

**Участие рецепторов, активируемых протеазами, в ЛПС-вызванном
воспалении у мышей**

Научный руководитель – Горбачева Любовь Руфэльева

Астахова Екатерина Андреевна

Студент (бакалавр)

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

E-mail: ast_kat@mail.ru

Процессы свертывания крови и воспаления тесно связаны и лежат в основе патогенеза различных заболеваний. Нарушение целостности эндотелия при травме или воспалении ведет к запуску провоспалительных каскадов через активацию тромбина, что способствует защите от инфекции, но негативно сказывается на функциональности близлежащих клеток.

Сигнальный путь тромбина реализуется через рецепторы семейства ПАР с образованием «привязанного» лиганда, активирующего 2-ю внеклеточную петлю рецептора. Пептиды, гомологичные по структуре «привязанному» лиганду, являются потенциальными фармакологическими препаратами, направленными на коррекцию нарушений свертывания крови при воспалении [1]. Особый интерес представляет исследование особенностей активации ПАР под влиянием провоспалительных факторов.

Для индукции воспаления самцам мышей линии BALB/c вводили ЛПС в дозах 1,6 - 6,0 мг/кг (i.p.). За 30 минут до ЛПС животным вводили пептиды-агонисты ПАР-1, 2, 4 (2 мкмоль/кг, i.p.). Выраженность воспалительного ответа оценивали по клеточному составу крови, проницаемости ГЭБ и кишечника с помощью Evans blue, содержанию общего белка и концентрации тромбина в перитонеальной полости. Статистическую обработку данных проводили в программе GraphPadPrism 7.

Анализ лейкоцитарной формулы мазка крови и проницаемости тканевых барьеров показал, что воспалительная реакция имеет выражена уже через 4 ч и сохраняется в течение суток после введения 3,3 мг/кг ЛПС.

Увеличение уровня общего белка и концентрации тромбина в перитонеальной жидкости у животных после введения ЛПС свидетельствует о повышении проницаемости сосудов, что подтверждают данные, полученные с помощью Evans blue. Использование специфических пептидов-агонистов ПАР-1, 2 и 4 позволило выявить разную степень участия данных рецепторов в воспалении.

Так, введение пептида-агониста ПАР-4 потенцирует действие эндотоксина (общая концентрация белка повышается в 1,33 раза, а тромбина в 1,09 относительно группы «ЛПС»). Используемая нами концентрация пептида-агониста ПАР-2 не изменяет вызванный ЛПС провоспалительный ответ, что может быть связано с особенностями используемой модели и/или снижением аффинности рецептора к агонисту. Блокада ПАР-1 отменяла повышение тромбина в перитонеальной полости, вызванное ЛПС, в 2,63 раза, однако потенцирования воспаления агонистом ПАР-1 выявить не удалось.

Таким образом, установлено, что внутрибрюшинное введение ЛПС (3,3 мг/кг) вызывает выраженный воспалительный ответ уже через 4 часа, сохраняющийся в течение суток. В данной модели ПАР-1, 4 играют провоспалительную роль, а участие в данном процессе ПАР-2 выявлено не было.

Обнаруженное нами участие ПАР в ЛПС-вызванном воспалении у мышей расширяет понимание механизма связи свертывания крови и воспаления и обозначает перспективное

направление поиска противовоспалительных препаратов на основе агонистов/антагонистов ПАР.

Источники и литература

- 1) 1. Vergnolle N. Protease-activated receptors as drug targets in inflammation and pain // Pharmacol. Ther. 2009. Т. 123. № 3. С. 292–309.