

А.С. Александрова, Р.Д. Соколячко

**АНТИГИПОКСИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ СТРУКТУРНЫХ АНАЛОГОВ
ТИМОХИНОНА ПРИ РЕСПИРАТОРНОЙ АНОКСИИ-ГИПЕРКАПНИИ
У МЫШЕЙ**

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

ст. преп. О.С. Рашкевич

Кафедра фармакологии

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

A.S. Alexandrova, R.D. Sokolachko

**ANTIHYPOXIC ACTIVITY OF STRUCTURAL ANALOGUES OF
THYMOQUINONE IN RESPIRATORY ANOXIA-HYPERCAPNIA IN MICE**

Tutors: PhD, associate professor A.U. Vauchok, senior lecturer O.S. Rashkevich

Department of Pharmacology

Belarusian State Medical University, Minsk

Резюме. В настоящем исследовании оценивалась антигипоксическая активность структурных аналогов тимохинона – карвакрола, цимола и тимола – в условиях гиперкапнической гипоксии в герметичном объеме у мышей. Изучалось как самостоятельное действие соединений в различных дозах, так и их комбинации с эталонным антигипоксиком бемитилом (200 мг/кг). Исследованные аналоги тимохинона не обладают самостоятельной антигипоксической активностью в данной модели, а тимол и цимол могут снижать эффективность бемитила при совместном применении.

Ключевые слова: антигипоксиканты, гипоксия, бемитил, карвакрол, цимол, антагонизм.

Resume. The present study evaluated the antihypoxic activity of thymoquinone structural analogues – carvacrol, cymol, and thymol – in hypercapnic hypoxia in a hermetic volume in mice. The independent action of compounds in various doses, as well as their combinations with the reference antihypoxant bemetil (200 mg/kg), was studied. The studied analogues of thymoquinone do not have independent antihypoxic activity in this model, and thymol and cymol can reduce the effectiveness of bemetil when used together.

Keywords: antihypoxants, hypoxia, bemetil, carvacrol, cymol, antagonism.

Актуальность. Гипоксические состояния лежат в основе патогенеза широкого спектра заболеваний (сердечно-сосудистых, цереброваскулярных, респираторных, ишемических). Поиск и изучение новых эффективных антигипоксикантов, способных повышать устойчивость тканей к кислородной недостаточности, остается актуальной задачей фармакологии [1, 2]. Одним из перспективных классов природных соединений являются фенольные производные, к которым относятся тимохинон и его структурные аналоги – карвакрол, цимол и тимол. Эти монотерпеноиды широко представлены в эфирных маслах растений (душица, тимьян, тмин) и обладают широким спектром биологической активности, включая антиоксидантное, противовоспалительное и нейропротекторное действие [3, 4]. Антиоксидантный потенциал теоретически может опосредовать антигипоксические эффекты, однако экспериментальные данные о влиянии именно карвакрола, цимола и тимола на устойчивость к острой гипоксии с гиперкапнией ограничены и противоречивы. Бемитил (2-этилтиобензимидазола гидробромид) является известным эталонным антигипоксиком актопротекторного типа действия. Он повышает устойчивость

организма к гипоксии, физическим нагрузкам и другим экстремальным факторам, активируя процессы аэробного гликолиза и синтез макроэргов, а также обладая мембранопротекторными свойствами [5, 6].

Цель: определить антигипоксическую активность карвакрола, цимола и тимолола на модели гипоксии с гиперкапнией в герметичном объеме, установить зависимость эффекта от дозы и исследовать их влияние на антигипоксическую эффективность эталонного препарата бемитила.

Материалы и методы. Гипоксия с гиперкапнией моделировалась в герметичных стеклянных контейнерах объемом 270 см³ [7]. Мышам однократно вводили исследуемые вещества или их комбинации внутрибрюшинно. Через 40 минут после инъекции препаратов каждое животное помещалось в отдельный контейнер, который немедленно герметично закупоривался. По мере потребления кислорода его концентрация снижается, а количество углекислого газа возрастает. Развивается гипоксическая гипоксия с гиперкапнией, что в конечном итоге вызывало гибель животного. Продолжительность жизни мышей регистрировали секундомером. Характер фармакологических взаимодействий оценивали по методу Webb J.L. с использованием индексов фармакодинамического взаимодействия (FII) и Вебба (WI).

Результаты и их обсуждение. Среднее время выживания мышей контрольной группы (получавших только растворитель) в условиях гиперкапнической гипоксии в герметичном объеме 270 см³ составило 18.7 ± 1.5 минут. Этот показатель был принят за 100% для последующих расчетов относительной эффективности. Эффект эталонного антигипоксанта: бемитил в дозе 200 мг/кг достоверно ($p < 0.001$) увеличивал время жизни мышей до 42.4 ± 2.1 минут, 227% от контроля. Это подтверждает эффективность выбранной модели для оценки антигипоксической активности и адекватность дозы бемитила как эталонного препарата.

Карвакрол в дозах 10 мг/кг и 20 мг/кг не оказывал значимого влияния на выживаемость мышей по сравнению с контролем (продолжительность жизни = 18.3 ± 1.6 мин, 98% и 18.5 ± 1.8 мин, 99% соответственно, $p > 0.05$). При увеличении дозы до 40 мг/кг наблюдалась тенденция к увеличению времени жизни животных до 22.4 ± 2.0 мин (120%), однако различия с контролем также не достигали статистической значимости ($p > 0.05$). Таким образом, карвакрол не проявил достоверной антигипоксической активности в изученном диапазоне доз. В дозе 20 мг/кг цимол не влиял на выживаемость мышей (19.5 ± 1.7 мин, 104%). Тимол в дозе 20 мг/кг также не показал значимой антигипоксической активности (19.8 ± 1.9 мин, 106%).

Эффект комбинации 40 мг/кг карвакрола с 200 мг/кг бемитила (43.0 ± 2.3 мин, 230%) не отличался статистически ($p > 0.05$) от эффекта той же дозы бемитила в монотерапии (227%). Индекс Вебба (WI) составил 0.98, что указывает на отсутствие взаимодействия.

Антигипоксическое действие комбинации 40 мг/кг тимолола с 200 мг/кг бемитилом (201 ± 19 мин) показывало тенденцию к антагонизму (WI=1.13).

В комбинации 40 мг/кг цимола с 200 мг/кг бемитила наблюдалось достоверное ($p < 0.05$) снижение антигипоксического эффекта (177 ± 17 мин) по сравнению с группой, получавшей только бемитил. WI=1.28, антагонизм.

Выводы. Структурные аналоги тимохинона – карвакрол (в дозах 10, 20, 40 мг/кг), цимол (20 мг/кг) и тимол (20 мг/кг) – не проявляют достоверной антигипоксической активности на модели острой гиперкапнической гипоксии в герметичном объеме у мышей. Бемитил (200 мг/кг) является высокоэффективным антигипоксантом в данной модели, достоверно увеличивая время выживания животных на 127% по сравнению с контролем. Карвакрол (40 мг/кг) не влияет на антигипоксическую эффективность беметила (аддитивное взаимодействие, $WI=0.98$). Тимол (40 мг/кг) и цимол (40 мг/кг) при совместном введении с бемитилом проявляют по отношению к нему фармакологический антагонизм, достоверно снижая его антигипоксическую эффективность ($WI=1.13$ и $WI=1.28$ соответственно).

Литература

1. 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.
2. Lopachev A.V., Lopacheva O.M. et al. Neuroprotective effects of antioxidants in models of brain hypoxia. Bull Exp Biol Med. 2016; 162(1): 44-48.
3. Serebrovskaya T.V. Intermittent hypoxia research in the former soviet union and the commonwealth of independent States: history and review of the concept and selected applications. High Alt Med Biol. 2002; 3(2): 205-221.
4. Sharifi-Rad M., Varoni E.M. et al. Carvacrol and human health: A comprehensive review. Phytother Res. 2018; 32(9): 1675-1687.
5. Ostrovskaya R.U., Gudasheva T.A. et al. The mechanism of the anti-ischemic effect of bemethyl involves activation of the succinate dehydrogenase complex. Bull Exp Biol Med. 2001; 132(1): 713-716
6. Mirzoev T.Kh., Simonenko V.B. et al. Actoprotective effect of bemethyl on the functional state of rats under hypoxic hypoxia. Bull Exp Biol Med. 2013; 156(2): 189-192.
7. Лапа И.П. Экспериментальная оценка антигипоксической активности фармакологических веществ. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. М.: Медицина, 2005. С. 229-235.