

*С.Г. Боровикова, Д.В. Назаренко*

**СИНЕРГИЧНАЯ КОМБИНАЦИЯ БЕМИТИЛА С НАФТОХИНОНОМ  
НА МОДЕЛИ РЕСПИРАТОРНОЙ ГИПОКСИИ У МЫШЕЙ**

*Научные руководители: канд. мед. наук, доц. А.В. Волчек,*

*ст. преп. О.С. Рашкевич*

*Кафедра фармакологии*

*Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск*

*S.G. Borovikova, D.V. Nazarenko\**

**SYNERGISTIC COMBINATION OF BEMITIL WITH NAPHTHOQUINONE  
IN A MODEL OF RESPIRATORY HYPOXIA IN MICE**

*Tutors: PhD, associate professor A.U. Vauchok,*

*senior lecturer O.S. Rashkevich*

*Department of Pharmacology*

*Belarusian State Medical University, Minsk*

**Резюме.** Изучена антигипоксическая активность и эффективность Нафтохинона и его комбинации с эталонным антигипоксическим препаратом Беметилом на модели респираторной гипоксии в герметичном объёме у мышей. Доказано, что комбинаторное сочетание Нафтохинона с Беметилом в соотношении 1 : 5 по антигипоксической активности превосходит препараты.

**Ключевые слова:** беметил, нафтохинон, синергизм, антигипоксанты.

**Resume.** The antihypoxic activity and efficacy of Naphthoquinone and its combination with the reference antihypoxic drug Bemethyl were studied in a sealed-volume respiratory hypoxia model in mice. The combination of Naphthoquinone and Bemethyl in a 1:5 ratio was shown to be superior in antihypoxic activity to the other drugs.

**Keywords:** bemetil, naphthoquinone, synergism, antihypoxants.

**Актуальность.** Одним из методов повышения активности и эффективности известных лекарственных веществ является создание синергических комбинаций на их основе. В настоящем исследовании изучали характер фармакодинамического взаимодействия антигипоксанта Бемитила с Нафтохиноном в составе комбинаторного сочетания с массовым соотношением компонентов 5 : 1.

**Цель:** изучить антигипоксическую активность комбинации: Беметил+Нафтохинон, а также отдельных лекарственных веществ (Беметила, Нафтохинона) на модели респираторной гипоксии в герметичном объёме у мышей.

**Материалы и методы.** Исследования были проведены на базе лаборатории кафедры фармакологии БГМУ в соответствии с правилами гуманного обращения с лабораторными животными и нормами биомедицинской этики. Антигипоксические свойства изучаемых субстанций исследовали на модели гиперкапнической гипоксии в герметическом объёме у 68 инбредных мышей-самцов. Опытные группы лабораторных животных получали Беметил и Нафтохинон. Группа контроля получала растворитель внутрибрюшинно. Через 40 минут после внутрибрюшинного однократного введения изучаемых веществ или плацебо лабораторных животных поодиночке помещали в стеклянные герметичные контейнеры объёмом 270 см<sup>3</sup>, продолжительность жизни животных регистрировали с помощью секундомера [1, 2]. Потребление кислорода мышами при фиксированном объёме инициировало

прогрессирующее снижение рО<sub>2</sub> (гипоксическую гипоксию) и увеличению рСО<sub>2</sub> (гиперкапнии) в замкнутом пространстве, что в конечном итоге приводило к гибели лабораторного животного [3]. Фармакодинамическое взаимодействие в комбинации оценивали по методу Вебба (Webb J.L.) с использованием Индекса Веба (WI) и Индекса Фармакодинамического Взаимодействия (ФИ) [4].

**Результаты и их обсуждение.** В контрольной группе в условиях гиперкапнической гипоксии средняя продолжительность жизни животных составила  $18,9 \pm 0,82$  минут. Однократное внутрибрюшинное введение Бемитила и Нафтохинона вызывало дозозависимый рост продолжительности жизни мышей (Таблица 1):

**Табл. 1.** Влияние Бемитила, Нафтохинона и их комбинаций в соотношении 5:1 на продолжительность жизни мышей в условиях острой гипоксии с гиперкапнией ( $M \pm m$ )

Субстанции	Дозы и их соотношение, мг/кг	n	Продолжительность жизни, минут	Продолжительность жизни, в % к контролю
Плацебо	-	6	$18,9 \pm 0,82$	$100 \pm 4,3$
Бемитил	50	6	$21,8 \pm 0,54$	$115,3 \pm 2,9$
	75	6	$26,2 \pm 3,9$	$138,3 \pm 20,8$
	100	6	$28,4 \pm 1,9^*$	$150,0 \pm 10,0^*$
	200	6	$36,4 \pm 4,6^*$	$192,2 \pm 24,2^*$
Нафтохинон	5	8	$33,8 \pm 3,3^*$	$178,6 \pm 17,6^*$
	10	6	$33,7 \pm 1,4^*$	$177,7 \pm 7,2^*$
	20	6	$51,7 \pm 2,9^*$	$272,8 \pm 15,1^*$
Комбинация бемитил: нафтохинон в соотношении 5 : 1	25 : 5	6	$30,8 \pm 2,0^{*\dagger}$	$162,8 \pm 10,3^{*\dagger}$
	50 : 10	6	$41,7 \pm 4,5^{*\dagger}$	$220,0 \pm 23,7^{*\dagger}$
	100 : 20	6	$47,5 \pm 5,2^{*\dagger}$	$250,8 \pm 27,4^{*\dagger}$

Примечания: достоверность различий ( $p < 0,05$  по критерию Дункана): \* – в сравнении с плацебо; † – по отношению индивидуальному эффекту той же дозы бемитила.

Полученные результаты показывают, что Нафтохинон проявляет выраженную самостоятельную антигипоксическую активность. Его эффективность в дозе 20 мг/кг значительно превосходит эффективность Бемитила в максимальной изученной дозе 200 мг/кг. Это свидетельствует о высоком антигипоксическом потенциале Нафтохинона. Дальнейшего изучения требует механизм действия Нафтохинона, который вероятно может быть обусловлен его способностью выступать в качестве антиоксиданта, кофактора дыхательной цепи или модулятора экспрессии гипоксия-индуцируемых факторов [5].

Комбинаторное сочетание Бемитила и Нафтохинона в массовом соотношении 5:1 повышало продолжительность жизни мышей до  $30,8 \pm 2,0$  минут в дозе 25 мг/кг Бемитила и 5 мг/кг Нафтохинона, а в дозе 100 мг/кг Бемитила и 20 мг/кг Нафтохинона – до  $47,5 \pm 5,2$  минут. Особого внимания заслуживает тот факт, что Нафтохинон увеличивает антигипоксическую активность Бемитила, но при этом максимальная эффективность данной комбинации ограничена действием одного Нафтохинона.

**Заключение.** Комбинаторное сочетание Бемитил: Нафтохинон 100:20 мг/кг при внутрибрюшинном однократном введении проявляет выраженный антигипоксический эффект на модели респираторной гипоксии в герметичном объеме у мышей. Максимальная эффективность данной комбинации ограничена действием одного Нафтохинона.

**Информация о внедрении результатов исследования.** По результатам настоящего исследования опубликовано 1 статья в сборниках материалов, 1 тезисы докладов.

### Литература

1. Хомич А.А. Антигипоксические свойства беметила, тимохинона, куркумина и их комбинаций / А.А. Хомич, А.Д. Степанкова, А.В. Волчек, О.С. Рашкевич // Сборник материалов научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Актуальные проблемы современной медицины и фармации» под ред. С. П. Рубниковича, В.А.Филонюка - Минск: БГМУ. – 2024. – С. 2157-2159.

2. Рашкевич О.С., Волчек А.В. Антигипоксические свойства комбинации беметила и тимохинона в условиях гиперкапнической гипоксии/ / «Весці Нацыянальная акадэміі навук Беларусі. Серыя медыцынскіх навук» / Минск. – 2024. – С. 345-352.

3. Лапа И.П. Экспериментальная оценка антигипоксической активности фармакологических веществ. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. М.: Медицина, 2005. С. 229-235.

4. Webb JL. Enzyme and Metabolic Inhibitors. Vol. 1. General Principles of Inhibition. New York: Academic Press; 1963.

5. Kumagai Y, Shinkai Y, Miura T, Cho AK. The chemical biology of naphthoquinones and its environmental implications. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2012; 221-47.