

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ФАРМАКОКИНЕТИКИ ПЕПТИДНОГО ПРЕПАРАТА «ЛЕЙТРАГИН» В СЫВОРОТКЕ КРОВИ И ТКАНИ ЛЁГКОГО МЫШЕЙ ЛИНИИ C57BL/6Y ПОСЛЕ ОДНОКРАТНОГО ИНГАЛЯЦИОННОГО ВВЕДЕНИЯ

Н.С. Огнева*, М.С. Нестеров, Д.В. Хвостов, Ю.В. Фокин, В.Н. Каркищенко

ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА России»
143442, Российская Федерация, Московская обл., Красногорский р-н, п. Светлые горы, 1

В настоящей работе описывается исследование фармакокинетики нового ингаляционного противовоспалительного гексапептида, зарегистрированного под названием «Лейтрагин» и применяющегося в качестве нового подхода в лечении вирусных пневмоний, тяжёлое течение которых напрямую связано с цитокиновым воспалительным каскадом, именуемым «цитокиновый шторм». Исследование проводилось в тканях лёгкого и сыворотке крови после его однократного ингаляционного введения мышам линии C57BL/6Y в дозе 150 мг/кг. Время достижения максимальной концентрации (Tmax) Лейтрагина в сыворотке крови и лёгких составило 30 и 10 мин соответственно. Максимальная концентрация (Cmax) в лёгких составила 358,5 нг/г, что более чем в 6 раз превышает концентрационный максимум для крови (53,84 нг/г). Обнаружено, что Лейтрагин после ингаляционного введения довольно быстро выводится из организма с периодом полувыведения препарата (t1/2el) из сыворотки крови и лёгких, которые составляют от 25,8 до 38,9 мин.

Ключевые слова: фармакокинетика, Лейтрагин, ингаляционное введение, мыши C57BL/6Y

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Огнева Н.С., Нестеров М.С., Хвостов Д.В., Фокин Ю.В., Каркищенко В.Н. Сравнительное изучение фармакокинетики пептидного препарата «Лейтрагин» в сыворотке крови и ткани лёгкого мышей линии C57BL/6Y после однократного ингаляционного введения. *Биомедицина*. 2024;20(1):21–32. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-20-1-21-32>

Поступила 12.02.2024

Принята после доработки 28.02.2024

Опубликована 10.03.2024

COMPARATIVE PHARMACOKINETICS STUDY OF THE LEUTRAGIN PEPTIDE DRUG IN BLOOD SERUM AND LUNG TISSUE IN C57BL/6Y MICE AFTER SINGLE INHALATION ADMINISTRATION

Nastasya S. Ogneva*, Maxim S. Nesterov, Daniil V. Khvostov,
Yuriy V. Fokin, Vladislav N. Karkischenko

Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia
143442, Russian Federation, Moscow Region, Krasnogorsk District, Svetlye gory Village, 1

This paper presents a study into the pharmacokinetics of a new inhaled anti-inflammatory hexapeptide, registered as “Leutragin”. This drug is used as a new treatment approach for viral pneumonias, whose severe course is directly related to the cytokine inflammatory cascade referred to as a cytokine storm. The study involved investigation of lung tissue and serum after a single inhalation administration of Leutragin to mice of the C57BL/6Y line at a dose of 150 mg/kg. The time required to reach the maximum concentration (Tmax) of Leutragin in serum and lung was 30 min and 10 min, respectively. The maximum concentration

(Cmax) in lung was 358.5 ng/g, which exceeded the concentration maximum for blood (53.84 ng/g) by over six times. It was found that, after inhalation administration, Leutragin is rather rapidly eliminated from the body with the half-life of the drug (t1/2el) from blood serum and lungs ranging from 25.8 to 38.9 min.

Keywords: pharmacokinetics, Leutragin, inhalation administration, C57Bl/6Y mice

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Ogneva N.S., Nesterov M.S., Khvostov D.V., Fokin Yu.V., Karkischenko V.N. Comparative Pharmacokinetics Study of the Leutragin Peptide Drug in Blood Serum and Lung Tissue in C57Bl/6Y Mice after Single Inhalation Administration. *Journal Biomed.* 2024;20(1):21–32. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-20-1-21-32>

Submitted 12.02.2023

Revised 28.02.2024

Published 10.03.2024

Введение

Лейтрагин — гексапептид, синтетический аналог естественной информационной молекулы нейропептида лейцин-энкефалина, обладающий регуляторной многоуровневой полифункциональностью, действующий как неселективный агонист μ - и δ -опиатных рецепторов. Впервые вещество было синтезировано профессором М.И. Титовым в лаборатории синтеза пептидов ВКНЦ АМН СССР в 1984 году [16]. Химическая формула вещества (тирозил-D-аланил-глицил-фенилаланил-лейцил-аргинина диацетат) представлена на рис. 1, брутто формула — $C_{35}H_{51}N_9O_8$.

В структуре лейцин-энкефалина (Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu) для увеличения стабильности пептида в его аминокислотной последовательности проведена замена Gly2 на D-Ala2; для получения периферического эффекта к С-терминальной части молекулы добавлен сильно заряженный остаток аргинина. Последнее преобразование затрудняет проникновение препарата через гематоэнцефалический барьер [4, 5]. В экспериментальных исследованиях, проведенных под руководством д.м.н. В.А. Виноградова, было доказано, что гексапептид (торговое название — «Даларгин») обладает выраженными репаративными

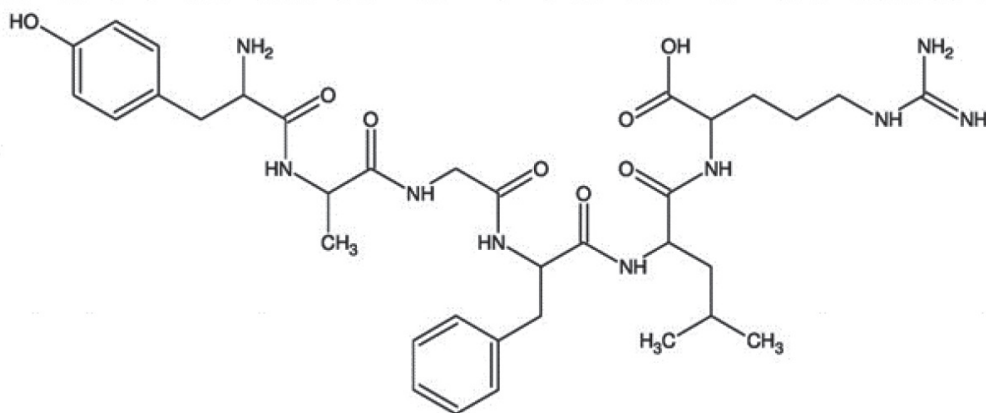


Рис. 1. Структурная формула Лейтрагина.

Fig. 1. Structural formula of Leutragin.

способностями в отношении эрозивно-язвенных поражений и демонстрирует высокую противоязвенную активность [5]. В связи с этим полученный препарат Даларгин активно применяется в клинической практике парентерально в качестве средства для лечения гастроэнтерологических патологий.

В результате многочисленных исследований было обнаружено, что спектр фармакологической активности Даларгина более широкий: в частности, выявлены выраженные эффекты его влияния на состояние гемодинамики [1, 2, 6, 12]. Таким образом, имеющиеся данные позволяют рассматривать Даларгин в качестве потенциального фармакологического агента, модулирующего состояние сердца и сосудов. Даларгин обладает выраженным противострессорным, противошоковым, антиаритмическим и антиишемическим действием [2, 17]. Перечисленные выше свойства препарата позволяют применять его в хирургии в составе комплексной анестезии; в кардиологии — при остром инфаркте миокарда с доказанным кардиопротекторным эффектом; в реанимации — для оказания экстренной медицинской помощи. Большой интерес представляют данные, полученные д.м.н. А.В. Донцовым. Автором было показано, что Даларгин способен снижать аномальное повышение концентрации цитокинов ИЛ-1, -6 и ФНО- α у больных метаболическим синдромом и ишемической болезнью сердца (ИБС). Обнаружено, что применение в комплексной терапии по поводу хронической ИБС синтетического лей-энкефалина (Даларгина) приводит к выраженному (в 2–2,5 раза) снижению сывороточной концентрации цитокинов, чего не наблюдалось в группе стандартной медикаментозной терапии [6, 7]. Возможно, именно влияние на уровень цитокинов обуславливает эффективность Даларгина при внебольничной пневмонии. Так, в исследовании [3] было показано, что введение в схему лече-

ния больных внебольничной пневмонией Даларгина в дозе 2 мг/сут в течение 10 дней позволило в 6,3 раза увеличить процент наблюдений неизменной слизистой оболочки в периоде реконвалесценции.

В 2020 году в связи с появлением пандемии, вызванной новой коронавирусной инфекцией COVID-19, сотрудниками ФГБУН НЦБМТ ФМБА России был предложен ингаляционный путь введения препарата, зарегистрированного под названием «Лейтрагин», в качестве нового подхода в лечении пневмоний, вызванных вирусом SARS-CoV-2, тяжёлое течение которых напрямую связано с цитокиновым воспалительным каскадом, именуемым «цитокиновый шторм» [8–11]. Кроме того, важны обнаруженные кардиоваскулярные эффекты гексапептида, поскольку SARS-CoV-2 нередко поражает клетки сердечной мышцы и эндотелия.

К сожалению, большинство данных о фармакокинетике данного гексапептида было получено 40 лет назад, когда биоаналитические технологии обладали невысокой селективностью и чувствительностью. Кроме того, фармакокинетика гексапептида при ингаляционном введении не изучалась. В настоящее время, в связи с развитием масс-спектрометрических подходов в биоаналитике, появилась возможность изучения фармакокинетических свойств Лейтрагина с помощью более избирательных методов — в частности, с помощью метода ВЭЖХ-масс-спектрометрии высокого разрешения.

Целью работы явилось изучение фармакокинетики пептидного препарата Лейтрагин после однократного ингаляционного введения в дозе 150 мг/кг с помощью метода ВЭЖХ в комбинации с масс-спектрометрией высокого разрешения (ВЭЖХ-МСВР) и идентификацией Лейтрагина на квадруполь-времяпролётном масс-детекторе в сыворотке крови и ткани лёгких мышей линии C57BL/6Y.

Материалы и методы

Дизайн исследования

Исследование фармакокинетики проводилось по 9 временным точкам: 0 (до введения препарата); 2,5; 5; 10; 20; 15; 30; 60; 120 мин. В каждую точку было отобрано по 6 мышей. Ингаляции препарата проводились с помощью компрессионного ингалятора OMRON COMP AIR NE-C24 Kids с насадкой для одномоментного введения нескольким мышам, разработанной в НЦБМТ ФМБА России [13]. Кровь отбиралась под наркозом из заглазничного синуса в объёме около 1 мл в пробирки типа Eppendorf по 1,5 мл с соответствующей маркировкой, содержащей порядковый номер точки и животного. Ткани лёгкого целиком извлекались у животного постмортально и переносились в пробирки типа Eppendorf с аналогичной маркировкой.

Лабораторные животные

Исследования проводились в ФГБУН НЦБМТ ФМБА России на мышах линии C57BL/6Y, самках в возрасте около 2,5 мес., средней массой $20 \pm 2,0$ г. Животные были получены из филиала «Столбовая» ФГБУН НЦБМТ ФМБА России (Московская обл.) и отобраны в эксперимент методом рандомизации. Мышей содержали в микроизоляторной системе Rair IsoSystem по 6 особей в группе. Животные соответствовали категории улучшенных конвенциональных. В качестве рациона получали стандартный комбикорм гранулированный полнорационный для лабораторных животных (экструдированный) ПК-120 ГОСТ Р 51849-2001 Р.5. Водопроводная очищенная вода всем животным давалась *ad libitum* в стандартных поилках. Животные содержались в контролируемых условиях окружающей среды при температуре воздуха 18–22°C, относительной влажности 60–70% и искусственном освещении с циклом 12/12.

Исследования проводились в соответствии с Директивой 2010/63/EU Европейского парламента и Совета о защите живот-

ных, используемых в научных целях, от 22.09.2010; Базельской декларацией (2011); Федеральным законом от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств»; ГОСТ 53434-2009 от 02.12.2009 «Принципы надлежащей лабораторной практики (GLP)»; Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 89 «Об утверждении Правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза»; Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 81 «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств»; Решением Коллегии Евразийской экономической комиссии от 26.11.2019 № 202 «Об утверждении Руководства по доклиническим исследованиям безопасности в целях проведения клинических исследований и регистрации лекарственных препаратов»; Руководством по проведению доклинических исследований лекарственных средств [14]; Руководством по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских исследованиях [15]. Все эксперименты были одобрены биоэтической комиссией ФГБУН НЦБМТ ФМБА России.

Пробоподготовка

Аликвоту лёгких мыши массой 300 мг отбирали в специальные пробирки с пластиковыми шариками. Добавляли к навеске 600 мкл 90% ацетонитрила. Образцы гомогенизированной на приборе MagNA Lyser («Roche», Швейцария) в течение 20 с при 7000 об./мин, не допуская перегрева образцов. Добавляли 400 мкл ацетонитрила и центрифугировали при 13500 об./мин в течение 5 мин при 4°C. Надосадочную жидкость, полученную из ткани лёгких, наносили на планшет Captiva ND 96-well plate. Для исследуемого образца сыворотки крови в планшет заранее добавляли 800 мкл ацетонитрила и наносили образец объ-

ёмом 0,2 см³. Далее, следуя протоколу, производили фильтрацию раствора в течение 10 мин, осаждая при этом белки сыворотки крови и лёгких на картридже под вакуумом. Полученный фильтрат переносили в пробирки объёмом 1,5 мл. Упаривали на концентраторе при 1500 об./мин, температуре 45°C в течение 45 мин, с последующим восстановлением сухого остатка в 200 мкл ацетонитрила. После этого полученный раствор переносили на планшет. В ВЭЖХ-МС анализ вводили 0,002 см³ фильтрата.

Метод идентификации

Идентификацию Лейтрагина выполняли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией высокого разрешения с применением время-пролётного масс-детектора (ВЭЖХ-МС ВР) на хроматографе жидкостном Agilent 1260, оснащённом автодозатором, с масс-селективным детектором Agilent 6545XT Accurate mass Q-TOF LC/MS. Идентификация аналита проводилась по времени хроматографического удерживания и масс-спектрометрическим характеристикам (рис. 2). Критерием надёжной идентификации являлось детектирование сигнала с соотношением сигнал:шум не менее 5:1 при времени удерживания, совпадающем в пределах 0,1 мин со временем удерживания, установленным для Лейтрагина в образцах для градуировки. Для надёжной идентификации требовалось, чтобы в масс-спектре присутствовали все пики, имеющиеся в масс-спектре аутентичного соединения, с относительной интенсивностью 10% и более. При этом максимальное расхождение в значениях относительных интенсивностей ионов в анализируемом и справочном масс-спектрах не должно было превышать 20%.

Масс-спектр фрагментации и типичный вид масс-хроматограммы приведены на рис. 2.

Статистическая обработка полученных результатов

Полученные экспериментальные данные были подвергнуты математической статисти-

ческой обработке с помощью программы «Excel v.7.0». В таблицах представлены средние арифметические значения величин (\bar{x}), стандартные отклонения (SD) и коэффициент вариации (C.V.). Достоверность различий для сравниваемых фармакокинетических параметров оценивали с помощью критерия Стьюдента (программа «Statistica 6.0»). Рисунки были выполнены с использованием графического редактора «Origin v.7.0».

Результаты и их обсуждение

Фармакокинетика Лейтрагина

в сыворотке крови мышей после его

однократного ингаляционного введения

Изучение фармакокинетики Лейтрагина в сыворотке крови мышей проводилось после его ингаляционного введения в дозе 150 мг/кг. Концентрации и кинетические кривые Лейтрагина в сыворотке крови представлены в табл. 1 и на рис. 3. Поскольку на каждую временную точку использовали по 6 животных, результирующая фармакокинетическая кривая была построена по усредненным концентрациям, поэтому при расчётах фармакокинетических параметров отсутствует статистическая обработка результатов.

С помощью проведённого анализа были получены такие фармакокинетические параметры, как период полуэлиминации ($T_{1/2el}$ — 38,8 мин), среднее время удерживания вещества в организме (MRT — 62,4 мин) и время достижения максимальной концентрации (T_{max} — 0,5 ч).

Кинетика распределения Лейтрагина в лёгких мышей после его однократного ингаляционного введения

Важный этап при проведении фармакокинетических исследований — изучение тканевой доступности новых лекарственных средств. Основным результатом процессов распределения является транспорт лекарственного средства в зону действия, где оно взаимодействует со структурами, опреде-

Вещество	Диагностические массовое число родительского иона	Диагностическое массовое числа дочернего иона	Время удерживания (мин)
Лейтрагин	363,69±0,005 (M+2H) ²⁺	136,07±0,003	20,3±0,05

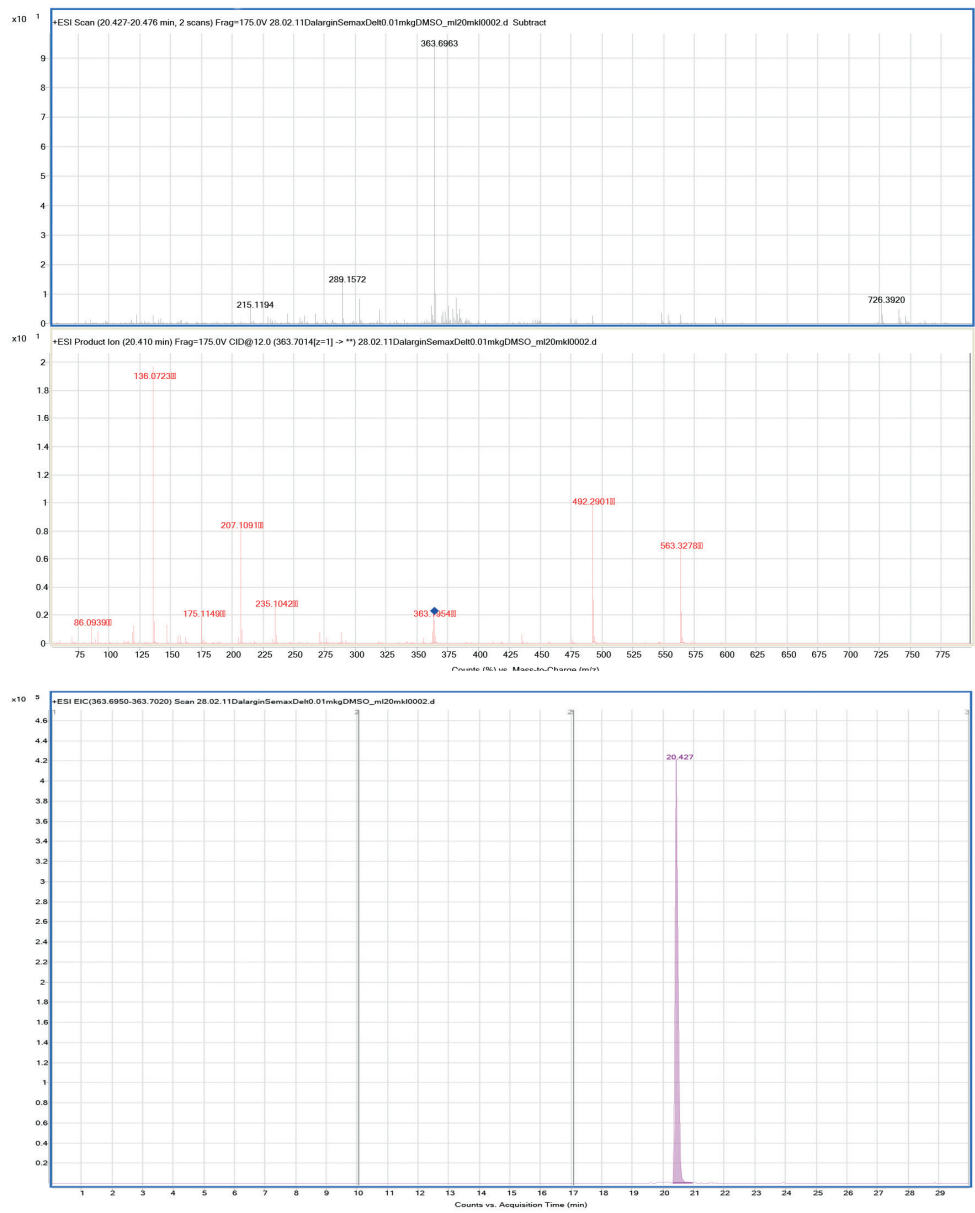


Рис. 2. Условия регистрации: спектр фрагментации и время удерживания гексапептида в составе препарата Лейтрагин.

Fig. 2. Registration conditions: fragmentation spectrum and retention time of hexapeptide in the Leutragin drug.

Таблица 1. Концентрации Лейтрагина (нг/мл) в сыворотке крови мышей после ингаляционного введения в дозе 150 мг/кг
Table 1. Leutragin concentrations (ng/mL) in mouse serum after inhalation administration at a dose of 150 mg/kg

Tmin	0,0	2,5	5	10	15	20	30	60	120
1	0,00	21,91	35,78	22,72	15,54	31,11	64,14	21,57	7,36
2	0,00	19,69	70,60	18,18	12,25	48,47	42,09	18,21	12,22
3	0,00	38,62	53,19	17,74	13,66	25,88	35,93	20,53	9,11
4	0,00	26,48	60,52	23,13	16,78	31,79	71,12	17,98	8,31
5	0,00	18,39	45,78	20,83	10,56	28,56	55,90	18,61	11,12
6	0,00	25,54	53,17	20,49	13,76	33,16	53,84	19,37	9,62
\bar{x}	0,00	25,11	53,17	20,52	13,76	33,16	53,84	19,38	9,62
SD	0,00	5,11	8,26	1,71	1,60	5,10	9,88	1,11	1,36
CV, %	0,00	20,35	15,54	8,34	11,65	15,39	18,36	5,75	14,16

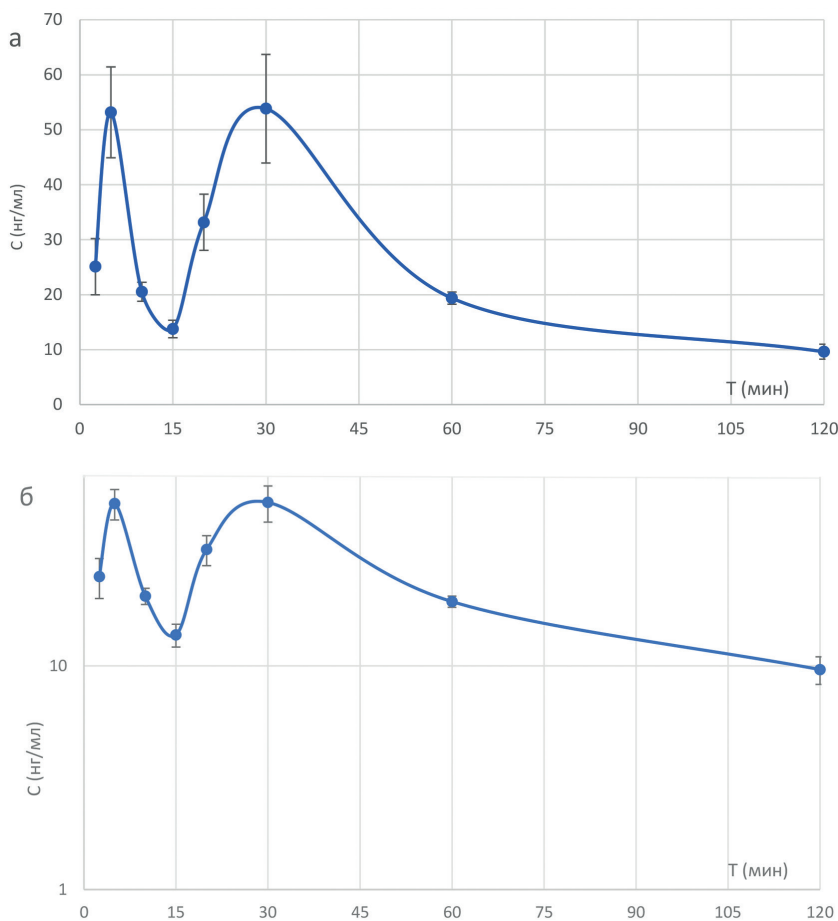


Рис. 3. Кинетические кривые Лейтрагина в сыворотке крови после его ингаляционного введения животным в дозе 150 мг/кг (а — натуральная шкала, б — полулогарифмическая шкала).
Fig. 3. Kinetic curves of Leutragin in serum after its inhalation administration to animals at a dose of 150 mg/kg (a — natural scale, б — semi-logarithmic scale).

ляющими эффект препарата. На основании определения величины тканевой доступности возможна количественная оценка интенсивности проникновения действующего вещества в периферические ткани и орган-мишень.

Распределение Лейтрагина изучали в лёгких как основной зоне потенциального действия, т.е. в ткани лёгкого. Концентрации Лейтрагина в лёгких мышей после однократного ингаляционного введения в дозе 150 мг/кг представлены в табл. 2. Динамика изменения концентраций препарата в крови и лёгких в дискретные интервалы времени представлена на рис. 4. Лейтрагин

определялся в сыворотке крови и лёгких в течение 2 ч. Снижение концентраций препарата в лёгких носило моноэкспоненциальный характер (рис. 4), а в сыворотке крови — описывалось биэкспоненциально. По всей видимости, данный эффект связан с тем, что исчезновение Лейтрагина из крови обусловлено двумя основными процессами: ферментативным гидролизом и проникновением в ткани с последующим рецепторным захватом.

Анализ абсолютных величин тканевой доступности (fT) Лейтрагина (табл. 3) показал, что исследуемое соединение наиболее интенсивно распределяется в лёгких.

Таблица 2. Концентрация Лейтрагина (нг/мл) в лёгких мышей после его однократного ингаляционного введения в дозе 150 мг/кг

Table 2. Leutragin concentration (ng/mL) in the lungs of mice after its single inhalation administration at a dose of 150 mg/kg

Tmin	0,0	2,5	5	10	15	20	30	60	120
1	0,00	78,65	205,45	644,71	41,97	30,14	28,92	12,45	6,87
2	0,00	76,39	177,61	48,02	73,21	43,54	23,93	13,67	6,07
3	0,00	65,85	223,47	384,39	85,75	34,89	30,87	7,95	8,05
4	0,00	85,31	143,71	299,67	103,25	32,65	40,75	14,10	5,48
5	0,00	71,33	199,49	419,55	94,77	29,34	19,87	13,20	9,34
6	0,00	63,63	212,59	354,74	81,33	14,17	27,41	12,01	5,95
\bar{x}	0,00	73,53	193,72	358,50	80,05	30,79	28,62	12,23	6,96
SD	0,00	6,59	22,04	124,38	14,97	6,24	4,89	1,50	1,16
CV, %	0,00	8,97	11,38	34,70	18,70	20,26	17,08	12,28	16,61

Таблица 3. Фармакокинетические параметры Лейтрагина в сыворотке крови и легких мышей после его ингаляционного введения в дозе 150 мг/кг

Table 3. Pharmacokinetic parameters of Leutragin in mice serum and lungs after its inhalation administration at a dose of 150 mg/kg

Объект исследования		Сыворотка крови	Ткань легкого
C _{max}	нг/мл/г	53,84	358,50
T _{max}	мин	30,0	10,0
t _{1/2el}	мин	38,86	25,75
MRT	мин	62,37	27,72
AUC _{0→t}	нг/мл (г)´ мин	2919,76	4665,50
AUC _{0→∞}	нг/мл (г)´ мин	3403,45	4831,25
C _{max} /AUC _{0→t}	мин ⁻¹	0,018	—
C _{max} /AUC _{0→∞}	мин ⁻¹	0,016	—
f _{T 0→t}	%	1,60	
f _{T 0→∞}	%	1,42	

Тканевая доступность Лейтрагина в системе «кровь — лёгкие» составила 1,6.

Время достижения максимальной концентрации (T_{max}) Лейтрагина в сыворотке крови и лёгких составило 30 и 10 мин соответственно. Максимальная концентрация (C_{max}) в лёгких составила 358,5 нг/г, что более чем в 6 раз превышает концентрационный максимум в крови (53,84 нг/г).

Анализ параметров фармакокинетики позволяет заключить, что Лейтрагин довольно быстро выводится из организма, на что указывают значения периода полувыведения препарата ($T_{1/2el}$) из сыворотки

крови и лёгких, которые составляют от 25,8 до 38,9 мин (рис. 4).

Полученные данные указывают на то, что Лейтрагин создаёт высокие концентрации в лёгких, что позволяет сделать вывод о преимущественно местном действии Лейтрагина при его ингаляционном введении. Препарат быстро выводится из лёгких, $T_{1/2el}$ составляет 3 мин. Короткий период полувыведения препарата из лёгких обусловлен интенсивностью процессов энзиматического гидролиза в данном органе.

Биз экспоненциальность кривой элиминации Лейтрагина из сыворотки крови

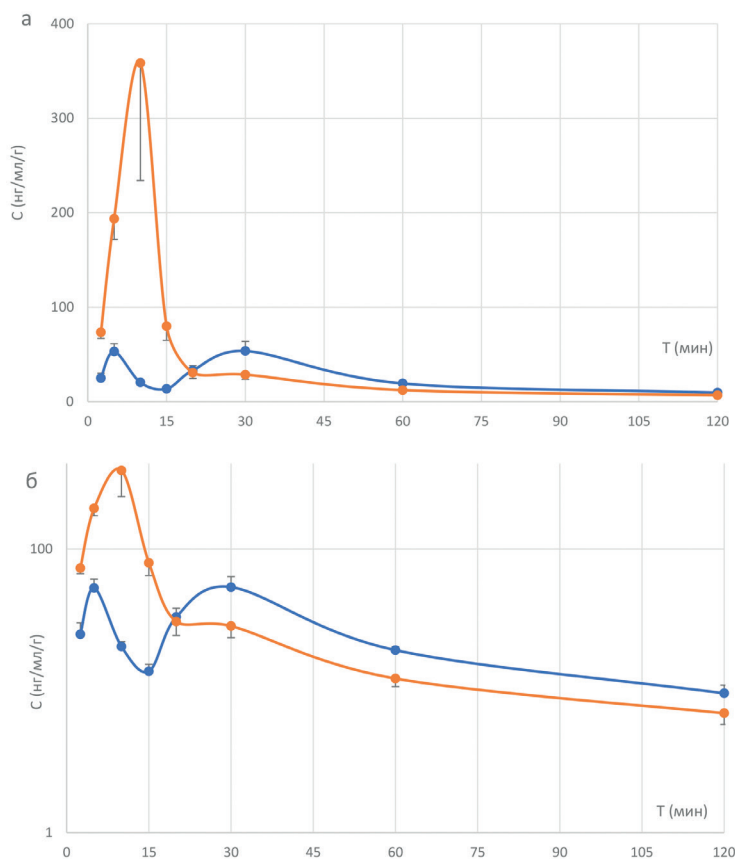


Рис. 4. Кинетические кривые Лейтрагина в сыворотке крови (синяя линия) и в тканях лёгких (оранжевая линия) после его ингаляционного введения животным в дозе 150 мг/кг (а — натуральная шкала, б — логарифмическая шкала).
Fig. 4. Kinetic curves of Leutragin in serum (blue line) and in lung tissues (orange line) after its inhalation administration to animals at a dose of 150 mg/kg (a — natural scale, б — logarithmic scale).

может быть объяснена феноменом функциональной десенситизации механизмов активного транспорта препарата из лёгких в системный кровоток, возникающей вследствие высокой концентрации Лейтрагина в этом органе.

Выводы

- Разработана методика количественного определения Лейтрагина в биологическом материале на основе ВЭЖХ-МСВР. Предел обнаружения — 0,1 нг/мл.
- После введения Лейтрагина в дозе 150 мг/кг в организме мышей препарат определялся на протяжении 2 ч. Полупериод элими-

нации Лейтрагина после ингаляционного введения для сыворотки крови составляет 38,86 мин, для ткани лёгкого — 25,75 мин.

- Показано, что тканевая доступность Лейтрагина для ткани лёгкого составляет 1,6.
- Обнаружено, что Лейтрагин после ингаляционного введения довольно быстро выводится из организма с периодом полувыведения препарата ($T_{1/2el}$) из сыворотки крови и лёгких, которые составляют от 25,8 до 38,9 мин.
- Максимальная концентрация (C_{max}) в лёгких составила 358,5 нг/г, что более чем в 6 раз превышает концентрационный максимум для крови (53,84 нг/г).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Бебякова Н.А., Левицкий С.Н., Командресова Т.М., Шабалина И.А. К механизмам антиконстрикторного эффекта даларгина. *Arctic Environmental Research*. 2012. [Bebyakova N.A., Levitsky S.N., Komandresova T.M., Shabalina I.A. K mehanismam antikonstriktornogo efekta dalargina [To the mechanisms of the anticonstrictor effect of dalargin]. *Arctic Environmental Research*. 2012. (In Russian)].
2. Бебякова Н.А., Левицкий С.Н., Хромова А.В., Шабалина И.А., Командресова Т.М. Кардиоваскулярные эффекты даларгина в условиях острого стресса. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2014;(8(27)Ч. 1):34–36. [Bebyakova N.A., Levitsky S.N., Khromova A.V., Shabalina I.A., Komandresova T.M. Kardio-vasulyarnie efekty dalargina v usloviyah ostrogo stressa [Cardio-vascular effects of dalargin in conditions of acute stress]. *Mezhdunarodniy nauchno-issledovatel'skiy jurnal [International Research Journal]*. 2014;(8(27)Ч. 1):34–36 (In Russian)].
3. Боровская Т.Ф., Курпас Э.Х., Гориславец С.Н. Опыт использования даларгина в лечении больных внебольничной пневмонией. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2004;17:85–88. [Borovskaya T.Ph., Kurpas E.H., Gorislavec S.N. Opit ispol'zovaniya dalargina v lechenii bol'nih vnebol'nichnoy pnevmoniiy [Experience of using dalargin in the treatment of patients with out-of-hospital pneumonia]. *Bulleten' fiziologii i patologii dihaniya [Bulletin of physiology and pathology of respiration]*. 2004;17:85–88. (In Russian)].
4. Вальдман А.В. *Фармакология нейропептидов*. Сб. трудов. М., 1982:147. [Val'dman A.V. *Pharmacology of neuropeptides*. Sb. trudov [Collection of works]. Moscow, 1982:147. (In Russian)].
5. Виноградов В.А., Полонский В.М. Даларгин — первый аналог энкефалинов, применяемых в гастроэнтерологии. *Тер. архив*. 1988;8:147–153. [Vinogradov V.A., Polonskiy V.M. Dalargin — perviy analog enkephalinov, primenyaemih v gastroenterologii [Dalargin — the first enkephalin analog, used in gastroenterology]. *Ter. Arhiv*. 1988;8:147–153 (In Russian)].
6. Донцов А.В. Возможности даларгина в лечении больных ИБС. *Вестник новых медицинских технологий*. 2012;19(3):159–161. [Doncov A.V. Vozmozhnosti dalargina v lechenii bol'nih IBS [Possibilities of dalargin in the treatment of IBS patients]. *Vestnik novih medicinskih tehnologii [Bulletin of New Medical Technologies]*. 2012;19(3):159–161. (In Russian)].
7. Донцов А.В. Эффективность даларгина в коррекции цитокинового профиля у больных ИБС и метаболическим синдромом. *Человек и его здоровье*. 2013;1:48–51. [Doncov A.V. Effektivnost' dalargina v korrektsii citokinovogo prophilya u bol'nih IBS i metabolicheskym sindromom [Efficacy of dalargin in the correction of cytokine profile in patients with CHD and metabolic syndrome]. *Chelovek i ego zdorovye [Man and his health]*. 2013;1:48–51. (In Russian)].
8. Каркищенко В.Н., Помыткин И.А., Гасанов М.Т., Нестеров М.С., Фокин Ю.В., Таболякова Л.А., Алимкина О.В., Хвостов Д.В. Лейтрагин повышает выживаемость животных в модели фатального острого респираторного дистресс-синдрома при профилактическом и лечебном режимах введения. *Биомедицина*. 2020;16(4):44–51. [Karkischenko V.N., Pomytkin I.A., Gasanov M.T., Nesterov M.S., Fokin Yu.V., Taboyakova L.A., Alimkina O.V., Khvostov D.V. Lejtragin povyshaet vyzhivaemost' zhivotnyh v modelifatal'nogo ostrogo respiratornogo distress-sindroma pri profilaktiches-

- kom i lechebnom rezhimakh vvedeniya [Leutragine increases the survival rate of animals in a model of fatal acute respiratory distress syndrome with preventive and therapeutic modes of administration]. *Biomedicina [Journal Biomed]*. 2020;16(4):44–51. (In Russian)].
9. Каркищенко В.Н., Помыткин И.А., Гасанов М.Т., Степанова О.И., Клёсов Р.А., Огнева Н.С., Савченко Н.С., Скворцова В.И. Сочетанное применение лейтрагина и лёгочного сурфактанта-БЛ повышает выживаемость животных в модели фатального острого респираторного дистресс-синдрома. *Биомедицина*. 2020;16(4):52–59. [Karkischenko V.N., Pomytkin I.A., Gasanov M.T., Stepanova O.I., Klesov R.A., Ogneva N.S., Savchenko E.S., Skvortsova V.I. Sochetannoe primeneniye leytragina i legochnogo surfaktanta-BL povyshayet vyzhivaemost' zhivotnykh v modeli fatal'nogo ostrogo respiratornogo distress-sindroma [The combined use of leutragine and pulmonary surfactant-BL increases animal survival in a model of fatal acute respiratory distress syndrome]. *Biomedicina [Journal Biomed]*. 2020;16(4):52–59. (In Russian)].
 10. Каркищенко В.Н., Помыткин И.А., Петрова Н.В., Нестеров М.С., Агельдинов Р.А., Зотова Л.В., Колоскова Е.М., Слободенюк В.В., Скворцова В.И. Лейтрагин подавляет экспрессию цитокинов, включая интерлейкин-6, в модели «цитокинового шторма» у мышей линии C57BL/6Y с индуцированным острым респираторным дистресс-синдромом. *Биомедицина*. 2020;16(4):34–43. [Karkischenko V.N., Pomytkin I.A., Petrova N.V., Nesterov M.S., Ageldinov R.A., Zotova L.V., Koloskova E.M., Slobodenyuk V.V., Skvortsova V.I. Leytragin povdayayet ekspressiyu citokinov, vkladyuchaya interlejkin-6, v modeli «citokinovogo shtorma» u myshey linii C57BL/6Y s inducirovannym ostrym respiratornym distress-sindromom [Leutragine Inhibits Expression of Cytokines, Including Interleukin-6, in a “Cytokine Storm” Model in C57BL/6Y Mice with Induced Acute Respiratory Distress Syndrome]. *Biomedicina [Journal Biomed]*. 2020;16(4):34–43. (In Russian)].
 11. Каркищенко В.Н., Помыткин И.А., Скворцова В.И. Опиоидэргическая система иммунных клеток: новая фармакологическая мишень в терапии «цитокинового шторма». *Биомедицина*. 2020;16(4):14–23. [Karkischenko V.N., Pomytkin I.A., Skvortsova V.I. Opioidérgicheskaya sistema immunnih kletok: novaya farmakologicheskaya mishen' v terapii «citokinovogo shtorma» [The Opioidergic System of Immune Cells: A New Pharmacological Target in the Therapy of “Cytokine Storm”]. *Biomedicina [Journal Biomed]*. 2020;16(4):14–23. (In Russian)].
 12. Маслов Л.Н., Лишманов Ю.Б., Барзах Е.И., Максимов И.В., Ворожцова И.Н., Буховец И.Л., Минин С.М., Орлова Е.Б., Лавров А.Г., Овчинников М.В. Кардиоваскулярные эффекты D-Ala2, Leu5, Arg6-энкефалина (даларгин) связаны с активацией периферических опиоидных μ -рецепторов. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2008;71(2):21–28. [Maslov L.N., Lishmanov Yu.B., Barzakh E.I., Maksimov I.V., Vorozhtsova I.N., Bukhovets I.L., Minin S.M., Orlova E.B., Lavrov A.G., Ovchinnikov M.V. Kardiovaskulyarnie effekti D-Ala2, Leu5, Arg6-enkephalina (dalargin) svyazani s aktivatsiey perefericheskikh opioidnih μ -receptorov [Cardiovascular effects of D-ALA2, LEU5, ARG6-enkephalin (dalargin) are mediated by peripheral mu-opioid receptor activation]. *Experimental and clinic pharmacology*. 2008;71(2):21–28. (In Russian)].
 13. Огнева Н.С., Таболякова Л.А., Алимкина О.В., Петрова Н.В. Ингаляционное введение препарата Лейтрагин мышам линии C57BL/6Y в модели ОРДС повышает уровень экспрессии гена SIRT1. *Биомедицина*. 2023;19(3):36–41. [Ogneva N.S., Taboyakova L.A., Alimkina O.V., Petrova N.V. Ingalyacionnoe vvedeniye preparata Leytragin mysham linii C57BL/6Y v modeli ORDS povishaet uroven' ekspessii gena SIRT1 [Inhalation Administration of Leytragin to C57BL/6Y Mice in an ARDS Model Increases the Expression Level of SIRT1 Gene]. *Biomedicina [Journal Biomed]*. 2023;19(3):36–41. (In Russian)].
 14. *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая*. Под ред. А.Н. Миронова. М.: Гриф и К, 2012:944. [Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv. Chast' pervaya [Guidelines for conducting preclinical studies of drugs. Part one]. Ed. by A.N. Mironov. Moscow: Grif i K Publ., 2012:944. (In Russian)].
 15. *Руководство по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских исследованиях*. Под ред. Н.Н. Каркищенко, С.В. Грачева. М.: Профиль-2С, 2010:358. [Rukovodstvo po laboratornym zivotnym i al'ternativnym modelyam v biomeditsinskikh issledovaniyakh [A Guide to Laboratory Animals and Alternative Models in Biomedical Research]. Ed. by N.N. Karkischenko, S.V. Grachev. Moscow: Profil'-2C, 2010:358. (In Russian)].
 16. Титов М.И., Виноградов В.А., Беспалова Ж.Д. Даларгин — пептидный препарат с цитопротективным действием. *Бюллетень Всесоюзного кардиологического научного центра АМН СССР*. 1985;2:72–76. [Titov M.I., Vinogradov V.A., Besspalova Zh.D. Dalargin — peptidniy preparat s cytoprotectivnim deystviem [Dalargin — a peptide preparation with cytoprotective action]. *Bulleten' Vsesoyuznogo kardiologicheskogo nauchnogo tsentra AMN SSSR [Bulletin of the All-Union Cardiological Scientific Center of the USSR Academy of Medical Sciences]*. 1985;2:72–76 (In Russian)].
 17. Украинская А.А., Васильева Л.С. Коррекция даларгином и а-токоферолом стресс-индуцированных нарушений структуры лёгких. *Байкальский медицинский журнал*. 2002;30(1):34–38. [Ukrainskaya A.A., Vasil'eva L.S. Korrekciya dalarginom i a-tokoferolom stress-inducirovannykh narusheniy struktury legkih [Correction by dalargin and a-tocopherol of stress-induced lung structure abnormalities]. *Baikal Medical Journal*. 2002;30(1):34–38 (In Russian)].

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Огнева Настасья Сергеевна*, ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА России»;

e-mail: ognevanastya@mail.ru

Nastasya S. Ogneva*, Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia;

e-mail: ognevanastya@mail.ru

Нестеров Максим Сергеевич, ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА России»;

e-mail: mdulya@gmail.com

Maxim S. Nesterov, Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia;

e-mail: mdulya@gmail.com

Хвостов Даниил Владиславович, к.т.н., ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА России»;

e-mail: daniil_hvostov@mail.ru

Daniil V. Khvostov, Cand. Sci. (Tech.), Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia;

e-mail: daniil_hvostov@mail.ru

Фокин Юрий Владимирович, к.б.н., ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА России»;

e-mail: fokin@scbmt.ru

Yuriy V. Fokin, Cand. Sci. (Biol.), Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia;

e-mail: fokin@scbmt.ru

Каркищенко Владислав Николаевич, д.м.н., проф., ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА России»;

e-mail: scbmt@yandex.ru

Vladislav N. Karkischenko, Dr. Sci. (Med.), Prof., Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia;

e-mail: scbmt@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author