

**Регуляция росиглитазоном генов воспалительного ответа TNF $\alpha$ , COX-2 и IL-10 при активации толл-подобных рецепторов в первичных астроцитах крыс**

***Панкевич Евгения Вадимовна***

*Студент (специалист)*

Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Факультет  
биоинженерии и биоинформатики, Москва, Россия

*E-mail: pankevich-ev@yandex.ru*

Росиглитазон — селективный агонист рецептора PPAR-gamma, лекарственное средство для лечения диабета II типа, которое предлагается в качестве перспективного регулятора нейродегенеративных заболеваний с выраженной воспалительной компонентой [1]. Развитие воспалительного ответа на клеточном уровне связывают с системой передачи сигнала с толл-подобных рецепторов. Ранее в нашей лаборатории было показано, что росиглитазон дополнительно усиливает экспрессию мРНК циклооксигеназы 2 (COX-2) и уровня продукта COX-2 простагландина E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) в первичных астроцитах мозга крыс, стимулированных воспалительным агентом липополисахаридом (LPS), действующим через активацию толл-подобных рецепторов [2]. Поскольку в настоящее время активации COX-2 в клетках мозга приписывается как про-, так и противовоспалительное действие, остается неясной способность росиглитазона позитивно влиять на развитие и разрешение воспалительного ответа в астроцитах. Поэтому целью данного исследования являлось сравнение регуляции росиглитазоном экспрессии про-воспалительного агента TNF alpha (TNF $\alpha$ ), агента с двойственной функцией в воспалительном ответе COX-2 и противовоспалительного агента - цитокина IL-10 - в первичных астроцитах крыс.

Клетки инкубировали в течение 30 минут с росиглитазоном (10 мкМ), затем стимулировали LPS (100 нг/мл) в течение 4 часов. Стимуляция астроцитов LPS вызывает 3-, 2.5- и 2-кратное увеличение экспрессии COX-2, IL-10 и TNF $\alpha$ , соответственно. Росиглитазон усиливает LPS-индуцированную экспрессию COX-2 и IL-10 на уровне мРНК, но не влияет на уровень мРНК TNF $\alpha$ . Кроме того, росиглитазон в условиях воспаления также усиливает выброс астроцитами сигнальных молекул PGE<sub>2</sub> и IL-10. Ингибитор p38 MAPK (SB203580, 10 мкМ) препятствует усилению экспрессии COX-2 и IL-10 росиглитазоном в LPS-стимулированных астроцитах, в то время как антагонист PPAR-gamma (GW9662, 1 мкМ) не снимает эффект росиглитазона, что позволяет предположить PPAR-gamma-независимое действие росиглитазона через регуляцию p38 MAPK.

Было предположено, что эффект росиглитазона связан с возможностью модуляции скорости деградации мРНК. Было выяснено, что LPS снижает скорость деградации мРНК TNF $\alpha$ , но усиливает деградацию мРНК COX-2 и IL-10. Росиглитазон не влияет на стабильность мРНК TNF $\alpha$  в LPS-стимулированных астроцитах, но предотвращает усиление деградации мРНК COX-2 и IL-10. Таким образом, нами впервые показано, что одним из механизмов действия росиглитазона в астроцитах является регуляция скорости деградации мРНК при стимуляции толл-подобных рецепторов, что может сдвигать клеточный ответ в сторону образования цитокинов, стимулирующих разрешение воспалительного ответа.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 16-34-01085 мол\_а.

### **Источники и литература**

- 1) A. R. Carta, "PPAR-: therapeutic prospects in Parkinson's disease.," Curr. Drug Targets, vol. 14, no. 7, pp. 743–51, Jun. 2013.

- 2) M. G. Sergeeva, S. E. Aleshin, S. Grabeklis, and G. Reiser, “PPAR activation has dichotomous control on the expression levels of cytosolic and secretory phospholipase A2 in astrocytes; inhibition in naïve, untreated cells and enhancement in LPS-stimulated cells.,” *J. Neurochem.*, vol. 115, no. 2, pp. 399–410, Oct. 2010.

**Слова благодарности**

Особая благодарность Сергеевой М.Г. и Чистякову Д.В. за ценные советы и поддержку в процессе выполнения работы.