

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА ФІЗИЧНОЇ РЕАБІЛІТАЦІЇ І ЗДОРОВ'Я**



**VIII науково-практична internet-конференція
з міжнародною участю**

**«МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ ПАТОЛОГІЧНИХ ПРОЦЕСІВ І
ХВОРОБ ТА ЇХ ФАРМАКОЛОГІЧНА КОРЕКЦІЯ»**

**20 жовтня 2025 р.
ХАРКІВ – Україна**

ВПЛИВ КОМБІНОВАНОГО ЗАСОБУ НА ОСНОВІ СУХОГО ЕКСТРАКТУ З КОРЕНІВ ПІВОНІЇ, L-ТРИПТОФАНУ І ГЛІЦИНУ НА ВМІСТ АДЕНІЛОВИХ НУКЛЕОТИДІВ ТА ІНТЕРМЕДІАТІВ ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНУ В ГОЛОВНОМУ МОЗКУ ЩУРІВ ІЗ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЮ ТРАВМОЮ

Мірзалієв Р. Т., Кононенко Н. М.

Національний фармацевтичний університет,

м. Харків, Україна

kononenkonn76@gmail.com

Вступ. На базі кафедри заводської технології ліків Національного фармацевтичного університету під науковим керівництвом професора Рубан О.А. було розроблено новий комплексний препарат, що містить сухий екстракт коренів півонії, амінокислоту L-триптофан та гліцин. Засіб вирізняється психотропними та нейропротекторними властивостями. Одним із провідних патогенетичних механізмів розвитку нейродеструктивних змін при черепно-мозковій травмі (ЧМТ) є порушення процесів енергетичного обміну в ушкоджених нейронах. У зв'язку з цим виникла необхідність оцінити стан енергетичного метаболізму в головному мозку щурів із ЧМТ за умов застосування нового комбінованого препарату на основі півонії, L-триптофану та гліцину.

Мета. Вивчення впливу нових комбінованих таблеток з півонії коренів екстрактом сухим, L-триптофаном і гліцином на пул аденілових нуклеотидів та інтермедіатів вуглеводного обміну в головному мозку щурів із черепно-мозковою травмою.

Матеріали та методи. Дослідження проведено на 28 білих нелінійних щурах-самцях, масою 200-250 г, що утримувались у стандартних умовах віварію Навчально-наукового інституту прикладної фармації Національного фармацевтичного університету. Усі маніпуляції проводили з дотриманням принципів біоетики відповідно 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 Європейського Союзу 2010/10/63 EU щодо експериментів на тваринах.

Модель ЧМТ реалізували методом вільного падіння металевого вантажу (weight-drop injury) на фіксовану голову тварини, що дозволяє відтворити стандартизовану травму середньої тяжкості з порушенням рухових і когнітивних функцій.

Досліджували властивості таблеток при трансбукальному 7-ми денному введенні в умовно-терапевтичній дозі 35 мг/кг. Як препарат порівняння застосовували цитиколін (Цераксон, «Ferrer Internacional S.A.», Іспанія), серія D003U1, у дозі 500 мг/кг, який вводили внутрішньошлунково. Рівень аденілових нуклеотидів визначали хроматографічно в трихлороцтовому екстракті тканин

мозку (співвідношення 1:10, 10% розчин ТХК), а показники лактату та пірувату – колориметричним методом.

Результати. Результати проведеного дослідження засвідчили, що у тварин групи контрольної патології відмічаються порушення енергетичного обміну в тканинах головного мозку та розвивається гіпоенергетичний стан. У інтактних щурів в тканинах мозку рівень аденозинтрифосфату (АТФ) знаходився в діапазоні $3,21 \pm 0,2$ мкмоль/г сухої тканини, вміст аденозиндифосфату (АДФ) – $0,956 \pm 0,03$ мкмоль/г сухої тканини, концентрація аденозинмонофосфату (АМФ) – $0,684 \pm 0,02$ мкмоль/г сухої тканини, а енергетичний заряд $0,767 \pm 0,004$. У той же час у контрольних тварин з ЧМТ рівень АТФ в мозку був меншим на 47,1% ($p < 0,05$), порівняно з інтактними тваринами, і коливався в межах $1,30 \pm 0,05$ мкмоль/г сухої тканини. За цих умов вміст АДФ та АМФ перевищував показники інтактних тварин на 130 та 67 % ($p < 0,05$), і змінювався відповідно в межах $2,20 \pm 0,04$ мкмоль/г сухої тканини та $1,14 \pm 0,03$ мкмоль/г сухої тканини. Поряд з цим за ЧМТ змінювалось співвідношення між аденіловими нуклеотидами, про що свідчило вірогідне падіння енергетичного заряду на 73,0% ($p < 0,05$). Так, у інтактних тварин енергетичний заряд змінювався в межах $0,767 \pm 0,004$, а у тварин групи контрольної патології був у діапазоні $0,560 \pm 0,007$. Отримані результати підтверджують формування гіпоенергетичного стану в клітинах головного мозку щурів на тлі ЧМТ, що ймовірно є наслідком пригнічення процесів окисного фосфорилування та його супряження з тканинним диханням.

Застосування досліджуваних препаратів стримувало формування енергодефіцитного стану в головному мозку в умовах експерименту, покращувало процес окисного фосфорилування та його супряження з тканинним диханням, однак виразність їх ефектів суттєво відрізнялась. Встановлено, що курсове введення досліджуваного засобу в найбільшій мірі попереджувало пертурбації в метаболізмі аденілових нуклеотидів. За цих умов рівень АТФ в мозку та енергетичний заряд були на 138 та 36% ($p < 0,05$) вищими, порівняно з контрольними тваринами, і коливались в діапазоні $3,10 \pm 0,1$ мкмоль/г сухої тканини та $0,763 \pm 0,001$, відповідно. Рівні АДФ і АМФ в мозку були меншими на 57 та 44% ($p < 0,05$), порівняно контрольними тваринами, та змінювались в межах $0,943 \pm 0,001$ та $0,639 \pm 0,003$ мкмоль/г сухої тканини, відповідно. За ефективністю коригувати енергетичний обмін в мозку щурів референс-препарат цитиколін значно поступався досліджуваному засобу. В групі тварин, яким вводили цитиколін, вміст АТФ та енергетичний заряд були на 86% та 23,4% ($p < 0,05$) вищими, порівняно з контрольними тваринами, і змінювались в діапазоні $2,42 \pm 0,3$ мкмоль/г сухої тканини та $0,691 \pm 0,003$, відповідно. За цих умов концентрації АДФ і АМФ в мозку були меншими на 35 та 34% ($p < 0,05$), порівняно з контрольними тваринами, та змінювались в межах $1,43 \pm 0,03$ та $0,751 \pm 0,001$ мкмоль/г сухої тканини, відповідно.

За даними багатьох експериментальних робіт встановлено, що виникнення дефіциту АТФ у поєднанні з надмірним накопиченням ди- та трифосфатних нуклеозидів у мозкових структурах після ЧМТ сприяє активації ферментів, що регулюють анаеробний гліколіз, через алостеричний механізм. Надмірна активність гліколітичного шляху призводить до інтенсивного утворення

молочної кислоти та формування метаболічного ацидозу, який, у свою чергу, посилює деструктивні процеси в клітинах головного мозку за умов ЧМТ.

Отримані нами результати підтверджують, що ЧМТ супроводжується підвищеною активацією процесів анаеробного гліколізу та пригніченням аеробного шляху окиснення глюкози. Це підтверджується порушенням балансу між основними метаболітами – лактатом і піруватом. У здорових тварин концентрація лактату становить $1,82 \pm 0,04$ мкмоль/г сухої речовини тканини мозку, тоді як рівень пірувату коливається в межах $0,347 \pm 0,03$ мкмоль/г. Відповідно, співвідношення лактат/піруват складає близько $5,2 \pm 0,6$. У контрольній групі щурів із ЧМТ спостерігається достовірне підвищення концентрації лактату у 3,9 раза (до $7,12 \pm 0,15$ мкмоль/г сухої тканини), зменшення вмісту пірувату на 59 % (до $0,141 \pm 0,006$ мкмоль/г), а також різке зростання співвідношення лактат/піруват – у 50,5 рази порівняно з інтактними тваринами.

Введення церебропротекторних засобів, особливо досліджуваного комбінованого препарату, сприяло зниженню активності анаеробного гліколізу, стимуляції аеробного метаболізму глюкози та послабленню проявів лактат-ацидозу в мозкових клітинах за умов ЧМТ.

Висновки. Отримані результати демонструють, що семиденне введення досліджуваного препарату щурам із моделлю ЧМТ в умовно-терапевтичній церебропротекторній дозі 35 мг/кг виявилось більш ефективним порівняно з цитиколіном (500 мг/кг). Зокрема, засіб значно краще пригнічував надмірну активацію анаеробного гліколізу, сприяв активації процесів тканинного дихання, знижував прояви лактат-ацидозу та обмежував розвиток вторинних пошкоджень клітин головного мозку, зумовлених накопиченням недоокиснених метаболітів. Таким чином, серед ключових молекулярних механізмів церебропротекторної дії нового комбінованого засобу на основі сухого екстракту коренів півонії, L-триптофану та гліцину слід відзначити його здатність до зменшення енергетичного дефіциту й покращення аеробного шляху метаболізму глюкози в мозкових клітинах у умовах ЧМТ.

Ключові слова: черепно-мозкова травма, півонії коренів екстракт сухий, L-триптофан, гліцин, аденілові нуклеотиди, лактат, піруват.