

Рашкевич О.С.

СИНЕРГИЧНЫЕ АНТИГИПОКСИЧЕСКИЕ КОМБИНАЦИИ НА ОСНОВЕ ТИМОХИНОНА

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

Кафедра фармакологии

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Актуальность. Ишемическая цереброваскулярная и коронарная патологии занимают ведущие позиции по заболеваемости во всем мире. Частота неотложных состояний, вызванных ими, и риск летальных осложнений чрезвычайно высоки, а эффективность фармакотерапии недостаточна. В целях коррекции ишемических нарушений очевидна потребность в цитопротекторах и антигипоксантах. Тимохинон – компонент семян черного тмина (*Nigella sativa*), по литературным данным обладает антиоксидантным, противовоспалительным, антиишемическим и иммуномодулирующим эффектами. Для повышения активности и эффективности лекарственных веществ используют комбинации уже существующих антигипоксических средств. В связи с этим, поиск комбинаций, повышающих антигипоксические свойства, представляет большой интерес и является весьма актуальной задачей. Одно из перспективных направлений поиска потенциальных антигипоксических средств – синергичные комбинации на основе тимохинона.

Цель: изучить антигипоксические свойства комбинаций: тимохинона с куркумином, тимохинона с бемитилом, тимохинона с мелатонином, а также отдельных лекарственных веществ (тимохинона, бемитила, куркумина, мелатонина) в скрининговом исследовании.

Материалы и методы. Антигипоксическое действие субстанций изучали на модели гиперкапнической гипоксии в герметическом объеме на инбредных мышах-самцах массой 30-36 г. Опытные группы получали одно из веществ: тимохинон, куркумин, бемитил мелатонин в широком диапазоне доз, либо их комбинаторные сочетания. Группа контроля получала внутрибрюшинно растворитель. Испытуемые соединения вводили внутрибрюшинно однократно за 30 мин до эксперимента в объеме 0.1 мл / 10 г массы тела. Для оценки антигипоксического действия животных по одному помещали в герметичные стеклянные контейнеры. Время жизни мышей регистрировали секундомером. Полученные данные обрабатывали с использованием параметрического анализа по критерию Ньюмена-Келса. Различия между группами признавали достоверными при $p < 0,05$. Путем регрессионного анализа определяли среднеэффективные дозы каждого из веществ в отдельности, в дальнейшем эти значения использовали при выборе массового соотношения компонентов комбинаций. Характер фармакологических взаимодействий оценивали по методу Chou в случае дозозависимого эффекта, и по Webb в остальных случаях.

Результаты и их обсуждение. Средняя продолжительность жизни мышей, получавших плацебо контрольной группы в условиях гиперкапнической гипоксии составляла 19 минут. Эффект препарата сравнения бемитила зависел от дозы, его ED_{50} – 150 мг/кг. Расчетная ED_{50} тимохинона по антигипоксическому эффекту составила 14 мг/кг. Среднеэффективная доза мелатонина – 100 мг/кг, а куркумин не обладал собственным антигипоксическим эффектом в дозах до 60 мг/кг. В комбинаторном сочетании бемитила с тимохиноном в массовом соотношении 5:1 был выявлен синергизм, ED_{50} бемитила в составе комбинации – 40 мг/кг, ED_{50} тимохинона снижается до 8 мг/кг. Комбинация тимохинона с мелатонином в соотношении 1:1 также демонстрировала синергизм, ED_{50} тимохинона и мелатонина в комбинации составила по 7 мг/кг. Куркумин в сочетании с тимохиноном в соотношении 1:2 повышает активность последнего, однако эффективность этой комбинации ограничена эффектом одного тимохинона.

Выводы. Найдены перспективные для дальнейшего изучения бинарные синергичные антигипоксические комбинации тимохинона с бемитилом, мелатонином и куркумином. Во всех представленных сочетаниях активность компонентов существенно возрастает, а в сочетаниях тимохинона с бемитилом и мелатонином повышается и эффективность.