УТВЕРЖДАЮ:

И.О. Директора

ФГБУН НЦБМТ ФМБА России

_____ К.В. Тяжев

«__» _____ 2026 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства» по диссертационной работе Алимкиной О.В.

Диссертация Алимкиной О.В. «Исследование влияния агониста дельта-опиоидных рецепторов гексапептида YdAGFLR на ацетилирование и секрецию белка HMGB1 в условиях воспалительного повреждения» выполнена в Научном центре биомедицинских технологий ФМБА России.

В период подготовки диссертации соискатель Алимкина Оксана Владимировна работала Федеральном государственном бюджетном учреждении науки «Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства» в должности заведующий лабораторией №3.

В 2009 г. окончила Российский Государственный Аграрный Университет – МСХА имени К.А. Тимирязева по специальности «зоотехния».

Справка о сдаче кандидатских экзаменов по философии и иностранному языку (английский язык) выдана Федеральным государственным бюджетным учреждением «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр имени А. И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства 20.06.2023 года, по биохимии – Федеральным государственным бюджетным учреждением науки «Федеральный исследовательский центр проблем химической физики и медицинской химии» Российской академии наук 19.05. 2026 года.

Научный руководитель - доктор биологических наук Помыткин Игорь Анатольевич, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», главный научный сотрудник.

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

Диссертационная работа Алимкиной О.В. «Исследование влияния агониста дельта-опиоидных рецепторов гексапептида YdAGFLR на ацетилирование и секрецию белка HMGB1 в условиях воспалительного повреждения» посвящена исследованию противовоспалительного механизма действия агониста дельта-опиоидных рецепторов гексапептида YdAGFLR, являющего действующим веществом лекарственного препарата Лейтрагин. Работа состоит из введения, четырех глав, заключения, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и

приложения. Цель работы состояла в изучении влияния гексапептида, селективного агониста дельта-опиоидных рецепторов гексапептида, на ацетилирование и секрецию бокс-белка на модели острого воспаления легких.

Личное участие соискателя ученой степени в получении результатов, изложенных в диссертации подтверждено соавторами и отражено в совместных публикациях. Автор провел сбор и анализ научной литературы по теме диссертации, принимал участие в постановке целей и задач исследования, разработке протоколов экспериментов, а также выполнял все операционные манипуляции при моделировании острого воспаления легких на мышах C57BL/6Y для решения задач исследования ацетилирования и секреции белка HMGB1 in vivo. Автор вел послеоперационные наблюдения, подготавливал пробы и изучал клеточный состав бронхоальвеолярного лаважа. Автором были получены, обработаны и проанализированы данные, отражающие результаты исследования, а также подготовлены статьи к публикации. Доклады по теме диссертации были лично представлены автором на всероссийских научных конференциях.

В настоящем исследовании впервые показано, что терапевтический агонист δ-опиоидных рецепторов гексапептид YdAGFLR повышает выживаемость животных в условиях моделирования летального острого воспаления легких и ОРДС. Впервые показано, что YdAGFLR значимо снижает уровни внеклеточного HMGB1, известного медиатора летального воспаления, в условиях моделировании острого воспаления легких, и это снижение связано с понижением соотношения ацетилированных форм HMGB1 к неацетилированным. Впервые показано, что эффект YdAGFLR связан с повышением транскрипции гистоновой деацетилазы SIRT1, для которой ацетилированные формы HMGB1 являются известным субстратом, и эффект YdAGFLR на транскрипцию деацетилазы полностью ингибируется налоксоном, антагонистом опиоидных рецепторов, что доказывает участие опиоидной сигнализации в повышении транскрипции SIRT1 в ответ на YdAGFLR в условиях воспаления легких. Полученные результаты находятся в полном согласии с данными научной литературы о роли посттрансляционного ацетилирования в активной секреции HMGB1 и роли гистоновой деацетилазы SIRT1 как отрицательного регулятора этого процесса, а также позволяют уточнить функции δ-периферической опиоидной сигнальной системы как регулятора воспалительного процесса, а не только как известного фактора антиноцицепции, уменьшающего восприятие боли в очаге воспаления.

Актуальность работы связана с тем, что в условиях воспаления HMGB1 активно секретируется иммунными клетками, а также клетками эпителия и эндотелия во внеклеточное пространство, где инициирует позднее воспаление через взаимодействие с рецепторами распознавания паттернов (PRR) врожденной иммунной системы. Внеклеточный HMGB1 играет роль позднего медиатора летального воспаления при сепсисе. С повышенными уровнями внеклеточного HMGB1 связано развитие тяжелой пневмонии у пациентов, инфицированных вирусом гриппа H1N1. Многократно повышенные уровни внеклеточного HMGB1 наблюдаются при COVID-19 и положительно коррелируют с уровнями D-димера, тяжестью заболевания, и наличием септического шока или острого повреждения почек. С учетом распространенности сепсиса как основной причины смерти пациентов в отделениях реанимации и интенсивной терапии во всем мире, а также жизнеугрожающего характера вирусных пневмоний, исследование факторов, способных снижать уровни внеклеточного HMGB1, имеет высокую актуальность для разработки новых схем лечения и лекарственных средств, направленных на снижение рисков неблагоприятных клинических исходов при этих заболеваниях.

Практическая значимость работы состоит в том, что выявленные эффекты гексапептида YdAGFLR на внеклеточные уровни HMGB1 позволяют уточнить механизм действия ингаляционного лекарственного препарата для лечения COVID-19, в составе которого YdAGFLR является действующим веществом, и оценить возможное расширение показаний к применению этого препарата для лечения заболеваний органов дыхания,

характеризующихся повышением уровней внеклеточного HMGB1. Следующие научные положения, результаты и выводы диссертационной работы Алимкиной О.В. внедрены в разработку лекарственного препарата Лейтрагин:

- Результаты исследования противовоспалительного действия гексапептида на биомодели острого респираторного дистресс-синдрома на животных, являются частью регистрационного досье на лекарственный препарат Лейтрагин.

- Механизм противовоспалительного действия гексапептида, связанный со снижением активности бокс-белка, является обоснованием механизма противовоспалительного действия лекарственного препарата Лейтрагин при COVID-19.

- При проведении полного комплекса доклинических исследований эффективности и безопасности лекарственного препарата Лейтрагин был осуществлён подбор дозы и обоснование способа применения гексапептида.

Достоверность полученных в работе результатов основана на выборе методов исследования, которые соответствуют цели, объекту и задачам исследования; выборе нескольких объектов исследования и нескольких методов исследования для решения каждой из задач; использовании достаточного количества объектов в группах сравнения и адекватных методов статистического анализа данных исследования; а также высокой степени согласованности результатов исследования.

Настоящее исследование соответствуют паспорту научной специальности 1.5.4. «Биохимия» и направлению исследований пункт 1 «Проблемы строения, свойств и функционирования отдельных молекул и надмолекулярных комплексов в биологических объектах, изучение молекулярной организации структурных компонентов, выяснение путей метаболизма и их взаимосвязей» и пункт 10 «Теоретические и прикладные проблемы природы и закономерностей химических превращений в живых организмах, молекулярных механизмов интеграции клеточного метаболизма, связей биохимических процессов с деятельностью органов и тканей, с жизнедеятельностью организма для решения задач сохранения здоровья человека, животных и растений, выяснения причин различных болезней и изыскания путей их эффективного лечения».

Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем ученой степени, обеспечена публикацией 5 статей из них 4 статьи в отечественных журналах из списка ВАК, входящих в белый список ВАК категории К1, и одна статья в иностранном журнале, входящем в первый квартиль (Q1) по импакт-фактору The SCImago Journal Rank (SJR) of Scopus на дату публикации. Список работ, опубликованных по теме диссертации включает:

1. Inhaled [d-ala^2]-dynorphin 1-6 prevents hyperacetylation and release of high mobility group box 1 in a mouse model of acute lung injury / Karkischenko V.N., Gasanov M.T., Fokin Y.V., Nesterov M.S., Petrova N.V., **Alimkina O.V.**, Pomytkin I.A., Skvortsova V.I. // **Journal of Immunology Research.** – 2021. – Vol. 2021. – P. 10.
2. Лейтрагин повышает выживаемость животных в модели фатального острого респираторного дистресс-синдрома при профилактическом и лечебном режимах введения / Каркищенко В.Н., Помыткин И.А., Гасанов М.Т., Нестеров М.С., Фокин Ю.В., Табоякова Л.А., **Алимкина О.В.**, Хвостов Д.В. // **Биомедицина**. – 2020. – Т. 16. - № 4. - С. 44-51.
3. Цитологический анализ лёгочного материала мышей линии c57bl/6y при моделирова нии острого респираторного дистресс-синдрома / **Алимкина О.В.**, Петренко А.Э. // **Биомедицина**. – 2021. – Т. 17. - №3Е. – С. 17-22.

4. Биомоделирование лёгочных патологий посредством интратрахеальной инстилляции сенсибилизирующих веществ лабораторным животным / Табоякова Л.А., **Алимкина О.В.**, Огнева Н.С., Савченко Е.С. // **Биомедицина**. - 2021. - Т. 17. - № 3Е. - С. 95-98.

5. Анализ клеточного состава бронхоальвеолярного лаважа при моделировании и лечении острого респираторного дистресс-синдрома на мышах-биомоделях / **Алимкина О.В.**, Петренко А.Э., Савченко Е.С., Огнева Н.С., Табоякова Л.А., Максименко С.В., Скрипкина М.М., Борисова М.М. // **Биомедицина**. – 2021. – Т. 17. - № 3. – С. 17-22.

Пометка «для служебного пользования» не требуется, так как выполненная работа и все публикации по теме диссертации носят открытый характер.

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

Диссертация «Исследование влияния агониста дельта-опиоидных рецепторов гексапептида YdAGFLR на ацетилирование и секрецию белка HMGB1 в условиях воспалительного повреждения» Алимкиной Оксаны Владимировны рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата наук по специальности 1.5.4. – Биохимия (отрасли науки – биологические).

Заключение принято на заседании Ученого Совета ФГБУН НЦБМТ ФМБА России.

Присутствовало на заседании 18 чел. Результаты голосования: «за» - 18 чел., «против» - нет, «воздержались» - нет, протокол № 1 от «15» января 2026 г.

Ученый секретарь, к.п.н. Г.А. Олейникова