

Ученые из ИТЭБ РАН участвуют в разработке способа лечения острого панкреатита

Коллектив ученых из научных и клинических центров Великобритании, США, России и Китая, предложили лечить острый панкреатит на клеточном уровне. Они [опубликовали](#) результаты своей работы в ведущем международном журнале в области гастроэнтерологии Gut, издательской группы BMJ. Россию в этом исследовании представляет научный сотрудник лаборатории фармакологической регуляции клеточной резистентности Института теоретической и экспериментальной биофизики РАН [Ирина Одинокова](#).

Изучение процессов развития острого панкреатита на клеточном уровне показало, что при выбросе Ca^{2+} из цитоплазматического ретикулума вследствие перегрузки ионов открывается неспецифическая пора во внутримитохондриальной мембране (mitochondrial permeability transition pore - МРТР), из-за чего теряется мембранный потенциал и нарушается производство АТФ.

- Блокирование этой поры в митохондриях может предотвратить некроз клеток поджелудочной железы, что и было продемонстрировано в этом исследовании на нескольких моделях развития острого панкреатита, — рассказывает об исследовании Ирина Одинокова. - Митохондрии могут убирать излишек Ca^{2+} из цитозоля, сохраняя его внутри. После того, как стресс заканчивается, излишки Ca^{2+} возвращаются обратно. При патологической стимуляции ацинарной клетки уровень ионов Ca^{2+} повышается от 100 нМ до 1000 нМ. Если этот процесс происходит в течение длительного времени, митохондрии не справляются с перегрузкой, пора во внутримитохондриальной мембране открывается, и Ca^{2+} выходит наружу. При этом сбрасывается потенциал, и мембрана разрывается. Митохондрия перестает выполнять свои функции, в том числе останавливается синтез АТФ. Снижение концентрации АТФ приводит к активации предшественников пищеварительных ферментов, это неизбежно приводит к некрозу тканей. Авторы работы показали на изолированных клетках поджелудочной железы мышей и человека, а также в экспериментах на животных, что этот каскад событий характерен для всех моделей развития острого панкреатита. Причем, эти процессы у мышей и человека идентичны. Ученые предположили, что повышение концентрации АТФ может как-то изменить процессы, происходящие в клетке после открытия поры. И эксперимент это подтвердил: добавление АТФ внутрь клетки предотвращает развитие неправильного клеточного ответа, и как следствие, предупреждает обширный воспалительный ответ.

Далее исследователи решили найти способ предотвратить открытие неспецифической поры во внутримитохондриальной мембране генетическим путем. Они использовали мышей-нокауты, у которых выключен белок, — регулятор МРТ-пор — циклофилин D. Эти поры чувствительны к циклоспирину А, который, взаимодействуя с циклофилином D, способен препятствовать их открытию. В экспериментах как на отдельных ацинарных клетках, так и на срезах поджелудочной железы ученые показали, что у таких мышей митохондрии меньше подвержены открытию пор. Митохондрии изолированные из поджелудочной железы мышей с недостатком циклофилина D, выдерживают большие нагрузки, по сравнению с митохондриями обычных мышей по причине повышенной устойчивости к выбросу Ca^{2+} . При этом они сохраняют свою структуру, в отличие от митондрий мышей дикого типа, внутренняя мембрана которых распрямляется и они приобретают шарообразную форму.

В опытах на мышцах ученые моделировали четыре основных типов панкреатита у человека и показали, что у нокаутных животных уменьшается выход амилазы, который происходит в процессе разрушения клеток, также уменьшается и внутриклеточная активация трипсина, приводящая к развитию острого панкреатита. Заметно снижается активность миелопероксидазы, являющейся маркером воспаления в печени и легких. Уровень АТФ в клетках при этом не снижается, и более того, увеличивается количество

апоптических клеток, т.е. клетки, вышедшие из строя из-за токсинов, вызывающих панкреатит, убираются щадящим путем.

Из этого исследования ученые сделали вывод, что предотвратить открытие поры можно и фармакологическим путем, применяя специальные агенты – ингибиторы циклофилина Д. Для этой цели взяли аналоги циклоспорина А - белки DEB025 и TRO40303. Эксперименты на животных блестяще подтвердили эту идею: на разных стадиях развития индуцируемого панкреатита мышам делали инъекции этими препаратами, и благодаря такому воздействию, у них значительно снижался уровень таких маркеров воспаления, как интерлейкин 6 и миелопероксидаза, и некроз у этих животных не развивался. В настоящее время эти препараты проходят доклинические испытания.

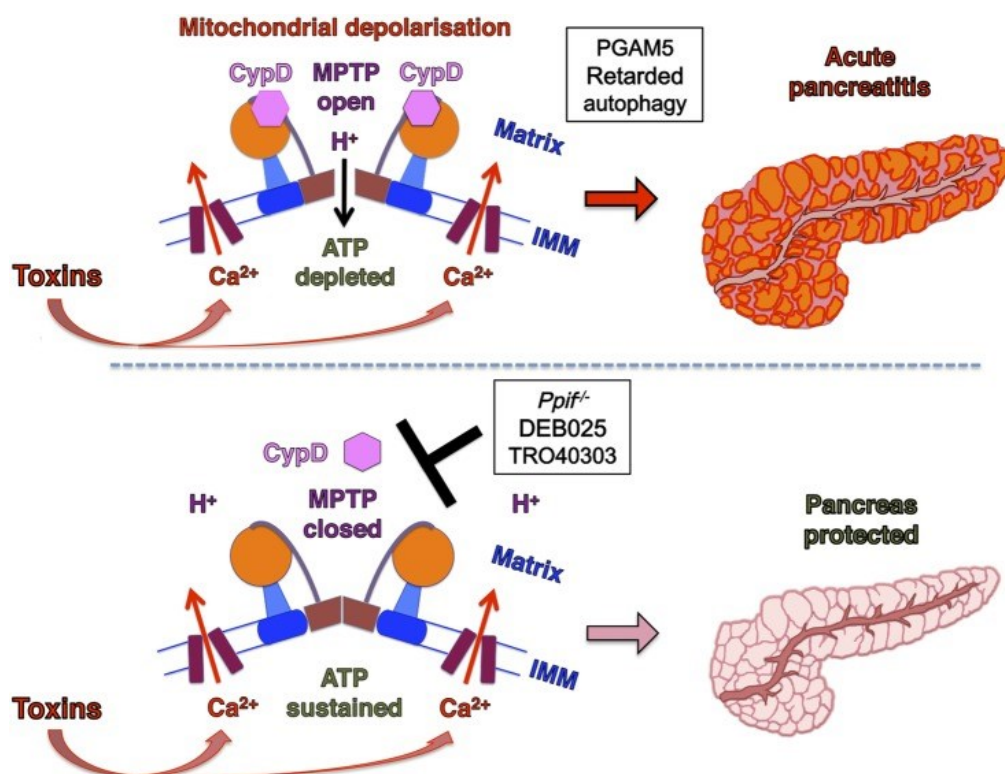


Рисунок демонстрирует важнейшую роль МРТР-пор в развитии острого панкреатита.

При воздействии панкреатических токсинов возрастает концентрация Ca^{2+} в цитоплазме; Ca^{2+} проникает через внутреннюю митохондриальную мембрану в матрикс митохондрии. После этого циклофилин Д активирует открытие МРТ-поры, вследствие чего происходит деполяризация митохондриальной мембраны и прекращается синтез АТФ. Происходит нарушение автофагии и запускается механизм развития острого панкреатита.

Если же открытие МРТР ингибировано генетически (нокаут циклофилина Д), либо фармакологически (DEB025 и TRO40303), то потенциал митохондриальной мембраны сохраняется, как и продукция АТФ. Клетки поджелудочной железы оказываются защищены от развития острого панкреатита.

Таким образом, авторы исследования, путем генетического или фармакологического ингибирования открытия неспецифической поры во внутримитохондриальной мембране, во всех моделях развития острого панкреатита на мышах, смогли значительно улучшить клиническую картину этого заболевания. На основе этой работы могут быть

разработаны конкретные и эффективные процедуры для лечения острого панкреатита и облегчения последствий этого тяжелейшего недуга.

Подготовила Татьяна Перевязова

Источник: Mukherjee R., Huang W., Murphy J., Chvanov M., Javed M.A., Wen L., Booth D.M., Awais M., Tepikin A.V., Criddle D.N., Sutton R., Cane M.C., Mareninova O.A., Odinokova I.V., Pandol S.J., Gukovsky I., Gukovskaya A.S., Gavillet B., Pruss R.M., Schaller S. et al. «Mechanism of mitochondrial permeability transition pore induction and damage in the pancreas: inhibition prevents acute pancreatitis by protecting production of ATP» Журнал GUT Том 65 № 8 2016
[doi:10.1136/gutjnl-2014-308553](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-308553)