

<https://doi.org/10.33647/2074-5982-22-1-15-24>



## ЭФФЕКТЫ ГЕПТАПЕПТИДА [D-Ala<sup>2</sup>]-ДИНОРФИН(1-7)АМИДА НА ТРАНСКРИПЦИЮ СИРТУИНОВ В УСЛОВИЯХ ОСТРОГО ВОСПАЛЕНИЯ В ЛЕГКИХ У МЫШЕЙ C57BL/6Y

И.А. Помыткин, Н.С. Огнева\*, Н.В. Петрова, Ю.В. Фокин, О.В. Алимкина,  
В.Н. Каркищенко, А.С. Огнева

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

[D-Ala<sup>2</sup>]-динорфин(1-7)амид — синтетический опиоидный гептапептид H-YdAGFLRR-NH<sub>2</sub>, структурный аналог природного динорфина(1-7), обладающего высокой противовоспалительной активностью в пиколярном интервале концентраций, но низкой стабильностью и коротким временем жизни в биологических средах. Сиртуины — НАД-зависимые гистоновые деацетилазы III класса, представленные у млекопитающих семью изоформами, отличающимися субстратной селективностью и внутриклеточной локализацией. Ядерные сиртуины 1 (SIRT1) и 6 (SIRT6) играют ключевую роль в разрешении воспаления, деацетилируя компоненты провоспалительных сигнальных путей. Цель настоящей работы заключалась в изучении эффектов ингаляционного гептапептида [D-Ala<sup>2</sup>]-динорфин(1-7)амида на транскрипцию всех семи изоформ сиртуина в легких мышей C57BL/6Y в условиях моделирования острого воспаления легких и ОРДС. В работе впервые показано, что ингаляционное введение указанного гептапептида статистически значимо повышает как транскрипцию мажорных сиртуинов SIRT1 и SIRT6, так и минорных сиртуинов SIRT2, SIRT5, SIRT7 в легких в условиях воспаления. Таким образом, настоящая работа уточняет механизм противовоспалительного действия [D-Ala<sup>2</sup>]-динорфин(1-7)амида, который заключается преимущественно в повышении транскрипции ядерных SIRT1 и SIRT6, известных отрицательных регуляторов воспаления.

**Ключевые слова:** [D-Ala<sup>2</sup>]-динорфин(1-7)амид, динорфин, сиртуины, острое воспаление легких, мыши C57BL/6Y

**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., Алимкина О.В., Каркищенко В.Н., Огнева А.С. Эффекты гептапептида [D-Ala<sup>2</sup>]-динорфин(1-7)амида на транскрипцию сиртуинов в условиях острого воспаления в легких у мышей C57BL/6Y. *Биомедицина*. 2026;22(1):15–24.

<https://doi.org/10.33647/2074-5982-22-1-15-24>

Поступила 12.01.2026

Принята после доработки 20.01.2026

Опубликована 30.04.2026

## EFFECTS OF [D-Ala<sup>2</sup>]-DYNORPHIN(1-7)AMIDE ON SIRTUIN TRANSCRIPTION IN A MOUSE MODEL OF ACUTE LUNG INFLAMMATION

Igor A. Pomytkin, Nastasya S. Ogneva\*, Nataliya V. Petrova, Yuriy V. Fokin,  
Oksana V. Alimkina, Vladislav N. Karkischenko, Aksin`ya S. Ogneva

*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*

[D-Ala<sup>2</sup>]-dynorphin(1-7)amide is a synthetic opioid heptapeptide (H-Tyr-D-Ala-Gly-Phe-Leu-Arg-Arg-NH<sub>2</sub>) and a structural analog of natural dynorphin(1-7). While natural dynorphin(1-7) exhibits potent anti-inflammatory activity in the picomolar concentration range, its application is limited by low stability and a short half-life in biological media. Sirtuins are NAD-dependent class III histone deacetylases, represented in mammals by seven isoforms with distinct substrate selectivity and intracellular localization. Nuclear sirtuins 1 (SIRT1) and 6 (SIRT6) play a key role in the resolution of inflammation by deacetylating components of pro-inflammatory signaling pathways. This study aimed to evaluate the effects of inhaled [D-Ala<sup>2</sup>]-dynorphin(1-7)amide on the transcription of all seven sirtuin isoforms in the lungs of C57BL/6Y mice during simulated acute lung inflammation and acute respiratory distress syndrome. This study is the first to demonstrate that inhalation of the specified heptapeptide significantly increases the transcription of major sirtuins (SIRT1, SIRT6), as well as SIRT2, SIRT5, and SIRT7, in inflamed lungs. Thus, the findings clarify the anti-inflammatory mechanism of [D-Ala<sup>2</sup>]-dynorphin(1-7)amide, which primarily involves enhancing the transcription of nuclear SIRT1 and SIRT6, established negative regulators of inflammation.

**Keywords:** [D-Ala<sup>2</sup>]-dynorphin(1-7)amide, dynorphin, sirtuins, acute lung inflammation, C57BL/6Y mice

**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:** Pomytkin I.A., Ogneva N.S., Petrova N.V., Fokin Yu.V., Alimkina O.V., Karkischenko V.N., Ogneva A.S. Effects of [D-ALA2]-Dynorphin(1-7)Amide Heptapeptide on Sirtuin Transcription in Mouse Model of Acute Lung Inflammation. *Journal Biomed.* 2026;22(1):15–24. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-22-1-15-24>

*Submitted 12.01.2026*

*Revised 20.01.2026*

*Published 30.04.2026*

## Введение

Опиоидный гептадекапептид динорфин YGGFLRRIRPKLKWDNQ был впервые выделен в 1979 г. из гипофиза свиней [8, 9]. Свое название он получил из-за чрезвычайно высокой биологической активности — от греч. δύναμις, что переводится как «сила» [8, 9]. Динорфин высвобождается в мозге в ответ на стресс и запускает такие реакции, как анальгезия, дисфория и тревога [6]. Кроме того, он может секретироваться иммунными клетками в ответ на воспаление [10]. В зоне воспаления динорфин подвергается быстрой фрагментации под действием пептидаз с образованием короткоживущих N-терминальных фрагментов длиной от 6 до 11 аминокислот, в т.ч. фрагментов (1-6) YGGFLR и (1-7) YGGFLRR, обладающих противовоспалительным действием [7, 13, 14].

Возможность применения фрагментов динорфина в качестве противовоспалительных лекарственных средств, однако, ограничена из-за низкой стабильности этих пептидов в биологических средах. Для решения этой проблемы в 80-х гг. XX века во Всесоюзном кардиологическом научном центре АМН СССР был разработан относительно более стабильный синтетический аналог динорфина(1-6) — гексапептид [D-Ala<sup>2</sup>]-динорфин(1-6) YdAGFLR, в котором остаток Gly во втором положении был замещен на остаток D-Ala. [D-Ala<sup>2</sup>]-динорфин(1-6) был первым опиоидным пептидом, введенным в практику здравоохранения в мире, и имеет длительную историю применения в гастроэнтерологии в России в форме инъекций под общим названием «даларгин» для лечения язвы желудка и острого

панкреатита [1]. Ингаляционная лекарственная форма [D-Ala<sup>2</sup>]-динорфина(1-6) была зарегистрирована значительно позже и под названием «Лейтрагин» применяется как средство для лечения коронавирусной инфекции COVID-19 [2, 3]. Механизм противовоспалительного действия [D-Ala<sup>2</sup>]-динорфина(1-6) был открыт сотрудниками ФГБУН НЦБМТ ФМБА России, которые обнаружили, что этот пептид в условиях воспаления активирует транскрипцию сиртуина 1 (SIRT1) [18], одного из семи представителей семейства гистоновых деацетилаз III класса (SIRT1-SIRT7) млекопитающих, играющего ключевую роль в разрешении воспаления [19]. Помимо SIRT1, как недавно было обнаружено, [D-Ala<sup>2</sup>]-динорфин(1-6) активирует транскрипцию SIRT6 [5], роль которого в разрешении воспаления также известна [11]. В целом известный к настоящему моменту механизм противовоспалительного действия гексапептида [D-Ala<sup>2</sup>]-динорфин(1-6) включает активацию транскрипции SIRT1 и SIRT6, которые, в свою очередь, деацетилируют субстраты, участвующие в воспалительном ответе, включая транскрипционные факторы и гистоны.

Наибольшую противовоспалительную активность из всех коротких N-терминальных фрагментов динорфина проявляет фрагмент (1-7) YGGFLRR, который уже в концентрации 10 пМ ингибирует транслокацию в ядро транскрипционного фактора каппа В/p65 (NF-κB/p65) и продукцию провоспалительных цитокинов интерлейкина-1бета (IL-1β) и фактора некроза опухоли-альфа (TNF-α) [7]. Учитывая высокую биологическую активность динорфина (1-7), последний послужил прототипом для синтеза стабилизированного гептапептида [D-Ala<sup>2</sup>]-динорфин(1-7) амида (сокращенно «р7»), имеющего последовательность H-YdAGFLRR-NH<sub>2</sub> [4].

**Цель работы** — изучить влияние ингаляционного гептапептида р7 на транс-

крипцию всех семи известных изоформ сиртуина млекопитающих в легких мышей линии C57BL/6Y в условиях моделирования острого воспаления легких и острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС).

## Материалы и методы

### Расходные материалы

α-галактозилцерамид (α-GalCer) и липополисахарид (LPS) (*E. coli* 055:B5) были приобретены в “Sigma-Aldrich” (“Merck”, США). Гептапептид р7 (H-Tyr-D-Ala-Gly-Phe-Leu-Arg-Arg-NH<sub>2</sub>) был синтезирован в ФГБУН НЦБМТ ФМБА России. Набор РНК-экстран для извлечения РНК был приобретён в ООО «Синтол» (Россия). Набор РЕВЕРТА-L для синтеза кДНК был получен от ООО «АмплиСенс» (Россия). Золетил 100, седамидин и антиседан были получены от “Virbac” (Франция), “Interchemie” (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 мышках линии C57BL/6Y, самцах в возрасте 10–12 недель, средней массой 20±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 лёгких**

Животным моделировали острое воспаление легких и ОРДС последовательным введением  $\alpha$ -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 («Ari-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 животных и введение препаратов**

Животные были рандомизированы в две группы по 6 особей 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 гептапептида p7 в виде 100 мкл р-ра с концентрацией 0,02 мкг/мл. Через 30 мин после введения гептапептида p7 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 комплементарную 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 таблице.

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

### **Статистический анализ**

Критерий Шапиро—Уилка применяли для выбора параметрических или непараметрических методов статистического анализа. Статистический анализ проводили с помощью двустороннего U-теста Манна—Уитни с использованием программного

**Таблица.** Олигонуклеотидные праймеры и зонды

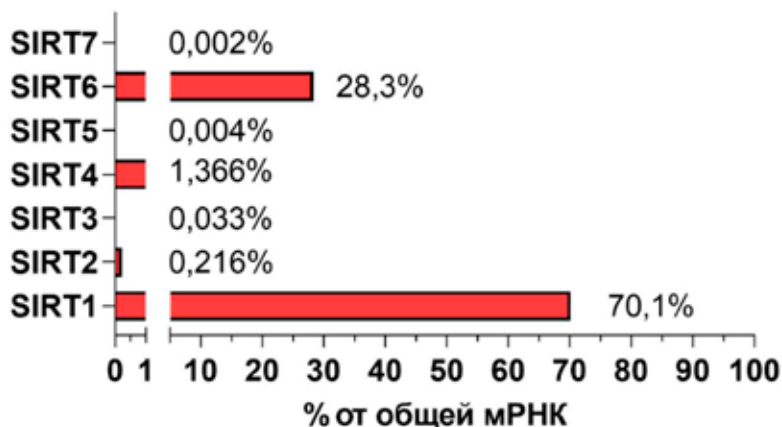
**Table.** Oligonucleotide primers and PCR probes

Ген	Праймер / зонд	Нуклеотидная последовательность
<i>SIRT1 mus</i>	F R Z	5'- TCCTTGGAGACTGCGATGTT-3' 5'- ATGAAGAGGTGTTGGTGGCA-3' ROX - TGAGTTGTGTCATAGGCTAGGTGGT-BHQ2
<i>SIRT2 mus</i>	F R Z	5'- GGCTCAGGATTCAGACTCGG-3' 5'- CTCCCACCAACAGATGACC-3' ROX - GTGGAGAGGCAGAGATGGACTTCCT-BHQ2
<i>SIRT3 mus</i>	F R Z	5'- TATGGGCTGATGTGATGGCG-3' 5'- GAGGACTCAGAACGAACGGC-3' ROX - TACTGGCGTTGTGAACCCGACATT-BHQ2
<i>SIRT4 mus</i>	F R Z	5'- GCACTCTGATGTCCAAAGGC-3' 5'- TTACCAGAAGCGACACAGC-3' ROX - CAATGCCGCTCCAACCTGAATCCT-BHQ2
<i>SIRT5 mus</i>	F R Z	5'- CGAACGCCAAGCACATAGCC-3' 5'- GGTGGGTTCTTTGCTCCGC-3' ROX - CGCTGGAGGTTACTGGAGAAAATGG-BHQ2
<i>SIRT6 mus</i>	F R Z	5'-TGGACTGGGAGGACTCGTTG-3 5'- GTTGACAATGACCAGACGGC-3 ROX - CGGGACCTGATGCTCGCTGATGAGG-BHQ2
<i>SIRT7 mus</i>	F R Z	5'- CAGGAGGAGGTGTGTGATGA-3 5'- CTTAGGTCGGCAGCACTCAC-3 ROX - AGGCACTTGGTTGTCTACACGGGCG-BHQ2

обеспечения GraphPad Prism v.8.3.0 (США). Были использованы следующие обозначения: М — 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 мышей линии C57BL/6Y, индуцированных  $\alpha$ -GalCer/LPS, представлен в основном двумя ядерными сиртуинами: SIRT1 и SIRT6,



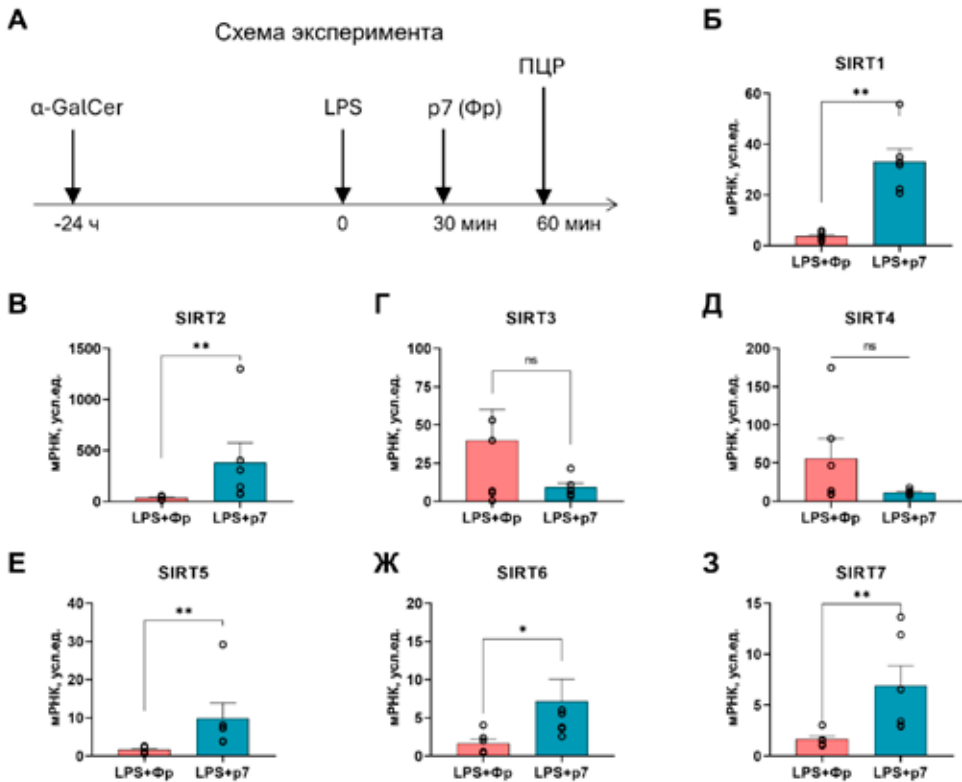
**Рис. 1.** Среднее содержание мРНК сиртуинов SIRT1, SIRT2, SIRT3, SIRT4, SIRT5, SIRT6 и SIRT7 в легких мышей C57BL/6Y (n=6), индуцированных  $\alpha$ -GalCer/LPS, по данным анализа ПЦР в реальном времени. Общее содержание мРНК семи сиртуинов принято за 100%.

**Fig. 1.** Mean mRNA levels of SIRT1–7 in the lungs of  $\alpha$ -GalCer/LPS-challenged C57BL/6Y mice (n=6), as determined by real-time PCR analysis. The total mRNA content of the seven sirtuins is expressed as 100%.

на долю которых приходится 98,4% от всего от общего содержания мРНК всех семи известных изоформ сиртуинов млекопитающих (рис. 1).

Ингаляционное введение гептапептида р7 мышам линии C57BL/6Y с острым воспалением легких, вызванным интратрахеальным введением  $\alpha$ -GalCer/LPS, вызывает статистически значимое повышение в лег-

ких уровнях мРНК SIRT1 в 9,1 раза ( $p < 0,01$ ; рис. 2Б), мРНК SIRT2 — в 6,1 раза ( $p < 0,01$ ; рис. 2В), мРНК SIRT5 — в 4,2 раза ( $p < 0,01$ ; рис. 2Е), мРНК SIRT6 — в 3,6 раза ( $p < 0,05$ ; рис. 2Ж) и мРНК SIRT7 — в 3,2 раза ( $p < 0,01$ ; рис. 2З) по сравнению с соответствующими уровнями мРНК у контрольных животных, получавших ингаляционно физ. р-р. При этом гептапептид р7 не влиял



**Рис. 2.** Эффект гептапептида р7 на транскрипцию сиртуинов в легких мышей C57BL/6Y ( $n=6$ ) с острым воспалением легких, индуцированным  $\alpha$ -GalCer/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  $\alpha$ -GalCer/LPS и получавших ингаляционно гептапептид р7 (LPS+p7) или физ. р-р (LPS+Phi). За одну усл. единицу принято среднее уровней мРНК соответствующих сиртуинов у интактных животных.  $M \pm m$  ( $n=6$ ). ns —  $p \geq 0,05$ ; \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$  по сравнению с контролем (LPS+Phi).

**Fig. 2.** Effect of heptapeptide p7 on sirtuin transcription in the lungs of C57BL/6Y mice ( $n=6$ ) with  $\alpha$ -GalCer/LPS-induced acute lung inflammation. 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  $\alpha$ -GalCer/LPS-challenged mice treated with inhaled heptapeptide p7 (LPS+p7) or saline (LPS+Saline). The mean mRNA level of the respective sirtuins in intact (control) animals was taken as one arbitrary unit. Data are presented as  $M \pm m$  ( $n=6$ ). ns —  $p \geq 0,05$ ; \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$  compared to the control group (LPS+Saline).

на транскрипцию мРНК SIRT3 ( $p=0,4848$ ; рис. 2Г) и SIRT4 ( $p=0,093$ ; рис. 2Д).

## Обсуждение результатов

В настоящей работе впервые показано, что ингаляционное введение синтетического опиоидного гептапептида р7 статистически значительно повышает транскрипцию сиртуинов 1, 2, 5, 6 и 7 в легких в условиях острого воспаления, индуцированного  $\alpha$ -GalCer/LPS.

С учетом того, что транскриптом сиртуинов в легких мышей линии C57BL/6Y в условиях воспаления представлен главным образом двумя ядерными сиртуинами SIRT1 и SIRT6, вызванное гептапептидом р7 повышение транскрипции этих сиртуинов, по-видимому, является определяющим фактором в противовоспалительном действии гептапептида р7.

Как известно, SIRT1 проявляет противовоспалительную активность, деацетилируя и тем самым инактивируя субстраты, вовлеченные в активацию воспалительного ответа. В частности, SIRT1 деацетилирует Lys310 в составе транскрипционного фактора NF- $\kappa$ B [20], тем самым снижая его транскрипционную активность [12]. SIRT1 блокирует экспрессию провоспалительных цитокинов интерлейкина-6 (IL-6) и TNF- $\alpha$ , деацетилируя гистоны H3K9 [21] и H4K16 [17] соответственно. Помимо этого, SIRT1 деацетилирует сайты ядерной локализации в составе ядерного белка высокой подвижности бокс 1 (HMGB1), предотвращая его транслокацию из ядра во внеклеточное пространство и последующую активацию провоспалительного канонического пути активации NF- $\kappa$ B, опосредуемую связыванием HMGB1 с толл-подобным рецептором 4 (TLR4) [15, 16]. Деацетилаза SIRT6 также проявляет противовоспалительную активность, деацетилируя гистон H3K9 и блокируя тем самым транскрипцию генов провоспалительных цитокинов, регулируемых NF- $\kappa$ B [11].

Следует отметить, что механизм противовоспалительного действия опиоидного гептапептида р7 аналогичен механизму, обнаруженному ранее для гексапептида [D-Ala<sup>2</sup>]-динорфина(1-6), где противовоспалительный эффект последнего также был связан с повышением транскрипции SIRT1 и SIRT6 в условиях воспаления [5].

## Заключение

В настоящей работе впервые изучены эффекты опиоидного гептапептида [D-Ala<sup>2</sup>]-динорфин(1-7)амида, синтетического аналога природного динорфина(1-7), на транскрипцию всех семи изоформ сиртуинов в условиях острого воспаления легких, вызванного интратрахеальным введением  $\alpha$ -GalCer/LPS мышам линии C57BL/6Y.

Впервые показано, что ингаляционное введение гептапептида [D-Ala<sup>2</sup>]-динорфин(1-7)амида статистически значительно повышает транскрипцию в легких двух ядерных сиртуинов, SIRT1 и SIRT6, на долю которых приходится более 98% мРНК в общем транскриптоме всех сиртуинов. В этом состоит основной результат работы. Также впервые показано, что Лейтрагин статистически значительно повышает транскрипцию минорных сиртуинов 2, 3 и 7 в легких в условиях острого воспаления, доля которых в общем транскриптоме всех семи сиртуинов приближается к 2%.

Полученные в настоящей работе результаты позволяют уточнить механизм противовоспалительного действия гептапептида [D-Ala<sup>2</sup>]-динорфин(1-7)амида, связанного со способностью указанного гептапептида активировать транскрипцию ядерных сиртуинов SIRT1 и SIRT6, для которых способность блокировать действие провоспалительного транскрипционного фактора NF- $\kappa$ B через деацетилирование как самого фактора (эффект SIRT1), так и гистонов (эффекты SIRT1 и SIRT6), известна из литературных источников.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Булгаков С.А. Гексапептид даларгин в клинической гастроэнтерологии: 30-летний опыт использования препарата. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016;26(3):103–112. [Bulgakov S.A. Geksapeptid dalargin v klinicheskoy gastroenterologii: 30-letnij opyt ispol'zovaniya preparata [The hexapeptide dalargin in clinical gastroenterology: 30 years of experience with the drug]. *Russian J. of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016;26(3):103–112. (In Russian)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2016-26-3-103-112.
2. 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., Tabolyakova L.A., Alimkina O.V., Khvostov D.V. Leitragin povyshayet vyzhivaemost' zhivotnykh v modeli fatal'nogo ostrogo respiratornogo distress-sindroma pri profilakticheskom i lechebnoy rezhimakh vvedeniya [Leitragin increases animal survival in a model of fatal acute respiratory distress syndrome with prophylactic and therapeutic administration]. *Biomeditsina [Journal Biomed]*. 2020;16(4):44–51. (In Russian)]. DOI: 10.33647/2074-5982-16-4-44-51.
3. 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. Lejtragin podavlyaet ekspressiyu citokinov, vkluyuchaya interlejkin-6, v modeli «citokinovogo shtorma» u myshey linii C57BL/6Y s inducirovannym ostrym respiratornym distress-sindromom [Leitragin 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.
4. Каркищенко В.Н., Скворцова В.И., Помыткин И.А., Каркищенко Н.Н. Патент RU 2760133 «Амиды гептапептида для лечения HMGB1-зависимых заболеваний», дата подачи заявки: 22.04.2021, дата регистрации: 22.11.2021, патентообладатель: ФГБУН ИЦБМТ ФМБА России. [Karkischenko V.N., Skvortsova V.I., Pomytkin I.A., Karkischenko N.N. Patent RU 2760133 «Amidy heptapeptida dlya lecheniya HMGB1-zavisimykh za-bolevaniy» [Amides of a heptapeptide for the treatment of HMGB1-dependent diseases], application filing date: 22.04.2021, registration date: 22.11.2021, patent holder: Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia. (In Russian)].
5. 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. [Pomytkin I.A., Ogneva N.S., Petrova N.V., Fokin Yu.V., Slobodenyuk V.V., Ledneva N.A., Karkischenko V.N. Leitragin povyshayet transkriptsiyu gena Sirtuin 6 v usloviyakh ostrogo vospaleniya legkikh u myshei [Leitragin increases Sirtuin 6 gene transcription in acute lung inflammation in mice]. *Biomedicina [Journal Biomed]*. 2025;21(1):8–17. (In Russian)]. DOI: 10.33647/2074-5982-21-1-8-17.
6. Chavkin C. Dynorphin--still an extraordinarily potent opioid peptide. *Mol. Pharmacol.* 2013;83(4):729–736. DOI: 10.1124/mol.112.083337.
7. Fazalul Rahiman S.S., Morgan M., Gray P., Shaw P.N., Cabot P.J. Dynorphin 1-17 and Its N-Terminal Biotransformation Fragments Modulate Lipopolysaccharide-Stimulated Nuclear Factor-kappa B Nuclear Translocation, Interleukin-1beta and Tumor Necrosis Factor-alpha in Differentiated THP-1 Cells. *PLoS One*. 2016;11(4):e0153005. DOI: 10.1371/journal.pone.0153005.
8. Goldstein A., Tachibana S., Lowney L.I., Hunkapiller M., Hood L. Dynorphin-(1-13), an extraordinarily potent opioid peptide. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 1979;76(12):6666–6670. DOI: 10.1073/pnas.76.12.6666.
9. Goldstein A., Fischli W., Lowney L.I., Hunkapiller M., Hood L. Porcine pituitary dynorphin: complete amino acid sequence of the biologically active heptadecapeptide. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 1981;78(11):7219–7223. DOI: 10.1073/pnas.78.11.7219.
10. Hassan A.H., Pzewlocki R., Herz A., Stein C. Dynorphin, a preferential ligand for kappa-opioid receptors, is present in nerve fibers and immune cells within inflamed tissue of the rat. *Neurosci. Lett.* 1992;140(1):85–88. DOI: 10.1016/0304-3940(92)90688-4.
11. 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.
12. 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.

13. Morgan M., Heffernan A., Benhabib F., Wagner S., Hewavitharana A.K., Shaw P.N., Cabot P.J. The efficacy of Dynorphin fragments at the  $\kappa$ ,  $\mu$  and  $\delta$  opioid receptor in transfected HEK cells and in an animal model of unilateral peripheral inflammation. *Peptides*. 2017;89:9–16. DOI: 10.1016/j.peptides.2016.12.019.
14. Morgan M., Herath H.M., Cabot P.J., Shaw P.N., Hewavitharana A.K. Dynorphin A 1-17 biotransformation in inflamed tissue, serum and trypsin solution analysed by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Anal. Bioanal. Chem.* 2012;404(10):3111–3121. DOI: 10.1007/s00216-012-6406-8.
15. 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.
16. 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., Billiar 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.
17. Chen G.D., Yu W.D., Chen X.P. SirT1 activator represses the transcription of TNF- $\alpha$  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.
18. 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-Ala<sup>2</sup>]-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.
19. 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.
20. Yeung F., Hoberg J.E., Ramsey C.S., Keller M.D., Jones D.R., Frye R.A., Mayo M.W. Modulation of NF- $\kappa$ B-dependent transcription and cell survival by the SIRT1 deacetylase. *EMBO J.* 2004;23(12):2369–2380. DOI: 10.1038/sj.emboj.7600244.
21. 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**, д.б.н., ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА России»;  
e-mail: [ipomytkin@mail.ru](mailto:ipomytkin@mail.ru)

**Igor A. Pomytkin**, Dr. Sci. (Biol.), Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia;  
e-mail: [ipomytkin@mail.ru](mailto:ipomytkin@mail.ru)

**Огнева Настасья Сергеевна\***, ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА России»;  
e-mail: [ognevanastya@mail.ru](mailto: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](mailto:ognevanastya@mail.ru)

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

**Nataliya V. Petrova**, Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia;  
e-mail: [m-sklad@yandex.ru](mailto:m-sklad@yandex.ru)

**Фокин Юрий Владимирович**, к.б.н., ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА России»;  
e-mail: [fokin@scbmt.ru](mailto: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](mailto:fokin@scbmt.ru)

**Алимкина Оксана Владимировна**, ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА России»;  
e-mail: [alimkina@scbmt.ru](mailto:alimkina@scbmt.ru)

**Oksana V. Alimkina**, Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia;  
e-mail: [alimkina@scbmt.ru](mailto:alimkina@scbmt.ru)

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

**e-mail:** [scbmt@yandex.ru](mailto: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](mailto:scbmt@yandex.ru)

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

**e-mail:** [axinyaogneva@yandex.ru](mailto:axinyaogneva@yandex.ru)

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

**e-mail:** [axinyaogneva@yandex.ru](mailto:axinyaogneva@yandex.ru)

---

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author