

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«СИБИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Жукова Мария Андреевна

ВЛИЯНИЕ СПИПЕРОНА НА ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫЕ КЛЕТКИ И
ПРЕДШЕСТВЕННИКИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫХ КЛЕТОК ПРИ
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ЭМФИЗЕМЕ ЛЁГКИХ

Направление подготовки: 30.06.01 – фундаментальная медицина
Специальность: 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология

Научный руководитель:
Ваизова Ольга Евгеньевна
доктор медицинских наук

Томск – 2019

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – одна из ведущих причин смертности по всему миру, приводящая к существенному экономическому и социальному ущербу. Распространенность ХОБЛ в общей популяции составляет около 1% и увеличивается с возрастом, достигая 10% среди людей 40 лет и старше. По данным ВОЗ, распространенность ХОБЛ среди мужчин составляет 9,34:1000, среди женщин — 7,33:1000. Отмечается тенденция к увеличению заболеваемости ХОБЛ у лиц старше 40 лет: только за период с 1990 по 1999 г. этот показатель увеличился на 25% у мужчин и на 69% у женщин. По прогнозам экспертов ВОЗ, к 2020 г. ХОБЛ будет являться одной из ведущих причин заболеваемости и смертности в мире.

Одним из ключевых моментов развития и необратимости эмфиземы легких при ХОБЛ считается нарушение ангиогенеза. В ответ на хроническое воспаление, происходит нарушение функции микроциркуляторного русла, постепенное разрушение стенки альвеол, ангиогенез при эмфиземе вялотекущий или несостоятелен. В развитии этих изменений вовлекаются многие механизмы. Так, вероятным фактором считается снижение экспрессии фактора роста эндотелия сосудов (Vascular endothelial growth factor, VEGF) и его рецепторов (VEGFR – 2) [2]. Блокада VEGF и VEGFR – 2 у новорожденных крыс ухудшало развитие альвеол и приводило к снижению числа легочных капилляров [5]. На фоне ХОБЛ наблюдается уменьшение количества эндотелиальных клеток-предшественниц (endothelial progenitor cells, EPCs) и гемопоэтических клеток предшественников (hematopoietic progenitor cells, HPCs) в красном костном мозге [1]. Циркулирующие EPCs курящих пациентов с эмфиземой показали способность к образованию меньшего числа колониеобразующих единиц и меньшую миграционную способность, чем EPCs, выделенные от некурящих пациентов [3].

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 невозможно [7]. Органная трансплантация ограничена из-за отсутствия необходимого донорского материала [8]. Применение клеточной терапии затруднено в связи с недостаточностью сведений о судьбе введенных в организм клеток и механизме регуляции их функций [6].

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 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 рецепторов дофамина D₂. Выбор в пользу спиперона обусловлен его положительным влиянием на альвеолярную паренхиму при фиброзе легкого [4].

Цель исследования: Изучить влияние спиперона на микроциркуляторные нарушения и регенерацию эндотелиальных клеток альвеол, а также механизм его действия при эмфиземе легкого.

Задачи исследования:

1. Изучить действие спиперона на развитие патологических изменений альвеолярного микрососудистого русла при эмфиземе легкого,

вызванной повышением протеазной активности и хроническим воздействием сигаретного дыма.

2. Изучить действие спиперона на развитие воспаления в условиях экспериментальной эмфиземы легких
3. Изучить действие спиперона на количество эндотелиальных прогениторных клеток в легких.

Научная новизна. На различных моделях эмфиземы легкого продемонстрирована регрессия гистопатологических изменений тканей легких, в том числе нарушений микроциркуляторного русла альвеол на фоне введения спиперона. Установлено влияние спиперона на количество эндотелиальных прогениторных при экспериментальной эмфиземе.

Теоретическая и практическая значимость. В результате исследования получены фундаментальные знания о роли прогениторных клеток в развитии эмфиземы легких, роли дофаминергической системы в регенерации легочной ткани в условиях острого и хронического повреждения.

Апробация работы. Основные положения работы представлены в виде публикации и докладов.

1. Конференция молодых ученых «Актуальные проблемы экспериментальной и клинической фармакологии», Томск, 2017;
2. V Международная конференция студентов, аспирантов и молодых ученых «Перспективы развития фундаментальных наук», Томск, 2018;
3. Конгресс молодых ученых «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической медицины», Томск, 2018;
4. V съезд фармакологов России «Научные основы поиска и создания новых лекарств», Ярославль, 2018 год.

Декларация личного участия автора. Личный вклад автора заключается в моделировании патологического состояния (эмфизема легких), работе с лабораторными животными (введение лекарственного средства, контроль за общим состоянием животных на протяжении всего эксперимента), забор биологического материала (легкие) на исследование, анализ результатов

(подсчет площади эмфиземы легких), интерпретация и статистическая обработка полученных результатов.

Публикации. По теме опубликовано 7 работ, из них 3 статьи в рецензируемых научных журналах и изданиях, рекомендованных ВАК.

ВЫВОДЫ

1. Развитие эмфиземы легких сопровождается повреждением структуры альвеол и разрушением альвеолярного эпителия.
2. Формирование эмфиземы легких сопровождается накоплением CD16⁺ клеток, преимущественно макрофагов и лимфоцитов.
3. Регенеративные эффекты спиперона проявляются в виде уменьшения площади эмфизематозной ткани.
4. Спиперон увеличивает количество прогениторных клеток при экспериментальной эмфиземе легких.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Janssen, W.J. Circulating hematopoietic progenitor cells are decreased in COPD / W.J. Janssen, Z.X. Yunt, A. Muldrow, et al. // COPD. – 2014 – Vol. 11, – №. 3. – P. – 277 – 289.
2. Kasahara, Y. Endothelial cell death and decreased expression of vascular endothelial growth factor and vascular endothelial growth factor receptor 2 in emphysema / Y. Kasahara, R.M. Tuder, C.D. Cool et al. // American journal of respiratory and critical care medicine. – 2001 – Vol. 163, – №. 3. – P. – 737–744.
3. Kim, E.K. Impaired colony-forming capacity of circulating endothelial progenitor cells in patients with emphysema / E.K. Kim, J.H. Lee, H.C. Jeong // The Tohoku journal of experimental medicine. – 2012 – Vol. 227, – №. 4. – P. – 321 – 331.
4. Skurikhin, E.G. Effect of spiperone on mesenchymal multipotent stromal and hemopoietic stem cells under conditions of pulmonary fibrosis / E.G. Skurikhin, E.S. Khmelevskaya, N.N. Ermakova et al. // Bulletin of experimental biology and medicine. – 2014. Vol. 157, – №. 1. – P. – 132–137.
5. Thebaud, B. Vascular endothelial growth factor gene therapy increases survival, promotes lung angiogenesis, and prevents alveolar damage in hyperoxia-induced lung injury: evidence that angiogenesis participates in alveolarization / B. Thebaud, F. Ladha, E.D. Michelakis et al. // Circulation. – 2005 – Vol. 112, – №. 16. – P. – 2477–2486.
6. Tzouvelekis, A. Stem cell therapy in chronic obstructive pulmonary diseases. Seeking the Prometheus effect / A. Tzouvelekis, G. Laurent, D. Bouros // Current Drug Targets. – 2013. – Vol. 14, – №. 2. – P. – 246 – 252.
7. Клинические рекомендации. Пульмонология / Под ред. Чучалина А.Г. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2013, 240 с.
8. Щербук, Ю.А., Багненко СФ, Гриненко ОА, Полушин ЮС, Логинов ИВ, Бутина ЛВ, Резник ОН, Соколов АВ, Кечаева НВ, Теплов ВМ, Семенов

МЕ. Дефицит донорских органов: причины, проблемы, пути решения
[Электронный ресурс] // Вестник анестезиологии и реаниматологии.
2011. Т VIII, №2, С. 31-42 Режим доступа:
<https://elibrary.ru/item.asp?id=16522362>

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

EPCs (endothelial progenitor cells) — эндотелиальные прогениторные клетки

HPCs (hematopoietic stem cells) — гемопоэтические стволовые клетки

VEGF (vascular endothelial growth factor) – фактор роста эндотелия сосудов

VEGFR (vascular endothelial growth factor receptor) — рецептор к фактору роста эндотелия сосудов

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких