

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<sup>1,2</sup>, А. Н. Кветкина<sup>1</sup>, А. А. Климович<sup>1</sup>, Ю. В. Дерявко<sup>1</sup>,  
Д. В. Попкова<sup>1</sup>, Э. Ю. Овчинникова<sup>1,2</sup>, И. Н. Гладких<sup>1</sup>, Е. В. Лейченко<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г. Б. Елякова ДВО РАН, Владивосток

<sup>2</sup>Дальневосточный федеральный университет, Владивосток

N. A. Priimenko<sup>1,2</sup>, A. N. Kvetkina<sup>1</sup>, A. A. Klimovich<sup>1</sup>, Yu. V. Deryavko<sup>1</sup>,  
D. V. Popkova<sup>1</sup>, E. Yu. Ovchinnikova<sup>1,2</sup>, I. N. Gladkikh<sup>1</sup>, E. V. Leychenko<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Yelyakov Pacific Institute of Bioorganic Chemistry FEB RAS, Vladivostok

<sup>2</sup>Far 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 рецептор 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 закисления [2]. Ранее было показано, что ЛПС способен сенсibilизировать TRPV1 через TLR4-опосредованный механизм. Так, ЛПС-зависимая активация TLR4 вызывала сенсibilизацию TRPV1 и продукции IL-6, тогда как применение антагониста TLR4 (LPS-RS) приводило к снижению количества TRPV1<sup>+</sup>-нейронов и подавлению воспалительной реакции [3, 4].

Яд морских анемонов 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 нестероидных 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 — внутривенно. 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 воздействие, 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- $\alpha$ , IL-6, и IL-1 $\beta$ , 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- $\alpha$  production and prevents the development of edema and hypersensitivity in carrageenan-induced acute local inflammation // *Biomedicine*. 2021. Vol. 9, No. 7. P. 1–11.