

## ВЛИЯНИЕ КОМБИНАЦИИ БЕМИТИЛА И МЕЛАТОНИНА НА ГИПОКСИЧЕСКУЮ УСТОЙЧИВОСТЬ

Селицкая П.С., Рашкевич О.С., Волчек А.В.

*Белорусский государственный медицинский университет,  
г. Минск, Республика Беларусь*

**Актуальность.** Современная фармакология в числе приоритетных задач рассматривает разработку синергичных лекарственных комбинаций, направленных на потенцирование фармакологической активности существующих препаратов.

Мелатонин (N-ацетил-5-метокситриптамин) представляет собой нейрорегулятор эпифизарного происхождения, структурно относящийся к классу амфифильных индоламинов, биосинтез которого осуществляется из L-триптофана посредством последовательных ферментативных реакций. Данное соединение выполняет ключевую хронобиотическую функцию, обеспечивая регуляцию циркадианных ритмов посредством взаимодействия с мелатонинергическими рецепторами MT<sub>1</sub> и MT<sub>2</sub>. Важнейшим фармакологическим свойством мелатонина является его плеiotропная антиоксидантная активность, реализуемая через прямую нейтрализацию реактивных кислородных радикалов, стимуляцию антиоксидантных ферментов и ингибирование прооксидантных систем. Мелатонин и его основные метаболиты проявляют выраженное цитопротекторное действие, предотвращая перекисное окисление липидов, денатурацию белков и фрагментацию ДНК, что существенно снижает степень ишемически-реперфузионных повреждений.

Бемитил (2-этилтиобензимидазола гидробромид) является эталонным представителем класса антигипоксантов и актопротекторов с доказанной клинической эффективностью. Терапевтическое применение бемитила показано при острой и хронической гипоксии различного генеза, цереброваскулярной и коронарной недостаточности, шоковых состояниях (кардиогенный, геморрагический, травматический шок), послеоперационных ишемически-реперфузионных осложнениях.

Перспективным направлением представляется исследование фармакокинетического и фармакодинамического синергизма при комбинированном применении бемитила и мелатонина. Несмотря на различие первичных молекулярных мишеней (для бемитила – митохондриальные ферменты, для мелатонина – мембранные рецепторы и радикальные процессы), оба соединения повышают толерантность тканей к гипоксии. Их совместное использование потенциально способно усиливать адаптацию к кислородной недостаточности, что особенно актуально при экстремальных нагрузках или критических состояниях.

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

**Материалы и методы.** Оценка антигипоксического действия исследуемых субстанций проводилась в опытах 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 объеме 0,1 мл/10 г массы тела вводился бемитил в дозах 50, 100 и 200 мг/кг и/или мелатонин 10, 20 и 50 мг/кг. Комбинаторные сочетания бемитила с мелатонином изучены в соотношении 5:1 при уровнях пороговых и субпороговых антигипоксических доз компонентов – 50 мг/кг бемитила и 10 мг/кг мелатонина, 100 мг/кг бемитила и 20 мг/кг мелатонина. Контрольной группе (плацебо) внутрибрюшинно однократно вводился растворитель в эквивалентном объеме. Для оценки антигипоксического действия животных по одному помещали в герметичные стеклянные ёмкости объемом 270 см<sup>3</sup> 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 выводы.** 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 внутрибрюшинном введении оказывал выраженное дозозависимое антигипоксическое действие. Так, при введении препарата в дозе 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 дозе 50 мг/кг показало наиболее выраженное влияние на устойчи-

вость 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.

Таким образом, на модели гиперкапнической гипоксии в герметичном объёме у мышей было показано, что и мелатонин, и бемитил при однократном раздельном введении оказывают выраженный антигипоксический эффект. Расчётная  $ED_{50}$  мелатонина составила  $98,97$  мг/кг,  $ED_{50}$  бемитила –  $210,4$  мг/кг. Комбинация вышеуказанных препаратов при массовом соотношении 5:1 демонстрирует синергичное увеличение активности и эффективности. При этом активность мелатонина увеличивается в  $6,7$  раз, бемитила – в  $2,5$  раза. Наиболее выраженным влиянием на устойчивость мышей к гипоксии обладала комбинация  $100$  мг/кг бемитила +  $20$  мг/кг мелатонина.

МИНЗДРАВ РОССИИ  
федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования  
«ДАЛЬНЕВОСТОЧНЫЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
(ФГБОУ ВО ДВГМУ Минздрава России)



# АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОЙ МЕДИЦИНЫ

Материалы IX Дальневосточного медицинского молодежного форума

*(Дальневосточный государственный медицинский университет,  
г. Хабаровск, 02-16 октября 2025 года)*

Хабаровск  
Издательство ДВГМУ  
2025