

**БЛОКАДА D2 ДОФАМИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ КАК НОВЫЙ ПОДХОД КОРРЕКЦИИ
НАРУШЕНИЙ В АЛЬВЕОЛЯРНОЙ ПАРЕНХИМЕ И РЕГУЛЯЦИИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫХ
ПРОГЕНИТОРНЫХ КЛЕТОК ПРИ ЭМФИЗЕМЕ ЛЕГКИХ**

М.А. Жукова², Э.С. Пан¹, В.А. Крупин¹

Научный руководитель: профессор, д.м.н. Е.Г. Скурихин

¹Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук». Научно исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины им. Е. Д. Гольдберга. Лаборатория регенеративной фармакологии.

Россия, г. Томск, пр. Ленина, 3, 634028

Научный руководитель: профессор, д.м.н. О.Е. Ваизова

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Россия, г. Томск, Московский тракт, 2, 634050

E-mail: mashazyk@gmail.com

**BLOCKADE D2 DOPAMINE RECEPTORS AS A NEW APPROACH TO CORRECTION OF
VIOLATIONS IN ALVEOLAR PARENCHYMA AND REGULATION OF ENDOTHELIAL
PROGENITOR CELLS IN PULMONARY EMPHYSEMA**

M.A. Zhukova^{**}, E.S. Pan^{*}, V.A. Krupin^{*}

Scientific Supervisor: Prof., PhD E.G. Skurikhin

¹Tomsk national research medical center the Russian academy of sciences.

Institute of Pharmacology Russia, Tomsk, Lenina Ave., 3, 634028

Scientific Supervisor: Prof., PhD O.E. Vaizova

²Siberian State Medical University Russia, Tomsk, Moskvitskiy trakt, 2, 634050

E-mail: mashazyk@gmail.com

Abstract. *On the model of emphysema of the lungs caused by an extract of cigarette smoke or elastase, it was shown that siperone has an anti-inflammatory effect, reduces the area of emphysema, stimulates the regeneration of alveolar cells and the microvascular channel. The effects of siperone are associated with changes in the activity of the progenitor cells, in particular cells expressing Notch1.*

Введение. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) представляет собой прогрессирующее заболевание легких с хроническим воспалением альвеолярной ткани. Терапия ХОБЛ основывается на использовании лекарственных средств (бронхолитики, вакцины, глюкокортикоиды, антибиотики, муколитики, иммунорегуляторы) и немедикаментозных подходах (оксигенотерапия, трансплантация легких и др.). Однако известные лекарственные средства не способны стимулировать регенерацию альвеолярной паренхимы, полного выздоровления больного достичь не возможно [1]. Органная трансплантация ограничена из-за отсутствия необходимого донорского материала [2].

Применение клеточной терапии затруднено в связи с недостаточностью сведений о судьбе введенных в организм клеток и механизме регуляции их функций [3]. Перспективным направлением терапии ХОБЛ может являться регуляция активности костномозговых и тканеспецифических стволовых и прогениторных клеток больного. Как известно, стволовые и прогениторные клетки взрослого человека обладают достаточно высоким потенциалом для регенерации специализированных клеток и тканей при патологии. Между тем, во врачебной практике нет средств регуляции свойств костномозговых и тканеспецифичных стволовых клеток (СК) при ХОБЛ (мобилизации, миграции, пролиферации, дифференцировки и др.), применение которых могло бы привести к восстановлению структуры и функции микрососудистого русла, альвеолярного эпителия, соединительно-тканной компоненты легкого. В качестве возможного средства, способного оказать влияние на эндотелиальные стволовые клетки-предшественницы, нами предложен спиперон - антагонист D_2 рецепторов. Выбор в пользу спиперона обусловлен его положительным влиянием на альвеолярную паренхиму при фиброзе легкого [4].

Цель исследования. Изучить влияние спиперона на воспаление, микроциркуляторные нарушения, альвеолярный эпителий и прогениторные клетки при эмфиземе легкого.

Материал и методы. Эксперименты выполнены на мышах самках линии C57Bl/6 в возрасте 8 недель. Эмфизему легких вызывали свиной панкреатической эластазой или экстрактом табачного дыма [5]. Исследовали эффекты спиперона (Sigma, США) в дозе 0,15 мг/кг. В морфологических исследованиях оценивали гистоархитектонику ткани легких: наличие отека, воспалительную инфильтрацию, венозный застой, утолщения стенок сосудов и бронхов, относительную площадь эмфизематозно-расширенных альвеол. Иммуногистохимическое исследование легких проводили стрептавидин-биотин-пероксидазным методом с использованием кроличьих поликлональных специфических мышинных антител «Abcam» к CD16, CD31 и пан-цитокератину (AE1/AE3). В цитофлуориметрических исследованиях использовали прибор FACS Canto II с программным обеспечением FACS Diva («BD Biosciences», США). По результатам исследования экспрессии антигенов CD31, CD34, CD45, CD49f, CD73, CD90, CD117, CD309, CD326, TER119 на мононуклеарах легких делали вывод о количестве мультипотентных предшественников эпителиальных клеток ($CD326^{hi}CD49f^+CD45^-$) и эпителиальных прогениторных клеток ($CD45^-TER119^-CD49f^+$), предшественников ангиогенеза ($CD45^-CD309^+CD117^+$) и прогениторных эндотелиальных клеток ($CD45^-CD31^+CD34^+$), экспрессирующих рецептор к VEGF (Vascular endothelial growth factor), в легких и крови. При изучении экспрессии внутриклеточного рецептора Notch1-сигналинга на клетках использовали антитела Notch1 (PE) («BD Biosciences», США).

Результаты и их обсуждение. Показано, что спиперон уменьшает воспаление и инфильтрацию интерстиция альвеол и альвеолярных ходов $CD16^+$ клетками (лимфоциты, макрофаги, нейтрофилы), препятствует разрушению межальвеолярных перегородок и эмфизематозному расширению альвеол, при этом повышается экспрессия CD31 на клетках просветов кровеносных сосудов и цитокератина, локализуемого диффузно в альвеолярной ткани. Одновременно с регенерацией эпителия и эндотелия отмечается повышение количества различных предшественников эндотелиальных клеток, прогениторных эпителиальных клеток, мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток (ММСК) в легких и крови. Изменение числа $Notch1^+$ клеток в ряде фракций предшественников ангиогенеза и прогениторных эндотелиальных клеток, экспрессирующих VEGF, и ММСК указывает на вовлечение Notch 1 сигналинга в регенерацию микрососудистой сети легких.

Вывод. Полученные результаты могут стать основой для разработки нового подхода к ускорению регенерации альвеолярной ткани при ХОБЛ, направленного на коррекцию свойств прогениторных клеток и активности Notch1 сигналинга препаратами, угнетающими активность дофаминовой системы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Клинические рекомендации. Пульмонология / Под ред. А.Г. Чучалина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. - 240 с.
2. Щербук Ю.А., Багненко С.Ф., Гриненко О.А., Полушин Ю.С., Логинов И.В., Бутина Л.В., Резник О.Н., Соколов А.В., Кечаева Н.В., Теплов В.М., Семенов М.Е. Дефицит донорских органов: причины, проблемы, пути решения // Вестник анестезиологии и реаниматологии. - 2011. – Т. 8. - №2. - С. 31-42.
3. Tzouvelekis A, Laurent G, Bouros D. (2013). Stem cell therapy in chronic obstructive pulmonary diseases. Seeking the Prometheus effect. *Current Drug Targets*, no. 14(2), pp. 246-252.
4. Skurikhin E.G., Khmelevskaya E.S., Ermakova N.N., Pershina O.V., Reztsova A.M., Krupin V.A., Stepanova I.E., Reztsova V.M., Reikhart D.V., Dygai A.M. (2014). Effect of spiperone on mesenchymal multipotent stromal and hemopoietic stem cells under conditions of pulmonary fibrosis. *Bulletin of experimental biology and medicine*, no. 157(1), pp. 132-137.
5. Chen Y., Hanaoka M., Chen P., Droma Y., Voelkel N.F., Kubo K. (2009). Protective effect of beraprost sodium, a stable prostacyclin analog, in the development of cigarette smoke extract-induced emphysema. *American journal of physiology. Lung cellular and molecular physiology*, no. 296(4), pp. 648-656.