

Влияние митохондриально-направленного антиоксиданта SkQ1 на выживаемость и поведение мышей при гипоксии

Научный руководитель – Ловать Максим Львович

Подшивалова Е.С.¹, Павшинцев В.В.¹

1 - Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Биологический факультет, Кафедра физиологии человека и животных, Москва, Россия

Антиоксиданты широко используются в качестве нейропротекторов. Митохондриально-направленный антиоксидант SkQ1 состоит из пластохинона (хинона цепи переноса электронов хлоропластов) и гидрофобного катиона трифенилфосфония, который адресно доставляет соединение в митохондрии и позволяет точно расположить молекулу SkQ1 в мембране. Данное вещество обладает уникальной способностью накапливаться во внутренней мембране митохондрии, где восстанавливается дыхательной цепью и превращается в сильный антиоксидант [2]. Одним из важных факторов, играющих роль в повреждении клеток при гипоксии, является активация реакций свободнорадикального окисления, которая может вызывать нарушение когнитивных и моторных функций. Это позволяет предположить эффективность антиоксидантов при терапии состояний, вызванных кислородным голоданием. Известно, что многие ноотропные препараты обладают нейропротекторными и противогипоксическими свойствами. В то же время известно, что противогипоксические свойства могут также иметь вещества, обладающие способностью ухудшать мнестические функции [2]. В ряде работ показано, что устойчивость разных линий животных к действию оксидативного стресса различается. Так, мыши линии C57Black/6 генетически менее устойчивы к перекисному окислению, ввиду особенностей антиоксидантной защиты клеток.

В этой связи целью настоящей работы было оценить влияние SkQ1 на выживание и когнитивные способности, общую исследовательскую и двигательную активность на модели гипоксии мышей линии C57Black/6.

В эксперименте использовали 125 мышей весом 18-25±2г SPF категории, содержащихся в стандартных условиях. Протокол был одобрен локальной комиссией по биоэтике.

В первой (острой) серии на 50 животных был проведен подбор оптимальных доз введения SkQ1. Выбор дозы антиоксиданта в микромолярной области обусловлен высокой проникающей способностью SkQ1, а также показанной ранее эффективностью при терапии симптомов ряда нейродегенеративных заболеваний [1]. Шести группам однократно внутрибрюшинно вводился физ. раствор, либо растворы SkQ1 в дозах 0,5, 1, 2, 4 и 8 мкмоль/кг из расчета 10 мкл/г веса. Через 2 часа после введения веществ оценивалась время жизни и поведение в тесте «Нормобарическая гипоксия с гиперкапнией» («баночная гипоксия») по параметрам: время потери позы, время смерти, суммарное время двигательной активности. Наилучшие результаты (продолжительность жизни, двигательная активность) были получены для доз 2 и 4 мкмоль/кг.

Во второй серии изучалось влияние курсового введения антиоксидантов на модели гемической гипоксии, которая воспроизводилась путем введения мышам нитрита натрия - NaNO₂ (агента, превращающего гемоглобин в метгемоглобин, неспособный отдавать кислород) в дозе 50 мг/кг. В качестве положительного контроля был выбран нейропротектор «Мексидол», обладающий также антиоксидантной активностью, в дозе 100 мг/кг. 75 мышей было разделено на 8 групп: «Интактный контроль» (физраствор), «NaNO₂», «SkQ1 4 мкмоль/кг», «NaNO₂+Мексидол», «NaNO₂+ SkQ1 4 мкмоль/кг», «NaNO₂+SkQ1 2 мкмоль/кг», «NaNO₂+SkQ1 1 мкмоль/кг». Антиоксиданты вводились внутрибрюшинно

ежедневно в течение 6 суток. NaNO_2 вводился внутривенно на 5-е и 6-е сутки. На 5 сутки, спустя час после введения гипоксанта, исследовали поведение в тесте «Открытое поле с новыми объектами» (1е измерение); на 6-е сутки - «Открытое поле с новыми объектами» (2е измерение). Активность оценивали при помощи системы видеотрекинга «Noldus Ethovision».

Введение Мексидола и SkQ1 вызывало умеренное снижение двигательной и исследовательской активности. При этом на фоне гипоксии оба вещества вызвали значимый рост данных параметров. Наибольшие различия наблюдались для SkQ1 в дозах 1 и 2 мкмоль/кг. Мексидол на фоне гипоксии вызывает достоверное увеличение числа подходов к новому объекту, по отношению к общему числу подходов к объектам (на 44%), что может свидетельствовать о наличии ноотропного эффекта. Животные, получавшие SkQ1 в дозе 1 мкмоль/кг на фоне гипоксии, значимо предпочитали новый объект на фоне увеличенной, по сравнению с группой « NaNO_2 », общей исследовательской активности. Большая доза SkQ1 (4 мкмоль/кг) нивелировала данные различия, а также снижала общую активность животных. Таким образом, SkQ1 в дозе 1 и 2 мкм/кг оказывал сонаправленные эффекты с препаратом Мексидол.

По результатам исследования, можно предположить наличие у SkQ1 антигипоксического и ноотропного эффекта.

Источники и литература

- 1) Lukashov A.P. et al. Advances in development of rechargeable mitochondrial antioxidants // Prog Mol Biol Transl Sci, 2014. №127. С. 251-265.
- 2) Skulachev V.P. Mitochondria-Targeted Antioxidants as Promising Drugs for Treatment of Age-Related Brain Diseases // Journal of Alzheimer's Disease, 2012. Т. 28. №2. С. 283-289.