© Коллектив авторов, 2021

УДК 615.03

DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2021.16072>

ISSN – 2073-8137

ВЛИЯНИЕ ФЕНАЗЕПАМА, МЕЛАТОНИНА И ИХ КОМБИНАЦИИ НА УРОВЕНЬ АНТИОКСИДАНТНЫХ ФЕРМЕНТОВ В ПЕРЕДНЕМ МОЗГЕ СТРЕССИРОВАННЫХ КРЫС

О. В. Каминская, Э. В. Бейер, К. С. Эльбекьян, Э. Б. Арушанян

Ставропольский государственный медицинский университет,
Российская Федерация

INFLUENCE OF PHENAZEPAM, MELATONIN AND THEIR COMBINATION ON THE LEVEL OF ANTIOXIDANT ENZYMES IN THE FOREBRAIN OF STRESSED RATS

Kaminskaya O. V., Beyer E. V., Elbekyan K. S., Arushanyan E. B.

Stavropol State Medical University, Russian Federation

Хронический иммобилизационно-болевого стресс вызывает изменения уровня ферментов антиоксидантной системы в ткани мозга крыс, свидетельствующие об усилении окислительных реакций. Мелатонин и феназепам (по 0,5 мг/кг) сходным образом ослабляют вызванные стрессом сдвиги. При совместном введении веществ их антиоксидантное действие заметно усиливается.

Ключевые слова: феназепам, мелатонин, оксидантный стресс

Chronic stress causes changes in the antioxidant system enzymes activity in rat's brain tissue, indicating an increase in oxidative reactions. Melatonin and Phenazepam (0.5 mg/kg each) similarly attenuate stress-induced shifts. With the joint introduction of substances, their antioxidant effect is markedly enhanced.

Keywords: Phenazepam, Melatonin, oxidative stress

Для цитирования: Каминская О. В., Бейер Э. В., Эльбекьян К. С., Арушанян Э. Б. ВЛИЯНИЕ ФЕНАЗЕПАМА, МЕЛАТОНИНА И ИХ КОМБИНАЦИИ НА УРОВЕНЬ АНТИОКСИДАНТНЫХ ФЕРМЕНТОВ В ПЕРЕДНЕМ МОЗГЕ СТРЕССИРОВАННЫХ КРЫС. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2021;16(3):306-307. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2021.16072>

For citation: Kaminskaya O. V., Beyer E. V., Elbekyan K. S., Arushanyan E. B. INFLUENCE OF PHENAZEPAM, MELATONIN AND THEIR COMBINATION ON THE LEVEL OF ANTIOXIDANT ENZYMES IN THE FOREBRAIN OF STRESSED RATS. *Medical News of North Caucasus*. 2021;16(3):306-307. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2021.16072> (In Russ.)

ГП – глутатионпероксидаза
СОД – супероксиддисмутаза

ЦНС – центральная нервная система

Вроли патогенетического фактора развития различных психических расстройств может выступать усиление окислительных процессов в тканях головного мозга, в том числе вызванное стрессом. Связанные с этим метаболические и морфологические (нейропластические) нарушения в клетках структур, определяющих эмоциональное состояние (неокортекс, гиппокамп, миндалина), трансформируются в клинические проявления в виде тревоги и депрессии [1]. В последние годы появились сообщения о способности некоторых психотропных препаратов ослаблять эмоциональные нарушения параллельно с ограничением интенсивности оксидантного стресса в ЦНС [2]. В связи с этим представлялось интересным провести сравнительную оценку ан-

тиоксидантных свойств феназепам и мелатонина, оказывающих анксиолитическое действие, при их изолированном и сочетанном применении.

Цель работы: оценить влияние феназепам, мелатонина и их комбинации на активность антиоксидантной системы мозга стрессированных крыс.

Материал и методы. Опыты выполнены на 140 белых крысах-самцах массой 200 г. Животные были разделены на 7 групп по 20 особей. Первую группу составили интактные крысы, не подвергавшиеся каким-либо воздействиям. Вторая группа получала физиологический раствор в качестве контроля, третья – 0,5 мг/кг феназепам, четвертая – мелатонин в той же дозе, а пятая – комбинацию этих препаратов. Для создания иммобилизационно-болевого стресса животных в узком пенале с электрифицированным полом подвергали

ли ударам током (90 В) в течение 5 мин на протяжении 10 дней. Исследуемые вещества вводили за 30 мин до стрессирования внутрибрюшинно. Содержание каталазы, ГП и СОД в тканях переднего мозга определяли иммуноферментным методом с помощью микропланшетного фотометра Immuposchem-2100.

Исследования производили с соблюдением международных требований (GLP) и положений Этического комитета Ставропольского государственного медицинского университета. Полученные данные обрабатывались с применением критериев Стьюдента и Манна – Уитни.

Результаты и обсуждение. Согласно полученным данным, хроническое стрессирование приводило к повышению уровня каталазы в ткани мозга крыс контрольной группы по сравнению с интактными животными ($710,0 \pm 22,0$ и $297,0 \pm 12,0$ нг/мл; $p < 0,01$). Содержание ГП и СОД при этом, напротив, уменьшалось (с $5,5 \pm 0,3$ до $2,0 \pm 0,2$ и с $282,0 \pm 24,0$ до $87,0 \pm 11,0$ нг/мл; $p < 0,05$ соответственно). Феназепам ограничивал индуцированные стрессом изменения количества антиоксидантных ферментов. В частности, уровень каталазы оказывался более низким, чем у особей контрольной группы ($480,0 \pm 18,5$; $p < 0,01$). В значительно меньшей степени также уменьшались показатели ГП и СОД ($4,1 \pm 0,2$ и $210,0 \pm 16,0$ нг/мл; $p < 0,01$). Мелатонин оказывал сходное действие, ослабляя все вызванные стрессом сдвиги. После его введения содержание каталазы в мозговой ткани стрессированных крыс составило $510 \pm 17,0$ нг/мл, ГП – $4,0 \pm 0,25$ нг/мл и СОД – $200,0 \pm 14,0$ нг/мл ($p < 0,01$ при сравнении с данными контрольной группы). Важно, что при сочетании введении веществ их антиоксидантное действие, судя по нашим данным, заметно усиливалось. Так, уровень каталазы после стресса возрастал в гораздо меньшей степени, чем при изолированном применении препаратов ($380,0 \pm 16,5$ нг/мл, $p < 0,05$).

Точно так же не столь значительно снижалось содержание ГП и СОД ($5,2 \pm 0,4$ и $249,0 \pm 17,0$ нг/мл соответственно, $p < 0,05$).

Полученные факты совпадают с результатами других авторов, которые свидетельствуют о существенном повышении уровня каталазы при развитии оксидантного стресса в тканях мозга животных. При этом обычно наблюдается снижение содержания СОД и ГП, степень которого определяется характером и длительностью стрессирующего воздействия [3]. Ослабление интенсивности окислительных процессов мелатонином представляется вполне ожидаемым, поскольку гормон является одним из самых активных из известных на сегодняшний день антиоксидантов [4]. Обнаруженная способность феназепама ограничивать интенсивность окислительных процессов в мозговой ткани в условиях стресса свидетельствует о специфичности этого действия для формирования анксиолитического эффекта. Особую практическую значимость приобретают полученные факты об усилении антиоксидантных свойств препаратов при их совместном введении. С учетом ранее продемонстрированного синергизма веществ на различных поведенческих моделях [5], они позволяют ставить вопрос о целесообразности использования комбинации бензодиазепиновых анксиолитиков и мелатонина в клинической практике.

Заключение. Хронический иммобилизационно-болевого стресс вызывает усиление окислительных процессов в переднем мозге крыс, о чем свидетельствуют изменения содержания основных антиоксидантных ферментов. Феназепам и мелатонин заметно ограничивают вызванные стрессом сдвиги, и это действие усиливается при совместном применении веществ.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература/References

1. Fedoce A. G., Ferreira F., Bota R.G. [et al.]. The role of oxidative stress in anxiety disorder: cause or consequence? *Free Radic. Res.* 2018;52(7):737-750. <https://doi.org/10.1080/10715762.2018.1475733>
2. Yu H. L., Zhang P. P., Zhang C. [et al.]. Effects of rhodiola rosea on oxidative stress and negative emotional states in patients with obstructive sleep apnea. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi.* 2019;33(10):954-957. <https://doi.org/10.13201/j.issn.1001-1781.2019.10.013>
3. Popovic V., Janicijevic-Hudomal S., Kaurinovic B. Antioxidant effects of some drugs on immobilization stress combined with cold restraint stress. *Molecules.* 2009;14(11):4505-4516. <https://doi.org/10.3390/molecules14114505.3>
4. Арушанян Э. Б. Ограничение окислительного стресса как основная причина универсальных защитных свойств мелатонина. *Экспериментальная и кли-*

- ническая фармакология. 2012;75(5):44-49. [Arushanyan E. B. Limitation of oxidative stress as the main factor of the universal protective properties of melatonin. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya farmakologiya. – Experimental and Clinical Pharmacology.* 2012;75(5):44-49]. (In Russ.). <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2012-75-5-44-49>
5. Арушанян Э. Б., Бейер Э. В., Каминская О. В., Сотникова Л. К. Позитивные аспекты сочетанного влияния мелатонина и феназепама на поведенческую активность крыс. *Медицинский вестник Северного Кавказа.* 2015;10(1):84-87. [Arushanyan E. B., Beyer E. V., Kaminskaya O. V., Sotnikova L. K. Positive aspects of the combined effect of melatonin and phenazepam on the behavioral activity of rats. *Meditsinskii vestnik Severnogo Kavkaza. – Medical New of North Caucasus.* 2015;10(1):84-87. (In Russ.).] <https://doi.org/10.14300/mnnc.2015.10014>

Сведения об авторах:

Каминская Ольга Владимировна, ассистент кафедры фармакологии; тел.: (8652)354881; e-mail: kaminskaya.olga2014@yandex.ru

Бейер Эдуард Владимирович, доктор медицинских наук, профессор кафедры фармакологии; тел.: (8652)354881; e-mail: karokris@mail.ru

Эльбекьян Карине Сергеевна, доктор биологических наук, заведующая кафедрой общей и биологической химии; тел.: (8652)353683; e-mail: karinastgma@inbox.ru

Арушанян Эдуард Бениаминович, заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии; тел.: (8652)353429; e-mail: eduard.arush@mail.ru