

УТВЕРЖДАЮ
Директор ФГБУН НЦБМТ ФМБА России



В.Н. Каркищенко

2026 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного бюджетного учреждения науки "Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства" (ФГБУН НЦБМТ ФМБА России) по диссертационной работе Огневой Настасьи Сергеевны «Исследование механизма противовоспалительного действия синтетических производных динорфина YdAGFLR и YdAGFLRR-NH₂ на модели острого воспаления легких» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

на основании решения заседания ученого совета Федерального государственного бюджетного учреждения науки "Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства" (ФГБУН НЦБМТ ФМБА России).

Диссертация Огневой Настасьи Сергеевны «Исследование механизма противовоспалительного действия синтетических производных динорфина YdAGFLR и YdAGFLRR-NH₂ на модели острого воспаления легких» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук выполнена на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства».

Огнева Настасья Сергеевна, 1995 года рождения, гражданство РФ, окончила ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова в 2018 году по специальности «Лечебное дело».

Справки о сдаче кандидатских экзаменов № 11/23 от 20.06.2023 (Иностранный язык (английский), история и философия науки (медицинские науки), 6.2.10 Поражающее действие специальных видов оружия, средства и способы защиты), выдана в ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России и № 2009/Аэ (3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология, 13.05.2024) году выдана в ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова

С 2014 года работает в ФГБУН НЦБМТ ФМБА России, с 2022 года по настоящее время в должности заведующей лабораторией №11.

Научный руководитель: Каркищенко Владислав Николаевич, д.м.н., профессор, директор ФГБУН НЦБМТ ФМБА России.

Текст диссертации был проверен в системе «Антиплагиат» и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

По итогам обсуждения диссертационного исследования «Исследование механизма противовоспалительного действия синтетических производных динорфина YdAGFLR и YdAGFLRR-NH₂ на модели острого воспаления легких», представленного на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6 «Фармакология, клиническая фармакология», принято следующее заключение:

- **Оценка выполненной соискателем работы**

Диссертационная работа Огневой Настасьи Сергеевны на тему «Исследование механизма противовоспалительного действия синтетических производных динорфина YdAGFLR и YdAGFLRR-NH₂ на модели острого воспаления легких» является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение проблемы, имеющей существенное значение для медицинской науки: исследование противовоспалительного действия синтетических производных динорфина, как фармакологических средств для лечения пневмоний легкой и средней степени тяжести. Полученные результаты

согласуются с зарубежными и отечественными научными работами. Работа соответствует всем требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

- **Актуальность темы диссертационного исследования**

Пневмония остается одной из ведущих причин летальности от инфекционных заболеваний, занимая 4-е место в мире (~2,5 млн человек ежегодно). В Российской Федерации отмечается высокий уровень заболеваемости (410 на 100 тыс. взрослых в 2019 г.), который в период пандемии COVID-19 вырос в 3,6 раза для внебольничных форм и в 109 раз для вирусных пневмоний. Ключевая клиническая проблема заключается в том, что при легком и среднетяжелом течении пневмонии существующая противовоспалительная терапия (глюкокортикостероиды) не рекомендована из-за существующего риска побочных эффектов, тогда как потребность в контроле избыточного воспаления сохраняется. Это создает необходимость в поиске эффективных и безопасных противовоспалительных средств.

Перспективным направлением являются производные эндогенных пептидов (динорфинов). Отечественный препарат на основе гексапептида (тирозил-D-аланил-глицил-фенилаланил-лейцил-аргинина диацетат) уже зарегистрирован и показал эффективность при COVID-19 легкой и средней степени тяжести. Однако механизм его противовоспалительного действия при остром воспалении легких изучен недостаточно.

Таким образом, исследование механизмов действия производных динорфина на модели пневмонии является актуальной научной задачей, имеющей как фундаментальное значение для понимания патогенеза, так и практическую ценность для разработки новых безопасных противовоспалительных стратегий. Результаты исследования могут иметь важное теоретическое значение для фармакологии и практическое — для клинической медицины.

- **Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации**

Автор лично провел анализ научной литературы по теме диссертации, принимал непосредственное участие в постановке целей, задач и разработке планов и протоколов исследования. Автором были выполнены все этапы экспериментального исследования, получены, обработаны и проанализированы данные экспериментов, подготовлены публикации, полностью отражающие все полученные результаты. Доклады по теме диссертации были представлены лично автором на всероссийских научных конференциях.

- **Степень достоверности результатов проведенных исследований**

Достоверность полученных результатов основана на выборе методов исследования, которые соответствуют цели, объекту и задачам исследования; использовании достаточного количества животных в группах сравнения и адекватных методов статистического анализа данных исследования; а также высокой степени согласованности результатов исследования. Достоверность полученных выводов обеспечена корректным выбором биомодели (острое воспаление легких у мышей C57Bl/6Y, индуцированное α -галактоцерамидом и липополисахаридом), использованием современных методов (ПЦР в реальном времени, мультиплексный иммуноферментный анализ, ВЭЖХ-МС), адекватными статистическими методами (t-тест Стьюдента, ANOVA с пост-тестами и др.) и достаточным объемом выборок. Результаты согласуются между собой и с данными независимых исследований.

- **Научная новизна результатов проведенных исследований**

В настоящем исследовании впервые показано, что противовоспалительный эффект синтетических производных динорфина гексапептида YdAGFLR и гептапептида YdAGFLRR-NH₂ включает повышение транскрипции двух ядерных противовоспалительных сиртуинов SIRT1 и SIRT6, а также противовоспалительного цитозольного сиртуина SIRT2, а не только сиртуина SIRT1, как было показано для YdAGFLR ранее, что расширяет

представления о характере действия синтетических производных динорфина. Впервые показано, что известный эффект YdAGFLR на транскрипцию SIRT1 не является изолированным эффектом только этого соединения, но характерен и для других производных динорфина. Впервые показано, что индукция воспаления легких вызывает синхронные колебания уровней мРНК провоспалительных цитокинов и SIRT1 в легких, причем в ранней фазе воспаления преобладают мРНК цитокинов, тогда как в поздней фазе разрешения воспаления мРНК SIRT1 преобладает, что соответствует известной гипотезе о том, что SIRT1 является фактором отрицательной обратной связи в транскрипции цитокинов и фактором разрешения воспаления. Впервые показано на примере YdAGFLR, что производные динорфина могут снижать амплитуды осцилляций мРНК провоспалительных цитокинов, одновременно повышая транскрипцию SIRT1. Впервые показано на примере YdAGFLR, что производные динорфина могут снижать экспрессию провоспалительных цитокинов в фазе разрешения воспаления, не влияя при этом на экспрессию этих же цитокинов в ранней фазе развития воспаления.

- **Практическая значимость проведенных исследований**

Практическая значимость исследования состоит в том, что выявленный в настоящем исследовании механизм противовоспалительного действия гексапептида YdAGFLR, уточняет механизм противовоспалительного действия оригинального отечественного лекарственного препарата для лечения воспаления при COVID-19, в состав которого в качестве действующего вещества входит YdAGFLR.

- **Ценность научных работ соискателя ученой степени**

Полученные данные углубляют понимание механизма действия оригинального отечественного лекарственного препарата на основе YdAGFLR, применяемого для лечения COVID-19 легкой и средней степени тяжести, и обосновывают дальнейшее клиническое изучение производных динорфина.

- **Внедрение результатов диссертационного исследования в практику**

Результаты исследования механизма антицитокинового действия YdAGFLR, синтетического производного динорфина 1-6, имеющего непатентованное международное название «тирозил-D-аланил-глицил-фенилаланил-лейцил-аргинина ацетат», на биомодели острого воспаления легких и ОРДС, как часть регистрационного досье и обоснование механизма противовоспалительного действия лекарственного препарата Лейтрагин при COVID-19, внедрены в разработку оригинального препарата Лейтрагин для лечения COVID-19, раствор для ингаляций, действующее вещество «тирозил-D-аланил-глицил-фенилаланил-лейцил-аргинина ацетат» 1 мг/мл, регистрационное удостоверение №: ЛП-007043, держатель РУ ФГБУН НЦБМТ ФМБА России.

- **Этическая экспертиза научного исследования в Локальном этическом комитете (по медицинским и фармацевтическим наукам)**

Все проведенные в ходе выполнения диссертационной работы исследования одобрены локальной биоэтической комиссией (протокол № 3 от 25 января 2022 г.).

- **Научная специальность, которой соответствует диссертация**

Диссертация полностью соответствует паспорту научной специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология, в частности пункту 5 «Исследование механизмов действия фармакологических веществ в экспериментах на животных, на изолированных органах и тканях, а также на культурах клеток».

- **Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем**

По результатам исследования автором опубликовано 7 работ, в том числе 6 научных статей в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/ Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 1 публикация в сборнике материалов всероссийской научной конференции.

Оригинальные научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Университета/ВАК при Минобрнауки России:

1. Ингаляционное введение препарата Лейтрагин мышам линии C57BL/6Y в модели ОРДС повышает уровень экспрессии гена SIRT1 / Огнева Н.С., Табожкова Л.А., Алимкина О.В., Петрова Н.В. // **БИОМЕДИЦИНА.** – 2023. – Т. 19. - № 3. – С. 36-41.

2. Сравнительное изучение фармакокинетики пептидного препарата «Лейтрагин» в сыворотке крови и ткани лёгкого мышей линии C57BL/6Y после однократного ингаляционного введения / Огнева Н.С., Нестеров М.С., Хвостов Д.В., Фокин Ю.В., Каркищенко В.Н. // **БИОМЕДИЦИНА.** – 2024. – Т. 20. - № 1. - С. 21-32.

3. Эпигенетические механизмы противовоспалительного действия опиоидного пептида Лейтрагин: роль сиртуина 1 / Помыткин И.А., Огнева Н.С., Фокин Ю.В., Петрова Н.В., Алимкина О.В., Каркищенко В.Н. // **БИОМЕДИЦИНА.** – 2024. – Т. 20. - № 3. – С. 10-20.

4. Лейтрагин повышает транскрипцию гена *Сиртуин 6* в условиях острого воспаления легких у мышей / Помыткин И.А., Огнева Н.С., Петрова Н.В., Фокин Ю.В., Слободенюк В.В., Леднева Н.А., Каркищенко В.Н. // **БИОМЕДИЦИНА.** - 2025. - Т. 21. - № 1. - С. 8-17.

5. Мультицелевое противовоспалительное действие опиоидного пептида Лейтрагин / Огнева Н.С., Нестеров М.С., Фокин Ю.В., Хвостов Д.В., Левашова А.И., Каркищенко В.Н. // **БИОМЕДИЦИНА.** - 2026. - Т. 22. - № 1. - С. 10-14.

6. Эффекты гептапептида [D-Ala²]-Динорфин(1-7)Амида на транскрипцию сиртуинов в условиях острого воспаления в легких у мышей C57BL/6Y / Помыткин И. А., Огнева Н.С., Петрова Н.В., Фокин Ю.В., Алимкина О.В., Каркищенко В.Н., Огнева А.С. // **БИОМЕДИЦИНА**. - 2026. - Т. 22. - № 1. - С. 15-24.

Материалы конференций по теме диссертационного исследования:

1. Биомоделирование острого воспаления легких и острого респираторного дистресс-синдрома на мышцах линии C57BL/6Y: эффект Лейтрагина на транскрипцию сиртуинов и провоспалительных цитокинов / Огнева Н.С., Петрова Н.В., Нестеров М.С., Леднева Н.А., Алимкина О.В., Фокин Ю.В., Помыткин И.А., Каркищенко В.Н. // **Ключевые точки оптимизации скорой, экстренной и неотложной медицинской помощи в РФ: Материалы 7-го съезда врачей неотложной медицины (Москва, 18-19 сентября 2025 г.)** - Москва: НПО ВМ, НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ, 2025. - Труды института, Т. 266. - 167 с.

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на научных конференциях:

- 1) XX ежегодная научно-практическая межрегиональная конференция «БИОМЕДИЦИНА И БИОМОДЕЛИРОВАНИЕ».
- 2) XXI ежегодная научно-практическая межрегиональная конференция «БИОМЕДИЦИНА И БИОМОДЕЛИРОВАНИЕ».
- 3) 7-ой Съезд врачей неотложной медицины «Ключевые точки оптимизации скорой, экстренной и неотложной медицинской помощи в РФ» (18-19 сентября 2025 г., Москва).

Заключение

Диссертация соответствует требованиям п. 21 Положения о присуждении ученых степеней в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный

медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом от 06.06.2022 г. № 0692/Р, и не содержит заимствованного материала без ссылки на автора(ов).

Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

Диссертационная работа Огневой Настасьи Сергеевны «Исследование механизма противовоспалительного действия синтетических производных динорфина YdAGFLR и YdAGFLRR-NH₂ на модели острого воспаления легких» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

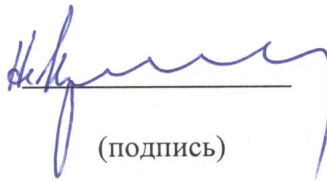
Заключение принято на заседании ученого совета ФГБУН НЦБМТ ФМБА России.

Присутствовало на заседании 18 чел.

Результаты голосования: «за» – 18 чел., «против» – 0 чел., «воздержалось» – 0 чел., протокол № 1 от 15.01.2026 г.

Председатель заседания

Доктор медицинских наук,
профессор, член-корр. РАН,
акад. РАН



(подпись)

Каркищенко Николай
Николаевич
(ФИО)