**РЕЗЮМЕ**

**на изследователски проект** № 80-10-12/2022 г., МФ

Фонд „Научни изследвания“, СУ „Св. Кл. Охридски“

***Тема на проекта*:** „Молекулни механизми на антиноцицептивни и антиинфламаторни ефекти на хеморфини“

***Ръководител:*** проф. Елена Борисова Джамбазова, дм

***Членове на научния колектив***: доц. д-р Даниела Пехливанова, гл. ас. д-р Борислав Асенов, студент Теодор Славчев, студент Никол Христова, студент Филипос Хелмис, студент Параскевас Пакатаридис

С настоящия проект продължихме започнати научни изследвания върху хеморфинови аналози (проекти 80-10-191/2019, 80-10-2/2020 и 80-10-4/2021 към ФНИ на СУ), които показаха достоверен доза- и структура-зависим антиноцицептивен ефект при експериментален модел на остра висцерална болка. Въз основа на получените в тези проекти експериментални данни, с най-силно антиноцицептивно действие се оказа аналог на ендогенния хеморфинов пептид валорфин (V1), получен като в прекурсорната молекула водородът бе заместен с фосфор (V2pH). Установихме, че V2p модулира трансмисията на болковия усет, повлиявайки специфично делта опиоидните рецептори през острата болкова фаза и капа опиоидните през възпалителната болкова фаза на формалиновия тест. За лечението на възпаление и болка често се използват стероидни и нестероидни противовъзпалителни средства, които инхибират синтезата на медиаторите на възпаление или техните действия, но имат и редица нежелани cтpaнични eфeĸти. Ето защо непрекъснато се разработват нови групи аналгетични и противовъзпалителни средства. Все по-често ендогенните късоверижни опиоидни пептиди са една от приоритетнитеобласти за изследвания в невробиологичните и медицински науки. Такъв сравнително нов клас са ‘‘некласическите’’ или ‘‘атипични’’ пептиди хеморфини, получени чрез ензимна хидролиза на бета-веригите на хемоглобина по време на физиологични или патофизиологични състояния. В цереброспиналната течност и кръвната плазма са идентифицирани хеморфини с различен аминокиселинен състав и дължина на молекулата. Те притежават редица физиологични активности, включително ефекти върху възпалението и болковата чувствителност. Аналгетичните им ефекти се приписват на фармакологичното им действие върху опиоидните рецептори, принадлежащи към семейството на G протеин свързаните рецептори. До този момент **в достъпната ни литература не намерихме данни** относно молекулните механизми на антиноцицептивните и антиинфламаторните ефекти на валорфин (V1), затова **целта** на настоящия проект бе да се проучат неговите ефекти и тези на негов новосинтезиран аналог (V2p) при модели на остро възпаление, механична и възпалителна болка, и се установят серумните нива на проинфламаторните цитокини IL-1β и TNF-α в кръвната плазма на експерименталните животни.

Противовъзпалителните и ноцицептивни ефекти бяха оценени на 1ви, 3ти и 4ти час след инжектирането на Carrageenan (инфламаторен агент) с помощта на плетизмометър и аналгезиметър. Референтното противовъзпалителено и аналгетично лекарство Indomethacin (5 mg/kg) беше инжектирано интраперитонеално (i.p.) 30 min преди Carrageenan.

След модела на карагенан-индуцираното остро възпаление и определянето на болковия праг, животните бяха декапитирани и бе изолирана кръвна плазма за да се определят ефектите на изследваните пептиди V1 и V2p върху плазмените нива на IL-1β чрез ELISA метод по протокол на производителя. Като продължение на предишен проект бяха определени и ефектите на същите пептиди върху плазмените нива на тумор некрозис фактор-алфа (TNF-α) в кръвна плазма на мишки след формалинов тест и предизвиканата при този тест възпалителна болка.

Получените данни бяха представени като средни стойности ± SEM. Статистическата обработка бе извършена с one-way ANOVA (фактор доза с три нива) и пост-тест Tukey. P < 0.05 се приема за статистически значимо. Статистическата обработка и графичното представяне на данните бе извършена с програмата Sigma Plot 11.0.

Експерименталните данни показаха:

* Добре изразен противовъзпалителен ефект само на V2p при карагенанов тест;
* Добре изразен антиноцицептивен ефект и на двата пептида при метода с прилагане на механично дразнене *Paw pressure test*, но ефектът бе по-продължителен за V1;
* Само V2p показа както противовъзпалителни, така и антиноцицептивни ефекти, което предполага, че заместването на естествения аминокиселинен остатък глутамин с неприродна α-аминофосфонова киселина във валорфиновата последователност е произвело аналог с по-ефективна биологична активност;
* Въпреки противовъзпалителните и антиноцицептивни ефекти на двата пептида, нито един от тях не промени повишените серумни нива на проинфламаторните цитокини TNF-α и на IL-1β след карагенанов тест у плъхове и формалинов тест у мишки, определени чрез ELISA метод. Какви са механизмите на противовъзпалителните ефекти на валорфина и неговия налог остава неясно.