

ISSN 1814-6023 (Print)

ISSN 2524-2350 (Online)

УДК 615.256.51:547.567.5

<https://doi.org/10.29235/1814-6023-2024-21-4-345-352>

Поступила в редакцию 05.07.2023

Received 05.07.2023

**О. С. Рашкевич, А. В. Волчек**

*Белорусский государственный медицинский университет,  
Минск, Республика Беларусь*

## **АНТИГИПОКСИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ КОМБИНАЦИИ БЕМИТИЛА И ТИМОХИНОНА В УСЛОВИЯХ ГИПЕРКАПНИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ**

**Аннотация.** В работе на модели гиперкапнической гипоксии в герметичном объеме изучено антигипоксическое действие комбинации беметила и тимохинона при их однократном внутривентральном введении мышам. Тимохинон оказывал дозозависимое защитное действие, повышая устойчивость животных к гипоксии, в дозе 10 мг/кг увеличивал продолжительность жизни мышей на 75,9 % по сравнению с контрольной группой, а в дозе 30 мг/кг – на 90,2 %. Рассчитанная методом регрессионного анализа среднеэффективная доза тимохинона на данной модели составила 14,1 мг/кг, среднеэффективная доза беметила – 148 мг/кг. При сочетании беметила и тимохинона в соотношении 5 : 1 активность соединений существенно возрастала, ED50 беметила снижалась до 39,0 мг/кг, а аналогичный показатель тимохинона составил 7,8 мг/кг. Введение комбинации 100 мг/кг беметила и 20 мг/кг тимохинона мышам приводило к увеличению продолжительности их жизни в стандартных условиях гипоксии до  $41,2 \pm 5,7$  мин, что на 120,5 % больше аналогичного показателя у животных, получавших плацебо. Анализ фармакодинамики комбинации препаратов по Т. Чоу показал аддитивный тип взаимодействия, характерный для соединений с различными молекулярными мишенями. Установлено, что комбинация беметила и тимохинона в соотношении 5 : 1 демонстрирует фармакологический синергизм, что позволяет снижать дозы компонентов при их сочетанном применении в 1,8–4,0 раза.

**Ключевые слова:** беметил, тимохинон, гипоксия, гиперкапния, мыши, антигипоксанты, синергичные комбинации

**Для цитирования:** Рашкевич, О. С. Антигипоксический эффект комбинации беметила и тимохинона в условиях гиперкапнической гипоксии / О. С. Рашкевич, А. В. Волчек // Вест. Нац. акад. наук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2024. – Т. 21, № 4. – С. 345–352. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2024-21-4-345-352>

**Olga S. Rashkevich, Aliaksandr U. Vauchok**

*Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus*

## **ANTIHYPOXIC EFFECT OF A COMBINATION OF BEMETHYL AND THYMOQUINONE UNDER HYPERCAPNIC HYPOXIA**

**Abstract.** The antihypoxic effect of a combination of bemethyl and thymoquinone after single intraperitoneal injection was studied in a model of hypercapnic hypoxia in a hermetic volume in mice. Thymoquinone had a dose-dependent protective effect by increasing the resistance of animals to hypoxia. At a dose of 10 mg/kg, it increased the life expectancy by 75.9 % compared with the control group, and at a dose of 30 mg/kg – by 90.2 %. The average effective dose of thymoquinone calculated by the regression analysis in this model was 14.1 mg/kg and the average effective dose of bemethyl was 148 mg/kg. As part of a combination of bemethyl and thymoquinone in the ratio of 5 : 1, the activity of the compounds increases significantly, ED50 of bemethyl decreases to 39.0 mg/kg, the same indicator for thymoquinone becomes 7.8 mg/kg. Administration of a combination of 100 mg/kg of bemethyl and 20 mg/kg of thymoquinone to mice leads to increasing their lifespan under the standard hypoxic conditions up to  $41.2 \pm 5.7$  minutes, which is 120.5 % more than in animals receiving placebo. The analysis of pharmacodynamics of a combination of drugs according to T. Chou showed an additive type of interaction typical for compounds with different mechanisms of primary action. It was established that a combination of bemethyl and thymoquinone in the weight ratio of 5 : 1 demonstrate synergism, which makes it possible to reduce 1.8–4.0 times the doses of components in their combined use.

**Keywords:** bemethyl, thymoquinone, hypoxia, hypercapnia, mice, antihypoxants, synergistic combinations

**For citation:** Rashkevich O. S., Vauchok A. U. Antihypoxic effect of a combination of bemethyl and thymoquinone under hypercapnic hypoxia. *Vesti Natsyynal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya medytsynskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2024, vol. 21, no. 4, pp. 345–352 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2024-21-4-345-352>

**Введение.** Гипоксию называют одной из центральных проблем патологии. Кислородное голодание тканей и активация перекисного окисления липидов – типичные процессы, характерные для многих заболеваний, особенно имеющих острое начало, острое течение и сопровожда-

ющихся нарастанием деструктивных изменений в органах. В целях коррекции данных нарушений очевидна потребность в цитопротекторах и средствах, восстанавливающих метаболизм. Подобным действием обладают так называемые антигипоксантами [1], 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 применяться при ишемической патологии мозга и сердца, в терапии респираторной гипоксии при тяжелом течении инфекции, вызванной SARS-CoV-2, и других состояниях. Эталонным представителем класса антигипоксантами называют бемитил (2-этилтиобензимидазола гидробромид), основным фармакологическим свойством которого является повышение устойчивости организма к гипоксии, сохранение и восстановление работоспособности при выполнении физических нагрузок (антигипоксическое и актопротекторное действие).

Актуальной задачей современной фармакологии является поиск способов повышения фармакологической активности и эффективности имеющихся лекарственных средств, что может быть достигнуто, в частности, путем использования синергичных комбинаций. В нашем исследовании с применением стандартизированных апробированных методов математического моделирования [2–5] изучено фармакодинамическое взаимодействие известного антигипоксантами и актопротектора бемитила с тимохиноном. Тимохинон – один из компонентов семян черного тмина (*Nigella sativa*), который, по литературным данным, обладает антиоксидантным, противовоспалительным, антиишемическим, иммуномодулирующим действием [6–9].

Цель работы – установить характер фармакодинамического взаимодействия бемитила и тимохинона и определить антигипоксическую активность и эффективность тимохинона и его комбинации с бемитилом на модели гипоксии-гиперкапнии у мышей.

**Материалы и методы исследования.** Исследование проведено в экспериментальной лаборатории кафедры фармакологии БГМУ в соответствии с нормами биомедицинской этики и правилами гуманного обращения с животными. Антигипоксическое действие субстанций и их комбинации исследовали в опытах на 65 мышах-самцах линии C57Bl/6 массой 32–38 г на модели гиперкапнической гипоксии в герметичном объеме [10].

Подопытные и контрольные группы животных, по 6–8 мышей в каждой, формировали методом рандомизации по массе тела в качестве ведущего признака. За 40 мин до эксперимента животным внутривентриально однократно вводили бемитил в дозах 50, 100 и 200 мг/кг и тимохинон в дозах 5, 10 и 30 мг/кг в виде суспензий на Твин-80 в объеме 0,1 мл на 10 г массы тела. Комбинаторные сочетания бемитил/тимохинон исследованы в соотношении 5 : 1 при уровнях пороговых и субпороговых (субэффективных) антигипоксических доз компонентов – 50 мг/кг бемитила + 10 мг/кг тимохинона, 100 мг/кг бемитила + 20 мг/кг тимохинона. Контрольные животные получали эквивалентный объем растворителя. Для оценки антигипоксического действия данных препаратов животных по одному помещали в стеклянные контейнеры объемом 270 см<sup>3</sup>, герметичность которых контролировали путем погружения в сосуд с водой. Время жизни животных регистрировали секундомером.

Тимохинон (2-изопропил-5-метил-1,4-бензохинон) был предоставлен кафедрой радиационной медицины и химико-фармацевтических технологий химического факультета Белорусского государственного университета; субстанция бемитила (2-этилтиобензимидазола гидробромид) – производства Института физико-органической химии НАН Беларуси.

Полученные данные обрабатывали с использованием параметрического анализа по критерию Дункана для множественных парных сравнений и непараметрического *U*-критерия Уилкоксона–Манна–Уитни. Различия между группами признавали достоверными при  $p < 0,05$ .

Анализ фармакодинамического взаимодействия бемитила и тимохинона выполнен по методике Т. Чоу [2] посредством специально разработанного интерактивного алгоритма с использованием вычислительных возможностей компьютерной программы Microsoft Excel [3–5]. Методом регрессионного анализа определяли эффективные дозы (ED16–ED84) индивидуальных субстанций и их комбинаторного сочетания. Уравнение регрессии считали качественным

при ошибке аппроксимации данных менее 15 %. Результат взаимодействия оценивали по значению комбинаторного индекса (CI):

$$CI = \sum_{j=1}^n \frac{(D)_j}{(D_x)_j},$$

где  $(D)_j$  – доза (концентрация) агента, оказывающая эффект определенной силы при комбинированном применении;  $(D_x)_j$  – доза (концентрация) агента, оказывающая аналогичный эффект при индивидуальном применении.

Значения CI трактовали в соответствии со шкалой Chou–Talalay [2–5]: <0,10 – очень сильный синергизм; 0,10–0,30 – сильный синергизм; 0,30–0,70 – синергизм; 0,70–0,85 – умеренный синергизм; 0,85–0,90 – слабый синергизм; 0,90–1,10 – аддитивный эффект; 1,10–1,20 – слабый антагонизм; 1,20–1,45 – умеренный антагонизм; 1,45–3,30 – антагонизм; 3,30–10,0 – сильный антагонизм; >10 – очень сильный антагонизм.

Индекс снижения дозы (DRI) компонентов комбинации рассчитывали 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 представляли графически в виде рассчитанной путем регрессионного анализа зависимости доза–эффект индивидуальных субстанций и их комбинации; распределений CI–эффект и DRI–эффект.

**Результаты и их обсуждение.** При помещении мышей в герметически закрытые емкости по мере потребления кислорода концентрация его в сосуде и организме снижается, а количество углекислого газа, наоборот, возрастает – развивается гипоксическая гипоксия с гиперкапнией. Первые признаки гипоксии у животных, получавших плацебо, появлялись, как правило, на 15-й минуте нахождения в герметичной емкости. Вначале отмечали нарушение типичного поведения, отдельные признаки возбуждения, увеличение частоты дыхательных движений. В дальнейшем последовательно отмечали нарушения равновесия и координации, утрату способности удерживать позу, а затем регистрировали отдельные агональные вдохи, остановку дыхания и гибель. Средняя продолжительность жизни мышей контрольной группы в условиях гиперкапнической гипоксии в герметичном сосуде объемом 270 см<sup>3</sup> составляла  $18,7 \pm 1,5$  мин (таблица, рис. 1). Учитывая, что данная экспериментальная методика стабильно воспроизводилась, а результаты характеризовались относительно невысокой индивидуальной вариабельностью (коэффициент вариабельности  $SD < 15\%$ ), использованную модель можно считать репрезентативной для оценки антигипоксической активности и эффективности лекарственных средств. Максимальное зарегистрированное в нашем исследовании значение продолжительности жизни составило 64 мин у мыши, получившей 100 мг/кг бемитила и 20 мг/кг тимохинона (343 % по отношению к контролю). Эта величина применена в расчетах в качестве предельного показателя эффекта при анализе фармакодинамического взаимодействия компонентов комбинации.

Препарат сравнения бемитил при однократном внутрибрюшинном введении оказывал дозозависимое антигипоксическое действие. Типичные поведенческие проявления кислородного голодания у мышей, получавших бемитил в дозе 200 мг/кг, появлялись значительно позже, а средняя продолжительность жизни была на 95 % больше, чем в группе контроля ( $36,4 \pm 4,6$  мин,  $p = 0,001$  по критерию Дункана). После назначения лекарственного средства в дозе 100 мг/кг обнаружена тенденция к повышению устойчивости животных к гипоксии, а продолжительность жизни составила  $27,3 \pm 3,3$  мин ( $p = 0,068$ ), что на 46,4 % больше, чем в группе контроля. Бемитил в дозе 50 мг/кг однократно не оказывал эффекта, а средняя продолжительность жизни животных была такой же, как и у получавших плацебо ( $p = 0,982$ ). Расчетная ED<sub>50</sub> бемитила по антигипоксическому эффекту – 148 мг/кг. Линии регрессии показателей доза–эффект бемитила в лог-нормальных координатах представлены на рис. 2.

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

**Effect of bemethyl, thymoquinone, and their combinations in the ratio of 5 : 1 on the lifespan of mice under acute hypoxia with hypercapnia (M ± m)**

Субстанция	Дозы и их соотношение, мг/кг	Кол-во животных	Продолжительность жизни	
			мин	% 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 беметила и тимохинона в соотношении 5 : 1	50 : 10	6	36,0 ± 3,6*†	192,7 ± 19,4*†
	100 : 20	6	41,2 ± 5,7*†	220,5 ± 30,5*†

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

Тимохинон, испытанный на модели гиперкапнической гипоксии у мышей в диапазоне доз от 5 до 30 мг/кг, оказывал дозозависимое антигипоксическое действие, которое при дозах 10 и 30 мг/кг приближалось к эффекту беметила в дозе 200 мг/кг. После однократного внутривентрального введения тимохинона в дозе 5 мг/кг выявлена тенденция к увеличению резистентности животных к гиперкапнической гипоксии, а продолжительность жизни составила  $25,5 \pm 2,1$  мин ( $p = 0,276$ ), что на 36,6 % больше, чем в группе контроля. Тимохинон в дозе 10 мг/кг продлевал жизнь мышей в условиях гипоксии на 75,9 % ( $32,8 \pm 5,5$  мин,  $p = 0,008$ ), а в дозе 30 мг/кг – на 90,2 % ( $35,5 \pm 4,4$  мин,  $p = 0,002$ ) в тех же условиях. Регрессионный анализ показал дозозависимый характер изменения продолжительности жизни животных, получавших тимохинон (рис. 3), расчетная ED<sub>50</sub> тимохинона по антигипоксическому эффекту составила 14,1 мг/кг.

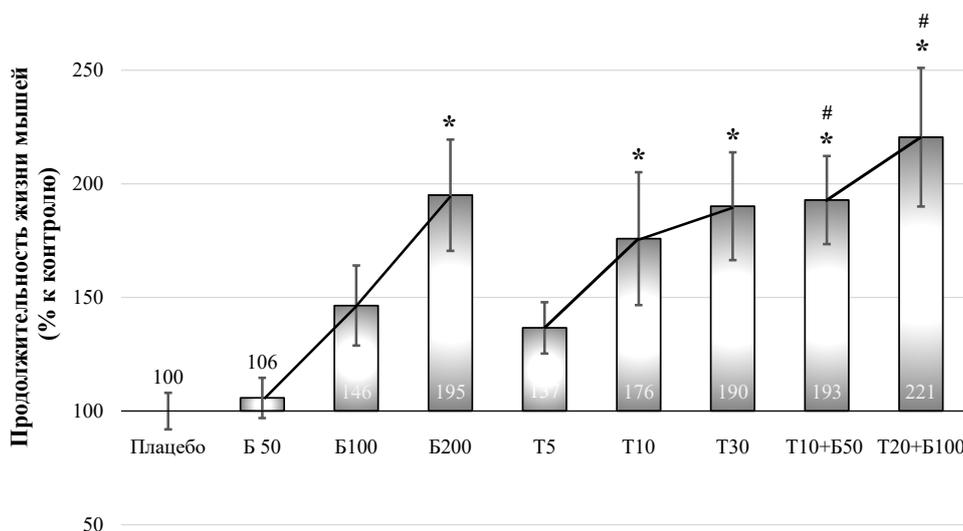


Рис. 1. Влияние беметила (Б), тимохинона (Т) и их комбинаций в соотношении 5 : 1 на продолжительность жизни мышей в условиях острой гипоксии с гиперкапнией (по данным табл. 1), M ± m. Рядом с указанным веществом приведена его доза, мг/кг; различия достоверны ( $p < 0,05$  по критерию Дункана) в сравнении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

Fig. 1. Effect of bemethyl (B), thymoquinone (T), and their combinations in the ratio of 5 : 1 on the lifespan of mice under acute hypoxia with hypercapnia (according to Table 1); M ± m. Next to the specified substance, its dose is given in mg/kg; differences are significant ( $p < 0,05$ , Duncan's new multiple range test) in comparison with placebo (\*), bemethyl at the same dose (#)

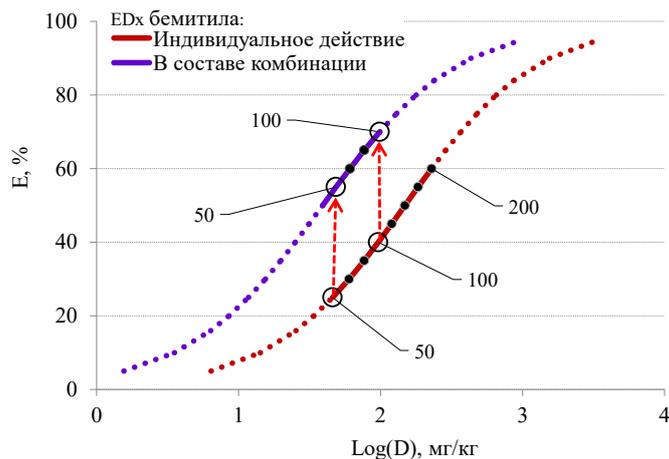


Рис. 2. Кривые доза – антигипоксический эффект при индивидуальном действии беметила и при его сочетании с тимохиноном в соотношении 5 : 1 на модели острой гипоксии-гиперкапнии у мышей. Сплошные сегменты кривых построены с использованием полученных в эксперименте данных, пунктирные – рассчитаны методом регрессионного анализа. Восходящими стрелками соединены показатели эффекта на фармакодинамических кривых в координатах доза–эффект, достигнутые при изолированном применении определенных доз беметила, и тех же доз в составе комбинаций

Fig. 2. Regression curves of the dose-antihypoxic effect in the individual action of bemethyl and as part of a combination with thymoquinone in the ratio of 5 : 1 in a model of hypercapnic hypoxia in a hermetic volume in mice. The solid segments of the curves are constructed using the experimental data, the dotted segments are calculated by the regression analysis method. The ascending arrows connect the effect indicators on the pharmacodynamic curves in dose-effect coordinates, achieved with an isolated use of certain doses of bemethyl, and the same doses in combinations

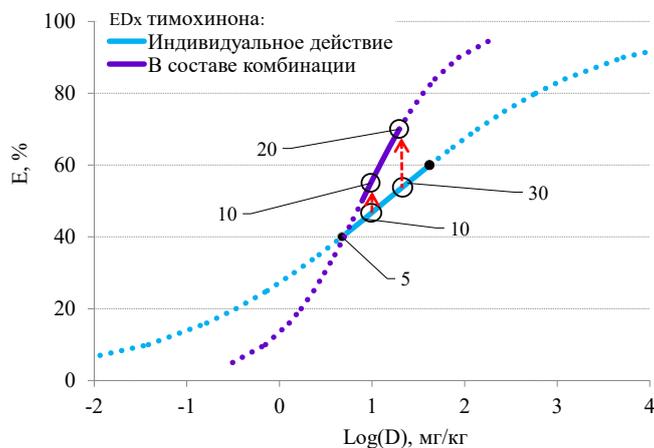


Рис. 3. Кривые доза – антигипоксический эффект при индивидуальном действии тимохинона и при его сочетании с беметилом в соотношении 1 : 5 на модели острой гипоксии-гиперкапнии у мышей. Сплошные сегменты кривых построены с использованием полученных в эксперименте данных, пунктирные – рассчитаны методом регрессионного анализа. Восходящими стрелками соединены показатели эффекта на фармакодинамических кривых в координатах доза–эффект, достигнутые при изолированном применении определенных доз тимохинона, и тех же доз в составе комбинаций

Fig. 3. Regression curves of the dose-antihypoxic effect in the individual action of thymoquinone and as part of a combination with bemethyl in the ratio of 1 : 5 in a model of hypercapnic hypoxia in a hermetic volume in mice. The solid segments of the curves are constructed using the experimentally obtained data, the dotted segments are calculated by the regression analysis method. The ascending arrows connect the effect indicators on the pharmacodynamic curves in dose-effect coordinates, achieved with an isolated use of certain doses of thymoquinone, and the same doses in combinations

При совместном применении беметила и тимохинона в составе комбинации в массовом соотношении 5 : 1 в дозах 50 и 10 мг/кг соответственно продолжительность жизни мышей составила  $36,0 \pm 3,6$  мин, что было на 92,7 % больше, чем в группе животных, получавших плацебо ( $p = 0,0017$ ), и отличалась от индивидуального эффекта беметила в дозе 50 мг/кг ( $p = 0,0017$ ). Комбинаторное сочетание 100 мг/кг беметила и 20 мг/кг тимохинона в аналогичных условиях

увеличивало время жизни животных до  $41,2 \pm 5,7$  мин (на 120,5 % больше, чем в контроле,  $p = 0,00008$ ), что было существенно дольше, чем при применении аналогичной дозы бемитила ( $p = 0,018$ ). Рассчитанное значение ED50 бемитила в составе комбинации – 39,0 мг/кг, ED50 тимохинона в комбинации – 7,8 мг/кг.

Математический анализ результатов совместного действия бемитила и тимохинона по T. Chou [2] показал, что благодаря аддитивному характеру взаимодействия компонентов комбинации доза бемитила при их комбинаторном сочетании в 3,5–4,1 раз ниже дозы, вызывающей аналогичное индивидуальное действие. В диапазоне ED16–ED84 параметр DRI для бемитила составил 4,0–3,6, а его ED50 в комбинации была в 3,8 раза меньше, чем при отдельном применении. Расчетное значение ED50 тимохинона в составе комбинации было в 1,8 раза меньше, чем при индивидуальном применении. Среднеэффективные дозы комбинации бемитила и тимохинона в соотношении 5 : 1 проявляли умеренный синергизм ( $CI_{50} = 0,82 \pm 0,04$ ), а по мере увеличения дозы синергизм компонентов нарастал ( $CI_{60} = 0,56 \pm 0,005$ ,  $CI_{70} = 0,41 \pm 0,001$ ,  $CI_{80} = 0,33 \pm 0,0004$ ,  $CI_{90} = 0,30 \pm 0,0002$ ).

Таким образом, результаты изучения антигипоксических свойств комбинации бемитила и тимохинона в соотношении 5 : 1 показали аддитивный характер взаимодействия компонентов. Следует отметить, что примененные в эксперименте методы не позволяют оценивать неврологический, вегетативный и метаболический статус животных в динамике адаптации к гипоксии. С другой стороны, многие противоишемические средства с доказанной клинической эффективностью (мельдоний, эмоксипин, мемантин) при однократном применении не обнаруживают антигипоксического действия на использованной нами модели гиперкапнической гипоксии в герметичном объеме [8]. Принимая во внимание перечисленные особенности гипоксии с гиперкапнией в замкнутом объеме, представляется интересным дальнейшее изучение обнаруженного в настоящем исследовании умеренного фармакологического синергизма бемитила и тимохинона в условиях другой экспериментальной модели гипоксической или ишемической патологии.

Фармакодинамический синергизм бемитила и тимохинона по антигипоксическому эффекту, обнаруженный в настоящем исследовании, важен для понимания возможных механизмов действия этих компонентов. Антигипоксическое действие бемитила, как полагают, обусловлено увеличением экспрессии короткоживущих возобновляемых ферментов глюконеогенеза и окислительного фосфорилирования [11]. В результате активации бемитилом глюкозо-лактатного и глюкозо-аланинового циклов утилизируются азотистые продукты распада и лактат, происходит ресинтез глюкозы, повышается образование АТФ [12]. Все эти изменения способствуют выработке энергии в анаэробных условиях и повышению устойчивости клеток к гипоксии.

В качестве вероятного механизма антигипоксического действия тимохинона при ишемии-реперфузии почек называют ингибирование клеточного фактора, индуцируемого гипоксией альфа (HIF-1 $\alpha$ ), и последующее снижение NF- $\kappa$ B, факторов хемотаксиса моноцитов (CCL-2) и клеточной адгезии VCAM-1 [13]. Как полагают, в результате подавляются воспалительные и свободнорадикальные процессы при реперфузии ишемизированного органа. В других исследованиях тимохинон инициировал убиквитин-зависимую деградацию HIF-1 $\alpha$  протеасомами в клетках опухоли почек [14] и поджелудочной железы [15]. Вместе с тем существует мнение, что HIF-1 $\alpha$  является одним из основных генов, координирующих в условиях гипоксии переход к анаэробному метаболизму для производства клеточной энергии [16]. HIF-1 $\alpha$  индуцирует различные гликолитические ферменты и переносчики глюкозы, такие как альдолаза-A и пируваткиназа-M, которые помогают клеткам эффективно вырабатывать энергию при гипоксии. Помимо увеличения экспрессии этих ферментов, HIF-1 снижает потребление кислорода митохондриями за счет активации пируватдегидрогеназной киназы-I и остановки цикла трикарбоновых кислот. Кроме перечисленного выше, тимохинон, по литературным данным, ингибирует окислительный стресс *in vitro* и *in vivo* на различных экспериментальных моделях воспаления, цитотоксичности, атеросклероза, метаболического синдрома, подавляет NF- $\kappa$ B и p53-зависимые процессы, а также повышает экспрессию супероксиддисмутазы-1, каталазы, глутатионпероксидазы-2 [6, 7].

Установленные в настоящем исследовании однонаправленное индивидуальное действие бемитила и тимохинона, выражающееся в повышении устойчивости экспериментальных животных

к гиперкапнической гипоксии, и синергизм при их совместном применении свидетельствуют о том, что исследованные антигипоксиканты имеют различные фармакодинамические мишени действия и взаимонезависимые пути трансдукции сигнала. Следует отметить, что не представляется возможным заранее предсказать результат фармакодинамического взаимодействия соединений на основе их известных или предполагаемых механизмов действия. В связи с этим перспективные комбинации необходимо изучать экспериментально с применением адекватной методологии.

**Заклучение.** На модели гиперкапнической гипоксии в герметичном объеме показано, что тимохинон при однократном внутривенном его введении мышам обладает выраженным антигипоксическим действием, его расчетная ED<sub>50</sub> составляет 14,1 мг/кг. Бемитил в комбинации с тимохиноном в соотношении 5 : 1 в тех же условиях демонстрирует фармакодинамический синергизм, а эффект комбинации превышает индивидуальное действие аналогичных доз компонентов. Изучение свойств тимохинона и его комбинации с бемитилом представляет интерес для дальнейших исследований.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Список использованных источников

1. Лызиков, А. Н. Лекарственные средства нового фармакологического класса – антигипоксиканты (актопротекторы): (фармакологические эффекты, результаты и перспективы применения в общемедицинской практике, военной медицине и медицине экстремальных состояний): учеб.-метод. пособие / А. Н. Лызиков, А. Э. Питкевич; под ред. Э. С. Питкевича. – Гомель: Гомел. гос. мед. ун-т, 2007. – 132 с.
2. Chou, T.-Ch. Theoretical basis, experimental design, and computerized simulation of synergism and antagonism in drug combination studies / T.-Ch. Chou // *Pharm. Rev.* – 2006. – Vol. 58, N 3. – P. 621–681. <https://doi.org/10.1124/pr.58.3.10>
3. Волчек, А. В. Противовоспалительные свойства комбинации мелоксикама и N-ацетил-L-пролина / А. В. Волчек, Б. В. Дубовик // *Вест. Нац. акад. наук Беларусі. Сер. мед. навук.* – 2021. – Т. 18, № 2. – С. 220–227.
4. Волчек, А. В. Анальгезирующие свойства комбинации атипичного НПВС N-ацетил L-пролина и мелоксикама на модели термической боли / А. В. Волчек, Б. В. Дубовик // *Рецепт (Recipe).* – 2014. – № 6. – С. 43–50.
5. Волчек, А. В. Анальгезирующие свойства комбинации атипичного НПВС N-ацетил L-пролина и мелоксикама на модели висцеральной боли / А. В. Волчек, Б. В. Дубовик // *Рецепт (Recipe).* – 2015. – № 1 (99). – С. 86–93.
6. Thymoquinone and its pharmacological perspective: A review / S. Tabassum [et al.] // *Pharm. Res. – Modern Chinese Medicine.* – 2021. – Vol. 1. – Art. 100020. <https://doi.org/10.1016/j.prmcm.2021.100020>
7. Thymoquinone and its therapeutic potentials / S. Darakhshan [et al.] // *Pharm. Res.* – 2015. – Vol. 95–96. – P. 138–158. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2015.03.011>
8. Рашкевич, О. С. Антигипоксическое действие производных бензохинона в условиях гиперкапнической гипоксии / О. С. Рашкевич, А. В. Волчек // *БГМУ в авангарде медицинской науки и практики: рецензир. ежегод. сб. науч. тр.: в 2 т. / М-во здравоохран. Респ. Беларусь, Белорус. гос. мед. ун-т; редкол.: С. П. Рубникович, В. А. Филонюк.* – Минск, 2022. – Вып. 12. – Т. 2: Фундаментальная наука – медицине. Фармация. – С. 184–188.
9. Рашкевич, О. С. Влияние 1,4-бензохинона и тимохинона на каррагениновое воспаление у мышей / О. С. Рашкевич, А. В. Волчек // *БГМУ в авангарде медицинской науки и практики: рецензир. ежегод. сб. науч. тр.: в 2 т. / М-во здравоохран. Респ. Беларусь, Бел. гос. мед. ун-т; редкол.: С. П. Рубникович, В. А. Филонюк.* – Минск, 2022. – Вып. 12. – Т. 2: Фундаментальная наука – медицине. Фармация. – С. 189–194.
10. Потенцирование антигипоксикантами эффекта гипоксического preconditionирования / В. Е. Новиков [и др.] // *Обзоры по клин. фармакологии и лекарств. терапии.* – 2019. – Т. 17, № 1. – С. 37–44.
11. Зарубина, И. В. Влияние бемитила на глутатионовую систему в печени крыс при острой гипоксии / И. В. Зарубина, О. П. Миронова // *Эксперим. и клин. фармакол.* – 2002. – Т. 65, № 3. – С. 28–30.
12. Oliynyk, S. The pharmacology of actoprotectors: practical application for improvement of mental and physical performance / S. Oliynyk, S.-K. Oh // *Biomol. Ther. (Seoul).* – 2012. – Vol. 20, N 5. – P. 446–456. <https://doi.org/10.4062/biomolther.2012.20.5.446>
13. Thymoquinone ameliorates acute kidney injury induced by renal ischemia-reperfusion / H. Ashour [et al.] // *Int. J. Morphol.* – 2021. – Vol. 39, N 2. – P. 469–476. <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-9502202100020046>
14. Thymoquinone selectively kills hypoxic renal cancer cells by suppressing HIF-1 $\alpha$ -mediated glycolysis / Y. M. Lee [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2019. – Vol. 5, N 20. – Art. 1092. <https://doi.org/10.3390/ijms20051092>
15. Thymoquinone promotes pancreatic cancer cell death and reduction of tumor size through combined inhibition of histone deacetylation and induction of histone acetylation / D. Relles [et al.] // *Adv. Prev. Med.* – 2016. – Vol. 2016. – Art. 1407840. <https://doi.org/10.1155/2016/1407840>
16. Ziello, J. E. Hypoxia-Inducible Factor (HIF)-1 regulatory pathway and its potential for therapeutic intervention in malignancy and ischemia / J. E. Ziello, I. S. Jovin, Y. Huang // *Yale J. Biol. Med.* – 2007. – Vol. 80, N 2. – P. 51–60.

## References

1. Lyzikov A. N., Pitkevich E. S. *Medicines of a new pharmacological class – antihypoxants (actoprotectors): (pharmacological effects, results and prospects for use in general medical practice, military medicine and medicine of extreme conditions)*. Gomel, Gomel State Medical University, 2007. 132 p. (in Russian).
2. Chou T.-Ch. Theoretical basis, experimental design, and computerized simulation of synergism and antagonism in drug combination studies. *Pharmacological Reviews*, 2006, vol. 58, no. 3, pp. 621–681. <https://doi.org/10.1124/pr.58.3.10>
3. Volchek A. V., Dubovik B. V. Anti-inflammatory properties of the combination of N-acetyl-L-proline and meloxicam. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya medytsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2021, vol. 18, no. 2, pp. 220–227 (in Russian).
4. Volchek A. V., Dubovik B. V. Analgesic properties of the combination of an atypical NSAID N-acetyl-L-proline and meloxicam on the model of thermal pain. *Recipe*, 2014, no. 6, pp. 43–50 (in Russian).
5. Volchek A. V., Dubovik B. V. Analgesic properties of the combination of an atypical NSAID N-acetyl-L-proline and meloxicam on the model of visceral pain. *Recipe*, 2015, no. 1, vol. 99, pp. 86–93 (in Russian).
6. Tabassum S., Rosli N., Ichwan S. J. A., Mishra P. Thymoquinone and its pharmacological perspective: A review. *Pharmacological Research – Modern Chinese Medicine*, 2021, vol. 1, art. 100020. <https://doi.org/10.1016/j.prmcm.2021.100020>
7. Darakhshan S., Bidmeshki Pour A., Hosseinzadeh Colagar A., Sisakhtnezhad S. Thymoquinone and its therapeutic potentials. *Pharmacological Research*, 2015, vol. 95–96, pp. 138–158. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2015.03.011>
8. Rashkevich O. S., Volchek A. U. Antihypoxic effect of benzoquinone derivatives under hypercapnic hypoxia. *BGMU v avangarde medytsinskoi nauki i praktiki: retsenziruemyi ezhegodnyi sbornik nauchnykh trudov. Vypusk 12. Tom 2* [BSMU at the forefront of medical science and practice: peer-reviewed annual collection of scientific papers. Iss. 12. Vol. 2]. Minsk, 2022, pp. 184–188 (in Russian).
9. Rashkevich O. S., Volchek A. U. Effect of 1,4-benzoquinone and thymoquinone on carragenine inflammation in mice. *BGMU v avangarde medytsinskoi nauki i praktiki: retsenziruemyi ezhegodnyi sbornik nauchnykh trudov. Vypusk 12. Tom 2* [BSMU at the forefront of medical science and practice: peer-reviewed annual collection of scientific papers. Iss. 12. Vol. 2]. Minsk, 2022, pp. 189–194 (in Russian).
10. Novikov V. E., Levchenkova O. S., Klimkina E. I., Kulagin K. N. Potentiation of the hypoxic preconditioning effect by antihypoxants. *Obzory po klinicheskoi farmakologii i lekarstvennoi terapii = Reviews on clinical pharmacology and drug therapy*, 2019, vol. 17, no. 1, pp. 37–44 (in Russian).
11. Zarubina I. V., Mironova O. P. Effect of bemethyl on the glutathione system in the rat liver in acute hypoxia. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya* [Experimental and clinical pharmacology], 2002, vol. 65, no. 3, pp. 28–30 (in Russian).
12. Oliynyk S., Oh S.-K. The pharmacology of actoprotectors: practical application for improvement of mental and physical performance. *Biomolecules and Therapeutics (Seoul)*, 2012, vol. 20, no. 5, pp. 446–456. <https://doi.org/10.4062/biomolther.2012.20.5.446>
13. Ashour H., Rashed L., Elkordy M. A., Abdelwahed O. M. Thymoquinone ameliorates acute kidney injury induced by renal ischemia-reperfusion. *International Journal of Morphology*, 2021, vol. 39, no. 2, pp. 469–476. <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-9502202100020046>
14. Lee Y. M., Kim G. H., Park E. J., Oh T. I., Lee S., Kan S. Y., Kang H., Kim B. M., Kim J. H., Lim J. H. Thymoquinone selectively kills hypoxic renal cancer cells by suppressing HIF-1 $\alpha$ -mediated glycolysis. *International Journal of Molecular Sciences*, 2019, vol. 5, no. 20, art. 1092. <https://doi.org/10.3390/ijms20051092>
15. Relles D., Chipitsyna G. I., Gong Q., Yeo C. J., Arafat H. A. Thymoquinone promotes pancreatic cancer cell death and reduction of tumor size through combined inhibition of histone deacetylation and induction of histone acetylation. *Advances in Preventive Medicine*, 2016, art. 1407840. <https://doi.org/10.1155/2016/1407840>
16. Ziello J. E., Jovin I. S., Huang Y. Hypoxia-Inducible Factor (HIF)-1 regulatory pathway and its potential for therapeutic intervention in malignancy and ischemia. *Yale Journal of Biology and Medicine*, 2007, vol. 80, no. 2, pp. 51–60.

## Информация об авторах

Рашкевич Ольга Сергеевна – аспирант. Белорусский государственный медицинский университет (пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: ola.rashkevich@gmail.com

Волчек Александр Владимирович – канд. мед. наук, доцент. Белорусский государственный медицинский университет (пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: alexwolczek@gmail.com

## Information about the authors

Olga S. Rashkevich – Postgraduate student. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhinski Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: ola.rashkevich@gmail.com

Aliaksandr U. Vauchok – Ph. D. (Med.), Associate Professor. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhinski Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: alexwolczek@gmail.com