

БИНАРНЫЕ СИНЕРГИЧНЫЕ АНТИГИПОКСИЧЕСКИЕ КОМБИНАЦИИ НА ОСНОВЕ ТИМОХИНОНА НА МОДЕЛИ ГИПЕРКАПНИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ У МЫШЕЙ

Рашкевич О. С., Волчек А. В.

Белорусский государственный медицинский университет
Минск, Республика Беларусь

Актуальность. Ишемические поражения головного мозга и болезни коронарных сосудов лидируют в списке причин заболеваемости во всем мире. Неотложные состояния, обусловленные этими патологиями, характеризуются высоким риском летальных исходов, а эффективность фармакотерапии оставляет желать лучшего. По этой причине изучение новых веществ, защищающих клетки от гипоксии, является важной и актуальной задачей современной фармакологии. Тимохинон, являющийся компонентом семян черного тмина (*Nigella sativa*), согласно научным данным, демонстрирует антиоксидантное, противовоспалительное, антиишемическое и иммуномодулирующее действие [1] и может рассматриваться как

перспективный индивидуальный антигипоксикс, а также компонент синергичных комбинаций.

Цель. Оценить антигипоксическое воздействие комбинаций: тимохинона с бемитилом, тимохинона с куркумином, тимохинона с мелатонином, а также установить эффективность каждого из отдельных лекарственных веществ (тимохинона, мелатонина, куркумина, бемитила) в скрининговом исследовании.

Материалы и методы исследования. Изучение антигипоксической активности соединения проводилось на инбредных мышах-самцах (масса 30-36 г) в условиях герметически закрытого пространства, моделирующего гиперкапническую гипоксию. Подопытные группы животных получали однократно внутривентриально тимохинон, куркумин, бемитил, мелатонин в широком диапазоне доз, а также их комбинаторные сочетания. Через 40 минут после введения веществ или плацебо, каждую мышь помещали в индивидуальный стеклянный контейнер объемом 270 см³. Длительность жизни животных фиксировали с помощью секундомера [2-3].

Результаты. У мышей, которым вводили плацебо, первичные признаки кислородного голодания фиксировали на 15-й минуте нахождения в замкнутом объеме, гибель животных наступала в среднем через 18,7±1,5 минут пребывания в герметичной камере (таблица 1) [3].

Таблица 1. – Влияние бемитила, тимохинона и их комбинаций в соотношении 5:1 на продолжительность жизни мышей в условиях острой гипоксии с гиперкапнией (M ± m)

Субстанции	Дозы и их соотношение, мг/кг	n	Продолжительность жизни, минут	Продолжительность жизни, в % к контролю
Плацебо	-	9	18,7±1,5	100±8,0
Бемитил	50	8	19,8±1,7	105,8±8,9
	100	8	27,3±3,3	146,4±17,6
	200	6	36,4±4,6*	195,0±24,5*
Тимохинон	5	8	25,5±2,1	136,6±11,3
	10	6	32,8±5,5*	175,9±29,3*
	30	6	35,5±4,4*	190,2±23,7*
Комбинация тимохинона и бемитила в соотношении 1:5	10 : 50	6	36,0±3,6*†	192,7±19,4*†
	20 : 100	6	41,2±5,7*†	220,5±30,5*†

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

Был изучен антигипоксический эффект бемитила в дозе 200 мг/кг, который значительно увеличил выживаемость подопытных животных, достигнув 36,4±4,6 минут. Тимохинон в дозе 30 мг/кг также продемонстрировал выраженную антигипоксическую активность, продлив выживаемость мышей до 35,5±4,4 минут. Комбинированное применение бемитила и тимохинона в сочетании 100:20 мг/кг выявило синергический эффект, что привело к увеличению средней продолжительности жизни лабораторных животных до 41,2±5,7 минут.

Использование только куркумина в дозе 10 мг/кг не оказало значительного влияния на продолжительность жизни лабораторных животных, которая составила $23,0 \pm 3,3$ минуты. При совместном применении тимохинона и куркумина в соотношениях 5:10 и 10:20 мг/кг, наблюдался синергизм, увеличивая среднюю продолжительность жизни до $32 \pm 2,2$ и $29 \pm 2,4$ минут соответственно (таблица 2) [3]. Куркумин увеличивает активность тимохинона, эффективность данной комбинации ограничена эффектом одного тимохинона.

Таблица 2. – Влияние куркумина, тимохинона и их комбинации 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	$33,3 \pm 1,3^{*\dagger}$	$175,4 \pm 6,9^{*\dagger}$

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

Мелатонин обладает заметным антигипоксическим действием, повышая выживаемость подопытных животных в среднем до $31,8 \pm 2,9$ минут (таблица 3).

Таблица 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	$43,3 \pm 4,3^{*\dagger\dagger}$	$224,7 \pm 22,5^{*\dagger\dagger}$
	20 : 20	6	$53,7 \pm 2,8^{*\dagger\dagger}$	$278,3 \pm 14,3^{*\dagger\dagger}$

Примечание: 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.

Наилучшие результаты были достигнуты при совместном использовании мелатонина и тимохинона. Сочетание этих веществ в дозах 10:10 и 20:20 мг/кг приводило к проявлению синергического эффекта, что выражалось в увеличении продолжительности жизни до $43,3 \pm 4,3$ и $53,7 \pm 2,8$ минут соответственно.

Выводы. Выявлены перспективные бинарные синергичные антигипоксические комбинации на основе тимохинона с мелатонином, бемитилом и куркумином, требующие дополнительного изучения. Во всех исследованных комбинациях наблюдается значительное усиление действия компонентов, а в комбинациях тимохинона с бемитилом и мелатонином отмечается и увеличение эффективности комбинации.

Литература

1. Gaurav, T. Therapeutic and Phytochemical Properties of Thymoquinone Derived from *Nigella sativa* / T. Gaurav, G. Monisha // *Curr Drug Res Rev.* – 2024 – Vol. 16, iss. 2. – P. e145-156. – doi: 10.2174/2589977515666230811092410.
2. Рашкевич, О. С. Антигипоксический эффект комбинации бемитила и тимохинона в условиях гиперкапнической гипоксии / О. С. Рашкевич, А. В. Волчек // *Вес. Нац. акад. наук Беларусі. Сер. мед. навук.* – 2024. – Т. 21, № 4. – С. 345–352.
3. Антигипоксические свойства биметила, тимохинона, куркумина и их комбинаций / А. А. Хомич, А. Д. Степанкова, А. В. Волчек, О. С. Рашкевич // *Актуальные проблемы современной медицины и фармации : сб. материалов науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых с междунар. участием / под ред. С. П. Рубниковича, В. А. Филонюка.* – Минск, 2024. – С. 2157-2159.

Министерство здравоохранения Республики Беларусь

Учреждение образования
«Гродненский государственный медицинский университет»

Кафедра фармакологии имени профессора М. В. Кораблёва

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ И КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Сборник материалов научно-практической конференции
с международным участием,
посвящённой 65-летию кафедры фармакологии
имени профессора М. В. Кораблёва

3 декабря 2025 года



Гродно
ГрГМУ
2025