

## ВЗАИМОСВЯЗЬ ПЕПТИДА ГРЕЛИНА С TOLL-ПОДОБНЫМ РЕЦЕПТОРОМ 4

Решетниченко А. А., Назина М. А., Балаян И. Т., Карсанова В. Э.,<sup>1</sup> Ереско С. О.<sup>2,3</sup>

Научный руководитель: к.м.н. доцент Айрапетов Марат Игоревич<sup>1,4</sup>

Кафедра фармакологии с курсом клинической фармакологии и фармакоэкономики

<sup>1</sup>Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет

<sup>2</sup>Санкт-Петербургский государственный университет

<sup>3</sup>Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

<sup>4</sup>Институт экспериментальной медицины

**Контактная информация:** Решетниченко Александра Александровна — студентка 3 курса Педиатрического факультета. E-mail: alexandra.reshetnichenko@gmail.com

**Ключевые слова:** грелин, воспаление, toll-подобный рецептор 4

**Актуальность исследования:** заболевания характеризуются развитием осложнений из-за высвобождения воспалительных медиаторов. Есть сведения, что грелин обладает противовоспалительным эффектом, однако точный механизм до сих пор остается неизвестным. [1], [2]

**Цель исследования:** обобщить результаты исследований, направленные на изучение взаимодействия грелина с toll-подобным рецептором 4 (TLR4).

**Материалы и методы:** научные статьи в PubMed по ключевым словам: ghrelin, inflammation, TLR4.

**Результаты:** при экспериментальной травме легких на крысах отмечен противовоспалительный эффект грелина — снижение уровня фактора некроза опухоли (TNF)- $\alpha$ , интерлейкина (IL)-6, IL-1 $\beta$ , воспалительного белка макрофагов (MIP)-2, общего белка в бронхоальвеолярной лаважной жидкости, миелопероксидазы и экспрессии TLR4 и NF- $\kappa$ B. При ишемическом/реперфузионном повреждении миокарда (I/R) на кардиомиоцитах крыс выяснено, что грелин снижает экспрессию TLR4, криопирин (NLRP3) и каспазы-1, уровень IL-1 $\beta$ . При действии грелина против окислительного стресса, индуцибельной синтазы оксида азота (iNOS) и воспаления на модели I/R мышей *in vivo* выявлено снижение креатинкиназы, лактатдегидрогеназы, TNF- $\alpha$ , IL-6, малонового диальдегида, каспазы-3, каспазы-9, уменьшен размер инфаркта миокарда, снижена экспрессия iNOS, HMGB1 (белок с высокой подвижностью 1), TLR4 и NF- $\kappa$ B, повышена секреция супероксиддисмутазы, глутатиона и глутатион-пероксидазы, защитное действие грелина при повреждении миокарда осуществляются по пути HMGB1/TLR4/NF- $\kappa$ B. С помощью дофаминергических клеток SN4741, происходящих от черной субстанции мыши, рецептора грелина и фермента грелин-О-ацилтрансферазы выяснено, что грелин снижает уровень IL-6 и увеличивает уровень NF- $\kappa$ B, но ядерная транслокация NF- $\kappa$ B не изменяется. При сепсисе у самцов крыс грелин снижает уровни норэпинефрина и TNF- $\alpha$ . При действии грелина против NLRP3 и пироптоза при экспериментальном аутоиммунном энцефаломиелите на крысах выяснено, что он снижает экспрессию TNF- $\alpha$ , IL-6, iNOS, NF- $\kappa$ B. При пародонтите на клетках пародонта людей и крыс *in vivo* и *in vitro* грелин снижает экспрессию CCL2 (C-C motif ligand 2), IL-6 и IL-8. На макрофагах периферической крови человека обнаружено, что грелин усиливает вызванное ЛПС производство IL-10, повышает экспрессию фактора транскрипции c-Maf, необходимого для экспрессии гена IL-10 в макрофагах. Грелин облегчает воспалительную реакцию диабетической энцефалопатии, подавляя апоптоз PC-12. Ацилированный грелин регулирует активацию сигнального пути TLR4/NF- $\kappa$ B и ингибирует высвобождение TNF- $\alpha$  и IL-1 $\beta$  в макрофагах THP-1, стимулирующихся пальмитиновой кислотой.

**Выводы:** грелин повышает количество противовоспалительных цитокинов в культурах клеток с различными моделями повреждения. Ввиду того, что активация TLR4-сигналикации приводит к повышению провоспалительных цитокинов, а грелин понижает экспрессию TLR4, то можно предположить, что грелин изменяет активность TLR4-сигналикации. Для подтверждения этого требуются дополнительные исследования.

**Литература**

1. Лобашова В. Л., Шепелькевич А. П. Грелин: синтез, структура, физиологическая роль в организме // Медицинский журнал. 2018. № 1 (63). С. 15–22.
2. Айрапетов М.И., Ереско С.О., Бычков Е.Р., Лебедев А.А., Шабанов П.Д. Уровень экспрессии Toll-подобных рецепторов изменяется в эмоциогенных структурах мозга крыс в условиях длительной алкоголизации и при отмене этанола // Медицинская иммунология. 2020. № 22 (1). С. 77–86.