

Название проекта: Клеточные и молекулярные механизмы патогенеза избыточного адгезиогенеза и поиск эффективных способов его профилактики.

Соответствие приоритетным направлениям Стратегии научно-технологического развития Российской Федерации:

Переход к персонализированной медицине, к высокотехнологичному здравоохранению, к технологиям здоровьесбережения, в том числе за счет рационального применения лекарственных препаратов (прежде всего антибактериальных).

Соответствие перечню критических технологий Российской Федерации:

Биомедицинские и ветеринарные технологии.

Руководитель проекта: М.Д. Шохина, аспирант кафедры иммунологии и специализированных клинических дисциплин.

Область знаний: Фундаментальная медицина. Клиническая медицина.

Научная дисциплина: Иммунология; Клиническая иммунология, ВИЧ-инфекция.

Ключевые слова: Янускиназы JAK, TYK, транскрипционные факторы STAT, лейкоциты, цитокины, трансдукция, спаечная болезнь, адгезиогенез, фармакологическая коррекция.

Аннотация: целью Проекта является исследование молекулярных и клеточных механизмов, контролирующих регенеративные процессы при адгезиогенезе, а также поиск способов фармакологической коррекции этих механизмов в системах *in vitro* и *in vivo*.
Задачи проекта:

- изучить цитокин-зависимую регуляцию клеток посредством факторов JAK-STAT-сигналинга в экспериментальной модели спаечного процесса;
- оценить *in vitro* содержание активных (фосфорилированных) форм тирозиновых киназ JAK, факторов транскрипции STAT1-4 и супрессоров цитокинового сигнала SOCS 1-4 при избыточном адгезиогенезе;
- исследовать метаболическую активность перитонеальных макрофагов и фибробластов в экспериментальной модели спаечного процесса (крыс линии Вистар) и у больных с избыточным адгезиогенезом;
- изучить роль Toll-like и NOD-рецепторов при избыточном адгезиогенезе;
- исследовать *in vitro* влияние фармакологических препаратов различных функциональных групп на функциональную активность перитонеальных макрофагов и фибробластов больных с различной степенью выраженности спаечного процесса;
- изучить *in vivo* влияние фармакологических препаратов различных функциональных групп на процессы репаративной регенерации в экспериментальной модели спаечного процесса (крысы линии Вистар).

Актуальность - избыточный адгезиогенез, формирующийся после оперативных вмешательств и на фоне воспалительных заболеваний органов брюшной полости и малого таза, приводит к развитию кишечной непроходимости, бесплодию и внематочной беременности у женщин. Данные исследований патогенеза спаечного процесса, критериев ранней диагностики и прогноза, несмотря на многочисленность, во многом остаются неясными и достаточно противоречивыми, что не позволяет разработать стройную лечебно-диагностическую концепцию. В последние годы одним из основных звеньев спайкообразования рассматривается измененная иммунобиологическая реактивность организма, обусловленная дисбалансом системной и локальной продукции цитокинов. Сравнительно недавно установлено, что взаимодействие цитокинов с рецепторами на поверхности клеток, приводит к запуску сигнального JAK-STAT-пути, основными компонентами которого являются тирозиновые янус-киназы JAK, TYK и транскрипционные факторы STAT. Вместе с тем, участие различных Янускиназ и STAT-протеинов в реализации цитокиновых эффектов при избыточном адгезиогенезе не исследовано, что подчеркивает актуальность данной проблемы и её научную новизну.

Уровень значимости и научная новизна - научная идея заявляемого проекта заключается в определении новых клеточных и молекулярных мишеней для фармакологического

воздействия на эндогенные механизмы в зоне репаративной регенерации при избыточном адгезиогенезе.

Ожидаемые результаты и их значимость - в рамках предлагаемого проекта будут получены результаты комплексного исследования по изучению иммунопатогенеза избыточного адгезиогенеза, включающего одновременное проведение исследований *in vitro* (на клетках) и *in vivo* (на экспериментальной модели спаечного процесса у крыс). В ходе выполнения проекта будут получены приоритетные научные данные о фундаментальных механизмах цитокин-зависимой регуляции клеток посредством факторов JAK-STAT-сигналинга в экспериментальной модели спаечного процесса с оценкой *in vitro* содержания активных (фосфорилированных) форм тирозиновых киназ JAK, факторов транскрипции STAT1-4 и супрессоров цитокинового сигнала SOCS 1-4. В ходе выполнения Проекта будут выявлены новые клеточные и молекулярные мишени для фармакологического воздействия на эндогенные механизмы в зоне репаративной регенерации при избыточном адгезиогенезе, определены наиболее перспективные фармакологические агенты, способные регулировать спаечный процесс, предположительно уже на досимптомной стадии болезни, что свидетельствует о перспективности практического использования результатов Проекта.

Применение на практике результатов проекта, их оригинальность и значимость - в ходе выполнения проекта будут получены приоритетные научные данные о фундаментальных механизмах цитокин-зависимой регуляции клеток посредством факторов JAK-STAT-сигналинга в экспериментальной модели спаечного процесса; предполагается оценить *in vitro* содержание активных (фосфорилированных) форм тирозиновых киназ JAK, факторов транскрипции STAT1-4 и супрессоров цитокинового сигнала SOCS 1-4 при избыточном адгезиогенезе; планируется выявление наиболее перспективных фармакологических агентов, способных оказывать целенаправленное воздействие на процесс репаративной регенерации тканей в модели спаечного процесса, предположительно уже на досимптомной стадии болезни.

Перспективы развития результатов проекта - по результатам проекта планируется публикация одной монографии и не менее 6 статей в научных журналах, индексируемых Web of Science и/или Scopus. Планируется участие в проведении конференций, симпозиумов по проблеме исследования (не менее 3, 1 международного уровня).

Краткое описание имеющейся технологии, её преимущества, научный задел:

проведение патентных исследований. Информационный поиск по теме исследования в базах научной периодики; проведение *in vitro* и *in vivo* экспериментальных исследований по изучению иммунопатогенеза избыточного адгезиогенеза; изучение цитокин-зависимой регуляции клеток посредством факторов JAK-STAT-сигналинга в экспериментальной модели спаечного процесса; оценка *in vitro* содержание активных (фосфорилированных) форм тирозиновых киназ JAK, факторов транскрипции STAT1-4 и супрессоров цитокинового сигнала SOCS 1-4 при избыточном адгезиогенезе; исследование метаболической активности перитонеальных макрофагов и фибробластов в экспериментальной модели спаечного процесса (крыс линии Вистар) и у больных с избыточным адгезиогенезом (спонтанную и стимулированную продукцию оксида азота; антимикробных пептидов, элафина/SKALP, лактоферрина, миелопероксидазы; воспалительных и противовоспалительных цитокинов; изучение роли Toll-like и NOD-рецепторов при избыточном адгезиогенезе; исследование *in vitro* влияния фармакологических препаратов различных функциональных групп на функциональную активность перитонеальных макрофагов и фибробластов больных с различной степенью выраженности спаечного процесса; изучение *in vivo* влияния фармакологических препаратов различных функциональных на процессы репаративной регенерации в экспериментальной модели спаечного процесса (крысы линии Вистар). Руководителем проекта проведены исследования по экспериментальному обоснованию применения глюкозаминилмурамилдипептида, являющегося действующим веществом препарата

ликопид, в профилактике и лечении спаечных процессов брюшной полости, сформирован научный задел по изучению иммунопатогенеза спаечного процесса в моделях *in vitro* и *in vivo*. Специалисты, участвующие в реализации проекта, владеют современными технологиями проведения проточной цитофлюорометрии, иммуноферментного анализа, иммуногистохимии, ПЦР-диагностики, цитологическими методами, методами оценки функциональной активности фагоцитов (хемилюми-несценция, фагоцитоз, НСТ-тест, продукция медиаторов), навыками проведения культуральных исследований *in vitro*, навыками проведения экспериментальных исследований на животных и моделирования спаечного процесса; методами статистической обработки результатов. В распоряжении участников проекта имеются лаборатории, оборудованные современной научной аппаратурой для работы с культурой клеток, проведения иммуноферментного анализа, ПЦР-диагностики, иммуногистохимии, определения функциональной активности фагоцитов, цитокинового профиля различных биологических сред.

Ожидаемое влияние реализации проекта на отрасли, рынки, технологии:

Экспериментальный и теоретический уровень ожидаемых результатов, а также методические подходы, которые будут использованы для решения поставленных задач, сопоставимы с мировым уровнем в данной области, что позволит получить приоритетные и уникальные данные. Полученные научные результаты будут иметь как фундаментальное, так и прикладное значение. В рамках предлагаемого проекта будут получены результаты комплексного исследования по изучению иммунопатогенеза избыточного адгезиогенеза, включающего одновременное проведение исследований *in vitro* (на клетках) и *in vivo* (на экспериментальной модели спаечного процесса у крыс). В ходе выполнения проекта будут получены приоритетные научные данные о фундаментальных механизмах цитокин-зависимой регуляции клеток посредством факторов JAK-STAT-сигналинга в экспериментальной модели спаечного процесса с оценкой *in vitro* содержания активных (фосфорилированных) форм тирозиновых киназ JAK, факторов транскрипции STAT1-4 и супрессоров цитокинового сигнала SOCS 1-4. В ходе выполнения Проекта будут выявлены новые клеточные и молекулярные мишени для фармакологического воздействия на эндогенные механизмы в зоне репаративной регенерации при избыточном адгезиогенезе, определены наиболее перспективные фармакологических агенты, способные регулировать спаечный процесс, предположительно уже на досимптомной стадии болезни, что свидетельствует о перспективности практического использования результатов Проекта. По результатам проекта планируется публикация одной монографии и не менее 6 статей в научных журналах, индексируемых Web of Science и/или Scopus.

Индустриальный партнёр:

Количество членов научного коллектива: - 3. Шохина Мария Дмитриевна, Клименко Тарас Александрович, Леонтьук Татьяна Витальевна.

Сроки выполнения: 2018-2019 гг.

Общий запрашиваемый объём финансирования: 1000 тыс. руб.