

<https://doi.org/10.33647/2074-5982-22-1-10-14>



МУЛЬТИТАРГЕТНОЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЕ ДЕЙСТВИЕ ОПИОИДНОГО ПЕПТИДА ЛЕЙТРАГИН

Н.С. Огнева*, М.С. Нестеров, Ю.В. Фокин, Д.В. Хвостов,
А.И. Левашова, 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 впервые показано, что Лейтрагин обладает способностью снижать экспрессию белков сразу нескольких провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-6 и TNF- α в фазе разрешения воспаления, что свидетельствует о его мультитаргетном антицитокиновом действии.

Ключевые слова: SIRT1, IL-1 β , IL-6, TNF- α , Лейтрагин

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: Огнева Н.С., Нестеров М.С., Фокин Ю.В., Хвостов Д.В., Левашова А.И., Каркищенко В.Н. Мультитаргетное противовоспалительное действие опиоидного пептида Лейтрагин. *Биомедицина*. 2026;22(1):10–14. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-22-1-10-14>

Поступила 24.11.2025

Принята после доработки 08.12.2025

Опубликована 30.04.2026

MULTITARGET ANTI-INFLAMMATORY ACTION OF THE OPIOID PEPTIDE LEYTRAGIN

Nastasya S. Ogneva*, Maxim S. Nesterov, Yuriy V. Fokin, Daniil V. Khvostov,
Anna I. Levashova, 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 study is the first to demonstrate that Leytragin reduces the protein expression of several pro-inflammatory cytokines—IL-1 β , IL-6, and TNF- α —during the resolution phase of inflammation, indicating its multitarget anti-cytokine action.

Keywords: SIRT1, IL-1 β , IL-6, TNF- α , Leytragin

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

Funding: the study was conducted as part of the state assignment of the Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia under the project “Sirtuin expression as a biomarker in assessing the functional states of laboratory animals” (code: SIRT-2024).

For citation: Ogneva N.S., Nesterov M.S., Fokin Yu.V., Khvostov D.V., Levashova A.I., Karkischenko V.N. Multitarget Anti-Inflammatory Action of the Opioid Peptide Leytragin. *Journal Biomed*. 2026;22(1):10–14. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-22-1-10-14>

Submitted 24.11.2025
Revised 08.12.2025
Published 30.04.2026

Введение

Ранее мы показали, что моделирование острого воспаления легких у мышей линии C57BL/6Y *in vivo* однократным интратрахеальным введением липополисахарида (LPS) вызывает синхронные осцилляции в ткани легкого мРНК провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли- α (TNF- α), интерлейкин-1 β (IL-1 β) и интерлейкин-6 (IL-6), а также НАД-зависимой гистоновой деацетилазы III класса сиртуина 1 (SIRT1), причем осцилляции мРНК цитокинов затухали раньше, чем осцилляции мРНК SIRT1 [1], что в целом соответствует известной гипотезе, согласно которой экспрессия SIRT1 при воспалении играет роль отрицательной обратной связи, ограничивающей воспаление, где NF- κ B действует как положительный регулятор транскрипции гена *SIRT1*, а экспрессируемый SIRT1 выполняет роль отрицательного регулятора активности NF- κ B [2]. В целом имеющиеся данные указывают на ключевую роль SIRT1 при разрешении воспаления. Мы также показали, что гексапептид Лейтрагин при ингаляционном введении показывает противовоспалительное действие, вызывая дополнительную опережающую индукцию мРНК SIRT1 и снижая амплитуду осцилляций мРНК противовоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-6 и TNF- α [1].

Цель работы — подтвердить эффекты Лейтрагина как противовоспалительного средства на уровне экспрессии белков провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-6 и TNF- α в фазе разрешения воспаления на модели острого воспаления легких у мышей линии C57BL/6Y, индуцируемой однократным интратрахеальным введением LPS.

Материалы и методы

Расходные материалы

α -GalCer и LPS (*E. coli* 055:B5) были приобретены в “Sigma-Aldrich” (“Merck”, США). Гексапептид Лейтрагин (H-Tyr-D-Ala-Gly-Phe-Leu-Arg-OH диацетат) был приобретен в ООО «Бιον» (Обнинск, Россия). Золетил, ксила и антиседан были получены от “Virbac” (Франция), “Interchemie” (Нидерланды) и “OrionPharma” (Финляндия). Цитокины определяли на мультиплексном ридере Bio-Plex® MAGPIX™ Multiplex Reader (“Bio-Rad”, SN: 12250707) с использованием коммерчески доступной панели (Bio-Plex Pro™ Mouse Cytokine Th17 Panel A 6-Plex #M6000007NY). 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 доклиническим исследованиям безопасности в целях проведения клинических исследований и регистрации лекарственных препаратов». Все эксперименты были одобрены биоэтической комиссией ФГБУН НЦБМТ ФМБА России.

Модель острого воспаления легких

Острое воспаление легких и ОРДС моделировали как описано в предыдущей работе [1].

Группы животных и введение препаратов

Животные были рандомизированы в две группы по 18 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. По шесть животных из каждой группы выводилось из эксперимента в следующих временных точках: 18, 48 и 72 ч после введения физ. р-ра или Лейтрагина. Животные подверга-

лись эвтаназии методом дислокации шейных позвонков. Уровни цитокинов определяли в бронхолегочном лаваже.

Выделение биоматериала и измерение цитокинов

Легкие извлекали и гомогенизировали с использованием прибора для автоматической гомогенизации клеток и тканей MagNa Lyser (“Roche”, Швейцария). Уровни цитокинов определяли в водном экстракте лёгочной ткани. Измерения проводились на мультиплексном ридере Bio-Plex®MAGPIX™ Multiplex Reader (“Bio-Rad”, США, SN: 12250707) с использованием стандартной коммерчески доступной панели (Bio-Plex Pro™ Mouse Cytokine Th17 Panel A 6-Plex #M6000007NY). Экстракт лёгочной ткани, стабилизированный этилендиаминтетрауксусной кислотой (ЭДТА), вносили в лунки планшета. Дальнейшие операции выполняли в соответствии с протоколом производителя. Анализ полученных данных и сравнение содержания исследованных цитокинов в разных группах проводилось в программе BioPlex Data Pro (версия 1.0.0.06) фирмы “Bio-Rad” (США).

Статистический анализ

Статистический анализ проводили с помощью двухфакторного дисперсионного анализа (two-way ANOVA). Следующие обозначения были использованы: M — среднее, m — стандартная ошибка, n — объем выборки, p — достигнутый уровень значимости. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Профили экспрессии провоспалительных цитокинов IL-1 β , TNF- α и IL-6 после индукции острого воспаления легких и однократного ингаляционного введения физ. р-ра (Физ.рр) или Лейтрагина показаны на рисунке.

Двухфакторный дисперсионный анализ (two-way ANOVA) выявил статистически значимые отличия в уровнях TNF- α

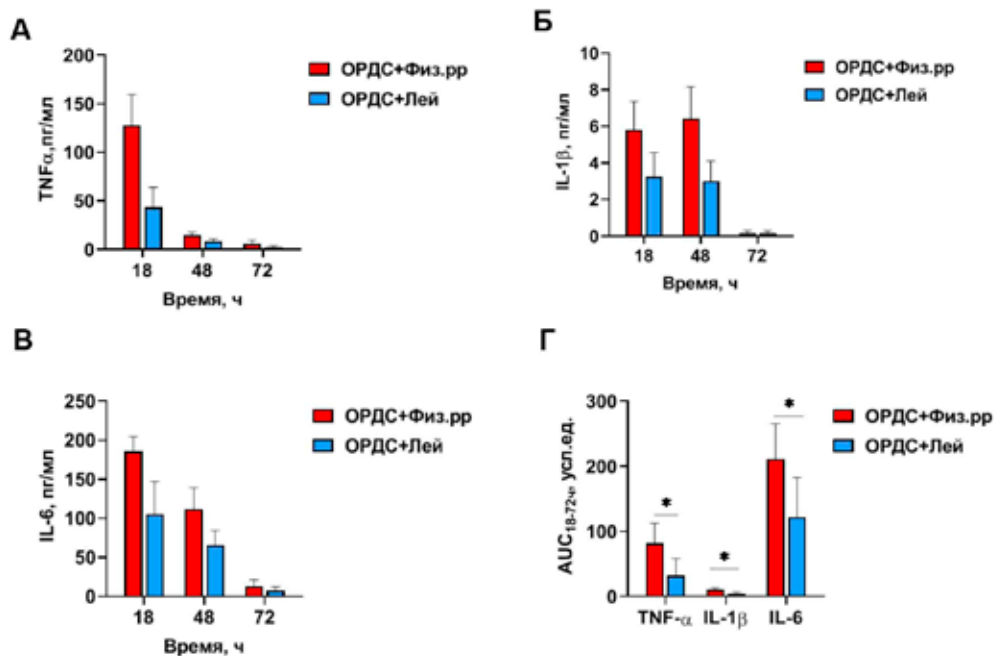


Рис. Профили экспрессии белков цитокинов TNF-α (А), IL-1β (Б), IL-6 (В), а также площади под кривыми (AUC) экспрессии белков цитокинов в бронхолегочном лаваже (Г) мышей линии C57BL/6Y в интервале 18–72 ч после индукции острого воспаления легких. * — $p < 0,05$.

Fig. Expression profiles of cytokine proteins TNF-α (A), IL-1β (Б), and IL-6 (В), and the area under the curve (AUC) for cytokine protein expression in the bronchoalveolar lavage fluid (Г) of C57BL/6Y mice between 18 and 72 h after the induction of acute lung inflammation. * — $p < 0.05$.

в бронхолегочном лаваже между группами животных с индуцированным острым воспалением легких в периоде разрешения воспаления 18–72 ч, получивших физ. р-р (контроль) или Лейтрагин (рис. А; $F_{1,29}=7,441$; $p=0,0107$), а также в уровнях IL-1β (рис. Б; $F_{1,30}=4,246$; $p=0,0481$) и уровнях IL-6 (рис. В; $F_{1,30}=5,293$; $p=0,0285$). Из сравнения площадей под кривыми уровней цитокинов в интервале 18–72 ч после индукции воспаления (рис. Г), соответствующих стадии разрешения воспаления, следует, что Лейтрагин статистически значимо снижает уровни провоспалительных

цитокинов у животных с острым воспалением легких в фазе разрешения воспаления, что полностью соответствует эффектам Лейтрагина на транскрипцию генов этих же провоспалительных цитокинов [1].

Закключение

В настоящей работе впервые показано, что Лейтрагин обладает способностью снижать экспрессию белков сразу нескольких провоспалительных цитокинов (IL-1β, IL-6 и TNF-α) в фазе разрешения воспаления, что свидетельствует о его мультитаргетном антицитокиновом действии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. 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 deystviya opioidnogo peptida Lejtragin: rol sirtuina 1. *Biomedicina [Journal Biomed]*. 2024;20(3):10–20. (In Russian)]. DOI: 10.33647/2074-5982-20-3-10-20.
2. Kauppinen A., Suuronen T., Ojala J., Kaarniranta K., Salminen A. Antagonistic crosstalk between NF-κB and SIRT1 in the regulation of inflammation and metabolic disorders. *Cell Signal*. 2013;25(10):1939–1948. DOI: 10.1016/j.cellsig.2013.06.007.

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

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

Хвостов Даниил Владиславович, к.т.н., «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

Левашова Анна Игоревна, к.х.н., ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА России»;

e-mail: annalevashova3@gmail.com

Anna I. Levashova, Cand. Sci. (Chem.), Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia;

e-mail: annalevashova3@gmail.com

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