

Н. М. Кононенко, Р. Т. Мірзалієв

Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України

Антидепресивна активність таблеток з півонії коренів екстрактом сухим, L-триптофаном і гліцином на моделі резерпін-індукованої депресії у щурів

Мета роботи – вивчення антидепресивних властивостей нових комбінованих таблеток, до складу яких входять сухий екстракт коренів півонії, L-триптофан та гліцин на моделі резерпін-індукованої депресії у щурів.

Матеріали та методи. Дослідження проведено на 40 білих нелінійних щурах-самцях масою 200–250 г. Депресивноподібний стан індукували внутрішньоочеревинним уведенням резерпину (4 мг/кг). Досліджуваний препарат вводили трансбукально у дозі 35 мг/кг протягом чотирьох діб. Як референтний препарат застосовували іміпрамін (15 мг/кг). Антидепресивну активність оцінювали за показниками ректальної температури, блефароптозу, поведінкових тестів «відкрите поле» і тесту примусового плавання за Порсолтом. Статистичне оброблення проводили з використанням t-критерію Стьюдента за $p \leq 0,05$.

Результати та їхнє обговорення. Уведення резерпину спричиняло розвиток характерних проявів депресивноподібного стану: гіпотермії, вираженого блефароптозу, зниження рухової та дослідницької активності, збільшення тривалості іммобілізації у тесті примусового плавання. Застосування досліджуваного препарату достовірно послаблювало гіпотермію та зменшувало вираженість блефароптозу. У тесті «відкрите поле» відзначено часткове відновлення локомоторної та орієнтовно-дослідницької активності порівняно з контрольною патологією. У тесті за Порсолтом латентний час іммобілізації достовірно збільшувався на 14 %, а загальна та середня тривалість іммобілізації зменшувалися відповідно на 34 та 44 % ($p < 0,05$). Отримані результати можуть бути зумовлені поєднаною дією компонентів препарату: L-триптофану як попередника серотоніну, гліцину як модулятора глутаматергічної нейротрансмісії та нейропротектора, а також біологічно активних сполук екстракту півонії з потенційною седативною та нейро модулювальною активністю.

Висновки. Нові комбіновані таблетки із сухим екстрактом коренів півонії, L-триптофаном та гліцином виявляють антидепресивноподібну активність у щурів на моделі резерпін-індукованої депресії. Препарат достовірно послаблює основні поведінкові та соматовегетативні прояви депресивного стану, поступаючись за вираженістю ефекту іміпраміну, що обґрунтовує доцільність подальших доклінічних досліджень.

Ключові слова: резерпін; сухий екстракт коренів півонії; L-триптофан; гліцин; антидепресивна дія.

N. M. Kononenko, R. T. Mirzaliiev

National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine

The antidepressive activity of tablets containing the dry peony root extract, L-tryptophan, and glycine in the model of reserpine-induced depression in rats

Aim. To study the antidepressive properties of new combined tablets containing the dry peony root extract, L-tryptophan, and glycine in the model of reserpine-induced depression in rats.

Materials and methods. The study was conducted on 40 white outbred male rats weighing 200–250 g. A depression-like state was induced by the intraperitoneal administration of reserpine (4 mg/kg). The test drug was administered transbuccally in the dose of 35 mg/kg for four days. Imipramine (15 mg/kg) was used as a reference drug. The antidepressive activity was assessed by measuring rectal temperature, blepharoptosis, behavior in the open field test, and performance in the Porsolt forced swimming test. The statistical processing was performed using the Student's t-test with significance set at $p \leq 0.05$.

Results. The reserpine administration caused the development of typical depression-like manifestations, including hypothermia, pronounced blepharoptosis, reduced locomotor and exploratory activity, and increased immobility duration in the forced swimming test. The test drug significantly attenuated hypothermia and reduced the severity of blepharoptosis. In the open field test, a partial restoration of the locomotor and exploratory activity was observed compared to the pathology control group. In the Porsolt test, the latency to immobility significantly increased by 14 %, while the total and mean immobility duration decreased by 34 % and 44 %, respectively ($p < 0.05$). The results observed may be due to the combined action of the drug components: L-tryptophan as a serotonin precursor, glycine as a modulator of the glutamatergic neurotransmission and a neuroprotective agent, as well as biologically active compounds of the peony extract with the potential sedative and neuromodulatory activity.

Conclusions. The new combined tablets containing the dry peony root extract, L-tryptophan, and glycine demonstrate the antidepressive-like activity in rats in the reserpine-induced depression model. The drug significantly attenuates the major behavioral and somato-vegetative manifestations of the depressive state although its effect is less pronounced than that of imipramine. These findings substantiate the feasibility of further preclinical studies.

Keywords: reserpine; dry extract of peony roots; L-tryptophan; glycine; antidepressive effect.

Вступ. Проблема психічних і неврологічних розладів набула масштабів глобального виклику, що стосується всіх без винятку регіонів світу. Вона стосується людей будь-якого віку – від дітей до літніх осіб – і не залежить від рівня доходу чи соціального статусу. Ці порушення значною мірою впливають на якість життя, працездатність і тривалість життя мільйонів людей. У Європейському регіоні психічні розлади Всесвітньою організацією охорони здоров'я визнані однією з найсерйозніших проблем громадського здоров'я. Вони стали провідною причиною інвалідизації населення та посідають третє місце за внеском у загальний тягар хвороб (за критерієм DALY, років життя з поправкою на інвалідність), поступаючись лише серцево-судинним та онкологічним захворюванням [1].

Особливо тривожною є статистика щодо тривалості життя: у середньому особи з тяжкими психічними розладами живуть на 20 років менше, ніж представники загальної популяції [2]. І якщо між 2005 і 2015 роками поширеність психічних порушень зростає на 16 %, то нині існують усі передумови для подальшого зростання цього показника. Цьому сприяють як природні демографічні зміни, зокрема старіння населення, так і соціальні катастрофи – війни, насильство, масова міграція та політична нестабільність.

За даними Міністерства соціальної політики України, станом на листопад 2025 року в Україні зареєстровано приблизно 4,6 млн внутрішньо переміщених осіб. Наукові дослідження підтверджують, що показники депресії, тривожних розладів і посттравматичного стресового розладу з-поміж біженців у три рази вищі, ніж у загальній популяції [3].

Водночас традиційні методи лікування, зокрема фармакотерапія, часто демонструють обмежену ефективність і супроводжуються низкою побічних реакцій [4]. Це вимагає ґрунтовного перегляду підходів до лікування та реабілітації осіб із психічними розладами, з акцентом на комплексність і гуманістичний підхід.

Вибір компонентів нового комбінованого препарату обумовлений їхнім взаємодоповнювальним впливом на ключові нейромедіаторні механізми, що беруть участь у патогенезі депресії. L-триптофан є природним попередником серотоніну та бере участь у регуляції серотонінергічної нейротрансмісії [5, 6]. На відміну від 5-гідрокситриптофану застосування L-триптофану характеризується більш фізіологічною регуляцією синтезу серотоніну та нижчим ризиком надмірної активації серотонінергічних механізмів. Гліцин виявляє нейропротекторні властивості та модулює глутаматергічну передачу через NMDA-рецептори. Біологічно активні сполуки екстракту півонії (*Paeoniae anomala*) здатні виявляти седативну, анксиолітичну та нейромодулювальну дію [7, 8], що потенційно може підсилювати антидепресивний ефект композиції.

Узагальнюючи вищезазначене, можна дійти висновку, що розроблення та комплексне вивчення антидепресивних властивостей комбінованого препарату

на основі L-триптофану, гліцину та екстракту коренів півонії є своєчасним та науково обґрунтованим завданням. Такий підхід відповідає актуальним запитам української системи охорони здоров'я та сучасним тенденціям світової фармацевтичної науки.

Мета роботи – вивчення антидепресивних властивостей нових комбінованих таблеток, до складу яких входять сухий екстракт коренів півонії, L-триптофан та гліцин на моделі резерпін-індукованої депресії у щурів.

Матеріали та методи. У Національному фармацевтичному університеті на кафедрі заводської технології ліків під керівництвом завідувачки кафедри професорки О. А. Рубан створено новий комбінований засіб з півонії коренів екстрактом сухим, L-триптофаном і гліцином, що містить у своєму складі: лактозу моногідрат (Lactose GranuLac 200) та мікрокристалічну целюлозу (МКЦ 102) як наповнювачі; полівінілпіролідон (Plasdone K-25), мукоадгезив ГПМЦ (HPMC methocel K4M CR Premium) як зв'язувальну речовину; кросповідон (кросповідон XL-10) як розпушувач, аспартам та Mint chlorophyll flavor powder як коригенти смаку та запаху; алюмометасиликат магнію (неусилін) та кальцію стеарат як антифракційні речовини; L-триптофан, гліцин та півонії екстракт сухий як активні інгредієнти – за такого співвідношення 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 chlorophyll flavor powder – 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

Експеримент проведено на 40 білих нелінійних щурах-самцях масою 200-250 г, отриманих із віварію Навчально-наукового інституту прикладної фармації НФаУ з дотриманням положень «Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, які використовуються з експериментальними та іншими науковими цілями (Страсбург, 1986 р. зі змінами, внесеними в 1998 р.), «Загальними етичними принципами експериментів на тваринах», що ухвалені Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001), Directive 2010/63/EU of European Parliament and Council on the protection of animals used for scientific purposes та закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» від 21.02.2006 р. № 3477-IV. Протокол цього дослідження схвалено комісією з питань біоетики НФаУ (протокол від 20.10.2022 р. № 7).

Дослідження антидепресивної дії нового засобу проводили на моделі депресії, індукованої резерпіном [9]. Ця модель базується на введенні резерпіну, який виснажує запаси моноамінів (серотоніну, норадреналіну та дофаміну) у центральній нервовій системі. У результаті формується комплекс соматовегетативних і поведінкових реакцій: гіпотермія, блефароптоз, зниження спонтанної рухової активності та підвищення іммобілізації у тесті примусового плавання, що розглядається як депресивноподібний фенотип тварин. Ефективність випробовуваного засобу визначали за його здатністю зменшувати або усувати ці прояви.

Протягом чотирьох діб тваринам вводили дистильовану воду, референтний препарат або досліджувані засіб з інтервалом у 24 години. На четвертий день, через 30 хв після останнього введення досліджуваних речовин щурам внутрішньоочеревинно (intraperitoneally) вводили резерпін (Sigma-Aldrich, США) у дозі 4 мг/кг маси тіла. Через 4 год після цього вимірювали температуру тіла ректально та проводили поведінкові тести: «відкрите поле» (ВП) і тест примусового плавання (ТПП) за Порсолтом (Porsolt forced swimming test).

У тесті «відкрите поле» оцінювали локомоторну активність (кількість перетнутих квадратів), дослідницьку поведінку (вертикальні стійки, заглядання в отвори), а також емоційно-вегетативні реакції (грумінг, сечовипускання, дефекація). Ступінь блефароптозу визначали за чотирибальною шкалою: 0 – повіки не опущені; 1 – опущення на 25 %; 2 – на 50 %; 3 – понад 75 %; 4 – повне закриття очей.

Для оцінки дії препарату на емоційний компонент поведінки тварин з депресією, викликаною резерпіном, застосовували ТПП. Тест проводили у вертикальному циліндрі (висота – 120 см, діаметр – 55 см), заповненому водою з температурою 23–25 °С. Кожну тварину занурювали у воду окремо і спостерігали протягом 6 хв, фіксуючи час до першого епізоду іммобілізації, загальну тривалість нерухомості, кількість таких епізодів та піднирювань.

Тварин було випадково розподілено на такі групи:

1. Інтактний контроль (ІК) – отримували дистильовану воду.

2. Контроль патології (КП) – щури, яким вводили резерпін у дозі 4 мг/кг.

3. Група досліджуваного засобу (ДЗ) – трансбукальне введення препарату у дозі 35 мг/кг разом із резерпіном.

4. Група референтного препарату (РП) – моделювання депресії з трансбукальним введенням іміпраміну у дозі 15 мг/кг спільно з резерпіном.

Як референтний препарат застосовували іміпрамін (Imipramine hydrochloride, Sigma-Aldrich, США) – класичний трициклічний антидепресант, механізм дії якого пов'язаний з інгібуванням зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну. Препарат широко використовується як референтний засіб у доклінічних дослідженнях, зокрема у моноаміндефіцитних моделях, включно з резерпін-індукованою депресією [10].

Референтний препарат вводили трансбукально, аналогічно досліджуваному засобу, що забезпечувало зіставні умови надходження речовин та підвищувало коректність порівняння фармакологічних ефектів за обраними показниками (птоз/температура тіла/поведінкові тести).

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 [11]. 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 щогою та яснами), утримували щура кілька хвилин, щоб дати часу для всмоктування [12].

Статистичне оброблення цифрового матеріалу проводили методами варіаційної статистики за допомогою стандартного пакета статистичних програм IBM SPSS Statistics 23 (США) і Microsoft Office Excel 2010. Для оцінки достовірності відмінностей між двома незалежними вибірками застосовували двосторонній t-критерій Стьюдента. Порівняння показників у межах однієї групи проводили з використанням парного t-критерію Стьюдента. Статистично значущими вважали відмінності при $p \leq 0,05$.

Результати та їхнє обговорення. Результати дослідження ректальної температури на моделі резерпін-індукованої депресії наведені в табл. 1.

Після введення резерпіну у щурів групи контрольної патології (КП) середнє значення ректальної температури зменшилося на 0,8 °С, що відповідає типовій реакції організму на дію симпатолітичних засобів. Отримані результати підтверджують фармакологічну валідність використаної резерпін-індукованої моделі депресії, яка відтворює стан моноамінового дефіциту та є чутливою до дії класичних антидепресантів.

Водночас у тварин інтактного контролю спостерігалася тенденція до підвищення температури на 0,3 °С,

Таблиця 1

Вплив таблеток з півонії коренів екстрактом сухим, L-триптофаном і гліцином на ректальну температуру у щурів на моделі резерпін-індукованої депресії (n = 10; M ± m)

Групи тварин	Ректальна температура, °С		
	вихідна	через 4 год	різниця з вихідним значенням
ІК	37,6 ± 0,1	37,9 ± 0,1	+0,3 ± 0,1
КП	37,8 ± 0,1	37,0 ± 0,2	-0,8 ± 0,2*
ДЗ	37,7 ± 0,2	37,5 ± 0,3	-0,2 ± 0,2**
РП	37,4 ± 0,3	37,2 ± 0,2	-0,2 ± 0,3**

Примітка: * – $p \leq 0,05$ по відношенню до ІК; ** – $p \leq 0,05$ по відношенню до КП.

що узгоджувалося з їхніми добовими біоритмами та залишалося в межах фізіологічної норми (табл. 1).

У щурів, яким вводили досліджуваний препарат, відзначали внутрішньогрупову тенденцію до зниження ректальної температури на 0,2 °С; при цьому різниця порівняно з температурною динамікою в інтактних тварин, зафіксованою у той самий часовий інтервал, становила -0,7 °С ($p < 0,05$). Аналогічне зменшення температури на 0,2 °С спостерігалось і в групі іміпраміну, що розглядається як один із показників його антидепресивної активності.

На тлі введення резерпіну у тварин спостерігався виражений блефароптоз (рис.) – типовий соматовегетативний прояв моноаміндефіцитного стану, зумовлений виснаженням запасів біогенних амінів у структурах центральної нервової системи [13]. Застосування іміпраміну та досліджуваного засобу супроводжувалося тенденцією до зменшення вираженості блефароптозу відповідно у 2,8 і 1,8 рази порівняно з показниками групи КП. На відміну від тварин групи КП, у яких на фоні дії резерпіну відзначали майже максимальний рівень блефароптозу (3,8 бали), у жодного щура, що отримував іміпрамін або досліджуваний засіб, не спостерігали такого ступеня прояву моноамінового виснаження.

Отримані результати свідчать про те, що введення резерпіну ефективно індукує депресивноподібний стан у щурів, одним із характерних проявів якого є розвиток вираженого блефароптозу, зумовленого дефіцитом катехоламінів і серотоніну в центральній нервовій системі. Значне зниження ступеня блефароптозу у групі іміпраміну підтверджує його відому здатність відновлювати моноамінергічну нейротрансмісію та свідчить про валідність використаної експериментальної моделі [14]. Водночас виявлена тенденція до зменшення блефароптозу під впливом досліджуваного засобу може свідчити про наявність у нього антидепресивних властивостей, ймовірно пов'язаних із частковою корекцією моноамінового дисбалансу. Менша вираженість ефекту порівняно

з іміпраміном може вказувати як на інший механізм дії, так і на дозозалежні особливості фармакологічного впливу. Загалом зниження ступеня блефароптозу розглядається як позитивний прогностичний маркер нейропротекторної та антидепресивної активності досліджуваного засобу в умовах резерпін-індукованої депресії.

Результати аналізу поведінкових реакцій щурів у тесті ВП в умовах резерпін-індукованої депресії наведено в табл. 2. Введення резерпіну супроводжувалося суттєвими змінами поведінкової активності тварин групи КП, що виявлялося вираженим пригніченням рухової та орієнтовно-дослідницької діяльності. Зокрема локомоторна активність зменшувалася на 73 % порівняно з інтактними тваринами, орієнтовно-дослідницька активність – на 80 % ($p < 0,05$), а сумарний показник усіх видів активності – на 71 % ($p < 0,05$). Водночас сума емоційних реакцій (грумінг, дефекації, уринації) виявляла недостовірну тенденцію до підвищення на 17,9 %.

Такі зміни поведінки є типовими для депресивноподібного стану та відображають загальне пригнічення спонтанної рухової активності й зниження мотиваційно-дослідницьких реакцій. Вони узгоджуються з відомим механізмом дії резерпіну, який шляхом інгібування везикулярного транспорту моноамінів призводить до виснаження пулу катехоламінів і серотоніну в структурах головного мозку, що, своєю чергою, зумовлює розвиток афективних і моторних порушень [15].

Застосування досліджуваного засобу на тлі резерпін-індукованої депресії також супроводжувалося зниженням показників активності відносно інтактного контролю, однак ці зміни були менш вираженими, ніж у групі КП. Так, локомоторна активність зменшувалася на 55 % ($p < 0,05$), орієнтовно-дослідницька – на 59 % ($p < 0,05$), а сума емоційних реакцій – на 33 %. Отримані дані можуть свідчити про часткову корекцію депресивноподібних порушень, зокрема про збереження вищого рівня функціональної активності



Рис. Вплив таблеток з півонії коренів екстрактом сухим, L-триптофаном і гліцином та іміпраміну на блефароптоз щурів із моделлю резерпін-індукованої депресії; * – $p < 0,05$ порівняно з групою контрольної патології (КП)

Таблиця 2

Вплив таблеток з півонії коренів екстрактом сухим, L-триптофаном і гліцином на поведінку щурів на моделі резерпін-індукованої депресії у тесті «Відкрите поле» (n = 10; M ± m)

Групи тварин	Перетнуті квадрати	Вертикальні стійки та обстежені отвори	Емоційні реакції				Сума всіх активностей
			грумінг	болюси	уринації	сума	
ІК	36,9 ± 1,0	12,8 ± 0,9	1,2 ± 0,5	0,6 ± 0,2	1,0 ± 0,2	2,8 ± 0,6	51,7 ± 3,1
КП	10,1 ± 0,3*	2,5 ± 0,4*	1,6 ± 0,3	1,0 ± 0,2	0,7 ± 0,2	3,3 ± 0,8	15,0 ± 0,9*
ДЗ	16,5 ± 0,6**	5,3 ± 0,3**	1,0 ± 0,2	0,9 ± 0,1	0,3 ± 0,1*	2,2 ± 0,5	23,8 ± 0,6**
РП	27,2 ± 0,7**	8,7 ± 0,4**	1,4 ± 0,6	0,8 ± 0,3	0,8 ± 0,2	3,0 ± 0,6	38,5 ± 0,4**

Примітка: * – p ≤ 0,05 по відношенню до ІК; ** – p ≤ 0,05 по відношенню до КП.

центральної нервової системи порівняно з неліковою патологією.

У групі тварин, які отримували референтний препарат іміпрамін, спостерігалось зниження локомоторної активності на 26 % (p < 0,05), орієнтовно-дослідницької активності – на 32 % (p < 0,05), а сумарного показника всіх видів активності – на 25 % (p < 0,05) відносно інтактного контролю. Зменшення вираженості поведінкових порушень у цій групі підтверджує антидепресивну активність іміпраміну та валідність обраної експериментальної моделі.

Порівняльний аналіз поведінкових показників свідчить, що досліджуваний засіб, подібно до іміпраміну, послаблює негативний вплив резерпіну на рухову та орієнтовно-дослідницьку активність щурів, хоча й поступається референтному препарату за вираженістю ефекту. Це може вказувати на наявність у досліджуваного засобу потенційних антидепресивних властивостей, реалізація яких, імовірно, пов'язана з модулюванням моноамінергічної нейротрансмісії або залученням вторинних нейрохімічних механізмів. Отримані результати обґрунтовують доцільність подальших досліджень для детальнішого з'ясування механізмів дії та оптимізації дозового режиму препарату.

Результати тесту плавання за Порсолтом наведено в табл. 3. На тлі резерпіну депресивна поведінка щурів виявлялась тенденційним зменшенням латентного часу іммобілізації тварин в 1,6 рази, збільшенням загальної тривалості іммобілізації в 2 рази та середньої тривалості іммобілізації у 3,8 рази (p < 0,05).

У тварин групи іміпраміну відбувалось статистично значуще поліпшення показників: латентний час іммобілізації зростав до рівня інтактних тварин, перевершуючи показник тварин групи КП в 1,5 рази (p < 0,05), при цьому загальна тривалість іммобілізації скорочувалась щодо КП в 1,7 рази. Середня тривалість одного епізоду іммобілізації знижувалась в 2,5 рази відносно групи КП (p < 0,05), що свідчить про антидепресивну дію іміпраміну.

На тлі застосування ДЗ виявлено послаблення депресогенної дії резерпіну. Латентний час настання іммобілізації достовірно збільшувався на 14 % порівняно з групою КП (p < 0,05). Загальна та середня тривалість іммобілізації зменшувалися відносно КП відповідно на 34 та 44 % (p < 0,05).

Кількість іммобілізацій мала тенденцію до збільшення, проте статистично значущих відмінностей відносно КП не виявлено (p > 0,05).

Окрім вищенаведених показників, у цьому тесті визначали менш застосовуваний параметр – кількість пірнань щурів (спроб досліджень дна експериментальної установки) як показник когнітивної активності, тобто спроб пошуку альтернативних шляхів вивільнення. На тлі введення резерпіну цей показник зменшувався на 56 % порівняно з інтактним контролем, що відповідає типовій для депресивного стану поведінковій безпорадності. Застосування ДЗ сприяло підвищенню кількості пірнань у 2,7 рази відносно КП, однак статистичної достовірності не досягнуто (p > 0,05). Показники у групі РП також не відрізнялися достовірно від КП.

Таблиця 3

Вплив таблеток з півонії коренів екстрактом сухим, L-триптофаном і гліцином на показники тесту плавання за Порсолтом у щурів з моделлю резерпін-індукованої депресії (n = 10; M ± m)

Групи тварин	Латентний час іммобілізації, с	Загальна тривалість іммобілізації, с	Кількість іммобілізацій	Середня тривалість іммобілізації, с	Пірнання, спроб
ІК	110,2 ± 1,0	71,0 ± 1,4	8,15 ± 0,5	8,0 ± 1,0	1,13 ± 0,1
КП	68,5 ± 0,4*	136,8 ± 0,8*	4,16 ± 0,4*	30,1 ± 0,6*	0,50 ± 0,2
ДЗ	78,0 ± 0,5**	90,4 ± 0,6**	4,83 ± 0,3	17,0 ± 0,2**	1,33 ± 0,4
РП	104,1 ± 0,6**	79,1 ± 0,4**	5,00 ± 0,2	12,2 ± 0,6**	1,17 ± 0,3

Примітка: * – p ≤ 0,05 по відношенню до ІК; ** – p ≤ 0,05 по відношенню до КП.

Отримані результати свідчать про наявність антидепресивноподібної активності досліджуваного засобу в умовах резерпін-індукованої депресії. Відомо, що резерпін, інгібуючи везикулярний моноаміновий транспортер (VMAT), спричиняє виснаження запасів серотоніну, норадреналіну та дофаміну в структурах головного мозку. Це призводить до формування поведінкових проявів, характерних для депресивного стану, зокрема скорочення латентного періоду активності та збільшення тривалості іммобілізації у тесті примусового плавання за Порсолтом [16].

На тлі застосування досліджуваного засобу спостерігалось достовірне збільшення латентного часу настання іммобілізації та зменшення загальної й середньої тривалості іммобілізації порівняно з групою контрольної патології ($p < 0,05$). Зазначені зміни можуть свідчити про послаблення проявів поведінкової безпорадності та підвищення стрес-резистентності тварин. Подібна динаміка є типовою для засобів із потенційною антидепресивною активністю.

Відсутність статистично значущих змін щодо кількості іммобілізацій може вказувати на те, що досліджуваний препарат переважно впливає на тривалість пасивної поведінки, а не на частоту переходів між активною та пасивною фазами. Це узгоджується з припущенням про переважний вплив на емоційно-мотиваційний компонент поведінки.

Зменшення кількості пірнень на тлі введення резерпіну підтверджує розвиток стану поведінкової безпорадності та зниження дослідницької активності. Тенденція до збільшення цього показника після застосування препарату може свідчити про часткове відновлення когнітивно-пошукової активності, однак відсутність статистичної достовірності не дозволяє робити остаточні висновки щодо вираженого прокогнітивного ефекту.

Виявлений антидепресивноподібний ефект, ймовірно, зумовлений поєднаним впливом компонентів препарату на різні нейромедіаторні системи центральної нервової системи.

L-триптофан є незамінною амінокислотою та попередником серотоніну (5-гідрокситриптаміну). Оскільки резерпін спричиняє виснаження моноамінів, підвищення доступності L-триптофану може сприяти посиленню біосинтезу серотоніну в серотонінергічних нейронах і частковому відновленню нейромедіаторного балансу. Це, ймовірно, зумовлює збільшення латентного часу іммобілізації та зменшення її загальної тривалості [17].

Крім серотонінергічної дії, L-триптофан бере участь у кінуреніновому шляху метаболізму, метаболіти якого здатні впливати на глутаматергічну нейротрансмісію та процеси нейропластичності. Баланс між нейротекторними та нейротоксичними метаболітами кінуренінового шляху відіграє важливу роль у патогенезі афективних розладів, тому його нормалізація може бути одним із додаткових механізмів антидепресивної активності.

Гліцин є інгібіторним нейромедіатором у спинному мозку та стовбурі мозку та водночас виступає

ко-агоністом NMDA-рецепторів у структурах головного мозку. Порушення глутаматергічної нейротрансмісії відіграє важливу роль у патогенезі депресії, а модуляція NMDA-рецепторів розглядається як перспективна фармакологічна стратегія [18-20]. Регуляція глутаматергічної передачі сприяє відновленню нейропластичності, підвищенню синаптичної ефективності та покращанню адаптації до стресових впливів.

Крім того, гліцин виявляє нейропротекторні та мембраностабілізуючі властивості, зменшує прояви ексайтотоксичності та може позитивно впливати на когнітивні функції. Виявлена тенденція до підвищення кількості пірнень частково може відображати саме модулювальний вплив гліцину на когнітивно-пошукову активність.

На відміну від іміпраміну, який характеризується вираженим стимулювальним компонентом фармакологічної дії, досліджувана композиція теоретично може забезпечувати більш м'який нейрометаболический, седативний та анксиолітичний ефект із помірним тимолептичним компонентом, що потенційно може бути перевагою в лікуванні тривожно-депресивних станів.

Отже, сумарний ефект поєднання L-триптофану, гліцину та біологічно активних компонентів екстракту півонії, ймовірно, реалізується через багатовекторний вплив на серотонінергічну та глутаматергічну нейромедіаторні системи, а також через потенційне зниження рівня стрес-індукованих нейрохімічних порушень. Такий комплексний механізм може пояснювати помірну, але стабільну антидепресивноподібну активність препарату в умовах резерпін-індукованої депресії.

Висновки

1. Установлено, що нові комбіновані таблетки, до складу яких входять сухий екстракт коренів півонії, L-триптофан та гліцин, виявляють антидепресивноподібну активність у щурів на моделі резерпін-індукованої депресії.

2. Досліджуваний засіб достовірно послаблював основні прояви депресивноподібного стану, зокрема гіпотермію, блефароптоз і порушення поведінкової активності в тестах «відкрите поле» та примусового плавання.

3. За вираженістю антидепресивного ефекту досліджуваний препарат поступався іміпраміну, проте забезпечував часткову корекцію поведінкових та соматовегетативних проявів депресивноподібного стану, зокрема гіпотермії, блефароптозу та порушень рухової і дослідницької активності, що свідчить про наявність у нього потенційних антидепресивних властивостей.

4. Отримані результати підтверджують доцільність подальшого поглибленого вивчення комбінованого препарату як перспективного засобу для розроблення нових лікарських форм з антидепресивною дією.

Перспективи подальших досліджень передбачають: поглиблене доклінічне вивчення антидепресивної дії комбінованого препарату з використанням інших експериментальних моделей депресії, зокрема

моделей хронічного стресу. Доцільним є дослідження механізмів дії препарату з акцентом на вплив на моноамінергічні системи, нейрозапалення та оксидативний стрес. Подальші роботи мають бути спрямовані на оптимізацію дозового режиму, оцінку безпеки за тривалого застосування та порівняння ефективності

з антидепресантами різних фармакологічних груп. Отримані результати можуть слугувати експериментальним обґрунтуванням для подальшого розроблення нових комбінованих лікарських засобів з антидепресивною та нейрометаболічною дією.

Конфлікт інтересів: відсутній.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Malhi G. S., Mann J. J. Depression. *Lancet*. 2018. Vol. 392(10161). P. 2299–2312. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31948-2.
2. Walker E. R., McGee R. E., Druss B. G. Mortality in mental disorders and global disease burden implications: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2015. Vol. 72(4). P. 334–341. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2014.2502.
3. Systematic Review and Meta-analysis: The Prevalence of Mental Illness in Child and Adolescent Refugees and Asylum Seekers / R. Blackmore et al. *Journal of the American Academy of Child Adolescent Psychiatry*. 2020. Vol. 59(6). P. 705–714. DOI: 10.1016/j.jaac.2019.11.011.
4. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis / A. Cipriani et al. *Lancet*. 2018. Vol. 391(10128). P. 1357–1366. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32802-7.
5. The Tryptophan Catabolite or Kynurenine Pathway in a Major Depressive Episode with Melancholia, Psychotic Features and Suicidal Behaviors: A Systematic Review and Meta-Analysis / A. F. Almula et al. *Cells*. 2022. Vol. 11(19). P. 3112. DOI: 10.3390/cells11193112.
6. Influence of Tryptophan and Serotonin on Mood and Cognition with a Possible Role of the Gut-Brain Axis / T. A. Jenkins et al. *Nutrients*. 2016. Vol. 8(1). P. 56. DOI: 10.3390/nu8010056.
7. Efficacy of paeoniflorin on models of depression: A systematic review and meta-analysis of rodent studies / X.-L. Wang et al. *Journal of Ethnopharmacology*. 2022. Vol. 290. P. 115067. DOI: 10.1016/j.jep.2022.115067.
8. The Underlying Mechanism of Paeonia lactiflora Pall. in Parkinson's Disease Based on a Network Pharmacology Approach / W. Du et al. *Front. Pharmacol.* 2020. Vol. 11. P. 581984. DOI: 10.3389/fphar.2020.581984.
9. Planchez B., Surget A., Belzung C. Animal models of major depression: drawbacks and challenges. *J. Neural. Transm.* 2019. Vol. 126(11). P. 1383–1408. DOI: 10.1007/s00702-019-02084-y.
10. Cryan J. F., Mombereau C. In search of a depressed mouse: utility of models for studying depression-related behavior in genetically modified mice. *Mol. Psychiatry*. 2004. Vol. 9(4). P. 326–357. DOI: 10.1038/sj.mp.4001457.
11. Onishi H., Sakata O. Absorption behavior of etilefrine after buccal administration in rats. *International Journal of Pharmaceutics*. 2018. Vol. 550(1-2). P. 14–23. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2018.08.009.
12. Bahraminejad S., Almoazen H. Sublingual and Buccal Delivery: A Historical and Scientific Prescriptive. *Pharmaceutics*. 2025. Vol. 17(8). P. 1073. DOI: 10.3390/pharmaceutics17081073.
13. Cryan J. F., Mombereau C. In search of a depressed mouse: utility of models for studying depression-related behavior in genetically modified mice. *Molecular Psychiatry*. 2004. Vol. 9(4). P. 326–357. DOI: 10.1038/sj.mp.4001457.
14. Krishnan V., Nestler E. J. The molecular neurobiology of depression. *Nature*. 2008. Vol. 455(7215). P. 894–902. DOI: 10.1038/nature07455.
15. Willner P. Chronic mild stress (CMS) revisited: consistency and behavioural-neurobiological concordance in the effects of CMS. *Neuropsychobiology*. 2005. Vol. 52(2). P. 90–110. DOI: 10.1159/000087097.
16. Porsolt R. D., Le Pichon M., Jalfre M. Depression: a new animal model sensitive to antidepressive treatments. *Nature*. 1977. Vol. 266(5604). P. 730–732. DOI: 10.1038/266730a0.
17. Strasser B., Gostner J. M., Fuchs D. Mood, food, and cognition: role of tryptophan and serotonin. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*. 2016. Vol. 19(1). P. 55–61. DOI: 10.1097/MCO.0000000000000237.
18. Duman R. S., Sanacora G., Krystal J. H. Altered connectivity in depression: GABA and glutamate neurotransmitter deficits and reversal by novel treatments. *Neuron*. 2019. Vol. 102(1). P. 75–90. DOI: 10.1016/j.neuron.2019.03.013.
19. Sanacora G., Treccani G., Popoli M. Towards a glutamate hypothesis of depression: an emerging frontier of neuropsychopharmacology for mood disorders. *Neuropharmacology*. 2012. Vol. 62(1). P. 63–77. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2011.07.036.
20. Zanos P., Gould T. D. Mechanisms of ketamine action as an antidepressant. *Molecular Psychiatry*. 2018. Vol. 23(4). P. 801–811. DOI: 10.1038/mp.2017.255.

REFERENCES

1. Malhi, G. S., & Mann, J. J. (2018). Depression. *Lancet*, 392(10161), 2299–2312. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31948-2](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31948-2)
2. Walker, E. R., McGee, R. E., & Druss, B. G. (2015). Mortality in mental disorders and global disease burden implications: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry*, 72(4), 334–341. <http://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.2502>
3. Blackmore, R., Gray, K. M., Boyle, J. A., Fazel, M., Ranasinha, S., Fitzgerald, G., Misso, M., & Gibson-Helm, M. (2020). Systematic Review and Meta-analysis: The Prevalence of Mental Illness in Child and Adolescent Refugees and Asylum Seekers. *Journal of the American Academy of Child Adolescent Psychiatry*, 59(6), 705–714. <http://doi.org/10.1016/j.jaac.2019.11.011>
4. Cipriani, A., Furukawa, T. A., Salanti, G., Chaimani, A., Atkinson, L. Z., Ogawa, Y., Leucht, S., Ruhe, H. G., Turner, E. H., Higgins, J. P. T., Egger, M., Takeshima, N., Hayasaka, Y., Imai, H., Shinohara, K., Tajika, A., Ioannidis, J. P. A., & Geddes, J. R. (2018). Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet*, 391(10128), 1357–1366. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32802-7](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32802-7)
5. Almula, A. F., Thipakorn, Y., Vasupanrajit, A., Tunvirachaisakul, C., Oxenkrug, G., Al-Hakeim, H. K., & Maes, M. (2022). The Tryptophan Catabolite or Kynurenine Pathway in a Major Depressive Episode with Melancholia, Psychotic Features and Suicidal Behaviors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cells*, 11(19), 3112. <http://doi.org/10.3390/cells11193112>

6. Jenkins, T. A., Nguyen, J. C. D., Polglaze, K. E., & Bertrand, P. P. (2016). Influence of Tryptophan and Serotonin on Mood and Cognition with a Possible Role of the Gut-Brain Axis. *Nutrients*, 8(1), 56. <http://doi.org/10.3390/nu8010056>
7. Wang, X.-L., Wang, Y.-T., Guo, Z.-Y., Zhang, N.-N., Wang, Y.-Y., Hu, D., Wang, Z.-Z., & Zhang, Y. (2022). Efficacy of paeoniflorin on models of depression: A systematic review and meta-analysis of rodent studies. *Journal of Ethnopharmacology*, 290, 115067. <http://doi.org/10.1016/j.jep.2022.115067>
8. Du, W., Liang, X., Wang, S., Lee, P., & Zhang, Y. (2020). The Underlying Mechanism of Paeonia lactiflora Pall. in Parkinson's Disease Based on a Network Pharmacology Approach. *Front. Pharmacol.*, 11, 581984. <http://doi.org/10.3389/fphar.2020.581984>
9. Planchez, B., Surget, A., & Belzung, C. (2019). Animal models of major depression: drawbacks and challenges. *J. Neural. Transm.*, 126(11), 1383–1408. <http://doi.org/10.1007/s00702-019-02084-y>
10. Cryan, J. F., & Mombereau, C. (2004). In search of a depressed mouse: utility of models for studying depression-related behavior in genetically modified mice. *Mol. Psychiatry*, 9(4), 326–357. <http://doi.org/10.1038/sj.mp.4001457>
11. Onishi, H., & Sakata, O. (2018). Absorption behavior of etilefrine after buccal administration in rats. *International Journal of Pharmaceutics*, 550(1-2), 14–23. <http://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.08.009>
12. Bahraminejad, S., & Almoazen, H. (2025). Sublingual and Buccal Delivery: A Historical and Scientific Prescriptive. *Pharmaceutics*, 17(8), 1073. <http://doi.org/10.3390/pharmaceutics17081073>
13. Cryan, J. F., & Mombereau, C. (2004). In search of a depressed mouse: utility of models for studying depression-related behavior in genetically modified mice. *Molecular Psychiatry*, 9(4), 326–357. <http://doi.org/10.1038/sj.mp.4001457>
14. Krishnan, V., & Nestler, E. J. (2008). The molecular neurobiology of depression. *Nature*, 455(7215), 894–902. <http://doi.org/10.1038/nature07455>
15. Willner, P. (2005). Chronic mild stress (CMS) revisited: consistency and behavioural-neurobiological concordance in the effects of CMS. *Neuropsychobiology*, 52(2), 90–110. <http://doi.org/10.1159/000087097>
16. Porsolt, R. D., Le Pichon, M., & Jalfre, M. (1977). Depression: a new animal model sensitive to antidepressive treatments. *Nature*, 266(5604), 730–732. <http://doi.org/10.1038/266730a0>
17. Strasser, B., Gostner, J. M., & Fuchs, D. (2016). Mood, food, and cognition: role of tryptophan and serotonin. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*, 19(1), 55–61. <http://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000237>
18. Duman, R. S., Sanacora, G., & Krystal, J. H. (2019). Altered connectivity in depression: GABA and glutamate neurotransmitter deficits and reversal by novel treatments. *Neuron*, 102(1), 75–90. <http://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.03.013>
19. Sanacora, G., Treccani, G., & Popoli, M. (2012). Towards a glutamate hypothesis of depression: an emerging frontier of neuropsychopharmacology for mood disorders. *Neuropharmacology*, 62(1), 63–77. <http://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2011.07.036>
20. Zanos, P., & Gould, T. D. (2018). Mechanisms of ketamine action as an antidepressant. *Molecular Psychiatry*, 23(4), 801–811. <http://doi.org/10.1038/mp.2017.255>

Відомості про авторів:

Н. М. Кононенко, доктор медичних наук, професор кафедри фізичної реабілітації і здоров'я, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: kononenkonn76@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3850-6942>

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

Information about the authors:

N. M. Kononenko, Doctor of Medicine (Dr. habil.), Professor of the Department of Physical Rehabilitation and Health, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine E-mail: kononenkonn76@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3850-6942>

R. T. Mirzaliyev, PhD student of the Department of Physical Rehabilitation and Health, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine E-mail: sport@nuph.edu.ua. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6716-2272>

Дата першого надходження: 17.02.2026 р.

Дата прийняття до друку: 17.03.2026 р.

Дата публікації: 31.03.2026 р.