

*Терпинская Т.И.¹, Осипов А.В.², Лукашевич В.С.¹, Цетлин В.И.²,
Уткин Ю.Н.²*

Роль циклооксигеназ в противовоспалительном эффекте никотина

¹ГНУ «Институт физиологии НАН Беларуси», Минск, Республика Беларусь

²Институт биоорганической химии им. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва, Российская Федерация

Никотиновые холинорецепторы (нХР) – это семейство ацетилхолиновых рецепторов, которые, помимо ацетилхолина, активируются никотином. НХР представляют собой лиганд-управляемые катионные каналы и участвуют в передаче нервного импульса, а также в регуляции

ряда не связанных с нейропередачей физиологических функций, в том числе воспаления. К настоящему времени установлена противовоспалительная активность никотина, хотя молекулярные механизмы его действия до конца не раскрыты.

К основным эндогенным регуляторам воспаления относятся ферменты циклооксигеназного пути и образующиеся в ходе этого пути медиаторы, в частности, простагландин E2 (ПГЕ2). В связи с этим возникает вопрос о взаимосвязи нХР и циклооксигеназного пути в регуляции воспаления.

Цель данной работы – исследовать участие циклооксигеназ в противовоспалительном эффекте никотина.

Материалы и методы. Форболмиристатацетат (ФМА)-дифференцированные клетки U937 высевали в лунки 24-луночного планшета в среде RPMI с 10% ЭТС и антибиотиками, вносили бактериальный липополисахарид (ЛПС), никотин, ингибиторы ЦОГ: SC-560, NS 398 или индометацин (ИМ) – ингибиторы ЦОГ-1, ЦОГ-2 или неселективный ингибитор ЦОГ соответственно, в контроле - растворители для этих препаратов. Инкубировали клетки 18 часов в CO₂-инкубаторе, получали образцы культуральной среды и клеточных лизатов. Методом иммуноферментного анализа определяли уровень фактора некроза опухоли α (ФНО α) в культуральной среде.

В отдельном опыте аналогичным образом исследовали влияние ЛПС, никотина и селективных блокаторов различных подтипов нХР (α -конотоксинов и α -кобратоксина) на уровень ФНО α , а также ПГЕ2 в культуральной среде и в лизатах клеток.

Результаты. ЛПС повышал уровень характерного для воспаления цитокина ФНО α в культуральной среде клеток U937 в 2,4 раза. Индометацин снижал ЛПС-индуцированный синтез ФНО α до уровня контроля. При использовании NS-398, но не SC-560, также наблюдалась тенденция к снижению. Следовательно, для эффекта ЛПС необходимо участие ЦОГ, вероятно, преимущественно ЦОГ-2.

Никотин оказывал противовоспалительное действие, снижая ЛПС-индуцированный синтез ФНО α в 2,3 раза. Селективные ингибиторы ЦОГ-1 или ЦОГ-2 ослабляли этот эффект, способствуя повышению уровня ФНО α в 1,5 раза. Индометацин оказывал сходную, но менее выраженную тенденцию. Таким образом, противовоспалительный эффект никотина требовал активности ЦОГ. Так как индометацин снижал противовоспалительное действие никотина слабее, чем селективные ингибиторы ЦОГ-1 или ЦОГ-2, возможно, что эффект никотина может быть реализован и с помощью других ферментов каскада арахидоновой кислоты, например, липоксигеназ, активность которых,

как известно, может повышаться при блокаде циклооксигеназного пути.

Блокаторы $\alpha 7$ -подтипа nXP ослабляли противовоспалительное действие никотина, повышая уровень ФНО α в клеточной среде. Кроме того, их действие сопровождалось снижением внутриклеточного уровня ПГЕ2 и повышением его секреции. Это доказывает участие $\alpha 7$ -nXP в противовоспалительном действии никотина и свидетельствует в пользу взаимосвязи nXP и циклооксигеназного пути в регуляции воспаления.

Заключение. В реализации эффектов как ЛПС, так и никотина участвуют циклооксигеназы. Циклооксигеназная активность необходима для проявления провоспалительного действия ЛПС и усиления синтеза ФНО α – цитокина, характерного для воспаления. В то же время циклооксигеназы участвуют и в противовоспалительном действии никотина, способствуя снижению ЛПС-индуцированного синтеза ФНО α . Работа выполнена при поддержке Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований (проект М20Р-254) и Российского фонда фундаментальных исследований (проект 20-54-00033).