

увеличился в 2 раза по сравнению с митохондриями, обработанными окислителями ($p < 0,05$).

Выводы. Таким образом, в ходе данного исследования мы выяснили, что нарингенин ингибирует окислительные процессы в митохондриях печени крыс *in vitro*, что объясняется радикал-скевенджерной активностью полифенола.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ellman, G. L. Tissue sulfhydryl groups / G. L. Ellman // Archives of Biochemistry and Biophysics. – 1959. – Vol. 82, № 1. – P. 70–77.
2. Johnson, D. Isolation of liver or kidney mitochondria / D. Johnson, H. A. Lardy // Methods in Enzymology. – 1967 – Vol. 10 – P. 94–101
3. Lowry, O.H. Protein measurement with the Folin phenol reagent / O.H. Lowry, N.J. Rosebrough, A.L. Farr, R.J. Randall // J. Biol. Chem. – 1951. – Vol. 193. – P. 265– 275.
4. Stocks, J. The autoxidation of human red cell lipids induced by hydrogen peroxide / J. Stocks, T. L. Dormandy // British Journal of Haematology. – 1971. – Vol. 20, № 1. – P. 95–111.

АНТИГИПОКСИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ N-ПРОИЗВОДНЫХ ЦИТИЗИНА ПРИ ТКАНЕВОЙ ГИПОКСИИ У МЫШЕЙ

Богдевич Е.В.¹, Букша Е.В.¹, Турсунходжаева Ф.М.², Шляхтун А.Г.¹

¹*Институт биохимии биологически активных соединений НАН Беларуси,
г.Гродно, Беларусь;*

²*Институт химии растительных веществ АН Республики Узбекистан,
г. Ташкент, Узбекистан*

Актуальность. Гипоксия является важнейшим, а нередко и основным, проявлением разнообразных патологических состояний. Выделяют несколько видов гипоксии эндогенного происхождения: гипоксемическую гипоксию, циркуляторную (ишемическую), гемическую гипоксию, гистотоксическую гипоксию (тканевую) и смешанные формы [2].

Тканевая гипоксия развивается вследствие нарушения способности клеток поглощать кислород при условии нормальной его доставке к клеткам или в связи с уменьшением эффективности биологического окисления, например, в результате разобщения окисления и фосфорилирования. Примеры включают отравление цианидами, которые ингибируют цитохром *c* оксидазу, или метанолом, который окисляется до формиата, ингибирующего ферменты ЦТК [1].

Поиск новых антигипоксантов является важной задачей фармакологии. Считается патогенетически обоснованным применение антигипоксантов в составе комплексной, в том числе профилактической, терапии различных заболеваний. Дефицит энергии, являющейся следствием всех видов гипоксии, сопровождается однотипными нарушениями метаболизма в различных тканях: возникновению ацидоза, активации процессов генерации свободных радикалов,

повреждению биологических мембран. Действие антигипоксантов в условиях гипоксии направлено на коррекцию доставки кислорода к тканям (при гемической гипоксии) или его утилизации клетками организма (при цитотоксической гипоксии), в результате чего происходит коррекция энергозависимых процессов в клетках и их функциональной активности.

Цитизин является природным алкалоидом хинолизидинового ряда, перспективным в плане разработки новых антигипоксантов. Для исследований антигипоксического действия были выбраны полусинтетические N-метилцитизин и N-бензилцитизин, синтезированные из цитизина, выделенного из травы ракичника русского (*Chamaecytisus ruthenicus*).

Цель работы заключалась в исследовании антигипоксической активности N-производных цитизина при моделировании цитотоксической гипоксии у мышей.

Материалы и методы исследования. Эксперименты проведены на мышах-самцах линии C57BL/6 массой 20-22 г, содержащихся в стандартных условиях вивария при свободном доступе к воде и пище. Все процедуры с животными проведены в соответствии с требованиями, принятыми в международной практике биомедицинских исследований с соблюдением рекомендаций Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или иных научных целях.

Субстанции N-метил- и N-бензилцитизина синтезированы в Институте химии растительных веществ АН Республики Узбекистан. Чистота синтезированных соединений составила более 99 % (по результатам ВЭЖХ анализа). В качестве препарата сравнения был изучен мексибел (Белмедпрепараты, Беларусь), представляющий собой 5 % раствор 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцината и обладающий выраженным антигипоксическим действием.

Тканевую гипоксию у мышей моделировали путем однократного в/бр введения нитропруссид натрия (20 мг/кг). Исследуемые препараты вводили в/бр за 30 мин до воздействия нитропруссид натрия. N-метил- и N-бензилцитизин вводили в дозах 1 и 5 мг/кг, препарат сравнения (мексибел) – в дозах 25 и 50 мг/кг. Двум дополнительным группам животных вводили смесь из мексибела (50 мг/кг) и N-метил- или N-бензилцитизина в дозах 5 мг/кг. Контрольные животные получали инъекции физиологического раствора в эквивалентных количествах. Критерием оценки антигипоксического действия исследуемых веществ служила продолжительность жизни экспериментальных животных после введения нитропруссид натрия [2, 4]. В каждой группе было по 6 животных.

Для выявления значимости различий между группами использовали дисперсионный анализ и *post-hoc* тест Тьюки. Различия между группами считали статистически значимыми, если вероятность ошибочной оценки не превышала 5 % ($p < 0,05$). Данные в таблице представлены как «среднее \pm стандартная ошибка среднего».

Результаты и обсуждение. Полученные результаты показали, что N-метилцитизин приводил к достоверному повышению продолжительности

жизни мышей на 55% только после введения препарата в дозе 5 мг/кг, тогда как при действии 1 мг/кг N-метилцитизина наблюдалась лишь тенденция к удлинению сроков их жизни. N-бензилцитизин в дозе 1 мг/кг увеличивал продолжительность жизни на 67%, а в дозе 5 мг/кг мыши выживали на 83% дольше (таблица).

Препарат сравнения мексibel в дозе 25 мг/кг проявил лишь тенденцию к удлинению сроков жизни животных, но в дозе 50 мг/кг повысил продолжительность их жизни в 2 раза. Таким образом, антигипоксанта́ный эффект N-метилцитизина в обеих изученных дозах сравним с эффектами мексibела в дозе 25 мг/кг, а эффект N-бензилцитизина в обеих дозах достоверно превышает эффекты мексibела в этой дозе. Совместное введение N-метилцитизина 5 мг/кг и мексibела 50 мг/кг не влияет заметным образом на продолжительность жизни животных по сравнению с действием самого мексibела, тогда как при совместном введении N-бензилцитизина 5 мг/кг и мексibела 50 мг/кг наблюдается увеличение продолжительности жизни мышей на 7% по сравнению с продолжительностью их жизни на фоне действия одного мексibела.

Механизм антигипоксического действия мексibела связан с усилением активности гликолиза и окислительных процессов в цикле Кребса в условиях гипоксии, с активацией энергосинтезирующих функций митохондрий, сопряженной с увеличением содержания АТФ, креатинфосфата, а также стабилизацией клеточных мембран [3]. Отсутствие выраженного синергического эффекта при введении комбинации N-производных цитизина и мексibела может свидетельствовать об общности механизмов действия этих препаратов.

Таблица – Влияние N-производных цитизина на длительность жизни мышей при моделировании цитотоксической гипоксии (n=6)

Группы	t, сек
Нитропруссид натрия + физиологический раствор (контрольная группа)	628,8±33,4
Нитропруссид натрия + N-метилцитизин 1 мг/кг	854,7±74,9
Нитропруссид натрия + N-метилцитизин 5 мг/кг	974,5±64,0*
Нитропруссид натрия + N-бензилцитизин 1 мг/кг	1051,3±53,3*#
Нитропруссид натрия + N-бензилцитизин 5 мг/кг	1147,8±43,4*#
Нитропруссид натрия + мексibel 25 мг/кг	786,8±69,5
Нитропруссид натрия + мексibel 50 мг/кг	1355,7±70,6*
Нитропруссид натрия + мексibel 50 мг/кг + N-метилцитизин 5 мг/кг	1274,8±92,7*
Нитропруссид натрия + мексibel 50 мг/кг + N-бензилцитизин 5 мг/кг	1449,2±59,9*

Примечание: * – p <0,05 по сравнению с контрольной группой; # – p <0,05 по сравнению с группой мексibel (25 мг/кг)

Выводы. Установлено, что N-метилцитизин обладает слабым антигипоксическим действием, сопоставимым с действием мексибела в дозе 25 мг/кг, тогда как N-бензилцитизин проявляет более выраженное дозозависимое антигипоксическое действие, которое превышает эффекты мексибела в дозе 25 мг/кг, сопоставимо с действием мексибела 50 мг/кг и несколько усиливается при совместном введении этих препаратов. Эти данные свидетельствуют о перспективности дальнейшего изучения действия N-бензилцитизина как антигипоксанта.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агаджанян, Н. А. Классификация гипоксии, гипо- и гиперкапнии / Н. А. Агаджанян, А. Я. Чижов // Физиологический журнал. – 2003. – Т. 49, № 3. – С. 11–16.
2. Гипоксия тканей, вызванная нитропруссидом натрия, и ее коррекция растительными препаратами / С. Г. Аксиненко [и др.] // Вестник экспериментальной биологии и медицины. – 2007. – № 143. – С. 42–45.
3. Оковитый, С. В. Антигипоксанты в современной клинической практике / С. В. Оковитый [и др.] // Клиническая медицина. – 2012. – № 9. – С. 63–68.
4. Salyha, N. Hypoxia modeling techniques: a review / N. Salyha, I. Oliynyk // Heliyon. – 2023. – Vol. 9, Iss. 2 – Article. e13238. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e13238.

ИЗМЕНЕНИЕ АКТИВНОСТИ СЕРТОНИНЕРГИЧЕСКОЙ НЕЙРОМЕДИАТОРНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ЭТАНОЛОМ И МОРФИНОМ

Величко И.М.

*УО «Гродненский государственный медицинский университет»,
г. Гродно, Республика Беларусь*

Актуальность. Функционирование серотонинергической системы головного мозга играет важную роль в формировании толерантности, зависимости и предрасположенности к употреблению этанола и опиатов [4, 3]. Имеются данные как о снижении, так и повышении уровня серотонина при длительном воздействии морфина, что обусловлено сроком воздействия наркотика и отделом ЦНС [6].

Авторами доказано, что хроническое воздействие алкоголя нарушает регуляцию передачи сигналов серотонина в головном мозге, играет ключевую роль в поведении, связанном с алкогольной зависимостью. Хроническое потребление алкоголя изменяет серотонинергическую модуляцию синаптической передачи и вызывает потенциальные нейроадаптации в ее рецепторной системе. Серотонинергические нейроны дорсального шва достигают вентральной тегментальной области среднего мозга и способствуют вознаграждению за счет высвобождения глутамата и активации дофаминовых нейронов [5].