

ЛЕЙТРАГИН ПОВЫШАЕТ ТРАНСКРИПЦИЮ ГЕНА СИРТУИН 6 В УСЛОВИЯХ ОСТРОГО ВОСПАЛЕНИЯ ЛЕГКИХ У МЫШЕЙ

И.А. Помыткин, Н.С. Огнева*, Н.В. Петрова, Ю.В. Фокин, В.В. Слободенюк,
Н.А. Леднева, В.Н. Каркищенко

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

Сиртуины — НАД-зависимые гистоновые деацетилазы III класса — представлены у млекопитающих семью изоформами, отличающимися друг от друга субстратной селективностью и внутриклеточной локализацией. Ядерные сиртуины 1 (SIRT1) и 6 (SIRT6) деацетилируют компоненты провоспалительных сигнальных путей, играя ключевую роль в разрешении воспаления. Лейтрагин — пептидный агонист δ -опиоидных рецепторов, является представителем нового перспективного класса противовоспалительных препаратов, известный механизм действия которых связан с активацией транскрипции SIRT1. Цель настоящей работы заключалась в изучении влияния ингаляционного Лейтрагина на транскрипцию всех семи изоформ сиртуина млекопитающих в легких мышей C57BL/6Y в условиях моделирования острого воспаления легких и ОРДС. В работе впервые показано, что ингаляционное введение Лейтрагина статистически значимо повышает транскрипцию *SIRT6* в легких в дополнение к уже известному эффекту активации транскрипции *SIRT1* в условиях воспаления. Таким образом, настоящая работа уточняет механизм противовоспалительного действия Лейтрагина, который заключается в повышении транскрипции *SIRT1* и *SIRT6*, известных отрицательных регуляторов провоспалительных сигнальных путей, где транскрипционный фактор NF- κ B играет ключевую роль.

Ключевые слова: Лейтрагин, сиртуин 1–6, ядерный фактор κ B, цитокины, мыши C57BL/6Y, острое воспаление легких, ОРДС

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУН НЦБМТ ФМБА России по теме «Экспрессия сиртуинов как биомаркер в оценке функциональных состояний лабораторных животных» (шифр: «Сирт-2024»).

Для цитирования: Помыткин И.А., Огнева Н.С., Петрова Н.В., Фокин Ю.В., Слободенюк В.В., Леднева Н.А., Каркищенко В.Н. Лейтрагин повышает транскрипцию гена *Сиртуин 6* в условиях острого воспаления легких у мышей. *Биомедицина*. 2025;21(1):8–17. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-21-1-8-17>

Поступила 15.12.2024

Принята после доработки 17.02.2025

Опубликована 10.03.2025

LEITRAGIN INCREASES TRANSCRIPTION OF *SIRTUIN 6* GENE UNDER CONDITIONS OF ACUTE LUNG INFLAMMATION IN MICE

Igor A. Pomytkin, Nastasya S. Ogneva*, Nataliya V. Petrova, Yuriy V. Fokin,
Vladimir V. Slobodenyuk, Nadezhda A. Ledneva, 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

Sirtuins are NAD-dependent class III histone deacetylases, represented in mammals by seven isoforms that differ in substrate specificity and intracellular localization. Nuclear sirtuins 1 (SIRT1) and 6 (SIRT6) deacetylate components of pro-inflammatory signaling pathways, playing a key role in the resolution of inflammation. Leitrugin, a peptide agonist of δ -opioid receptors, is a representative of a new promising class of anti-inflammatory drugs, whose known mechanism of action is associated with the activation of SIRT1 transcription. The aim of this study was to investigate the effect of inhaled Leitrugin on the transcription of all seven isoforms of mammalian sirtuins in the lungs of C57BL/6Y mice under conditions of acute lung inflammation and ARDS modeling. This study is the first to demonstrate that inhalation of Leitrugin significantly increases *SIRT6* transcription in the lungs, in addition to the previously known effect of activating *SIRT1* transcription under inflammatory conditions. This work clarifies the anti-inflammatory action of Leitrugin, which involves the upregulation of *SIRT1* and *SIRT6* transcription, known negative regulators of pro-inflammatory signaling pathways where the NF- κ B transcription factor plays a key role.

Keywords: Leitrugin, sirtuin 6, nuclear factor κ B, cytokines, acute lung inflammation, mice

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

Funding: The work carried out within the framework of the state assignment of the Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia on the topic “Sirtuin expression as a biomarker in assessing the functional states of laboratory animals” (code: “Sirt-2024”).

For citation: Pomytkin I.A., Ogneva N.S., Petrova N.V., Fokin Yu.V., Slobodenyuk V.V., Ledneva N.A., Karkischenko V.N. Leitrugin Increases Transcription of *Sirtuin 6* Gene under Conditions of Acute Lung Inflammation in Mice. *Journal Biomed.* 2025;21(1):8–17. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-21-1-8-17>

Submitted 15.12.2024

Revised 17.02.2025

Published 10.03.2025

Введение

Пептидные агонисты δ -опиоидных рецепторов обладают высокой противовоспалительной активностью и представляют собой новый класс противовоспалительных препаратов, эффективность которых показана как в доклинических, так и клинических исследованиях. В частности, δ -агонист D-Ala2-D-Leu5-энкефалин (DADLE) при внутривенном введении повышал выживаемость крыс в условиях сепсиса, вызванного проколом и лигированием слепой кишки, снижая в крови уровни таких медиаторов воспаления, как фактор некроза опухоли (TNF- α), интерлейкин-1 β (IL1- β) и белок бокс 1 высокой подвижности (HMGB1) [14]. При интравентрикулярном введении DADLE защищал мозг от повреждений, вызванных ишемией-реперфузией, ингибируя провоспалительный сигнальный путь активации ядерного фактора κ B (NF- κ B) и снижая уровни TNF- α и IL1- β в мозге [7]. Агонист δ -опиоидных рецепторов D-Ala2-

динорфин 1-6 (Лейтрагин) при ингаляционном введении повышал выживаемость мышей C57BL/6Y на модели острого повреждения легких (acute lung injury, ALI), вызываемого липополисахаридом, здесь и далее обозначенной как модель острого воспаления легких и респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) [1], снижая транскрипцию медиаторов воспаления, таких как интерферон- α (IFN- α) и - β (IFN- β), цитокины TNF- α , IL1- β , интерлейкин-6 (IL-6) [2], а также снижая уровни секреции провоспалительного HMGB1 [9]. В клинических исследованиях Лейтрагин также показал эффективность как противовоспалительный препарат и был зарегистрирован в качестве лекарственного препарата для лечения COVID-19.

Механизм противовоспалительного действия Лейтрагина существенно отличается от механизмов коммерчески доступных противовоспалительных препаратов других классов и включает активацию

транскрипции сиртуина 1 (SIRT1) [9], гистоновой деацетилазы III класса, играющей ключевую роль в разрешении воспаления [15]. Класс III гистоновых деацетилаз млекопитающих включает помимо SIRT1 еще шесть изоформ сиртуинов, в т. ч. сиртуины 2 (SIRT2), 3 (SIRT3), 4 (SIRT4), 5 (SIRT5), 6 (SIRT6) и 7 (SIRT7), которые отличаются друг от друга селективностью к белкам-субстратам и внутриклеточной локализацией [12]. Неизвестно, насколько эффект Лейтрагина на транскрипцию *SIRT1* является селективным, или Лейтрагин также может активировать транскрипцию других изоформ сиртуинов, среди которых *SIRT6* также обладает противовоспалительными свойствами и способен блокировать действие транскрипционного фактора NF-κB, снижая уровень ацетилирования гистона H3K9 [10].

Цель работы — изучить влияние ингаляционного Лейтрагина на транскрипцию всех известных изоформ сиртуина млекопитающих в легких мышей C57BL/6Y в условиях моделирования острого воспаления легких и ОРДС.

Материалы и методы

Расходные материалы

α-Галактоцерамид (α-GalCer) и липополисахарид (LPS) (*E. coli* 055:B5) были приобретены в “Sigma-Aldrich” (“Merck”, США). Гексапептид Лейтрагин (H-Tyr-DAla-Gly-Phe-Leu-Arg-OH диацетат) был приобретён в ООО «Бион» (Россия). Набор РНК-экстран для извлечения РНК был приобретён в ООО «Синтол» (Россия). Набор РЕВЕРТА-Л для синтеза кДНК был получен от ООО «АмплиСенс» (Россия). Золетил 100, седамидин и антиседан были получены от “Virbac” (Франция), “Interchimie” (Нидерланды) и “Orion Pharma” (Финляндия). Все остальные реагенты были приобретены в “Sigma-Aldrich” (“Merck”, США).

Лабораторные животные

Исследования проводились в ФГБУН НЦБМТ ФМБА России на мышах линии C57BL/6Y, самцах в возрасте 10–12 недель, 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 животных, 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 доклини-

ческим исследованиям безопасности в целях проведения клинических исследований и регистрации лекарственных препаратов»; Руководством по проведению доклинических исследований лекарственных средств [5]; Руководством по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских исследованиях [4]. Все эксперименты были одобрены биоэтической комиссией ФГБУН НЦБМТ ФМБА России.

Модель острого воспаления лёгких

Животным моделировали острое воспаление легких и ОРДС последовательным введением α -GalCer ингаляционно в дозе 1 мкг/мышь и через 24 ч — липополисахарида *E. coli* в дозе 300 мкг/мышь с добавлением 100 мкг/мышь мурамилпептида и 10 мкл/мышь полного адьюванта Фрейнда, здесь и далее обозначаемой как «LPS», интратрахеально под инъекционным наркозом, состоящим из комбинации препаратов — Золетил 100 (“Virbac”, Франция) и Медитамидин («Api-San», Россия) в дозе 12,5 и 1 мг/кг соответственно, а также сразу

после проведения хирургической манипуляции вводился Антиседан (“Orion Pharma”, Финляндия) подкожно в дозе 2,5 мг/кг, что способствовало снятию нежелательных эффектов на организм мыши и быстрому выходу из наркоза.

Группы и введение препаратов

Животные были рандомизированы в две группы по 6 животных в каждой. В контрольной группе животные через 30 мин после инъекции LPS получили 100 мкл физ. р-ра однократной ингаляцией. Во второй группе животные получили 0,1 мг/кг Лейтрагина в виде 100 мкл р-ра с концентрацией 0,02 мкг/мл. Через 30 мин после введения Лейтрагина или физ. р-ра животные были выведены из эксперимента. Образцы ткани легких, извлеченные после эвтаназии животных, помещались в пробирку типа Eppendorf объёмом 2 мл.

ПЦР в реальном времени

Общую РНК экстрагировали из образцов лёгких с помощью набора «РНК-экстран» («Синтол», Россия) и переводили в ком-

Таблица. Олигонуклеотидные праймеры и зонды
Table. Oligonucleotide primers and PCR probes\

Ген	Праймер/Зонд	Нуклеотидная последовательность
<i>SIRT1 mus</i>	F	5'- TCCTTGGAGACTGCGATGTT-3'
	R	5'- ATGAAGAGGTGTTGGTGGCA-3'
	Z	ROX — TGAGTTGTGTCATAGGCTAGGTGGT-BHQ2
<i>SIRT2 mus</i>	F	5'- GGCTCAGGATTCAGACTCGG-3'
	R	5'- CTCCCACCAACAGATGACC-3'
	Z	ROX — GTGGAGAGGCAGAGATGGACTTCCT-BHQ2
<i>SIRT3 mus</i>	F	5'- TATGGGCTGATGTGATGGCG-3'
	R	5'- GAGGACTCAGAACGAACGGC-3'
	Z	ROX — TACTGGCGTTGTGAAACCCGACATT-BHQ2
<i>SIRT4 mus</i>	F	5'- GCACTCTGATGTCCAAAGGC-3'
	R	5'- TTACCAGAAGGCGACACAGC-3'
	Z	ROX — CAATGCCGCTCCAACCTGAATCCT-BHQ2
<i>SIRT5 mus</i>	F	5'- CGAACGCCAAGCACATAGCC-3'
	R	5'- GGTTGGGTTCTTTGCTCCGC-3'
	Z	ROX — CGCTGGAGGTTACTGGAGAAAATGG-BHQ2
<i>SIRT6 mus</i>	F	5'-TGGACTGGGAGGACTCGTTG-3
	R	5'- GTTGACAATGACCAGACGGC-3
	Z	ROX — CGGGACCTGATGCTCGCTGATGAGG-BHQ2
<i>SIRT7 mus</i>	F	5'- CAGGAGGAGGTGTGTGATGA-3
	R	5'- CTTAGGTCGGCAGCACTCAC-3
	Z	ROX — AGGCACTGGTTGTCTACAGGGCG-BHQ2

плементарную ДНК с помощью набора «РЕВЕРТА-Л» («АмплиСенс», Россия) в соответствии с инструкциями производителей. Уровни транскрипции генов, кодирующих белки SIRT1, SIRT2, SIRT3, SIRT4, SIRT5, SIRT6 и SIRT7, в исследуемых пробах определяли с помощью амплификатора CFX-96 («Bio-Rad», США) с использованием специфических праймеров и флуоресцентных зондов, указанных в табл.

В качестве референсного гена был выбран ген *GAPDH*. Результаты измерений представляли как кратное изменение уровней мРНК целевого гена через 30 мин после введения препаратов ($n=6$) относительно соответствующего значения у интактных животных.

Статистический анализ

Критерий Колмогорова—Смирнова применяли для выбора параметрических или непараметрических методов статистического

анализа. Статистический анализ проводили с помощью U-критерия Манна—Уитни с использованием программного обеспечения GraphPad Prism v.8.3.0 (США). Были использованы следующие обозначения: M — среднее, m — стандартная ошибка, n — объём выборки, p — достигнутый уровень значимости. Различия считали статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты исследований

ПЦР-анализ в реальном времени показывает, что транскриптом сиртуинов в легких интактных мышей представлен в основном двумя ядерными сиртуинами *SIRT1* и *SIRT6*, чьи абсолютные уровни мРНК на три-пять порядков превышают уровни мРНК остальных изоформ сиртуинов млекопитающих *SIRT2*, *SIRT3*, *SIRT4*, *SIRT5* и *SIRT7* (рис. 1).

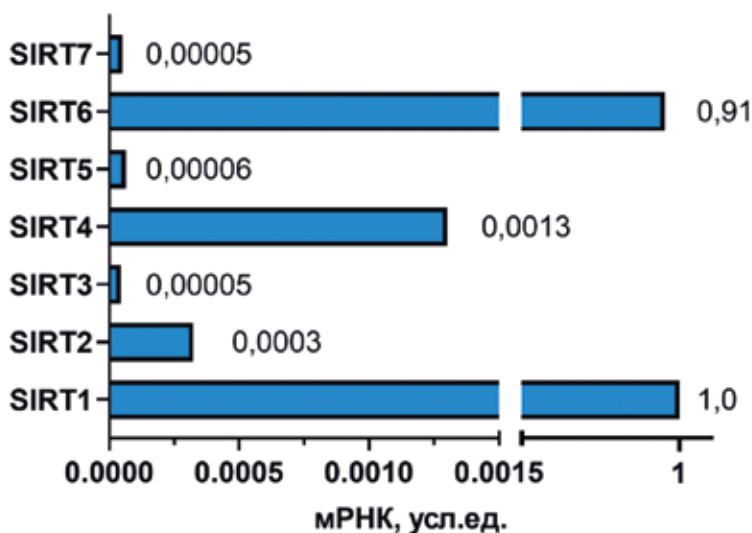


Рис. 1. Среднее содержание мРНК сиртуинов *SIRT1*, *SIRT2*, *SIRT3*, *SIRT4*, *SIRT5*, *SIRT6* и *SIRT7* в легких интактных мышей C57BL/6Y ($n=3$) по данным анализа ПЦР в реальном времени. Уровень мРНК *SIRT1* принят за 1,0.

Fig. 1. Mean mRNA levels of *SIRT1*, *SIRT2*, *SIRT3*, *SIRT4*, *SIRT5*, *SIRT6*, and *SIRT7* sirtuins in the lungs of intact C57BL/6Y mice ($n=3$) according to real-time PCR. The mRNA level of *SIRT1* was set to 1.0.

Интра трахеальное введение липопо-
 лисахарида ведет к повышению в легких
 уровней мРНК всех изоформ сиртуинов
 относительно уровней, наблюдаемых у ин-
 тактных животных. Содержание мРНК ос-
 новных ядерных сиртуинов *SIRT1* и *SIRT6*
 повышается в 3,7 и 1,7 раза, а уровни мРНК
 минорных сиртуинов *SIRT2*, *SIRT3*, *SIRT4*,

SIRT5 и *SIRT7* повышаются в 36, 40, 56, 3
 и 1,7 раза соответственно. Ингаляционное
 введение Лейтрагина животным, индуци-
 рованным липополисахаридом, вызывает
 статистически значимое повышение в лег-
 ких уровнях мРНК *SIRT1* в 5,7 раза ($p<0,01$;
 рис. 2Б), мРНК *SIRT2* — в 16 раз ($p<0,01$;
 рис. 2В), мРНК *SIRT3* — в 23 раза ($p<0,01$;

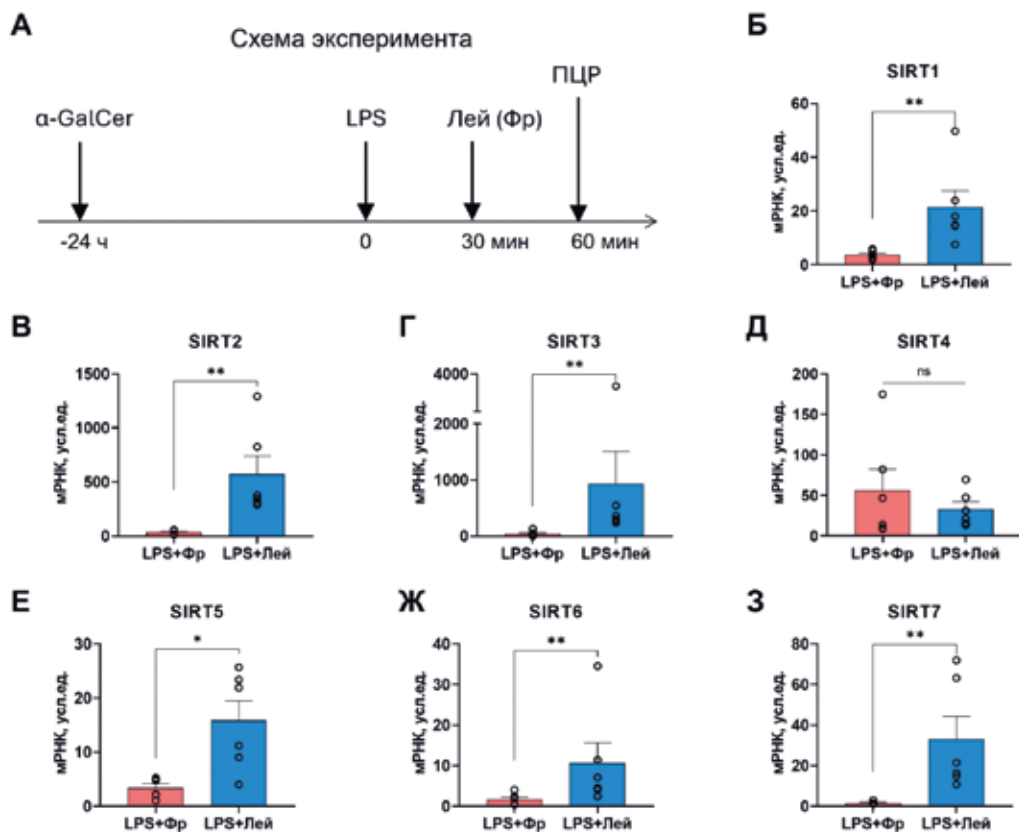


Рис. 2. Эффект Лейтрагина на транскрипцию сиртуинов в легких мышей C57BL/6Y ($n=6$) с острым воспалением легких, индуцированным липополисахаридом (LPS). Схема эксперимента (А). Уровни мРНК *SIRT1* (Б), *SIRT2* (В), *SIRT3* (Г), *SIRT4* (Д), *SIRT5* (Е), *SIRT6* (Ж) и *SIRT7* (З) в легких животных, индуцированных липополисахаридом и получавших ингаляционно Лейтрагин (LPS+Лей) или физ. р-р (LPS+Фр). $M\pm m$ ($n=6$). ns — $p>0,05$; * — $p<0,05$; ** — $p<0,01$ по сравнению с контролем (LPS+Фр).

Fig. 2. Leitrugin effect on sirtuin transcription in the lungs of C57BL/6Y mice ($n=6$) with acute lung inflammation induced by lipopolysaccharide (LPS). Experimental design (A). mRNA levels of *SIRT1* (B), *SIRT2* (B), *SIRT3* (Г), *SIRT4* (Д), *SIRT5* (Е), *SIRT6* (Ж), and *SIRT7* (З) in the lungs of animals induced with lipopolysaccharide and treated with inhaled Leitrugin (LPS+Лей) or saline (LPS+Фр). $M\pm m$ ($n=6$). ns — $p>0,05$; * — $p<0,05$; ** — $p<0,01$ compared to the control (LPS+Фр).

рис. 2Г), мРНК *SIRT5* — в 4,7 раза ($p < 0,01$; рис. 2Е), мРНК *SIRT6* — в 6,4 раза ($p < 0,01$; рис. 2Ж) и мРНК *SIRT7* — в 19,9 раза ($p < 0,01$; рис. 2З) по сравнению с соответствующими уровнями мРНК у животных с острым воспалением легких, получавших ингаляционно физ. р-р. При этом Лейтрагин не имел статистически значимого влияния на транскрипцию *SIRT4* ($p = 0,937$; рис. 2Д) в легких по сравнению с контролем.

Обсуждение результатов

В настоящей работе впервые показано, что агонист δ -опиоидных рецепторов Лейтрагин при ингаляционном введении повышает транскрипцию сиртуинов 2, 3, 5, 6 и 7 в легких в условиях острого воспаления легких и ОРДС в дополнение к обнаруженному нами ранее положительному эффекту Лейтрагина на транскрипцию *SIRT1* [1, 2, 9].

Транскриптом сиртуинов в легких мышей C57BL/6Y представлен главным образом двумя ядерными сиртуинами *SIRT1* и *SIRT6*. Содержание мРНК остальных пяти сиртуинов, определенное методом ПЦР в реальном времени у здоровых интактных животных, было на три-пять порядков ниже, чем содержание мРНК *SIRT1* и *SIRT6*. Индукция воспаления легких липополисахаридом *E. coli* вызывает повышение транскрипции всех исследованных сиртуинов, но и в этих условиях среди всех изоформ сиртуинов по-прежнему преобладают мРНК *SIRT1* и *SIRT6*, составляя в сумме более 99% от всего транскриптома сиртуинов в воспаленных легких.

Ингаляционное введение Лейтрагина мышам с индуцированным липополисахаридом острым воспалением легких ведет к статистически значимому повышению уровней мРНК *SIRT1* и *SIRT6* в легких ($p < 0,01$) по сравнению с уровнями, достигаемыми у контрольных животных при ингаляционном введении физ. р-ра. Этот результат позволяет уточнить механизм противо-

спалительного действия Лейтрагина при ингаляционном введении. Согласно полученным в настоящей работе данным эффект Лейтрагина связан не только с активацией транскрипции *SIRT1*, но еще и с активацией транскрипции *SIRT6*, который также обладает противовоспалительными свойствами.

Известно, что противовоспалительный эффект *SIRT1* связан с его деацетилазной активностью. В частности, *SIRT1* деацетилирует транскрипционный фактор NF- κ B [16], снижая его транскрипционную активность [11]. *SIRT1* блокирует опосредуемую NF- κ B экспрессию провоспалительных цитокинов IL-6 и TNF- α , деацетилируя гистоны H3K9 [17] и H4K16 [6] соответственно. Кроме того, *SIRT1* деацетилирует сайты ядерной локализации в составе HMGB1, что предотвращает транслокацию HMGB1 из ядра во внеклеточное пространство, предупреждая тем самым активацию провоспалительного сигнального пути HMGB1/TLR4/NF- κ B [8, 13]. Противовоспалительная активность *SIRT6* связана с его способностью деацетилировать гистон H3K9 и тем самым блокировать транскрипцию генов провоспалительных цитокинов, регулируемых транскрипционным фактором NF- κ B [10]. С указанными выше данными о характере противовоспалительной активности *SIRT1* и *SIRT6* полностью согласуются наблюдаемые противовоспалительные эффекты Лейтрагина [2, 3, 9]. Так, активация транскрипции *SIRT1* Лейтрагином ведет к снижению ацетилирования HMGB1 и снижению его внеклеточных концентраций в бронхолегочной жидкости в условиях воспаления [9]. Активация Лейтрагином транскрипции *SIRT1* и *SIRT6*, которые, как известно, блокируют действие NF- κ B [6, 8, 10, 11, 13, 16, 17], полностью согласуется с наблюдаемым снижением транскрипции провоспалительных цитокинов TNF- α , IL1- β и IL-6 при ингаляционном введении Лейтрагина мышам с острым воспалением легких и ОРДС [2, 3].

Заключение

В настоящей работе впервые изучены эффекты Лейтрагина, пептидного агониста δ -опиоидных рецепторов, на транскрипцию всех известных семи изоформ сиртуинов млекопитающих в условиях острого воспаления легких. Впервые показано, что ингаляционное введение Лейтрагина статистически значимо повышает экспрессию мРНК *SIRT6* в легких животных с моделированным острым воспалением легких и ОРДС. Также впервые показано, что Лейтрагин статистически значимо повышает транскрипцию минорных сиртуинов 2, 3, 5 и 7 в легких в условиях острого воспаления, но этот эффект Лейтрагина не является основным, т.к. содержание мРНК указанных сиртуинов в общем транскриптом сиртуинов не превышает 1%.

Полученные в настоящей работе результаты позволяют уточнить механизм противовоспалительного действия Лейтрагина, который, согласно полученным новым

данным, определяется способностью Лейтрагина активировать транскрипцию ядерных сиртуинов 1 и 6 в условиях воспаления. Известный механизм противовоспалительного действия сиртуинов 1 и 6 связан с их способностью согласованно блокировать действие провоспалительного транскрипционного фактора NF- κ B путем деацетилирования самого фактора (эффект *SIRT1*) и гистонов (эффекты *SIRT1* и *SIRT6*). Дополнительно к этому *SIRT1* подавляет провоспалительный сигнальный путь HMGB1/TLR4/NF- κ B, препятствуя секреции HMGB1 во внеклеточное пространство в условиях воспаления.

Таким образом, полученные в настоящей работе результаты уточняют механизм противовоспалительного действия Лейтрагина, который заключается в повышении транскрипции сиртуинов 1 и 6, известных отрицательных регуляторов провоспалительных сигнальных путей, где транскрипционный фактор NF- κ B играет ключевую роль.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Каркищенко В.Н., Помыткин И.А., Гасанов М.Т., Нестеров М.С., Фокин Ю.В., Табокова 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., Petrova N.V., Gasanov M.T., Nesterov M.S., Fokin Yu.V., Alimkina O.V., Hvostov D.V. Lejtragin povishayet vijivaemost zhivotnih v modeli fatalnogo ostrogo respiratornogo distress-sindroma pri profilakticheskom i lechebnom rezhimakh vvedeniya] [Lejtragin increases animal survival in a model of fatal acute respiratory distress syndrome under prophylactic and therapeutic modes of administration]. *Biomedicina [Journal Biomed]*. 2020;16(4):44–51. (In Russian)]. DOI: 10.33647/2074-5982-16-4-44-51.
2. Каркищенко В.Н., Помыткин И.А., Петрова Н.В., Нестеров М.С., Агельдинов Р.А., Зотова Л.В., Колоскова Е.М., Слободенюк В.В., Скорцова 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. Lejtragin podavlyaet ekspressiyu citokinov, vlyuchaya interlejkin-6, v modeli «citokinovogo shtorma» u myshej linii C57BL/6Y s inducirovannym ostrym respiratornym distress-sindromom [Lejtragin 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)]. DOI: 10.33647/2074-5982-16-4-34-43.
3. Помыткин И.А., Огнева Н.С., Фокин Ю.В., Петрова Н.В., Алимкина О.В., Каркищенко В.Н. Эпигенетические механизмы противовоспалительного действия опиоидного пептида Лейтрагин: роль сиртуина 1. *Биомедицина*. 2024;20(3):10–20. [Pomytkin I.A., Ogneva N.S., Fokin Yu.V., Petrova N.V., Alimkina O.V., Karkischenko V.N. Epigeneticheskie mehanizmi protivovospalitel'nogo deistviya opioidnogo peptide Lejtragin: rol sirtuina 1. [Epigenetic mechanisms of the anti-inflammatory action of the opioid peptide Lejtragin: role of sirtuin 1]. *Biomedicina [Journal Biomed]*. 2024;20(3):10–20. (In Russian)]. DOI: 10.33647/2074-5982-20-3-10-20.
4. Руководство по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских исследо-

- ваниях. Под ред. Н.Н. Каркищенко, С.В. Грачева. М.: Профиль-2С, 2010:358. [*Rukovodstvo po laboratornym zhiivotnym i al'ternativnym modelyam v biomeditsinskih issledovaniyah* [A Guide to Laboratory Animals and Alternative Models in Biomedical Research]. Ed. by N.N. Karkischenko, S.V. Grachev. Moscow: Profil'-2C Publ., 2010:358. (In Russian)].
5. *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств*. Ч. 1. Под ред. А.Н. Миронова. М.: Гриф и К, 2012:944. [*Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv. Chast' pervaya* [Guidelines for conducting pre-clinical studies of drugs. Part one]. Ed. by A.N. Mironov. Moscow: Grif i K Publ., 2012:944. (In Russian)].
 6. Chen G.D., Yu W.D., Chen X.P. Sirt1 activator represses the transcription of TNF- α in THP-1 cells of a sepsis model via deacetylation of H4K16. *Mol. Med. Rep.* 2016;14(6):5544–5550. DOI: 10.3892/mmr.2016.5942.
 7. Fu D., Liu H., Zhu J., Xu H., Yao J. [D-Ala2, D-Leu5] Enkephalin Inhibits TLR4/NF- κ B Signaling Pathway and Protects Rat Brains against Focal Ischemia-Reperfusion Injury. *Mediators Inflamm.* 2021;2021:6661620. DOI: 10.1155/2021/6661620.
 8. Kang R., Chen R., Zhang Q., Hou W., Wu S., Cao L., Huang J., Yu Y., Fan X.G., Yan Z., Sun X., Wang H., Wang Q., Tsung A., Billiri T.R., Zeh H.J. 3rd, Lotze M.T., Tang D. HMGB1 in health and disease. *Mol. Aspects Med.* 2014;40:1–116. DOI: 10.1016/j.mam.2014.05.001.
 9. Karkischenko V.N., Skvortsova V.I., Gasanov M.T., Fokin Y.V., Nesterov M.S., Petrova N.V., Alimkina O.V., Pomytkin I.A. Inhaled [D-Ala2]-Dynorphin 1-6 Prevents Hyperacetylation and Release of High Mobility Group Box 1 in a Mouse Model of Acute Lung Injury. *J. Immunol. Res.* 2021;2021:4414544. DOI: 10.1155/2021/4414544.
 10. Kawahara T.L., Michishita E., Adler A.S., Damian M., Berber E., Lin M., McCord R.A., Ongaigui K.C., Boxer L.D., Chang H.Y., Chua K.F. SIRT6 links histone H3 lysine 9 deacetylation to NF-kappaB-dependent gene expression and organismal life span. *Cell.* 2009;136(1):62–74. DOI: 10.1016/j.cell.2008.10.052.
 11. Kiernan R., Brès V., Ng R.W., Coudart M.P., El Messaoudi S., Sardet C., Jin D.Y., Emiliani S., Benkirane M. Post-activation turn-off of NF-kappa B-dependent transcription is regulated by acetylation of p65. *J. Biol. Chem.* 2003;278(4):2758–2766. DOI: 10.1074/jbc.M209572200.
 12. Morris B.J. Seven sirtuins for seven deadly diseases of aging. *Free Radic. Biol. Med.* 2013;56:133–171. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2012.10.525.
 13. Rabadi M.M., Xavier S., Vasko R., Kaur K., Goligorsky M.S., Ratliff B.B. High-mobility group box 1 is a novel deacetylation target of Sirtuin1. *Kidney Int.* 2015;87(1):95–108. DOI: 10.1038/ki.2014.217.
 14. Tang C.W., Feng W.M., Du H.M., Bao Y., Zhu M. Delayed administration of D-Ala2-D-Leu5-enkephalin, a delta-opioid receptor agonist, improves survival in a rat model of sepsis. *Exp. Med.* 2011;224(1):69–76. DOI: 10.1620/tjem.224.69.
 15. Yang Y., Liu Y., Wang Y., Chao Y., Zhang J., Jia Y., Tie J., Hu D. Regulation of SIRT1 and Its Roles in Inflammation. *Front. Immunol.* 2022;13:831168. DOI: 10.3389/fimmu.2022.831168.
 16. Yeung F., Hoberg J.E., Ramsey C.S., Keller M.D., Jones D.R., Frye R.A., Mayo M.W. Modulation of NF-kappaB-dependent transcription and cell survival by the SIRT1 deacetylase. *EMBO J.* 2004;23(12):2369–2380. DOI: 10.1038/sj.emboj.7600244.
 17. Zhang Y., Li Y., Li J., Li B., Chong Y., Zheng G., Sun S., Feng F. SIRT1 alleviates isoniazid-induced hepatocyte injury by reducing histone acetylation in the IL-6 promoter region. *Int. Immunopharmacol.* 2019;67:348–355. DOI: 10.1016/j.intimp.2018.11.054.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Помыткин Игорь Анатольевич, к.х.н., ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА России»;
e-mail: ipomytkin@mail.ru

Огнева Настасья Сергеевна*, ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА России»;
e-mail: ognevanastya@mail.ru

Петрова Наталья Владимировна, ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА России»;
e-mail: m-sklad@yandex.ru

Igor A. Pomytkin, Cand. Sci. (Chem.), Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia;
e-mail: ipomytkin@mail.ru

Nastasya S. Ogneva*, Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia;
e-mail: ognevanastya@mail.ru

Nataliya V. Petrova, Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia;
e-mail: m-sklad@yandex.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

Слободенюк Владимир Владимирович, к.б.н.,
ФГБУН «Научный центр биомедицинских тех-
нологий ФМБА России»;
e-mail: prof-v-iprim@mail.ru

Vladimir V. Slobodenyuk, Cand. Sci. (Biol.),
Scientific Center of Biomedical Technologies of the
Federal Medical and Biological Agency of Russia;
e-mail: prof-v-iprim@mail.ru

Леднева Надежда Андреевна, ФГБУН «Науч-
ный центр биомедицинских технологий ФМБА
России»;
e-mail: kichi09@mail.ru

Nadezhda A. Ledneva, Scientific Center of Bio-
medical Technologies of the Federal Medical
and Biological Agency of Russia;
e-mail: kichi09@mail.ru

Каркищенко Владислав Николаевич, д.м.н.,
проф., ФГБУН «Научный центр биомедицин-
ских 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