

*С.В. Артимовский, А.Д. Генрихсен*  
**ВЛИЯНИЕ БЕНЗОХИНОНА НА ХОЛОД-ИНДУЦИРОВАННЫЙ  
ТЕРМОГЕНЕЗ У МЫШЕЙ**

*Научные руководители: канд. мед. наук, доц. А.В. Волчек,  
ст. преп. О.С. Рашкевич  
Кафедра фармакологии  
Белорусский государственный медицинский университет*

*S.V. Artimovskiy, A.D. Genrihsen*  
**INFLUENCE OF BENZOQUINONE ON COLD-INDUCED  
THERMOGENESIS IN MICE**

*Tutors: PhD, associate professor A.V. Vauchok,  
senior teacher O.S. Rashkevich  
Department of Pharmacology  
Belarusian State Medical University*

**Резюме:** Бензохинон в дозе 5 мг/кг снижает холод-индуцированный термогенез у мышей. Гипотермическое и гипометаболическое действие бензохинона может объяснить его антигипоксическую эффективность, обнаруженную в предыдущих исследованиях.

**Ключевые слова:** 1,4-бензохинон, термогенез, гипометаболизм, гипотермия.

**Resume.** 1,4-benzoquinone in dose 5 mg/kg reduces cold-induced thermogenesis in mice. Hypothermic and hypometabolic effect of benzoquinone may explain its antihypoxic efficiency, revealed in previous experiments

**Keywords:** 1,4-benzoquinone, hypothermia, hypometabolism, thermogenesis.

**Актуальность.** Ранее было установлено, что 1,4-бензохинон после однократного введения в дозе 5 мг/кг обладал значительным антигипоксическим действием при гипоксии-гиперкапнии в герметичном объеме у мышей [1]. Бензохинон увеличивал время жизни животных в среднем на 82%, превосходя по этому показателю бемирил в дозе 100 мг/кг (54%). Также было показано, что защитное антигипоксическое действие 1,4-бензохинона не сопровождалось обнаруживаемыми неврологическими и иными нарушениями. В настоящем исследовании для выявления возможных механизмов антигипоксического действия изучали влияние бензохинона на метаболизм и теплопродукцию у мышей.

**Задачи:**

1. Оценить влияние бензохинона на холод-индуцированный термогенез и теплопродукцию в термонейтральных условиях у мышей.
2. Провести молекулярный докинг взаимодействия 1,4-бензохинона, с потенциальными белками-мишенями: рецепторами аденозина А2а, НАДН-убихинон-оксидоредуктазой и тиоредоксин-редуктазой-2.

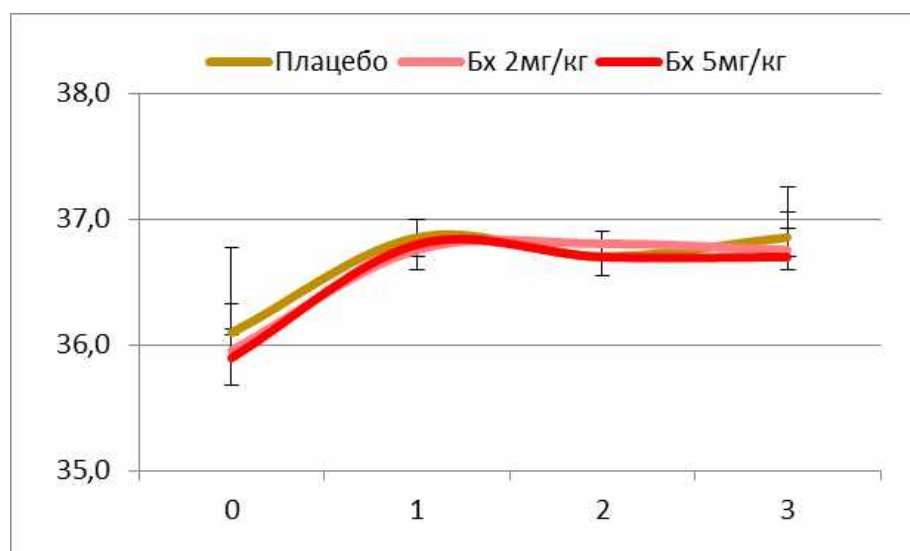
**Материалы и методы.** Опыты проведены на 36 инбредных мышах-самцах массой около 35 г. Влияние субстанций на термогенез изучали по методике, описанной Reitman [2], для этого половину мышей оставляли при комнатной температуре (21°C), следующие 18 мышей выдерживали в термонейтральных условиях (32°C). Как из-

вестно, мыши и другие мелкие лабораторные животные тратят значительную энергию для согревания тела до физиологической нормы  $36^{\circ}\text{C}$ . При понижении температуры окружающей среды, энергозатраты на поддержку температуры ядра тела существенно возрастают. Сравнивая температуру тела мышей в термонеutralных условиях ( $32^{\circ}\text{C}$ ) 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. Ежечасо, на протяжении 4 часов 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 Краскела-Уоллиса.

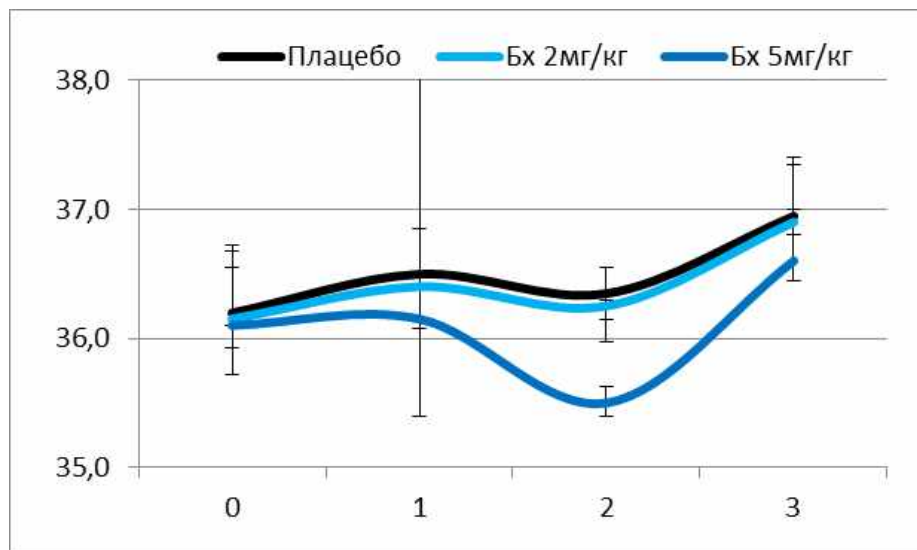
Моделирование и анализ *in silico* взаимодействия 1,4-бензохинона с потенциальными белками-мишенями: рецепторами аденозина A2a (3VG9, 3VGA, 8GNG) и A2b (8HDO, 8HDP), НАДН-убихинон-оксидоредуктазой (6G2J, 7B93, 7AK5, 6ZTQ, 6ZR2, 6G72), тиоредоксин-редуктазой-2 (1ZDL) проводили посредством программного продукта FYTdock, использующего Autodock Vina в полуавтоматическом режиме.

**Результаты и их обсуждение.** В термонеutralных условиях ( $32^{\circ}\text{C}$ ) бензохинон в исследованных дозах не оказывал влияния на температуру тела мышей на протяжении всего периода наблюдений. На рис. 1 представлены результаты термометрии мышей после введения 2 мг/кг и 5 мг/кг бензохинона внутривентриально за 3-часовой период наблюдений. Подобные результаты наблюдались и в группе плацебо. С вероятностью более 95% по критерию Краскела-Уоллиса, животные этих групп принадлежат к единой генеральной совокупности по показателю температуры тела.



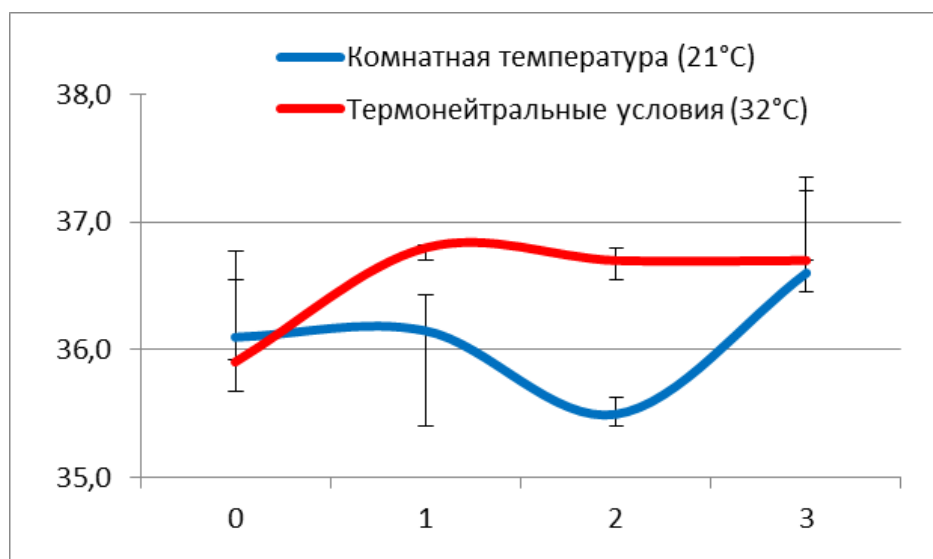
**Рис. 1** – Температура тела мышей в термонеutralных условиях ( $32^{\circ}\text{C}$ ) после введения бензохинона (Бх) за 3-часовой период наблюдений. Медиана, квантили

При температуре 21°C бензохинон в дозе 2 мг/кг не оказывал существенного влияния на температуру тела мышей на протяжении всего периода наблюдений (рис. 2). Через 2 часа после однократного введения бензохинона в дозе 5 мг/кг животным, находившимся при 21°C, температура их тела достоверно снизилась на 0,9°C (медиана,  $p=0,0035$  по критерию Краскела-Уоллиса); на следующий час наблюдений показатели температуры тела мышей этой группы сравнялись с контрольной.



**Рис. 2** – Влияние бензохинона (Бх) на температуру тела мышей, выдерживаемых в обычных условиях (21°C) за 3-часовой период наблюдений. Медиана, квартили.  
\* -  $p=0,0035$  в сравнении с плацебо по критерию Краскела-Уоллиса

Полученные результаты свидетельствуют, что бензохинон в дозе 5 мг/кг снижает холод-индуцированный термогенез на использованной модели (рис. 3).



**Рис. 3** – Влияние бензохинона в дозе 5 мг/кг на температуру тела мышей, выдерживаемых в обычных условиях (21°C) и в термонейтральной среде (32°C) за 3-часовой период наблюдений.

Медиана, квартили.

\* -  $p=0,0035$  в сравнении с показателями при термонейтральных условиях по критерию Краскела-Уоллиса

Моделирование *in silico* взаимодействия бензохинона с потенциальными мишенями выявило значительную аффинность 1,4-бензохинона к рецепторам аденозина А2а (полость, образованная TYR271, HIS278), и А2б (участок ARG42, ASP77, ASN229, SER231, ASP232) и НАДН-убихинон-оксидоредуктазой (TYR271, HIS278).

#### **Выводы:**

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

#### **Литература**

1. 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, Бел. гос. мед. ун-т ; редкол.: С. П. Рубникович, В. А. Филонюк. — Минск : ИВЦ Минфина, 2022. — Вып. 12. — Т. 2 : Фундаментальная наука - медицине. Фармация. - С. 184-188.
2. Reitman, Marc L. Of mice and men – environmental temperature, body temperature, and treatment of obesity / M. L. Reitman // FEBS Letters. – N. 592. – 2018. – P. 2098–2107.