

Повышение эффективности конвенциональных антигипоксантов тимохиноном

Рашкевич О.С., ст.преп.; Волчек А.В., доцент. Кафедра фармакологии БГМУ



Введение.

- ✓ Гипоксия и активация ПОЛ — ключевые процессы при многих острых и деструктивных патологиях.
- ✓ Для их коррекции необходимы эффективные цитопротекторы и средства восстановления метаболизма.
- ✓ Эффективность существующих антигипоксантов при экзо- и эндогенной гипоксии требует уточнения.
- ✓ Эталонным представителем этого класса препаратов является бемитил с актопротекторным действием.
- ✓ Актуальная задача фармакологии — повышение эффективности лекарств в том числе путём создания синергичных комбинаций.
- ✓ Перспективным подходом является совместное применение известных антигипоксантов (бемитила, мелатонина) с тимохиноном (компонентом *Nigella sativa*), обладающим собственным антиоксидантным и антиишемическим действием.

Цель. Установить характер фармакодинамического взаимодействия тимохинона с бемитилом и мелатонином, определить антигипоксическую активность и эффективность тимохинона и его комбинаций с бемитилом и мелатонином на модели гипоксии-гиперкапнии у мышей.

Материалы и методы.

- Объект исследования: 65 мышей-самцов линии C57Bl/6 массой 32–38 г, рандомизированных в группы по 6–8 особей.
- Модель: гиперкапническая гипоксия в герметичном объеме (стеклянные контейнеры по 270 см³).
- Схема введения: однократно (внутрибрюшинно либо внутривенно) за 40 минут до теста.
- Контроль: эквивалентный объем растворителя.
- Оценка: регистрация времени жизни животных с помощью секундомера.

Методология анализа: оценка фармакодинамического взаимодействия по методу T. Chou с помощью алгоритма в MS Excel.

- Регрессионный анализ: определение эффективных доз (ED16–ED84).
- Расчет комбинаторного индекса (CI), классификация характера взаимодействия по Chou–Talalay (от синергизма до антагонизма)
- Расчёт индекса снижения дозы (DRI) компонентов комбинации по формуле $DRI = (D_x)_j / (D)_j$.
- Значение DRI показывает, во сколько раз можно снизить дозу каждого компонента в синергичной комбинации для достижения эффекта, сопоставимого с индивидуальным действием компонента.

Результаты и обсуждение.

Фармакодинамическое взаимодействие тимохинона с бемитилом при внутрибрюшинном введении

- ✓ Тимохинон при внутрибрюшинном введении оказывает дозозависимое защитное действие, повышая устойчивость животных к гипоксии (рисунок 1).
- ✓ В дозе 10 мг/кг препарат увеличивает продолжительность жизни мышей на 75,9 % (относительно контроля), а в дозе 30 мг/кг — на 90,2 %. Среднеэффективная доза (ED50) тимохинона составляет 14,1 мг/кг, бемитила — 148 мг/кг.
- ✓ При сочетании бемитила и тимохинона (5:1) активность соединений существенно возрастает: ED50 бемитила снижается до 39,0 мг/кг, а тимохинона — составляет 7,8 мг/кг (рисунок 2).
- ✓ Введение комбинации (100 мг/кг бемитила + 20 мг/кг тимохинона) приводит к увеличению продолжительности жизни мышей до $41,2 \pm 5,7$ мин (+120,5 % к контролю).
- ✓ Анализ по Т. Chou показывает аддитивный тип взаимодействия, характерный для соединений с различными молекулярными мишенями.
- ✓ Комбинация (5:1) демонстрирует фармакологический синергизм, что позволяет снижать дозы компонентов при их сочетанном применении в 1,8–4,0 раза.

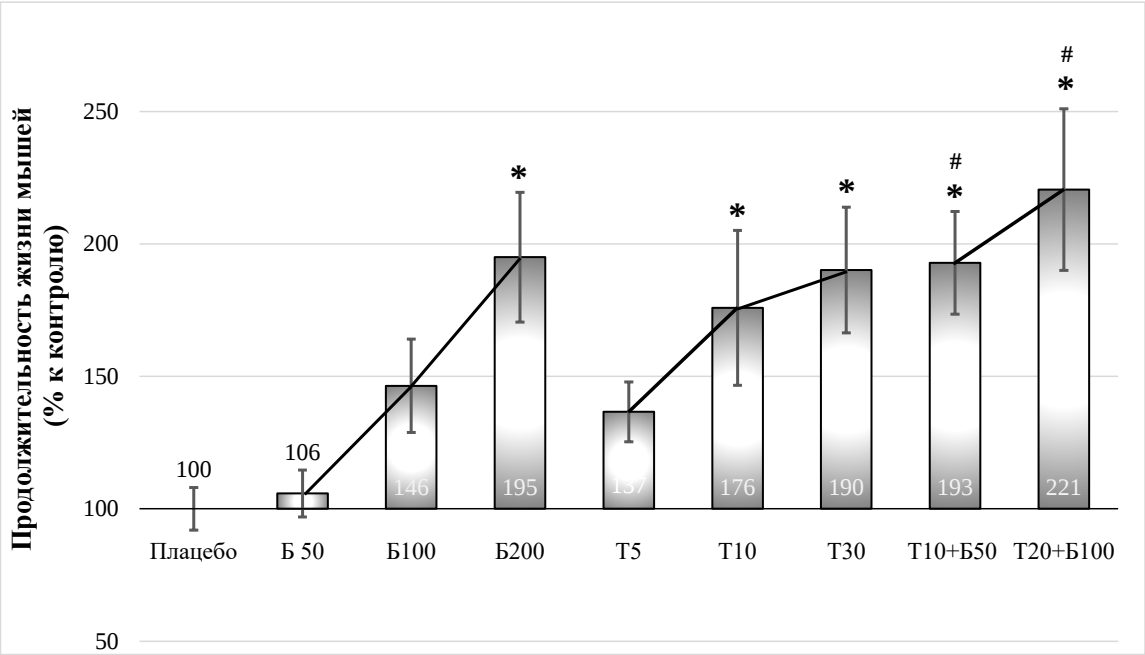


Рисунок 1 – Влияние бемитила (Б), тимохинона (Т) и их комбинаций в соотношении 5 : 1 на продолжительность жизни мышей в условиях острой гипоксии с гиперкапнией, $M \pm m$. Рядом с указанным веществом приведена его доза, мг/кг; различия достоверны ($p < 0,05$ по критерию Дункана) в сравнении с плацебо (*), по отношению индивидуальному эффекту той же дозы бемитила (#)

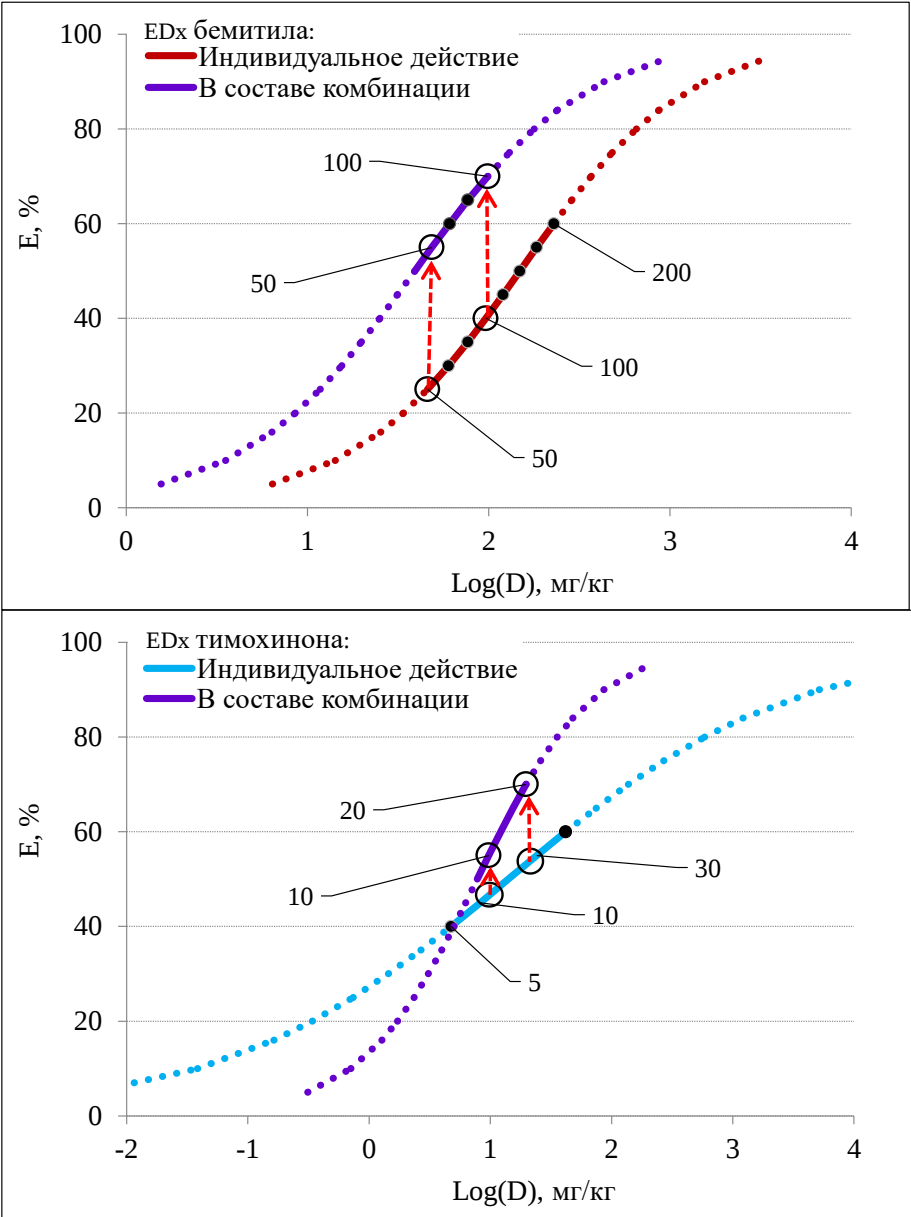


Рисунок 2 – Кривые доза – антигипоксический эффект при индивидуальном действии бемитила и тимохинона, и в их комбинаторном сочетании в соотношении 5 : 1 на модели острой гипоксии-гиперкапнии у мышей.

Сплошные сегменты кривых построены с использованием полученных в эксперименте данных, пунктирные – рассчитаны методом регрессионного анализа.

Восходящими стрелками соединены показатели эффекта на фармакодинамических кривых в координатах доза–эффект, достигнутые при изолированном применении определенных доз бемитила, и тех же доз в составе комбинаций

Фармакодинамическое взаимодействие тимохинона с бемитилом при внутрижелудочном введении

- ✓ Интрагастральное введение комбинации (250 мг/кг бемитила + 50 мг/кг тимохинона) увеличивает продолжительность жизни мышей до $30,33 \pm 3,00$ мин (+59,6 % к контролю, $p = 0,033$) (рисунок 3).
- ✓ Комбинация в более высокой дозе (500 + 100 мг/кг) продлевает жизнь животных до $42,17 \pm 5,70$ мин (+120,2 % к контролю, $p = 0,000017$).
- ✓ При данном пути введения ED50 бемитила составляет 371,39 мг/кг, тимохинона — 74,27 мг/кг (рисунок 4).
- ✓ Расчетный комбинаторный индекс CI50 равен $0,36 \pm 0,0001$, что согласно шкале Chou–Talalay свидетельствует о выраженном синергизме компонентов.

Рисунок 4 – Кривые доза – антигипоксический эффект при индивидуальном действии бемитила и тимохинона, и в их комбинаторном сочетании в соотношении 5 : 1 на модели острой гипоксии-гиперкапнии у мышей.

Сплошные сегменты кривых построены с использованием полученных в эксперименте данных, пунктирные – рассчитаны методом регрессионного анализа.

Восходящими стрелками соединены показатели эффекта на фармакодинамических кривых в координатах доза–эффект, достигнутые при изолированном применении определенных доз бемитила, и тех же доз в составе комбинаций

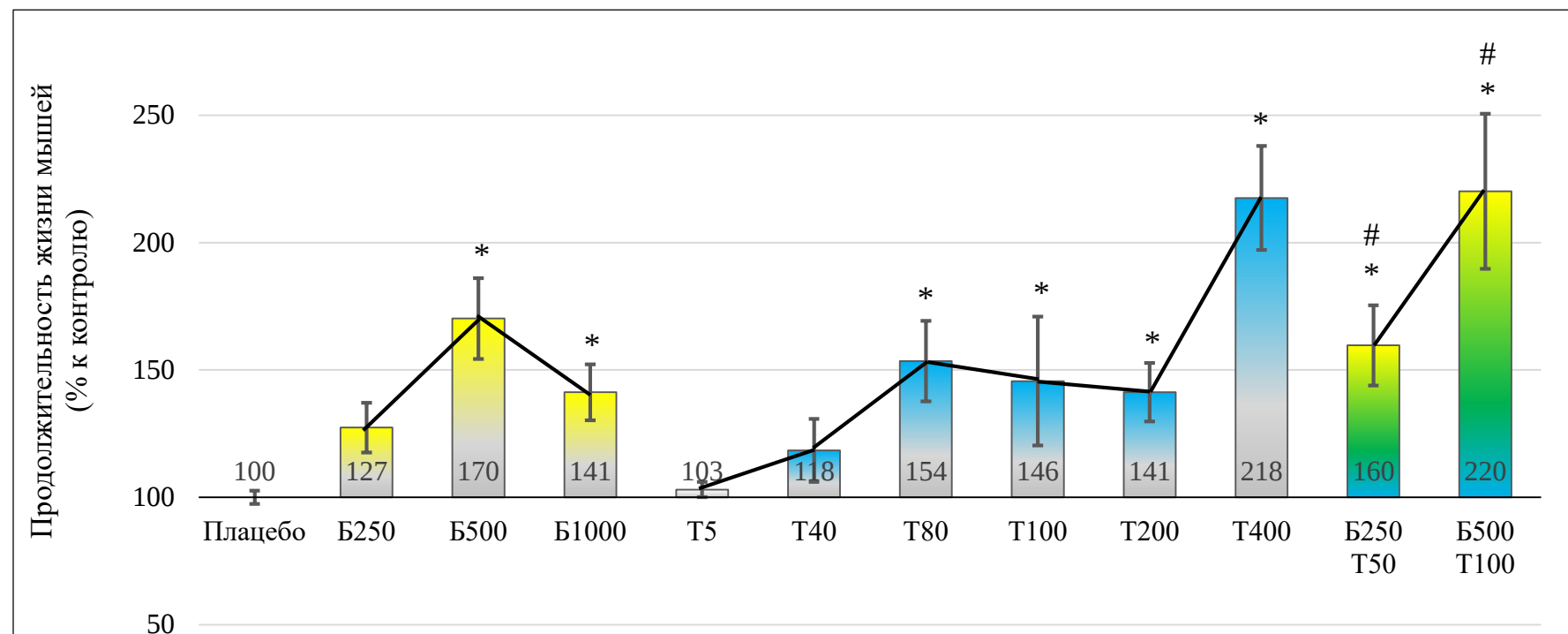
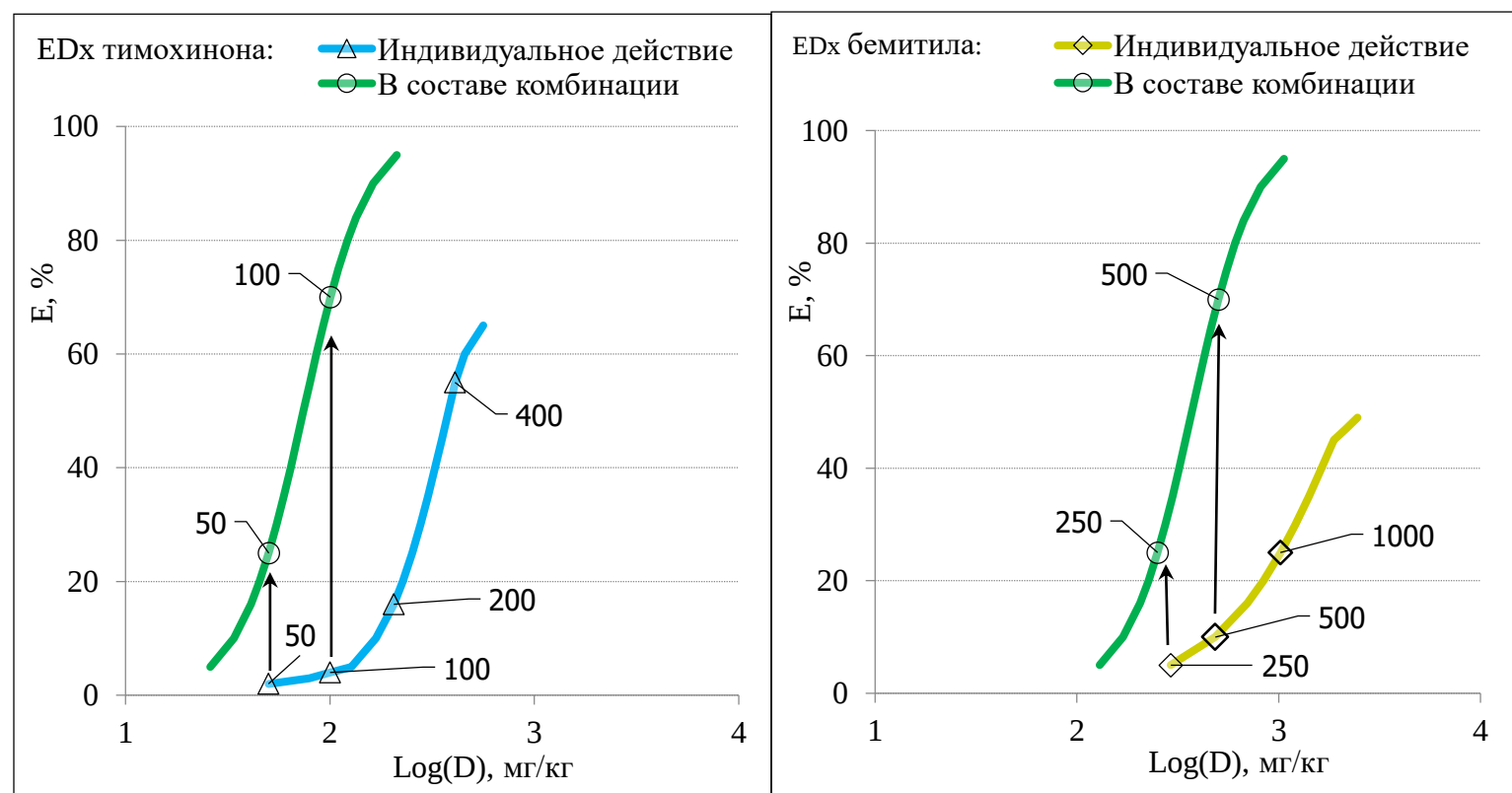


Рисунок 3 – Влияние бемитила (Б), тимохинона (Т) и их комбинаций в соотношении 5 : 1 на продолжительность жизни мышей в условиях острой гипоксии с гиперкапнией, $M \pm m$. Рядом с указанным веществом приведена его доза, мг/кг; различия достоверны ($p < 0,05$ по критерию Дункана) в сравнении с плацебо (*), по отношению индивидуальному эффекту той же дозы бемитила (#)



Фармакодинамическое взаимодействие тимохинона с мелатонином при внутрибрюшинном введении

- ✓ Тимохинон и мелатонин при однократном отдельном применении продлевают жизнь мышей при гипоксии (рисунок 5).
- ✓ Расчетная ED50 мелатонина – 99 мг/кг, ED50 тимохинона – 49 мг/кг.
- ✓ Тимохинон в сочетании с мелатонином в соотношении 1:1 демонстрируют синергичное повышение активности и эффективности, активность мелатонина увеличивается в 14,8 раз, тимохинона – в 7,4 раз (рисунок 6).
- ✓ При совместном назначении 10 мг/кг тимохинона и 10 мг/кг мелатонина антигипоксический эффект значительно превосходит результат действия отдельных компонентов в максимальных испытанных дозах.

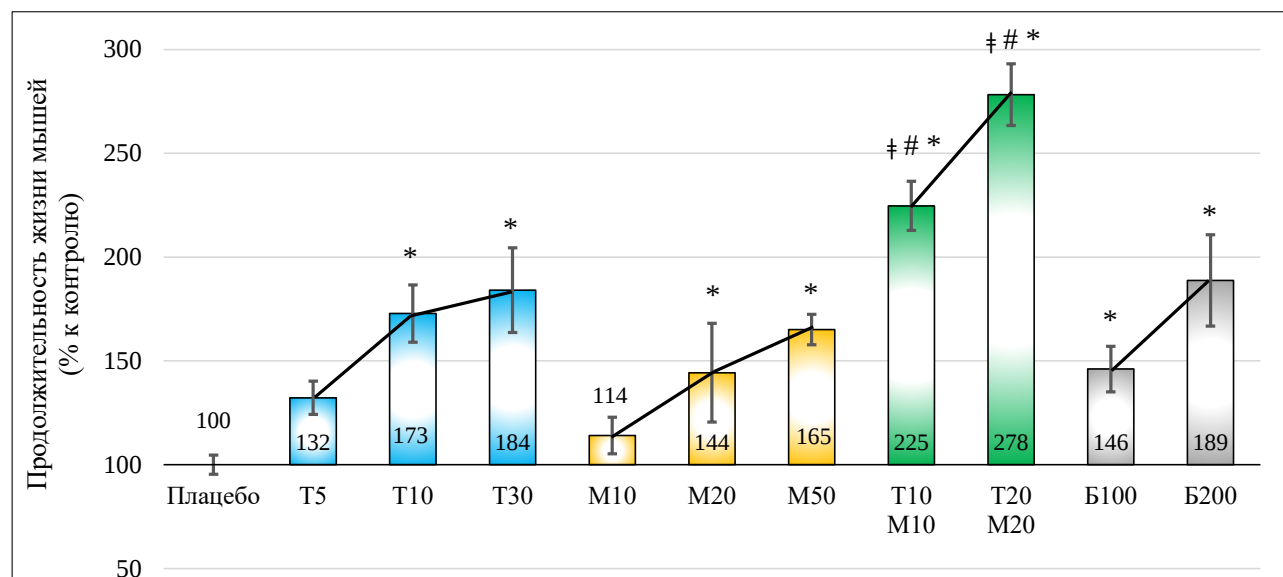


Рисунок 5 – Влияние тимохинона (Т), мелатонина (М) и их комбинаций на продолжительность жизни мышей в условиях острой гипоксии с гиперкапнией (М ± т), Б – препарат сравнения бемитил, приведены дозы, мг/кг;

* – $p < 0,05$ в сравнении с плацебо по критерию Дункана;

– $p < 0,05$ по отношению индивидуальному эффекту той же дозы тимохинона, критерий Дункана;

‡ – $p < 0,05$ по отношению индивидуальному эффекту той же дозы мелатонина, критерий Дункана

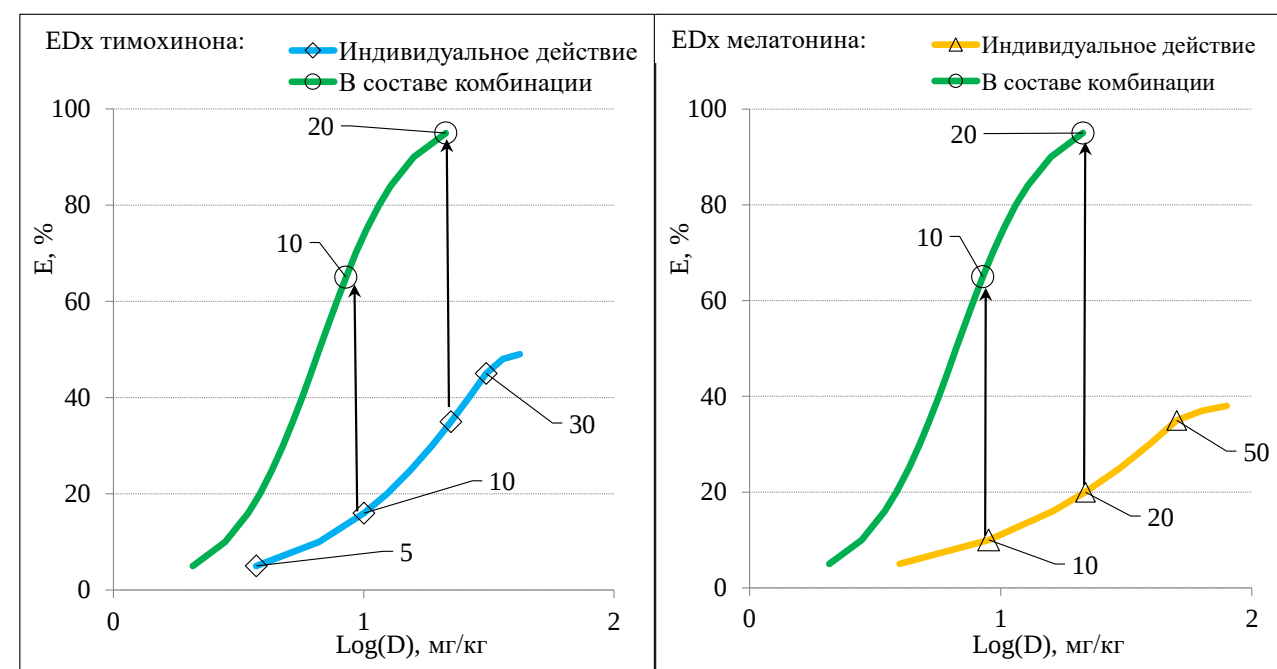


Рисунок 6 – Кривые доза-антигипоксический эффект при индивидуальном действии тимохинона и мелатонина и в составе комбинаторного сочетания в соотношении 1:1 на модели острой гипоксии-гиперкапнии у мышей

Примечания. На рассчитанных методом регрессионного анализа функциях отмечены полученные в эксперименте данные. Восходящими стрелками соединены показатели эффекта на фармакодинамических кривых в координатах доза-эффект, достигнутые при изолированном применении определенных доз тимохинона либо мелатонина, и тех же доз в составе комбинаций.

Выводы.

1. При однократном профилактическом введении бемитил, мелатонин и тимохинон оказывают дозозависимое антигипоксическое действие. Переход с внутрибрюшинного на интрагастральный способ применения сопровождается 10-кратным увеличением ED_{50} бемитила (с 210 до 2150 мг/кг), что подтверждает значимые фармакокинетические различия между путями введения.
2. Комбинации тимохинон + мелатонин (1:1) и бемитил + тимохинон (5:1) проявляют синергический эффект ($CI_{50} < 1$) при обоих путях введения, снижая ED_{50} компонентов в 2,5–5,8 раза.
3. Сохранение синергии при интрагастральном введении обосновывает перспективность дальнейшей разработки комбинированных лекарственных форм бемитила с тимохиноном для энтерального применения.

Установлено неизвестное ранее явление фармакодинамического синергизма антигипоксического действия тимохинона с бемитилом, тимохинона с мелатонином, заключающееся в повышении активности и эффективности компонентов в составе синергических комбинаций.

Найденные синергические комбинации патентопригодны и представляют интерес для дальнейшей разработки на их основе новых антигипоксических и противоишемических лекарственных средств, не имеющих аналогов в мире по составу и эффективности.

Патент ВУ 24695. 20.09.2025 / Волчек А. В., Рашкевич О.С.

Работа выполнена в рамках НИР «Антигипоксические свойства производных хинона», №ГР 20230075, 17.01.2023, без финансирования.