

ВЛИЯНИЕ НЕКОТОРЫХ НЕЙРОТРОПНЫХ ВЕЩЕСТВ НА ДЫХАНИЕ МИТОХОНДРИЙ КЛЕТОК ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС

В. В. Яснецов

*ОАО «Всероссийский научный центр по безопасности биологически активных веществ»,
Московская область, г. Старая Купавна*

В полярографическом исследовании дыхания изолированных митохондрий клеток головного мозга крыс установлено, что новое соединение ИБХФ-2 (примерно в половине случаев), мексидол и амтизола сукцинат способны примерно в равной степени увеличивать скорость потребления кислорода. Другие испытанные новые соединения ИБХФ-1 и ИБХФ-3, а также амтизол и эмоксипин этой способностью не обладают. В отличие от сукцинатсодержащих препаратов (мексидола и амтизола сукцината, стимулирующих дыхание по сукцинатоксидазному пути окисления) ИБХФ-2 стимулирует дыхание митохондрий преимущественно за счет функционирования комплекса I дыхательной цепи.

Ключевые слова: дыхание митохондрий, полярография, нейротропные вещества.

EFFECT OF SOME NEUROTROPIC SUBSTANCES ON OXYGEN CONSUMPTION IN MITOCHONDRIA OF RAT BRAIN

V. V. Yasnetsov

It was estimated by polarographic measurement of oxygen consumption in rat brain mitochondria that a new substance IBCP-2 (in about a half of all cases), mexidol and amtizol succinate can nearly equally increase oxygen consumption. Other new substances IBCP-1 and IBCP-3 as well as amtizol and emoxipin, have no such ability. Unlike preparations including succinate (mexidol and amtizol succinate), IBCP-2 stimulates mitochondrial respiration by way of complex I.

Key words: mitochondrial respiration, polarographic measurement, neurotropic substances.

Изыскание новых эффективных нейротропных веществ с нейропротекторными свойствами — актуальная задача современной фармакологии [1, 3, 4].

Ранее нами было установлено, что новые нейротропные соединения ИБХФ-1, ИБХФ-2 и ИБХФ-3 обладают антиоксидантной и противогипоксической активностью; кроме того, ИБХФ-2 оказывает выраженное нейропротекторное действие у крыс и мышей [5, 6]. В настоящей работе исследовали влияние новых соединений ИБХФ-1, ИБХФ-2 и ИБХФ-3 на дыхание митохондрий клеток головного мозга крыс в сравнении с отечественными препаратами «Мексидолом» и «Эмоксипином», обладающими нейропротекторными свойствами, а также с эталонным антигипоксантом амтизолом.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Исследовать влияние новых нейротропных соединений ИБХФ-1, ИБХФ-2 и ИБХФ-3 в сравнении с мексидолом, эмоксипином и амтизолом на дыхание митохондрий клеток головного мозга крыс.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Митохондрии выделяли из ткани головного мозга белых нелинейных крыс-самцов (массой 210—260 г) с помощью дифференциального центрифугирования по методике [7]. Определение содержания белка в изолированных митохондриях проводили по методу Брэдфорд.

Потребление кислорода изолированными митохондриями регистрировали полярографически с помощью стандартного электрода Кларка в 1 мл среды инкубации (маннит — 215 мМ, сахароза — 75 мМ, $MgCl_2$ — 2 мМ, KH_2PO_4 — 10 мМ, бычий сывороточный альбумин — 0,1 %, ЭГТА — 1 мМ, HEPES — 20 мМ, pH 7,4) при постоянном перемешивании. Скорость потребления кислорода (O_2) выражали в наномолях (нМ) O_2 за 1 минуту (мин) в расчете на 1 мг белка митохондрий.

Числовые данные обработаны методами вариационной статистики.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Было установлено, что исходная скорость потребления кислорода митохондриями клеток головного мозга крыс составляет в среднем $(5,3 \pm 0,1)$ нМ O_2 /мин мг белка митохондрий ($n = 110$). ИБХФ-1, ИБХФ-3, амтизол и эмоксипин (2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина гидрохлорид) в концентрации 5 мМ практически не изменяли этот показатель (табл.).

ИБХФ-2 в концентрации 5 мМ примерно в половине случаев (в 15 из 32) существенно не изменял скорость потребления кислорода [$(4,9 \pm 0,4)$ до $(5,0 \pm 0,4)$ нМ O_2 /мин мг белка митохондрий]; однако в 17 случаях ИБХФ-2 статистически значимо ($p < 0,001$) увеличивал этот показатель на (175 ± 25) % (табл.). Следует отметить, что ингибитор комплекса

I дыхательной цепи (НАДН-дегидрогеназа) амитал существенно подавлял стимулирующий эффект ИБХФ-2. Следовательно, можно заключить, что ИБХФ-2 стимулирует дыхание митохондрий преимущественно за счет работы комплекса I.

Влияние некоторых нейротропных веществ на скорость потребления кислорода (нМ О₂/мин мг белка митохондрий, $M \pm m$) митохондриями клеток головного мозга крыс

Вещество (концентрация, мМ)	Исходная скорость потребления кислорода	Скорость потребления кислорода под влиянием веществ (увеличение в % по отношению к исходной)
ИБХФ-1 (5) /n = 6/	4,9 ± 0,5	4,9 ± 0,6
ИБХФ-2 (5) /n = 17/	5,6 ± 0,6	15,6 ± 2,1** (175 ± 25%)
ИБХФ-3 (5) /n = 6/	5,9 ± 0,8	6 ± 1
Мексидол (0,5) /n = 6/	5,2 ± 0,4	5,0 ± 0,3
Мексидол (1) /n = 10/	5,1 ± 0,4	6,8 ± 0,8 (37 ± 16%)
Мексидол (2,5) /n = 10/	5,9 ± 0,4	11,5 ± 1,5* (89 ± 13%°)
Мексидол (5) /n = 12/	6,1 ± 0,6	16,6 ± 1,8** (181 ± 22%°)
Амтизола сукцинат (1) /n = 7/	5,1 ± 0,4	6,7 ± 0,9 (33 ± 12%)
Амтизола сукцинат (5) /n = 7/	5,1 ± 0,7	13,0 ± 1,3** (165 ± 22%^)
Амтизол (5) /n = 6/	4,9 ± 0,4	5,0 ± 0,5
Эмоксипин (5) /n = 8/	4,8 ± 0,4	4,5 ± 0,3

* $p < 0,01$, ** $p < 0,001$ — значимость различий по сравнению с исходной скоростью; ° $p < 0,05$ — значимость различий мексидола в концентрации 2,5 мМ по сравнению с концентрацией 1 мМ и в концентрации 5 мМ по сравнению с концентрацией 2,5 мМ соответственно; ^ $p < 0,001$ — значимость различий амтизола сукцината в концентрации 5 мМ по сравнению с концентрацией 1 мМ (критерий Стьюдента).

Мексидол (2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат) оказывал эффект в зависимости от концентрации. Так, например, он в концентрации 0,5 мМ практически не изменял скорость потребления кислорода, а в концентрации 1 мМ увеличивал ее на (37 ± 16) % ($p > 0,05$). В концентрации 2,5 и 5 мМ мексидол значительно увеличивал этот показатель на (89 ± 13) % ($p < 0,01$) и (181 ± 22) % ($p < 0,001$) соответственно.

Амтизола сукцинат (в отличие от амтизола) в концентрации 1 мМ увеличивал скорость потребления кислорода на (33 ± 12) % ($p > 0,05$), а в концентрации 5 мМ — на (165 ± 22) % ($p < 0,001$).

Ингибитор комплекса II дыхательной цепи (сукцинатдегидрогеназа) малонат практически полностью подавлял стимулирующие эффекты мексидола и амтизола сукцината, что свидетельствует об участии комплекса II в реализации действия этих сукцинатсодержащих препаратов.

Следует указать, что ИБХФ-2, мексидол и амтизола сукцинат в концентрации 5 мМ примерно в рав-

ной степени увеличивали скорость потребления кислорода митохондриями клеток головного мозга крыс.

Ранее Л. Д. Лукьяновой и ее сотрудниками в сходных экспериментальных условиях были получены близкие результаты в отношении мексидола и эмоксипина при изучении действия препаратов на процессы окислительного фосфорилирования в митохондриях печени крыс [2].

Что касается амтизола, то ранее была обнаружена его способность в условиях нормоксии стимулировать дыхание нейронов медицинской пиявки, активируя НАДН-дегидрогеназное окисление субстратов в цикле Кребса. Однако в наших экспериментах действовал лишь сукцинатсодержащий препарат амтизола сукцинат, а сам амтизол был неэффективен. Это можно объяснить различными условиями опытов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Итак, можно заключить, что ИБХФ-2 (примерно в половине случаев), мексидол и амтизола сукцинат способны примерно в равной степени увеличивать скорость потребления кислорода митохондриями клеток головного мозга крыс; напротив, ИБХФ-1, ИБХФ-3, амтизол и эмоксипин этой способностью не обладают. В отличие от сукцинатсодержащих препаратов (мексидола и амтизола сукцината, стимулирующих дыхание по сукцинатоксидазному пути окисления) ИБХФ-2 стимулирует дыхание митохондрий преимущественно за счет функционирования комплекса I дыхательной цепи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Воронина Т. А., Середенин С. Б. // Экспер. и клин. фармакол. — 2007. — Т. 70, № 4. — С. 44—58.
2. Лукьянова Л. Д. // Труды XV Российского национального конгресса «Человек и лекарство». — М., 2009. — Т. 1. — С. 84—105.
3. Мирзоян Р. С. // Экспер. и клин. фармакол. — 2003. — Т. 66, № 2. — С. 53—56.
4. Тюренков И. Н., Багметов М. Н., Епишина В. В. // Экспер. и клин. фармакол. — 2007. — Т. 70, № 2. — С. 24—29.
5. Яснецов В. В., Иванов Ю. В. // Экспер. и клин. фармакол. — 2004. — Т. 67, № 5. — С. 3—4.
6. Яснецов В. В. // Вестник ВолГМУ. — 2007. — № 4. — С. 46—48.
7. Brustovetsky N., Dubinsky J. M. // J. Neurosci. — 2000. — Vol. 20. — P. 103—113.

Контактная информация

Яснецов Виктор Владимирович — к. м. н., научный сотрудник ОАО «Всероссийский научный центр по безопасности биологически активных веществ», e-mail: vicyas@yandex.ru