

*А.В. Горнак, Т.К. Пырков\**

## **ВЛИЯНИЕ ТИМОХИНОНА НА ХОЛОД-ИНДУЦИРОВАННЫЙ ТЕРМОГЕНЕЗ 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.V. Gornak, T.K. Pyrkov\**

## **ANTI-HYPOXIC EFFECT OF BLACK CUMIN OIL ON A MODEL OF RES- PIRATORY HYPOXIA WITH HYPERCAPNIA IN MICE**

*Tutors: PhD in Medicine, associate professor A.U. Vauchok,*

*senior lecture O.S. Rashkevich*

*Department of Pharmacology*

*Belarusian State Medical University, Minsk*

**Резюме.** В исследовании было показано, что тимохинон (в дозе 10мг/кг, внутривентриально) обладает ангиопоксическими свойствами при различных критических состояниях (ишемия, инфаркт, гипоксия). Предполагается, что эффект связан с замедлением метаболизма, поэтому важно изучить его влияние на термогенез.

**Ключевые слова:** тимохинон, масло чёрного тмина, дозозависимый эффект, холод-индуцированный термогенез.

**Resume.** The study demonstrated that thymoquinone (at a dose of 10 mg/kg, intraperitoneally) has antihypoxic properties in various critical conditions (ischemia, infarction, hypoxia). This effect is believed to be related to a slowing of metabolism, so it is important to study its effect on thermogenesis.

**Keywords:** thymoquinone, black cumin seed oil, dose-dependent effect, cold-induced thermogenesis.

**Актуальность.** По данным предшествующих исследований тимохинон при внутривентриальном введении в дозе 10 мг/кг обладал ярко выраженными ангиопоксическими свойствами при респираторной гипоксии-гиперкапнии у мышей, остром ишемическом инсульте головного мозга и остром инфаркте миокарда у крыс [1]. Вероятно, это связано с замедлением метаболизма, вследствие чего актуальным является изучение влияния данного вещества на термогенез и выяснение возможных механизмов развития этого эффекта (влияет на систему цитохром, на митохондриальную цепь) [2-4]. Мыши и другие мелкие лабораторные животные тратят значительную энергию для согревания тела до физиологической нормы 36°C. При понижении температуры окружающей среды, энергозатраты на поддержку температуры ядра тела существенно возрастают [5]. Сравнивая температуру тела мышей в термонейтральных условиях (32°C) и при низкой температуре, можно оценить вклад холод-индуцированного метаболизма в суммарный термогенез при воздействии тимохинона.

**Цель:** изучить влияние тимохинона на холод-индуцированный термогенез у мышей.

**Задачи:**

1. Оценить влияние тимохинона на холод-индуцированный термогенез у

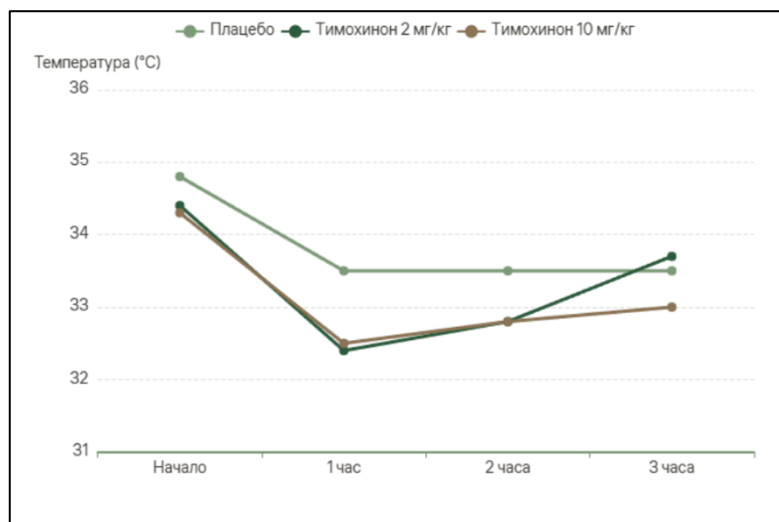
мышей в широком диапазоне доз.

2. Оценить влияние тимохинона на базальный метаболизм у мышей.

3. Определить вероятный механизм действия тимохинона.

**Материалы и методы.** Влияние субстанции тимохинона и масла чёрного тмина на термогенез изучали на инбредных мышках-самцах массой около 37 г, животных рандомизировали в группы по 6 мышей. В ходе эксперимента 3 группы мышей находились в условиях комнатной температуры, 21 °С («холодные» группы), а другие 3 – в термонеutralных условиях, при температуре 32 °С («тёплые» группы). Группа контроля получала внутрибрюшинно растворитель. Опытные группы получали тимохинон в дозах 2 мг/кг и 10 мг/кг однократно внутрибрюшинно в объёме 0,1 мл / 10 г массы тела. Температуру мышей определяли в перианальной области электронным бесконтактным термометром Microlife, рассчитывали медиану, квартили.

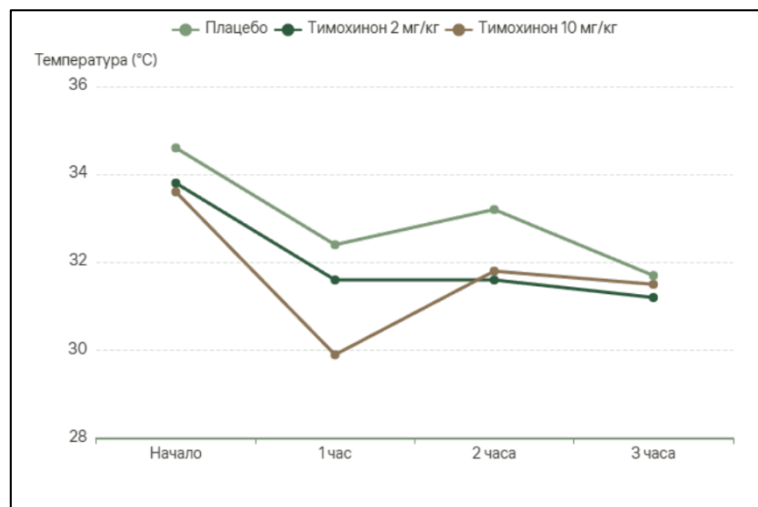
**Результаты и их обсуждение.** Температура мышей в «тёплой» группе плацебо в начале эксперимента составила  $34,8 \pm 0,3$  °С, спустя 1 ч снизилась до  $33,5 \pm 0,4$  °С, и в течение последующих 2-х часов оставалась в указанных пределах. В «тёплой» группе, которая получила тимохинон в дозе 2 мг/кг, начальная температура составила  $34,4 \pm 0,3$  °С, за первый час понизилась до  $32,4 \pm 1,2$  °С, за второй – до  $32,8 \pm 0,1$  °С, в течение третьего часа температура оставалась в пределах  $33,7 \pm 0,4$  °С. В «тёплой» группе, которой вводили тимохинон в дозе 10 мг/кг, начальная температура составила  $34,3 \pm 0,5$  °С, за первый час снизилась до  $32,5 \pm 0,6$  °С, затем за второй час в среднем составила  $32,8 \pm 0,5$  °С и к концу третьего часа была  $33,0 \pm 0,7$  °С (рис 1).



**Рис. 1** – Температура тела мышей в термонеutralных условиях (32°C) после введения тимохинона за 3-часовой период наблюдений. Медиана, квартили

Температура мышей в «холодной» группе «плацебо» в начале эксперимента составила  $34,6 \pm 0,2$  °С, спустя 1 ч снизилась до  $32,4 \pm 0$  °С, за второй час повысилась до  $33,2 \pm 0,6$  °С, в конце третьего – снизилась до  $31,7 \pm 0,7$  °С. В «холодной» группе, получавшей тимохинон в дозе 2 мг/кг, температура в начале эксперимента составила  $33,8 \pm 0,4$  °С, за первый час снизилась до  $31,6 \pm 0,7$  °С, за второй – осталась такой же, а на конец третьего часа составила  $31,2 \pm 0,8$  °С. В «холодной» группе, которой назначали 10 мг/кг тимохинона, температура была  $33,6 \pm 0,3$  °С, за первый час

снизилась до  $29,9 \pm 0,3$  °C, к концу второго часа поднялась до  $31,8 \pm 0,3$  °C, а к концу третьего – выросла до  $31,5 \pm 0,4$  °C (рис 2).



**Рис. 2** – Влияние тимохинона на температуру тела мышей, выдерживаемых в обычных условиях (21°C) за 3-часовой период наблюдений. Медиана, квантили

Внутрибрюшинное введение тимохинона вызывает дозозависимое и обратимое снижение холодового термогенеза у мышей, которое наиболее выраженное при дозе 10 мг/кг. При этом в термонеutralных условиях вещество практически не влияет на базальную температуру тела, что свидетельствует о его селективном действии именно на индуцированную холодом теплопродукцию.

Выраженное падение температуры зафиксировано в группе, которая получила максимальную дозу тимохинона, что подтверждает его способность подавлять компенсаторные механизмы терморегуляции.

Из результатов видно выраженное антигипоксическое свойство тимохинона, которое позволяет предположить, что его защитный эффект при гипоксии и ишемии частично обусловлен угнетением избыточного метаболизма и снижением потребности организма в кислороде.

Следовательно, тимохинон можно рассматривать как фармакологическое средство для управляемого снижения метаболической активности в условиях стресса.

#### **Выводы:**

1. Внутрибрюшинное введение тимохинона значительно и обратимо снижает холод-индуцированную продукцию тепла у мышей. Эффект тимохинона проявляет четкую дозозависимость – наиболее выражен при дозе 10 мг/кг, в то время как доза 2 мг/кг вызывает умеренное снижение температуры.

2. Тимохинон не влияет на базальный метаболизм в термонеutralных условиях (32°C), что указывает на избирательность действия в отношении активированного термогенеза.

3. Механизм действия тимохинона, вероятно, связан с влиянием на митохондриальную цепь переноса электронов и цитохромную систему, что приводит к замедлению метаболизма и снижению теплопродукции.

### 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. Thymoquinone and its pharmacological perspective: A review / S. Tabassum, N. Rosli, S. Jauhari, A. Ichwan, P. Mishra. // Pharmacological Research - Modern Chinese Medicine. – 2021.
3. Thymoquinone and its therapeutic potentials. / S. Darakhshan, A. B. Pour, A. H. Colagar, S. Sisakhtnezhad. // Pharmacological Research. – 2015.
4. Modelling changes in glutathione homeostasis as a function of quinone redox metabolism / R. A. Kelly, J. Leedale, D. Calleja, et al. // Sci Rep. 2019.
5. Reitman ML. Of mice and men - environmental temperature, body temperature, and treatment of obesity. FEBS Lett. 2018 Jun; 592(12):2098-2107. doi: 10.1002/1873-3468.13070. Epub 2018 May 10. PMID: 29697140.