку оригінальних біологічно активних сполук з аналептичною активністю на моделі алкогольного наркозу. Пріоритет–заявка на патент на винахід / Кабачна І. В., Дроговоз С. М., Кабачний В. І. – № а 2017 07291; заявл. 20.07.2017, Бюл. №288 – 13 с.
11. Кабачна, І. В. Спосіб відбору субстанцій для цілеспрямованого пошуку оригінальних фармакологічно активних сполук аналептичної дії на моделі алкогольного наркозу : інформ. лист Укрмедпатентінформ МОЗ України №229–2017 / І. В. Кабачна, С. М. Дроговоз, В. І. Кабачний. – Київ, 2017. – 6 с.
12. Василевич, Н. В. Острые отравления алкоголем и суррогатами алкоголя в клинической практике врача на стационарном этапе лечения / Н. В. Василевич, Э. Н. Платошкин, Д. В. Запольский // *Проблемы здоровья и экол.* – 2012. – № 4. – С. 38–44.
13. Аналептический скрининг гетерозидов на модели кетаминового наркоза / И. В. Кабачная, С. М. Дроговоз, В. И. Кабачный и др. // *Материалы XII Международной (XXI Всероссийской) Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых ученых.* – Москва, 2017. – С. 292–293.
14. Кабачная, И. В. Влияние Гетерозида–321 на дыхательный центр на модели пропофолового наркоза / И. В. Кабачная, Н. Ю. Палагина, О. М. Стороженко // *Материалы республиканской научно–практической конференции «Актуальные вопросы образования, науки и производства в фармации», апрель 2017.* – Душанбе, 2017. – С. 303.
15. Антинаркотическое действие Гетерозида–321 при алкогольной интоксикации / И. В. Кабачная, О. М. Стороженко, В. И. Кабачный, К. Ю. Плахотная // *Материалы республиканской научно–практической конференции «Актуальные вопросы образования, науки и производства в фармации», 17–18 ноября 2016 г.* – Ташкент, 2016. – С. 476–477.
16. Прозоровский, В. Б. Основные методы статистической обработки результатов фармакологических экспериментов / В. Б. Прозоровский // *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ.* – Москва : Ремедиум, 2005. – С. 763–827.

## References

1. Mashkovskii, M. D. (2014). *Lekarstvennye sredstva*. Moscow, 1, 1216.
2. Harkevich, D. A. (2010). *Farmakologiya, 10–e izd.* Moscow: GEOTAR–Media, 908.
3. Drohovor, S. M., Shtrygol, S. Yu., Shchekina, E. G. (2013). *Farmakologiya v pomoshch studentu, provizoru i vrachu*. Kharkov: Titul, 900.
4. *Sulfocamfokain (Sulfocamphocaine) instruktsiia po vykorystanniu*. Available at: [http://compendium.com.ua/search\\_full](http://compendium.com.ua/search_full)
5. Mironov, A. V. et al. (2012). *Rukovodstvo po provedeniiu doklinicheskikh issledovaniu lekarstvennykh sredstv*. Moscow, 312–317.
6. Gabriev, R. U. (2005). *Rukovodstvo po eksperimentalnomu (doklinicheskomu) izyucheniiu novykh farmakologicheskikh veshchestv, 2–izd.* Moscow: Meditsina, 832.
7. Deacon, R. M. (2006). Housing, husbandry and handling of rodents for behavioral experiments. *Nature Protocols*, 1 (2), 936–946. doi: 10.1038/nprot.2006.120
8. Етика лікарів та права людини: положення про використання тварин у біомедичних дослідях. (2003). *Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія*, 2 (22), 108–109.
9. Кабачна, І. В., Дроговоз, С. М., Кабачний, В. І., Палагіна, Н. Ю., Кабачний, В. В. (2017). *Наук. журн. Український вісник психоневрології*, 25 (2 (91)). Kharkiv, 49–52.
10. Кабачна, І. В., Дроговоз, С. М., Кабачний, В. І. (2017). *Спосіб відбору субстанцій для цілеспрямованого пошуку оригінальних біологічно активних сполук з аналептичною активністю на моделі алкогольного наркозу*. Пріоритет–заявка на патент на винахід. № а 2017 07291; declared 20.07.2017, №288, 13.
11. Кабачна, І. В., Дроговоз, С. М., Кабачний, В. І. (2017). *Спосіб відбору субстанцій для цілеспрямованого пошуку оригінальних біологічно активних сполук аналептичної дії на моделі алкогольного наркозу*. Kyiv, 6.
12. Vasilevich, N. V., Platoshkin, E. N., Zapolskii, D. V. (2012). *Problemy zdorovia i ekologii*, 4, 38–44.
13. Кабачна, І. В., Дроговоз, С. М., Кабачний, В. І., Стороженко, О. М., Плахотна, К. Ю. (2017). *Аналептичний скрининг гетерозидів на моделі кетаминового наркозу*. Moscow, 292–293.
14. Кабачна, І. В., Палагіна, Н. Ю., Стороженко, О. М. (2017). // *Вплив Гетерозида–321 на дихальний центр на моделі пропофолового наркозу*. Dushanbe, 303.
15. Кабачна, І. В., Стороженко, О. М., Кабачний, В. І., Плахотна, К. Ю. (2016). *Антинаркотичне дієвство Гетерозида–321 при алкогольній інтоксикації*. Toshkent, 476–477.
16. Prozorovskii, V. B. (2005). *Rukovodstvo po eksperimentalnomu (doklinicheskomu) izyucheniiu novykh farmakologicheskikh veshchestv*. Moscow: Remedium, 763–827.

---

*Відомості про авторів / Information about authors / Інформація об авторах*

**Кабачна І. В.**, аспірант кафедри фармакології, Національний фармацевтичний університет

**Kabachna I. V.**, postgraduate student of the Department of Pharmacology, National University of Pharmacy

**Кабачная И. В.**, аспирант кафедры фармакологии, Национальный фармацевтический университет

**Дроговоз С. М.**, доктор медичних наук, професор кафедри фармакології, Національний фармацевтичний університет

**Drogovoz S. M.**, Doctor of Medicine (Dr. habil.), professor of the Department of Pharmacology, National University of Pharmacy

**Дроговоз С. М.**, доктор медицинских наук, профессор кафедры фармакологии, Национальный фармацевтический университет

**Кабачний В. І.**, доктор фармацевтичних наук, професор, завідувач кафедри фізичної і колоїдної хімії, Національний фармацевтичний університет

**Kabachnyu V. I.**, Doctor of Pharmacy (Dr. habil.), professor, head of the Department of Physical and Colloid Chemistry, National University of Pharmacy

**Кабачный В. И.**, доктор фармацевтических наук, профессор, заведующий кафедрой физической и коллоидной химии,

Национальный фармацевтический университет

**Сердюкова Ю. Ю.**, кандидат фармацевтичних наук, асистент кафедри фізичної і колоїдної хімії, Національний фармацевтичний університет

**Serdiukova Yu. Yu.**, Candidate of Pharmacy (Ph.D.), teaching assistant of the Department of Physical and Colloid Chemistry, National University of Pharmacy

**Сердюкова Ю. Ю.**, кандидат фармацевтических наук, ассистент кафедры физической и коллоидной химии, Национальный фармацевтический университет

*Адреса для листування:* 61168, м. Харків, вул. Валентинівська, 4, кафедра фізичної та колоїдної хімії НФаУ. Тел. (0572) 67-91-91.

E-mail: physcollchem@nuph.edu.ua

*Mailing address:* 4, Valentynivska str., Kharkiv, 61168, Kharkiv, Ukraine, Department of Physical and Colloid Chemistry, National University of Pharmacy. Tel. (0572) 67-91-91. E-mail: physcollchem@nuph.edu.ua

*Адрес для переписки:* 61168, г. Харьков, ул. Валентиновская, 4, кафедра физической и коллоидной химии НФаУ. Тел. (0572) 67-91-91.

E-mail: physcollchem@nuph.edu.ua

---

Надійшла до редакції 14.09.2017 р.