

О.С. Рашкевич

**СИНЕРГИЧНЫЕ АНТИГИПОКСИЧЕСКИЕ КОМБИНАЦИИ
НА ОСНОВЕ ТИМОХИНОНА**

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

Кафедра фармакологии

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

O.S. Rashkevich

**SYNERGISTIC ANTIHYPOXIC COMBINATIONS
BASED ON THYMOQUINONE**

Tutor: PhD, associate professor A.U. Vauchok

Department of Pharmacology

Belarusian State Medical University, Minsk

Резюме. В исследовании были изучены антигипоксические свойства различных комбинаций на основе тимохинона на модели гиперкапнической гипоксии у мышей. Были выявлены бинарные синергичные антигипоксические комбинации тимохинона с бемитилом, куркумином и мелатонином. Во всех представленных комбинациях на основе тимохинона активность компонентов существенно возрастает, а в сочетаниях тимохинона с мелатонином и бемитилом повышается и эффективность.

Ключевые слова: антигипоксанты, тимохинон, мелатонин, куркумин, бемитил, синергизм.

Resume. The study examined the antihypoxic properties of various thymoquinone-based combinations in a mouse model of hypercapnic hypoxia. Binary synergistic antihypoxic combinations of thymoquinone with bemithil, curcumin and melatonin were identified. In all the presented thymoquinone-based combinations, the activity of the components increased significantly, and in combinations of thymoquinone with melatonin and bemithil, the effectiveness increased.

Keywords: antihypoxants, thymoquinone, melatonin, curcumin, bemithil, synergism.

Актуальность. Тимохинон – основной биологически активный компонент масла черного тмина (*Nigella sativa*), обладающий мощным антиоксидантным, противовоспалительным и, как показано в ряде работ, антигипоксическим потенциалом [1]. Изучение комбинации на основе тимохинона является перспективным направлением изыскания новых антигипоксических средств.

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. Через 40 минут после однократного внутрибрюшинного введения веществ или плацебо, мышей поодиночке помещали в герметичные стеклянные контейнеры объемом 270 см³, время жизни регистрировали секундомером [2, 3, 4].

Результаты и их обсуждение. Первые признаки гипоксии у животных, получавших плацебо, появлялись, в среднем, на $18,7 \pm 1,5$ минуте нахождения в герметичном объеме. Средняя продолжительность жизни мышей контрольной группы в условиях гиперкапнической гипоксии составляла 19 минут (таблица 1) [5].

Табл. 1. Влияние бемитила, тимохинона 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	19	$100 \pm 8,0$
Бемитил	100	8	$27,3 \pm 3,3$	$146,4 \pm 17,6$
	200	6	$36,4 \pm 4,6^*$	$195,0 \pm 24,5^*$
Тимохинон	20	6	$35,5 \pm 4,4^*$	$186,8 \pm 29,3^*$
Комбинация тимохинона и бемитила в соотношении 1:5	100 : 20	6	$41,2 \pm 5,7^{*\dagger}$	$220,5 \pm 30,5^{*\dagger}$

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

Препарат сравнения бемитил в дозе 200мг/кг проявил выраженный антигипоксический эффект, увеличив продолжительность жизни животных до $36,4 \pm 4,6$ минут. Тимохинон также показал существенную антигипоксическую активность в дозе 20 мг/кг, продлевая жизнь мышей до $35,5 \pm 4,4$ минут. В комбинации бемитил: тимохинон 100:20 мг/кг был выявлен синергизм, средняя продолжительность жизни лабораторных животных выросла до $41,2 \pm 5,7$ минут.

Табл. 2. Влияние куркумина (КК), тимохинона (ТХ) и их комбинаций в соотношении 2:1 на продолжительность жизни мышей при 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	$19,0 \pm 0,45$	$100 \pm 2,4$
Куркумин	10	6	$23,0 \pm 3,29$	$121,1 \pm 17,3$
	20	6	$21,5 \pm 1,5$	$113,2 \pm 7,8$
	60	6	$20,5 \pm 1,8$	$107,9 \pm 9,2$
Тимохинон	5	8	$25,5 \pm 2,1$	$136,6 \pm 11,3$
	10	6	$32,8 \pm 5,5$	$175,9 \pm 29,3$
	30	6	$38,0 \pm 4,7^{*\dagger}$	$200,0 \pm 24,7^{*\dagger}$
Комбинация куркумина и тимохинона в соотношении 2 : 1	10 : 5	6	$32,0 \pm 2,2^{*\dagger}$	$168,4 \pm 11,6^{*\dagger}$
	20 : 10	6	$29,3 \pm 2,4^*$	$154,4 \pm 12,8^*$
	60 : 30	6	$33,3 \pm 1,3^{*\dagger}$	$175,4 \pm 6,9^{*\dagger}$

Примечания: достоверность различий ($p < 0,05$ по критерию Дункана): * – в сравнении с плацебо; † – по отношению эффекту дозы 5 мг/кг тимохинона

Куркумин в отдельности существенно не влиял на продолжительность жизни мышей, при дозе 10 мг/кг среднее время жизни было $23,0 \pm 3,3$ минут. В комбинации тимохинон: куркумин в дозах 5:10 и 10:20 мг/кг обнаружен синергизм, продолжительность жизни составила $32 \pm 2,2$ и $29 \pm 2,4$ минут соответственно (таблица 2) [5]. Куркумин повышает активность тимохинона, эффективность этой комбинации ограничена эффектом одного тимохинона. Максимальный эффект тимохинона может быть достигнут сочетанием его малых доз с куркумином.

Мелатонин проявил выраженный антигипоксический эффект, увеличив продолжительность жизни животных до $31,8 \pm 2,9$. В комбинации тимохинон: мелатонин в дозах 10:10 и 20:20 мг/кг обнаружен синергизм, продолжительность жизни составила $43,3 \pm 4,3$ и $53,7 \pm 2,8$ минут соответственно (таблица 3).

Табл. 3. Влияние тимохинона, мелатонина и их комбинаций в соотношении 1:1 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	-	21	$19,3 \pm 0,9$	$100 \pm 4,5$
Мелатонин	10	6	$22,0 \pm 1,4$	$114,1 \pm 7,3$
	20	6	$27,8 \pm 2,3^*$	$144,3 \pm 11,8^*$
	50	6	$31,8 \pm 2,9^*$	$165,1 \pm 14,9^*$
Тимохинон	5	8	$25,5 \pm 2,1^*$	$132,2 \pm 11,0^*$
	10	12	$33,3 \pm 2,8^*$	$172,8 \pm 14,5^*$
	30	6	$35,5 \pm 4,4^*$	$184,1 \pm 23,0^*$
Комбинация тимохинона и мелатонина в соотношении 1:1	10 : 10	6	$43,3 \pm 4,3^{*\ddagger}$	$224,7 \pm 22,5^{*\ddagger}$
	20 : 20	6	$53,7 \pm 2,8^{*\ddagger}$	$278,3 \pm 14,3^{*\ddagger}$

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

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.

Литература

1. Chandra S., Mondal D., Agrawal K.C. HIV-1 protease inhibitor induced oxidative stress suppresses glucose stimulated insulin release: protection with thymoquinone // Exp. Biol. Med. (Maywood). – 2009. – №234. – P.442-453.
2. Рашкевич О.С., Волчек А.В. Антигипоксические свойства комбинации бемитила и тимохинона в условиях гиперкапнической гипоксии // «Весті Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя медыцынскіх навук» / Минск. – 2024. – С. 345-352.
3. Хомич А.А. Антигипоксические свойства биметила, 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.

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

5. Хомич А.А. Антигипоксические свойства биметила, 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.