

Литература

1. Бондаренко, В. М. Молекулярные аспекты повреждающего действия бактериальных липополисахаридов / В. М. Бондаренко, Е. В. Рябиченко, Л. Г. Веткова // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2004. – № 3. – С. 98-105.
2. Поплавская, Е. А. Сравнительная характеристика структуры семенников крыс в ранние сроки после воздействия бактериальных липополисахаридов *E. coli* и *S. marcescens* / Е. А. Поплавская, Д. Ю. Поплавский, Е. Н. Хильманович // Новости медико-биологических наук. – 2019. Т. 19. – № 1. – С. 46-50.
3. Стресс-индуцированные изменения антиоксидантного статуса сперматозоидов и морфологии семенников крыс / К. А. Кидун [и др.] // Проблемы здоровья и экологии. – 2014. – № 2. – С. 125–129.

ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ И АНТИГИПОКСИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ПРОИЗВОДНЫХ ХИНОНА

Рашкевич О.С., Волчек А.В.

Белорусский государственный медицинский университет

Актуальность. Гипоксию называют одной из центральных проблем патологии. Кислородное голодание тканей и активация процессов перекисного окисления липидов – типичные процессы, характерные для многих заболеваний, особенно имеющих острое начало, острое течение и сопровождающихся нарастанием деструктивных изменений в органах. В целях коррекции данных нарушений очевидна потребность в цитопротекторах и средствах, восстанавливающих метаболизм. Подобным действием обладают так называемые антигипоксанта, применяемые в некоторых странах мира, однако, эффективность и универсальность имеющихся препаратов требует уточнения. Антигипоксические средства должны быть эффективны при экзогенной (высотная болезнь) и эндогенной гипоксии и могут быть полезны при ишемической патологии сердца и мозга, в терапии респираторной гипоксии при тяжелом течении COVID-19 инфекции и других состояниях. Одно из перспективных направлений поиска потенциальных антигипоксантов – производные хинона, которые известны антиоксидантными свойствами, влиянием на редокс-системы и процессы генерации энергии в клетке.

Цель. Определить антигипоксическую активность производных хинона – гидрохинона, 1,4 пара-бензохинона и тимохинона на модели гиперкапнической гипоксии в герметическом объеме у мышей. Для выявления возможных механизмов антигипоксического действия отобранных

предварительным скринингом субстанций, для тимохинона и 1,4-бензохинона была изучена противовоспалительная активность и эффективность на модели острого каррагенинового воспаления у мышей.

Материалы и методы исследования. Фармакологическое действие субстанций изучали на 160 самцах мышей линии C57Bl/6 массой 28-38 г. Испытуемые соединения вводили внутривентрально однократно за 40 мин до эксперимента в объеме 0,1 мл / 10 г массы тела, контрольным животным вводили эквивалентный объем растворителя. Производные бензохинона назначали в дозе 5 мг/кг, составляющей по разным данным от 1/20 до 1/10 LD₅₀. Гидрохинон, 1,4 пара-бензохинон и тимохинон предоставлены кафедрой радиационной химии и химико-фармацевтических технологий химического факультета БГУ. В исследовании также использованы субстанции беметил (ИФОХ НАН РБ), мельдония (Grindex, Латвия), диклофенак (Берлин-Хеми АГ, Германия); ирритант лямбда-каррагенин приобретен в Sigma Aldrich.

Антигипоксические свойства производных хинона изучали на модели гиперкапнической гипоксии в герметическом объеме [1]. Опытные группы по 8 мышей в каждой получали производные хинона и препарат сравнения беметил в дозе 100 мг/кг. В ходе эксперимента для оценки антигипоксического действия животных по одному помещали в стеклянные контейнеры объемом 270 см³, герметичность контролировали путем погружения в сосуд с водой. Время жизни мышей регистрировали секундомером.

Противовоспалительные свойства соединений определяли на модели острого отека, который вызывали введением 1% водного раствора λ (лямбда) каррагенина в объеме 0,03 мл, под плантарный апоневроз задней левой лапы [2]. Величину отека регистрировали в динамике ежечасно на протяжении 5 часов и спустя 24 часа по изменению толщины стопы, определяемой при помощи микрометрического устройства с точностью до 0,01 мм в условиях постоянного давления на область отека. Группы включали по 6 мышей, в качестве эталонного препарата использовали диклофенак в дозе 10 мг/кг.

Полученные данные обрабатывали с использованием параметрического и непараметрического анализа по критериям U Уилкоксона-Манна-Уитни, Ньюмена-Келса и Дункана. Различия между группами признавали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты. На модели гиперкапнической гипоксии в герметическом объеме 270 см³ продолжительность жизни мышей, получавших плацебо составила 19,9±1,2 минут. Препарат сравнения беметил при однократном внутривентральном введении в дозе 100 мг/кг повышал устойчивость животных к гипоксии, типичные поведенческие проявления

кислородного голодания у мышей появлялись значительно позже, а средняя продолжительность жизни была на 54% больше в сравнении с группой контроля ($30,5 \pm 3,6$ минут, $p=0,003$). Тимохинон в дозе 5 мг/кг увеличивал продолжительность жизни животных на 28% ($25,5 \pm 2,1$ минут, $p=0,048$). Гидрохинон дозе 5 мг/кг не влиял на показатель времени жизни животных ($p = 0,970$ в сравнении с плацебо и $p=0,000037$ по отношению к 1,4-бензохинону). Установлено, что 1,4-бензохинон при однократном введении в дозе 5 мг/кг обладал существенным антигипоксическим эффектом на данной модели, увеличивая время жизни животных в среднем на 83% ($p=0,00017$), превосходя по этому показателю беметил в дозе 100 мг/кг. В другом эксперименте и аналогичных условиях проведения после 30-ти минутной экспозиции при гиперкапнической гипоксии в герметичном объеме животных, получавших 1,4-бензохинон в дозе 5 мг/кг ($n=8$), освобождали и определяли их общий неврологический статус. Показано, что защитное антигипоксическое действие 1,4-бензохинона на всем протяжении эксперимента не сопровождалось обнаруживаемыми неврологическими нарушениями. К моменту извлечения животных из гипоксических условий не зафиксировано поведенческих проявлений кислородного голодания, а дальнейшее наблюдение в течение 14 суток не выявило каких-либо отклонений либо гибели животных.

С целью определения противовоспалительной активности и эффективности соединений, а также выявления возможной закономерности доза-противовоспалительный эффект, были проведены дополнительные исследования в расширенном диапазоне доз. Показано, что в дозах 1 и 2 мг/кг 1,4-бензохинон, испытанный на каррагениновой модели воспаления, не оказывал существенного влияния на величину экссудативного отека лапы у мышей, а в дозе 5 мг/кг препарат обладал значительным противовоспалительным действием, приближаясь к эффекту диклофенака в дозе 10 мг/кг. По выраженности действия на каждую фазу воспалительного отека в отдельности, продолжительности действия и по интегральному индексу ингибирования 1,4-бензохинон в дозе 5 мг/кг полностью соответствовал препарату сравнения. Регрессионный анализ показал стойкую зависимость доза-противовоспалительный эффект, данная закономерность сохранялась на протяжении всего периода наблюдений. При высоком уровне качества аппроксимации данных (точность более 95%), рассчитанная среднеэффективная доза 1,4-бензохинона (ED_{50}) на данной модели – 4,47 мг/кг; ED_{16} и ED_{84} составили соответственно 2,7 мг/кг и 7,5 мг/кг. Постоянный на протяжении всего эксперимента наклон кривой логарифм дозы-эффект свидетельствовал об едином механизме противовоспалительного действия препарата на все фазы каррагенинового отека. Тимохинон в дозах 5, 10 и 20 мг/кг

в различные фазы острой воспалительной реакции угнетал отечную реакцию на флогген на 18-24%, а его расчетная ED₅₀ по противовоспалительному эффекту составила 56,9 мг/кг. Действие препарата заметно ослабилось на 3-й час после введения. Регрессионный анализ показал дозозависимый характер изменения величины воспалительного отека у мышей, получавших тимохинон. Гидрохинон в дозе 5 мг/кг и аналогичных условиях не оказывал влияния на каррагениновое воспаление ($p=0,81$ в сравнении с плацебо и $p=0,042$ в отношении диклофенака).

Выводы. Установлено, что 1,4-бензохинон и тимохинон в дозах 5 мг/кг обладают значительными антигипоксическим и противовоспалительным эффектами и могут представлять интерес для дальнейших исследований в качестве индивидуальных антигипоксических и противовоспалительных средств, а также возможных компонентов в составе синергичных комбинаций. В наших исследованиях антигипоксический и противовоспалительный эффект обнаруживала именно окисленная форма хинона, различия в сравнении с действием эквимольного количества гидрохинона достоверны.

Литература

1. Novikov, V. E. Potentiation of the hypoxic preconditioning effect by antihypoxants / V. E. Novikov, O. S. Levchenkova, E. I. Klimkina, K. N. Kulagin // Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy. – 2019. – № 17. – P. 37-44.
2. Myers MJ. Molecular mechanism of action responsible for carrageenan-induced inflammatory response / M. J. Myers, C. M. Deaver, A. J. Lewandowski // Mol Immunol. – 2019. – № 109. – P. 38-42.

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ТОКСИЧНОСТИ 24-ЭПИБРАССИНОЛИДА И ЕГО КОМБИНАЦИИ С ЦИСПЛАТИНОМ У ЛАБОРАТОРНЫХ МЫШЕЙ-ОПУХОЛЕНОСИТЕЛЕЙ АСЦИТНОЙ КАРЦИНОМЫ ЭРЛИХА

Соболева О.Е., Савин А.О.,
Винникова О.В., Панибрат О.В.

Институт биоорганической химии НАН Беларуси

Актуальность. Разработка и изучение новых противоопухолевых препаратов и их практическое применение имеют сравнительно короткую историю. Тем не менее, с развитием нанотехнологий, молекулярной медицины и генной инженерии в арсенале онкологов появилось множество