

О.С. Рашкевич

АНТИГИПОКСИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ПРОИЗВОДНЫХ БЕНЗОХИНОНА

Научный руководитель: канд.мед.наук, доц. А.В. Волчек

Кафедра фармакологии

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

O.S. Rashkevich

ANTIHYPoxic PROPERTIES OF BENZOQUINONE DERIVATIVES

Tutor: PhD, associate professor A.U. Vauchok

Department of Pharmacology

Belarusian State Medical University, Minsk

Резюме. Изучено антигипоксическое действие гидрохинона, 1,4-бензохинона и тимохинона при однократном внутрибрюшинном введении мышам на модели гиперкапнической гипоксии в герметическом объеме. 1,4-бензохинон в дозе 5 мг/кг увеличивает время жизни животных в среднем на 82% ($p=0,00017$), и превосходит по этому показателю препарат сравнения беметил в дозе 100 мг/кг (54%, $p=0,003$). Тимохинон в дозе 5 мг/кг увеличивает продолжительность жизни на 28%, $p=0,048$.

Ключевые слова: 1,4-пара-бензохинон, тимохинон, гидрохинон, беметил, гипоксия.

Resume. In this work, the antihypoxic effect of hydroquinone, 1,4-benzoquinone and thymoquinone after a single intraperitoneal injection to mice on a model of hypercapnic hypoxia in a hermetic volume was studied. It was found that 1,4-benzoquinone at a dose of 5 mg/kg has a significant antihypoxic effect, increasing the life time of animals by an average of 82%, surpassing the reference drug bemethyl at a dose of 100 mg/kg (54%) in this model. Thymoquinone at a dose of 5 mg/kg increase in life expectancy by 28%.

Keywords: 1,4-para-benzoquinone, thymoquinone, hydroquinone, bemethyl, hypoxia.

Актуальность. В основе патологических изменений в тканях при ишемии, стрессе, травме, воздействии экстремальных температур и радиационном поражении лежит подавление аэробного образования энергии вследствие нарушения энергосинтезирующей функции дыхательной цепи митохондрий. Другим вероятным фактором, имеющим важное значение в патогенезе перечисленных выше процессов, является активация перекисного окисления липидов и мембраноповреждающее действие свободных радикалов. Жизнеспособность клеток в зоне ишемии определяется многими факторами, главным из которых является сбалансированность ряда высокоэнергетических процессов – обеспечение функциональной активности клеток, поддержание мембранных структур и состава органелл [1]. В целях коррекции ишемических нарушений очевидна потребность в цитопротекторах и средствах, восстанавливающих метаболические процессы. Подобным действием обладают так называемые антигипоксанты, применяемые в некоторых странах мира, однако, эффективность и универсальность имеющихся препаратов требует уточнения. Помимо ишемической патологии сердца и мозга, антигипоксические средства могут быть полезны в терапии респираторной гипоксии (например, при тяжелом течении COVID-19 инфекции) и других состояниях.

В связи с этим, поиск средств, повышающих устойчивость клеток и тканей к гипоксии, представляют большой интерес и является весьма актуальной задачей.

Одно из перспективных направлений поиска потенциальных антигипоксических средств – производные хинона, которые известны антиоксидантными свойствами и влиянием на процессы генерации энергии в клетке [2].

Цель: изучить антигипоксические свойства 1,4-бензохинона, тимохинона и гидрохинона в скрининговом объеме исследования.

Задачи:

1. На модели гиперкапнической гипоксии у мышей определить антигипоксическое действие гидрохинона, тимохинона и 1,4-бензохинона при однократном внутрибрюшинном введении в сравнении с препаратом сравнения бемитилом.

2. Оценить общий неврологический и соматический статус вследствие гипоксического дистресса животных, получавших 1,4-бензохинон.

Материалы и методы. Антигипоксическое действие субстанций исследовали в опытах на 80 мышах-самцах линии C57Bl/6 массой 28-38 г на модели гиперкапнической гипоксии в герметическом объеме [3]. Подопытные и контрольные группы по 8 мышей формировали методом рандомизации по массе тела в качестве ведущего признака. Опытные группы получали производные бензохинона в дозе 5 мг/кг, беметил в дозах 50 мг/кг и 100 мг/кг, мельдоний в дозе 50 мг/кг. Испытуемые соединения вводили внутрибрюшинно однократно за 40 мин до эксперимента в объеме 0,1 мл / 10 г массы тела. Для растворения субстанций использовали изоосмолярный водный раствор хлорида натрия с добавлением 1% этанола и 1% диметилсульфоксида. Контрольные животные получали эквивалентный объем растворителя. Для оценки антигипоксического действия животных по одному помещали в стеклянные контейнеры объемом 270 см³, герметичность контролировали путем погружения в сосуд с водой. Время жизни мышей регистрировали секундомером. В другой серии экспериментов выживших после 30-ти минутной экспозиции при гиперкапнической гипоксии животных освобождали из герметичного контейнера и немедленно подвергали тестированию общего неврологического статуса (пробы на нейротоксичность). Влияние соединений на ЦНС и вегетативные функции исследовали по методике Irvin в модификации Morpurgo. Наблюдение за животными проводили непрерывно на протяжении первых 6 часов после введения препаратов. В последующий период состояние животных отмечали дважды в сутки в течение 14 дней.

Тимохинон, гидрохинон и 1,4-бензохинон были предоставлены кафедрой радиационной медицины и химико-фармацевтических технологий химического факультета Белорусского государственного университета; субстанция беметила (2-этилтиобензимидазола гидробромид) производства Института физико-органической химии Национальной Академии наук Беларуси, мельдоний производства Grindex, Латвия.

Полученные данные обрабатывали с использованием параметрического и непараметрического анализа по критериям U Уилкоксона-Манна-Уитни и Ньюмена-Келса. Различия между группами признавали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Первые признаки гипоксии у животных, получавших плацебо, появлялись, в среднем, на 15-й минуте нахождения в

герметичном объеме. Вначале отмечали нарушение типичного поведения, отдельные признаки возбуждения, увеличение частоты дыхательных движений. В дальнейшем последовательно появлялись: шаткость и не координированность походки, утрачивалась способность удерживать позу, отдельные агональные вдохи, остановка дыхания и гибель. Средняя продолжительность жизни мышей контрольной группы в условиях гиперкапнической гипоксии в герметическом объеме 270 см³ составляло 19,9 ± 1,2 минут (таблица 1). Препарат сравнения беметил при однократном внутривентральном введении в дозе 100 мг/кг повышал устойчивость животных к гипоксии. Типичные поведенческие проявления кислородного голодания у мышей появлялись значительно позже, а средняя продолжительность жизни была на 54% больше в сравнении с группой контроля (30,5 ± 3,6 минут, p=0,003).

Табл. 1. Влияние субстанций на продолжительность жизни мышей в условиях острой гипоксии с гиперкапнией

Субстанции	Продолжительность жизни, минут			Продолжительность жизни, в % к контролю		
	М	SD	m	М	SD	m
Плацебо (n=16)	19,9	4,7	1,2	100	23,8	6,3
Мельдоний, 50 мг/кг (n=8)	18,9	2,8	1,0	95,0	13,8	4,9
Беметил, 50 мг/кг (n=8)	19,8	4,7	1,7	99,4	23,6	8,3
Беметил, 100 мг/кг (n=8)	30,5*	10,0	3,6	153,5*	50,1	17,9
Гидрохинон, 5 мг/кг (n=8)	19,8	5,3	1,9	99,4	26,5	9,4
1,4-бензохинон, 5 мг/кг (n=8)	36,3*	9,3	3,3	182,5*	46,6	16,5
Тимохинон, 5 мг/кг (n=8)	25,5*	6,0	2,1	128,4*	30,1	10,6

Примечание. * – p<0,05 в сравнении с плацебо по критерию Ньюмена-Келса

Другой препарат сравнения мельдоний в дозе 50 мг/кг однократно, который по данным литературы является эффективным на моделях гипоксии [3], не обнаруживал эффекта и средняя продолжительность жизни животных была неотличима от получавших плацебо (p=0,988). Не оказывал антигипоксического действия и беметил в дозе 50 мг/кг (p=0,999).

Продолжительность жизни мышей, получавших тимохинон в дозе 5 мг/кг составила 25,5 ± 2,1 минут, что больше чем в группе плацебо на 28% (p=0,048). Гидрохинон дозе 5 мг/кг не влиял на показатель времени жизни животных (p = 0,970 в сравнении с плацебо). Установлено, что 1,4-бензохинон при однократном введении в дозе 5 мг/кг обладал существенным антигипоксическим эффектом на данной модели, увеличивая время жизни животных в среднем на 82% (p=0,00017), превосходя по этому показателю препарат сравнения беметил в дозе 100 мг/кг (54%).

В другом эксперименте и аналогичных условиях проведения после 30-ти минутной экспозиции при гиперкапнической гипоксии в герметичном объеме животных, получавших 1,4-бензохинон в дозе 5 мг/кг (n=8), освобождали и определяли их общий неврологический статус. Среднее время жизни мышей из группы плацебо этой серии было 21,0 ± 1,76 минут (n=8). Показано, что защитное антигипоксическое действие 1,4-бензохинона на всем протяжении эксперимента не сопровождалось обнаруживаемыми неврологическими нарушениями. К моменту

извлечения животных из гипоксических условий не зафиксировано поведенческих проявлений кислородного голодания ($n=8$). Влияние 1,4-бензохинона на мышечный тонус определяли в тесте подтягивания на перекладине, все мышцы при подвешивании за передние лапы на горизонтальную проволоку подтягивали задние конечности. Моторно-координационные функции тестировали по удержанию на вращающемся барабане тредбана при скорости 18 об/мин, критерием нормы служило сохранение равновесия более 3 минут. Дальнейшее наблюдение в течении 14 суток не выявило каких-либо отклонений либо гибели животных.

Таким образом, на экспериментальной модели гипоксии-гиперкапнии в герметичном объеме при однократном введении среди исследованных производных бензохинона в использованных дозах наибольшей антигипоксической активностью и эффективностью обладал 1,4-бензохинон, который статистически значимо увеличивал продолжительность жизни мышей по сравнению с плацебо на 83%. Действие тимохинона было существенно слабее, время жизни мышей в тех же условиях повышалось на 28% по отношению к контролю. Восстановленное соединение 1,4-бензохинона – гидрохинон в эквимолярной дозе при однократном применении не оказывал антигипоксического действия, а по показателю продолжительности жизни животные этой экспериментальной группы принадлежали к единой генеральной совокупности с группой плацебо с вероятностью более 97%. Установлено, что на данной экспериментальной модели антигипоксическим эффектом обладает именно окисленная форма бензохинона, различия показателей средней продолжительности жизни групп, получавших гидрохинон и 1,4-бензохинон достоверны, $p=0,000037$.

Выводы:

1. 1,4-бензохинон и тимохинон при однократном внутрибрюшинном введении обладают антигипоксическим эффектом на модели гипоксии-гиперкапнии у мышей.
2. 1,4-бензохинон и тимохинон могут рассматриваться в качестве возможных индивидуальных антигипоксантов, а также как компоненты в составе синергичных антигипоксических комбинаций, и представляют интерес для дальнейших изысканий.

Литература

1. Егорова, М. С. Современные цитопротекторы (антигипоксанты, антиоксиданты): в чем феномен популярности в кардиологии и неврологии? / М. С. Егорова, Ю. Ю. Гармаш // Український медичний часопис. – 2017. – № 1. – С. 72-76.
2. Tabassum, S. Thymoquinone and its pharmacological perspective: A review / S. Tabassum, N. Rosli, S. Jauhari, A. Ichwan, P. Mishra. // Pharmacological Research - Modern Chinese Medicine. – 2021. – Vol. 1. – 100020.
3. Novikov, V.E. Potentiation of the hypoxic preconditioning effect by antihypoxants / V. E. Novikov, O. S. Levchenkova, E. I. Klimkina, K. N. Kulagin // Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy. – 2019. – № 17. – P.37-44.