

## УСПЕХИ В ИЗУЧЕНИИ МОЛЕКУЛЯРНЫХ МЕХАНИЗМОВ СЕПТИЧЕСКОГО ШОКА: РАННЯЯ ЦЕЛЕНАПРАВЛЕННАЯ ТЕРАПИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ВАЗОПРЕССИНА И РЕКОМБИНАНТНОГО ПРОТЕИНА С

*Забережный И.А., Занозин А.С., Воспелникова Н.Д.*

*ГОУ ВПО Московская медицинская академия имени И.М. Сеченова, кафедра биологической химии, Биохимическая Школа Эссеистов, Москва*

Работа посвящена анализу новых данных о молекулах, участвующих в развитии септического шока. Сепсис – кульминация сложных взаимодействий между организмом хозяина и микробами, сопровождающаяся системным воспалительным, иммунным и прокоагулянтным ответом. Полиорганная недостаточность и септический шок – главные осложнения заболевания, а также наиболее частая причина смерти при сепсисе [1]. По результатам исследования молекулярных сетей, ответственных за развитие септического шока, установлено, что сначала бактериальные токсины (LPS, TSST-1 и др.) взаимодействуют с CD-14 и TLR-4-рецепторами макрофагов, запуская сигнальный путь активации транскрипционного фактора NF-κB. В результате увеличивается синтез молекул, ответственных за развитие воспаления (цитокины IL-1, TNF-α. – главные среди них). Мы описываем роль внутриклеточных Nod-like-рецепторов семейств Nalp и Naip в процессе созревания IL-1. Молекулы IL-1, TNF-α и LPS – ключевые в активации трех основных путей развития заболевания: провоспалительного, прокоагуляционного и вазодилаторного. Провоспалительный путь заключается в стимуляции IL-1 и

TNF-α лейкоцитов, а значит к выбросу простагландинов, лейкотриенов, протеаз, оксидантов. В результате нарушения проницаемости эндотелия развивается клиническая картина воспаления. Доказано, что молекулы TNF-α и IL-1 снижают экспрессию эритропоэтина, усиливая риск возникновения анемии. В фокусе обзора молекулы, инициирующие прокоагуляционный путь, ведущий к значительному повышению риска развития ДВС-синдрома. При действии повреждающих факторов на эндотелиоциты образуется большое количество NO – мощного вазодилатора, который непосредственно или через цГМФ стимулирует открытие К-зависимых Ca<sup>2+</sup>-каналов, вызывая гиперполяризацию гладко - мышечных клеток, затем расширение сосудов и резкое падение АД, приводя к гипоксии тканей и полиорганной недостаточности. На сегодняшний день уже разработана ранняя целенаправленная терапия сепсиса, ключевым компонентом которой стал активированный протеин С. Дротрекогин-альфа, или рекомбинантный APC, совместно с вазопрессинном показали высокую эффективность при лечении сепсиса. Вазопрессин препятствует расширению сосудов, а рекомбинантный APC подавляет развитие сепсиса по коагуляционному и воспалительному пути [2]. Анализ последней информации показал, что Дротрекогин-альфа способен влиять на клетки мишени через рецепторы к тромбину (PAR-1), восстанавливать цитоскелет клетки, блокировать роллинг нейтрофила, повышать выживаемость клетки, влияя на апоптоз [3]. Перечисленные свойства APC – это лишь первые шаги успешной терапии, дальнейшее его изучение откроет новые перспективы в лечении сепсиса.

### ЛИТЕРАТУРА

1. *Kalil A.C.* Effects of drotrecogin alfa (activated) in human endotoxemia.// Shock. – 2004. – V.12. №8. – P.222-229.
2. *Kleinpell R.* Advances in Treating Patients With Severe Sepsis: Role of Drotrecogin Alpha (Activated).// Critical Care Nurse. – 2003. – V.23. №3. – P.16-28. 3. *Finigan J.H.* Activated protein C mediates novel lung endothelial barrier enhancement: role of sphingosine 1-phosphate receptor transactivation.// The Journal of Biological Chemistry. – 2005. – V.12. №8. – P. 17286-17293.
3. Сборник научных тезисов и статей «Здоровье и образование в XXI веке», Москва, 2011
4. Сборник научных тезисов и статей «Здоровье и образование в XXI веке», Москва, 2010
5. Сборник научных тезисов и статей «Здоровье и образование в XXI веке», Москва, 2009
6. Сборник научных тезисов и статей «Здоровье и образование в XXI веке», Москва, 2008
7. Сборник научных тезисов и статей «Здоровье и образование в XXI веке», Москва, 2007
8. Сборник научных тезисов и статей «Здоровье и образование в XXI веке», Москва, 2006
9. Сборник научных тезисов и статей «Здоровье и образование в XXI веке», Москва, 2005
10. Сборник научных тезисов и статей «Здоровье и образование в XXI веке», Москва, 2004
11. Сборник научных тезисов и статей «Здоровье и образование в XXI веке», Москва, 2003
12. Сборник научных тезисов и статей «Здоровье и образование в XXI веке», Москва, 2002г.
13. Сборник научных тезисов и статей «Здоровье и образование в XXI веке», Москва, 2001г.
14. Сборник научных тезисов и статей «Здоровье и образование в XXI веке», Москва, 2000г.
15. Электронный сборник научных трудов «Здоровье и образование в XXI веке». 2011. Т.13. №1.
16. Электронный сборник научных трудов «Здоровье и образование в XXI веке». 2010
17. Электронный сборник научных трудов «Здоровье и образование в XXI веке». 2009
18. Электронный сборник научных трудов «Здоровье и образование в XXI веке». 2008
19. Электронный сборник научных трудов «Здоровье и образование в XXI веке». 2007
20. Электронный сборник научных трудов «Здоровье и образование в XXI веке». 2006

21. Электронный сборник научных трудов «Здоровье и образование в XXI веке». 2005
22. Электронный сборник научных трудов «Здоровье и образование в XXI веке». 2004
23. Электронный сборник научных трудов «Здоровье и образование в XXI веке». 2003
24. Электронный сборник научных трудов «Здоровье и образование в XXI веке». 2002
25. Электронный сборник научных трудов «Здоровье и образование в XXI веке». 2001
- 26.

**PROGRESS IN STUDYING OF MOLECULAR MECHANISMS OF A SEPTIC SHOCK: EARLY TARGETED THERAPY WITH USE OF VASOPRESSIN AND RECOMBINANT PROTEIN C**

*I.A. Zaberezhnyy, Zanozin A. S., Vospelnikova N.D*

*Biochemical School of Essayists, Department of biological chemistry, I.M. Sechenov Medical Academy, Moscow. 119991. Trubezkaya st 8*

Sepsis is one of serious medical problems today characterized by high mortality. There is obvious need in development of new modern medicine against sepsis. The drotrecogin alpha (recombinant APC) is a promising one. Clinical trials demonstrated its high efficacy. Early targeted therapy using the drotrecogin-alpha resulted in sufficient decline in mortality associated with sepsis.

**Keywords:** activated protein C (APC), sepsis, inflammation, vasodilatation, coagulation