

АСТАКСАНТИН ЗАЩИЩАЕТ МИТОХОНДРИИ СЕРДЦА ОТ ПОВРЕЖДЕНИЙ, ВЫЗВАННЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИЕЙ

*О.В. Крестинина, И.В. Одинокова, А.И. Звягина, Р.Р. Сотников, Л.Д. Сотникова, Ю.Л. Бабурина**

Институт теоретической и экспериментальной биофизики Российской академии наук,
Московская обл., Пушкино, ул. Институтская, 3; *эл. почта: byul@rambler.ru

Получены результаты, показывающие кардиопротекторное действие природного антиоксиданта астаксантина (АСТ) на митохондрии сердца крыс при хронической алкогольной интоксикации. В частности, АСТ восстанавливал дыхательную активность и Ca^{2+} -ёмкость митохондрий сердца при хронической алкогольной интоксикации, оказывал положительное влияние на баланс функционально-значимых процессов деления/слияния митохондрий, а также митофагии. Кроме того, АСТ предотвращал морфологические повреждения ткани сердца, вызванные алкоголем. В целом, результаты показывают, что АСТ способствует нормализации работы митохондрий сердца, защищая их от дегенеративных изменений, вызванных алкогольной интоксикацией, и улучшая энергетический метаболизм сердечной ткани. Таким образом, астаксантин помогает компенсировать повреждения митохондрий сердца, вызванные хроническим приёмом алкоголя, восстанавливая их функциональную активность и устойчивость к стрессу.

Ключевые слова: митохондриальная дисфункция; хроническая алкогольная интоксикация; астаксантин; митохондрии сердца; митофагия; деление/слияние митохондрий

DOI: 10.18097/PBMCR1617

ВВЕДЕНИЕ

Патологические нарушения в функционировании сердечно-сосудистой системы — острая и злободневная проблема современной кардиологии. Последствия злоупотребления алкоголем для сердца могут проявляться в виде нарушений сердечного ритма, артериальной гипертензии и приводить к развитию чрезвычайно опасных заболеваний, таких как алкогольный кетоацидоз, ишемическая болезнь сердца и алкогольная кардиомиопатия [1].

Алкогольная кардиомиопатия является наиболее опасным последствием хронического воздействия алкоголя на сердечно-сосудистую систему. Она проявляется в виде тяжёлого структурного поражения сердечной мышцы вследствие токсического воздействия алкоголя на миокард [2]. Предполагаемые механизмы, ведущие к развитию алкогольной кардиомиопатии, включают взаимосвязанные клеточные процессы метаболизма митохондрий, окислительного стресса и апоптоза. Патологические преобразования, индуцируемые алкоголем, затрагивают структуру и морфологию митохондрий. Для адекватного ответа на изменяющиеся метаболические потребности клетки митохондрии обладают уникальной способностью к циклам деления (фрагментации) и слияния [3, 4]. Баланс между этими процессами поддерживает нормальное функционирование митохондрий. Ключевыми регуляторами митохондриальной динамики являются:

динамин-подобный белок DRP1, отвечающий за деление; митофузин 2 (Mfn2), контролирующий слияние внешних мембран; белок оптической атрофии 1 (OPA1), регулирующий слияние внутренних мембран митохондрий [5]. Различные стрессовые факторы, включая токсическое действие алкоголя, вызывают дисбаланс процессов деления и слияния митохондрий, что приводит к их патологической фрагментации и нарушению функций этих органелл [6, 7]. Помимо этого, алкогольная интоксикация приводит к изменению дыхательной и АТФ-синтезирующей активности митохондрий [8, 9]. Дегенеративное воздействие хронической алкогольной интоксикации приводит к сбоям в системе митофагии (процессов удаления повреждённых митохондрий). В норме процессы митофагии контролируются белками-маркерами PINK1/Parkin [10]. Нарушения в работе митохондрий (в том числе, вызванные алкоголем) приводят к дисбалансу системы PINK1/Parkin, что вызывает снижение эффективности удаления повреждённых митохондрий, усугубляя митохондриальную дисфункцию и способствуя развитию алкогольной кардиомиопатии и других заболеваний [11, 12].

Многообразие и противоречивость существующих гипотез указывают на сохраняющиеся пробелы в понимании точных молекулярных механизмов воздействия алкоголя на функции митохондрий и эффективность их биоэнергетической работы. Поскольку нарушения в работе митохондрий

Принятые сокращения: АСТ – астаксантин; PINK1 – PTEN-индуцированная предполагаемая киназа; DRP1 – динамин-подобный белок 1; Mfn2 – митофузин 2; ДК – значение дыхательного контроля; ЭТЦ – электронная транспортная цепь.



© 2026 Коллектив авторов. Лицензиат ИБМХ, Москва. Статья открытого доступа, распространяется на условиях лицензии Creative Commons Attribution (CC BY-SA 4.0) (<http://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/>).

непосредственно связаны с окислительным стрессом, в настоящее время широко исследуются многочисленные антиоксиданты как природного, так и синтетического происхождения, обладающие способностью защищать митохондрии от окислительного повреждения и способствовать восстановлению их функциональной активности [13, 14]. Такие соединения рассматривают как перспективные терапевтические агенты для лечения и профилактики митохондриально-направленных заболеваний, в том числе, связанных с употреблением алкоголя.

Несмотря на то, что действие многих из них на митохондрии хорошо изучено, в последнее время появляются новые сведения об эффективности и механизмах действия некоторых из них, что открывает доступ к новым технологиям терапевтических стратегий, а также переориентации существующих препаратов для лечения новых заболеваний. Например, высокую эффективность в лечении/предотвращении митохондриально-ориентированных заболеваний показал природный антиоксидант астаксантин (АСТ) [8, 9, 15–17]. В работах нашей группы было показано, что АСТ способен предотвращать алкогольную дисфункцию митохондрий печени [8, 9], а также эффективно восстанавливает функции митохондрий сердца при изопротеренол-индуцированном повреждении [15, 16].

Целью настоящей работы было изучение эффективности АСТ в предотвращении вызванных этанолом нарушений функционирования и структуры митохондрий сердца крыс.

МЕТОДИКА

Реактивы

Смеси кормов (контрольная и алкогольная) — “BioServ” (США), АСТ (“Natural”, Китай) — 5% раствор (150 мг/кг). Среды выделения митохондрий: 75 мМ сахараза, 10 мМ Трис-НСl (рН 7,4), 225 мМ маннитол, 0,5 мМ ЭДТА, 0,5 мМ ЭГТА, 0,1% БСА (все реактивы “Sigma-Aldrich”, США). Инкубационная среда: 125 мМ КСl, 10 мМ Трис (рН 7,4), 2 мМ K_2HPO_4 , 5 мМ глутамат, 5 мМ малат (все реактивы “Sigma-Aldrich”). Буфер Лэммли — “Bio-Rad” (США), Roti-Block — “Carl Roth” (Германия), О.С.Т. Compound Tissue Tek — “Sakura” (Япония).

Антитела

Коктейль моноклональных антител OXPHOS (“Abscam”, Великобритания): CV-ATP5A (55 кДа), СII-UQCRC2 (48 кДа), CIV-MTCO1 (40 кДа), СII-SDHB (30 кДа), CI-NDUFB8 (20 кДа), поликлональные: DRP1 (“Elabscience”, США), MFN2 (“Elabscience”, Китай), OPA1 (“Cloud-Clone Corp.”, Китай), PINK1 (“Cusabio”, Китай), Parkin (“Abclonal”, Китай), Tom20 (контроль нагрузки) (“Cell Signaling”, США), вторичные антитела, конъюгированные с HRP (“Bio-Rad”), ECL (“Bio-Rad”).

Оборудование и расходные материалы

Нитроцеллюлозная мембрана (0,2 мкм) (“Bio-Rad”). Набор маркерных белков (10–250 кДа) (“Bio-Rad”).

Программное обеспечение и системы

Nis Elements AR4.13.05 (Build933) (“Nikon”, Япония), Image Lab (“Bio-Rad”).

Животные и обработка

Применяемые методики подробно описаны в [9]. Животных, полученных из вивария Института теоретической и экспериментальной биофизики РАН, содержали в стандартных условиях того же вивария, включая одинаковую диету, цикл свет/темнота, температуру и влажность. Крыс линии Wistar одного возраста и веса размещали поодиночке в клетках с контролируемой температурой ($23 \pm 2^\circ\text{C}$) и 12-часовым циклом освещения. Каждая клетка была оснащена градуированными поилками. В исследовании были включены три группы животных, по 5 крыс в каждой группе (всего 15 животных): группа 1 — контрольная, группа 2 — животные, получавшие специальный корм с добавлением этанола, группа 3 — животные, получавшие специальный корм с этанолом и АСТ (“Natural”). Количество животных, включённых в расчёты, было определено на основании статистической надёжности полученных результатов и подтверждено предварительными экспериментами. Для развития хронического алкоголизма у животных групп 2 и 3 использовали диету Либер-ДеКарли [18]. Смеси кормов были от “BioServ”. Контрольная смесь содержала жиры (35%), белки (18%) и углеводы (47%). Алкогольная диета представляла собой сухую смесь, в которой 36% калорий из углеводных компонентов были заменены калориями из этанола (концентрация в итоговой диете — 5%); смесь разводили соответствующим количеством этанола и воды (для контрольных животных — только водой). Диета содержала то же количество белков и жиров. Животные в контрольной группе и в группах 2 и 3 получали эквивалентное количество пищи. Концентрацию этанола в группах 2 и 3 постепенно увеличивали (0%, 1%, 2%, 3%, 4% и 5%) в течение 10 дней, чтобы вызвать привыкание. Затем в течение 8 недель животные в группах 2 и 3 получали пищу с 5% концентрацией этанола. Животные, входящие в 3 группу, перорально получали 5% АСТ (150 мг/кг), растворённый в оливковом масле. Крысы групп 1 и 2 получали оливковое масло в равных количествах в качестве носителя. Введение АСТ (5%, 150 мг/кг) производили, как описано в [17, 19].

Гистологический анализ срезов ткани левого желудочка сердца

Для гистологического анализа после извлечения сердца из грудной полости скальпелем отрезали фрагмент левого желудочка и промывали его холодным фосфатно-солевым буфером. Образцы фиксировали в нейтральном формалине в течение 24 ч при комнатной температуре по стандартной методике. После фиксации фрагменты трижды промывали для удаления избытка фосфатов в дистиллированной воде и погружали в О.С.Т. (Optimal Cutting Temperature) Compound Tissue Tek (“Sakura”) на 12 ч при 4°C . Поперечные срезы толщиной 7 мкм готовили

на приборе Shandon CRYOTOME 620E (“Thermo Fisher Scientific”, США) с шагом 30 мкм. Каждую серию из трёх последовательных срезов окрашивали гематоксилином и эозином (H&E) и дифференциальным трихромным методом по методу Лилли [20]. Для получения общей картины алкогольного поражения сердечной ткани были получены гистопограммы на микроскопической станции Nikon Eclipse Ti-E (“Nikon”) с использованием программного обеспечения Nis Elements AR4.13.05 (Build933).

Выделение митохондрий сердца крыс

Митохондрии были выделены из целых сердец крыс каждой группы с использованием стандартного метода, описанного в [21]. Сердце измельчали, освобождали от кровеносных сосудов и гомогенизировали в среде, содержащей 75 мМ сахарозы, 10 мМ Трис-HCl (pH 7,4), 225 мМ маннит, 0,5 мМ ЭДТА, 0,5 мМ ЭГТА и 0,1% БСА. Гомогенат центрифугировали при 1000 g в течение 10 мин. Митохондрии, содержащиеся в супернатанте, осаждали при 8500 g в течение 10 мин. После этого, митохондрии (в осадке) промывали средой выделения без ЭДТА и БСА при 8500 g в течение 10 мин и суспендировали в той же среде. Все процедуры проводили при температуре 4°C. Содержание белка в митохондриях, определённое методом Брэдфорда [22], составляло 30–35 мг/мл.

Определение митохондриальных функций

Суспензию изолированных митохондрий сердца крысы в концентрации 1 мг белка/мл помещали в многофункциональную ячейку со встроенными электродами: O²-электрод Кларка, Ca²⁺-селективный электрод (“Нико-Аналит”, Россия) [23]. Митохондриальную суспензию инкубировали при 25°C в среде, содержащей 125 мМ KCl, 10 мМ Трис (pH 7,4), 2 мМ K₂HPO₄, а также глутамат (5 мМ) и малат (5 мМ) в качестве субстратов дыхания. Скорости потребления кислорода ($V_{st.2}$, $V_{st.3}$, $V_{st.4}$, $V_{st.5}$) измеряли в закрытой ячейке после добавления 200 мкМ АДР к митохондриям и оценивали в нг-атом O-мин⁻¹-мг⁻¹ белка. Ёмкость Ca²⁺ в митохондриях сердца крыс определяли с помощью Ca²⁺-чувствительного электрода как количество Ca²⁺, загруженного митохондриями. Каждое добавление Ca²⁺ составляло 25 нмоль на мг белка.

Электрофорез и вестерн-блот анализ

Аликвоты нативных митохондрий, изолированных из каждой экспериментальной группы солибилизовали в буфере Лэммли (“Bio-Rad”) для солибилизации митохондриальных белков (2 мг/мл). Образцы нагревали до 95°C в течение 5 мин. На каждую дорожку геля наносили по 20 мкг митохондриального лизата. В качестве маркеров использовали наборы фирмы “Bio-Rad”, содержащие маркерные белки от 10 кДа до 250 кДа. Митохондриальные белки разделяли по молекулярной массе с помощью 12,5% SDS-PAGE. Перенос белков из геля на нитроцеллюлозную мембрану

(0,2 мкм, “Bio-Rad”) осуществляли на аппарате для полусухого переноса (“Bio-Rad”) методом вестерн-блот. Полученные мембраны блокировали в растворе Roti-block (“Carl Roth”) в течение 1 ч. После блокирования мембраны окрашивали коммерческими антителами в соответствии с инструкцией по применению антител. В исследовании использовали следующие антитела: коктейль моноклональных антител OXPHOS (“Abcam”), состоящий из альфа-субъединицы комплекса V (CV-ATP5A, 55 кДа), цитохром *b-c1*-комплекса субъединицы 2 комплекса III (CIII-UQCRC2, 48 кДа), митохондриально кодируемой цитохром *c*-оксидазы I комплекса IV (CIV-MTCO1, 40 кДа), сукцинат-дегидрогеназного комплекса II субъединицы B (CII-SDHB, 30 кДа), NADH-дегидрогеназа [убихинон] 1 бета-субъединицы субкомплекса 8 комплекса CI (CI-NDUFB8, 20 кДа); поликлональные антитела к Dynamin-1-like protein — DRP1 (“Elabscience”, США), митофузину 2 (“Elabscience”, Китай), optic nerve atrophy 1 — OPA1 (“Cloud-Clone Corp.”), PTEN Induced Kinase 1 — PINK1 (“Cusabio”), Parkin (“Abclonal”). В качестве контроля белковой нагрузки использовали поликлональные антитела к белку внешней мембраны митохондрий Tom20 (translocase of outer mitochondrial membrane; “Cell Signaling”). Иммунореактивность определяли с использованием вторичных антител, конъюгированных с пероксидазой хрена (“Bio-Rad”). Активность пероксидазы определяли с помощью ECL (“Bio-Rad”) с использованием системы визуализации ChemiDoc Touch (“Bio-Rad”). Белковые полосы количественно определяли с помощью денситометрии (программное обеспечение Image Lab, “Bio-Rad”) как отношение оптической плотности белков к белкам, используемым для контроля белковой нагрузки (Tom20).

Статистический анализ

Статистический анализ проводили с использованием средних значений ± стандартное отклонение (SD) не менее четырёх-шести независимых экспериментов. Для сравнения статистической достоверности результатов двух групп между собой использовался дисперсионный анализ (ANOVA) с соответствующим пост-хок тестом (Стьюдент-Ньюман-Кейлс). Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Поскольку патологическое воздействие алкоголя высоковариабельно и затрагивает практически все органы и ткани, заболевания, вызванные его хроническим потреблением, характеризуются большим разнообразием клинических форм и поражаемых органов. Общеизвестно пагубное влияние алкоголя на печень, как первый фильтр для токсинов в организме и основное место метаболизма этанола. Однако не меньший вред наносит употребление этанола и другим органам, в том числе, страдают нервная [24] и сердечно-сосудистая [25] системы. В настоящее время общепринято, что в основе

алкоголь-зависимых патологических изменений в органах и тканях лежит нарушение функций митохондрий, сопряжённое с развитием окислительного стресса и нарушениями в системах окисления жирных кислот, окислительного фосфорилирования и генерации активных форм кислорода (АФК) [8, 9, 26–28]. Следовательно, митохондрии сердца, как главные “поставщики” энергии, также прежде всего подвергаются пагубному влиянию алкоголя. Ранее в нашей лаборатории был впервые обнаружен защитный эффект природного антиоксиданта АСТ на вызванные этанолом повреждения митохондрий печени крыс [8, 9]. Поэтому в настоящем исследовании был изучен потенциальный кардиопротекторный эффект АСТ при алкогольной дегенерации митохондрий.

Для исследования влияния АСТ на митохондрии сердца крыс в условиях хронической алкогольной интоксикации были выбраны 3 группы животных: группа 1 (контроль), группа 2 (принимавшие этанол), группа 3 (принимавшие этанол и АСТ). Для сравнения физиологических характеристик животных разных групп нами были проанализированы параметры массы тела и сердца животного, а также параметры содержания алкоголя в крови. Полученные значения представлены в таблице 1.

Следует отметить, что в начале эксперимента все животные имели приблизительно одинаковую массу (160 ± 2 г). Как видно из таблицы 1, крысы из группы 2 (получавшие этанол) имели меньший вес, чем крысы из других групп, в то время как сердце крыс из группы 2 в среднем достоверно весило больше. В то же время эти параметры у крыс группы 3 (совместно с этанолом получавшие АСТ) были сопоставимы с контрольными. Следует также отметить, что среднее содержание алкоголя в крови крыс 2 и 3 групп составило 0,85 г/л, что соответствует средней степени опьянения. Полученные данные позволяют предположить развитие алкогольно-ассоциированных дегенеративных изменений в сердце у опытных животных. Эти изменения свидетельствуют о патогенетическом воздействии алкоголя на сердце, выражающемся структурными и функциональными нарушениями.

Для оценки степени и характера повреждения миокарда, а также для выявления локализации поражения были получены обзорные трансмуральные гистотопограммы образцов левого желудочка

всех групп. Для этого от каждой экспериментальной группы были взяты для анализа идентичные срезы левого желудочка (ЛЖ) сердца крысы. Для оценки степени и характера повреждения сердечной ткани у крыс, подвергшихся алкогольной интоксикации, и возможного защитного действия АСТ были проанализированы гистотопограммы поперечных срезов желудочков сердца, окрашенных дифференциальным методом Лилли [20], позволяющим идентифицировать мышечные и коллагеновые волокна. На рисунке 1 представлены контрольные образцы сердечной ткани крысы, состояние сердечной ткани после хронического введения животному алкоголя, а также срезы сердечной ткани после хронического введения АСТ и алкогольной интоксикации. Как видно из рисунка 1, существенных изменений гистоархитектуры и структуры сердечной ткани по сравнению с животными контрольной группы не выявлено. Более того, анализ внеклеточного матрикса ткани, в частности коллагеновых волокон, не выявил признаков фиброза во всех группах.

Детальное исследование миофибрилл и кардиомиоцитов в ткани левого желудочка сердца каждой группы крыс с использованием окраски гематоксилином и эозином (Н&Е) представлено на рисунке 1б. В контрольной группе (группа 1) миофибриллы имели нормальную гладкую структуру, а ядра кардиомиоцитов имели овальную форму и располагались в центре клеток (рис. 1б, контрольная группа). В условиях алкогольной интоксикации наблюдались участки набухания цитоплазмы кардиомиоцитов (рис. 1б, в центре), что является признаком повреждения, связанного с возможным нарушением/дисфункцией сосудов сердца (участки показаны жёлтыми стрелками). В то же время в образцах ткани животных группы 3 (АСТ + этанол) подобных участков набухания цитоплазмы кардиомиоцитов не обнаружено (рис. 1б, справа), а структура миофибрилл в этой опытной группе соответствовала таковой в контрольной группе. Таким образом, можно предположить, что АСТ обладает кардиопротекторными свойствами, обеспечивая защиту структуры сердечной ткани от повреждений, вызванных алкогольной интоксикацией. Его действие, вероятно, способствует снижению оксидативного стресса и воспалительных процессов, что предотвращает морфологические и функциональные нарушения миокарда, индуцированные этанолом.

Таблица 1. Изменения биометрических параметров животных после воздействия этанола и при введении АСТ

Параметр	1 (Контроль)	2 (Этанол)	3 (АСТ + Этанол)
Масса тела, г	400,2±19,44	331,0±15,1*	394,8±18,1 [#]
Масса сердца, г	2,1±0,3	3,33±0,3*	1,9±0,9 [#]
Отношение массы сердца/масса тела, %	2,9±0,2	3,8±0,3*	2,9±0,1 [#]
Количественное содержание этанола, г/л	—	0,9±0,1*	0,8±0,1*

Примечание. Данные представлены как среднее значение ± стандартное отклонение 5 независимых экспериментов. * $p < 0,05$ – значимое различие значений по сравнению с контролем (группа 1). [#] $p < 0,05$ – по сравнению с митохондриями сердца, выделенным от крыс, которым вводили этанол (группа 2). Статистическую значимость различий между парами средних значений оценивали с помощью критерия Стьюдента-Ньюмена-Кейлса.

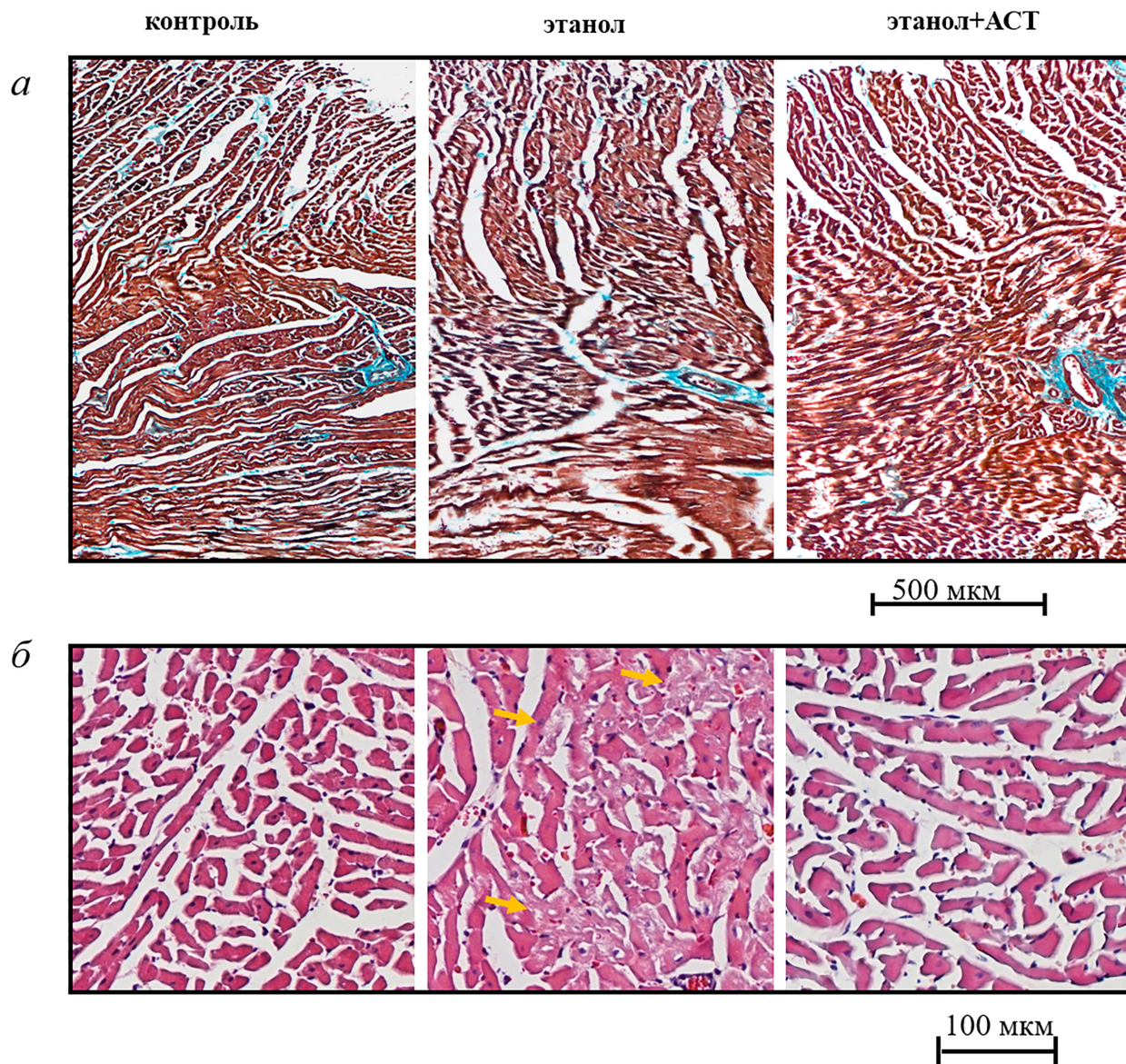


Рисунок 1. Фрагменты гистотопограмм левого желудочка сердца крысы. Световая микроскопия: **а** – окраска трихром по Лилли, линейка 500 мкм; **б** – окрашивание гематоксилином и эозином (H&E: ядра клеток выделены фиолетовым цветом, эритроциты – красным, цитоплазма клеток – розовым), линейка 100 мкм. Стрелками указаны места набухания цитоплазмы. Цветной вариант рисунка доступен в электронной версии журнала.

Известно, что митохондрии способны аккумулировать избыточный цитоплазматический кальций, и способность к накоплению кальция отражает их функциональные резервы и адаптационные возможности. Ca^{2+} , как важнейший компонент внутриклеточной сигнализации, способен регулировать важнейшие биохимические процессы в клетке, поддерживая её функционирование или, наоборот, приводя к гибели [29, 30]. Высокая Ca^{2+} -ёмкость свидетельствует о сохранённой митохондриальной функции и способности к регуляции внутриклеточного кальциевого гомеостаза, тогда как снижение этой ёмкости связано с нарушениями энергетического обмена, повышением оксидативного стресса и запуском механизмов клеточной гибели, например, через образование пор высокой проницаемости в митохондриях [30]. Поскольку

изменения в Ca^{2+} -ёмкости митохондрий используются для оценки степени повреждения митохондрий и эффективности компенсаторно-приспособительных реакций, например, при гипотермии, ишемии, инфаркте или алкогольной интоксикации [29, 30], мы исследовали изменения в Ca^{2+} -ёмкости митохондрий сердца крыс в наших условиях. На рисунке 2а представлены кривые изменения транспорта Ca^{2+} в митохондриях, изолированных от всех экспериментальных групп (каждая добавка Ca^{2+} составляла 25 нмоль на мг белка), а на рисунке 2б — количественные параметры ёмкости Ca^{2+} . Как показано на рисунке 2а, первое добавление Ca^{2+} к митохондриям, изолированным из каждой группы, приводило к накоплению Ca^{2+} в митохондриях. Однако двенадцатая добавка Ca^{2+} к митохондриям из контрольной группы, десятая

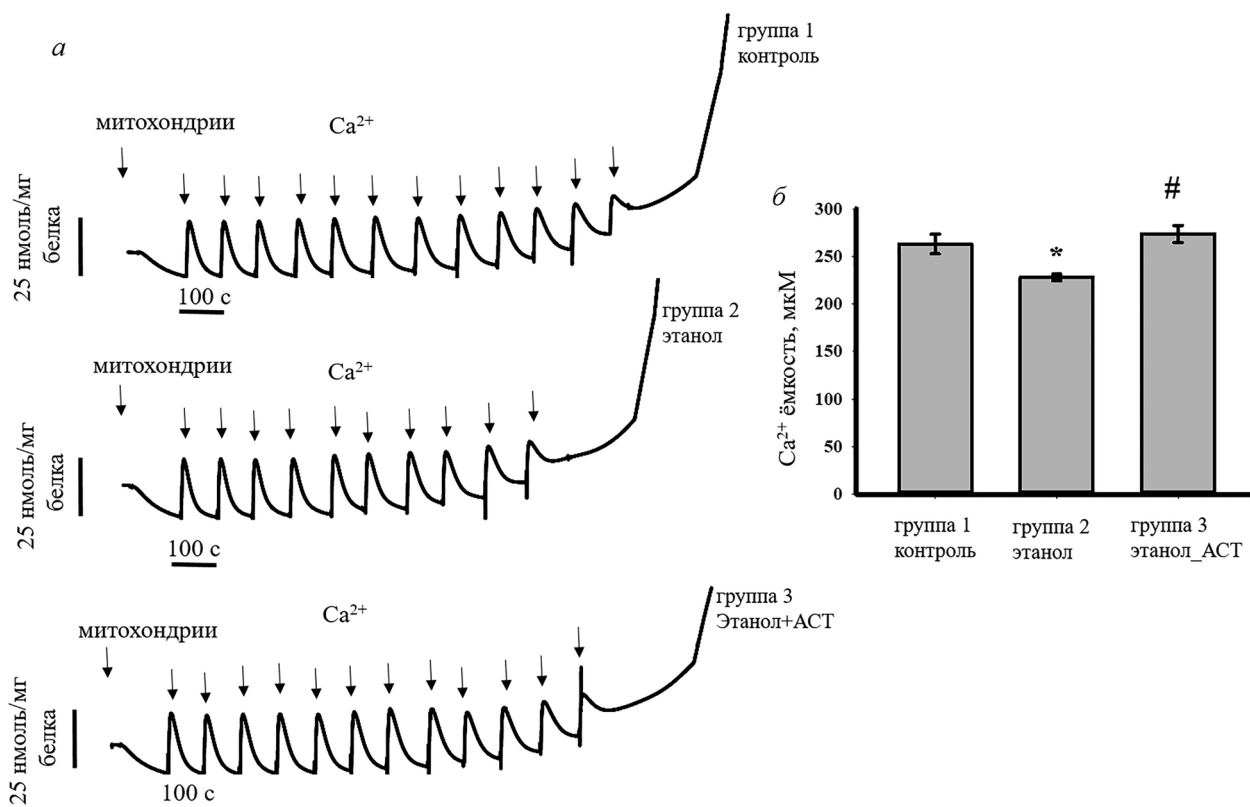


Рисунок 2. Влияние АСТ на изменение Ca^{2+} ёмкости митохондрий сердца крыс при алкогольной интоксикации. **а** – кривые, характеризующие изменение потоков Ca^{2+} в митохондриях, изолированных из всех экспериментальных групп; **б** – количественный анализ Ca^{2+} -ёмкости. Каждое добавление Ca^{2+} составляло 25 нмоль на мг митохондриального белка. На графике на панели **а** представлены результаты типичного эксперимента, на диаграмме панели **б** – средние значения шести независимых экспериментов. * $p < 0,05$ достоверное различие относительно контрольной группы, # $p < 0,05$ достоверное различие относительно этанольной группы.

добавка Ca^{2+} к митохондриям из группы 2 и двенадцатая добавка Ca^{2+} к митохондриям из группы 3, приводили к высвобождению Ca^{2+} из митохондрий. На рисунке 2б показано, что митохондрии из контрольной группы были способны поглощать и удерживать $263 \pm 23,0$ нмоль Ca^{2+} /мг белка. Ёмкость митохондрий животных из 2 группы снижалась до $228 \pm 3,4$ нмоль/мг белка, таким образом, введение этанола снижало ёмкость Ca^{2+} в митохондриях сердца на 14% относительно контроля. Комбинированный эффект АСТ и этанола оставался в пределах контрольных значений и составил $273 \pm 9,0$ нмоль/мг белка. Мы можем заключить, что АСТ восстанавливает Ca^{2+} -ёмкость митохондрий, сниженную этанолом. Таким образом, астаксантин способствует восстановлению Ca^{2+} -ёмкости митохондрий, сохраняя их функциональную жизнеспособность и стабилизируя внутримитохондриальный гомеостаз кальция. Это действие АСТ снижает проницаемость митохондриальной мембраны, предотвращая открытие неспецифической митохондриальной поры (mPTP), что защищает митохондрии от набухания и разрушения.

Ранее было показано, что хроническое употребление алкоголя приводит к нарушениям в системе окислительного фосфорилирования, а также негативно влияет на митохондриальное дыхание и эффективность производства АТФ [31, 32].

На следующем этапе исследования было изучено влияние АСТ на параметры окислительного фосфорилирования митохондрий сердца крысы при алкогольной интоксикации. Для этого определялись скорость потребления кислорода митохондриями на различных стадиях, а также значение дыхательного контроля (ДК) (рис. 3).

На рисунке 3а представлены кривые, отражающие изменение скорости потребления кислорода в состоянии 2 ($V_{st.2}$, субстрат-зависимое дыхание), 3 ($V_{st.3}$, скорость потребления кислорода митохондриями в фосфорилированном состоянии), 4 ($V_{st.4}$, скорость дыхания в после истощения избытка АТФ) и скорости потребления кислорода при разобщении митохондрий (V_0). Количественные характеристики скорости потребления кислорода в различных состояниях и дыхательного контроля (ДК, определяется как отношение $V_{st.3}/V_{st.4}$ и отражает эффективность митохондрий в стимулировании окислительного фосфорилирования и связи между потреблением кислорода и производством АТФ) представлены на рисунке 3б–е. На рисунке 3б,в показано, что в митохондриях сердца крысы, при алкогольной интоксикации, значения $V_{st.2}$ и $V_{st.3}$ снизились на 50% и 41,6% соответственно по сравнению с контролем, тогда как введение АСТ, несмотря на приём алкоголя, предотвратило алкоголь-индуцированное снижение $V_{st.2}$ и $V_{st.3}$.

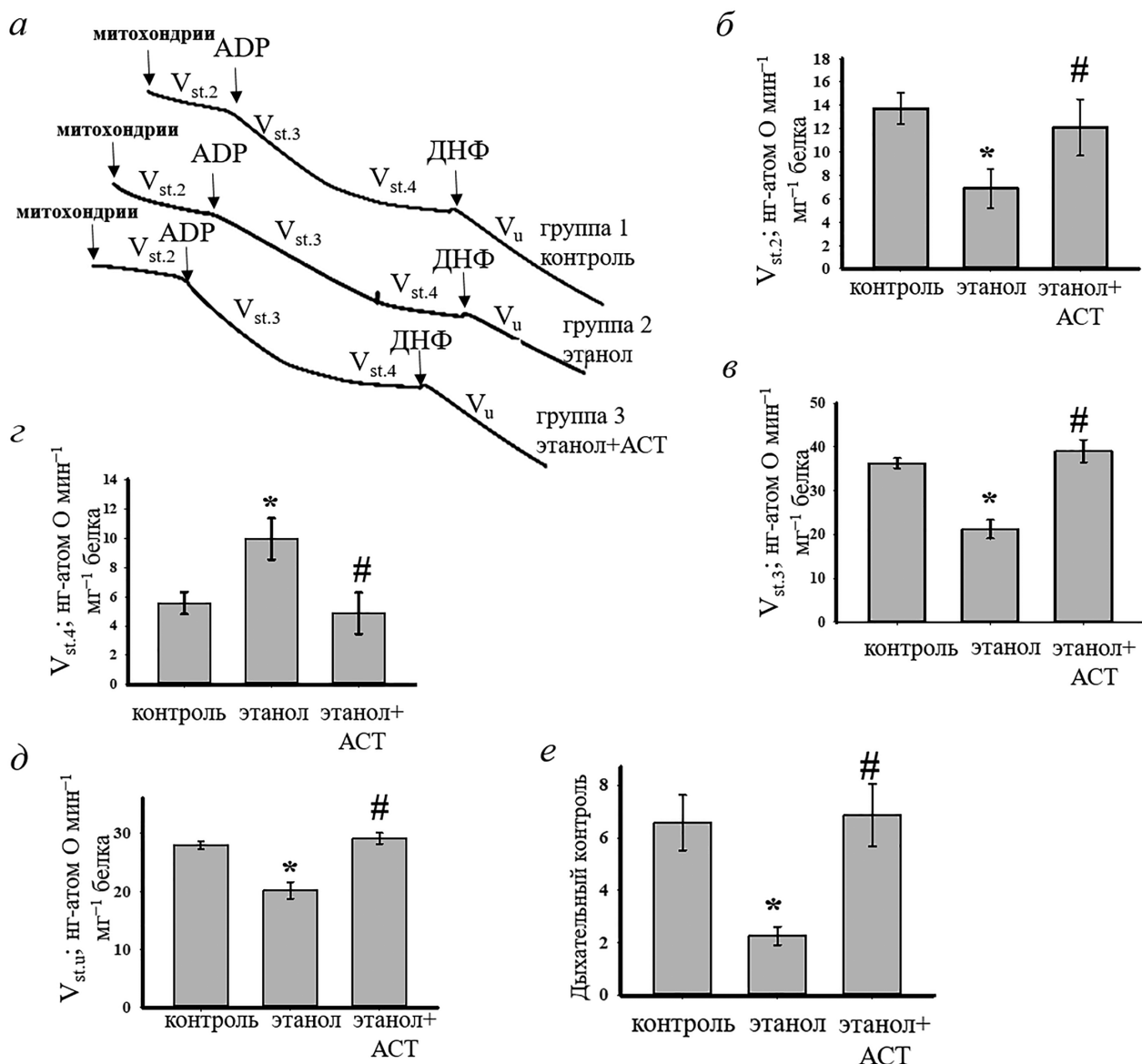


Рисунок 3. Влияние АСТ на дыхательную активность митохондрий сердца крысы при алкогольной интоксикации. **а** – кривые дыхательной активности митохондрий, стрелки указывают на добавление ADP (200 мкМ) и ДНФ (1 мкМ); **б** – количественный анализ дыхательной активности митохондрий сердца в состоянии 2 ($V_{st.2}$); **в** – количественный анализ дыхательной активности митохондрий сердца в состоянии 3 ($V_{st.3}$); **г** – количественный анализ дыхательной активности митохондрий сердца в состоянии 4 ($V_{st.4}$); **д** – количественный анализ скорости разобщённого дыхания митохондрий сердца (V_u); **е** – значения индекса дыхательного контроля, представленные как отношение $V_{st.3}$ к $V_{st.4}$. На графике на панели **а** представлены результаты типичного эксперимента, на диаграммах панелей **б–е** – средние значения шести независимых экспериментов. * $p < 0,05$ достоверное различие относительно контрольной группы, # $p < 0,05$ достоверное различие относительно этанольной группы.

Значения этих параметров не отличались от контрольных значений. АСТ также не изменило контрольное значение скорости потребления кислорода митохондриями в $V_{st.4}$ (рис. 3г), тогда как при алкогольной интоксикации этот параметр увеличился в митохондриях сердца крысы на 78% по сравнению с контролем. Рисунок 3д показывает изменение скорости потребления кислорода при разобщённом митохондриальном дыхании (V_u). Как видно из рисунка 3д, значение V_u снизилось на 27,8% при алкогольной интоксикации по сравнению с контролем. Это предполагает, что в данных условиях может замедляться транспорт

электронов по электронной транспортной цепи (ЭТЦ) или возникать нарушения в ЭТЦ (например, снижение экспрессии субъединиц комплексов дыхательной цепи). Значение V_u при введении АСТ не отличалось от контроля, несмотря на употребление алкоголя крысами. Как видно из рисунка 3е, при алкогольной интоксикации значение ДК снизилось в 2,5 раза по сравнению с контролем. Введение АСТ предотвратило снижение значения ДК в митохондриях сердца крысы.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что введение алкоголя *in vivo* приводило к снижению скорости потребления

кислорода митохондриями, выделенными из сердца крысы, снижая ДК, а введение АСТ совместно с этанолом предотвращало снижение скорости потребления кислорода митохондриями и увеличивало значение ДК.

Известно, что биоэнергетика митохондрий реализуется через дыхательную цепь, представляющую собой систему ферментативных комплексов, встроенных во внутреннюю мембрану митохондрий. Эти комплексы переносят электроны от доноров (например, NADH) к конечному акцептору (кислороду), высвобождая энергию, которая потом используется для протонной перекачки через мембрану и последующего синтеза АТФ [33]. Как было сказано ранее, хроническое употребление алкоголя негативно влияет на систему митохондриального дыхания и окислительного фосфорилирования [30]. Так, действие этанола подавляет активность дыхательных комплексов митохондрий, таких как цитохром-*c*-оксидаза (комплекс IV), снижая как сопряжённое дыхание, так и синтез АТФ, что приводит к энергетическому дефициту в клетках [34–36]. Поскольку АСТ способен действовать положительно на митохондриальное дыхание в условиях алкогольной интоксикации, на следующем этапе исследования мы изучили влияние АСТ на изменение содержания основных субъединиц комплексов дыхательной цепи митохондрий при алкогольной интоксикации (рис. 4).

На рисунке 4а показан вестерн-блот исследуемых белков, рисунок 4б отражает количественный анализ изменения содержания белков, нормированных на Tom20. При введении этанола *in vivo* содержание 55 кДа белка субъединицы ATP5A комплекса V снижалось на 52,4%, тогда как введение АСТ не изменяло уровня субъединицы по сравнению с контролем, несмотря на потребление крысой алкоголя. Аналогичные результаты наблюдаются с другими субъединицами. Так, содержание 48 кДа субъединицы UQCRC2 (комплекс III), 40 кДа субъединицы MTCO1 (комплекс IV), 30 кДа субъединицы SDHB (комплекс II) и 20 кДа субъединицы NDUFB8 (комплекс I) снижались под действием этанола на 50%, 70%, 30% и 55% соответственно по сравнению с контролем (p равно 0,017, 0,025, 0,010, 0,001 и 0,001 соответственно). При комбинированном действии АСТ и этанола уровень субъединиц не отличался от контроля. Таким образом, АСТ предотвращал снижение содержания субъединиц, вызванное этанолом, что говорит о потенциале устранять негативные последствия употребления алкоголя, улучшая процессы биоэнергетики митохондрий.

В клетках постоянно происходят динамичные процессы, такие как деление и слияние митохондрий, которые необходимы для поддержания клеточного здоровья, поскольку обеспечивают энергетическую адаптацию (слияние в ответ на стресс, деление при нагрузках), контроль качества (разделение повреждённых митохондрий), поддержание разнообразия и стабильности митохондриальной популяции [37]. Кроме того, слияние и деление

позволяет митохондриям удовлетворять потребности клеток в энергии в ответ на стимулы окружающей среды [38, 39]. Слияние митохондрий часто приводят к усилению окислительного фосфорилирования и повышению митохондриального мембранного потенциала [40]. Напротив, повышенное содержание фрагментированных митохондрий часто связывают со снижением митохондриального мембранного потенциала и окислительного фосфорилирования, следовательно, со снижением функционирования митохондрий [40]. Так, существуют данные, подтверждающие негативное влияние алкоголя на баланс митохондриальной динамики [26, 41]. Поэтому мы исследовали изменение белков, участвующих в делении (DRP1) и слиянии (Mfn2 и OPA1) митохондрий в наших экспериментальных условиях (рис. 5). При введении этанола, содержание DRP1 увеличивалось на 43%, тогда как уровни Mfn2 и OPA1 снижались на 45% и 43% ($p < 0,01$ в обоих случаях) по сравнению со значением в контрольной группе. Хроническое введение АСТ вместе с этанолом не изменяло содержание белков по сравнению с контролем, но не по сравнению с одиночным действием этанола (содержание DRP1 снижалось, а Mfn2 и OPA1 — увеличивалось). Таким образом, АСТ способен снижать деление митохондрий, подвергшихся влиянию этанола, одновременно увеличивая их слияние. Это приводит к снижению количества фрагментированных и увеличению количества “энергезированных”, функциональных митохондрий, что подтверждает защитное действие АСТ на митохондрии сердца в условиях хронической алкогольной интоксикации.

Митохондриальное слияние и деление поддерживают функцию и целостность митохондрий путём обмена содержимым и изоляции повреждённых участков. При накоплении серьёзных повреждений митохондрий запускается митофагия — механизм аутофагии, при котором повреждённые митохондрии захватываются и утилизируются клеточными лизосомами. Этот процесс обеспечивает поддержание гомеостаза клеток и предотвращает накопление дисфункциональных митохондрий, вызывающих окислительный стресс и смерть клеток [42]. Поэтому, на следующем этапе было исследовано изменение содержания белков, участвующих в процессе митофагии, такие как PINK1 и Parkin (рис. 6). На рисунке 6а,б в верхней части показан вестерн блот, окрашенный соответствующими антителами. В нижней части количественная характеристика иммуноокрашивания. Из рисунка видно, что под воздействием этанола содержание как PINK1, так и Parkin снижалось на 58% и 41% соответственно относительно контроля. Снижение содержания этих белков говорит о том, что процесс митофагии нарушался, и повреждённые митохондрии могли накапливаться в клетках. При совместном действии этанола и АСТ, уровни белков не отличались от контроля, но повышались относительно одиночного действия этанола. АСТ предотвращал этанол-индуцированное снижение содержания белков. Таким образом, АСТ защищает митохондриальное дыхание и комплексы дыхательной цепи митохондрий,

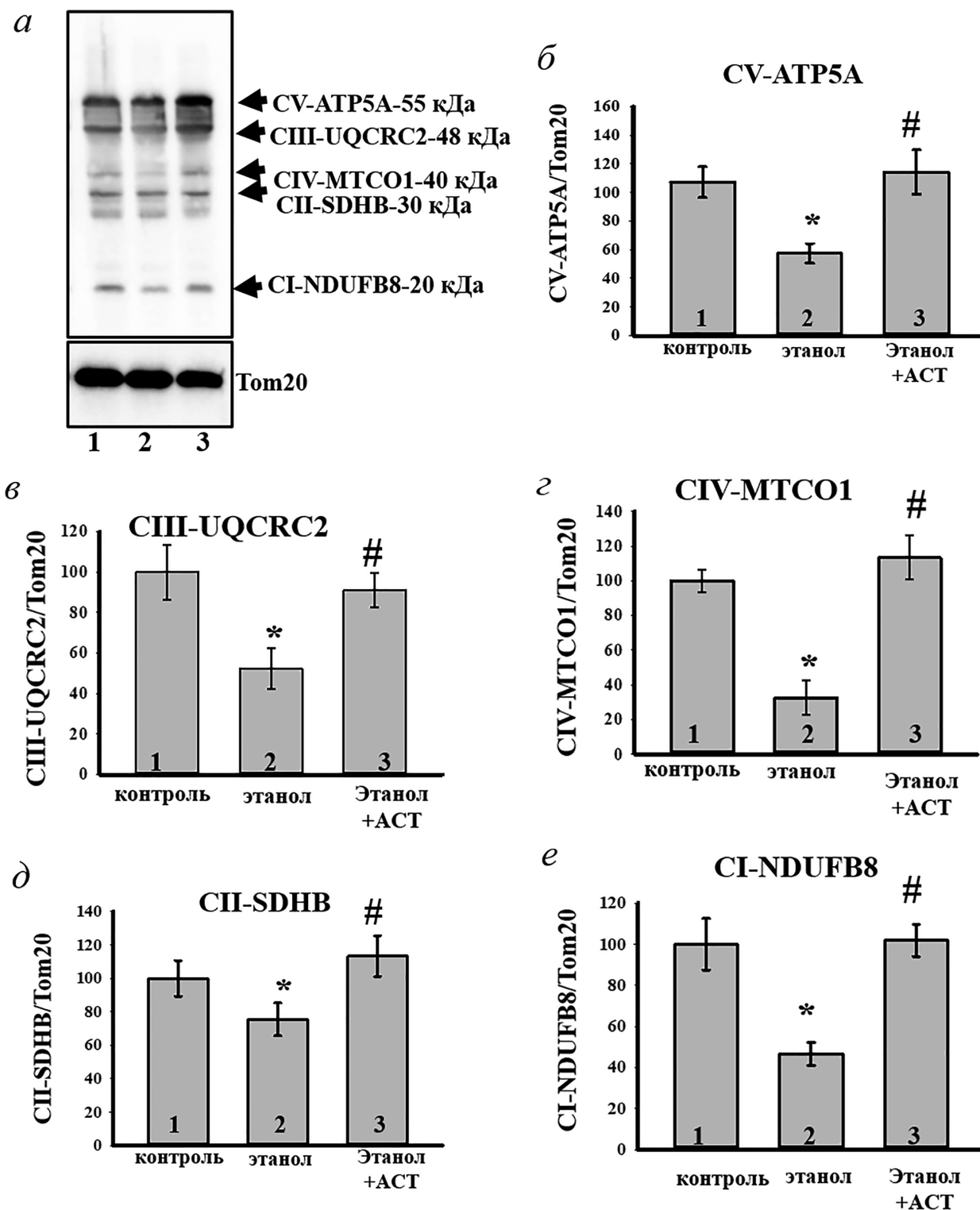


Рисунок 4. Влияние АСТ на изменение содержания основных субъединиц комплексов дыхательной цепи митохондрий при алкогольной интоксикации. В качестве контроля белковой нагрузки использовали антитела к Tom20. **а** – иммуноблоты, окрашенные OXPHOS антителами; **б** – диаграмма, количественно отражающая изменение в содержании белка CV-ATP5A, нормированного по белку Tom20; **в** – диаграмма, количественно отражающая изменение в содержании белка CIII-UQCRC2, нормированного по белку Tom20; **г** – диаграмма, количественно отражающая изменение в содержании белка CIV-MTCO1, нормированного по белку Tom20; **д** – диаграмма, количественно отражающая изменение в содержании белка CII-SDHB, нормированного по белку Tom20; **е** – диаграмма, количественно отражающая изменение в содержании белка CI-NDUFB8, нормированного по белку Tom20. На графике на панели **а** представлены результаты типичного эксперимента, на диаграммах панелей **б–е** – средние значения четырёх независимых экспериментов. * $p < 0,05$ достоверное различие относительно контрольной группы, # $p < 0,05$ достоверное различие относительно этанольной группы.

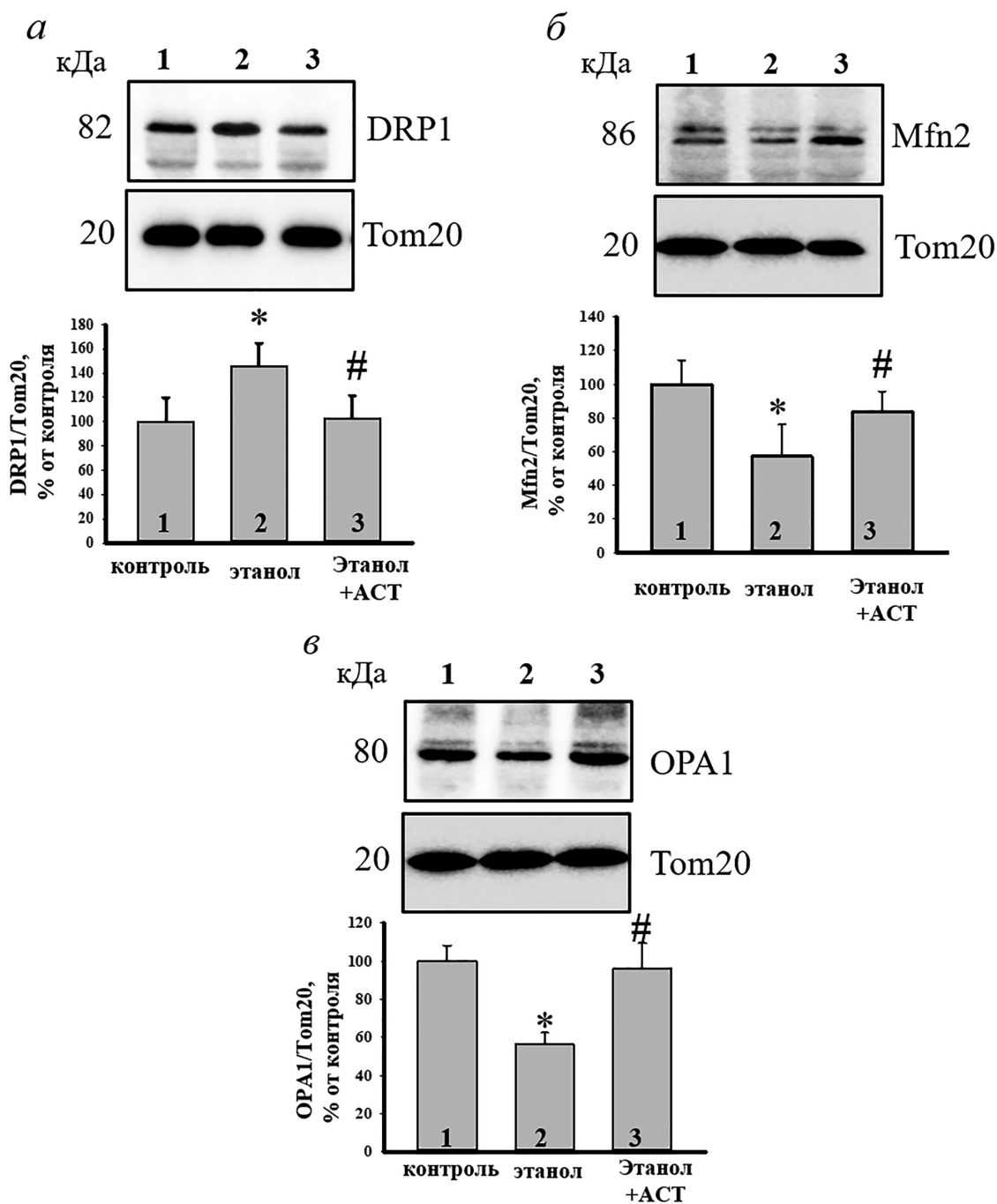


Рисунок 5. Влияние АСТ на изменение содержания белков, участвующих в делении DRP1 (а) и слиянии Mfn2 (б), OPA1 (в) митохондрий при этанольной интоксикации. а – верхняя часть рисунка: иммуноблоты, окрашенные соответствующими антителами, нижняя часть – диаграммы, количественно отражающие изменения в содержании белков, нормированных по белку Tom20. В качестве контроля белковой нагрузки использовали антитела к Tom20. На иммуноблотах в верхней части представлены результаты типичного эксперимента, на диаграммах внизу – средние значения четырёх независимых экспериментов. * $p < 0,05$ достоверное различие относительно контрольной группы, # $p < 0,05$ достоверное различие относительно этанольной группы.

так же, как и АТФазу при хроническом употреблении алкоголя. Он предотвращает дегенеративные изменения митохондрий, сохраняет их структуру и функциональность, регулирует митохондриальную динамику и гомеостаз Ca^{2+} . Эти механизмы снижают окислительный стресс и повреждение клеток, что способствует восстановлению нормального энергетического обмена и предотвращает запуск проапоптотических сигнальных путей.

При этом АСТ направленно действует именно при алкогольной интоксикации, не вызывая дисбаланса в здоровых тканях, что делает его перспективным средством для лечения и профилактики алкогольной митохондриальной дисфункции. Следует отметить, что ранее подобное, “гепатопротекторное” действие АСТ было нами обнаружено и в митохондриях печени [8, 9]. Это говорит о комплексном воздействии АСТ

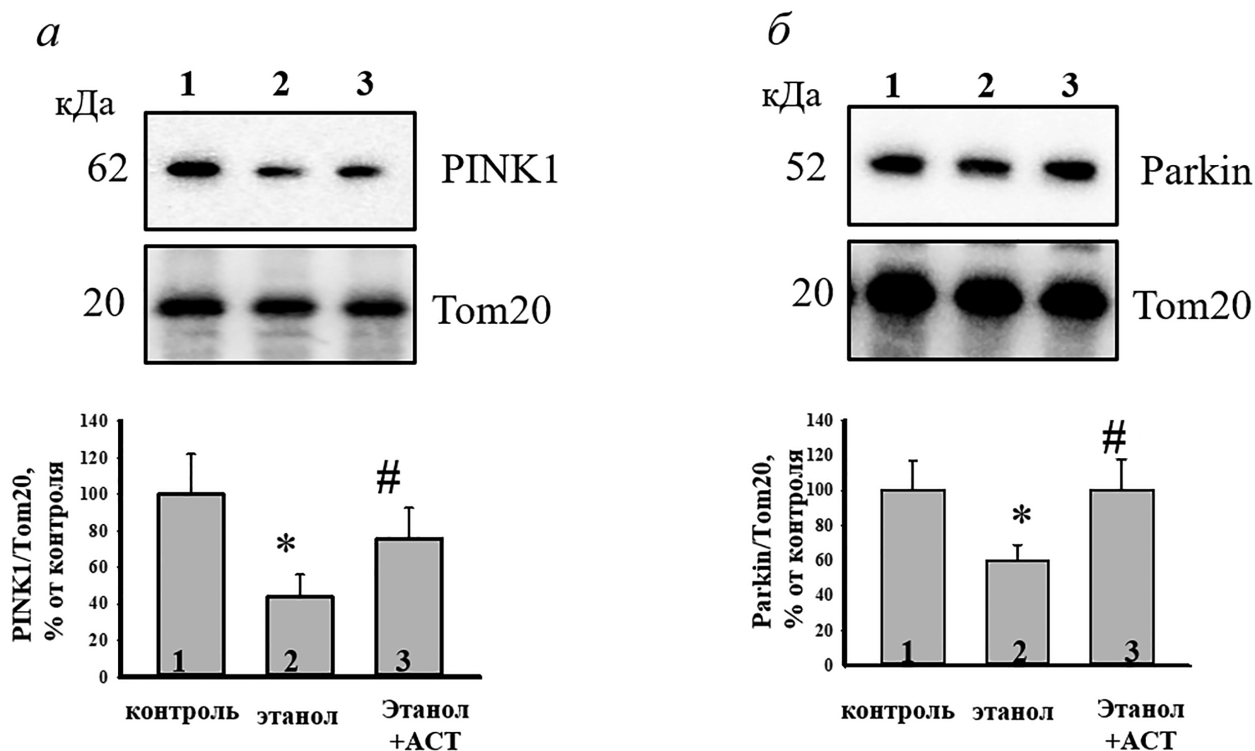


Рисунок 6. Влияние АСТ на изменение содержания белков, участвующих в процессе митохондриальной аутофагии PINK1 (а), Parkin (б) при этанольной интоксикации. В качестве контроля белковой нагрузки использовали антитела к Tom20. Представлены значения трёх независимых экспериментов. На иммуноблотах в верхней части представлены результаты типичного эксперимента, на диаграммах внизу – средние значения четырёх независимых экспериментов. * $p < 0,05$ достоверное различие относительно контрольной группы, # $p < 0,05$ достоверное различие относительно этанольной группы.

на митохондрии и позволяет считать его перспективным агентом при лечении связанных с алкоголизмом заболеваний. Для определения точного механизма такого действия требуются дальнейшие исследования, однако можно предположить, что защитный эффект АСТ при хронической алкогольной интоксикации может реализовываться через несколько взаимосвязанных механизмов, выходящих за рамки его классической антиоксидантной функции.

Так, представляется важным его способность опосредованно снижать окислительный стресс за счёт улучшения функции дыхательной цепи митохондрий и снижения утечки электронов, что показано в нашей работе. Кроме того, ключевым механизмом является влияние АСТ на регуляторные сигнальные каскады. Мы установили, что АСТ повышает уровень фосфорилирования и, следовательно, инактивирует киназу GSK-3 β , что приводит к повышению порога открытия mPTP [19]. Кроме того, АСТ способствует активации транскрипционного фактора CREB, что может опосредовать экспрессию генов, ответственных за выживаемость клеток и митохондриальный биогенез [8]. АСТ действует как регулятор митохондриальной проницаемости, что является интегративным результатом его воздействия [8]. Мы показали, что АСТ нормализует содержание и взаимодействие ключевых белков-регуляторов mPTP, таких как Cyclophilin D, ANT и PiC [3], а также

модулирует экспрессию белков ассоциированного комплекса TSPO/VDAC/CNPase [3]. В рамках данной работы было показано, что АСТ оказывает влияние на митохондриальную динамику, смещая баланс в сторону слияния органелл, что способствует повышению эффективности окислительного фосфорилирования и устойчивости к стрессу.

Таким образом, АСТ проявляет себя как плеотропное соединение, способное одновременно воздействовать на несколько ключевых узлов митохондриальной дисфункции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение можно отметить, что АСТ проявляет выраженное защитное действие на митохондриальное дыхание и комплексы дыхательной цепи при хроническом употреблении алкоголя. Он эффективно предотвращает дегенеративные изменения митохондрий, сохраняет их структурную целостность и функциональность, а также регулирует митохондриальную динамику и нормализует содержание кальция, способствуя снижению оксидативного стресса и клеточного повреждения. Всё это показывает потенциал АСТ как перспективного средства для лечения и профилактики алкогольной митохондриальной дисфункции и открывает его перспективы для широкого применения в терапии заболеваний, развивающихся на фоне алкоголизма.

БЛАГОДАРНОСТИ

В настоящей работе были использованы приборы ЦКП Института теоретической и экспериментальной биофизики РАН.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Работа выполнена в рамках Госзадания Института теоретической и экспериментальной биофизики РАН (№ 075-00223-25-03).

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Исследование проведено в соответствии с общепринятыми международными нормами обращения с животными (Директива 2010/63/EU Европейского Парламента и Совета Европейского Союза по охране животных, используемых в научных целях от 22.09.2010), а также в соответствии с Положением о проведении исследований на экспериментальных животных (приказ Минздрава России от 12 августа 1997 г. № 755), и одобрено комиссией по биологической безопасности и этике Института теоретической и экспериментальной биофизики РАН (протокол №07/2025 от 03 марта 2025 г.).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

- Fernandez-Sola J.* (2015) Cardiovascular risks and benefits of moderate and heavy alcohol consumption. *Nat. Rev. Cardiol.*, **12**(10), 576–587. DOI: 10.1038/nrcardio.2015.91
- Gavazzi A., de Maria R., Parolini M., Porcu M.* (2000) Alcohol abuse and dilated cardiomyopathy in men. *Am. J. Cardiol.*, **85**(9), 1114–1118. DOI: 10.1016/s0002-9149(00)00706-2
- Waddell J., McKenna M.C., Kristian T.* (2022) Brain ethanol metabolism and mitochondria. *Curr. Top. Biochem. Res.*, **23**, 1–13.
- Kraus F., Roy K., Pucadyil T.J., Ryan M.T.* (2021) Function and regulation of the divisome for mitochondrial fission. *Nature*, **590**(7844), 57–66. DOI: 10.1038/s41586-021-03214-x
- van der Bliek A.M., Shen Q., Kawajiri S.* (2013) Mechanisms of mitochondrial fission and fusion. *Cold Spring Harb. Perspect Biol.*, **5**(6), a011072. DOI: 10.1101/cshperspect.a011072
- Bonet-Ponce L., Saez-Atienzar S., da Casa C., Flores-Bellver M., Barcia J.M., Sancho-Pelluz J., Romero F.J., Jordan J., Galindo M.F.* (2015) On the mechanism underlying ethanol-induced mitochondrial dynamic disruption and autophagy response. *Biochim. Biophys. Acta*, **1852**(7), 1400–1409. DOI: 10.1016/j.bbadis.2015.03.006
- Kitagaki H., Araki Y., Funato K., Shimoi H.* (2007) Ethanol-induced death in yeast exhibits features of apoptosis mediated by mitochondrial fission pathway. *FEBS Lett.*, **581**(16), 2935–2942. DOI: 10.1016/j.febslet.2007.05.048
- Krestinina O., Krestinin R., Odinkova I., Sotnikova L., Baburina Y.* (2025) Potential targets for the protective effect of astaxanthin on ethanol-induced damage in rat liver mitochondria. *Curr. Med. Chem.*, **32**(7), 1391–1405. DOI: 10.2174/0109298673316592240822102619
- Krestinina O., Odinkova I., Sotnikova L., Krestinin R., Zvyagina A., Baburina Y.* (2022) Astaxanthin is able to prevent alcohol-induced dysfunction of liver mitochondria. *Antioxidants*, **11**(10), 2019. DOI: 10.3390/antiox11102019
- Truban D., Hou X., Caulfield T.R., Fiesel F.C., Springer W.* (2017) PINK1, Parkin, and mitochondrial quality control: what can we learn about Parkinson's disease pathobiology? *J. Parkinsons Dis.*, **7**(1), 13–29. DOI: 10.3233/JPD-160989
- Eid N., Ito Y., Horibe A., Otsuki Y., Kondo Y.* (2019) Ethanol-induced mitochondrial damage in Sertoli cells is associated with Parkin overexpression and activation of mitophagy. *Cells*, **8**(3), 283. DOI: 10.3390/cells8030283
- Wu Y., Jiang T., Hua J., Xiong Z., Dai K., Chen H., Li L., Peng J., Peng X., Zheng Z., Xiong W.* (2022) PINK1/Parkin-mediated mitophagy in cardiovascular disease: from pathogenesis to novel therapy. *Int. J. Cardiol.*, **361**, 61–69. DOI: 10.1016/j.ijcard.2022.05.025
- McDonough K.H.* (2003) Antioxidant nutrients and alcohol. *Toxicology*, **189**(1–2), 89–97. DOI: 10.1016/s0300-483x(03)00155-0
- Chacko B.K., Srivastava A., Johnson M.S., Benavides G.A., Chang M.J., Ye Y., Jhala N., Murphy M.P., Kalyanaraman B., Darley-Usmar V.M.* (2011) Mitochondria-targeted ubiquinone (MitoQ) decreases ethanol-dependent micro and macro hepatosteatosis. *Hepatology*, **54**(1), 153–163. DOI: 10.1002/hep.24377
- Krestinin R., Baburina Y., Odinkova I., Kruglov A., Fadeeva I., Zvyagina A., Sotnikova L., Krestinina O.* (2020) Isoproterenol-induced permeability transition pore-related dysfunction of heart mitochondria is attenuated by astaxanthin. *Biomedicines*, **8**(10), 437. DOI: 10.3390/biomedicines8100437
- Krestinin R., Baburina Y., Odinkova I., Kruglov A., Sotnikova L., Krestinina O.* (2023) The effect of astaxanthin on mitochondrial dynamics in rat heart mitochondria under ISO-induced injury. *Antioxidants*, **12**(6), 1247. DOI: 10.3390/antiox12061247
- Krestinina O., Baburina Y., Krestinin R., Odinkova I., Fadeeva I., Sotnikova L.* (2020) Astaxanthin prevents mitochondrial impairment induced by isoproterenol in isolated rat heart mitochondria. *Antioxidants*, **9**(3), 262. DOI: 10.3390/antiox9030262
- Lieber C.S., de Carli L.M.* (1989) Liquid diet technique of ethanol administration: 1989 update. *Alcohol Alcohol.*, **24**(3), 197–211.
- Baburina Y., Krestinin R., Odinkova I., Sotnikova L., Kruglov A., Krestinina O.* (2019) Astaxanthin inhibits mitochondrial permeability transition pore opening in rat heart mitochondria. *Antioxidants*, **8**(12), 576. DOI: 10.3390/antiox8120576
- Lillie R.D., Fullmer H.M.* (1976) *Histopathologic Technic and Practical Histochemistry*. McGraw-Hill: California, USA, 942 p.
- Odinkova I., Baburina Y., Kruglov A., Fadeeva I., Zvyagina A., Sotnikova L., Akatov V., Krestinina O.* (2018) Effect of melatonin on rat heart mitochondria in acute heart failure in aged rats. *Int. J. Mol. Sci.*, **19**(6), 1555. DOI: 10.3390/ijms19061555
- Kruger N.J.* (1994) The Bradford method for protein quantitation. *Methods Mol. Biol.*, **32**, 9–15. DOI: 10.1385/0-89603-268-X:9

23. Azarashvili T., Grachev D., Krestinina O., Evtodienko Y., Yurkov I., Papadopoulos V., Reiser G. (2007) The peripheral-type benzodiazepine receptor is involved in control of Ca²⁺-induced permeability transition pore opening in rat brain mitochondria. *Cell Calcium*, **42**(1), 27–39. DOI: 10.1016/j.ceca.2006.11.004
24. Sahu P., Verma H.K., Bhaskar L. (2025) Alcohol and alcoholism associated neurological disorders: current updates in a global perspective and recent recommendations. *World J. Exp. Med.*, **15**(1), 100402. DOI: 10.5493/wjem.v15.i1.100402
25. Piano M.R., Marcus G.M., Aycock D.M., Buckman J., Hwang C.L., Larsson S.C., Mukamal K.J., Roerecke M. (2025) Alcohol use and cardiovascular disease: a scientific statement from the American heart association. *Circulation*, **152**(1), e7–e21. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001341
26. Leon B.E., Kang S., Franca-Solomon G., Shang P., Choi D.-S. (2021) Alcohol-induced neuroinflammatory response and mitochondrial dysfunction on aging and Alzheimer's disease. *Front. Behav. Neurosci.*, **15**, 778456. DOI: 10.3389/fnbeh.2021.778456
27. Siggins R.W., McTernan P.M., Simon L., Souza-Smith F.M., Molina P.E. (2023) Mitochondrial dysfunction: at the nexus between alcohol-associated immunometabolic dysregulation and tissue injury. *Int. J. Mol. Sci.*, **24**(10), 8650. DOI: 10.3390/ijms24108650
28. Hoek J.B., Cahill A., Pastorino J.G. (2002) Alcohol and mitochondria: a dysfunctional relationship. *Gastroenterology*, **122**(7), 2049–2063. DOI: 10.1053/gast.2002.33613
29. Lambert J.P., Luongo T.S., Tomar D., Jadiya P., Gao E., Zhang X., Lucchese A.M., Kolmetzky D.W., Shah N.S., Elrod J.W. (2019) MCUB regulates the molecular composition of the mitochondrial calcium uniporter channel to limit mitochondrial calcium overload during stress. *Circulation*, **140**(21), 1720–1733. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037968
30. Заводник И.Б. (2016) Митохондрии, кальциевый гомеостаз и кальциевая сигнализация. *Биомедицинская химия*, **62**(3), 311–317. [Zavodnik I.B. (2016) Mitochondria, calcium homeostasis and calcium signaling. *Biomeditsinskaya Khimiya*, **62**(3), 311–317.] DOI: 10.18097/PBMC20166203311
31. Kumar A., Davuluri G., Welch N., Kim A., Gangadhariah M., Allawy A., Priyadarshini A., McMullen M.R., Sandler Y., Willard B., Hoppel C.L., Nagy L.E., Dasarathy S. (2019) Oxidative stress mediates ethanol-induced skeletal muscle mitochondrial dysfunction and dysregulated protein synthesis and autophagy. *Free Radic. Biol. Med.*, **145**, 284–299. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2019.09.031
32. Ma L., Dong J.-X., Wu C., Li X.-Y., Chen J., Zhang H., Liu Y. (2017) Spectroscopic, polarographic, and microcalorimetric studies on mitochondrial dysfunction induced by ethanol. *J. Membr. Biol.*, **250**(2), 195–204. DOI: 10.1007/s00232-017-9947-0
33. Zhao R.Z., Jiang S., Zhang L., Yu Z.B. (2019) Mitochondrial electron transport chain, ROS generation and uncoupling (review). *Int. J. Mol. Med.*, **44**(1), 3–15. DOI: 10.3892/ijmm.2019.4188
34. Haorah J., Rump T.J., Xiong H. (2013) Reduction of brain mitochondrial β -oxidation impairs complex I and V in chronic alcohol intake: the underlying mechanism for neurodegeneration. *PLOS One*, **8**(8), e70833. DOI: 10.1371/journal.pone.0070833
35. Hwang H., Liu R., Eldridge R., Hu X., Forghani P., Jones D.P., Xu C. (2023) Chronic ethanol exposure induces mitochondrial dysfunction and alters gene expression and metabolism in human cardiac spheroids. *Alcohol Clin. Exp. Res.*, **47**(4), 643–658. DOI: 10.1111/acer.15026
36. Simon L., Molina P.E. (2022) Cellular bioenergetics: experimental evidence for alcohol-induced adaptations. *Function*, **3**(5), zqac039. DOI: 10.1093/function/zqac039
37. Roy M., Reddy P.H., Iijima M., Sesaki H. (2015) Mitochondrial division and fusion in metabolism. *Curr. Opin. Cell Biol.*, **33**, 111–118. DOI: 10.1016/jceb.2015.02.001
38. Schrepfer E., Scorrano L. (2016) Mitofusins, from mitochondria to metabolism. *Mol. Cell*, **61**(5), 683–694. DOI: 10.1016/j.molcel.2016.02.022
39. Detmer S.A., Chan D.C. (2007) Functions and dysfunctions of mitochondrial dynamics. *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.*, **8**(11), 870–879. DOI: 10.1038/nrm2275
40. Yao C.-H., Wang R., Wang Y., Kung C.-P., Weber J.D., Patti G.J. (2019) Mitochondrial fusion supports increased oxidative phosphorylation during cell proliferation. *Elife*, **8**, e41351. DOI: 10.7554/eLife.41351
41. Shang P., Lindberg D., Starski P., Peyton L., Hong S.-I., Choi S., Choi D.-S. (2020) Chronic alcohol exposure induces aberrant mitochondrial morphology and inhibits respiratory capacity in the medial prefrontal cortex of mice. *Front. Neurosci.*, **14**, 561173. DOI: 10.3389/fnins.2020.561173
42. Wang S., Long H., Hou L., Feng B., Ma Z., Wu Y., Zeng Y., Cai J., Zhang D.-W., Zhao G. (2023) The mitophagy pathway and its implications in human diseases. *Signal Transduct. Target Ther.*, **8**(1), 304. DOI: 10.1038/s41392-023-01503-7

Поступила в редакцию: 18.09.2025.
 После доработки: 12.01.2026.
 Принята к печати: 14.01.2026.

**ASTAXANTHIN PROTECTS HEART MITOCHONDRIA
FROM DAMAGE CAUSED BY CHRONIC ALCOHOL INTOXICATION**

*O.V. Krestinina, I.V. Odinkova, A.I. Zvyagina, R.R. Sotnikov, L.D. Sotnikova, Yu.L. Baburina**

Institute of Theoretical and Experimental Biophysics, Russian Academy of Science,
3 Institutskaya str., Pushchino, Moscow region, 142290 Russia; *e-mail: byul@rambler.ru

The natural antioxidant astaxanthin (AST) demonstrates the cardioprotective effect on cardiac mitochondria in rats subjected to chronic alcohol intoxication. Particularly, AST restored cardiac mitochondrial respiratory activity and Ca²⁺ capacity of rats exposed to chronic alcohol intoxication; it also had a positive impact on the balance of functionally important processes of mitochondrial fission/fusion, as well as mitophagy. In addition, AST prevented alcohol-induced morphological damage to cardiac tissue. Overall, the results demonstrate that AST promotes normalization of cardiac mitochondrial function, protecting these organelles from degenerative changes caused by alcohol intoxication and improving cardiac energy metabolism. Thus, AST helps to compensate the cardiac mitochondrial damage caused by chronic alcohol intake by restoring their functional activity and stress resistance.

The whole English version is available at <http://pbmc.ibmc.msk.ru>.

Keywords: mitochondrial dysfunction; chronic alcohol intoxication; astaxanthin; cardiac mitochondria; mitophagy; mitochondrial fission/fusion

Funding. This work was carried out within the framework of the State Assignment of the Institute of Theoretical and Experimental Biophysics of the Russian Academy of Sciences (no. 075-00223-25-03).

Received: 18.09.2025; revised: 12.01.2026; accepted: 14.01.2026.