

ФАРМАКОЛОГІЧНЕ ІНГІБУВАННЯ ПОЛІ(АДФ-РИБОЗО) ПОЛІМЕРАЗИ (ПАРП) МАЄ ЦИТОПРОТЕКТИВНИЙ ЕФЕКТ ЗА УМОВ МОДЕЛЮВАННЯ ІМУНОКОМПЛЕКСНОЇ ПАТОЛОГІЇ

©Р. І. Янчій, Т. М. Бризгіна, А. П. Литвиненко, С. І. Павлович, В. С. Сухіна, Т. В. Мартинова, Н. Г. Грушка, Н. В. Макогон

Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, м. Київ

Імунні комплекси (ІК) відіграють важливу роль в патогенезі широкого спектра аутоімунних, запальних та інфекційних хвороб. В аспекті вивчення механізмів даної патології і пошуку нових терапевтичних стратегій перспективним є дослідження ядерного ферменту ПАРП-1. Він активується при розривах ДНК і забезпечує посттрансляційну модифікацію білків, що регулює різні клітинні процеси. Однак за надмірної активації ПАРП-1 може призводити до ушкодження тканин. Його патогенетичну роль доведено при різних імунозапальних захворюваннях. Участь ПАРП-1 в запаленні пов'язана як з посиленням некрозу, так і з активацією прозапальних генів. Останнім часом було встановлено протективну дію інгібіторів ПАРП на моделях ряду запальних і аутоімунних захворювань, що дало підстави для їх клінічних випробувань, проте за умов імунокомплексної патології ефект фармакологічного інгібування ПАРП не вивчався. Метою даної роботи було дослідити дію інгібітора ПАРП 4-гідроксиквіназоліна (4-ГК) на утворення ІК, життєздатність та загибель клітин за умов моделювання системного імунокомплексного ушкодження у мишей.

Модель ІК патології відтворювали шляхом імунізації мишей лінії СВА бичачим сироватковим альбуміном (шестикратно, раз на тиждень). Це спричиняло посилення клітинних і гуморальних імунних процесів, утворення ІК, їх відкладання в селезінці, печінці, нирках, аорті, матці та призводило до патологічних змін у тканинах. Імуноцитохімічним методом з використанням антитіл до полі-АДФ-рибози (продукту ПАРП) встановлено, що за умов імунізації відбувалася активація ПАРП: зростав середній цитохімічний коефіцієнт (СЦК) забарвлення ядер клітин, зокрема клітин лімфовузлів (в 3,1 рази, $P < 0,001$) і матки (в 3,4 рази, $P < 0,001$). Ін'єкції 4-ГК (100 мг/кг, двічі на тиждень) призводили до зменшення СЦК в 2,0 та 1,9 рази в клітинах лімфовузлів і матки відповідно ($P < 0,001$ в порів-

нянні з імунізацією в обох випадках). Таким чином, застосовані дози і схема введення 4-ГК виявилися ефективними, щоб інгібувати активацію ПАРП, викликану імунізацією. Пригнічення ПАРП супроводжувалось послабленням імунопатологічного процесу. 4-ГК знижував концентрацію ІК в сироватці на 35 % ($P < 0,05$ в порівнянні з імунізацією), а також зменшував відкладання ІК в тканинах, що встановлено імунофлуоресцентним методом з використанням антитіл до IgG мишей. За умов моделювання ІК патології зменшувалася життєздатність клітин і посилювалася їх загибель як за апоптотичним, так і більшою мірою за некротичним шляхом. Застосування інгібітору ПАРП до імунізованих мишей сприяло виживанню клітин, зокрема лімфовузлів, переважно за рахунок зменшення їх некрозу більш ніж у 2 рази ($P < 0,001$). При цьому не спостерігалось значних змін апоптозу, що призводило до покращення співвідношення некроз/апоптоз: контроль – $0,31 \pm 0,11$, імунізація – $0,94 \pm 0,25$ ($P < 0,05$); імунізація + 4-ГК – $0,39 \pm 0,10$ ($P < 0,05$ в порівнянні з імунізацією). Це пов'язано з тим, що надмірна активація ПАРП при значних ушкодженнях ДНК призводить до вичерпання в клітинах його субстрату – НАД⁺, а отже і АТФ, наслідком чого є некроз із виходом клітинного вмісту в тканини. Можна припустити, що послаблення імунокомплексного патологічного процесу за умов інгібування ПАРП опосередковане зменшенням некрозу, оскільки продукти некротичної загибелі є одними з найважливіших медіаторів імунопатогенезу.

Таким чином, інгібітор ПАРП 4-ГК мав виражений протективний ефект, зменшуючи утворення ІК і їх відкладання в тканинах мишей, що значною мірою обумовлено зниженням некрозу – імуногенної і прозапальної форми клітинної загибелі. Отримані дані свідчать, що активація ПАРП задіяна в механізмах розвитку імунокомплексних захворювань, а також визначають даний фермент як перспективну мішень для терапевтичних впливів.