

# КРАТКИЕ НАУЧНЫЕ СООБЩЕНИЯ

## ИНГИБИТОРЫ ЦОГ-2 В МОДУЛЯЦИИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ХАРАКТЕРИСТИК ЛЕЙКОЦИТОВ

**А.В. Пасечник, О.Н. Сёмочкина,  
Е.Г. Моисеева**

Кафедра общей патологии и патологической физиологии  
Медицинский факультет  
Российский университет дружбы народов  
*ул. Миклухо-Макля, 8, Москва, Россия, 117198*

При различных болезнях нарушенное нейтрофильное воспаление и хроническая патология ведут к прогрессированию деструктивного поражения тканевых структур. На основании гипотез Вейна относительно различной роли ЦОГ-1 и ЦОГ-2 в физиологических и патологических процессах были созданы новые противовоспалительные средства, проведена полная переоценка уже существующих НПВП. В недавнее время использование более новых НПВП (коксибов) вызвало беспокойство у врачей в связи с тем, что при их применении участились случаи побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы. Данная ситуация вызвала дополнительные вопросы, касающиеся профиля эффектов и новых механизмов действия коксибов.

В настоящей работе исследовано действие целекоксиба на регуляцию спонтанного апоптоза нейтрофилов, а также дополнительно на праймирование нейтрофилов при действии липополисахаридов и экспрессию факторов адгезии нейтрофилов.

В диапазоне различных концентраций целекоксиба от 0 до 10 мкМ происходило незначительное увеличение величины адгезии по сравнению с контролем. В интервале концентраций от 10 до 100 мкМ адгезия нейтрофилов увеличивалась до 100%. Образование АФК нейтрофилами активировали добавлением форболового эфира. В присутствии целекоксиба (20 мкМ) происходило уменьшение продукции АФК как в контрольных, так и в предварительно праймированных в течение 20 мин. липополисахаридом нейтрофилах при действии индуктора РМА. В присутствии целекоксиба величина АФК (активные формы кислорода) предва-

рительно праймированных нейтрофилов приближалась к величине АФК не праймированных нейтрофилов в отсутствие целекоксиба. Инкубирование нейтрофилов в присутствии целекоксиба в диапазоне различных концентраций от 0 до 100 мкМ вызывало дозозависимое ускорение спонтанного апоптоза нейтрофилов с насыщением при концентрации препарата, равной 100 мкМ. Количество клеток с деградированной ДНК изменялось от 39% (контроль) до 59% в присутствии целекоксиба.

Взаимодействие препарата целекоксиб с нейтрофилами вызывает ингибирование протеинкиназы С и фосфогидролазы фосфатидной кислоты. Действие липополисахаридов приводит к увеличению адгезии и увеличению зависимого от адгезии респираторного взрыва нейтрофилов. В этих воспалительных процессах важная роль принадлежит р38 митоген-активируемой протеинкиназе (р38МАРК).

Недавно показано, что увеличение адгезии нейтрофилов происходит при участии  $\beta_2$ -интегринов CD18, активация которых ускоряет апоптоз «воспалительных» клеток. Поэтому представляется достаточно вероятным, что наблюдаемое нами увеличение процента апоптоза нейтрофилов при действии целекоксиба связано с активацией  $\beta_2$ -интегринов.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о способности целекоксиба увеличивать адгезию и процент апоптоза культивируемых нейтрофилов, по-видимому, за счет активации  $\beta_2$ -интегринов.

В последние годы показано существование функциональной дихотомии хелперной активности Т-лимфоцитов, модифицируемой целекоксибами, что проявляется модуляцией двух рестриктированных клонов, продуцирующих различные регулирующие интерлейкины, которые активно модулируют течение патологического процесса. Это свойство цитокинов обеспечивает оптимальное развитие воспалительного процесса и иммунного ответа в рамках так называемой «цитокинетической сети» с участием нейтрофилов, моноцитов и каскада регулирующих интерлейкинов (ИЛ-4, ИЛ-10), зависимых от Т-хелперов-1 (Th1) и Т-хелперов-2 (Th2). Целекоксиб достоверно уменьшал концентрацию и ИЛ-4 и цитокинов, зависимых от Th1.

К регуляторам воспаления относят производные арахидоновой кислоты (простагландины, лейкотриены, липоксины), цитокины, оксид азота, три каскада растворимых протеаз/субстратов (активация свертывающей системы, комплемент, брадикинин), провоспалительные метаболиты липидов, например фактор активации тромбоцитов, другие протеазы, такие как катепсины, металлопротеиназы, свободные радикалы. Основной патофизиологический и клинический интерес относительно «полиморфизмов» провоспалительного и противовоспалительного каскадов регуляции и эффектов коксибов заключается в том, что они могут избирательно определять степень процесса «down»-регуляции воспалительного ответа и таким образом модифицировать патогенез широкого спектра нозологий современной патологии, в том числе и патофизиологически важный механизм липоксин-медиаторной противовоспалительной активности.

## **INHIBITORS OF CYCLOOXYGENASE-2-DEPENDENT MODULATION OF FUNCTIONAL CHARACTERISTICS OF LEUKOCYTES**

**A.V. Pasechnik, O.N. Semochkina, E.G. Moiseeva**

Department of pathological physiology  
Medical faculty  
Peoples Friendship University of Russia  
*Miklukho-Maklaya str., 8, Moscow, Russia, 117198*

Cyclooxygenase (COX), the primary enzyme responsible for the synthesis of prostanoids, exists in at least 2 isoforms. COX-2 has been suggested to be the isoform primarily responsible for synthesis of prostaglandins (PGs) in the context of inflammation. Thus, selective inhibitors of COX-2 were developed with the aim that they would be as effective as traditional nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) but would not be as damaging to the gastrointestinal tract by virtue of not inhibiting the primarily COX-1-dependent PG synthesis in those tissues. To investigate whether selective COX 2 inhibitors would play a role in a model of inflammation. The received results testify to ability of COX 2 inhibitors to increase adhesion and modulation of apoptosis and PMN free oxygen radicals production. The drugs' effect on PMN free oxygen radicals production, apoptosis and adhesion may constitute an additional mechanism of their activity. These data characterize the potential mechanism to explain effects immunomodulatory agents of pathway and therapy for inflammation, cardiovascular diseases and bronchial asthma; beta-adrenergic receptors are functionally coupled to signalling cascades in human neutrophils

These results clearly confirmed that COX-2 plays a critical role in the development of the inflammatory response by altering key components of the inflammatory cascade. Therefore, selective inhibitor of COX-2 such as celecoxib, offers a therapeutic approach for the management of various inflammatory diseases.