

С.Г. Боровикова, Д.В. Назаренко
СИНЕРГИЧНАЯ КОМБИНАЦИЯ НАФТОХИНОНА С БЕМИТИЛОМ

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 COMBINATIONS OF NAPHTHOQUINONE WITH BEMITIL

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

senior lecturer O.S. Rashkevich

Department of Pharmacology

Belarusian State Medical University, Minsk

Резюме. В исследовании были изучены антигипоксические свойства нафтохинона и комбинаций эталонного антигипоксического препарата беметила и нафтохинона на модели гиперкапнической гипоксии у мышей. Показано, что комбинаторное сочетание беметила и нафтохинона в массовом соотношении 5:1 обладает значительным зависимым от дозы антигипоксическим эффектом.

Ключевые слова: антигипоксиканты, нафтохинон, бемитил, синергизм.

Resume. The study examined the antihypoxic properties of naphthoquinone and combinations of the reference antihypoxic drug bemethyl and naphthoquinone in a model of hypercapnic hypoxia in mice. It was shown that the combinatorial combination of bemethyl and naphthoquinone in a mass ratio of 5:1 has a significant dose-dependent antihypoxic effect.

Keywords: antihypoxants, naphthoquine, bemetil, synergism.

Актуальность. Для повышения эффективности и активности лекарственных веществ используют уже существующие комбинации антигипоксических средств. Поэтому, изыскание комбинаций веществ, которые повышают антигипоксические свойства, является весьма актуальной задачей и представляет большой интерес на практике. В этой связи, изучение комбинации беметила и нафтохинона является перспективным направлением изыскания потенциальных антигипоксических средств.

Цель: изучить антигипоксические свойства комбинации: беметил+нафтохинон, а также отдельных лекарственных веществ (нафтохинона, беметила) в скрининговом исследовании.

Материалы и методы. Антигипоксическое действие изучаемых субстанций проводили на модели гиперкапнической гипоксии в герметическом объеме. Опытные группы животных получали нафтохинон и бемитил. Группа контроля получала внутривентрально растворитель. Через 40 минут после однократного внутривентрального введения веществ или плацебо мышей поодиночке помещали в герметичные стеклянные контейнеры объемом 270 см³, время жизни мышей регистрировали секундомером [1, 2]. Потребление кислорода животным при постоянном объеме приводило к прогрессирующему снижению рО₂ (гипоксическая гипоксия) и повышению рСО₂ (гиперкапния) в замкнутом пространстве, что в

конечном итоге вызывало гибель животного [3]. Характер фармакодинамического взаимодействия в комбинации оценивали по методу Вебба (Webb J.L.) с использованием Индекса Фармакодинамического Взаимодействия (ФИ) и Индекса Веба (WI) [4].

Результаты и их обсуждение. Средняя продолжительность жизни мышей контрольной группы в условиях гиперкапнической гипоксии составила 18.9 ± 0.82 минут. Введение бемитила приводило к дозозависимому увеличению продолжительности жизни животных (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 а 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.

Результаты доказывают, что нафтохинон обладает самостоятельной и мощной антигипоксической активностью, причем его эффективность в дозе 20 мг/кг существенно превосходит таковую у бемитила в максимальной испытанной дозе 200 мг/кг. Это указывает на высокий потенциал нафтохинона как нового антигипоксанта. Механизм действия нафтохинона требует дальнейшего изучения, но может быть связан с его способностью выступать в качестве кофактора дыхательной цепи, антиоксиданта или модулятора экспрессии гипоксия-индуцируемых факторов [5].

Комбинация нафтохинон-бемитил в массовом соотношении 5:1 увеличивала время жизни 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. Следует отметить, что нафтохинон повышает антигипоксическую активность бемитила, при этом максимальная эффективность этой комбинации ограничена действием одного нафтохинона.

Выводы. Комбинация бемитил: нафтохинон 100:20 мг/кг при однократном внутривенном введении обладает выраженным антигипоксическим эффектом на

модели гипоксии-гиперкапнии у мышей. Максимальная эффективность этой комбинации ограничена действием одного нафтохинона.

Литература

1. Рашкевич О.С., Волчек А.В. Антигипоксические свойства комбинации бемитила и тимохинона в условиях гиперкапнической гипоксии/ / «Весці Нацыянальная акадэміі навук Беларусі. Серыя медыцынскіх навук» / Минск. – 2024. – С. 345-352.
2. 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. Рубникова, В. А.Филонюка - Минск: БГМУ. – 2024. – С. 2157-2159.
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.