



Изучение влияния основ-носителей на биологическую активность вазопрессина в трансбуккальных лекарственных формах

Аль Насир Эйяд^{1,B,C,D}, А. Л. Дроздов^{1,A}, А. П. Лисянская^{*2,E}, Е. Б. Харапонова^{1,F}

¹ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днипро, ²Запорожский государственный медицинский университет, Украина

A – концепция и дизайн исследования; B – сбор данных; C – анализ и интерпретация данных; D – написание статьи; E – редактирование статьи; F – окончательное утверждение статьи

Особенность современного этапа изучения ноотропных фармакопрепаратов – понимание отсутствия у них строгой селективности биологического эффекта и необходимость более широкого его изучения. Применительно к пептидам вазопрессинового ряда, в это число входит воздействие на смежные формы поведения, в том числе связанные с психоэмоциональной сферой. Наряду с этим, при системном введении пептидов их использование дополнительно затруднялось высокой скоростью биодegradации и низкой биодоступностью. В связи с этим, для производных вазопрессина перспективно использование альтернативного трансбуккального пути введения.

Цель работы – изучение влияния основ-носителей буккальных пленок с вазопрессинном на его ноотропную активность.

Материалы и методы. В качестве носителей для буккальной формы вазопрессина изучены гидрофильные основы, обладающие высокой скоростью биодegradации в полости рта. В качестве действующего вещества использовали синтетический декапептидный аналог вазопрессина – диглицин-дезглицинамида-аргинин-вазопрессин. Учитывая незначительное количество вазопрессина в составе лекарственной формы, для улучшения равномерности его дозирования и пролонгирования действия использовали технологию двухслойных пленок. Дальнейшие исследования по научному обоснованию вида основы-носителя для трансбуккальной лекарственной формы вазопрессина проводили по плану однофакторного дисперсионного анализа с повторными наблюдениями. Для всех отобранных композиций устанавливали специфическую активность в виде латентного периода условной реакции пассивного избегания у неамнезированных белых крыс после применения буккальных пленок.

Результаты. Как следует из представленных данных, природа изученных матричных основ оказывают значимое влияние на латентный период условной реакции пассивного избегания у неамнезированных белых крыс после введения буккальных пленок с вазопрессинном. С помощью множественного рангового критерия Дункана составлен ряд предпочтительности влияния пленочных носителей на параметр оптимизации.

Выводы. Установлено, что вид основы-носителя оказывает значимое влияние на биологическую активность вазопрессина в трансбуккальных лекарственных формах. Дисперсионный анализ результатов исследований показал, что оптимальным ноотропным действием обладают буккальные пленки с вазопрессинном на основе желатина и натрий карбоксиметилцеллюлозы.

Вивчення впливу основ-носіїв на біологічну активність вазопресину у трансбуккальних лікарських формах

Аль Насір Ейяд, О. Л. Дроздов, Г. П. Лисянська, О. Б. Харапонова

Особливістю сучасного етапу вивчення ноотропних фармакопрепаратів є розуміння відсутності в них чіткої селективності біологічного ефекту й необхідність ширшого його вивчення. Щодо пептидів вазопресинового ряду, до них належить дія на суміжні форми поведінки, зокрема ті, що пов'язані з психоемоційною сферою. Поряд з цим при системному введенні пептидів їхнє використання додатково утруднювалося високою швидкістю біодegradації та низькою біодоступністю. Отже, для похідних вазопресину перспективним є використання альтернативного трансбуккального шляху введення.

Мета роботи – вивчення впливу основ-носіїв буккальних плівок із вазопресинном на його ноотропну активність.

Матеріали та методи. Як носії для буккальної форми вазопресину вивчили гідрофільні основи, що мають високу швидкість біодegradації в порожнині рота. Як діючі речовини використовували синтетичний декапептидний аналог вазопресину – диглицин-дезглицинаміду-аргінин-вазопрессин. Враховуючи незначну кількість вазопресину у складі лікарської форми, для поліпшення рівномірності його дозування та пролонгації дії використовували технологію двошарових плівок. Наступні дослідження щодо наукового обґрунтування виду основи-носія для трансбуккальної лікарської форми вазопресину здійснювали за планом однофакторного дисперсійного аналізу з повторними спостереженнями. Для усіх обраних композицій встановлювали специфічну активність – латентний період умовної реакції пассивного уникнення в неамнезованих білих щурів після застосування буккальних плівок.

СВЕДЕНИЯ О СТАТЬЕ



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/184199>

УДК: 615.214.31-021.62.034.318-018:577.175.343]-047.37
DOI: 10.14739/2409-2932.2019.3.184199

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2019. – Т. 12, № 3(31). – С. 309–313

Ключевые слова: вазопрессин, пленки буккальные, основа-носитель, ноотропная активность, введение лекарств трансбуккальное.

*E-mail: gladishevva@gmail.com

Надійшла до редакції: 21.08.2019 // Після доопрацювання: 29.08.2019 // Прийнято до друку: 02.09.2019

Результати. За наведеними даними, природа вивчених матричних основ чинить значущий вплив на латентний період умовної реакції пасивного уникнення в неамнезованих білих щурів після введення букальних плівок із вазопресином. За допомогою множинного рангового критерію Дункана склали ряд переваг впливу плівкових носіїв на параметр оптимізації.

Висновки. Встановили, що вид основи-носія чинить значущий вплив на біологічну активність вазопресину у трансбукальних лікарських формах. Дисперсійний аналіз результатів досліджень показав: оптимальну ноотропну дію мають букальні плівки з вазопресином на основі желатину та натрій карбоксиметилцелюлози.

Ключові слова: вазопресин, плівки букальні, основа-носії, ноотропна активність, введення ліків трансбукальне.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2019. – Т. 12, № 3(31). – С. 309–313

Study of influence of base-vehicle on biological activity of vasopressin in the transbuccal dosage forms

Al Nasir Eiad, O. L. Drozdov, H. P. Lysianska, O. B. Kharapova

Understanding of nootropics' lack of strong selectivity is a feature of their study at the modern stage. Speaking about peptides such as vasopressin, influence on the related behavioral forms including linked with a mental and emotional area is also presented in this range. At the same time, the systemic administration of peptides was additionally complicated by the high rate of biodegradation and low bioavailability. In this regard, using the alternative transbuccal route of administration is more perspective for the vasopressin derivatives.

The aim of this work is study of influence of base-vehicle in the buccal films with vasopressin on its nootropic activity.

Materials and methods. Hydrophilic bases with a high rate of biodegradation in the oral cavity were studied as devices for vasopressin buccal form. Synthetic decapeptide analog of vasopressin – diglycine-dezglycinamid-arginine-vasopressin – was used as an active substance. Technology of two-layer films was used for the improvement of the dose uniformity and prolongation of effect, taking into account the insignificant amount of vasopressin in the dosage form. Further research to scientific substantiation of the base-vehicle for transbuccal dosage form with vasopressin was carried out according to the plan of single-factor analysis of variance with repeated observations. Specific activity in the form of a latency period of the conditioned response of passive avoidance was established for all selected compositions in nonamnesic white rats after the administration of buccal films.

Results. According to obtained data, a sort of investigated matrix bases makes a significant influence on the latency period of the conditioned response of passive avoidance in nonamnesic white rats after the administration of buccal films with vasopressin. Allowed to build the next Preferred range of films' vehicles influence on the parameter of optimization was built using the Duncan's multiple rank test.

Conclusions. It was established that the sort of base-vehicle makes a significant influence on the biological activity of vasopressin in the transbuccal dosage forms. Variance analysis of results has shown that buccal films with vasopressin on the gelatin and sodium carboxymethylcellulose bases provide the optimal nootropic effect.

Key words: vasopressin, buccal films, base-vehicle, nootropic activity, administration buccal.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2019; 12 (3), 309–313

Особенность современного этапа изучения ноотропных фармакопрепаратов – понимание отсутствия у них строгой селективности биологического эффекта и необходимость более широкого его изучения [1–3]. Применительно к пептидам вазопрессинового ряда, в это число входит воздействие на смежные формы поведения, в том числе связанные с психоэмоциональной сферой. К таким формам относятся ориентировочно-исследовательское поведение, мотивации, концентрация внимания и усилия [4] и ряд показателей, тестируемых по методике «открытое поле» [5,6].

Вместе с тем, при системном введении пептидов их использование дополнительно затруднялось высокой скоростью биодegradации и низкой биодоступностью [7].

Для производных вазопрессина перспективным является использования альтернативного трансмукозного пути введения, в частности трансбукального с использованием соответствующих фармакотерапевтических средств – мукоадгезивных пленок. Данная лекарственная форма представляет собой полимерные пленки, которые после аппликации на слизистую оболочку щеки или десны обеспечивают быстрое растворение препарата в полости рта без разжевывания и запивания водой. За счет

особенностей мукоадгезивного всасывания букальные пленки обеспечивают отсутствие у активных фармацевтических ингредиентов пресистемного метаболизма, а также их разрушения ферментами желудочно-кишечного тракта и желудочным соком. Кроме того, данная лекарственная форма обеспечивает требуемый профиль высвобождения лекарственных веществ без скачков их концентрации на протяжении длительного времени [8,9].

Исходя из биофармацевтических концепций, создание новых мягких лекарственных средств для трансбукального применения невозможно без учета фармацевтических факторов, влияющих на степень и скорость высвобождения лекарственных веществ, а также их биодоступности. Одним из основных факторов при этом является вид основы-носителя. Благодаря оптимальному выбору основы можно в значительной степени управлять уровнем терапевтического эффекта. Поэтому первоочередная задача при разработке букальной формы вазопрессина – научное обоснование вида пленочной матрицы [10,11].

Цель работы

Изучение влияния основ-носителей букальных пленок с вазопрессинном на его ноотропную активность.

Материалы и методы исследования

В качестве носителей для буккальной формы вазопрессина изучены гидрофильные основы, широко используемые в производстве лекарственных пленок, обладающие высокой скоростью биodeградации в полости рта и не оказывающие местнораздражающего и алергизирующего действия [12,13].

Состав композиций представлен в *таблице 1*.

В качестве действующего вещества использовали синтетический декапептидный аналог вазопрессина – диглицин-дезглицинамида-аргинин-вазопрессин (2Г-ДГА-АВП). Учитывая физико-химические свойства, его вводили в состав пленкообразующих матриц-носителей после предварительного растворения в пропиленгликолево-водной смеси 9:1. В состав основ для оптимизации структурно-механических характеристик вводили пластификатор – пропиленгликоль в концентрации 5 %.

Пленочные матрицы получали методом полива пленочной массы на стеклянные подложки толщиной слоя не более 7 мм с последующим высушиванием при температуре 55–60 °С на протяжении 18–20 часов.

Критерии оценки пленочных композиций на первом этапе – результаты оценки их органолептических свойств: однородность, отсутствие микротрещин, разрывов, прозрачность, отсутствие пузырьков, запах, вкус, а также хорошее отставание от подложки [14].

У композиций № 1–3 отмечено хорошее отставание от подложки, однородность, отсутствие микротрещин, разрывов, прозрачность. Композиция № 4 характери-

зовалась плохим отставанием от подложки, наличием пузырьков, микротрещин и поэтому исключена из дальнейших исследований.

Затем из пленочных матрицы № 1–3 при помощи прессы проводили вырубку пластин овальной формы.

Учитывая незначительное количество вазопрессина в составе лекарственной формы, для улучшения равномерности его дозирования и пролонгирования действия использовали технологию двухслойных пленок [15,16]. Рецептурную дозу вазопрессина наносили между двумя пластинами матрицы с последующей сушкой двухслойной буккальной пленки при комнатной температуре с естественной конвекцией воздуха.

Дальнейшие исследования по научному обоснованию вида основы-носителя для трансбуккальной лекарственной формы вазопрессина проводили по плану однофакторного дисперсионного анализа с повторными наблюдениями [17]. Для всех отобранных композиций устанавливали специфическую активность в виде латентного периода условной реакции пассивного избегания (с) у неамнезированных белых крыс после применения буккальных пленок [18].

Результаты и их обсуждение

В *таблице 2* приведены матрица планирования и результаты определения ноотропной активности пленок буккальных с вазопрессином (номера соответствуют составу композиций, приведенных в *таблице 1*).

В *таблице 3* представлен дисперсионный анализ полученных результатов.

Таблица 1. Состав мукоадгезивных лекарственных форм для буккальной доставки вазопрессина

Компоненты	Основы-носители (№)			
	1	2	3	4
Вазопрессин	0,000005	0,000005	0,000005	0,000005
Желатин	3,0			
Метилцеллюлоза		3,0		
Натрий-карбоксиметилцеллюлоза			2,0	
Пропиленгликоль	5,0	5,0	5,0	5,0
Поливиниловый спирт				3,0
Вода очищенная до	100	100	100	100

Таблица 2. Матрица планирования и результаты определения латентного периода условной реакции пассивного избегания (с) у неамнезированных белых крыс после применения пленок буккальных с вазопрессином 5 мкг (интервал 30 минут)

№	Вид основы в соответствии с табл. 1 (фактор А)	Номера испытаний			Сумма	Среднее
		1	2	3		
1	1	17,3	18,1	17,1	52,5	17,5
2	2	11,2	12,2	11,4	34,8	11,6
3	3	15,9	16,4	17,2	49,5	16,5
Сумма					136,8	

Таблица 3. Дисперсионный анализ экспериментальных данных по определению латентного периода условной реакции пассивного избегания (с) у неамнезированных белых крыс после введения буккальных пленок с вазопрессином 5 мкг (интервал 30 минут)

Источник изменчивости	Число степеней свободы	Сумма квадратов	Средний квадрат	F _{эксп.}	F _{табл.}
Вид основы	2	59,82	29,91	90,64	5,1
Ошибка	6	1,98	0,33		
Общая сумма	8	61,8			

Как следует из представленных данных, природа изученных матричных основ-носителей оказывают значимое ($F_{\text{эксп.}} > F_{\text{табл.}}$) влияние на латентный период условной реакции пассивного избегания у неамнезированных белых крыс после введения буккальных пленок с вазопрессином.

Проведена проверка различия средних значений результатов латентного периода условной реакции пассивного избегания у неамнезированных белых крыс после использования мукоадгезивной лекарственной формы вазопрессина 5 мкг (интервал 30 минут) с помощью множественного рангового критерия Дункана. Установлено, что по влиянию основ-носителей на данный параметр оптимизации их можно расположить в следующий ряд предпочтительности (номера соответствуют составам композиций, приведенных в таблице 1): 1-й (3-й) > 2-й.

Исходя из полученных данных, для дальнейших исследований отобраны буккальные пленки с вазопрессином по прописям № 1 и № 3, между результатами эффективности которых отсутствует статистическое различие.

Выводы

1. Установлено, что вид основы-носителя оказывает значимое влияние на биологическую активность вазопрессина в трансбуккальных лекарственных формах.

2. Дисперсионный анализ результатов исследований показал, что оптимальным ноотропным действием обладают буккальные пленки с вазопрессином на основе желатина и натрий карбоксиметилцеллюлозы.

Конфликт интересов: отсутствует.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Сведения об авторах:

Аль Насир Эйяд, аспирант, НИИ медико-биологических проблем, ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепро.

Дроздов А. Л., д-р мед. наук, профессор, главный научный сотрудник НИИ медико-биологических проблем, ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепро.

Лисянская А. П., канд. фарм. наук, доцент каф. технологии лекарств, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Харапонова Е. Б., канд. мед. наук, научный сотрудник НИИ медико-биологических проблем, ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепро.

Відомості про авторів:

Аль Насир Эйяд, аспірант, НДІ медико-біологічних проблем, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро.

Дроздов О. Л., д-р мед. наук, професор, головний науковий співробітник НДІ медико-біологічних проблем, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро.

Лисяньска Г. П., канд. фарм. наук, доцент каф. технології ліків, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Харапонова О. Б., канд. мед. наук, науковий співробітник НДІ медико-біологічних проблем, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро.

Information about authors:

Al Nasir Eiad, PhD Student, Research Institute of Medical and Biological Problems, SE "Dnipropetrovsk Medical Academy of Health Ministry of Ukraine", Dnipro.

Drozdv O. L., MD, PhD, DSc, Professor, Head Researcher of the Research Institute of Medical-Biological Problems, SE "Dnipropetrovsk Medical Academy of Health Ministry of Ukraine", Dnipro.

Lysianska H. P., PhD, Associate Professor of the Department of Drugs Technology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Kharaponova O. B., MD, PhD, Researcher of the Research Institute of Medical-Biological Problems, SE "Dnipropetrovsk Medical Academy of Health Ministry of Ukraine", Dnipro.

Список литературы

- [1] Белокоскова С. Г., Степанов И. И., Цикунов С. Г. Агонист V2-рецепторов вазопрессина редуцирует депрессивные расстройства у постинсультных больных. *Вестник Российской Академии медицинских наук*. 2012. Т. 67. № 4. С. 40-44.
- [2] Resveratrol exerts anti-inflammatory and neuroprotective effects to prevent memory deficits in rats exposed to chronic unpredictable mild stress / Y. Yazir, T. Utkan, N. Gasar, F. Aricioglu. *Physiology & Behavior*. 2015. Vol. 138. P. 297-304. doi: 10.1016/j.physbeh.2014.10.010
- [3] Ethical Concerns in HCE: The Examples of Cognitive Enhancing Drugs and Noninvasive Brain Stimulation / E. M. Forsberg et al. *Evaluating Ethical Frameworks for the Assessment of Human Cognitive Enhancement Applications*. 2017. P. 15-29. doi: 10.1007/978-3-319-53823-5_3
- [4] Дроздов А. Л., Родинский А. Г., Свиргун И. С. Психическое отражение в теории функциональных систем : учеб. пособ. Днепро : ПБП «Экономика», 2018. 36 с.
- [5] Нейротропные свойства лецитина подсолнечника : метод. пособ. / Г. В. Дзяк и др. Днепропетровск : ПБП «Экономика», 2015. 28 с.
- [6] Gräff J., Tsai L. The potential of HDAC inhibitors as cognitive enhancers. *Annual Review Of Pharmacology And Toxicology*. 2013. Vol. 53. P. 311-330. doi: 10.1146/annurev-pharmtox-011112-140216
- [7] Нейропротективные свойства дипептидного миметика мозгового нейротрофического фактора ГСБ-106 в экспериментах in vitro / И. О. Логвинов и др. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2013. Т. 155, № 3. С. 319-322.
- [8] Ерофеева Л. Н. Лекарственные пленки. История и современность. *Университетская наука: взгляд в будущее* : сб. науч. Тр. по материалам междунар. науч. конф. посвященной 83-летию КГМУ. В 2-х т. Курск, 2018. Т. 2. С. 52-57.
- [9] Батырбеков Е. О. Полимерные пленки с пролонгированным обезблывающим действием. *VIII международный Беремжановский съезд по химии и химической технологии* : сб. докл. междунар. съезда. В 2-х ч. Усть-Каменогорск, 2014. Ч. 1. С. 183-187.
- [10] Диспергируемые в ротовой полости лекарственные формы (обзор) / Р. И. Мустафин, В. Р. Гарипова, Ф. Селмин, Ф. Цирулло. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2015. № 4. С. 34-38.
- [11] Ассортимент и характеристики трансмукозальных лекарственных форм (ассортимент лекарственных пленок) / Н. В. Шестаков, С. О. Лосенкова, Е. В. Закалюкина, Э. Ф. Степанова. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2017. № 2. С. 96-101.

- [12] Полимерные лекарственные пленки для лечения заболеваний слизистых оболочек / Т. А. Панкрушева и др. *Ученые записки Орловского государственного университета*. 2014. Т. 7. № 63. С. 211-212.
- [13] Пискунов С. З., Ерофеева Л. Н. Разработка и исследование пленок для лечения ринитов. *Российская ринология*. 2015. № 3. С. 54-56. doi: 10.17116/rosrino201523354-56
- [14] Сакипова З. Б., Жетерова С. К., Блатов Р. М. Разработка состава и технологии производства буккальной пленки с ацетилсалициловой кислотой. *Вестник КазНМУ*. 2013. № 4(1). С. 310-318.
- [15] Сампиев А. М., Никифорова Е. Б., Соповская А. В. Современное состояние исследований в области создания стоматологических пленок. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2016. № 3. С. 293-297.
- [16] Маринина Т. Ф., Гольбякова Х. Н. Разработка технологии и анализ двухслойных стоматологических пленок противовоспалительного и анестезирующего действия. *Современные проблемы науки и образования*. 2014. № 4.
- [17] Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень в фармації: монографія / Т. А. Грошовий, В. П. Марценюк, Л. І. Кучеренко та ін. Тернопіль: Укрмедкнига, 2008. 367 с.
- [18] Ал Нукарі Абдулкарім, Дроздов О.Л. Вивчення впливу основ-носіїв на біологічну активність вазопресину в назальних лікарських формах. *Фармацевтичний журнал*. 2016. № 2. С. 65-69.
- [19] 106 v jeksperimentah in vitro [Neuroprotective effects of dipeptide analogue of brain-derived neurotrophic factor GSB-106 in vitro experiments]. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 155(3), 319-322 [in Russian].
- [8] Erofeeva L. N. (2018). Lekarstvennyye plenki. Istorija i sovremennost [Medicinal tapes. History and contemporaneity]. *University science: look in the future: Proceedings of the International Scientific Conference*. (Vol. 2. pp. 52-57). Kursk. [in Russian].
- [9] Batyrbekov E. O. (2014). Polymernye plenki s prolongirovannyim obezbolivajushhim dejstviem [Polymer films with the prolonged anesthetic effect]. *Eighth international Beremzhanovskii convention on chemistry and chemical technology*. Proceedings of the 8th International congress/ (Part 1. pp. 183-187). Ust-Kamenogorsk. [in Russian].
- [10] Mustafin, R. I., Garipova, V. R., Selmin, F., & Cirulzo F. (2015). Dispergiruemye v rotovoj polosti lekarstvennyye formy (obzor) [Oral-dispersible dosage forms (review)]. *Drug development & registration*, 4, 34-38. [in Russian].
- [11] Shestakov, N. V., Losenkova, S. O., Zakaljukina, E. V., & Stepanova, Je. F. (2017). Assortiment i harakteristiki transmukozal'nykh lekarstvennykh form (assortiment lekarstvennykh plenok) [Range and characteristics transmucosal dosage forms]. *Drug development & registration*, 2, 96-101. [in Russian].
- [12] Pankrusheva, T. A., Erofeeva, L. N., Maravina, I. N., Chekmareva, M. S., Avtina, T. V., & Avtina, N. V. (2014). Polymernye lekarstvennyye plenki dlja lechenija zabojevanij slizistykh obolochek [Polymeric medicinal films for the treatment of diseases of the mucous membranes]. *Scientific notes of Orel State University*, 7(63), 211-212. [in Russian].
- [13] Piskunov, S. Z., & Erofeeva, L. N. (2015). Razrabotka i issledovanie plenok dlja lechenija rinitov [Design and investigation of rhinitis-curing films]. *Russian Rhinology*, 3, 54-56. doi: 10.17116/rosrino201523354-56 [in Russian].
- [14] Sakipova, Z. B., Zheterova, S. R., & Blatov, R. M. (2013). Razrabotka sostava i tehnologii proizvodstva bukkalnoj plenki s acetilsalicylovoj kislotoj [Development of composition and technology of buccal film with acetylsalicylic ACID]. *Vestnik KazNMU*, 4(1), 310-318. [in Russian].
- [15] Sampiev, A. M., Nikiforova, E. B., & Sopovskaia, A. V. (2016). Sovremennoe sostojanie issledovanij v oblasti sozdanija stomatologicheskikh plenok [Current status of the study of dental films]. *International journal of applied and fundamental research*, 3, 293-297. [in Russian].
- [16] Marinina, T. F., & Gjulbjakova, H. N. (2014). Razrabotka tehnologii i analiz dvuhslajnykh stomatologicheskikh plenok protivovospalitel'nogo i anestezirovshego dejstvija [Development of technology and analysis of two-layer of dental membranes anti-inflammatory and anesthetic]. *Modern problems of science and education*, 4. [in Russian].
- [17] Hroshovyj, T. A., Martseniuk, V. P., Kucherenko, L. I., Vronska, L. P., & Hureieva S. M. (2008). Matematychnе planuvannja eksperymentu pry provedenni naukovykh doslidzhen v farmatsii [Mathematical planning of experiment when conducting scientific research in pharmacy]. Ternopil. [in Ukrainian].
- [18] Al Nukari Abdulkarim, & Drozdov, O. L. (2016). Vyvchennja vplyvu osnov-nosijiv na biolohichnu aktyvnist vazopresynu v nazalnykh likarskykh formakh [Study of influence of bases-carriers on biological activity of vasopressin in nasal dosage forms]. *Pharmaceutical journal*, 2, 65-69. [in Ukrainian].

References

- [1] Belokoskova, S. G., Stepanov, I. I., & Cikunov S. G. (2012). Agonist V2-receptorov vazopressina reducirovet depressivnye rasstrojstva u postinsulnykh bolnyh [Agonist of V2 vasopressin receptor reduces depressive disorders in post-stroke patients]. *Annals of the Russian Academy of medical sciences*, 67(4), 40-44. [in Russian].
- [2] Yazir, Y., Utkan, T., Gacar, N., & Aricioglu, F. (2015). Resveratrol exerts anti-inflammatory and neuroprotective effects to prevent memory deficits in rats exposed to chronic unpredictable mild stress. *Physiology & Behavior*, 138, 297-304. doi: 10.1016/j.physbeh.2014.10.010
- [3] Forsberg, E., Shelley-Egan, C., Thorstensen, E., Landeweerd, L., & Hofmann, B. (2017). Ethical Concerns in HCE: The Examples of Cognitive Enhancing Drugs and Noninvasive Brain Stimulation. *Evaluating Ethical Frameworks For The Assessment Of Human Cognitive Enhancement Applications*, 15-29. doi: 10.1007/978-3-319-53823-5_3
- [4] Drozdov, A. L., Rodinskij, A. G. & Svirgun, I. S. (2018). *Psichicheskoe otrazhenie v teorii funkcionalnykh sistem [A psychical reflection is in the theory of the functional systems]*. Uchebnoe posobie. Dnipro. [in Russian].
- [5] Dzijak, G. V., Gluh, A. I., Gluh, I. S., Drozdov, A. L., Zubkovskaja, A. G., & Rodinskij, A. G. et al. (2015). *Neirotropnye svojstva lecitina podsolnechnika [Neurotropic properties of sunflower lecithin]*. Metodicheskoe posobie. Dnipropetrovsk. [in Russian].
- [6] Gräff, J., & Tsai, L. (2013). The potential of HDAC inhibitors as cognitive enhancers. *Annual Review Of Pharmacology And Toxicology*, 53, 311-330. doi: 10.1146/annurev-pharmtox-011112-140216
- [7] Logvinov, I. O., Antipova, T. A., Gudasheva, T. A., Tarasjuk, A. V., Antipov, P. I., & Seredenin S. B. (2013). Neiroprotektivnye svojstva dipeptidnogo mimitika mozgovogo nejtrotroficheskogo faktora GSB-