

РОЛЬ НАДФН-ОКСИДАЗЫ 2 В РАЗВИТИИ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА И МИКРОГЛИОЗА В ГИППОКАМПЕ МЫШЕЙ ПРИ ИНДУЦИРОВАННОЙ АМИЛОИДНОЙ ТОКСИЧНОСТИ

Научный руководитель – Попова Ирина Юрьевна

Мухина К.А.¹, Любанская А.Д.²

1 - Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Биотехнологический факультет, Москва, Россия, *E-mail: kristina.mukhina@gmail.com*; 2 - Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Биологический факультет, Москва, Россия, *E-mail: andelyub@gmail.com*

Разработка ранней терапии болезни Альцгеймера (БА) является актуальной проблемой биологии и медицины. Основные факторы риска БА связаны с окислительным стрессом, в который существенный вклад вносит 2 изоформа NADPH-оксидазы (NOX2). Однако не известно, можно ли воздействуя на NOX2 предотвращать развитие БА. Для ответа на этот вопрос было проведено исследование действия селективного ингибитора NOX2 GSK2795039 (GSK) на состояние нервной ткани мышей, у которых индуцировали развитие БА путем введения в мозг бета-амилоида.

Эксперименты проводили на мышах линии BALB/c, которым предварительно имплантировали канюли для введения препаратов в желудочки мозга. Мышей разделили на три группы: контрольная с введением ACSF $n = 5$, группа с введением бета-амилоида ($A\beta$), $n = 4$, и группа с введением $A\beta$ и селективного ингибитора NOX2 GSK2795039 (GSK), $n = 4$. Препараты вводили бодрствующим мышам с помощью шприца Гамильтона через канюлю (1 мкл, со скоростью 1 мкл/мин) ежедневно в течение 3 дней. Через 12 ч. после последней инъекции препаратов, мозг извлекали, левую половину фиксировали в 4% параформальдегиде для иммуногистохимического анализа, а правую половину анализировали биохимическими методами. Поскольку наибольшее количество NOX2 обнаружено на микроглии и активация этих клеток наблюдается при развитии болезни Альцгеймера, в работе был проведен иммуногистохимический анализ микроглии в гиппокампе. Правое полушарие мозга гомогенизировали и анализировали маркеры окислительного стресса в разных фракциях.

Результаты показали, что в группе $A\beta$ существенно увеличивалась площадь микроглиальных клеток в гиппокампе (на 50 - 58%, $p < 0.05$). Блокада NOX2 существенно уменьшала площадь микроглиальных клеток до 47-49% по сравнению с контрольными значениями ($p < 0.05$). Биохимические исследования показали, что в мембранной фракции гомогената мозга мышей из группы $A\beta$ было повышено количество перекисно окисленных липидов и понижено содержание восстановленных сульфгидрильных групп, что говорит о продолжительном местном действии АФК. GSK в значительной степени предотвратил эти изменения. В митохондриальной фракции не выявлены различия между группами, что свидетельствует об отсутствии митохондриальной патологии на раннем этапе развития патологии.

Анализ методом главных компонент по биохимическим параметрам позволяет четко отделить группу $A\beta$ от группы контроля и GSK, которые между собой не различаются. Анализ корреляций между различными биохимическими и глиальными параметрами выявил значительное отличие между группами в паттернах распределения коррелирующих параметров, с повышением количества скоррелированных параметров в амилоидной и особенно GSK группах, что может говорить о согласованном изменении метаболизма при развитии патологии.

Блокатор NOX2 предотвращает как микроглиоз в гиппокампе, так и окислительный стресс в мозге мышей при индуцированной амилоидной токсичности и, таким образом, может представлять собой фармакологическую мишень для прямой и эффективной терапии БА.