

4. Обязательное сохранение достаточного двигательного режима у людей, находящихся в холодных и влажных условиях внешней среды.

5. Адекватное горячее питание богатое животным белком и жирами не реже двух раз в сутки.

6. Назначение ответственного по проверке состояния дистальных сегментов нижних конечностей в подразделении (обычно стрелок-санитар) осуществляющего их визуальный осмотр не реже двух раз в сутки (обычно утром и вечером).

7. Изолирующая, свободная одежда и обувь, которая сохраняет руки и ноги человека в тепле и сухости.

8. В холодных и влажных условиях внешней среды смена носков 2–3 раза в сутки. Использование только носков хлопчато-бумажной ткани или натуральной шерсти.

9. При использовании сапог с пароизоляцией, применение талька, не содержащего асбеста, в дополнение к регулярной смене носков.

10. Отказ от нанесения кремов на ноги или руки в холодных и влажных условиях внешней среды.

Выводы

1. Разработанная на основе проведенного анализа и систематизации имеющейся информации тактика лечения и состав лечебных мероприятий, в зависимости от этапа оказания медицинской помощи, должны улучшить результаты ее оказания у пациентов с NFCI.

2. Созданный на основе проведенного анализа и систематизации имеющейся информации комплекс патогенетически обоснованных мер по профилактике возникновения в полевых условиях NFCI будет действенно препятствовать ее возникновению.

УДК: 615.35:615.357

П. С. Селицкая

Учреждение образования

«Белорусский государственный медицинский университет»,

г. Минск, Республика Беларусь

АНТИГИПОКСИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ БЕМИТИЛА И СИНЕРГИЧЕСКИХ КОМБИНАЦИЙ НА ЕГО ОСНОВЕ ПРИ ГИПЕРКАПНИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ У МЫШЕЙ

Введение

Бемитил (2-этилтиобензимидазол) – препарат, относящийся к группе актопротекторов, разработанный для коррекции работоспособности в экстремальных условиях, являющийся незаменимым средством фармакологической поддержки в системе военной медицины [1]. Деятельность военнослужащего в боевых условиях сопряжена с воздействием высоких физических и психоэмоциональных нагрузок, гипоксии, нарушений режима сна, что делает поддержание боеспособности приоритетной задачей, а поиск средств, повышающих резистентность организма без последующего истощения, особенно значимым. Бемитил сочетает свойства актопротектора, антигипоксанта и умеренного психостимулятора, действуя через активацию генетического аппарата клетки и индукцию синтеза ферментных и структурных белков. Препарат предназначен для перорального приема, быстро всасывается, что позволяет использовать его для экстренного повышения работоспособности; может использоваться для повышения боеспособности

в экстремальных условиях, включая высокогорье и гипоксию, для ускорения восстановления после интенсивных нагрузок в ходе боевой подготовки, а также для реабилитации после ранений и контузий благодаря способности индуцировать синтез белка и ускорять репаративные процессы.

Особого внимания в контексте дальнейшего совершенствования фармакологической коррекции гипоксических состояний заслуживает перспектива комбинированного применения бемитила с другими антигипоксантами, в частности с мелатонином и тимохиноном. Мелатонин, известный прежде всего как регулятор циркадных ритмов, обладает также выраженной антиоксидантной активностью и способностью модулировать митохондриальное дыхание, что делает его потенциально ценным компонентом в схемах противоишемической защиты [2]. Тимохинон проявляет свойства прямого антиоксиданта, активирует эндогенные ферменты антиоксидантной защиты и ингибирует свободнорадикальные процессы [3]. Таким образом, изучение комбинаций бемитила с мелатонином и тимохиноном представляет собой перспективное направление для создания высокоэффективных средств профилактики и лечения гипоксических состояний, что особенно значимо для военной медицины и медицины экстремальных состояний.

Цель

Сравнить влияние однократного интрагастрального и внутрибрюшинного введения бемитила и его комбинаторных сочетаний с мелатонином и тимохиноном на продолжительность жизни мышей в условиях гиперкапнической гипоксии.

Материалы и методы исследования

Эксперимент выполнен на мышах-самцах линии C57Bl/6 массой 30–38 г. За 60 минут до начала эксперимента животным однократно вводили бемитил: в дозах 250, 500 и 1000 мг/кг интрагастрально или 50, 100 и 200 мг/кг внутрибрюшинно. Комбинации бемитила с тимохиноном и бемитила с мелатонином изучали в массовом соотношении 5:1 – 50 + 10 мг/кг и 100 + 20 мг/кг соответственно внутрибрюшинно; 250 + 50 мг/кг и 500 + 100 мг/кг интрагастрально. Контрольные группы получали эквивалентный объем растворителя. Гиперкапническую гипоксию моделировали путем помещения мышей в герметичные стеклянные сосуды объемом 270 см³. В таких условиях гибель животного наступает вследствие сочетанного воздействия нарастающей гипоксии и гиперкапнии. Регистрировали время от момента помещения в сосуд до остановки дыхания.

Статистическую обработку данных проводили с использованием критерия Дункана для множественных сравнений. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Анализ фармакодинамического взаимодействия тимохинона и мелатонина выполнен по методике Т. Chou (2006). Эффективные дозы индивидуальных субстанций и комбинаций рассчитывали методом регрессионного анализа, определяли комбинаторный индекс (CI).

Результаты и их обсуждение

В условиях герметичного объема по мере снижения парциального давления кислорода у животных закономерно развивались последовательные стадии гипоксии, сменяющие друг друга: от фазы двигательного возбуждения и тахипноэ до появления агональных вдохов и летального исхода. В контрольной группе продолжительность жизни мышей при острой гиперкапнической гипоксии составила $19,00 \pm 0,49$ минуты.

Бемитил при однократном внутрибрюшинном введении обладает существенной антигипоксической активностью. При дозе 50 мг/кг зарегистрировано незначительное увеличение продолжительности жизни до $19,75 \pm 1,66$ минуты, что лишь на 3,94% превысило показатель группы плацебо ($p > 0,05$). Повышение дозы до 100 мг/кг сопровождалось более выраженным протективным действием: время жизни возросло до $27,33 \pm 3,29$ минут, что на 43,85% больше контроля ($p > 0,05$). Максимальная эффективность препарата отме-

чена при введении 200 мг/кг, когда период наступления характерных признаков гипоксии существенно увеличился, а средняя продолжительность жизни достигла $36,40 \pm 4,58$ минут, превысив контрольные значения на 91,58% ($p < 0,05$). Расчетная среднеэффективная доза (ED_{50}) для бемитила на данной модели составила 210,4 мг/кг.

При внутрижелудочном (интрагастральном) введении бемитил также проявлял выраженные антигипоксические свойства. В дозе 250 мг/кг препарат увеличивал время жизни животных до $24,20 \pm 1,86$ минут, что на 27,36% выше контроля ($p > 0,05$). Наиболее эффективной при данном способе введения оказалась доза 500 мг/кг, позволившая продлить время жизни до $32,33 \pm 3,01$ минут, что достоверно превышало показатель плацебо на 70,17% ($p < 0,05$). В дозе 1000 мг/кг продолжительность жизни составила $26,83 \pm 2,09$ минуты, что, однако, также было статистически значимо выше контрольных значений на 41,22% ($p < 0,05$). ED_{50} для бемитила при интрагастральном введении составила 2149,67 мг/кг.

При введении комбинаторного сочетания бемитила 50 мг/кг + мелатонина 10 мг/кг наблюдалась тенденция к увеличению резистентности организма к гипоксии, продолжительность жизни мышей возрастала до $24,8 \pm 2,1$ минуты ($p > 0,05$), что на 28,8% превышало показатель группы плацебо. Увеличение доз обоих компонентов при стандартном их соотношении 5:1 (бемитил 100 мг/кг + мелатонин 20 мг/кг) сопровождалось выраженным потенцированием антигипоксического эффекта. В данной группе средняя продолжительность жизни животных составила $46,0 \pm 4,3$ минуты, что более чем в два раза превышало контрольные значения (прирост на 138,5% относительно плацебо, $p < 0,01$). ED_{50} для бемитила в составе комбинации составила 84,55 мг/кг, для мелатонина – 14,7 мг/кг. Среднеэффективные дозы комбинации бемитила и мелатонина в соотношении 5:1 проявляли синергизм, $CI_{50} = 0,64 \pm 0,003$.

При интрагастральном введении комбинации бемитила и мелатонина также наблюдалась дозозависимая динамика антигипоксического действия. Комбинаторное сочетание 250 мг/кг бемитила и 50 мг/кг мелатонина обнаружило тенденцию к повышению устойчивости животных к гипоксии, средняя продолжительность жизни составила $24,67 \pm 2,08$ минуты, что на 29,8% превышало контрольные значения ($p > 0,05$). Комбинация 500 мг/кг бемитила и 100 мг/кг мелатонина оказалась наиболее эффективной из изученных, среднее время жизни мышей составило $43,38 \pm 6,09$ минуты (на 126% дольше относительно группы плацебо, $p < 0,001$) (рисунок 1).

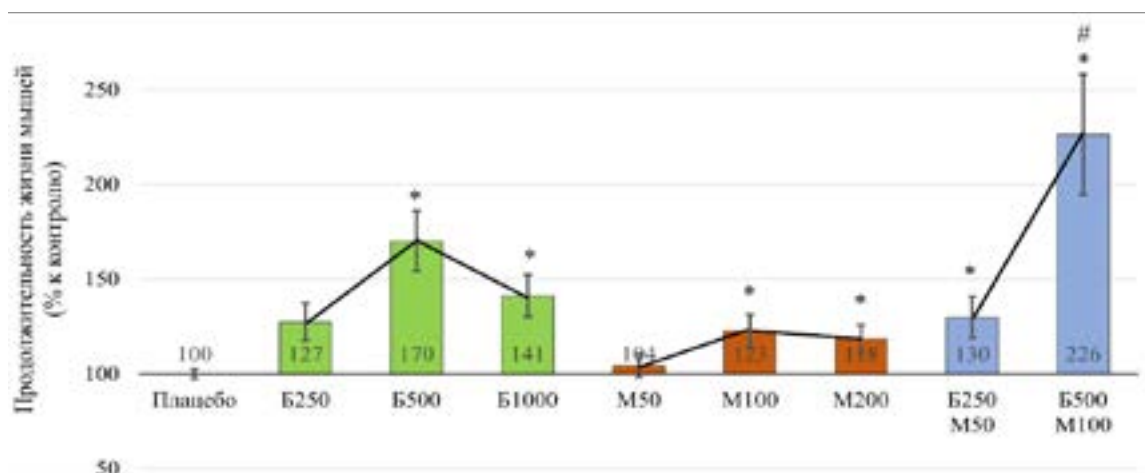


Рисунок 1 – Влияние бемитила, мелатонина и их комбинаций на продолжительность жизни мышей в условиях острой гипоксии с гиперкапнией при интрагастральном введении ($M \pm m$): Б – бемитил; М – мелатонин, приведены дозы, мг/кг; * – $p < 0,05$ в сравнении с плацебо по критерию Дункана; # – $p < 0,05$ по отношению индивидуальному эффекту той же дозы бемитила по критерию Дункана

ED₅₀ для бемитила в составе комбинации составила 439,95 мг/кг, для мелатонина – 87,91 мг/кг. CI₅₀ – 0,31±0,001. Полученные данные подтверждают наличие синергичного взаимодействия между исследуемыми препаратами, наблюдаемое ранее при внутрибрюшинном введении, и указывают на эффективность комбинации независимо от способа применения.

Комбинация бемитила и тимохинона при внутрибрюшинном введении в дозах 50 мг/кг и 10 мг/кг соответственно продолжительность жизни мышей возрастала до 36,0±3,6 минуты (на 92,7% дольше группы плацебо, p<0,01). Увеличение дозы до 100 мг/кг бемитила и 20 мг/кг тимохинона сопровождалось усилением протективного действия. В данной группе средняя продолжительность жизни животных составила 41,2±5,7 минуты, что на 120,5% превышало эффект плацебо (p<0,01). ED₅₀ в составе комбинации при внутрибрюшинном введении для бемитила составила 39,0 мг/кг, для тимохинона – 7,8 мг/кг. CI₅₀ = 0,82±0,04.

При интрагастральном введении комбинации бемитила с тимохиноном также прослеживалась четкая зависимость антигипоксического эффекта от дозы. Применение комбинации в дозах 250 мг/кг и 50 мг/кг соответственно вызывало повышение устойчивости мышей к гипоксии: время их жизни увеличилось до 30,33±3,00 минуты, что на 59,6% выше контроля (p<0,05). Увеличение доз до 500 мг/кг бемитила и 100 мг/кг тимохинона привело к резкому усилению защитного действия – продолжительность жизни достигла 42,17±5,70 минуты, превысив контроль на 120,2% (p<0,001) (рисунок 2).

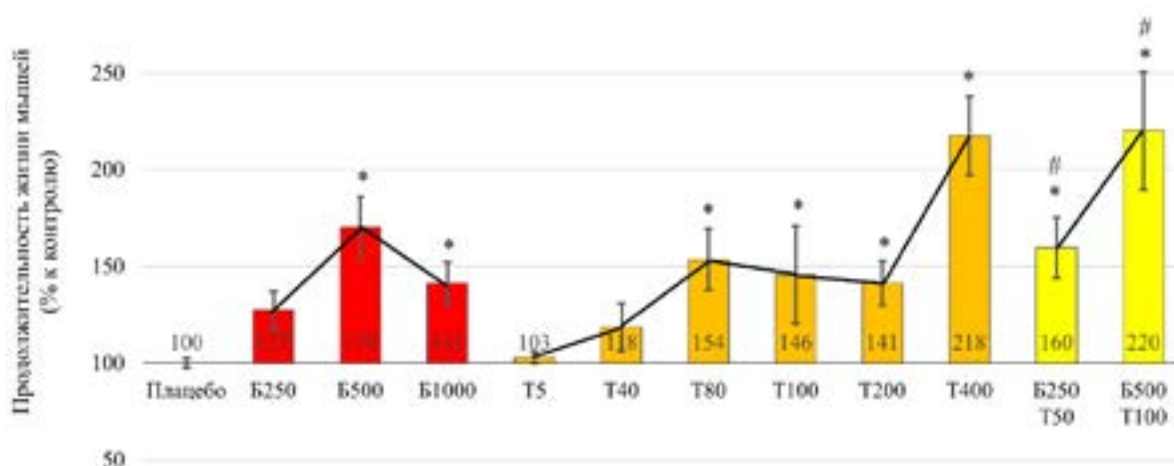


Рисунок 2 – Влияние бемитила, тимохинона и их комбинаций на продолжительность жизни мышей в условиях острой гипоксии с гиперкапнией при интрагастральном введении ($M \pm m$): Б – бемитил; Т – тимохинон, приведены дозы, мг/кг; * – $p < 0,05$ в сравнении с плацебо по критерию Дункана; # – $p < 0,05$ по отношению индивидуальному эффекту той же дозы бемитила по критерию Дункана

ED₅₀ для бемитила в составе комбинации при данном пути введения составила 371,39 мг/кг, для тимохинона – 74,27 мг/кг. CI₅₀ составил 0,36±0,0001.

Причины синергического антигипоксического действия изученных комбинаций, вероятно, связаны с взаимодополняющими эффектами компонентов. Бемитил известен как актопротектор, улучшающий энергетический обмен и повышающий устойчивость к гипоксии за счет активации синтеза РНК и белка [1]. Мелатонин, помимо прямой антиоксидантной активности, способен модулировать митохондриальное дыхание и активировать антигипоксические сигнальные пути [2, 4]. Тимохинон, в свою очередь, нейтрализует свободные радикалы, активирует ключевые антиоксидантные ферменты и ингибирует прооксидантные ферменты [3, 5]. Сочетанное применение этих препаратов

может обеспечивать как фармакокинетический синергизм (за счет влияния на биодоступность), так и фармакодинамический (за счет воздействия на разные звенья патогенеза гипоксических состояний).

Полученные результаты имеют практическое значение. С одной стороны, внутрибрюшинное введение комбинаций обеспечивает быстрое и выраженное антигипоксическое действие при относительно низких дозах, что может быть востребовано в экспериментальной практике. С другой стороны, интрагастральный путь, несмотря на необходимость использования более высоких доз, остается предпочтительным для клинического применения. Выявленное снижение эффективных доз бемитила в составе комбинаций свидетельствует о перспективности комбинированной терапии для повышения эффективности и снижения дозовой нагрузки.

Таким образом, проведенное исследование подтверждает антигипоксическую активность бемитила большую при внутрибрюшинном введении, и меньшую при назначении интрагастрально. Установлено, что комбинаторные сочетания бемитила с мелатонином в массовом соотношении доз 5:1, а также бемитила с тимохиноном в соотношении 5:1 благодаря выраженному синергическому эффекту позволяют многократно снизить применяемые дозы индивидуальных препаратов. Полученные данные обосновывают целесообразность дальнейшего изучения указанных комбинаций как потенциальных антигипоксических средств с учетом оптимизации дозового режима и пути введения.

Выводы:

1. Бемитил при однократном внутрибрюшинном и интрагастральном введении оказывает дозозависимое антигипоксическое действие в условиях гиперкапнической гипоксии. ED₅₀ бемитила при внутрибрюшинном введении составляет 210,4 мг/кг, при интрагастральном – 2149,67 мг/кг.

2. Комбинированное применение бемитила с мелатонином в соотношении 5:1 приводит к выраженному синергическому эффекту при внутрибрюшинном и интрагастральном пути введения. ED₅₀ бемитила в составе комбинации снижается до 84,55 мг/кг (в 2,5 раза, CI₅₀ = 0,64±0,003) при внутрибрюшинном и до 439,95 мг/кг (в 4,9 раза, CI₅₀ = 0,31±0,001) при интрагастральном введении. Комбинация бемитила с тимохиноном в соотношении 5:1 также проявляет синергическое антигипоксическое действие. ED₅₀ бемитила снижается до 39,0 мг/кг (в 5,4 раза, CI₅₀ = 0,82 ± 0,04) при внутрибрюшинном и до 371,39 мг/кг (в 5,8 раза, CI₅₀ = 0,36 ± 0,0001) при интрагастральном введении.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Лызигов, А. Н. Лекарственные средства нового фармакологического класса – антигипоксанты (актопротекторы) : учеб.-метод. пособие / А. Н. Лызигов, А. Э. Питкевич; под ред. Э. С. Питкевича. – Гомель: УО «Гомельский государственный медицинский университет», 2007. – 132 с.
2. Reiter, R. J. Melatonin: Exceeding Expectations / R. J. Reiter, D. X. Tan, A. Galano // Physiology. – 2014. – № 29. – P. 325–333.
3. Thymoquinone and its pharmacological perspective: A review / S. Tabassum [et al.] // Pharmacological Research – Modern Chinese Medicine. – 2021. – Vol. 1. – 100020.
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. Thymoquinone and its therapeutic potentials / S. Darakhshan, A. B. Pour, A. H. Colagar, S. Sisakhtnezhad // Pharmacological Research. – 2015. – Vol. 95–96. – P. 138–158.