

Влияние нового пептида-агониста рецептора, активируемого протеазами, первого типа на состояние головного мозга мышей при фокальной фотоиндуцированной ишемии

Научный руководитель – Горбачева Любовь Руфэлевна

Галков Максим Дмитриевич

Студент (бакалавр)

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

E-mail: galkovm@yandex.ru

Активированный протеин С (АПС), сериновая протеаза гемостаза, представляет интерес как потенциально возможный компонент эффективной постинсультной терапии, поскольку он способен через рецепторы, активируемые протеазами, 1 типа (ПАР1) оказывать протекторное и противовоспалительное действия на клетки. Данные последних исследований показали, что пептиды-аналоги «привязанного лиганда», высвобождаемого АПС при расщеплении ПАР1, также могут обладать защитным эффектом [1,3]. Поэтому чрезвычайно актуальным является исследование возможной нейропротекторной роли нового пептида - АП9 в модели ишемии *in vivo*, которая в большей мере по сравнению с клеточной культурой отражает клиническую картину данной патологии.

Моделирование фотоиндуцированной ишемии мозга проводили на самцах мышей линии BALB/c по стандартной методике [2]. Введение АП9 (в/в) осуществляли двумя способами: однократно за 7 мин. до облучения и двукратно за 7 мин. до и через 1 ч после фототромбоза. Объем очага оценивали с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ), проницаемость гемато-энцефалического барьера (ГЭБ) - с применением красителя Evans blue. Степень поражения мозга определяли также и по числу поврежденных нейронов в зоне пенумбры на гистологических срезах, окрашенных гематоксилином и эозином, а также по количеству GFAP+ и Iba-1+ клеток (маркеры астроцитов и микроглии, соответственно) на криосрезах. Уровень моторного дефицита животных оценивали с помощью тестов «Цилиндр» и «Решетка».

При однократном введении АП9 в дозах 0,2, 2 и 20 мг/кг нами обнаружено через 24 ч достоверное уменьшение объема повреждения ($69,9 \pm 8,2\%$ относительно контрольной группы - 100%) только при 20 мг/кг АП9. В тоже время при всех используемых дозах пептид не вызывал значимых изменений ни на клеточном, ни на поведенческом уровнях. Двукратное введение АП9 (20 мг/кг) усиливало эффект однократного введения, еще больше снижая объем очага повреждения ($55,8 \pm 9,5\%$). Выявленный через 24 ч после фототромбоза протекторный эффект пептида сохранялся и через 96 ч ($77,9 \pm 9,2\%$), при этом мы наблюдали и значимое улучшение неврологического статуса опытных животных в тесте «Цилиндр». Вместе с тем влияния пептида на вызванные фототромбозом повышение проницаемости ГЭБ и активацию астро- и микроглии обнаружено не было. Таким образом, нами впервые продемонстрировано нейропротекторное действие АП9 *in vivo* и установлена эффективная доза, а также способ введения нового пептида-агониста ПАР1.

Источники и литература

- 1) Горбачева Л.Р. и др. Новая концепция действия протеаз гемостаза на процессы воспаления, нейротоксичности и регенерации тканей // Биохимия. 2017. Т. 82. С. 1018–1032.

- 2) Labat-gest V., Tomasi S. Photothrombotic ischemia: a minimally invasive and reproducible photochemical cortical lesion model for mouse stroke studies // J. Vis. Exp. 2013. T. 76. C. 1–6.
- 3) Mosnier L.O., Zlokovic B. V., Griffin J.H. The cytoprotective protein C pathway // Blood. 2007. T. 109. C. 3161–3173.