

2. Куликов, А. В. Оценка погрешности измерения давности наступления смерти микропроцессорным прибором с терморезистивным датчиком / А. В. Куликов, Е. А. Коновалов, А. Ю. Вавилов // Проблемы экспертизы в медицине. – 2006. – № 1. – С. 7–9.

DETERMINATION OF THE PRESCRIPTION OF DEATH BY SPECTROPHOTOMETRY OF PUTREFACTIVE BLADDERS

Sashin E.D.

*FSBEI HE «Izhevsk State Medical Academy» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Izhevsk, Russia
sashinenii@mail.ru*

The paper presents the results of a spectrophotometric study of the fluid of putrefactive bladders from corpses with different dates of death. The influence of the main personality factors is assessed. A mathematical equation and mathematical inequality have been obtained, which make it possible to objectify conclusions about the prescription of death in the 24-120 hour postmortem period.

СИНЕРГИЗМ БЕМИТИЛА И МЕЛАТОНИНА В УСЛОВИЯХ РЕСПИРАТОРНОЙ ГИПОКСИИ

Селицкая П.С.

*Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь
pselitskaya52@gmail.com*

Введение. Гипоксия, или кислородное голодание тканей, лежит в основе патогенеза широкого спектра заболеваний: от ишемической болезни сердца и инсульта до тяжелых форм респираторных инфекций, включая вызванную вирусом SARS-CoV-2 пневмонию. Разработка препаратов, повышающих устойчивость организма к недостатку кислорода (антигипоксантов), является важным направлением в фармакологии [1].

Одним из эталонных представителей класса антигипоксантов-актопротекторов является бемитил (2-этилтиобензимидазола гидробромид). Его основное фармакологическое действие заключается в повышении резистентности тканей к гипоксии и ускорении восстановления работоспособности после экстремальных нагрузок [2]. Мелатонин (N-ацетил-5-метокситриптамиин), известный как регулятор циркадных ритмов, также обладает мощным антиоксидантным, стресс-лимитирующим и цитопротекторным потенциалом, что позволяет рассматривать его в качестве перспективного средства для коррекции гипоксических состояний [3].

Рациональная комбинация лекарственных средств, обладающая синергическим эффектом, позволяет не только усилить терапевтическое действие, но и снизить дозы компонентов, тем самым уменьшив риск развития побочных реакций. Комбинация бемитила и мелатонина представляет особый

интерес, поскольку, имея различные механизмы действия, оба приводят к общему эффекту – увеличению устойчивости организма к гипоксии.

Цель исследования. Целью данной работы было изучение антигипоксической активности комбинации бемитила и мелатонина и экспериментальное обоснование синергичного характера их взаимодействия на модели острой гиперкапнической гипоксии у мышей.

Материалы и методы. Исследование проводилось на 75 самцах мышей линии C57Bl/6 массой 32-38 г. Животные были рандомизированы на группы (по 6-8 особей в каждой) по массе тела. Исследуемые препараты вводили внутривентриально за 40 минут до начала эксперимента в виде суспензий в объеме 0,1 мл на 10 г массы тела. Контрольная группа получала эквивалентный объем растворителя. Для моделирования острой гипоксии с гиперкапнией каждую мышь помещали индивидуально в герметичный стеклянный контейнер объемом 270 см³. Герметичность контролировали погружением сосуда в воду. Секундомером регистрировали время от момента закрытия контейнера до момента остановки дыхания и гибели животного. Изучались следующие варианты вмешательства: бемитил в дозах 50, 100 и 200 мг/кг; мелатонин в дозах 10, 20 и 50 мг/кг; комбинация бемитила и мелатонина в соотношении 5:1 – 50 мг/кг бемитила + 10 мг/кг мелатонина и 100 мг/кг бемитила + 20 мг/кг мелатонина.

Полученные данные обрабатывались с использованием параметрического анализа с применением критерия Дункана для множественных парных сравнений. Различия между группами считались достоверными при $p < 0,05$. Для анализа фармакодинамического взаимодействия препаратов применялся метод Т. Чоу [4]. С помощью регрессионного анализа определялись эффективные дозы (ED_{16} – ED_{84}) индивидуальных веществ и их комбинации. Качество уравнения регрессии считалось приемлемым при ошибке аппроксимации данных менее 15%. Характер взаимодействия оценивали по величине комбинаторного индекса (CI): $CI < 1,0$ расценивался как синергизм, $CI > 1,0$ – как антагонизм.

Результаты исследования. Средняя продолжительность жизни мышей контрольной группы в условиях острой гиперкапнической гипоксии составила $19,3 \pm 0,9$ минут.

На фоне введения препаратов был зафиксирован выраженный дозозависимый антигипоксический эффект. Монотерапия бемитилом продемонстрировала ожидаемую активность. В дозе 100 мг/кг время жизни животных увеличилось на 46,1% (до $28,2 \pm 1,7$ мин., $p=0,030$), а в максимальной дозе 200 мг/кг – на 95% (до $36,4 \pm 4,6$ мин., $p=0,00004$) по сравнению с контролем. Доза 50 мг/кг показала тенденцию к увеличению выживаемости (на 20,1%, $p=0,304$). Монотерапия мелатонином также оказалась эффективной. Доза 20 мг/кг увеличивала продолжительность жизни на 44,3% ($27,8 \pm 2,3$ мин., $p=0,034$), а доза 50 мг/кг – на 65,1% ($31,8 \pm 2,9$ мин., $p=0,002$) относительно контроля.

Ключевые результаты были получены при изучении комбинированного применения веществ в соотношении 5:1. Комбинация в дозе 50 мг/кг бемитила + 10 мг/кг мелатонина увеличила время жизни животных до $24,8 \pm 2,1$ минут (на 28,8% больше контроля, $p=0,156$). Комбинация в дозе 100 мг/кг бемитила + 20 мг/кг мелатонина показала наиболее выраженный эффект, увеличив продолжительность жизни мышей до $46,0 \pm 4,3$ минут. Это на 138,5% больше, чем в контрольной группе ($p=0,000018$). Важно отметить, что данный эффект достоверно превышал результат как от изолированного применения бемитила в дозе 100 мг/кг ($p=0,008$), так и мелатонина в дозе 20 мг/кг ($p=0,000036$). У одной из мышей этой группы была зафиксирована максимальная продолжительность жизни – 61 минута (316% от контроля).

Для количественной оценки синергизма был проведен математический анализ по методу Чоу. Расчет показал, что среднеэффективная доза (ED_{50}) для комбинации была значительно ниже, чем для монотерапии: ED_{50} бемитила в комбинации оказалась в 2,5 раза ниже, чем при его индивидуальном применении. ED_{50} мелатонина в комбинации была в 6,7 раз ниже (14,7 мг/кг против 99 мг/кг при индивидуальном введении). Комбинаторный индекс (CI), рассчитанный для уровня эффекта ED_{50} , составил $0,64 \pm 0,003$, что однозначно свидетельствует о синергическом взаимодействии компонентов ($CI < 1$).

Полученные данные позволяют утверждать, что синергизм комбинации обусловлен взаимодополняющими механизмами действия веществ. Бемитил, как классический актопротектор, повышает эффективность утилизации кислорода и устойчивость клеток к энергетическому дефициту. Мелатонин, обладая мощной антиоксидантной активностью, нивелирует оксидативный стресс, неизбежно сопровождающий гипоксию и реперфузию. Таким образом, комбинация одновременно воздействует на две ключевые стороны патологического процесса: энергетический метаболизм и свободнорадикальное повреждение, что и приводит к значительному усилению конечного антигипоксического эффекта.

Выводы. Таким образом, исследуемая комбинация бемитила и мелатонина является высокоперспективной для разработки на ее основе новых комбинированных лекарственных средств, предназначенных для лечения и профилактики гипоксии различного генеза.

Перспективы дальнейших исследований включают изучение эффективности комбинации на других моделях гипоксии (гемической, циркуляторной), исследование отдаленных последствий и токсикологических параметров, а также разработка конкретных лекарственных форм для клинического применения.

Литература

1. Виноградов, В. М. Антигипоксанты – важный шаг на пути разработки фармакологии энергетического обмена / В. М. Виноградов, А. В. Смирнов // Антигипоксанты и актопротекторы: итоги и перспективы. – СПб, 1994. – С. 23.
2. Лызиков, А. Н. Лекарственные средства нового фармакологического класса – антигипоксанты (актопротекторы) : учеб.-метод. пособие /

А. Н. Лызиков, А. Э. Питкевич; под ред. Э. С. Питкевича. – Гомель: УО «Гомельский государственный медицинский университет», 2007. – 132 с.

3. Melatonin and Health: Insights of Melatonin Action, Biological Functions, and Associated Disorders / S. B. Ahmad, A. Aarif, B. Midhat [et al.] // Cell Mol Neurobiol. – 2023. – Vol. 43, №6. – P. 303–307.

4. Chou, T-Ch. Theoretical basis, experimental design, and computerized simulation of synergism and antagonism in drug combination studies. / T-Ch. Chou. // Pharmacological reviews. – 2006. – Vol. 58. – P. 621–681.

BEMETHYL AND MELATONIN SYNERGISM UNDER RESPIRATORY HYPOXIA

Selitskaya P. S.

*Belarussian State Medical University, Minsk, Belarus
pselitskaya52@gmail.com*

In the work on the model of hypercapnic hypoxia in a hermetic volume, the influence of melatonin, bemethyl and their combinations on the stability of the organism under these conditions was studied. The activity of the substances increases significantly when they are used in combination at a mass ratio of components 5:1, the activity of melatonin increases by 6.7 times, bemethyl - by 2.5 times.

ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПОСЛЕ ВЫПОЛНЕНИЯ ХОЛЕДОХОДУОДЕНОАНАСТОМОЗА

Сенько П.В., Лысенко И.О.

*Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь
senkopasa3000@gmail.com*

Введение. Заболевания желчного пузыря и холедохолитиаз занимают значимое место в структуре хирургической патологии в Республике Беларусь, а ЖКБ встречается у 15% населения земли в целом [1]. В тоже время, по данным Минздрава РБ, осложнения желчнокаменной болезни (холангит, механическая желтуха) становятся причиной экстренных госпитализаций в 12–15% случаев [2]. При развитии у пациента поствоспалительного/травматического тубулярного стеноза холедоха более 2,5 см., множественного холедохолитиаза или атонии общего желчного протока – показано выполнение операции холедоходуоденоанастомоз (ХДА). Данный анастомоз обеспечивает длительный дренаж желчи в ЖКТ, что снижает риск повторной обструкции протоков, особенно у пациентов с рубцовыми стриктурами или опухолевыми процессами. Однако это очень долгая и трудоемкая операция, которой довольно часто предпочитают наружное дренирование холедоха. Считается, что такая тактика позволяет избежать последствий длительной операции. Кроме того, в хирургическом обществе бытует мнение, что сам ХДА довольно часто осложняется и является порочной операцией, вызывая рецидивирующий холангит [3]. Согласно этому мнению, после выполнений данного вида