

Выводы. Результаты проведенного исследования семенников крыс показали, что на ультрамикроскопическом уровне на 3-и сутки после воздействия ЛПС *E. coli* выявлены адаптационные изменения в семенниках: отечность базальной мембраны извитых семенных канальцев, появление вакуолеподобных пространств между клетками сперматогенного эпителия, изменение структуры клеток эпителио-сперматогенного слоя извитых семенных канальцев – изменяются размеры ядра и расположение в них ядрышек; фаголизосомы, сливаясь, образуют огромные участки; митохондрии, отличаются полиморфизмом с разной степенью фрагментации и редукции крист и просветленным матриксом.

Литература

1. Логинов, П. В. Репродуктивная функция мужчин, подверженных воздействию неблагоприятных факторов / П. В. Логинов // *Фундаментальные исследования*. – 2015. – № 2-27. – С. 6043-604.
2. Ультраструктура клеток сперматогенного эпителия семенников крыс в ранние сроки после воздействия липолисахарида *Escherichia coli* / Е. А. Поплавская, Е. Н. Хильманович, Д. Ю. Поплавский, В. В. Данилюк // *Оренбургский медицинский вестник*. – 2021. – Т. 9 (4). – С. 41-45.
3. Влияние вредных производственных физических факторов на репродуктивное здоровье работников мужчин / М. А. Фесенко, Г. В. Голованева, Т. Ю. Мителева, П. А. Вуйцик // *Медицина труда и промышленной экологии*. – 2023. – Т. 63, № 8. – С. 528-536.

БИНАРНЫЕ СИНЕРГИЧНЫЕ АНТИГИПОКСИЧЕСКИЕ КОМБИНАЦИИ НА ОСНОВЕ ТИМОХИНОНА НА МОДЕЛИ ГИПЕРКАПНИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ У МЫШЕЙ

Рашкевич О. С., Волчек А. В.

Белорусский государственный медицинский университет
Минск, Республика Беларусь

Актуальность. Ишемические поражения головного мозга и болезни коронарных сосудов лидируют в списке причин заболеваемости во всем мире. Неотложные состояния, обусловленные этими патологиями, характеризуются высоким риском летальных исходов, а эффективность фармакотерапии оставляет желать лучшего. По этой причине изучение новых веществ, защищающих клетки от гипоксии, является важной и актуальной задачей современной фармакологии. Тимохинон, являющийся компонентом семян черного тмина (*Nigella sativa*), согласно научным данным, демонстрирует антиоксидантное, противовоспалительное, антиишемическое и иммуномодулирующее действие [1] и может рассматриваться как

перспективный индивидуальный антигипоксикс, а также компонент синергичных комбинаций.

Цель. Оценить антигипоксическое воздействие комбинаций: тимохинона с бемитилом, тимохинона с куркумином, тимохинона с мелатонином, а также установить эффективность каждого из отдельных лекарственных веществ (тимохинона, мелатонина, куркумина, бемитила) в скрининговом исследовании.

Материалы и методы исследования. Изучение антигипоксической активности соединения проводилось на инбредных мышах-самцах (масса 30-36 г) в условиях герметически закрытого пространства, моделирующего гиперкапническую гипоксию. Подопытные группы животных получали однократно внутривентриально тимохинон, куркумин, бемитил, мелатонин в широком диапазоне доз, а также их комбинаторные сочетания. Через 40 минут после введения веществ или плацебо, каждую мышь помещали в индивидуальный стеклянный контейнер объемом 270 см³. Длительность жизни животных фиксировали с помощью секундомера [2-3].

Результаты. У мышей, которым вводили плацебо, первичные признаки кислородного голодания фиксировали на 15-й минуте нахождения в замкнутом объеме, гибель животных наступала в среднем через 18,7±1,5 минут пребывания в герметичной камере (таблица 1) [3].

Таблица 1. – Влияние бемитила, тимохинона и их комбинаций в соотношении 5:1 на продолжительность жизни мышей в условиях острой гипоксии с гиперкапнией (M ± m)

Субстанции	Дозы и их соотношение, мг/кг	n	Продолжительность жизни, минут	Продолжительность жизни, в % к контролю
Плацебо	-	9	18,7±1,5	100±8,0
Бемитил	50	8	19,8±1,7	105,8±8,9
	100	8	27,3±3,3	146,4±17,6
	200	6	36,4±4,6*	195,0±24,5*
Тимохинон	5	8	25,5±2,1	136,6±11,3
	10	6	32,8±5,5*	175,9±29,3*
	30	6	35,5±4,4*	190,2±23,7*
Комбинация тимохинона и бемитила в соотношении 1:5	10 : 50	6	36,0±3,6*†	192,7±19,4*†
	20 : 100	6	41,2±5,7*†	220,5±30,5*†

Примечание: достоверность различий (p < 0,05 по критерию Дункана): * – в сравнении с плацебо; † – по отношению индивидуальному эффекту той же дозы бемитила.

Был изучен антигипоксический эффект бемитила в дозе 200 мг/кг, который значительно увеличил выживаемость подопытных животных, достигнув 36,4±4,6 минут. Тимохинон в дозе 30 мг/кг также продемонстрировал выраженную антигипоксическую активность, продлив выживаемость мышей до 35,5±4,4 минут. Комбинированное применение бемитила и тимохинона в сочетании 100:20 мг/кг выявило синергический эффект, что привело к увеличению средней продолжительности жизни лабораторных животных до 41,2±5,7 минут.

Использование только куркумина в дозе 10 мг/кг не оказало значительного влияния на продолжительность жизни лабораторных животных, которая составила $23,0 \pm 3,3$ минуты. При совместном применении тимохинона и куркумина в соотношениях 5:10 и 10:20 мг/кг, наблюдался синергизм, увеличивая среднюю продолжительность жизни до $32 \pm 2,2$ и $29 \pm 2,4$ минут соответственно (таблица 2) [3]. Куркумин увеличивает активность тимохинона, эффективность данной комбинации ограничена эффектом одного тимохинона.

Таблица 2. – Влияние куркумина, тимохинона и их комбинации в соотношении 2:1 на продолжительность жизни мышей при острой гипоксии с гиперкапнией ($M \pm m$)

Субстанции	Дозы и их соотношение, мг/кг	n	Продолжительность жизни, минут	Продолжительность жизни, в % к контролю
Плацебо	-	6	$19,0 \pm 0,45$	$100 \pm 2,4$
Куркумин	10	6	$23,0 \pm 3,29$	$121,1 \pm 17,3$
	20	6	$21,5 \pm 1,5$	$113,2 \pm 7,8$
	60	6	$20,5 \pm 1,8$	$107,9 \pm 9,2$
Тимохинон	5	8	$25,5 \pm 2,1$	$136,6 \pm 11,3$
	10	6	$32,8 \pm 5,5$	$175,9 \pm 29,3$
	30	6	$38,0 \pm 4,7^{*\dagger}$	$200,0 \pm 24,7^{*\dagger}$
Комбинация куркумина и тимохинона в соотношении 2 : 1	10 : 5	6	$32,0 \pm 2,2^{*\dagger}$	$168,4 \pm 11,6^{*\dagger}$
	20 : 10	6	$29,3 \pm 2,4^*$	$154,4 \pm 12,8^*$
	60 : 30	6	$33,3 \pm 1,3^{*\dagger}$	$175,4 \pm 6,9^{*\dagger}$

Примечание: достоверность различий ($p < 0,05$ по критерию Дункана): * – в сравнении с плацебо; † – по отношению эффекту дозы 5 мг/кг тимохинона.

Мелатонин обладает заметным антигипоксическим действием, повышая выживаемость подопытных животных в среднем до $31,8 \pm 2,9$ минут (таблица 3).

Таблица 3. – Влияние тимохинона, мелатонина и их комбинаций в соотношении 1:1 на продолжительность жизни мышей в условиях острой гипоксии с гиперкапнией ($M \pm m$)

Субстанции	Дозы и их соотношение, мг/кг	n	Продолжительность жизни, минут	Продолжительность жизни, в % к контролю
Плацебо	-	21	$19,3 \pm 0,9$	$100 \pm 4,5$
Мелатонин	10	6	$22,0 \pm 1,4$	$114,1 \pm 7,3$
	20	6	$27,8 \pm 2,3^*$	$144,3 \pm 11,8^*$
	50	6	$31,8 \pm 2,9^*$	$165,1 \pm 14,9^*$
Тимохинон	5	8	$25,5 \pm 2,1^*$	$132,2 \pm 11,0^*$
	10	12	$33,3 \pm 2,8^*$	$172,8 \pm 14,5^*$
	30	6	$35,5 \pm 4,4^*$	$184,1 \pm 23,0^*$
Комбинация тимохинона и мелатонина в соотношении 1:1	10 : 10	6	$43,3 \pm 4,3^{*\dagger\dagger}$	$224,7 \pm 22,5^{*\dagger\dagger}$
	20 : 20	6	$53,7 \pm 2,8^{*\dagger\dagger}$	$278,3 \pm 14,3^{*\dagger\dagger}$

Примечание: достоверность различий ($p < 0,05$ по критерию Дункана): * – в сравнении с плацебо; † – по отношению индивидуальному эффекту той же дозы тимохинона, ‡ – по отношению индивидуальному эффекту той же дозы мелатонина.

Наилучшие результаты были достигнуты при совместном использовании мелатонина и тимохинона. Сочетание этих веществ в дозах 10:10 и 20:20 мг/кг приводило к проявлению синергического эффекта, что выражалось в увеличении продолжительности жизни до $43,3 \pm 4,3$ и $53,7 \pm 2,8$ минут соответственно.

Выводы. Выявлены перспективные бинарные синергичные антигипоксические комбинации на основе тимохинона с мелатонином, бемитилом и куркумином, требующие дополнительного изучения. Во всех исследованных комбинациях наблюдается значительное усиление действия компонентов, а в комбинациях тимохинона с бемитилом и мелатонином отмечается и увеличение эффективности комбинации.

Литература

1. Gaurav, T. Therapeutic and Phytochemical Properties of Thymoquinone Derived from *Nigella sativa* / T. Gaurav, G. Monisha // *Curr Drug Res Rev.* – 2024 – Vol. 16, iss. 2. – P. e145-156. – doi: 10.2174/2589977515666230811092410.
2. Рашкевич, О. С. Антигипоксический эффект комбинации бемитила и тимохинона в условиях гиперкапнической гипоксии / О. С. Рашкевич, А. В. Волчек // *Вес. Нац. акад. наук Беларусі. Сер. мед. навук.* – 2024. – Т. 21, № 4. – С. 345–352.
3. Антигипоксические свойства биметила, тимохинона, куркумина и их комбинаций / А. А. Хомич, А. Д. Степанкова, А. В. Волчек, О. С. Рашкевич // *Актуальные проблемы современной медицины и фармации : сб. материалов науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых с междунар. участием / под ред. С. П. Рубниковича, В. А. Филонюка.* – Минск, 2024. – С. 2157-2159.

МОДИФИКАЦИЯ ДЕПРЕССИВНОПОДОБНОГО ПОВЕДЕНИЯ КРЫС WISTAR НА РАЗНЫХ ЭТАПАХ ТЕСТА ПРИНУДИТЕЛЬНОГО ПЛАВАНИЯ ТЕТРАПЕПТИДНЫМИ АНАЛОГАМИ ФРАГМЕНТА АРГИНИН-ВАЗОПРЕССИНА

Саванец О. Н., Кравченко Е. В., Ольгомец Л. М., Бородина К. В.,
Грибовская О. В., Зильберман Р. Д.

Институт биоорганической химии НАН Беларуси
Минск, Республика Беларусь

Актуальность. Поведение рассматривается как динамичная и генетически детерминированная система, целью которой является достижение адаптации к стресс-факторам среды [1]. В этой связи особое значение приобретают адаптивные стратегии поведения, проявляемые в качестве особенных форм реагирования для сохранения жизни. Особое значение для интерпретации форм реагирования на витальный стресс имеет выявление