

## Активация коллагенового рецептора тромбоцитов вариабельна у здоровых доноров

Научный руководитель – Свешникова Анастасия Никитична

*Степанян Мария Григорьевна*

*Студент (бакалавр)*

Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Физический факультет, Кафедра биофизики, Москва, Россия

*E-mail: m.stepa24@gmail.com*

**Введение:** Тромбоциты - клетки крови, ответственные за предотвращение кровопотери при повреждении кровеносных сосудов. Нарушение целостности сосудистой стенки приводит к обнажению межклеточного матрикса, важным компонентом которого является фибриллярный белок коллаген [1]. При контакте с коллагеном происходит активация тромбоцитов через рецептор гликопротеин VI (GPVI). Это вызывает повышение концентрации внутриклеточного кальция, изменение формы тромбоцита, активацию тромбоцитарных интегринов GPIIb/IIIa и секрецию тромбоцитарных гранул. Совокупность данных процессов приводит к формированию тромбоцитарного сгустка в области повреждения [2]. Несмотря на то, что функционирование рецептора GPVI критично для нормального тромбообразования, характеристики ответов изолированных тромбоцитов на агонисты данного рецептора не проводилось. **Цель:** Цель настоящего исследования - характеристика кальциевой сигнализации и активации тромбоцитарных интегринов при активации тромбоцитарного рецептора GPVI в человеческих и мышинных тромбоцитах. **Методы:** В исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией (были включены 14 здоровых добровольцев в возрасте от 18 до 58 лет). Также в исследовании были использованы 12 мышей линии C57Bl6. Экспериментальные исследования были одобрены независимым этическим комитетом ЦТП ФХФ РАН. Исследования внутриклеточной сигнализации тромбоцитов, инкубированных с 2мкМ Fura Red и 100мкг/мл фибриногена-FITC, проводились методом проточной цитометрии. Агрегация тромбоцитов исследовалась методом турбидометрической агрегометрии. Для активации тромбоцитов использовалось три различные концентрации CRP (агониста GPVI- рецептора): 0.25  $\mu\text{g}/\text{мл}$ , 1  $\mu\text{g}/\text{мл}$  и 5  $\mu\text{g}/\text{мл}$ . Статистическая значимость была оценена методом Манна-Уитни ( $p < 0.05$ ). **Результаты:** В ответ на высокую концентрацию CRP наблюдается вариабельность ответа по концентрации внутриклеточного кальция в тромбоцитах человека ( $72.1 \pm 16$  нМ и  $12.9 \pm 7.2$  нМ у типа 1 и типа 2, соответственно). Тромбоциты мышей были выделены в группу 3 ( $45.4 \pm 10.5$  нМ), статистически значимо отличающуюся от типов 1 и 2. Связывание фибриногена напрямую не коррелировало со значением внутриклеточной концентрации кальция. Процент связывания фибриногена был наивысшим у мышей ( $17.6 \pm 5.8$ ), средним для типа 1 ( $9.1 \pm 1.7$ ) и низким для типа 2 ( $4.6 \pm 2.3$ ). Также была продемонстрирована двухкратная вариабельность по изменению формы для типа 1 и типа 2. Снижение концентрации CRP приводило к уменьшению вариабельности всех видов ответов. Агрегационные кривые доноров разных типов отличаются не значимо, что может указывать на иные механизмы запуска функциональных ответов у доноров со слабыми кальциевыми ответами на стимуляцию CRP. **Заключение:** Впервые продемонстрирована вариабельность ответа тромбоцитов на высокую концентрацию агониста CRP по повышению внутриклеточного кальция и связыванию фибриногена. **Финансирование:** Работа была выполнена при поддержке стипендии президента СП-2675.2019.4.

**Источники и литература**

- 1) Jackson, S. Arterial thrombosis—insidious, unpredictable and deadly. // Nat Med 17, 1423–1436 (2011)
- 2) B. Nieswandt, S.P. Watson. Platelet-collagen interaction: is GPVI the central receptor? // Blood, 102 (2003), pp. 449-461