



DOI: <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2025.4.15589>

УДК 615.322:616.8-001.45:615.214.24

НЕЙРОПРОТЕКТОРНА АКТИВНІСТЬ ТАБЛЕТОК З ПІВОНІЇ КОРЕНІВ ЕКСТРАКТОМ СУХИМ, L-ТРИПТОФАНОМ І ГЛІЦИНОМ В УМОВАХ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЇ ТРАВМИ

Н. М. Кононенко, Р. Т. Мірзалієв

Національний фармацевтичний університет
kononenkonn76@gmail.com

ІНФОРМАЦІЯ

Надійшла до редакції / Received:
01.10.2025

Після доопрацювання / Revised:
29.10.2025

Прийнято до друку / Accepted:
12.11.2025

Ключові слова:

черепно-мозкова травма,
нейропротекція,
півонії коренів екстракт сухий,
L-триптофан,
гліцин.

АНОТАЦІЯ

Мета дослідження. Метою нашої роботи було вивчення нейропротекторної дії нових комбінованих таблеток з півонії коренів екстрактом сухим, L-триптофаном і гліцином в умовах експериментальної черепно-мозкової травми.

Матеріали і методи. Експерименти проводили на статевозрілих щурах-самцях, яким моделювали черепно-мозкову травму, а для корекції застосовували таблетки з півонії коренів екстрактом сухим, L-триптофаном і гліцином і цитиколіном.

Результати й обговорення. Таблетки з півонії коренів екстрактом сухим, L-триптофаном і гліцином у дозі 35 мг/кг мають виражений нейропротекторний ефект на експериментальній моделі черепно-мозкової травми у щурів. Застосування препарату супроводжувалося достовірним зниженням неврологічного дефіциту, що підтверджено даними шкал McGraw та mNSS. Тварини демонстрували покращення рухової активності, координації та дослідницької поведінки, про що свідчать результати тестів «Відкрите поле» та «Rota-rod». Досліджуваний засіб ефективно знижував прояви окисного стресу у мозковій тканині. Це підтверджується статистично значущим зменшенням рівня нітротирозину – маркера окисної модифікації білків. Так, концентрація нітротирозину на 8-у добу черепно-мозкової травми знижилась у цитозольній фракції на 56%, мітохондріальній – на 55%. Крім того, спостерігалось підвищення активності антиоксидантних ферментів: супероксиддисмутази, каталази та глутатіонпероксидази, що свідчить про відновлення антиоксидантного потенціалу мозкової тканини та підвищення адаптаційних резервів організму.

Висновки. Комбіновані таблетки з півонії коренів екстрактом сухим, L-триптофаном і гліцином у дозі 35 мг/кг мають виражений нейропротективний ефект на експериментальній моделі черепно-мозкової травми у щурів. Досліджуваний засіб знижував прояви окисного стресу у мозковій тканині, підвищував адаптаційні резерви організму за рахунок зниження у цитозольній та мітохондріальній фракціях маркера окисної модифікації білків – нітротирозину.

Вступ. Черепно-мозкова травма (ЧМТ) залишається однією з провідних причин смертності та довготривалої інвалідизації в усьому світі, включно з Україною. Щороку реєструються мільйони випадків ЧМТ, з яких значна частина – тяжкі ушкодження, що спричиняють стійкі когнітивні, рухові, емоційні та сенсорні порушення, при цьому травми головного мозку посідають перше місце серед причин смерті осіб віком до 45 років [1].

Нині значної уваги заслуговує зростання частоти ЧМТ в Україні у зв'язку з війною. Збройний конфлікт спричинив стрімке зростання кількості відкритих, проникаючих та вибухових ушкоджень мозку серед військовослужбовців і цивільного населення, включно з дітьми, при цьому 78% усіх травм центральної нервової системи в умовах війни становлять ЧМТ [2].

Попри значний прогрес у галузі нейрохірургії та реабілітаційної медицини, номенклатура ліків, які ефективно відновлюють уражені структури головного мозку, досі залишається обмеженою. Це зумовлює нагальну потребу у створенні нових лікарських засобів або комбінації вже відомих субстанцій, які б мали нейропротекторні, ноотропні, антиоксидантні та регенеративні властивості. Актуальність цієї проблеми посилюється високою соціально-економічною вартістю лікування та довготривалої реабілітації постраждалих, що робить тему розробки нових терапевтичних підходів надзвичайно важливою як для медичної науки, так і для системи охорони здоров'я загалом.

Травма головного мозку викликає ураження клітин нервової системи, складових структур судин, елементів білої речовини. Це спричиняє початок другої хвилі ушкоджень – стрес для обмінних процесів, а також порушення в іонному обміні, біохімічному та молекулярному рівнях регуляції нейронів. Після ЧМТ збільшується обмін речовин у нервових клітинах: виснажуються запаси аденозинтрифосфату, порушуються функції Ca^{2+} -насоса. Через збільшення проникності клітинних мембран для Ca^{2+} процес провокує викид кальцію з внутрішньоклітинного депо. Далі настає деполяризація нервових закінчень і відтік з них глутамату, що тягне за собою порушення цілісності мембран нервових клітин і ендотелію судин. Нейромедіатор (глутамат) проковує активацію постсинаптичних комплексів. Відбувається приплив у клітину іонів Na^+ , що викликає ще більшу деполяризацію. У клітину починає надходити ще більша кількість Ca^{2+} через іонні канали. Наслідком перевантаження клітини кальцієм є її пошкодження через активацію фосфоліпаз, протеаз і нуклеаз, що призводить до втрати цілісності мембран, експресії геному і руйнування структурних компонентів клітини.

Первинне механічне ушкодження у разі ЧМТ призводить до порушення цілісності плазматичних мембран нейронів, аксонів і гліальних клітин, що спричиняє неконтрольований інфлюкс іонів кальцію та натрію в клітину. Це, своєю чергою, активує каскад вторинних пошкоджень, включаючи надмірне

утворення активних форм кисню, ініціацію процесів перекисного окиснення ліпідів мембран та запуск програмованої загибелі клітин – апоптозу або некрозу [3].

Наступний патологічний етап – збільшення вмісту Ca^{2+} в клітині, запуск фосфоліпаз і кальпаїну. Всі ці патологічні фактори активізують вторинне пошкодження мембрани і цитоскелету нейронів. Переміщення плазми аксона сповільнюється, що призводить до відстроченої загибелі клітини.

Попри наявність широкого арсеналу нейропротекторних, ноотропних та антиоксидантних засобів, їхня клінічна ефективність у складі окремих лікарських форм не завжди підтверджується результатами багатоцентричних рандомізованих клінічних досліджень та метааналізів, що становлять основу сучасних клінічних протоколів, сформованих відповідно до принципів доказової медицини. Через відсутність належної доказової бази щодо ефективності окремих препаратів у практиці нерідко спостерігається застосування кількох засобів одночасно, що може сприяти розвитку поліпрагмазії та зниженню комплаєнсу серед пацієнтів. У зв'язку з цим зростає потреба у створенні нових комбінованих препаратів із доведеною ефективністю, які б поєднували позитивні властивості кількох активних компонентів, мали низький рівень токсичності та забезпечували високу терапевтичну результативність [4].

Триптофан – це незамінна амінокислота, яка відіграє ключову роль у функціонуванні центральної нервової системи. Його нейропротекторна дія пов'язана з участю у синтезі серотоніну – одного з основних нейромедіаторів, що регулюють настрій, сон, біль та когнітивні функції. У мозку триптофан метаболізується кінуреніновим шляхом, продукти якого можуть проявляти як нейропротекторні (наприклад, кінуренова кислота), так і нейротоксичні властивості. Баланс між цими метаболітами відіграє вирішальну роль у нейрозапаленні та нейродегенеративних процесах [5].

Крім того, триптофан бере участь у зменшенні оксидативного стресу та запалення, що є важливими механізмами у патогенезі ЧМТ. Дослідження свідчать, що підвищення доступності триптофану або модуляція його метаболізму може знижувати рівень пошкодження нейронів і сприяти відновленню після травм мозку [6; 7].

До природних ноотропів належить гліцин. Гліцин (амінооцтова кислота, аміноетанова кислота) – найпростіша аліфатична амінокислота, єдина амінокислота, що не має оптичних ізомерів. Гліцин покращує когнітивні функції, концентрацію уваги, пам'ять та розумову працездатність. Він сприяє зниженню психоемоційного напруження, нормалізації сну і має м'який заспокійливий ефект. Застосовується при стресах, втомі, підвищених розумових навантаженнях, а також у складі комплексної терапії у разі ЧМТ.

Гліцин стабілізує функціональний стан нейронів, знижує токсичний вплив глутамату, що є критично важливим у разі ішемії, травм мозку та інших станів,

що супроводжуються нейротоксичністю. Його дія запобігає надмірному збудженню нейронів та їх загибелі.

Гліцин бере участь у синтезі глутатіону – одного з найпотужніших внутрішньоклітинних антиоксидантів. Це дозволяє йому ефективно зменшувати рівень окисного стресу, що часто супроводжує черепно-мозкову травму, інсульт та нейродегенеративні захворювання [8].

Коріння півонії (*Paeoniae anomala*) містять дубильні та ароматичні речовини, вуглеводи, ефірні олії, смоли, алкалоїди, мінеральні речовини та мікроелементи (залізо, марганець, мідь, магній, кальцій, стронцій, вісмут, хром та інші), органічні кислоти, флавоноїди, аскорбінову кислоту, глютамін, аргінін, глікозиди, включно з лактінолідом, пеонісуфроном, пеоніфлорином. Саме через наявність цих біологічно активних речовин півонія має протисудомну, протизапальну, заспокійливу, жовчогінну, кровоспинну, знеболюючу, бактерицидну і тонізуючу дію [9; 10].

На підставі вищевикладеного можна зробити висновок, що розробка та вивчення психотропних властивостей нових комбінованих таблеток з півонії коренів екстрактом сухим, L-триптофаном і гліцином являє собою актуальне завдання.

Мета дослідження. Метою нашої роботи було вивчення нейропротекторної дії нових комбінованих таблеток з півонії коренів екстрактом сухим, L-триптофаном і гліцином в умовах експериментальної черепно-мозкової травми.

Матеріали і методи

Досліджувані речовини

У Національному фармацевтичному університеті на кафедрі заводської технології ліків під керівництвом завідувача кафедри професора О.А. Рубан створено новий комбінований засіб з півонії коренів екстрактом сухим, L-триптофаном і гліцином, що містить у своєму складі як наповнювачі лактозу моногідрат (Lactose GranuLac 200) та мікрокристалічну целюлозу (МКЦ 102), зв'язувальну речовину полівінілпіролідон (Plasdone K-25), мукоадгезив ГПМЦ (HPMC methocel K4M CR Premium), розпушувач кросповідон (кросповідон XL-10), коригенти смаку та запаху аспартам та Mint cloroph FLV PDR, антифракційні речовини алюмометасиликат магнію (неусилін) та кальція стеарат, а у якості активних інгредієнтів – L-триптофан, гліцин та півонії екстракт сухий у такому співвідношенні мас. грам:

Гліцин	0,0983–0,1013
L-триптофан	0,0983–0,1013
Півонії екстракт сухий	0,0738–0,0751
Лактоза моногідрат (Lactose GranuLac 200)	0,0530–0,0552
Мікрокристалічна целюлоза (МКЦ 102)	0,0775–0,0807
ГПМЦ (HPMC methocel K4M CR Premium)	0,0109–0,0111
Аспартам	0,0274–0,0278
Mint cloroph FLV PDR	0,0054–0,0056

Полівінілпіролідон (Plasdone K-25)	0,0322–0,0329
Кросповідон (Кросповідон XL-10)	0,0347–0,0354
Алюмометасиликат магнію (Неусилін)	0,0249–0,0251
Кальцію стеарат	0,0054–0,0056
Маса таблетки	0,5418–0,5571

Експериментальні тварини

Дослідження проведено на 40 білих нелінійних щурах-самцях масою 200–250 г, що утримувались у стандартних умовах віварію Навчально-наукового інституту прикладної фармації Національного фармацевтичного університету. Всі дослідження було проведено у відповідності до положення Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей (European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes, Страсбург, 1986), Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (від 15.12.2009 р. № 1759-VI) та Директиви 2010/63/EU Європейського парламенту і Ради від 22 вересня 2010 року про захист тварин, що використовуються для наукових цілей. Проведення експерименту було схвалено Комісією з біоетики Національного фармацевтичного університету.

Дизайн дослідження

ЧМТ завдавали стандартним методом при вільному падінні металевого вантажу (weight-drop injury) на фіксовану голову тварини [11]. Вантаж являв собою круглий металевий стрижень масою 50 г, який вільно пересувався вздовж металевої трубки довжиною 65 см, фіксованої строго перпендикулярно на металевій станині. З використанням поверхневого ефірного наркозу голову тварини фіксували під вертикально розташованою металевою трубкою таким чином, щоб отвір трубки знаходився вздовж сагітального шва і симетрично йому на 5 мм вперед від інтраурикулярної лінії. Вантаж вільно падав уздовж трубки і здійснював одномоментний удар по склепінню черепа. Ця модель дає змогу отримати чітко стандартизовану ЧМТ середнього ступеня з порушеннями рухової та когнітивної функцій.

Під час експериментального етапу дослідження етаназію лабораторних тварин проводили методом декапітації після попереднього введення пропофолу (60 мг/кг) внутрішньочеревинно з метою загального наркозу.

Для оцінки тяжкості неврологічного дефіциту використовували бальну шкалу McGraw і шкалу mNSS [12].

Шкала McGraw – це стандартизована система оцінки неврологічного статусу у тварин після ЧМТ, яка дозволяє оцінити ступінь тяжкості неврологічного дефіциту, виявляючи різні порушення рухової активності, координації, рефлексів і поведінки. Така шкала McGraw (табл. 1) представлена переліком проявів неврологічних порушень. Для кожної тварини визначали загальну кількість балів, за якою відповідно до бальної шкали оцінювали рівень неврологічних порушень: до 3 балів – легкі зміни; від 3 до

7 балів – порушення середнього ступеня; понад 7 балів – тяжкі порушення. Оцінку проводили на 1-у, 3-ю і 8-у добу експерименту.

Таблиця 1

Шкала оцінки неврологічного дефіциту за McGraw

Симптоми	Відповідні бали
В'ялість	0,5
Тремор	1
Односторонній напівптоз	1
Двосторонній напівптоз	1,5
Односторонній птоз	1,5
Двосторонній птоз	1,5
Слабкість кінцівок	1,5
Манежність рухів	2
Парез 1, 2, 3, 4 кінцівок	2, 3, 4, 5
Параліч 1, 2, 3, 4 кінцівок	3, 4, 5, 6
Стан коми	7
Летальний результат	10

Для оцінки неврологічного дефіциту через 48 годин після моделювання ЧМТ було проведено модифікований тест оцінки неврологічного дефіциту. Шкала mNSS (modified neurological severity score) – це особлива система інтерпретації неврологічного дефіциту у разі наявної травми головного мозку. Вона використовується для оцінки моторної, сенсорної, балансової та рефлекторної поведінки тварин [12].

Згідно з цією неврологічною шкалою (табл. 2) виконували підвішування гризунів за хвіст (щоб

визначити наявність парезів і паралічів), оцінювали рухову активність у домашній клітці (для реєстрації порушень ходи і стереотипних рухів) і особливості пересування на горизонтальній балці (для проведення оцінки координації рухів), перевіряли збереження основних рефлексів (стартл-рефлекс, рефлекс зовнішнього слухового проходу, рогівковий рефлекс).

Результати дослідження щодо визначення неврологічного дефіциту формували виходячи із суми балів, набраних у кожному тесті. Більш високий бал вказує на більш важку травму. Сумарна кількість балів у діапазоні від 1 до 6 вказує на наявність ЧМТ легкого ступеня тяжкості, від 7 до 12 – середнього, а сума балів 13–18 показує наявність важкої ЧМТ.

Локомоторну та орієнтовно-дослідницьку активності визначали у тестах «Відкрите поле» і «Rotarod» [12].

Тест «Відкрите поле»

Тест допомагає оцінити рівень активності, тривожності та дослідницької активності тварини після травми. Такий поведінковий тест є валідним для реєстрації особливостей поведінкових реакцій у доклінічних дослідженнях.

Процедура включає підготовчий період і власне тестування. За 60 хвилин до тестування тварин поміщали в тихе, слабо освітлене приміщення. У цей період повністю виключалося годування тварин, взяття їх у руки та інші активні маніпуляції, щоб похибка дослідів мала систематичний характер.

Дослідження проводили в камері (100x100) з пластмасовими стінками заввишки 40 см і підлогою

Таблиця 2

Модифікована шкала тяжкості неврологічної симптоматики mNSS

Тест	Бали	Прояви	Бали
Підвішування за хвіст	0–3	Підгинання передньої кінцівки	1
		Підгинання задньої кінцівки	1
		Зміщення голови >10° від вертикальної осі протягом 30 с	1
Рухова активність	0–3	Без особливостей	0
		Неможливість руху по прямій	1
		Манежність	2
		Падіння на одну зі сторін	3
Сенсорні тести	0–2	Тест постановки передньої кінцівки	1
		Опір пасивному згинанню кінцівки в гомілковостопному суглобі	1
Ходіння по перекладині	0–6	Стійка поза	0
		Затискання однієї зі сторін поперечини	1
		Охоплення поперечини зі зісковзуванням однієї з кінцівок	2
		Охоплення поперечини зі зісковзуванням двох кінцівок або обертання на поперечині (>60 с)	3
		Невдала спроба втриматися на перекладині, падіння (>40 с)	4
		Невдала спроба втриматися на перекладині, падіння (>20 с)	5
		Падіння без спроб зависнути або втриматися на балці (<10 с)	6
Випадання рефлексів, специфічні рухи	0–4	Рефлекс зовнішнього слухового проходу	1
		Роговичний рефлекс	1
		Стартл-рефлекс	1
		Судоми, міоклонуси, м'язова дистонія	1

з пластика бежевого кольору, поділеного чорною фарбою на 25 (5x5) рівних квадратів. Тварину поміщали в кут камери мордочкою до стінки, після чого їй протягом 3 хвилин дозволяли вільно переміщатися по арені. Освітлення в приміщенні забезпечували лампою потужністю 100 Вт, яка висіла на висоті 1,5 м від низу ари. Для статистичних розрахунків тесту «Відкрите поле» були взяті такі показники, як: горизонтальна активність у центрі, горизонтальна активність на периферії, стійки, норковий рефлекс, кількість актів дефекації, кількість актів сечовипускання, грімінг.

Тест «Rota-rod»

Тест «Rota-rod» спрямований на характеристику моторної координації рухів [13]. У цьому експерименті використовували постійну швидкість обертання стрижня – 20 об/хв. Реєстрували латентний період (ЛП) першого падіння (час першого падіння тварини з обертового стрижня) і сумарний час утримання на обертовому стрижні за 3 спроби.

Для здійснення біохімічних досліджень зразки мозкової тканини спочатку промивали у фізіологічному розчині (0,15 М KCl) за температури +4°C, після чого гомогенізували в буферному середовищі, що містило 250 мМ сахарози, 20 мМ трисамінометану та 1 мМ EDTA при pH 7,4. Гомогенізацію проводили за допомогою пристрою SilentCrusher S (Heidolph, Німеччина) у співвідношенні тканини до розчину 1:10.

Для оцінки інтенсивності вільнорадикального окиснення в цитозольних і мітохондріальних фракціях мозкової тканини визначали рівень окисної модифікації білків шляхом вимірювання концентрації нітротирозину (НТЗ) [14]. Для отримання мітохондріальної та цитозольної фракцій мозкової тканини використовували метод диференційного центрифугування. Забраний мозок швидко гомогенізували у холодному ізотонічному буфері (0,25 М сахароза, 10 мМ Tris-HCl, pH 7,4, 1 мМ EDTA) з додаванням протеазних інгібіторів. Після гомогенізації: перше центрифугування проводили при 1000–1500 g протягом 10 хвилин за 4°C для видалення клітинного детриту та ядерної фракції. Друге центрифугування супернатанту здійснювали при 21 000 g протягом 20–30 хвилин для осадження мітохондріальної фракції. Осад (мітохондрії) промивали та ресуспендували у буфері для подальшого аналізу, тоді як супернатант використовували як цитозольну фракцію. Центрифугування проводили за допомогою високошвидкісної центрифуги Eppendorf 5430R (Німеччина).

Крім того, досліджували активність ферментів антиоксидантного захисту – супероксиддисмутази (СОД), каталази (КАТ), глутатіонпероксидази (ГПР) у гомогенатах мозку (цитозольна та мітохондріальна фракції).

Для аналізу брали окремі ділянки півкуль головного мозку щурів на 7-у добу після моделювання ЧМТ з урахуванням функціональної спеціалізації структур та їхньої різної чутливості до процесів перекисного окиснення ліпідів. Однак у зв'язку з малим розміром мозку у щурів виділення окремих

анатомічних утворень (таких як кора, гіпокамп, стріатум тощо) є технічно складним процесом. Тому для оцінки активності антиоксидантних ферментів досліджували інтегральну тканину півкуль головного мозку як єдину анатомічну пробу. Тканину очищали від оболонок і швидко гомогенізували у холодному 0,25 М розчині сахарози з додаванням 10 мМ Tris-HCl (pH 7,4) та 1 мМ EDTA. Отримані гомогенати піддавали диференційованому центрифугуванню для отримання цитозольної та мітохондріальної фракцій. Мітохондріальну фракцію осаджували при 21 000 g протягом 20 хв (4°C), цитозольну фракцію використовували із супернатанту після додаткового центрифугування на 100 000 g.

Визначення активності СОД у тканинних гомогенатах мозку проводили за методом Мак-Корда і Фрідовича [15], адаптованого для аналізу тканинних гомогенатів. Метод заснований на здатності СОД інгібувати автоокиснення адреналіну в лужному середовищі. У процесі автоокиснення адреналін перетворюється на адренохром, який має максимум поглинання у разі довжини хвилі 480 нм. Активність СОД оцінюється за ступенем гальмування цієї реакції.

Одиниця виміру: умовні одиниці на міліграм білка в перерахунок на грам тканини (ум. од./мг білка/г тканини), де 1 умовна одиниця – це така кількість ферменту, що забезпечує 50% інгібування автоокиснення адреналіну. Результати нормують на мг білка в пробі та грам вихідної мозкової тканини. Це дозволяє зіставляти рівень активності ферменту між групами тварин з урахуванням як білкового вмісту, так і маси біологічного матеріалу.

Визначення активності КАТ проводили за методом Beers і Sizer [16]. Принцип методу полягає у тому, що КАТ каталізує розклад перекису водню (H_2O_2) до води й кисню. Активність вимірюють спектрофотометрично як швидкість зниження абсорбції H_2O_2 при 240 нм. Активність КАТ виражали в ум. од./мг білка/г тканини (альтернативно виражали у $\text{мкмоль} \cdot \text{мін}^{-1} \cdot \text{мг білка}^{-1}$ і потім ділили на г тканини для отримання формату ум.од./мг/г).

Визначення активності ГПР проводили за методом Paglia і Valentine [17]. Метод базується на відновленні окисненого глутатіону (GSSG) глутатіонредуктазою за рахунок NADPH з використанням косвенної спектрофотометричної детекції NADPH при 340 нм.

Як препарат порівняння застосовували цитиколін (Цераксон, «Ferrer Internacional S.A.», Іспанія), серія D003U1, у дозі 500 мг/кг. Цитиколін є природною ендogenous сполукою, проміжним метаболітом у біосинтезі фосфатидилхоліну – основного фосфоліпиду клітинних мембран, особливо нейрональних. Його застосування обґрунтоване переважно мембраностабілізуючою дією, антиоксидантним ефектом, антиглутаматергічною дією: цитиколін зменшує надмірне вивільнення глутамату – ключового нейромедіатора, який у токсичних концентраціях спричиняє екзитотоксичний апоптоз нейронів та ін. [18]. Таким чином, вибір цитиколіну як препарату порівняння у дослідженні ґрунтується на його здатності

комплексно впливати на ключові патогенетичні ланки ЧМТ – окислювальний стрес, пошкодження мембран і глутамат-індукований нейрональний апоптоз. Це дозволяє об'єктивно порівнювати ефективність досліджуваного засобу в умовах експериментальної ЧМТ.

Виходячи з поставленої мети, всі тварини були розподілені за такими групами (n=10):

1. Контрольна група (тварини із внутрішньошлунковим введенням натрію хлориду в еквівалентних дозах).

2. Моделювання експериментальної ЧМТ (ЧМТ без корекції).

3. Моделювання експериментальної ЧМТ із трансбукальним введенням досліджуваних таблеток в умовнотерапевтичній дозі 35 мг/кг (ЧМТ+досліджуваний засіб).

4. Моделювання експериментальної ЧМТ із трансбукальним введенням рефренс препарату – цитиколіну у дозі 500 мг/кг (ЧМТ+цитиколін).

Перевагами трансбукального введення є уникнення першого проходження через печінку (first-pass effect); менший стрес для тварини порівняно з ін'єкціями; легше за сублінгвальне введення у щурів; швидкий початок дії препарату [19]. Препарати розчиняли у фізіологічному розчині із загальним об'ємом 0,2 мл. Щура загортали у рушник, залишивши голову вільною, відкривали ротову порожнину за допомогою шпателя, мікропіпеткою вводили розчин у щічну кишеню (внутрішній простір між щокою та яснами), утримували щура кілька хвилин, щоб дати часу для всмоктування [20].

Досліджувані засоби вводили впродовж 7 діб. Через добу запустили оцінку показників неврологічного дефіциту та поведінкового статусу.

Статистична обробка результатів

Отримані дані перевірені на нормальність розподілу. Тип розподілу визначався критерієм Шапіро-Уїлка. У разі нормального розподілу були підраховані середнє значення (M) і стандартна похибка середнього (m). Міжгрупові відмінності аналізувалися параметричними (t-критерій Ст'юдента) або непараметричними (критерій Манна-Уїтні) методами, залежно від типу розподілу. Статистичний аналіз виконано за допомогою програм IBM SPSS Statistics 23 (США) і Microsoft Office Excel 2010.

Результати дослідження. У першу добу експерименту летальність серед тварин усіх груп була відсутня. До третьої доби максимальний рівень летальності (25%) спостерігався в групі щурів із ЧМТ без корекції, тоді як найнижчий рівень – у групі з досліджуваним засобом (8%). Основна частина летальних випадків зафіксована між 3-ю та 7-ю добою. Загальна летальність у групі ЧМТ без корекції становила 46%, із цитиколіном – 35%, і лише 10% у групі з досліджуваним засобом, що свідчить про його позитивний вплив на виживання тварин після ЧМТ. Отримані результати підтверджують думку, що втручання в ранній посттравматичний період є критично важливим для зниження ризику летальних наслідків і збереження нейронального гомеостазу.

Вплив досліджуваного засобу на показники неврологічного дефіциту експериментальних тварин в умовах ЧМТ

Використання шкали McGraw і тесту «Відкрите поле» дозволяє отримати комплексну оцінку поведінкового статусу і неврологічного дефіциту тварин після ЧМТ. Поєднання цих методів дозволяє не тільки оцінити ступінь тяжкості травми, але і виявити конкретні порушення в руховій активності, координації, поведінці та емоційному стані тварини.

Для всіх тварин експериментальних груп характерною симптоматикою були: млявість, тремтіння, слабкість кінцівок, парез. У щурів реєстрували наявність когнітивної дисфункції, спостерігали патологічну роботу передніх кінцівок: тварина тягнула за собою передні кінцівки, пальці були стиснуті до долоні.

Оцінку впливу нових таблеток з півонії коренів екстрактом сухим, L-триптофаном і гліцином у дозі 35 мг/кг на неврологічний дефіцит тварин після моделювання ЧМТ досліджували із застосуванням бальної шкали McGraw та шкали оцінки неврологічного дефіциту mNSS.

У тварин контрольної групи спостерігали відсутність неврологічного дефіциту. У групі ЧМТ без корекції в 1 добу відзначався неврологічний дефіцит середнього ступеня тяжкості – 4,04 бала, з тенденцією до погіршення ступеня тяжкості до важкого до 8-ї доби до 6,08 бала. У групі щурів із застосуванням досліджуваного засобу неврологічний дефіцит був легкого ступеня тяжкості (2,96 бала). У групі з корекцією препаратом порівняння займав проміжні значення – 3,65 бала.

На 3-ю добу експерименту в усіх групах спостерігали погіршення неврологічного статусу, за винятком групи з корекцією досліджуваним препаратом (2,73 бала).

На 8-у добу експерименту спостерігали зниження показників неврологічного дефіциту в групах з корекцією досліджуваним засобом (2,46 бала) та із застосуванням цитиколіну (2,97 бала). На тлі введення щурам фармакологічних засобів в умовах експериментальної ЧМТ призвело до зменшення вираженості неврологічного дефіциту у щурів стосовно контролю. Статистично значуще ($p < 0,05$) зниження ступеня тяжкості неврологічного дефіциту реєстрували у групі тварин із застосуванням досліджуваного засобу в дозі 50 мг/кг порівняно з групою контролю (табл. 3).

На другу добу експерименту на тлі введення щурам досліджуваного засобу показники неврологічного дефіциту за шкалою mNSS щодо групи тварин без корекції мали симптоматику більш легкого ступеня тяжкості: щури цієї групи мали більш виражені моторні навички (табл. 4).

Таким чином, за результатами оцінки неврологічного дефіциту за двома шкалами було виявлено наявність вираженої нейропротекторної активності у нового комбінованого засобу з півонії коренів екстрактом сухим, L-триптофаном і гліцином. У щурів такої групи реєстрували найнижчі бали неврологічного дефіциту і більш високий рівень моторної діяльності кінцівок.

Таблиця 3

Вплив таблеток з півонії коренів екстрактом сухим, L-триптофаном і гліцином на тяжкість неврологічних порушень у щурів за шкалою McGraw (за середнім значенням бала в групі) (n=10)

Групи тварин	Період		
	1 доба	3 доба	8 доба
Контроль	0	0	0
ЧМТ без корекції	4,04	5,35	6,08
ЧМТ+досліджуваний засіб	2,96	2,73*	2,46*
ЧМТ+цитиколін	3,65	4,33	2,97*

Примітка: * – $p \leq 0,05$ стосовно ЧМТ без корекції

Таблиця 4

Вплив таблеток з півонії коренів екстрактом сухим, L-триптофаном і гліцином на тяжкість неврологічних порушень у щурів за шкалою тяжкості неврологічної симптоматики mNSS (за середнім значенням бала в групі) (n=10)

Групи тварин	8 доба
Контроль	0
ЧМТ без корекції	10,69
ЧМТ+досліджуваний засіб	7,85*
ЧМТ+цитиколін	8,00

Примітка: * – $p \leq 0,05$ стосовно ЧМТ без корекції

Вплив нового досліджуваного засобу на показники поведінкового статусу експериментальних тварин в умовах ЧМТ

У тесті «Відкрите поле» була проведена оцінка рухової та орієнтовально-дослідницької активності контрольних тварин, тварин після моделювання ЧМТ без фармакологічної корекції та з фармакологічною корекцією (табл. 5).

Тестування щурів з ЧМТ у тесті «Відкрите поле» на 8-у добу після моделювання травми показало, що у тварин з ЧМТ без фармакологічної корекції рухова та орієнтовально-дослідницька активність порівняно з контрольною групою була нижчою в 2 рази і в 3 рази відповідно; рух по майданчику установки носив хаотичний характер із вкрай рідкісними загляданнями в нірки і стійки, щури не досліджували всю площу тестової установки. Рухова активність істотно знижувалася у всіх експериментальних групах стосовно

контрольних тварин. Досліджуваний засіб статистично значуще перешкоджав зниженню рухової активності у тварин на тлі введення порівняно з показниками групи ЧМТ без корекції. Під час оцінки орієнтовально-дослідницької активності також спостерігалось зниження показників у всіх групах щодо контрольних тварин. У групі ЧМТ без корекції, як і раніше, спостерігалось найбільше зниження показника орієнтовально-дослідницької активності (табл. 5). Значення норкового рефлексу в групах з корекцією знижувалися не істотно стосовно групи ЧМТ без корекції. Кількість стійок у групі тварин, які отримували досліджуваний засіб, збільшувалася в 1,7 рази ($p < 0,05$) порівняно з групою ЧМТ без корекції. Кількість актів дефекації та уринування знижувалася статистично не значуще. Такий показник, як грумінг, статистично значуще відрізнявся від групи ЧМТ без корекції у всіх експериментальних групах ($p < 0,05$).

Під час проведення тесту «Rota-rod» у групі ЧМТ без корекції фіксували зниження часу утримання тварин на обертовому стрижні за 1 спробу (латентний період) і 3 спроби порівняно з контрольною групою (табл. 6).

Моделювання ЧМТ без корекції викликало прояв значних порушень координації. Визначалася регресія сумарного часу утримання стосовно контрольної групи.

Статистично значуще збільшувався показник часу утримання за 1 спробу на стрижні в 6,5 рази із застосуванням засобу в дозі 35 мг/кг ($p < 0,05$) порівняно з групою ЧМТ без корекції. Сумарний час утримання тварин на стрижні за 3 спроби статистично

Таблиця 5

Вплив таблеток з півонії коренів екстрактом сухим, L-триптофаном і гліцином на показники орієнтовно-дослідницької поведінки в тесті «Відкрите поле» ($M \pm m$; n=10)

Групи тварин	Показники тесту (8 доба)						
	Горизонтальна активність у центрі, (м)	Горизонтальна активність на периферії, (м)	Стойки	Норковий рефлекс	Грумінг	Дефекації	Урінації
Контроль	2,66±0,2	71,72±3,3	10,77±0,6	4,69±0,3	14,15±0,7	2,00±0,3	0,92±0,2
ЧМТ без корекції	0,58±0,1	38,34±2,6	3,55±0,3	2,90±0,1	18,72±0,4	0,73±0,2	0,55±0,2
ЧМТ+досліджуваний засіб	1,5±0,1*	59,47±3,4*	5,92±0,6*	3,41±0,4	13,50±0,3*	1,00±0,4	0,83±0,2
ЧМТ+ци-тиколін	1,44±0,2*	49,8±3,00*	4,60±0,5	3,40±0,3	12,78±0,6*	1,00±0,2	0,74±0,1

Примітка: * – $p \leq 0,05$ стосовно ЧМТ без корекції

Таблиця 6

Вплив таблеток з півонії коренів екстрактом сухим, L-триптофаном і гліцином на показники активності щурів у тесті «Rota-rod» ($M \pm m$; $n=10$)

Групи тварин	Латентний період першого падіння	Сумарний час утримання тварин за 3 спроби
Контроль	83,31±4,9	158,69±6,3
ЧМТ без корекції	7,64±0,5	48,90±3,5
ЧМТ+досліджуваний засіб	49,83±2,3*	105,08±1,3*
ЧМТ+цитиколін	35,73±2,6*	89,14±2,8*

Примітка: * – $p \leq 0,05$ стосовно ЧМТ без корекції

Таблиця 7

Вплив таблеток з півонії коренів екстрактом сухим, L-триптофаном і гліцином на активність СОД, КАТ, ГПР та нітротирозину у цитозольній та мітохондріальній фракціях головного мозку в умовах ЧМТ ($n=10$)

Показник	Групи тварин			
	Контроль	ЧМТ без корекції	ЧМТ+ досліджуваний засіб	ЧМТ+ цитиколін
СОД цит., ум. од./мг білка/г тканини	149,4±2,5	63,4±1,8	104,2±1,7*/**	92,6±1,8*
СОД мітохонд., ум. од./мг білка/г тканини	162,8±3,1	74,1±2,0	127,6±1,6*/**	119,1±1,2*
КАТ цит., ум. од./мг білка/г тканини	16,1±0,9	5,2±0,5	8,4±0,5*/**	12,7±0,7*
КАТ мітохонд., ум. од./мг білка/г тканини	19,4±0,5	6,9±0,4	12,0±0,1*/**	14,2±0,5*
ГПР цит., ум. од./мг білка/г тканини	61,8±1,9	26,3±1,2	45,3±1,2*	44,8±1,3*
ГПР мітохонд., ум. од./мг білка/г тканини	74,6±2,6	30,2±1,0	50,8±1,4*	49,2±1,7*
НТЗ цит, нмоль/мл	0,31±0,1	0,94±0,3	0,41±0,1*	0,54±0,2*
НТЗ мітохонд., нмоль/мл	0,27±0,2	0,71±0,2	0,32±0,3*	0,60±0,5*

Примітки: 1. * – $p \leq 0,05$ стосовно ЧМТ без корекції; 2. ** – $p \leq 0,05$ стосовно ЧМТ+ цитиколін.

значимо відрізнявся в групі у разі введення досліджуваного засобу в 2,1 раза довше порівняно з групою без лікування ($p < 0,05$).

З метою всебічного аналізу метаболічних порушень, що виникають у тканинах головного мозку тварин з експериментальною ЧМТ, було проведено дослідження рівнів окремого маркера тіол-дисульфідної системи, а також вивчено прояви окисного стресу у мозковій тканині.

Дослідження концентрації маркера тіол-дисульфідної та антиоксидантної систем, а також активності їхніх ключових ферментів продемонструвало такі результати. Було виявлено зниження рівнів відновлених компонентів тіол-дисульфідної системи, зокрема, значне зменшення цитозольного та мітохондріального ГПР. Крім того, зниження адаптаційних резервів організму супроводжувалося прогресуючим накопиченням у цитозольній та мітохондріальній фракціях маркера окисної модифікації білків – нітротирозину (НТЗ).

Курсове введення досліджуваного засобу призвело до статистично значущого підвищення активності СОД, КАТ та ГПР у цитозольній і мітохондріальній фракціях з максимальним проявом на 7-у добу порівняно із групою ЧМТ без лікування (табл. 7).

Так, досліджуваний засіб підвищував активність СОД, КАТ та ГПР на 7-у добу в цитозольній

фракції – на 64%, 61,5%, 72% відповідно порівняно з групою ЧМТ без корекції; в мітохондріальній – на 76%, 74%, 78% відповідно.

Слід відзначити, що досліджувані таблетки знижували концентрацію НТЗ на 8-у добу ЧМТ у цитозольній фракції на 56%, мітохондріальній – на 55% порівняно із зазначеними показниками шурів групи ЧМТ без корекції.

У щурів, яким вводили досліджуваний засіб, у цитозольній фракції активність СОД була на 12,6% вища, ніж у групі цитиколіну. У мітохондріальній фракції показник також був вищим у групі з досліджуваним засобом: $127,6 \pm 1,6$ проти $119,1 \pm 1,2$ ум. од./мг білка/г тканини, що становить різницю у 8,5%. На відміну від СОД, цитиколін виявив більш потужну дію щодо активності КАТ. У цитозольній фракції активність КАТ у групі ЧМТ+цитиколін була на 51,2% вища, ніж у групі з досліджуваним засобом. У мітохондріальній фракції також спостерігалася перевага цитиколіну – на 18,3% ($p \leq 0,05$).

Щодо впливу на активність ГПР різниця між досліджуваним засобом і цитиколіном не була статистично значущою ($p > 0,05$), проте показники майже ідентичні, що свідчить про співставний рівень антиоксидантного ефекту препаратів у цитозольній і мітохондріальній фракції. Рівень НТЗ, що відображає ступінь нітрозативного стресу, знижувався в обох

групах, але досліджуваний засіб продемонстрував більш виражений ефект, ніж цитиколін. У цитозольній фракції НТЗ становив $0,41 \pm 0,2$ нмоль/мл проти $0,54 \pm 0,3$, тобто рівень був нижчим на 24,1%. У мітохондріальній фракції – $0,32 \pm 0,3$ проти $0,60 \pm 0,5$, що становить зниження на 46,7%.

Таким чином, досліджуваний засіб мав перевагу в активації СОД та зниженні рівнів нітротирозину, що свідчить про його ефективність у зменшенні супероксид-залежного окисного й нітрозативного стресу. Натомість цитиколін виявив вищу здатність активувати КАТ, що підтверджує його вплив на нейтралізацію пероксидних форм. Отримані дані вказують на різноспрямовану, але комплементарну антиоксидантну дію обох препаратів, при цьому досліджуваний засіб не поступається цитиколіну за загальною ефективністю, а за окремими показниками перевищує її.

Обговорення отриманих результатів. Отримані результати нейропротекторного ефекту досліджуваного засобу можуть бути пояснені фармакологічними властивостями кожного з трьох активних компонентів – сухого екстракту коренів півонії, L-триптофану та гліцину, а також їхньою синергічною взаємодією.

Корені півонії містять паєоніфлорин, який має антиоксидантну, протизапальну, ноотропну та анкіолітичну дію. Зокрема, за даними досліджень паєоніфлорин знижує активність прозапальних цитокінів (IL-1 β , TNF- α), які є ключовими в механізмах вторинного пошкодження після ЧМТ; підвищує активність антиоксидантних ферментів і зменшує перекисне окиснення ліпідів; може пригнічувати мітоген-активовані протеїнкінази, які беруть участь у розвитку апоптозу [9].

Триптофан метаболізується за кінуреніновим шляхом, утворюючи кінуренову кислоту – нейропротектор, який антагонізує NMDA-рецептори та зменшує збудливість нейронів [5].

Гліцин є інгібуючим нейромедіатором, що модулює активність NMDA-рецепторів і регулює глутамінову систему, сприяючи підвищенню активності ГПР. Завдяки гліцину нормалізується збудження нейронів та зменшується ексайтотоксичність – одна з головних причин нейронального ушкодження у разі ЧМТ [8].

Отже, аналіз отриманих даних дозволяє зробити висновок, що досліджуваний комбінований засіб із сухим екстрактом півонії, L-триптофаном та гліцином забезпечує широкий спектр нейропротекторної дії з перевагами над монотерапією цитиколіном, який має переважно мембраностабілізуючий ефект.

Висновки

1. Комбіновані таблетки з півонії коренів екстрактом сухим, L-триптофаном і гліцином у дозі 35 мг/кг мають виражений нейропротективний ефект на експериментальній моделі черепно-мозкової травми у щурів.

2. Досліджуваний засіб знижував прояви окисного стресу у мозковій тканині, підвищував адаптаційні резерви організму за рахунок зниження у цитозольній та мітохондріальній фракціях маркера окисної модифікації білків – нітротирозину.

Перспективи подальших досліджень. Виходячи з результатів, отриманих у цьому дослідженні, планується більш детальне вивчення засобу із застосуванням комплексу біохімічних і морфометричних методів дослідження, які дозволять припустити його потенційний механізм дії.

Конфлікт інтересів: відсутній.

NEUROPROTECTIVE ACTIVITY OF TABLETS CONTAINING DRY EXTRACT OF PEONY ROOTS, L-TRYPTOPHAN AND GLYCINE IN EXPERIMENTAL CRANIO-CEREBRAL TRAUMA

N. M. Kononenko, R. T. Mirzaliiev

National University of Pharmacy
kononenkonn76@gmail.com

The aim of our work was to study the neuroprotective effect of new combination tablets with dry peony root extract, L-tryptophan, and glycine under conditions of experimental traumatic brain injury.

Materials and Methods. Experiments were conducted on sexually mature male rats that were modeled for traumatic brain injury, and tablets with dry peony root extract, L-tryptophan and glycine, and citicoline were used for correction.

Results and Discussion. Tablets containing dry peony root extract, L-tryptophan, and glycine at a dose of 35 mg/kg have a pronounced neuroprotective effect in an experimental model of traumatic brain injury in rats. The use of the drug was accompanied by a significant reduction in neurological deficit, as confirmed by the McGraw and mNSS scales. The animals showed improvement in motor activity, coordination, and exploratory behavior, as evidenced by the results of the "Open Field" and "Rota-rod" tests.

The drug under study effectively reduced the manifestations of oxidative stress in brain tissue. This is confirmed by a statistically significant decrease in the level of nitrotyrosine, a marker of oxidative protein modification. Thus, on the eighth day after traumatic brain injury, the concentration of nitrotyrosine decreased by 56% in the cytosolic fraction and by 55% in the mitochondrial fraction. In addition, an increase in the activity of antioxidant enzymes was observed: superoxide dismutase, catalase, and glutathione peroxidase, which indicates the restoration of the antioxidant potential of brain tissue and an increase in the body's adaptive reserves.

Conclusions. Combined tablets containing dry peony root extract, L-tryptophan, and glycine at a dose of 35 mg/kg have a pronounced neuroprotective effect in an experimental model of traumatic brain injury in rats. The studied agent reduced the manifestations of oxidative stress in brain tissue and increased the adaptive reserves of the body by reducing the cytosolic and mitochondrial fractions of the marker of oxidative modification of proteins, nitrotyrosine.

Keywords: traumatic brain injury, neuroprotection, dry peony root extract, L-tryptophan, glycine.

Перелік бібліографічних посилань

1. Sariaslan Amir et al. Long-Term Outcomes Associated with Traumatic Brain Injury in Childhood and Adolescence: A Nationwide Swedish Cohort Study of a Wide Range of Medical and Social Outcomes. Published. 2016. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002103>.
2. Dubinski D., Vasey S.K., Heuchel R., et al. War in Ukraine: a neurosurgical perspective. *Acta Neurochirurgica*. 2022. 164. P. 1943–1952.
3. Si Yun Ng, Alan Yiu Wah Lee. Traumatic Brain Injuries: Pathophysiology and Potential Therapeutic Targets. *Front Cell Neurosci*. 2019. № 13. P. 528. DOI: 10.3389/fncel.2019.00528.
4. Сато К., Слободін Т.М., Дзяк Л.А. та ін. Нейропротекція: за чи проти. «Здоров'я України 21 сторіччя». 2019. № 4 (449).
5. Tanaka M. et al. Redefining Roles: A Paradigm Shift in Tryptophan – Kynurenine Metabolism for Innovative Clinical Applications. *Int. J. Mol. Sci*. 2024. 25(23). P. 12767. <https://doi.org/10.3390/ijms252312767>.
6. Huang Y., Zhao M., Chen X., Zhang R., Le A., Hong M., et al. Tryptophan Metabolism in Central Nervous System Diseases: Pathophysiology and Potential Therapeutic Strategies. *Aging and disease*. 2023. 14(3). P. 858–878. DOI: 10.14336/AD.2022.0916.
7. Mackay G.M. et al. Host–Microbiome Interactions: Tryptophan Metabolism and Aromatic Hydrocarbon Receptors after Traumatic Brain Injury. *Int. J. Mol. Sci*. 2023. 24(13). 10820. DOI: 10.3390/ijms241310820.
8. Soh J., Raventhiran S., Lee J.H., Lim Z.X., Goh J., Kennedy B.K., Maier A.B. The effect of glycine administration on the characteristics of physiological systems in human adults: A systematic review. *Geroscience*. 2024. 46(1). P. 219–239. DOI: 10.1007/s11357-023-00970-8.
9. Zahra N., Iqbal J., Arif M., Abbasi B.A., Sher H., Nawaz A.F., et al. A comprehensive review on traditional uses, phytochemistry and pharmacological properties of *Paeonia emodi* Wall. ex Royle: current landscape and future perspectives. *Chinese Medical Journal*. 2023. 18(1). DOI: 10.1186/s13020-023-00727-7.
10. Wiegand V., Gao Y., Teusch N. Pharmacological Effects of *Paeonia lactiflora* Focusing on Painful Diabetic Neuropathy. *Planta Medica*. 2024. 90(15). P. 1115–1129. DOI: 10.1055/a-2441-6488.
11. Худолій С.О., Зяблицев С.В. Експериментальне моделювання холінореактивності головного мозку при черепно-мозковій травмі: вплив на центральну гемодинаміку. *Медицина невідкладних станів*. Том 16, 6. 2020. С. 110–115. DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.16.6.2020.216519>.
12. Чекман І.С., Бєленічев І.Ф., Нагорна О.О. та ін. Доклінічне вивчення специфічної активності потейних лікарських засобів первинної та вторинної нейропротекції : методичні рекомендації. Київ : ТОВ «Видавництво «Юстон», 2016. 93 с.
13. Зяблицев С.В., Єльський В.М. Синдроми травматичної хвороби при черепно-мозковій травмі. Краматорськ : Каштан, 2020.
14. Lundblad R., Macdonald F. Handbook of Biochemistry and Molecular Biology, Fourth Edition. CRC Press, 2010. 1098 p.
15. McCord J.M., Fridovich I. Superoxide Dismutase. An Enzymic Function for Erythrocyte (Hemocytin). *Journal of Biological Chemistry*. 1969. 244 (22). P. 6049–6055.
16. Hadwan M.H. Simple spectrophotometric assay for measuring catalase activity. *BMC Biochemistry*. 2018. 19(7). <https://doi.org/10.1186/s12858-018-0097-5>.
17. Paglia D.E., Valentine W.N. Studies on the quantitative and qualitative characterization of erythrocyte glutathione peroxidase. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*. 1967. 70(1). P. 158–169.
18. Secades J.J., Gareri P. Citicoline: pharmacological and clinical review, 2022 update. *Revue Neurologique*. 2022. 75(s05). P. 1–89. DOI: 10.33588/rn.75s05.2022311.
19. Onishi H., Sakata O. Absorption behavior of etilefrine after buccal administration in rats. *International Journal of Pharmaceutics*. 2018. 550 (1–2). P. 14–23. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2018.08.009.
20. Bahraminejad S., Almoazen H. Sublingual and Buccal Delivery: A Historical and Scientific Prescriptive. *Pharmaceutics*. 2025. № 17(8). P. 1073. DOI: 10.3390/pharmaceutics17081073.

References

1. Sariaslan Amir et al. Long-Term Outcomes Associated with Traumatic Brain Injury in Childhood and Adolescence: A Nationwide Swedish Cohort Study of a Wide Range of Medical and Social Outcomes. Published. 2016. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002103>.
2. Dubinski D., Vasey SK, Heuchel R., et al. War in Ukraine: a neurosurgical perspective. *Acta Neurochirurgica*. 2022;164:1943–1952.
3. Si Yun Ng, Alan Yiu Wah Lee. Traumatic Brain Injuries: Pathophysiology and Potential Therapeutic Targets. *Front Cell Neurosci*. 2019;13:528. DOI: 10.3389/fncel.2019.00528
4. Sato K, Slobodin TM, Dziak LA, et al. Neuroproteksiia: za chy proty. Zdorov'ia Ukrainy 21 storichchia. 2019;4(449) [in Ukrainian].
5. Tanaka M et al. Redefining Roles: A Paradigm Shift in Tryptophan – Kynurenine Metabolism for Innovative Clinical Applications. *Int. J. Mol. Sci*. 2024;25(23): 12767. <https://doi.org/10.3390/ijms252312767>
6. Huang Y, Zhao M, Chen X et al. Tryptophan Metabolism in Central Nervous System Diseases: Pathophysiology and Potential Therapeutic Strategies. *Aging and disease*. 2023;14(3):858–878. DOI: 10.14336/AD.2022.0916
7. Mackay GM et al. Host–Microbiome Interactions: Tryptophan Metabolism and Aromatic Hydrocarbon Receptors after Traumatic Brain Injury. *Int. J. Mol. Sci*. 2023;24(13):10820. DOI: 10.3390/ijms241310820
8. Soh J, Raventhiran S, Lee JH et al. The effect of glycine administration on the characteristics of

- physiological systems in human adults: A systematic review. *Geroscience*. 2024;46(1):219–239. DOI: 10.1007/s11357-023-00970-8
9. Zahra N, Iqbal J, Arif M et. al. A comprehensive review on traditional uses, phytochemistry and pharmacological properties of *Paeonia emodi* Wall. ex Royle: current landscape and future perspectives. *Chinese Medical Journal*. 2023;18(1). DOI: 10.1186/s13020-023-00727-7
10. Wiegand V, Gao Y, Teusch N. Pharmacological Effects of *Paeonia lactiflora* Focusing on Painful Diabetic Neuropathy. *Planta Medica*. 2024;90(15):1115–1129. DOI: 10.1055/a-2441-6488
11. Khudolii SO, Ziablitsev SV. Eksperymentalne modeliuвання kholinoreaktyvnosti holovnoho mozku pry cherepno-mozkovii travmi: vplyv na tsentralnu hemodynamiku. *Medytsyna nevidkladnykh staniv*. 2020;(16,6):110–115 [in Ukrainian].
12. Chekman IS, Bielenichev IF, Nahorna OO ta in. Doklinichne vyvchennia spetsyfichnoyi aktyvnosti potetsiynnykh likarskykh zasobiv pervynnoyi ta vtorynnoyi neyroprotekt-siyi. *Metodychni rekomendatsiyi*. Kyiv: TOV «Vydavnytstvo «Yuston», 2016 [in Ukrainian].
13. Ziablitsev SV, Yelskyi VM. Syndromy travmatychnoi khvoroby pry cherepno-mozkovii travmi. *Kramatorsk: Kashtan*, 2020 [in Ukrainian].
14. Lundblad R, Macdonald F. *Handbook of Biochemistry and Molecular Biology*, Fourth Edition / CRC Press, 2010. 1098 p.
15. McCord JM, Fridovich I. Superoxide Dismutase. An Enzymic Function for Erythrocyte (Hemocuprein). *Journal of Biological Chemistry*. 1969;244 (22):6049–6055.
16. Hadwan MH. Simple spectrophotometric assay for measuring catalase activity. *BMC Biochemistry*. 2018; 19(7). <https://doi.org/10.1186/s12858-018-0097-5>
17. Paglia DE, Valentine WN. Studies on the quantitative and qualitative characterization of erythrocyte glutathione peroxidase. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*. 1967;70(1):158–169.
18. Secades JJ, Gareri P. Citicoline: pharmacological and clinical review, 2022 update. *Revue Neurologique*. 2022;75(s05):1–89. DOI: 10.33588/rn.75s05.2022311
19. Onishi H, Sakata O. Absorption behavior of etilefrine after buccal administration in rats. *International Journal of Pharmaceutics*. 2018;550(1–2):14–23. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2018.08.009
20. Bahraminejad S, Almoazen H. Sublingual and Buccal Delivery: A Historical and Scientific Prescriptive. *Pharmaceutics*. 2025;17(8):1073. DOI: 10.3390/pharmaceutics17081073

Відомості про авторів

Кононенко Н. М. – доктор медичних наук, професор кафедри фізичної реабілітації і здоров'я, Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна. E-mail: kononenkon76@gmail.com, ORCID <https://orcid.org/0000-0002-3850-6942>.

Мірзалиєв Р. Т. – аспірант кафедри фізичної реабілітації і здоров'я, Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна. E-mail: sport@nuph.edu.ua, ORCID <https://orcid.org/0000-0001-6716-2272>.

Information about the authors

Kononenko N. M. – Doctor of Medicine Sciences, Professor at the Department of Physical Rehabilitation and Health, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine. E-mail: kononenkon76@gmail.com, ORCID <https://orcid.org/0000-0002-3850-6942>.

Mirzaliiev R. T. – Graduate Student at the Department of Physical Rehabilitation and Health, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine. E-mail: sport@nuph.edu.ua, ORCID <https://orcid.org/0000-0001-6716-2272>.