

**Исследование судьбы PTHrP-экспрессирующих клеток в процессе развития фиброза легких на модели трансгенных мышей линии PTHrP-CreERT**

**Научный руководитель – Григорьева Ольга Александровна**

**Смирнова Анастасия Сергеевна**

*Аспирант*

Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Факультет фундаментальной медицины, Москва, Россия

*E-mail: anast\_smir@mail.ru*

Идиопатический фиброз легких и другие формы прогрессирующего фиброза - трудно-излечимые заболевания, в основе патогенеза которых лежит неконтролируемое накопление миофибробластов, дифференцирующихся из различных подтипов фибробластов легких. Важным регулятором, участвующим в поддержании ниши стволовой клетки легкого, считается белок PTHrP (паратиреоидный гормон-родственный белок). Нарушение паракринного сигнала с участием PTHrP ведет к избыточному накоплению  $\alpha$ -SMA+ миофибробластов и развитию фиброза, что позволяет рассматривать PTHrP-экспрессирующие клетки как перспективную мишень для терапевтического воздействия.

Целью работы было изучение роли субпопуляции PTHrP-положительных клеток (PTHrP+) в патогенезе фиброза легких, индуцированного блеомицином. В работе использовали трансгенных мышей линии PTHrP-CreERT, с индуцибельной экспрессией флуоресцентного белка tdTomato в клетках, экспрессирующих PTHrP. Для индукции экспрессии tdTomato мышам в течение 3-х дней внутрибрюшинно вводился тамоксифен, а затем спустя неделю после последней инъекции мышам опытной группы интратрахеально был введен блеомицин (2 мг/мл) для моделирования фиброза легких. Животных выводили на 7, 14 и 28 дни после введения блеомицина. Образцы легких после фиксации и криопротекции замораживали в парах жидкого азота. На серийных криосрезах легких подсчитывали общее количество клеток с флуоресценцией tdTomato, а также долю таких клеток в эпителии и паренхиме легкого. Для иммуногистохимического анализа выявляли белки с помощью специфических антител, ядра метили DAPI.

В настоящей работе нами была успешно воспроизведена модель блеомицин-индуцированного фиброза на мышах линии PTHrP-CreERT. У контрольной группы мышей PTHrP+ клетки преимущественно локализовались в эпителии дыхательных путей и редко встречались в паренхиме легкого. Введение блеомицина статистически значимо не влияло на общее количество PTHrP+ клеток в легочной ткани. Однако на 14 и 28 дни после введения блеомицина наблюдалось статистически значимое увеличение количества PTHrP+ клеток в паренхиме легкого в 4,3 и 4,7 раз соответственно ( $p < 0,05$ ) по сравнению с контрольной группой. Детекция  $\alpha$ -SMA не показала солокализации маркера миофибробластов с данным типом клеток, однако наблюдалась близкая локализация PTHrP+ клеток с CD206 (макрофаги).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о вовлеченности популяции PTHrP+ клеток в патогенез фиброза. Увеличение количества PTHrP+ клеток в паренхиме легкого в модели фиброза предположительно может быть обусловлено локальной пролиферацией или миграцией клеток из респираторного эпителия в ходе эпителио-мезенхимного перехода. При этом PTHrP+ клетки не подвергались терминальной трансдифференцировке в миофибробласты и не приобретали их фенотип. В то же время близкая пространственная локализация с макрофагами может свидетельствовать об их опосредованном участии в развитии фиброза через паракринные взаимодействия с иммунными клетками.