

DOI: 10.25205/978-5-4437-1843-9-353

**ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ БЛОКАТОРА TRPV1-КАНАЛА,
ПЕПТИДА HCRG21, В МОДЕЛИ ОСТРОГО СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ У МЫШЕЙ^{*}**

**ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITY OF THE TRPV1 CHANNEL BLOCKER, PEPTIDE HCRG21,
IN A MOUSE MODEL OF ACUTE SYSTEMIC INFLAMMATION**

Н. А. Прийменко^{1,2}, А. Н. Кветкина¹, А. А. Климович¹, Ю. В. Дерявко¹,
Д. В. Попкова¹, Э. Ю. Овчинникова^{1,2}, И. Н. Гладких¹, Е. В. Лейченко^{1,2}

¹Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г. Б. Елякова ДВО РАН, Владивосток

²Дальневосточный федеральный университет, Владивосток

N. A. Priyimenko^{1,2}, A. N. Kvetkina¹, A. A. Klimovich¹, Yu. V. Deryavko¹,
D. V. Popkova¹, E. Yu. Ovchinnikova^{1,2}, I. N. Gladkikh¹, E. V. Leychenko^{1,2}

¹Yelyakov Pacific Institute of Bioorganic Chemistry FEB RAS, Vladivostok

²Far Eastern Federal University, Vladivostok

✉ priimenko.na@dvfu.ru

Аннотация

Пептид HCRG21 морской анемоны *Heteractis magnifica* проявлял выраженное противовоспалительное действие в *in vivo* модели острого системного воспаления, вызванного липополисахаридом: значительно снижал тяжесть симптомов воспаления (слабости, диареи, тахипноэ, гипотермии), регулировал показатели крови и продукцию провоспалительных цитокинов.

Abstract

HCRG21 peptide of the sea anemone *Heteractis magnifica* demonstrated a pronounced anti-inflammatory effect *in vivo* model of acute systemic inflammation caused by lipopolysaccharide: it significantly reduced the severity of inflammatory symptoms (weakness, diarrhea, tachypnea, hypothermia), regulated blood parameters and the production of pro-inflammatory cytokines.

При моделировании воспалительного процесса в экспериментах в качестве провоспалительного агента часто используют бактериальный эндотоксин или липополисахарид (ЛПС) — основной компонент внешней мембраны грамотрицательных бактерий [1]. ЛПС является сильным пирогеном и при попадании в кровь играет ключевую роль в системном воспалении путем стимуляции макрофагов через толл-подобный receptor 4 (TLR4), гиперактивация которого инициирует сигнальный каскад, вызывающий чрезмерную выработку различных провоспалительных факторов (цитокинов, хемокинов и др.).

Ионный канал переменного рецепторного потенциала ваниллоидного типа 1, TRPV1 (Transient Receptor Potential Vanilloid type 1), выступает ключевым интегратором болевых и воспалительных сигналов, активируясь под воздействием эндогенных и экзогенных лигандов, критического повышения температуры (до 43 °C) и заисления [2]. Ранее было показано, что ЛПС способен сенсибилизировать TRPV1 через TLR4-опосредованный механизм. Так, ЛПС-зависимая активация TLR4 вызывала сенсибилизацию TRPV1 и продукцию IL-6, тогда как применение антагониста TLR4 (LPS-RS) приводило к снижению количества TRPV1⁺-нейронов и подавлению воспалительной реакции [3, 4].

Яд морских анемон содержит комплекс разнообразных биологически активных соединений, способных воздействовать на ионные каналы, рецепторы, протеазы и другие молекулярные мишени. Установлено, что пептид семейства Кунитца, HCRG21 (56 а. о., 6228 Да), из морской анемоны *Heteractis magnifica*, способен блокировать активность TRPV1-канала и оказывать пролонгированный анальгетический эффект в тесте «горячая пластина», а также проявлять выраженную противовоспалительную активность, ингибируя отек лапы мыши, вызванный каррагинаном и снижая продукцию фактора некроза опухоли-α (TNF-α) до контрольного уровня [5–7]. В данном исследовании мы провели комплексную оценку влияния рекомбинантного пептида HCRG21 на симптоматику,

^{*} Исследование выполнено за счет средств субсидии федерального бюджета в рамках реализации Программы развития Дальневосточного федерального университета в рамках Программы стратегического академического лидерства «Приоритет-2030».

© Н. А. Прийменко, А. Н. Кветкина, А. А. Климович, Ю. В. Дерявко, Д. В. Попкова, Э. Ю. Овчинникова, И. Н. Гладких, Е. В. Лейченко, 2025

клинические показатели крови и экспрессию провоспалительных цитокинов у экспериментальных животных с индуцированным ЛПС острым системным воспалением.

Исследования проводили на половозрелых самцах белых мышей линии CD-1, возрастом 6 недель, весом $30 \pm 2,5$ г. В качестве препарата сравнения использовали коммерческий препарат из группы нестериоидных противовоспалительных средств — диклофенак (Хемофарм А. Д., Сербия), широко применяемый для купирования воспаления и болевого синдрома различного генеза, отрицательного контроля — эквивалентный объем воды для инъекции. Пептид, диклофенак и воду вводили животным внутримышечно, ЛПС — внутрибрюшинно. Острая системная воспалительная реакция, вызванная ЛПС, проявлялась у мышей такими клиническими симптомами, как снижение двигательной активности и мышечного тонуса, слабость, нарушение координации движения, гипотермия, тахипноэ (учащенное поверхностное дыхание), диарея и слабая реакция на внешние раздражители.

Установили, что введение HCRG21 в дозе 0,1 мг/кг оказывает выраженное терапевтическое действие, уменьшая тяжесть проявления основных симптомов воспаления, что сопоставимо с эффектом диклофенака, применявшегося в значительно большей дозе (12,5 мг/кг). Анализ клинических показателей крови показал, что введение HCRG21, подобно диклофенаку, способствует коррекции лейкоцитарного сдвига при воспалительном процессе, нормализации содержания моноцитов и эозинофилов, а также тромбоцитов и тромбоцитокрита, приближая их значения к показателям, характерным для здоровых животных. Методом количественной полимеразной цепной реакции (кПЦР) было выявлено, что пептид значительно подавляет экспрессию провоспалительных цитокинов TNF- α , IL-6, и IL-1 β , но, не COX-2 и iNOS, в отличие от диклофенака, а также усиливает продукцию противовоспалительного цитокина IL-10, что также отличается от механизма противовоспалительного действия диклофенака.

Таким образом, HCRG21, являясь негативным модулятором TRPV1-канала, проявляет выраженное противовоспалительное действие, нормализуя внешние клинические признаки и показатели крови, подавляя экспрессию генов основных провоспалительных цитокинов и способствуя экспрессии противовоспалительного цитокина.

Литература

1. Ислаев А. А., Чибирова Т. Т., Такоева Е. А. и др. Липополисахарид-индуцированная модель воспаления в клеточных культурах // Гены и клетки. 2022. Т. 17, № 4. С. 19–30.
2. Kittaka H., Tominaga M. The molecular and cellular mechanisms of itch and the involvement of TRP channels in the peripheral sensory nervous system and skin // Allergology International. 2017. Vol. 66, No. 1. P. 22–30.
3. Li Y., Adamek P., Zhang H. et al. The cancer chemotherapeutic paclitaxel increases human and rodent sensory neuron responses to TRPV1 by activation of TLR4 // The Journal of Neuroscience. 2015. Vol. 35, No. 39. P. 13487–13500.
4. Sattler K., El-Battrawy I., Cyganek L. et al. TRPV1 activation and internalization is part of the LPS-induced inflammation in human iPSC-derived cardiomyocytes // Scientific Reports. 2021. Vol. 11, No. 1. P. 14689 (1–12).
5. Monastyrnaya M., Peigneur S., Zelepuga E. et al. Kunitz-type peptide HCRG21 from the sea anemone *Heteractis crispa* is a full antagonist of the TRPV1 receptor // Marine Drugs. 2016. Vol. 14, No. 12. P. 229.
6. Sintsova O. V., Palikov V. A., Palikova Y. A. et al. Peptide blocker of ion channel TRPV1 exhibits a long analgesic effect in the heat stimulation model // Doklady Biochemistry and Biophysics. 2020. Vol. 493, No. 1. P. 215–217.
7. Sintsova O., Gladkikh I., Klimovich A. et al. TRPV1 blocker HCRG21 suppresses TNF- α production and prevents the development of edema and hypersensitivity in carrageenan-induced acute local inflammation // Biomedicine. 2021. Vol. 9, No. 7. P. 1–11.