

Селицкая П.С.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТИГИПОКСИЧЕСКИХ КОМБИНАЦИЙ НА ОСНОВЕ БЕМИТИЛА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ПУТЯХ ВВЕДЕНИЯ

Научные руководители: канд. мед. наук, доц. Волчек А.В., ст. преп. Рашкевич О.С.

Кафедра фармакологии

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Актуальность. Изучение особенностей действия лекарственных средств, в том числе комбинированного состава, при различных путях введения важно для понимания влияния фармакокинетики и фармакодинамики на их эффективность и безопасность. В настоящем исследовании определяли антигипоксическую активность и эффективность обнаруженных ранее синергических комбинаторных сочетаний бемитила с тимохиноном и бемитила с мелатонином при внутрибрюшинном и интрагастральном применении.

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. Эксперимент выполнен на 152 мышах-самцах линии C57Bl/6 массой 30-38 г. За 60 минут до начала опыта животным однократно вводили бемитил: внутрибрюшинно в дозах 50, 100 и 200 мг/кг либо интрагастрально в дозах 250, 500 и 1000 мг/кг. Комбинации бемитила с мелатонином и бемитила с тимохиноном изучали в массовом соотношении 5:1 (бемитил:мелатонин или бемитил:тимохинон) соответственно при обоих путях введения. Контрольные группы получали эквивалентный объём растворителя. Гиперкапническую гипоксию моделировали путём помещения мышей в герметичные стеклянные сосуды объёмом 270 см³, регистрировали время от момента помещения до остановки дыхания. Статистическую обработку проводили с использованием критерия Дункана, фармакодинамическое взаимодействие оценивали по методу Chou.

Результаты и их обсуждение. У группы плацебо средняя продолжительность жизни составила 19,00±0,49 минуты. Мыши, получавшие бемитил внутрибрюшинно в дозе 200 мг/кг, жили в среднем на 91,6% дольше по сравнению с контролем (36,40±4,58 минуты). При интрагастральном введении наиболее эффективной оказалась доза 500 мг/кг: продолжительность жизни увеличилась на 70,2% (32,33±3,01 минуты). ED₅₀ бемитила при внутрибрюшинном введении – 210,4 мг/кг, интрагастральном – 2149,67 мг/кг. При введении комбинации бемитила с мелатонином (100 мг/кг + 20 мг/кг внутрибрюшинно) средняя продолжительность жизни мышей достигла 46,0±4,3 минуты, что на 138,5% дольше группы контроля. ED₅₀ бемитила в составе данной комбинации снизилась до 84,55 мг/кг, CI₅₀ = 0,64. При интрагастральном введении комбинации 500 мг/кг бемитила и 100 мг/кг мелатонина время жизни составило 43,38±6,09 минуты (на 126% дольше плацебо), ED₅₀ бемитила – 439,95 мг/кг (CI₅₀ = 0,31). Комбинация бемитила с тимохиноном также продемонстрировала синергический эффект. При внутрибрюшинном введении 100 мг/кг бемитила и 20 мг/кг тимохинона продолжительность жизни мышей составила 41,2±5,7 минуты, что на 120,5% дольше контроля, ED₅₀ бемитила – 39,0 мг/кг (CI₅₀ = 0,82). При интрагастральном введении 500 мг/кг бемитила и 100 мг/кг тимохинона время жизни достигло 42,17±5,70 минуты (на 120,2% дольше группы плацебо), ED₅₀ бемитила 371,39 мг/кг (CI₅₀ = 0,36).

Выводы. На модели гиперкапнической гипоксии в герметичном объёме показано, что бемитил, введённый однократно внутрибрюшинно или интрагастрально, оказывает дозозависимое антигипоксическое действие. При этом его ED₅₀ составляет 210,4 мг/кг (внутрибрюшинно) и 2149,67 мг/кг (интрагастрально). Комбинации бемитила с мелатонином (5:1) и бемитила с тимохиноном (5:1) обладают выраженным синергическим антигипоксическим эффектом, снижая ED₅₀ бемитила в 2,5-5,8 раза в зависимости от пути введения, что перспективно для снижения дозовой нагрузки и повышения эффективности фармакологической коррекции гипоксических состояний.