

## МЕЛАТОНИН И БЕМИТИЛ: СИНЕРГИЧНАЯ АНТИГИПОКСИЧЕСКАЯ КОМБИНАЦИЯ

Селицкая П.С., Рашкевич О.С., Волчек А.В.

*УО "Белорусский государственный медицинский университет", Республика Беларусь*

Гиперкапническая гипоксия — это патологическое состояние, сопровождающееся развитием тяжелого ацидоза и окислительного стресса, что ведёт к обширным повреждениям клеток.

Коррекция гипоксических состояний до сих пор остаётся актуальной задачей современной медицины. Существующие методы технически сложны и не действуют на конкретные механизмы повреждения клеток. Создание синергичных антигипоксических комбинаций позволит решить эту проблему, а также минимизировать риск возникновения побочных эффектов за счёт уменьшения доз препаратов. Примером такой комбинации может являться комбинация мелатонина и бемитила в массовом соотношении 1:5. Исследование было проведено на 75 мышах-самцах линии C57Bl/6 массой 32-38 г на модели гиперкапнической гипоксии в герметическом объеме. Растворы исследуемых препаратов вводили внутривенно однократно в дозе 0,1 мл/ 10 г массы тела за 60 минут до начала эксперимента. Были изучены мелатонин в дозах 10, 20 и 50 мг/кг; бемитил в дозах 50, 100 и 200 мг/кг; комбинация изучалась в массовом соотношении 5:1 (бемитил и мелатонин соответственно) 50 мг/кг + 10 мг/кг и 100 мг/кг + 20 мг/кг. Контрольная группа получала растворитель в эквивалентном объёме. Затем животных по одному помещали в герметичные стеклянные сосуды объёмом 270 см<sup>3</sup> (герметичность контролировалась погружением сосуда в воду) и регистрировали время жизни.

Полученные данные обрабатывали с применением параметрического анализа по критерию Дункана для множественных парных сравнений. Различия между группами признавали достоверными при  $p < 0,05$ . Для определения эффективных (ED16 – ED84) монопрепаратов и их комбинации был использован метод регрессионного анализа.

По мере развития гиперкапнической гипоксии, у мышей отмечались типичные проявления, начиная от беспокойства и увеличения частоты дыхательных движений и заканчивая нарушением координации, агональным дыханием и смертью. Среднее время жизни в группе плацебо (получавшей растворитель в эквивалентном объёме) составило  $19,3 \pm 0,9$  минут. Учитывая высокую воспроизводимость результатов и отсутствие статистически значимых различий между экспериментальными сериями, данная модель была признана репрезентативной и пригодной для дальнейших исследований.

Эталонный препарат бемитил показал ожидаемый выраженный дозозависимый антигипоксический эффект: в дозе 50 мг/кг препарат обнаруживал тенденцию к повышению устойчивости животных к гипоксии, продолжительность жизни составила  $23,2 \pm 2,7$  минуты (на 20,1% дольше группы контроля,  $p=0,304$  по критерию Дункана); 100 мг/кг —  $28,2 \pm 1,7$  минут (на 46,1% дольше группы контроля,  $p=0,030$ ). Наилучший результат среди всех испытанных оказала

доза бемитила 200 мг/кг, средняя продолжительность жизни в группе составила  $36,4 \pm 4,6$  минут, что на 95% больше в сравнении с группой контроля ( $p=0,00004$ ).

Мелатонин в тех же условиях также оказывал влияние на устойчивость мышей к гипоксии, продлевая время жизни в дозе 10 мг/кг до  $22,0 \pm 1,4$  минут (на 14,1% больше плацебо,  $p=0,444$ ); в дозе 20 мг/кг — на 44,3% ( $27,8 \pm 2,3$  минут,  $p=0,034$ ), а в дозе 50 мг/кг — на 65,1% ( $31,8 \pm 2,9$  минут,  $p=0,002$ ).

Комбинированное применение бемитила и мелатонина в условиях экспериментальной гипоксии продемонстрировало наличие выраженного синергичного эффекта. В то время как комбинация в дозах 50 и 10 мг/кг соответственно не показала статистически значимого отличия от группы плацебо ( $24,8 \pm 2,1$  минуты, что на 28,8% больше показателя группы, получавшей плацебо ( $p=0,156$ )), увеличение дозировки до 100 и 20 мг/кг привело к достоверному увеличению продолжительности жизни животных на 138,5% ( $46,0 \pm 4,3$  минут,  $p=0,000018$ ), что существенно превосходило результаты монотерапии каждым из соединений.

Регрессионный анализ кривых «доза-эффект» установил, что среднеэффективная доза (ED50) для индивидуального действия бемитила составила 210,4 мг/кг, а для мелатонина — 98,97 мг/кг. Последующий математический анализ синергизма по методу Т. Чоу выявил, что взаимодействие компонентов носит синергичный характер, что позволяет значительно снизить их терапевтические дозы: эффективная доза бемитила в комбинации снижается в 2,0–2,5 раза, а мелатонина — в 6,7 раз. Количественным подтверждением синергизма является индекс комбинации (CI), расчетное значение которого  $CI_{50} = 0,64 \pm 0,003$  для комбинации в соотношении 5:1, что однозначно свидетельствует о синергическом взаимодействии, поскольку значения  $CI < 1$  трактуются как синергизм. Таким образом, мелатонин и бемитил по-отдельности, а также в составе комбинации обладают выраженным антигипоксическим эффектом.

Расчетная ED50 мелатонина на экспериментальной модели составила 98,97 мг/кг, ED50 бемитила – 210 мг/кг. Комбинация в массовом соотношении 1:5 продемонстрировала синергичное увеличение как активности, так и эффективности — активность мелатонина увеличивается в 6,7 раз, бемитила — в 2,5 раза. Комбинация бемитил 100 мг/кг + мелатонин 20 мг/кг показала наилучший результат среди всех испытанных, продлевая жизнь мышей до  $46,0 \pm 4,3$  минут (на 138,5% дольше контроля,  $p=0,000018$ ).

#### *Список литературы.*

1. Виноградов, В. М. Антигипоксиканты — важный шаг на пути разработки фармакологии энергетического обмена / В. М. Виноградов, А. В. Смирнов // Антигипоксиканты и актопротекторы: итоги и перспективы. — СПб, 1994. — С. 23.

2. Лызиков, А. Н. Лекарственные средства нового фармакологического класса — антигипоксиканты (актопротекторы) : учеб.-метод. пособие / А. Н. Лызиков, А. Э. Питкевич; под ред. Э. С. Питкевича. — Гомель: УО «Гомельский государственный медицинский университет», 2007. — 132 с.

3. Reiter, R.J. Melatonin: Exceeding Expectations / R. J. Reiter, D. X. Tan, A. Galano // Physiology. – 2014. – № 29. – P. 325–333.

4. Antioxidant Actions of Melatonin: A Systematic Review of Animal Studies / K. K. A. C. Monteiro [et al.] // Antioxidants. – 2024. – № 13. – P. 439–450.

5. Melatonin and Health: Insights of Melatonin Action, Biological Functions, and Associated Disorders / S. B. Ahmad [et al.] // Cell Mol Neurobiol. – 2023. – № 43(6). – P. 303–307.

6. Neurological Enhancement Effects of Melatonin against Brain Injury-Induced Oxidative Stress, Neuroinflammation, and Neurodegeneration via AMPK/CREB Signaling / Shafiq Ur Rehman [et al.] // Cells. – 2019. – N 8. – 760.

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«СТАВРОПОЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ



# МЕДИЦИНСКАЯ НАУКА БЕЗ ГРАНИЦ

МАТЕРИАЛЫ МЕЖДУНАРОДНОГО  
МОЛОДЁЖНОГО ФОРУМА



СТАВРОПОЛЬ, 2025