

## АНТИГИПОКСИЧЕСКИЕ И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СВОЙСТВА РЕДОКС ПАРЫ ГИДРОХИНОНА И ПАРАБЕНЗОХИНОНА

*Рашкевич О. С., Волчек А. В.*

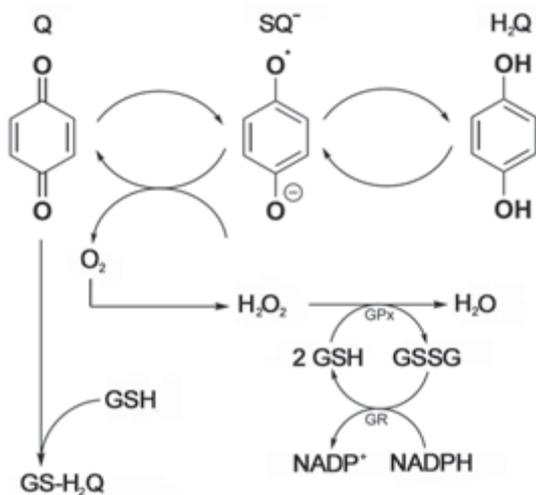
*Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет»,  
г. Минск, Республика Беларусь*

**Реферат.** В работе изучено антигипоксическое и противовоспалительное действие редокс-пары 1,4-бензохинон / гидрохинон *in vivo* в эквимоллярных дозах на моделях гиперкапнической гипоксии в герметическом объеме и острого каррагенинового воспаления у мышей. На модели острого каррагенинового отека лапы у мышей в редокс-паре 1,4-бензохинон / гидрохинон наибольшей противовоспалительной активностью и эффективностью обладал 1,4-бензохинон, который статистически значимо ингибировал все фазы воспаления, среднеэффективная доза 1,4-бензохинона на данной модели составила 4,47 мг/кг. Гидрохинон в широком диапазоне доз не оказывал противовоспалительного действия в тех же условиях. В ряду гидрохинон — 1,4-бензохинон антигипоксической активностью обладала именно окисленная форма бензохинона, защитное антигипоксическое действие 1,4-бензохинона в дозе 5 мг/кг не сопровождалось обнаруживаемыми неврологическими нарушениями и не приводило к отложенной гибели животных. 1,4-бензохинон при однократном введении в дозе 5 мг/кг ингибировал холодиндуцированный термогенез у мышей. Гипотермическое и гипометаболическое действие бензохинона может объяснить его антигипоксическую эффективность.

**Ключевые слова:** 1,4-бензохинон, гидрохинон, воспаление, гипоксия, гипометаболизм, гипотермия.

**Введение.** Согласно сложившимся представлениям в биологических субстратах хиноны принимают участие в различных окислительно-восстановительных процессах. В зависимости от условий и свойств среды, реакции хинонов могут протекать путем пе-

реноса одиночного электрона, протонно-связанного переноса электрона и переноса водорода в форме гидроксида [1]. В биосубстрате хиноны могут существовать в трех формах: окисленной, семихинон и восстановленной [2]. Полагают, что хиноны являются важным компонентом многих окислительно-восстановительных систем клетки, образуя так называемую хиноновую редокс-систему [2–4]. Поскольку в субстратах и тканях, как правило, хиноны свободно переносятся и равномерно распределены, по имеющимся данным, они выполняют функцию транспорта электронов через мембраны. Окислительно-восстановительные реакции в системах бензохинон–семихинон–гидрохинон и бензохинон–гидрохинон протекают с участием ферментов и неферментативно [2–4]. Хиноны подвергаются биоредуктивной активации двумя путями: восстановлением одним или двумя электронами. Восстановление одним электроном дает семихинон, а восстановление двумя электронами дает соответствующий гидрохинон (рисунок 1).



**Рисунок 1** — Окислительно-восстановительные превращения в системе бензохинон-семихинон-гидрохинон (цит. по R. A. Kelly [2]):

**Q** — бензохинон; **SQ<sup>•-</sup>** — семихинон радикал анион; **H<sub>2</sub>Q** — гидрохинон; **GSH** — восстановленная форма глутатиона; **GS-H<sub>2</sub>Q** — глутатион-хинон; **GSSG** — окисленная форма глутатиона; **GPx** — глутатион-пероксидаза; **GR** — глутатион-редуктаза

Семихиноны способны реагировать с молекулярным кислородом с образованием

бензохинона, в процессе чего O<sub>2</sub> восстанавливается, приводя к образованию супероксидных анион-радикалов (O<sub>2</sub><sup>•-</sup>). В отсутствие кислорода семихиноны, образующиеся в результате одноэлектронного восстановления, не могут окисляться до бензохинонов, что приводит к накоплению семихинона и меньшего количества гидрохинона. Показано, что бензохинон проявляет свойства сильного окислителя (+286 мВ), окисляя НАДФН (+320 мВ) [5]. Таким образом, бензохинон и семихинон являются акцепторами электронов, также дополнительно семихинон может служить источником активных форм кислорода. Перечисленные выше свойства редокс-триад хинон/семихинон/гидрохинон и редокс-пар хинон/гидрохинон позволяют рассматривать их в качестве возможных регуляторов процессов генерации энергии в клетке [2, 4, 6]. Следует отметить, что указанные свойства хиноновой редокс-системы были подтверждены в различных модельных условиях *in vitro*, в частности, в растворах с органическими субстратами и клеточных культурах [6, 7]. Выводы, основанные на результатах исследований *in vitro*, в научной литературе часто экстраполируются на организм в целом, в некоторых случаях даже даются рекомендации без достаточных на то оснований об использовании в лечебных целях продуктов, содержащих хиноны. Сведений о влиянии хинонов на патологию *in vivo* в виде сравнительного анализа эффектов окисленной и восстановленной форм в доступной литературе найти не удалось. В связи с этим в настоящем исследовании представлялось интересным определить справедливость суждений о влиянии хиноновой редокс-системы на биоэнергетику клетки *in vivo* в условиях гипоксии-аноксии и при экспериментальной патологии с интенсивной нагрузкой активных форм кислорода.

**Цель работы** — для редокс-пары 1,4-бензохинон/гидрохинон, простейших структурных представителей ряда хинонов изучить антигипоксические свойства на модели аноксической гипоксии, а также определить противовоспалительную активность и эффективность при каррагениновом отеке.

**Материалы и методы.** Противовоспалительную активность субстанций исследовали в опытах на 78 рандомбредных мышцах-самцах

массой 26–35 г на модели острого каррагенинового отека лапы, воспроизводящего экссудативно-клеточную фазу воспаления. Лямбда-каррагенин — ионогенный полисахарид, модельный флогогенный агент, широко используемый в экспериментальной медицине для скрининга и изучения противовоспалительных средств. Субплантарное введение каррагенина вызывает у мышей выраженную воспалительную реакцию, характеризующуюся 3-фазной динамикой течения. Первая фаза (нарастания отека) — занимает около 2 ч после инъекции флогогена, 2-я фаза (плато) продолжается примерно два последующих часа и 3-я фаза (регрессии отека) занимает последующие от 4-го до 12 ч, завершаясь обычно восстановлением исходных параметров конечности. Молекулярный механизм воспаления после введения в ткань геля каррагенина включает: индукцию ИЛ-8; активацию NF $\kappa$ B посредством толл-подобных рецепторов типов 4 и 6 и активных форм кислорода; экспрессию эластазы нейтрофилов, миелопероксидазы и НАДФН-оксидазы; наработку активных форм кислорода и простагландина E2 [8, 9].

Исследованные вещества вводили внутрибрюшинно в виде растворов в объеме 0,4 мл/10 г массы тела за 40 мин до индукции воспаления. В качестве препарата сравнения применяли диклофенак. Контрольные животные получали эквивалентный объем растворителя. Острое воспаление вызывали путем введения 1%-го водного раствора лямбда-каррагенина по 0,03 мл под плантарный апоневроз задней левой лапы. Воспалительную реакцию оценивали в динамике по величине отека стопы через 1, 2, 3, 4, 5 и 24 ч после инъекции флогогена. Толщину стопы измеряли с помощью микрометрического устройства с точностью до 0,01 мм в условиях постоянного давления. Противовоспалительный эффект соединений определяли по индексам ингибирования различных фаз воспалительной реакции в сравнении с плацебо и рассчитывали по формуле

$$100 \times (Sd - Sp)/Sp,$$

где  $Sd$  и  $Sp$  — средние значения отека лапы соответственно для групп, получавших испытуемые препараты или плацебо.

Значения  $Sd$  и  $Sp$  находили методом суммирования площадей трапеций под кривыми в координатах «время—эффект». Полученные данные обрабатывали с использованием параметрического и непараметрического анализа по критериям Уилкоксона, Манна — Уитни и Дункана. Различия между группами признавали достоверными при  $p < 0,05$ . Эффективные дозы ( $ED_{16}$ – $ED_{84}$ ) субстанций определяли методом регрессионного анализа, уравнение регрессии считали качественным при ошибке аппроксимации данных менее 15 %.

Антигипоксическое действие субстанций исследовали в опытах на 40 мышцах-самцах линии C57Bl/6 массой 28–38 г на модели гиперкапнической гипоксии в герметическом объеме [10]. Подопытные и контрольные группы по 8 мышей формировали методом рандомизации по массе тела в качестве ведущего признака. Опытные группы получали бензохинон либо гидрохинон в дозах 5 мг/кг, эталонным антигипоксантом был беметил в дозе 100 мг/кг. Испытуемые соединения вводили внутрибрюшинно однократно за 40 мин до эксперимента в объеме 0,1 мл/10 г массы тела. Контрольные животные получали эквивалентный объем растворителя. Для оценки антигипоксического действия животных по одному помещали в стеклянные контейнеры объемом 270 см<sup>3</sup>, герметичность контролировали путем погружения в сосуд с водой. Время жизни мышей регистрировали секундомером. В другой серии экспериментов выживших после 30-минутной экспозиции при гиперкапнической гипоксии животных освобождали из герметичного контейнера и немедленно подвергали тестированию общего неврологического статуса (пробы на нейротоксичность). Влияние соединений на ЦНС и вегетативные функции исследовали по методике Igrin в модификации Morpurgo. Наблюдение за животными проводили непрерывно на протяжении первых 6 ч после введения препаратов. В последующий период состояние животных отмечали дважды в сутки в течение 14 дней.

Влияние субстанций на термогенез изучали по методике, описанной Reitman [11]: для этого половину мышей оставляли при комнатной температуре (+21 °C), следующие 18 мышей выдерживали в термонеutralных условиях (+32 °C). Как известно, мыши и

другие мелкие лабораторные животные тратят значительную энергию для согревания тела до физиологической нормы  $+36\text{ }^{\circ}\text{C}$ . При понижении температуры окружающей среды, энергозатраты на поддержку температуры ядра тела существенно возрастают. Сравнивая температуру тела мышей в термонейтральных условиях ( $+32\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) и при низкой температуре, можно оценить вклад холод-индуцированного метаболизма в суммарный термогенез. В контрольные и опытные группы брали по 6 животных, содержащихся при каждом температурном режиме. Бензохинон в дозах 2 мг/кг и 5 мг/кг вводили внутривентриально однократно в объеме 0,1 мл/10 г массы тела, контрольной группе (плацебо) назначали эквивалентный объем растворителя. Ежедневно на протяжении 4 ч после введения препаратов определяли температуру мышей в правой ушной раковине электронным бесконтактным термометром. Полученные данные обрабатывали с использованием непараметрического анализа, различия между группами признавали достоверными при  $p < 0,05$  по критерию Краскала – Уоллиса.

Ирритант лямбда-каррагенин приобретен в Sigma Aldrich (США). Субстанции гидрохинона и 1,4-бензохинона были предоставлены кафедрой радиационной медицины и химико-фармацевтических технологий химического факультета Белорусского государственного университета. Использован диклофенак производства Берлин-Хеми АГ (Германия), беметил (2-этилтиобензидазола гидробромид) производства Института физико-органической химии Национальной Академии наук Беларуси.

**Результаты и их обсуждение.** *Противовоспалительное действие.* Эталонное противовоспалительное средство диклофенак в дозе 10 мг/кг статистически значимо ( $p = 0,014$  по критерию Дункана) подавляло все фазы отека лапы у мышей, индекс ингибирования острой фазы воспаления составил  $-28,7 \pm 7,8$  (таблица 1). Дозы диклофенака 2,5 и 5 мг/кг показали в целом меньший эффект. Рассчитанная  $ED_{50}$  диклофенака — 14,2 мг/кг;  $ED_{16}$  — 6,0 мг/кг, а  $ED_{84}$  — 33,4 мг/кг (рисунок 2). Гидрохинон в широком диапазоне доз 5–50 мг/кг не оказывал противовоспалительного действия.

Таблица 1 — Индексы ингибирования различных фаз каррагенинового воспаления лапы (в процентах) у мышей диклофенака, гидрохинона и 1,4-бензохинона ( $M \pm m$ )

Субстанции	Доза, мг/кг	Фазы воспалительного отека			
		0–2 ч	2–5 ч	0–5 ч	0–24 ч
Диклофенак	2,5	$-16,6 \pm 10,8$	$-14,1 \pm 8,1$	$-14,9 \pm 8,7$	$-14,1 \pm 8,5$
	5	$-8,1 \pm 8,4$	$-13,6 \pm 8,2$	$-11,7 \pm 7,3$	$-11,7 \pm 7,6$
	10	$-25,3 \pm 8,0^*$	$-30,4 \pm 7,9^*$	$-28,7 \pm 7,8^*$	$-29,7 \pm 7,2^*$
1,4-бензохинон	1	$+3,9 \pm 6,5$	$+5,6 \pm 3,7$	$+5,0 \pm 3,2$	$+4,4 \pm 3,0$
	1,25	$+2,4 \pm 6,6$	$+13,1 \pm 11,0$	$+9,4 \pm 7,4$	$+9,9 \pm 7,6$
	2	$-8,5 \pm 7,5$	$-3,1 \pm 5,8$	$-4,9 \pm 5,9$	$-4,7 \pm 4,9$
	2,5	$-20,5 \pm 8,2$	$-19,2 \pm 4,0^*$	$-19,6 \pm 5,0^*$	$-20,1 \pm 4,6^*$
	5	$-32,2 \pm 7,8^*$	$-27,7 \pm 8,6^*$	$-29,2 \pm 8,2^*$	$-28,5 \pm 8,0^*$
Гидрохинон	5	$+12,7 \pm 10,4$	$+7,4 \pm 6,2$	$+9,2 \pm 7,3$	$+11,9 \pm 7,3$
	50	$-0,1 \pm 10,4$	$+9,7 \pm 9,9$	$+6,3 \pm 10,0$	$+7,8 \pm 10,8$

\*  $p < 0,05$  в сравнении с плацебо по критерию Дункана ( $n = 6$ ).

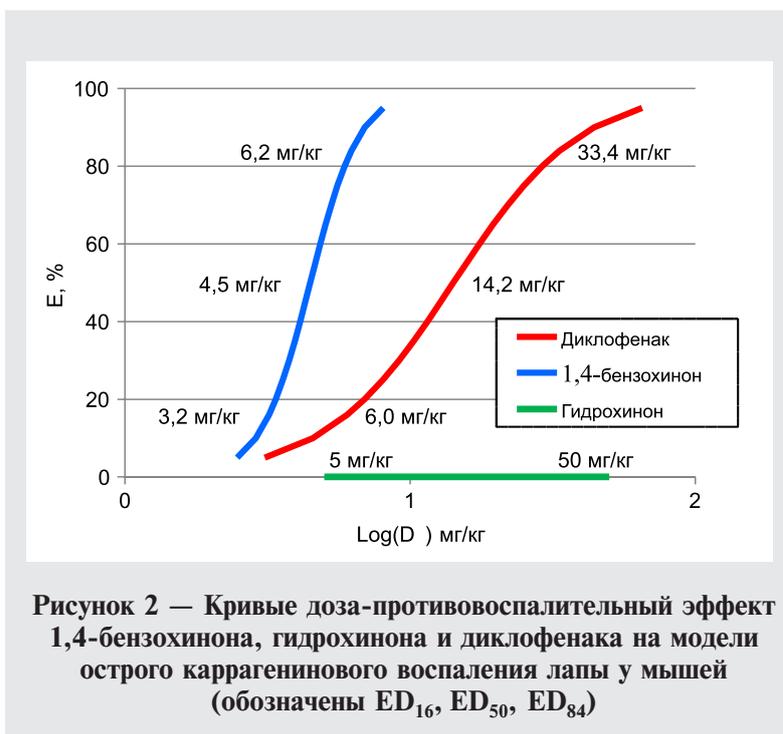
В результате исследования установлено, что 1,4-бензохинон дозозависимо ингибировал все стадии каррагенинового воспаления. Так, в дозах 1 и 1,25 мг/кг препарат не оказывал существенного влияния на величину экссудативного отека лапы у мышей, в дозе 2 мг/кг проявлял тенденцию к ингибированию, а в дозах 2,5 и 5 мг/кг 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 корреляцию доза — противовоспалительный эффект в

изученном диапазоне доз, 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 3,2 мг/кг и 6,2 мг/кг соответственно.

В условиях окислительного стресса и гиперпродукции активных форм кислорода при каррагениновом воспалении [8–9], можно было ожидать смещения баланса в системе бензохинон/семихинон/гидрохинон влево, а 1,4-бензохинон, образующийся из гидрохинона, должен придавать последнему противовоспалительные свойства. Однако в нашем исследовании на модели острого каррагенинового отека лапы в редокс-паре 1,4-бензохинон/гидрохинон наибольшей противовоспалительной активностью и эффективностью обладал 1,4-бензохинон, который статистически значимо ингибировал все фазы воспаления. Восстановленное соединение 1,4-бензохинона — гидрохинон в широком диапазоне доз при однократном применении не оказывал противовоспалительного действия, а по показателям динамики фаз каррагенинового отека животные этой экспериментальной группы принадлежали к единой генеральной совокупности с группой плацебо с вероятностью 73–98 %. Установлено, что на данной экспериментальной модели противовоспалительным эффектом обладает именно окисленная форма бензохинона, различия величины отека стопы групп, получавших эквимольные дозы гидрохинона и 1,4-бензохинона достоверны ( $p = 0,0003–0,0005$ ).

**Антигипоксическое действие.** При помещении мышей в герметически закрытые емкости, по мере потребления кислорода концентрация его в воздухе сосуда и организме снижается, а количество углекислого газа, наоборот, возрастает — развивается гипоксическая гипоксия с гиперкапнией. Первые признаки гипоксии у животных, получавших



**Рисунок 2 — Кривые доза-противовоспалительный эффект 1,4-бензохинона, гидрохинона и диклофенака на модели острого каррагенинового воспаления лапы у мышей (обозначены  $ED_{16}$ ,  $ED_{50}$ ,  $ED_{84}$ )**

плацебо, появлялись в среднем на 15-й минуте нахождения в герметичном объеме. Вначале отмечали нарушение типичного поведения, отдельные признаки возбуждения, увеличение частоты дыхательных движений. В дальнейшем последовательно появлялись: нарушения равновесия и координации; утрачивалась способность удерживать позу; затем регистрировали отдельные агональные вдохи, остановку дыхания и гибель. Средняя продолжительность жизни мышей контрольной группы в условиях гиперкапнической гипоксии в герметическом объеме 270 см<sup>3</sup> составляла  $19,9 \pm 1,2$  мин (таблица 2). Препарат сравнения беметил при однократном внутрибрюшинном 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 ( $30,5 \pm 3,6$  мин,  $p = 0,003$ ). Гидрохинон дозе 5 мг/кг не влиял на показатель времени жизни животных ( $p = 0,970$  в сравнении с плацебо). 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 82 % ( $p = 0,00017$ ), превосходя по этому показателю препарат сравнения беметил в дозе 100 мг/кг (54 %).

Таблица 2 — Влияние беметила, 1,4-бензохинона и гидрохинона на продолжительность жизни мышей в условиях острой гипоксии с гиперкапнией

Субстанция	Продолжительность жизни, мин			Продолжительность жизни, в процентах к контролю		
	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>t</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>t</i>
Плацебо ( $n = 16$ )	19,9	4,7	1,2	100	23,8	6,3
Беметил, 100 мг/кг ( $n = 8$ )	30,5*	10,0	3,6	153,5*	50,1	17,9
Гидрохинон, 5 мг/кг ( $n = 8$ )	19,8	5,3	1,9	99,4	26,5	9,4
1,4-бензохинон, 5 мг/кг ( $n = 8$ )	36,3*	9,3	3,3	182,5*	46,6	16,5

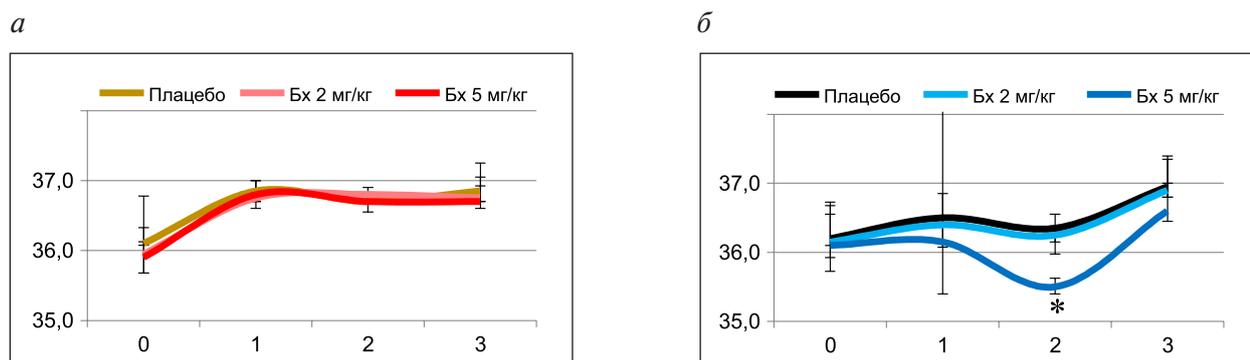
\*  $p < 0,05$  в сравнении с плацебо по критерию Ньюмена – Келса.

В другом эксперименте и аналогичных условиях проведения после 30-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. Среднее время жизни мышей из группы плацебо этой серии было  $21,0 \pm 1,76$  мин ( $n = 8$ ). 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 ( $n = 8$ ). Влияние 1,4-бензохинона на мышечный тонус определяли в тесте подтягивания на перекладине, все мыши при подвешивании за передние лапы на горизонтальную проволоку подтягивали задние конечности. Моторно-координационные функции тестировали по удержанию на вращающемся барабане тредбана при скорости 18 об/мин, критерием нормы служило сохранение равновесия более 3 мин. Дальнейшее наблюдение в течение 14 суток не выявило каких-либо отклонений либо гибели животных.

Таким образом, на экспериментальной модели гипоксии-гиперкапнии в герметичном объеме при однократном введении среди исследованных производных бензохинона состава редокс-пары бензохинон–гидрохинон в использованных дозах наибольшей антигипоксической активностью и эффективностью обладал 1,4-бензохинон, который статистически значимо увеличивал продолжительность жизни мышей по сравнению с

плацебо на 83 %. Восстановленное соединение 1,4-бензохинона — гидрохинон в эквивалентной дозе при однократном применении не оказывал антигипоксического действия, а по показателю продолжительности жизни животные этой экспериментальной группы принадлежали к единой генеральной совокупности с группой плацебо с вероятностью более 97 %. Установлено, что на данной экспериментальной модели антигипоксическим эффектом обладает именно окисленная форма бензохинона, различия показателей средней продолжительности жизни групп, получавших гидрохинон и 1,4-бензохинон достоверны ( $p = 0,000037$ ).

Влияние бензохинона на холод-индуцированный термогенез. При изучении противовоспалительных и антигипоксических свойств 1,4-бензохинона отмечали, что в течение нескольких часов после его назначения температура тела мышей была ниже группы плацебо. В связи с этим для выявления возможных механизмов антигипоксического действия в следующей серии экспериментов определяли влияние бензохинона на теплопродукцию и метаболизм. В термонейтральных условиях ( $+32$  °C) бензохинон в исследованных дозах не оказывал влияния на температуру тела мышей на протяжении всего периода наблюдений. На рисунке 3 представлены результаты термометрии мышей после введения 2 мг/кг и 5 мг/кг бензохинона внутрибрюшинно за трехчасовой период наблюдений. Подобные результаты наблюдались и в группе плацебо. С вероятностью более 95 % по критерию Краскала – Уоллиса животные этих групп принадлежат к единой генеральной совокупности по показателю температуры тела.



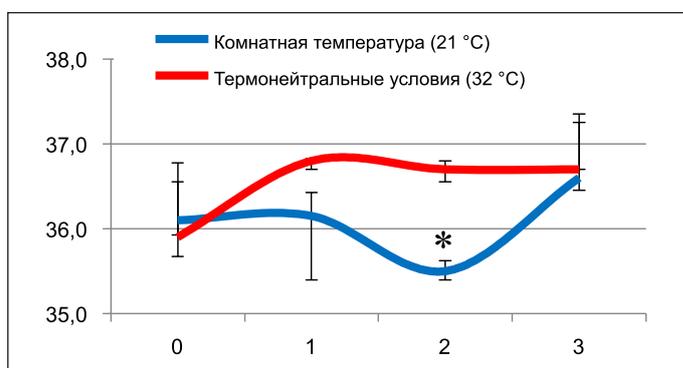
**Рисунок 3 — Температура тела мышей:**

*a* — в термонеutralных условиях (+32 °C); *б* — в обычных условиях (+21 °C) после введения бензохинона (Бх) за трехчасовой период наблюдений (медиана, квартили) (\*  $p = 0,0035$  в сравнении с плацебо по критерию Краскела – Уоллиса)

При температуре +21 °C бензохинон в дозе 2 мг/кг не оказывал существенного влияния на температуру тела мышей на протяжении всего периода наблюдений. А через 2 ч после однократного введения бензохинона в дозе 5 мг/кг животным, находившимся при +21 °C, температура их тела достоверно снизилась на 0,9°С (медиана,  $p = 0,0035$  по

критерию Краскела – Уоллиса). За следующий час наблюдений показатели температуры тела мышей этой группы сравнялись с контрольной.

Полученные результаты свидетельствуют, что бензохинон в дозе 5 мг/кг снижает холодиндуцированный термогенез на использованной модели (рисунок 4).



**Рисунок 4 — Влияние бензохинона в дозе 5 мг/кг на температуру тела мышей, °C) за трехчасовой период наблюдений (медиана, квартили) (\*  $p = 0,0035$  в сравнении с показателями при термонеutralных условиях по критерию Краскела – Уоллиса)**

**Заклучение.** На основании проведенных исследований можно сделать следующие выводы:

1. 1,4-бензохинон обладает значительным противовоспалительным эффектом на модели острого каррагенинового отека у мышей. ED<sub>50</sub> 1,4-бензохинона на данной модели — 4,47 мг/кг. Восстановленное соединение 1,4-бензохинона — гидрохинон в широком диапазоне доз при таких же условиях не оказывает противовоспалительного действия.

2. В ряду гидрохинон — 1,4-бензохинон антигипоксической активностью обладала

именно окисленная форма бензохинона, защитное антигипоксическое действие 1,4-бензохинона не сопровождается обнаруживаемыми неврологическими нарушениями и не ведет к отложенной гибели животных.

3. 1,4-бензохинон при однократном введении в дозе 5 мг/кг ингибирует холодиндуцированный термогенез у мышей. Гипотермическое и гипометаболическое действие бензохинона может объяснить его антигипоксическую эффективность.

**Список цитированных источников**

1. Quinone 1 e<sup>-</sup> and 2 e<sup>-</sup>/2 H<sup>+</sup> Reduction Potentials: Identification and Analysis of Deviations from Systematic Scaling Relationships / Mioy T. Huynh [et al.] // J. of the American Chemical Society. — 2016. — Vol. 138 (49). — P. 15903–15910.
2. Modelling changes in glutathione homeostasis as a function of quinone redox metabolism / R. A. Kelly [et al.] // Sci Rep. — 2019. — № 9. — P. 6333.
3. Wellington, K. W. Understanding cancer and the anticancer activities of naphthoquinones / K. W. Wellington // RSC Adv. — 2015. — № 5. — P. 20309–20338.
4. Perspectives on medicinal properties of benzoquinone compounds / P. R. Dandawate [et al.]. // Mini Rev. Med. Chem. — 2010. — Vol. 10 (5). — P. 436–454.
5. Song, Y. Thermodynamic and kinetic considerations for the reaction of semiquinone radicals to form superoxide and hydrogen peroxide / Y. Song, G. R. Buettner // Free Radical Biology & Medicine. — 2010. — Vol. 49 (6). — P. 919–962.
6. Antiplatelet, antioxidative, and anti-inflammatory effects of hydroquinone / M. C. Chang [et al.] // J. Cell Physiol. — 2019. — Vol. 234 (10). — P. 18123–18130.
7. Wellington, K. W. Understanding cancer and the anticancer activities of naphthoquinones / K. W. Wellington // RSC Adv. — 2015. — № 5. — P. 20309–20338.
8. Carrageenan-induced inflammation promotes ROS generation and neutrophil extracellular trap formation in a mouse model of peritonitis / C. R. Barth [et al.] // European J. of Immunology. — 2016. — № 46 (4). — P. 964–970.
9. Myers, M. J. 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.
10. Potentiation of the hypoxic preconditioning effect by antihypoxants / V. E. Novikov [et al.] // Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy. — 2019. — № 17. — P. 37–44.
11. Reitman, M. L. Of mice and men — environmental temperature, body temperature, and treatment of obesity / M. L. Reitman // FEBS Letters. — 2018. — № 592. — P. 2098–2107.

**Antihypoxic and anti-inflammatory properties of quinone redox pair of hydroquinone and parabenzoquinone**

*Rashkevich O. S., Vauchok A. U.*

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

Antihypoxic and anti-inflammatory effects of the redox pair 1,4-benzoquinone / hydroquinone were studied in vivo at equimolar doses in models of hypercapnic hypoxia in a hermetic volume and acute carrageenan inflammation in mice. In the model of acute carrageenan paw edema in mice in the redox pair of 1,4-benzoquinone / hydroquinone, 1,4-benzoquinone had the highest anti-inflammatory activity and efficiency, which statistically significantly inhibited all phases of inflammation. The average effective dose of 1,4-benzoquinone in this model was 4.47 mg/kg. Hydroquinone in a wide range of doses did not have any anti-inflammatory effect under the same conditions. In the series hydroquinone — 1,4-benzoquinone, it was the oxidized form of benzoquinone that had antihypoxic activity. The protective antihypoxic effect of 1,4-benzoquinone at a dose of 5 mg/kg was not accompanied by detectable neurological disorders and did not lead to delayed death of animals. 1,4-benzoquinone at a single dose of 5 mg/kg inhibited cold-induced thermogenesis in mice. The hypothermic and hypometabolic effects of benzoquinone may explain its antihypoxic efficacy.

**Keywords:** 1,4-benzoquinone, hydroquinone, inflammation, hypoxia, hypometabolism, hypothermia.

*Поступила 12.07.2023*