

П.С. Селицкая

**СИНЕРГИЧНАЯ КОМБИНАЦИЯ МЕЛАТОНИНА И БЕМИТИЛА
ПРИ РЕСПИРАТОРНОЙ ГИПОКСИИ С ГИПЕРКАПНИЕЙ У МЫШЕЙ**

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

**SYNERGISTIC COMBINATION OF MELATONIN AND BEMITIL
IN RESPIRATORY HYPOXIA WITH HYPERCAPNIA IN MICE**

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

Department of Pharmacology

Belarusian State Medical University, Minsk

Резюме. В исследовании на модели гиперкапнической гипоксии было изучено антигипоксическое действие комбинации бемитила и мелатонина при однократном внутрибрюшинном введении мышам. Активность веществ существенно возрастает при использовании их в комбинации при массовом соотношении компонентов 5:1, активность мелатонина увеличивается в 6,7 раз, бемитила – в 2,5 раза.

Ключевые слова: мелатонин, бемитил, гипоксия, гиперкапния, антигипоксанты.

Resume. In a study on the hypercapnic hypoxia model the antihypoxic effect of the combination of bemethyl and melatonin after single intraperitoneal injection was studied in mice. The activity of the substances increases significantly when they are used in combination at a mass ratio of components 5:1, the activity of melatonin increases by 6.7 times, bemethyl - by 2.5 times.

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

Актуальность. Одной из задач современной фармакологии является увеличение активности и эффективности имеющихся лекарственных средств путем создания синергичных комбинаций.

Мелатонин (N-ацетил-5-метокситриптами́н) – это гормон эпифиза, представляющий собой амфифильный индоламин, синтезирующийся из L-триптофана [1, 6]. Мелатонин играет хронобиотическую роль и регулирует циркадные ритмы. Его синтез происходит только в темное время суток, достаточно короткого светового импульса силой 0,1–1 lux, чтобы подавить этот процесс [3]. Мелатонин обладает антиоксидантным действием, направленным на нейтрализацию таких свободных радикалов, как супероксид-анионов, гидроксильных радикалов и перекисей, образующихся в клетках в процессе энергетического обмена. В условиях гипоксии, за счет блокировки конечного звена дыхательного пути, происходит чрезмерное накопление активных радикалов, вызывающих массивное повреждение клеток. Мелатонин и его метаболиты могут нейтрализовать свободные радикалы, защищая липиды, белки и ДНК, уменьшить последствия повреждений, вызванных гипоксией или ишемией-реперфузией. Поэтому мелатонин рассматривается как одна из ключевых молекул в системе защиты организма от окислительного стресса [4, 5]. Бемитил (2-этилтиобензимидазола гидробромид) – это первый антигипоксant и актопротектор,

доказавший свою эффективность в клинических исследованиях. Он применяется при различных состояниях, связанных с гипоксией и ишемией: острых и хронических формах дыхательной недостаточности, нарушениях мозгового и коронарного кровообращения, шоковых состояниях различного происхождения, последствиях хирургических операций на грудной и брюшной полости, стрессе и гипоксии плода. Препарат помогает улучшить устойчивость тканей к кислородному голоданию и ускоряет восстановление [2]. Значительный научный и практический интерес представляет возможность синергизма антигипоксического действия бемитила с мелатонином. Несмотря на различия в молекулярных механизмах действия, оба вещества приводят к одному эффекту – повышению устойчивости тканей и организма в целом к гипоксии. Их совместное использование потенциально способно усиливать адаптацию к кислородной недостаточности, что особенно актуально при экстремальных нагрузках или критических состояниях.

Цель: определить антигипоксическую активность и эффективность мелатонина и его комбинации с бемитилом, установить характер их взаимодействия на модели гипоксии-гиперкапнии у мышей.

Задачи:

1. Изучить влияние мелатонина и его комбинации с бемитилом на продолжительность жизни мышей в условиях гиперкапнической гипоксии.
2. Определить среднеэффективную антигипоксическую дозу мелатонина отдельно и в комбинации с бемитилом в массовом соотношении 1:5 при гипоксии-гиперкапнии в герметичном объеме у мышей.

Материалы и методы. Опыты проведены на 75 мышах-самцах линии C57BL/6 массой 32-38 г на модели гиперкапнической гипоксии в герметичном объеме. За 60 минут до эксперимента животным однократно внутрибрюшинно в объёме 0,1 мл/10 г массы тела вводили суспензии изучаемых субстанций: бемитил в дозах 50, 100 и 200 мг/кг и/или мелатонин 10, 20 и 50 мг/кг. Комбинаторные сочетания бемитила с мелатонином исследованы в соотношении 5:1 при уровнях пороговых и субпороговых (субэффективных) антигипоксических доз компонентов – 50 мг/кг бемитила и 10 мг/кг мелатонина, 100 мг/кг бемитила и 20 мг/кг мелатонина. Для оценки антигипоксического действия животных по одному помещали в герметичные стеклянные ёмкости объёмом 270 см³ и регистрировали время жизни. Полученные данные обрабатывали с применением параметрического анализа по критерию Дункана. Различия между группами признавали достоверными при $p < 0,05$. Эффективные дозы (ED_{16} – ED_{84}) 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. Средняя продолжительность жизни мышей группы плацебо составила $19,3 \pm 0,9$ минут. Бемитил при однократном внутрибрюшинном введении оказывал дозозависимое антигипоксическое действие. Типичные поведенческие проявления кислородного голодания у мышей, получавших бемитил в дозе 200 мг/кг, появлялись значительно позже, а средняя продолжительность жизни составила $36,4 \pm 4,6$ минут (на 95% больше в сравнении с группой контроля). После назначения препарата в дозе 100 мг/кг, время жизни мышей

увеличилось до $28,2 \pm 1,7$ минут (на 46,1% больше, чем в группе контроля). В дозе 50 мг/кг бемитил обнаруживал тенденцию к повышению устойчивости животных к гипоксии, продолжительность жизни составила $23,2 \pm 2,7$ минуты (дольше группы контроля на 20,1%). Расчетная ED_{50} бемитила по антигипоксическому эффекту – 210,4 мг/кг. Мелатонин в схожих условиях при однократном внутривенном введении 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 $22,00 \pm 1,4$ минуты. При дозе 20 мг/кг отслеживалось повышение устойчивости к гипоксии, а среднее время жизни составило $27,8 \pm 2,3$ минут. Введение мелатонина в концентрации 50 мг/кг показало наиболее выраженное влияние на устойчивость мышей к гипоксии – среднее время жизни составило $31,8 \pm 2,9$ минут. Расчетная ED_{50} мелатонина на данной модели составила 98,97 мг/кг.

При совместном применении бемитила и мелатонина в составе комбинации, в массовом соотношении 5:1 соответственно, в дозе 50+10 мг/кг продолжительность жизни мышей составила $24,8 \pm 2,1$ минуты, что на 28,8% больше показателя группы, получавшей плацебо. Комбинаторное сочетание 100 мг/кг бемитила и 20 мг/кг мелатонина в аналогичных условиях увеличивало время жизни животных до $46,0 \pm 4,3$ минут (на 138,5% дольше контроля), что существенно превышает эффект аналогичных доз бемитила и мелатонина. Регрессионный анализ показал дозозависимый характер изменения продолжительности жизни животных, получавших бемитил, мелатонин либо их комбинаторное сочетание. Расчетная ED_{50} мелатонина на этой модели составила 14,7 мг/кг, а бемитила 84,55 мг/кг.

Выводы. На модели гиперкапнической гипоксии в герметичном объеме и мелатонин, и бемитил при однократном раздельном применении продлевают жизнь мышей. Расчетная ED_{50} мелатонина составила 98,97 мг/кг, ED_{50} бемитила – 210,4 мг/кг. Бемитил в сочетании с мелатонином, в массовом соотношении 5:1 демонстрируют синергичное увеличение активности и эффективности, активность мелатонина увеличивается в 6,7 раз, бемитила – в 2,5 раза. Антигипоксическая эффективность комбинации 100 мг/кг бемитила + 20 мг/кг мелатонина значительно превосходит результат действия отдельных компонентов.

Литература

1. 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.
2. Лызиков, А. Н. Лекарственные средства нового фармакологического класса – антигипоксанты (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. Antioxidant Actions of Melatonin: A Systematic Review of Animal Studies / K. K. A. C. Monteiro [et al.] // Antioxidants. – 2024. – Vol. 13. – P. 439–450.
4. 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. – Vol 1. – P. 1–10.
5. Melatonin and Health: Insights of Melatonin Action, Biological Functions, and Associated

Disorders / S. B. Ahmad [et al.] // Cell Mol Neurobiol. – 2023. – Vol. 43. – P. 303–307.

6. Reiter, R.J. Melatonin: Exceeding Expectations / R. J. Reiter, D. X. Tan, A. Galano // Physiology. – 2014. – Vol 29. – P. 325–333.