УДК 616-001.4:547.728.2001.5
DOI https://doi.org/10.32782/2226-2008-2025-5-15

Л. В. Еберле[1, 2] https://orcid.org/0000-0002-3466-8653
К. Д. Сазонов[2] https://orcid.org/0009-0009-6708-3086
Я. В. Рожковський[1] https://orcid.org/0000-0002-3650-9701
С. І. Богату[1] https://orcid.org/0000-0002-7979-8232
Б. В. Приступа[1] https://orcid.org/0000-0002-9100-0860

ФАРМАКОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ 2-(ДІЕТИЛАМІНО) ЕТИЛ-4-[(11-ОКСОІНДЕНО[2,1-B]ХІНОКСАЛІН-6-КАРБОНІЛ)АМІНО] БЕНЗОАТУ ЗА ТРАНСДЕРМАЛЬНОГО ЗАСТОСУВАННЯ

[1] Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна,
[2] Одеський національний університет імені І. І. Мечникова, Одеса, Україна

УДК 616-001.4:547.728.2001.5

Л. В. Еберле[1, 2], К. Д. Сазонов[2], Я. В. Рожковський[1], С. І. Богату[1], Б. В. Приступа[1]
ФАРМАКОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ 2-(ДІЕТИЛАМІНО)ЕТИЛ-4-[(11-ОКСОІНДЕНО[2,1-B]ХІНОКСАЛІН-6-КАРБОНІЛ)АМІНО]БЕНЗОАТУ ЗА ТРАНСДЕРМАЛЬНОГО ЗАСТОСУВАННЯ
[1] *Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна*
[2] *Одеський національний університет імені І. І. Мечникова, Одеса, Україна*

У роботі представлено результати дослідження аналгетичної та антиексудативної активності 2-(діетиламіно)етил-4-[(11-оксоіндено[2,1-b]хіноксалін-6-карбоніл)аміно]бензоату на моделях термічного, хімічного болю й ексудативного запалення. Досліджено мазі з різними концентраціями діючої речовини (1%, 3% і 5%). Найбільш виражену аналгетичну дію показала 5%-ва мазь, яка сприяла зниженню больової реакції на 63,8% (у тесті «Гаряча вода») і на 66,5% (у тесті АІТЦ) порівняно з контрольною групою. Антиексудативний ефект із застосуванням 5%-ї мазі був слабко вираженим у випадку зимозанового запалення та не проявлявся за наявності трипсинового запалення. Результати досліджень показали, що отримана сполука є перспективною для створення місцевого аналгетика з комбінованим механізмом дії.

Ключові слова: аналгетична активність, антиексудативна активність, інденохінаксолінові похідні, 2-(діетиламіно)етил-4-[(11-оксоіндено[2,1-b]хіноксалін-6-карбоніл)аміно]бензоат.

UDC 616-001.4:547.728.2001.5

L. V. Eberle[1, 2], K. D. Sazonov[2], Ya. V. Rozhkovskyi[1], S. I. Bohatu[1], B. V. Prystupa[1]
PHARMACOLOGICAL ACTIVITY OF 2-(DIETHYLAMINO)ETHYL-4-[(11-OXOINDENE[2,1-B] QUINOXALINE-6-CARBONYL)AMINO]BENZOATE DURING TRANSDERMAL APPLICATION
[1] *Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine,*
[2] *Odesa I. I. Mechnikov National University, Odesa, Ukraine*

In medical practice, pain syndrome and inflammation are common clinical manifestations that significantly reduce the quality of life of patients. A promising direction of modern pharmacotherapy is the development and search for local dosage forms with analgesic and anti-inflammatory effects.

The aim of this work was to study the analgesic and anti-inflammatory activity of a new compound – 2-(diethylamino)ethyl-4-[(11-oxoindeno[2,1-b]quinoxaline-6-carbonyl)amino]benzoate in the composition of ointments of different concentrations.

The study was conducted on 50 rats and 60 mice, in accordance with the requirements of GLP and ethical standards. The study of analgesic activity was carried out on models of thermal ("hot water") and chemical (allyl isothiocyanate test) pain. The assessment of anti-inflammatory activity was carried out on models of exudative inflammation induced by trypsin and zymosan.

Research results. According to the results of the study, in the "hot water" test, 5% ointment based on 2-(diethylamino)ethyl-4-[(11-oxoindeno[2,1-b]quinoxaline-6-carbonyl)amino]benzoate provided a significant reduction in pain sensitivity by 63.8%, and in the allyl isothiocyanate test — 88 to 66.5% compared to the control group, which indicates a pronounced analgesic activity of the studied compound. In the model of inflammation induced by zymosan, a moderate anti-exudative effect was established, which was manifested by a decrease in the inflammatory reaction by 27.4%, while in the trypsin model no significant effect was recorded.

Thus, it was established that the studied compound is characterized by pronounced local analgesic activity and limited anti-inflammatory properties, which depend on the type of model. The obtained results indicate the feasibility of further preclinical studies of the drug as a potential local analgesic with a combined mechanism of action.

Keywords: analgesic activity, antiexudative activity, indenoquinoxoline derivatives, 2-(diethylamino)ethyl-4-[(11-oxoindeno[2,1-b] quinoxaline-6-carbonyl)amino]benzoate.

© Л. В. Еберле, К. Д. Сазонов та ін., 2025

Стаття поширюється на умовах ліцензії

Вступ

У медичній практиці синдром болю та запальні процеси є поширеними клінічними проявами, що розглядаються як комплексні патологічні стани. Вони включають локальну відповідь на ушкодження, нейрофізіологічну передачу та супроводжуються вегетативними й поведінковими реакціями організму.

Актуальність проблеми зумовлена тим, що больовий синдром і запалення істотно знижують якість життя пацієнтів, погіршують психоемоційний стан, ускладнюють перебіг основного захворювання, знижують ефективність лікування й уповільнюють процес відновлення [1–3].

Одним із перспективних напрямів сучасної фармакотерапії є застосування трансдермальних лікарських форм для зменшення больового синдрому та профілактики запального процесу. Основними перевагами таких засобів є локалізована дія, мінімізація системного впливу та зниження ризику розвитку побічних ефектів, характерних для пероральних і парентеральних препаратів. Рівномірне надходження активної речовини до зони ураження забезпечує стабільний знеболювальний ефект у разі місцевого застосування.

Водночас обмежена кількість ефективних засобів місцевої дії зумовлює потребу в пошуку нових активних речовин. Перспективним є синтез нових хімічних сполук із вираженою аналгетичною та протизапальною активністю, які можуть бути подібні за структурою до відомих фармакологічних агентів або мати нові механізми дії, що дасть можливість досягти ефективної терапії з мінімальним ризиком побічних ефектів.

Інденохінаксолінові похідні є перспективними синтетичними біологічно-активними речовинами, що мають широкий спектр фізіологічної дії [4; 5], проте їх анальгетична активність практично не досліджена. 2-(Діетиламіно)етил-4-[(11-оксоіндено[2,1-b]хіноксалін-6-карбоніл)аміно]бензоат – новий амід інденохінокса-лінового ряду, який був синтезований взаємодією інденохінаксолін-6-карбонової кислоти з новокаїном [6] (рис. 1).

Наявність у його структурі одночасно декількох анестезіоформних груп як в інденохіноксаліновому фрагменті (амідна група), так і в новокаїні (естерна група) можуть привести до стійкого аналгетичного ефекту цієї сполуки [7; 8].

Тому **метою роботи** було дослідження фармакологічної активності 2-(діетиламіно)етил-4-[(11-оксоіндено[2,1-b]хіноксалін-6-карбоніл)аміно]бензоату на різних моделях болю та запалення.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проводили на 50 нелінійних білих щурах масою 180–200 г та 60 білих мишах масою 18–22 г, вирощених у розпліднику віварію Одеського національного медичного університету на стандартному раціоні згідно із санітарно-гігієнічними нормами та вимогами GLP [9; 10].

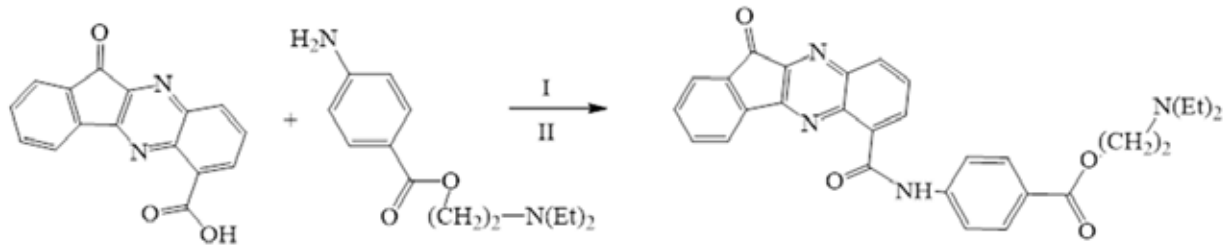
Для дослідження аналгетичної активності 2-(діетиламіно)етил-4-[(11-оксоіндено[2,1-b]хіноксалін-6-карбоніл)аміно]бензоату були виготовленні мазі різних концентрацій (1%, 3%, 5%) для трансдермального нанесення в дозі 50 мг/см^2 на поверхні кінцівок тварин. Як мазеву основу використовували поліетиленгліколь-1500, поліетиленоксид-400, 1,2-пропіленгліколь у співвідношенні 4:2:3 відповідно.

Для дослідження аналгетичної активності було вибрано тести «Гаряча вода» та «Алілізотіоціанатний» (АІТЦ). [11].

Тест «Гаряча вода». Під час оцінки аналгетичної активності мазей больовий подразник створювали шляхом занурення хвоста щура у воду з температурою 53 °С. Фіксували час до реакції висмикування хвоста твариною, який слугував латентним періодом больового відгуку. Показником наявності аналгетичного ефекту вважали статистично значуще подовження цього латентного періоду після застосування мазі [11–13].

Тест АІТЦ. Оцінка аналгетичної активності мазей проводилася шляхом субплантарного введення 20 мкл 0,5%-го розчину АІТЦ, розчиненого в 1,2-пропіленгліколі. Після ін'єкції флогогена тварину поміщали у прозорий контейнер для спостереження. Протягом 5 хв фіксували час, упродовж якого тварина облизувала уражену кінцівку [14; 15]. Мазі різних концентрацій наносили на шкіру тварин за 15, 30 та 60 хв до початку тестування моделей термічного та (або) хімічного болю. Для оцінки аналгетичної активності як референтний препарат використовували 2%-ву мазь анестезину.

Антиексудативну активність досліджуваної сполуки оцінювали на експериментальних моделях запалення, індукованого трипсином і зимозаном, відповідно до загальноприйнятих методик [15]. На основі вимірювання об'єму уражених кінцівок тварин розраховували приріст об'єму (ПО) та рівень антиексудативної актив-



I – $ClCOOC_2H_5$, TEA, $CHCl_3$, 0°C, 1 год; II – новокаїн, 20°C, 1 год

Рис. 1. Схема синтезу 2-(діетиламіно)етил-4-[(11-оксоіндено[2,1-b]хіноксалін-6-карбоніл)аміно]бензоату

ності (АА) у дослідних групах порівняно з контрольною [13]. Як препарат порівняння застосовували 5%-ву мазь ібупрофену (Долгіт® крем, виробник – Dolorgiet GmbH & Co. KG (Німеччина), серія UA/4117/01/01).

Усі експерименти проводилися відповідно до загальних етичних принципів експериментів на тваринах, регламентованих положеннями «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» та Законом України № 249 від 01.03.2012 «Порядок проведення науковими установами дослідів, експериментів на тваринах» (протокол № 1 від 26 серпня 2024 р. засідання комісії з біоетики ОНУ імені І. І. Мечникова) [16].

Отримані дані статистично оброблені за допомогою Microsoft Excel і пакета програм Statistica 6,0 (StatSoftInc., США). Визначали нормальність розподілу, використовуючи критерій W Шапіро – Уілка. У разі нормального розподілу варіантів використовували дисперсійний аналіз ANOVA. Результати наведено у вигляді M ± m (середнє значення ± стандартна похибка), що відповідає загальноприйнятим вимогам статистичного представлення даних. Відмінності вважалися статистично значущими з $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

У межах експериментального дослідження було здійснено оцінку аналгетичних властивостей сполуки 2-(діетиламіно)етил-4-[(11-оксоіндено[2,1-b]хіноксалін-6-карбоніл)аміно]бензоату, з використанням двох типів моделей болю: термічної та хімічної. Метою цього етапу стало вивчення ефективності різних концентрацій досліджуваної сполуки у формі мазі та встановлення залежності між тривалістю експозиції та вираженістю знеболювального ефекту.

Модель термічного подразнення є одним із ключових експериментальних підходів, що широко застосовується для вивчення потенційної аналгетичної активності фармакологічних засобів в умовах лабораторного дослідження. Зокрема, методика «гарячої води» базується на фіксації зворотних реакцій тварини на ноцицептивний стимул, що виникає внаслідок активації центральної ноцицептивної системи. У такій моделі аналгезія досягається шляхом гальмування або блокування передачі больового імпульсу на рівні центральної нервової системи, що дає змогу оцінити ефективність досліджуваних речовин або препаратів [17–18].

Результати дослідження показали, що не всі протестовані концентрації забезпечують статистично значуще пригнічення больової чутливості у лабораторних тварин. Загалом вираженість знеболювального ефекту досліджуваних мазей залежала як від концентрації активної речовини, так і від часу попередньої аплікації препарату на шкірну поверхню до моменту проведення тесту. Чим довшою була експозиція мазі, тим вищим виявлявся рівень знеболення.

Найвищу ефективність показала мазь із концентрацією 5%, яку наносили на кінцівки тварин за 60 хв до початку дослідження. У цій групі тварин спостерігалося достовірне зниження больової реакції на 63,8% порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$), що свідчить про високий рівень аналгезії (рис. 1).

У групі, яка отримувала аплікацію 3%-ї мазі, ефект був менш вираженим – больова чутливість зменшувалась на 42 %, що також було статистично значущим, але нижчим за ефективність 5%-ї мазі. Натомість у тварин, яким наносили 1%-ву мазь, достовірного знеболювального ефекту зафіксовано не було. Аналогічний результат спостерігався і в групі, де застосовували мазеву основу без активної речовини – вона не проявляла жодних аналгетичних властивостей та результати збігалися з показниками контрольної групи (рис. 2).

Таким чином, результати проведеного дослідження свідчать про наявність аналгетичних властивостей

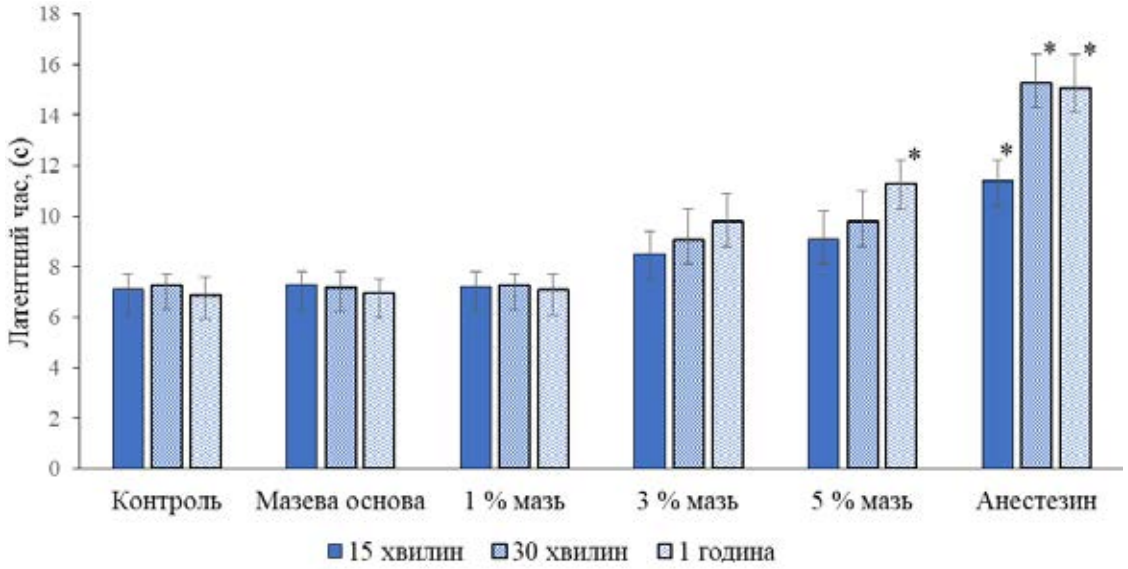


Рис. 2. Оцінка знеболювального ефекту мазей різної концентрації з 2-(діетиламіно)етил-4-[(11-оксоіндено[2,1-b]хіноксалін-6-карбоніл)аміно]бензоату в тесті «Гаряча вода»

Примітка: * – зміни достовірні порівняно з контрольною групою тварин ($p < 0,05$)

у сполуки 2-(діетиламіно)етил-4-[(11-оксоіндено[2,1-b] хіноксалін-6-карбоніл)аміно]бензоату. Найбільш помітний знеболювальний ефект був зафіксований із застосуванням 5%-ї мазі, що вказує на перспективність цієї концентрації для подальших до клінічних досліджень.

З метою поглибленого вивчення механізмів фармакологічної дії 2-(діетиламіно)етил-4-[(11-оксоіндено[2,1-b]хіноксалін-6-карбоніл)аміно]бензоату проведено комплексне дослідження його аналгетичного потенціалу із застосуванням тесту АІТЦ – моделі, що імітує хімічно індукований біль. Дослідження були спрямовані на оцінку антиноцицептивних властивостей мазей, зокрема в контексті блокування периферичних сенсорних рецепторів болю, з акцентом на TRPV1-рецептори, чутливі до термічних і хімічних подразників [19–20].

Результати експериментів вказують, що аплікація препарату за 60 хв до введення АІТЦ сприяла значному зменшенню активності вісцеральних ноцицепторів. Це проявлялося у зниженні тривалості больової реакції, зокрема часу, протягом якого піддослідні тварини демонстрували поведінкові ознаки болю (облизування задніх кінцівок). Цей ефект спостерігали практично в усіх експериментальних групах, за винятком групи, де застосовувалася 1%-ва мазь та мазева основа, яка не виявила статистично значущого знеболювального ефекту (рис. 3).

Найвищий ступінь аналгезії було зафіксовано в групі, де використовувалася мазь із вмістом активної речовини 5%. При аплікації за одну годину до стимуляції хімічним агентом латентний час реакції зменшувався до 56,8 с, що свідчить про зменшення больового синдрому у тварин на 66,5% порівняно з показниками контрольної групи. Попри суттєве зниження больової чутливості, ефективність 5%-ї мазі дещо поступалася за потужністю порівняльному препарату – анестезину, який демонстрував більш виражений ефект зі зниженням латентного часу до 44,3 с (51,9% порівняно з контролем). Отже, досліджувана сполука проявляє помірну, дозозалежну антиноцицептивну активність із максимальною ефективністю в разі використання мазі з концентрацією 5% (рис. 3).

На наступному етапі роботи було проведено оцінку протизапальної активності 2-(діетиламіно)етил-4-[(11-оксоіндено[2,1-b]хіноксалін-6-карбоніл)аміно] бензоату на моделях ексудативного запалення, зокрема зимозанового та трипсинового. У дослідження було включено лише 5%-ву мазь, яка продемонструвала найвищу аналгетичну активність.

На моделі запалення, індукованого зимозаном, в усіх досліджуваних групах спостерігалося поступове зменшення об'єму запальної інфільтрації протягом 24-годинного періоду спостереження.

Аплікація 5%-ї мазі, що містить 2-(діетиламіно) етил-4-[(11-оксоіндено[2,1-b]хіноксалін-6-карбоніл) аміно]бензоат, привела до зниження осередку запалення у тварин на 27,4% порівняно з контрольною групою на завершальному етапі дослідження, тобто на 24 год. Це свідчить про наявність помірної антиексудативної активності дослідного препарату. Водночас референтний препарат (Долгіт® крем) продемонстрував значно вищу ефективність із достовірним пригніченням запальної реакції на 58,9% ($p < 0,05$) (табл. 1).

З огляду на отримані результати доцільним є подальше вивчення 2-(діетиламіно)етил-4-[(11-оксоіндено[2,1-b]хіноксалін-6-карбоніл)аміно] бензоат з підвищеними концентраціями активної речовини в мазі, що потенційно може посилити антиексудативний ефект і покращити протизапальну активність препарату.

На моделі запалення, індукованого трипсином, застосування 5%-ї мазі на основі досліджуваної сполуки не супроводжувалося жодними статистично зна-

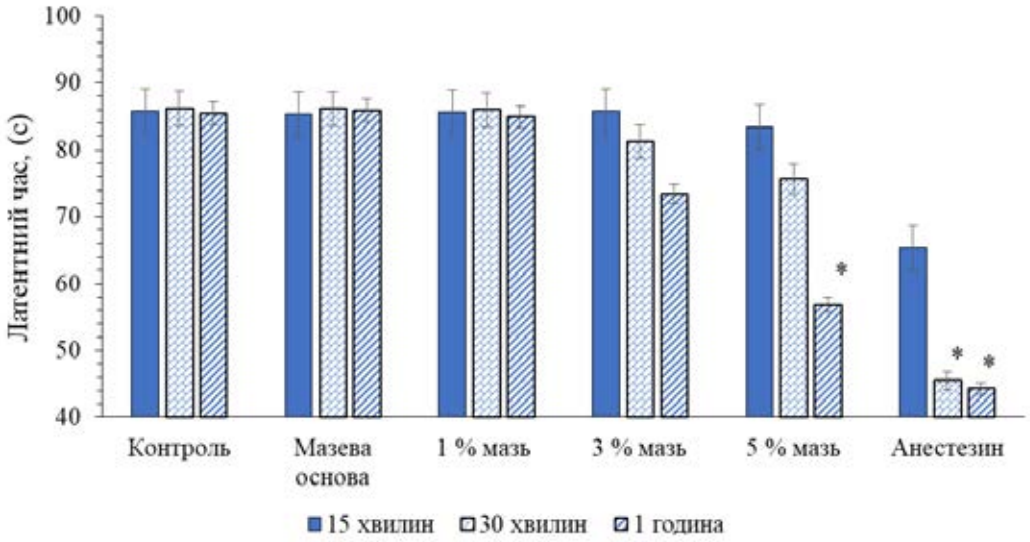


Рис. 3. Оцінка знеболювального потенціалу 2-(діетиламіно)етил-4-[(11-оксоіндено[2,1-b]хіноксалін-6-карбоніл)аміно]бензоату на моделі хімічного болю, індукованого АІТЦ

Примітка: * – зміни достовірні порівняно з контрольною групою тварин ($p < 0,05$).

Таблиця 1

Антиексудативна активність 2-(діетиламіно)етил-4-[(11-оксоіндено[2,1-b]хіноксалін-6-карбоніл)аміно] бензоату на моделі зимозанового запалення

№	Групи	Час спостереження (год)			
		1	6	12	24
Приріст об'єму, у % до вихідних значень					
1	Контроль	84,1± 6,2	69,5 ± 5,9	56,2 ± 5,3	43,1 ± 3,5
2	Мазь 5%	83,8 ± 7,5	68,1 ± 7,3	55,7 ± 6,8	31,6 ± 2,8
3	Долгіт крем	74,8 ± 6,3	54,2 ± 3,7	42,3 ± 5,2	14,8 ± 1,1*
Антиексудативна активність в % до контролю					
	Мазь 5%	–	–	–	27,4 ± 3,5
	Долгіт крем	9,6 ± 1,1	14,5 ± 1,6	13,8 ± 1,5	58,9 ± 4,7*

Примітка: * – статистично значуща різниця порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$).

чущими змінами об'єму запальної інфільтрації у щурів порівняно з контрольною групою на жодному з етапів спостереження.

Отримані результати свідчать (табл. 2) про відсутність антиексудативної активності дослідного зразка в умовах цієї моделі запалення.

Таблиця 2

Антиексудативна активність 2-(діетиламіно)етил-4-[(11-оксоіндено[2,1-b]хіноксалін-6-карбоніл)аміно] бензоату на моделі трипсинового запалення

№	Групи	Час спостереження (год)			
		1	6	12	24
Приріст об'єму, у % до вихідних значень					
1	Контроль	40,2 ± 3,7	36,5 ± 3,3	31,8 ± 3,3	23,8 ± 2,5
2	Мазь 5%	40,9 ± 4,2	38,4 ± 2,6	32,7 ± 2,9	24,1 ± 2,8
3	Долгіт крем	39,7 ± 3,4	26,1 ± 3,2	16,8 ± 1,4*	5,7 ± 0,4*
Антиексудативна активність в % до контролю					
	Мазь 5%	–	–	–	–
	Долгіт крем	–	29,3 ± 3,7	46,8 ± 5,4	72,6 ± 6,7*

Примітка: * – статистично значуща різниця порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$).

Таким чином, отримані результати досліджень демонструють, що 2-(діетиламіно)етил-4-[(11-оксоіндено[2,1-b]хіноксалін-6-карбоніл)аміно]бензоат у складі 5%-ї мазі характеризується вираженою аналгетичною активністю, яка проявляється у дозо- та часозалежній формі, з максимальним ефектом при аплікації за 60 хв до больової стимуляції. Водночас протизапальні властивості досліджуваної сполуки були незначними, що вказує на обмежену ефективність її дії щодо регуляції запального процесу. З огляду на переважно знеболювальний профіль дії ця сполука становить інтерес для подальших доклінічних досліджень як потенційний місцевий аналгетик із комбінованим центральним і периферичним механізмом дії.

Висновки

1. Встановлено, що 5%-ва мазь з 2-(діетиламіно) етил-4-[(11-оксоіндено[2,1-b]хіноксалін-6-карбоніл) аміно]бензоату проявляє виражені аналгетичні властивості в разі трансдермального нанесення.

2. Показано, що 5%-ва мазь з 2-(діетиламіно) етил-4-[(11-оксоіндено[2,1-b]хіноксалін-6-карбоніл) аміно]бензоату зменшує передачу больового імпульсу центральною ноцицептивною системою та частково блокує периферичні ноцицептори, зокрема TRPV1-рецептори, що підтверджено на моделях термічного та хімічного болю.

3. Отримані результати свідчать про доцільність подальших досліджень 2-(діетиламіно)етил-4-[(11-оксоіндено[2,1-b]хіноксалін-6-карбоніл)аміно] бензоату для встановлення тривалості та стабільності аналгетичного ефекту із збільшенням концентрацій мазі та дослідження механізмів дії на молекулярному рівні.

4. Встановлено, що 5%-ва мазь з досліджуваною сполукою виявляє помірну антиексудативну активність у зимозан-індукованому запаленні, тоді як у трипсиновій моделі протизапальна дія не спостерігалася, що свідчить про обмежений вплив сполуки на різні типи запалення.

ЛІТЕРАТУРА

1. Cohen SP, Vase L, Hooten WM. Chronic pain: an update on burden, best practices, and new advances. *Lancet*. 2021; 397: 2082–2097. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)00393-7.
2. Wilson JM, Schreiber KL, Mackey S, et al. Increased pain catastrophizing longitudinally predicts worsened pain severity and interference in patients with chronic pain and cancer: A collaborative health outcomes information registry study. *Psychooncology*. 2022 Aug; 31(10): 1753–1761. https://doi.org/10.1002/pon.6020.

3. Tom AA, Rajkumar E, John R, George AJ. Determinants of quality of life in individuals with chronic low back pain: a systematic review. *Health Psychology and Behavioral Medicine*. 2022 Feb; 10(1): 124–144. DOI: 10.1080/21642850.2021.2022487.
4. Abd El Salam HA, El-Bendary MA, Ibrahim M, El-Samahy FA. Synthesis, Molecular Modeling and Biological Evaluation of Indeno[1,2-b]quinoxaline Derivatives as Antifungal and Antibacterial Agents. *Egyptian Journal of Chemistry.* 2020; 63(7): 2577–2590. https://doi.org/10.21608/ejchem.2020.21366.2275.
5. Eldeken GA, El-Samahy FA, Zayed, EM, Osman FH, Elgemeie GE. Synthesis, Biological Activities and Molecular Docking Analysis of a Novel Series of 11H-Indeno[1,2-b]quinoxalin-11-one Derivatives. *J. Mol. Struct.* 2022 Aug; 1261: 132929. https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2022.132929.
6. Sazonov KD, Ishkov YuV, Shevchenko OV. Synthesis of new derivatives of indenoquinoxalinecarboxylic acids with amines and in silico prediction of their biological activity. *Visnyk Odeskoho natsionalnoho universytetu. Khimiia*. 2024; 1(87): 91–98. https://doi.org/10.32434/0321-4095-2024-157-6-40-46.
7. Demchenko SA, Fedchenkova YA, Tsyhankov SA, et al. The synthesis, analgesic and anti-inflammatory activity of 3-aryl(heteryl)-2-(6,7,8,9-tetrahydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepin-3-yl)-acrylonitrile derivatives. *Journal of Organic and Pharmaceutical Chemistry*. 2020; 18(2): 32–39. https://doi.org/10.24959/ophcj.20.193511.
8. Zygmunt M, Ślusarczyk M, Jankowska A, et al. Evaluation of analgesic and anti-inflammatory activity of purine-2,6-dione-based TRPA1 antagonists with PDE4/7 inhibitory activity. *Pharmacological Reports*. 2022; 74(5): 982–997. https://doi.org/10.1007/s43440-022-00397-6.
9. Zakon Ukrainy "Pro zakhyst tvaryn vid zhorstokoho povodzhennia" [Law of Ukraine "On Protection of Animals from Cruelty"] vid 21.02.2017 № 2229-VIII. Vidomosti Verkhovnoi Rady Ukrainy. 2017; № 24: 131. (In Ukrainian). https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/3447-15.
10. Percie du Sert N, Hurst V, Ahluwalia A, et al. ARRIVE Guidelines 2.0: Updated guidelines for reporting animal research. *PLOS Biology*. 2020; 18(7): e3000410. https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000410.
11. Eberle LV, Kobernik AO, Kravchenko IA. Analhetychna aktyvnist hustoho ekstraktu imbyru (Zingiber officinale). *Zhurnal Aktualni problemy transportnoi medytsyny.* 2017; 4(50): 120–125. (In Ukrainian). https://www.researchgate.net/publication/325825281.
12. Pakale PV, Khanwelkar C, Thorat V, Jadhav S, Tiwari DD. Study of the Analgesic Activity of the Aqueous and Methanolic Extracts of Fresh Rhizome of Zingiber officinale in Wistar Rats. *Cureus*. 2024; 16(11): e74219. https://doi.org/10.7759/cureus.74219.
13. Nefyodov OO, Eberle LV, Tsisak AO, et al. Evaluation of the antinociceptive and antiexudative effects of a complex herbal preparation in the therapy of somatic pain and inflammation of various genesis. *World of Medicine and Biology.* 2023; 3(85): 224–229. http://dx.doi.org/10.26724/2079-8334-2023-3-85-224-229.
14. Aleksandrova AI, Hrytsuk OI, Eberle LV, Radayeva IM, Ustyanska OV, Tsisak AO. Protyzapalna ta analhetychna diia mazi, yaka mistyt karotynoidy heksanovoho ekstraktu *Cladophora aegagropila*. *Visnyk Vinnytskoho natsionalnoho medychnoho universytetu*. 2024; 28(1): 17–22. (In Ukrainian). https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2024-28(1)-03.
15. Stefanov OV. Doklinichni doslidzhennia likarskykh zasobiv: metodychni rekomendatsii. [Preclinical research of medicines: method. Recommendations]. Kyiv: Avytsena; 2001. 528 p. (in Ukrainian). https://zenodo.org/records/8139960.
16. Zakon Ukrainy "Pro zakhyst tvaryn vid zhorstokoho povodzhennia" vid 21 liutoho 2006 roku No 3447-IV. *Vidomosti Verkhovnoi Rady Ukrainy*. 2006; 27: St. 230. (In Ukrainian). https://npu.gov.ua/acts/pro-zahist-tvarin-vid-zhorstokogo-povodzhennya?
17. Le Bars D, Gozariu M, Cadden SW. Animal models of nociception. Pharmacological Reviews. 2001; 53(4): 597–652. https://doi.org/10.1124/pr.53.4.597.
18. Singh D, Parle M, Dhingra S**.** Evaluation of the analgesic effect of morphine on models of acute nociceptive pain in rats with a central noradrenergic system lesion. *Pharmacology Biochemistry and Behavior.* 2016; 150–151: 42–48. https://doi.org/10.1016/j.pbb.2016.08.001.
19. Guerrero-Alba R, Méndez-Díaz M. Animal models to study nociception induced by chemical irritants acting on TRP channels: An overview. Frontiers in Pharmacology. 2020; 11: 575250. https://doi.org/10.3389/fphar.2020.575250.
20. Sałat K, Filipek B. Antinociceptive activity of transient receptor potential channel TRPV1, TRPA1, and TRPM8 antagonists in neurogenic and neuropathic pain models in mice. *Journal of Zhejiang University Science B.* 2015; 16(3): 167–178. https://doi.org/10.1631/jzus.B1400189.

Надійшла до редакція 05.08.2025
Прийнята до друку 02.12.2025
Електронна адреса для листування lidaeberle@gmail.com