

Иванова А.Ю., Рашкевич О.С.

ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СВОЙСТВА РЕДОКС ТРИАДЫ ПАРАБЕНЗОХИНОНА, СЕМИХИНОНА И ГИДРОХИНОНА

Научный руководитель: канд. мед. наук, доц. Волчек А.В.

Кафедра фармакологии

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Актуальность. Хиноны являются важным компонентом многих окислительно-восстановительных систем клетки, выполняя функцию транспорта электронов через мембраны. В биохимических процессах они представлены в трёх формах: окисленной (1,4-бензохинон), семихинон и восстановленной (гидрохинон). При восстановлении хинона одним электроном получается семихинон, а восстановлению двумя – гидрохинон. Семихинон реагирует с молекулярным кислородом с образованием бензохинона, в процессе чего O_2 восстанавливается, формируя супероксидные анион-радикалы (O_2^-). Бензохинон и его производное семихинон являются акцепторами электронов, а семихинон дополнительно может служить источником активных форм кислорода. Известные и предполагаемые свойства редокс-триад хинон/семихинон/гидрохинон и редокс-пар хинон/гидрохинон позволяют рассматривать их в качестве возможных регуляторов процессов генерации энергии в клетке.

Цель: изучить противовоспалительную активность и эффективность редокс-пары 1,4-бензохинон/гидрохинон *in vivo*; посредством моделирования *in silico* определить возможный механизм действия редокс-триады хинон/семихинон/гидрохинон на воспаление.

Материалы и методы. Противовоспалительную активность субстанций исследовали в опытах на 78 рандомбредных мышках-самцах на модели острого каррагенинового отека лапы, которое вызывали путем введения 1% водного раствора лямбда-каррагенина по 0,03 мл под плантарный апоневроз. Исследованные вещества вводили внутривенно за 40 минут до индукции воспаления. В качестве препарата сравнения применяли диклофенак, контрольные животные получали эквивалентный объем растворителя. Воспалительную реакцию оценивали в динамике по величине отека стопы на протяжении 5 часов и 24 ч после инъекции флогогена. Полученные данные обрабатывали с использованием параметрического и непараметрического анализа, различия между группами признавали достоверными при $p < 0,05$. Моделирование и анализ *in silico* взаимодействия 1,4-бензохинона, семихинона и гидрохинона с потенциальными белками-мишенями: ЦОГ1 (1CX2, 6Y3C), ЦОГ2 (4OTY, 4RRW, 4RRX, 4RRY, 5COX, 6BL4, 6COX) и ЛОГ (3D3L) проводили посредством программного продукта FYTdock, использующего Autodock Vina в полуавтоматическом режиме.

Результаты и их обсуждение. Диклофенак в дозе 10 мг/кг подавлял все фазы воспаления, его ED_{50} на данной модели – 14,2 мг/кг; ED_{16} – 6,0 мг/кг, а ED_{84} – 33,4 мг/кг. Установлено, что 1,4-бензохинон дозозависимо ингибировал каррагениновый отек лапы, а в дозах 2,5 и 5 мг/кг приближался к эффекту диклофенака. 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, 3,2 мг/кг и 6,2 мг/кг. Гидрохинон в диапазоне доз 5–50 мг/кг не оказывал противовоспалительного действия.

Моделирование *in silico* взаимодействия хинонов с потенциальными мишенями выявило значительную аффинность 1,4-бензохинона к участку гема ЦОГ2. Семихинон и гидрохинон не взаимодействовали с известными активными центрами ЦОГ.

Выводы: 1,4-бензохинон обладает значительным противовоспалительным эффектом на модели острого каррагенинового отека у мышей. Восстановленное соединение 1,4-бензохинона – гидрохинон в широком диапазоне доз при таких же условиях не оказывает противовоспалительного действия. Выявленное при моделировании *in silico* взаимодействие 1,4-бензохинона с гемом ЦОГ2, обладающим пероксидазной активностью, вероятно, может привести к ингибированию превращения простагландина G2 в простагландин H2.