

П.С. Селицкая
АНТИГИПОКСИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА МЕЛАТОНИНА

*Научные руководители: канд. мед. наук, доц. А.В. Волчек,
 ст. преп. О.С. Рашкевич*

Кафедра фармакологии

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

P.S. Selitskaya
ANTIHYPOXIC PROPERTIES OF MELATONIN

Tutors: associate professor A.U. Vauchok, O.S. Rashkevich

Department of Pharmacology

Belarusian State Medical University, Minsk

Резюме. В исследовании на модели гиперкапнической гипоксии в герметичном объеме было изучено антигипоксическое действие мелатонина при однократном внутрибрюшинном введении мышам. Мелатонин продемонстрировал дозозависимый защитный эффект, повышая устойчивость животных к гипоксии и увеличивая их выживаемость. В дозе 10 мг/кг продолжительность жизни мышей увеличивалась до $22,00 \pm 1,41$ минут по сравнению с контрольной группой ($19,29 \pm 0,89$ минут), в дозе 20 мг/кг – до $27,83 \pm 2,27$ минут, а в дозе 50 мг/кг – на $31,83 \pm 2,87$ минут. Среднеэффективная доза мелатонина, определенная методом регрессионного анализа, на данной модели составила 98,97 мг/кг.

Ключевые слова: мелатонин, гипоксия, гиперкапния, антигипоксанты.

Resume. In a study on a model of hypercapnic hypoxia in a hermetic volume, the anti-hypoxic effect of melatonin was studied with a single intraperitoneal injection into mice. Melatonin demonstrated a dose-dependent protective effect by increasing the animals' resistance to hypoxia and their survival rate. At a dose of 10 mg/kg it increased the life expectancy to 22.00 ± 1.41 minutes compared to the control group (19.29 ± 0.89 minutes), at the 20 mg/kg dose to 27.83 ± 2.27 minutes, and at the 50 mg/kg dose to 31.83 ± 2.87 minutes. The average effective dose of melatonin determined by the regression analysis in this model was 98,97 mg/kg.

Keywords: melatonin, hypoxia, hypercapnia, mice, antihypoxants.

Актуальность. Коррекция гипоксических состояний, сопровождающих заболевания дыхательной, сердечно-сосудистой и других систем является актуальной задачей современной медицины. Одним из перспективных агентов для изучения в качестве средства повышения устойчивости тканей и организма в целом к гипоксии является мелатонин (N-ацетил-5-метокситриптамин) – гормон эпифиза, синтезируемый из L-триптофана [1]. Основной функцией этого гормона считается влияние на циркадные ритмы, однако помимо этого он обладает терморегулирующим, иммуномодулирующим, стрессолимитирующим и антиоксидантным эффектами. Действие мелатонина на организм реализует через MT1 и MT2 подтипы его рецепторов, локализующихся в различных тканях – головном мозге, сердце, эндотелии сосудов и т.д. [1, 2].

Механизм антиоксидантного действия мелатонина основан на том, что он, являясь донором электронов и перехватчиком активных форм кислорода, способен воздействовать на высокоактивные гидроксильные радикалы, образующие при перекисном окислении липидов. Также мелатонин оказывает косвенное влияние на

активность таких ферментов как супероксиддисмутаза, глутатион пероксидаза и каталаза, а также на клеточную систему антиоксидантной защиты, повышая уровень глутатионредуктазы [3]. Поэтому мелатонин рассматривается как одна из ключевых молекул в системе защиты организма от окислительного стресса [4, 5]. В отличие от многих антиоксидантов эффект которых воспроизводится только в тестах *in vitro*, мелатонин влияет на продукцию активных форм кислорода и показатели перекисного окисления в тканях также при системном введении. В частности, мелатонин в дозе 20 мг/кг внутрибрюшинно уменьшал гибель нейронов мозга у мышей на модели травматического повреждения головного мозга, церебропротективное действие препарата коррелировало с его влиянием на показатели окислительного стресса в тканях [6].

Таким образом, мелатонин может рассматриваться в качестве перспективного цитопротектора в том числе при гипоксии.

Цель: определить антигипоксическую активность и эффективность мелатонина на модели гиперкапнической гипоксии у мышей.

Задачи:

1. Изучить влияние мелатонина на устойчивость организма в условиях гиперкапнической гипоксии.

2. Определить среднеэффективную антигипоксическую дозу мелатонина на модели гипоксии-гиперкапнии в герметичном объеме у мышей.

Материал и методы. Антигипоксическое действие мелатонина изучалось в опытах на 64 мышах-самцах линии C57BL/6 массой 30-36 г на модели гиперкапнической гипоксии в герметичном объеме. За 60 минут до начала эксперимента животным вводили мелатонин в дозах 10 мг/кг, 20 мг/кг и 50 мг/кг внутрибрюшинно однократно. В качестве препарата сравнения использовали бемитил (2-этилтиобензимидазола гидробромид) в дозах 50 мг/кг, 100 мг/кг и 200 мг/кг. Контрольной группе внутрибрюшинно вводили растворитель в эквивалентном объеме. Для оценки антигипоксического действия мелатонина животных по одному помещали в герметичные стеклянные емкости объемом 270 см³ и регистрировали время жизни. Перед созданием гипоксии электронным инфракрасным термометром в перианальной области с точностью до 0,1°C определяли температуру тела мышей.

Полученные данные обрабатывали с использованием параметрического анализа по критерию Ньюмена-Келса для множественных парных сравнений. Различия между группами признавали достоверными при $p < 0,05$. Эффективные дозы (ED₁₆ – ED₈₄) мелатонина и бемитила определяли методом регрессионного анализа.

Результаты и их обсуждение. В контрольной группе, получавшей плацебо, после помещения мышей в герметичные стеклянные ёмкости первые признаки гипоксии появлялись на 10-15 минуте пребывания в них. В данной группе прослеживались все типичные для гипоксии стадии – вначале отмечалось увеличение частоты дыхательных движений, нарушение поведения и признаки возбуждения, затем появлялось нарушение координации, невозможность удерживать равновесие и позу, в конце наблюдались отдельные агональные вдохи, остановка дыхания и гибель. Средняя продолжительность жизни в условиях гиперкапнической гипоксии в герметичном объеме мышей группы плацебо составила 19,29±0,89 минут.

Поскольку данная экспериментальная методика стабильно воспроизводилась, а результаты демонстрировали относительно низкую индивидуальную вариабельность, использованную модель можно считать репрезентативной для оценки антигипоксической активности и эффективности лекарственных средств.

Препарат сравнения бемитил при однократном внутрибрюшинном введении оказывал дозозависимое антигипоксическое действие (рис 1). Типичные поведенческие проявления кислородного голодания у мышей, получавших бемитил в дозе 200 мг/кг появлялись значительно позже, а средняя продолжительность жизни была на 95% больше в сравнении с группой контроля (36,4±4,6 минут). После назначения лекарственного средства в дозе 100 мг/кг обнаружена тенденция к повышению устойчивости животных к гипоксии, продолжительность жизни составила 27,3±3,3 минуты, что на 46,4% больше, чем в группе контроля. Бемитил в дозе 50 мг/кг однократно не оказывал эффекта и средняя продолжительность жизни животных была неотличима от получавших плацебо. Расчетная ED₅₀ бемитила по антигипоксическому эффекту – 148 мг/кг.

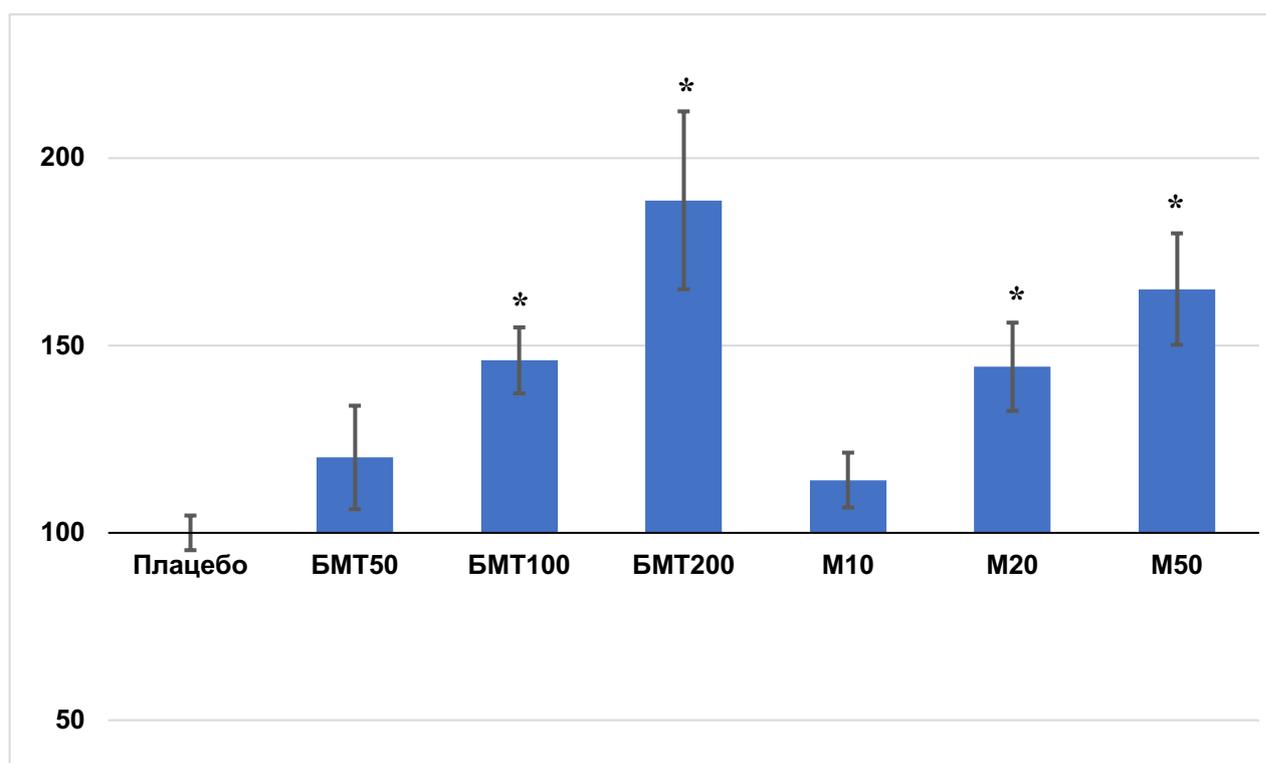


Рис. 1 – Влияние бемитила (БМТ) и мелатонина (М) на продолжительность жизни мышей (в % к контролю) в условиях острой гипоксии с гиперкапнией. М±m, n=8.

* - p<0,05 по критерию Ньюмена-Келса

Мелатонин в схожих условиях при однократном внутрибрюшинном введении дозах оказывал выраженное дозозависимое антигипоксическое действие. Так, при введении препарата в концентрации 10 мг/кг, типичные для гипоксии проявления появлялись позже, а средняя продолжительность жизни мышей увеличилась и составила 22,00±1,41 минуты. При дозе 20 мг/кг отслеживалось повышение устойчивости к гипоксии, а среднее время жизни составило 27,83±2,27 минут.

Введение мелатонина в концентрации 50 мг/кг показало наиболее выраженное влияние на устойчивость мышей к гипоксии – среднее время жизни составило $31,83 \pm 2,87$ минут. Расчетная ED₅₀ мелатонина на этой модели составила 98,97 мг/кг.

Линии регрессии показателей доза–эффект мелатонина в лог-нормальных координатах представлены на рис. 2.

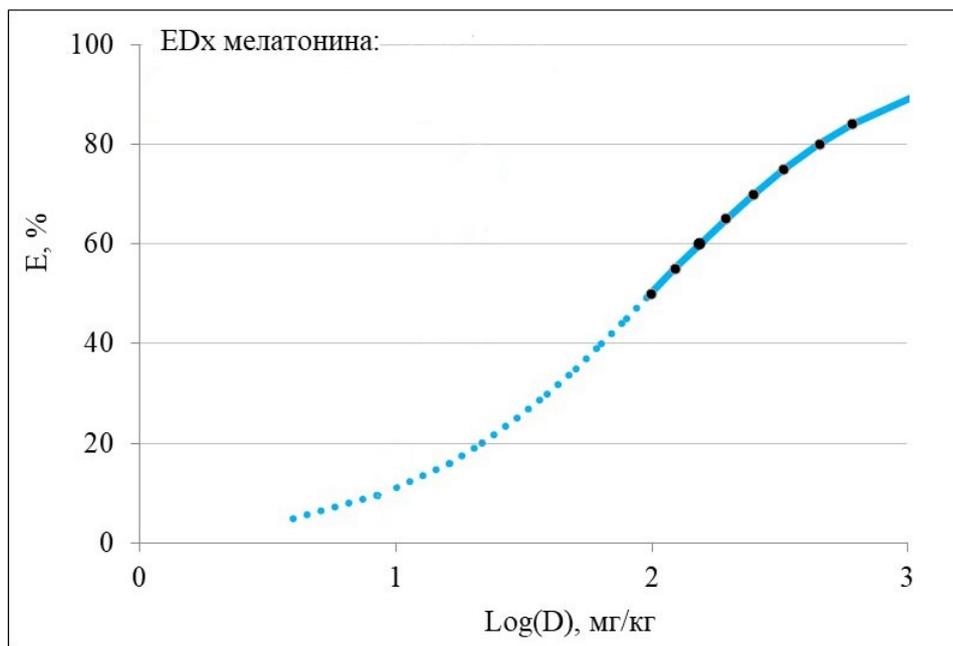


Рис. 2 – Кривая доза – антигипоксический эффект при индивидуальном действии мелатонина на модели острой гипоксии-гиперкапнии у мышей. Сплошные сегменты кривых построены с использованием полученных в эксперименте данных, пунктирные – рассчитаны методом регрессионного анализа.

Вывод. Таким образом, на модели гиперкапнической гипоксии в герметичном объеме показано, что мелатонин, введенный однократно внутривенно мышам, обладает выраженным антигипоксическим действием, при этом его расчетная ED₅₀ составляет 98,97 мг/кг. Изучение свойств мелатонина представляет интерес для дальнейших исследований.

Литература

1. Reiter, R.J. Melatonin: Exceeding Expectations / R. J. Reiter, D. X. Tan, A. Galano // *Physiology*. – 2014. – № 29. – P. 325–333.
2. Каладзе, Н.Н. Итоги и перспективы изучения физиологических, патогенетических и фармакологических эффектов мелатонина / Н. Н. Каладзе, Е. М. Соболева, Н. Н. Скоромная // *Теоретическая медицина*. – 2010. – № 23(2). – С. 156–166.
3. Antioxidant Actions of Melatonin: A Systematic Review of Animal Studies / K. K. A. C. Monteiro [et al.] // *Antioxidants*. – 2024. – № 13. – P. 439–450.
4. 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.
5. Melatonin Ameliorates Valproic Acid-Induced Neurogenesis Impairment: The Role of Oxidative Stress in Adult Rats / A. Anusara [et al.] // *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. – 2021. – № 1. – P. 1–10.

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.