

УДК 577.25

**ПЕПТИДНЫЙ МОДУЛЯТОР КАНАЛА TRPV1 УМЕНЬШАЕТ БОЛЬ И ВОСПАЛЕНИЕ
В МОДЕЛЯХ АРТРИТА У КРЫС****Я.А. Андреев^{1,2}**¹ *Институт Биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Россия*² *Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва, Россия*

Артрит – это воспалительное заболевание, характеризующееся деградацией суставной поверхности и продолжающейся болью и гиперчувствительностью. Наиболее распространенными типами артрита являются остеоартрит (ОА), поражающий более 13 % взрослого населения, и ревматоидный артрит (РА), аутоиммунное заболевание, поражающее более 1 % населения мира. ОА характеризуется прогрессирующей дегенерацией суставного хряща, приводящей к модификации околосуставной кости, синовиального сустава и отрегулируемых элементов ткани. Этиология ОА сложна: инициация и развитие ОА запускаются провоспалительными цитокинами, такими как интерлейкины, в частности IL-1 β и фактор некроза опухолей TNF- α , а также генерируемыми активными формами кислорода (ROS). Традиционное фармацевтическое лечение пациентов с ОА направлено на облегчение боли и обычно основано на применении кортикостероидов и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), таких как ибупрофен и диклофенак, ингибирующих как изоформы циклооксигеназы ЦОГ-1 и ЦОГ-2, так и мелоксикам, блокирующий предпочтительно COX-2, таким образом, влияя на превращение арахидоновой кислоты в простагландины. РА является хроническим и системным аутоиммунным заболеванием, поражающим несколько симметричных суставов, включая синовиальный, суставной хрящ и кость. Он характеризуется прогрессирующей инвалидностью и множественными системными осложнениями, такими как сердечно-сосудистые, легочные, психологические и скелетные расстройства, приводящие к преждевременной смерти. Этиология РА сложна и включает продукцию аутоантигенов, таких как ревматоидный фактор (RF) и антитела против цитруллинированных белков (АСРА), В-клетками синовиальной ткани во время пре-РА стадии и инфильтрацию синовия мононуклеарными клетками (активированные Т- и В-клетки) и макрофаги, высвобождающие цитокины, хемокины, молекулы адгезии, ММП и тканевые ингибиторы ТИМР металлопротеиназ, разновидностей кислорода и азота во время воспалительной стадии.

Очевидно, что дополнительные фармацевтические мишени должны быть использованы для лечения ОА и РА, и одной из наиболее важных таких целей является канал TRPV1. Роль TRPV1 в ноцицепции и воспалении суставов при артрите была доказана рядом исследований. У мышей, нокаутированных по TRPV1, наблюдалось ослабленное развитие РА, вызванного адьювантом Фрейнда (CFA). Повышенная экспрессия TRPV1 как на уровне мРНК, так и на уровне белка наблюдалась в синовиальных фибробластах и хондроцитах от пациентов с артритом. Активация TRPV1 усиливает экспрессию провоспалительных цитокинов IL-6, IL-1 β и TNF- α и участвовать в создании ROS. С другой стороны, провоспалительные медиаторы и АФК активируют TRPV1 и повышают экспрессию TRPV1, что указывает на то, что TRPV1 участвует в передаче сигналов положительной обратной связи в процессе воспаления суставов. Наконец, применение агонистов TRPV1 и некоторых блокаторов уменьшает боль и воспаление суставов, что также указывает на важную роль TRPV1 при артрите.

Полипептид APHC3, выделенный из морской анемоны *Heteractis crispa*, модулирует активность TRPV1, обладает анальгетическими и противовоспалительными свойствами и снижает температуру тела. Эффективность APHC3 изучали на моделях экспериментального артрита, вызванного полным адьювантом Фрейнда (CFA) и моноиодид ацетатом (MIA), у крыс. Артрит, индуцированный CFA, считается моделью ревматоидного артрита, в то время как артрит, вызванный MIA, считается стандартом для моделирования разрушения суставов при остеоартрите. Эффекты APHC3 в дозах 0,01 и 0,1 мг / кг сравнивали с мелоксикамом (золотой стандарт для лечения артрита), ибупрофеном (наиболее распространенным нестероидным противовоспалительным препаратом) и контрольная группа получала физиологический раствор. APHC3 (0,1 мг / кг) значительно уменьшил симптомы экспериментального артрита и улучшил восстановление суставов. Он почти полностью восстановил способность опираться на пораженную лапу и полностью нормализовал механическую чувствительность. Синовиальную жидкость собирали из воспаленного коленного сустава для анализа уровня воспалительных цитокинов. APHC3 значительно снижал выработку IL1 β , возвращая его к норме на 15-й день исследования. Гистологический анализ выявил значительное улучшение динамики остеоартрита в воспаленных коленных суставах после лечения APHC3 по сравнению с контрольными группами. Наблюдалось уменьшение, как воспалительной инфильтрации синовиальной оболочки, так и синовиальной гиперплазии. Более того, в конце наблюдения не было обнаружено увеличения деструктивных изменений в эпифизарном суставном хряще бедра и голени. Следовательно, модуляцию TRPV1 полипептидом APHC3 можно рассматривать как эффективную терапию остеоартрита и ревматоидного артрита

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (грант № 16-15-00167).