

Семенкова Г.Н.¹, Адзерихо И.Э.², Яцевич О.Н.², Амазгбери Н.В.¹,
Новицкий И.А.¹, Лукьянова К.А.¹, Мащёнский В.В.¹,
Владимирская Т.Э.²

Участие нейтрофилов в формировании оксидативного стресса при легочной артериальной гипертензии

¹Белорусский государственный университет, Минск, Республика Беларусь

²ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», Минск, Республика Беларусь

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) является редким заболеванием, при котором происходит ремоделирование и неконтролируемая вазоконстрикция легочных сосудов. При этом развивается сердечная недостаточность, что приводит к преждевременной гибели пациентов [1]. Одним из важнейших факторов, способствующих развитию ЛАГ, является воспаление, в результате чего повреждаются сосуды и ткань легких. Одной из причин воспаления может быть возникновение оксидативного стресса, обусловленного гиперпродукцией активных интермедиатов [2]. Они образуются в очаге воспаления фагоцитами (преимущественно нейтрофилами) при активации супероксидгенерирующей НАДФН-оксидазы и миелопероксидазы (МПО), катализирующей образование главного микробицидного агента и источника свободных радикалов – НОС1 [3]. Примечательно, что у пациентов с ЛАГ в легких выявлена высокая иммунореактивность в отношении МПО [4]. Однако участие нейтрофилов в патогенезе ЛАГ практически не исследовано.

Цель работы: изучить роль циркулирующих нейтрофилов в формировании оксидативного стресса при ЛАГ у крыс в экспериментальной модели *in vivo*.

Активные формы кислорода и хлора (АФКХ) регистрировали методом хемилюминесценции с применением ингибиторного анализа. Изменение мембранного потенциала митохондрий и уровня внутриклеточных цитозольных Ca^{2+} определяли с применением флуоресцентных зондов JC-1 и Fura 2-AM соответственно. Секрецию МПО из нейтрофилов оценивали по методике, описанной в [5]. ЛАГ индуцировали у крыс с помощью монокроталина (МКТ), как показано в работе [6].

Показано, что во временной динамике ЛАГ (2–8 недель), наблюдается модификация механизмов формирования «дыхательного взрыва» в нейтрофилах, благодаря чему происходит преактивация циркулирующих клеток и развивается оксидативный стресс. Это связано с нарушением Ca^{2+} -зависимых процессов внутриклеточной сигнализации, изменением вкладов НАДФН-оксидазы, МПО, циклооксигеназы 1/2 и

ФИЗК в генерацию АФКХ, снижением мембранного потенциала митохондрий и усилением секреторной дегрануляции. В результате происходит гиперпродукция высокотоксичной для клеток и тканей НОС1 под действием высвобождаемой из нейтрофилов МПО. Установлено, что наблюдаемые в динамике ЛАГ изменения функциональной активности нейтрофилов не связаны с непосредственным влиянием МКТ на свойства клеток.

Полученные результаты позволяют заключить, что формирование оксидативного стресса в МКТ модели ЛАГ у крыс происходит с участием нейтрофилов, о чем свидетельствует их праймирование уже в циркулирующей крови. Эти клетки усиленно генерируют АФКХ и секретуют МПО во внеклеточную среду, что приводит к гиперпродукции НОС1.

Литература

1. M. Humbert, J. Lynch III, Pulmonary hypertension (Informa Healthcare, UK, 2009).
2. Y. Hu, L. Chi, W. Kuebler et al., Perivascular inflammation in pulmonary arterial hypertension, *Cells* **9**, 2338 (2020).
3. B. Babior, Phagocytes and oxidative stress, *Am. J. Med.* **109**, 33–44 (2000).
4. C. Tang, Y. Luo, S. Li, Characteristics of inflammation process in monocrotaline-induced pulmonary arterial hypertension in rats, *Biomed Pharmacother* **133**, 111081 (2021).
5. A. Kavalenka, G. Semenkova, S. Cherenkevich, Effects of hydrogen peroxide on neutrophil ability to generate reactive oxygen and chlorine species and to secrete myeloperoxidase in vitro, *Cell Tissue Biol.* **1** (6), 551-559 (2007).
6. И. Адзериho, О. Яцевич, Т. Владимирская, Д. Михневич, Морфологические изменения в динамике легочной артериальной гипертензии, индуцированной монокроталином в эксперименте *in vivo*, *Патологическая физиология и экспериментальная терапия* **64** (1), 60–66 (2020).