

## **ОТЗЫВ**

**официального оппонента доктора биологических наук Гребенниковой Татьяны Владимировны на диссертационную работу Юмашева Кирилла Валерьевича «Противовирусные свойства дендримерного пептида КК-45, несущего Ø-сайт F-белка, и его влияние на иммунопатогенез респираторно-синцитиальной вирусной инфекции» на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности «3.2.7. Иммунология»**

### **Актуальность темы диссертации**

Актуальность исследования обусловлена высокой распространённостью РСВ, его способностью вызывать тяжёлые поражения верхних и нижних дыхательных путей, особенно у детей раннего возраста, лиц пожилого возраста и пациентов с иммунодефицитными состояниями, а также отсутствием достаточного арсенала безопасных и эффективных этиотропных средств лечения.

В этих условиях особую значимость приобретают исследования, направленные на создание новых противовирусных средств пептидной природы, способных воздействовать как на вирусные частицы, так и на ранние этапы взаимодействия вируса с клеткой-мишенью.

Представленная работа, посвящённая изучению противовирусных свойств дендримерного пептида КК-45, несущего антигенный Ø-сайт F-белка, и его влияния на иммунопатогенез РСВ-инфекции, безусловно является актуальной.

### **Соответствие темы диссертации паспорту научной специальности**

Тема диссертации полностью соответствует паспорту научной специальности «3.2.7. Иммунология» (Направления исследований: № 2, 3, 7).

## Основные результаты диссертационной работы

В ходе работы были синтезированы два пептидных соединения: линейный пептид КК-44, содержащий антигенный сайт Ø F-белка РСВ, и дендримерный пептид КК-45, включающий ту же антигенную последовательность, конъюгированную с разветвлённым пептидным фрагментом (R42K). Сравнительное исследование показало, что дендримерная организация КК-45 обеспечивает более выраженный противовирусный эффект по сравнению с линейным аналогом КК-44. Установлено, что КК-45 демонстрирует более высокую эффективность как *in vitro*, так и *in vivo*.

Полученные данные свидетельствуют о том, что дендримерная модификация не нарушает специфичность антигенного сайта Ø, но существенно усиливает функциональную активность пептида, что позволяет рассматривать КК-45 как наиболее перспективное соединение среди исследованных.

Данные, полученные на модели РСВ-инфекции на лабораторных мышах, продемонстрировали, что применяемый интраназально пептид КК-45 подавлял репликацию вируса пропорционально введённой дозе, одновременно уменьшая тяжесть воспалительной реакции.

В работе также проведена оценка безопасности пептида КК-45, включая его иммуногенность и аллергенность. Показано, что длительное (в течение 14 дней) интраназальное введение пептида в дозах до 25 мкг не оказывает отрицательного влияния на массу тела животных, не вызывает дополнительных воспалительных изменений в дыхательных путях и не сопровождается значимыми изменениями гематологических и биохимических показателей крови, что свидетельствует об отсутствии выраженной системной токсичности. Установлено также, что при введении в дозах до 100 мкг КК-45 не индуцирует образование специфических IgG-

и IgE-антител, что указывает на его низкую иммуногенность и отсутствие аллергенных свойств при интраназальном применении.

Таким образом, КК-45 является перспективным кандидатом для дальнейших доклинических исследований в качестве противовирусного и противовоспалительного средства для профилактики и терапии РСВ-инфекции.

### **Достоверность полученных результатов**

Диссертационная работа выполнена на высоком научном и методическом уровне на сертифицированном оборудовании с применением современных методов исследования, адекватных поставленным цели и задачам. Все исследования грамотно спланированы, результаты обработаны с применением адекватных статистических методов. Установлено, что результаты диссертационной работы достоверны.

### **Научная новизна диссертационной работы**

Показано, что дендримерная организация пептида имеет принципиальное значение для реализации выраженной противовирусной активности, а также получены новые данные о взаимосвязи структуры пептидной конструкции и её противовирусной активности в отношении РСВ.

Впервые проведена комплексная оценка токсикологической, иммунологической и аллергологической безопасности КК-45 при длительном интраназальном введении.

Впервые установлено, что противовирусное действие КК-45 реализуется посредством двух взаимодополняющих механизмов: прямого взаимодействия пептида с вирусными частицами и конкурентного ингибирования связывания РСВ с нуклеолином на поверхности клеток-мишеней. Полученные данные раскрывают возможность одновременного

воздействия на вирион и ранний этап взаимодействия вируса с клеткой и обосновывают значение антигенного Ø-сайта F-белка как молекулярной мишени для создания противовирусных пептидных соединений.

Полученные результаты расширяют представления о возможностях использования дендримерных пептидов, созданных на основе консервативных антигенных участков вирусных белков, для одновременного воздействия на вирусную инфекционность и патологические воспалительные реакции и создают основу для дальнейшей разработки пептидных противовирусных средств.

### **Теоретическая значимость диссертационной работы**

Теоретическая значимость работы состоит в изучении новых аспектов влияния катионных дендримерных пептидов на иммунопатогенез РСВ инфекции; в частности, установлена способность таких пептидов влиять не только на вирусную нагрузку, но и на клеточную инфильтрацию дыхательных путей, муциновую гиперсекрецию, отёк респираторного тракта и продукцию провоспалительных цитокинов в респираторном тракте.

В результате проведённого исследования получены новые данные о значении антигенного Ø-сайта F-белка РСВ как молекулярной мишени для создания противовирусных пептидных соединений. Результаты диссертационной работы свидетельствуют, что КК-45 оказывает комплексное воздействие на течение РСВ-инфекции, сочетая снижение вирусной нагрузки с ограничением воспалительного повреждения лёгочной ткани.

Таким образом, результаты диссертационной работы дополняют современные данные о взаимодействии РСВ с клетками-мишенями и развития вирус-индуцированного воспаления, уточняют роль F-белка, антигенного Ø-сайта и нуклеолина в ранних этапах инфекции и формируют

теоретическую основу для разработки новых пептидных подходов к профилактике и терапии РСВ-инфекции.

### **Практическая значимость диссертационной работы**

Практическая ценность диссертационной работы К.В. Юмашева заключается в перспективности применения синтетических дендримерных пептидов, сочетающих прямое противовирусное действие с подавлением патологического воспаления, для разработки новых средств терапии РСВ-инфекции.

В ходе исследования разработана и внедрена в лабораторную практику экспериментальная модель РСВ-инфекции на мышах линии BALB/с с использованием высокой дозы очищенного вируса. Модель воспроизводит ключевые проявления иммунопатогенеза заболевания, включая воспаление дыхательных путей, инфильтрацию лёгочной ткани провоспалительными клетками, гиперсекрецию муцина и обратимую гиперреактивность бронхов, и может использоваться для оценки эффективности перспективных противовирусных препаратов.

Практическое значение имеют результаты комплексной оценки безопасности КК-45, который не проявляет признаков токсического воздействия при 14-дневном интраназальном введении.

Разработанная пептидная конструкция имеет патентную защиту: на КК-45 получен патент Российской Федерации № 2810986 С2. Методика экспериментального моделирования РСВ-инфекции *in vivo* внедрена в научно-исследовательскую работу лаборатории «Противовирусного иммунитета» № 75, что подтверждает практическую востребованность результатов исследования. Таким образом, результаты диссертационной работы могут быть использованы при разработке новых противовирусных средств для интраназальной терапии РСВ-инфекции.

## **Общая характеристика диссертационной работы**

Диссертационная работа изложена на 139 страницах текста и имеет традиционную структуру, включающую «Введение», «Обзор литературы», «Материалы и методы», «Результаты», «Обсуждение результатов», «Заключение», «Выводы», «Список сокращений», «Список литературы» и «Приложение». Работа иллюстрирована 21 рисунком и 6 таблицами. Библиографический список включает 199 источников, из которых 14 отечественных и 158 зарубежных.

Во «Введении» последовательно представлены обоснование актуальности темы, цель и задачи исследования, его научная новизна, теоретическая и практическая значимость, а также положения, выносимые на защиту. Обзор литературы содержит анализ современных публикаций и отражает состояние изучаемой проблемы.

В разделе «Материалы и методы» подробно охарактеризованы применённые экспериментальные подходы, методики, использованные материалы.

Результаты изложены логично и последовательно в главе «Результаты», проиллюстрированы необходимыми рисунками и получили всестороннее обсуждение с учётом данных литературы в разделе «Обсуждение результатов».

Сформулированные выводы подтверждены результатами исследования. Практические рекомендации обоснованы и вытекают из содержания работы.

Материалы диссертации апробированы на научных конференциях. Основные результаты диссертации опубликованы в 9 научных работах, включая 6 статей в рецензируемых периодических научных изданиях, рекомендованных для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата, 2 публикации в материалах конгрессов и конференций, а также 1 патент.

Автореферат полностью отражает содержание диссертации.

Принципиальных замечаний по диссертации Юмашева Кирилла Валерьевича нет. Есть вопросы уточняющего характера, на которые хотелось бы получить ответы в процессе защиты:

Какую схему применения Вы рекомендуете для будущего препарата, основанного на разработанном в диссертационной работе дендримерном пептиде КК-45 – лечебную, профилактическую или лечебно-профилактическую?

### **Заключение**

Диссертационная работа Юмашева Кирилла Валерьевича «Противовирусные свойства дендримерного пептида КК-45, несущего Ø-сайт F-белка, и его влияние на иммунопатогенез респираторно-синцитиальной вирусной инфекции» на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности «3.2.7. Иммунология» (биологические науки) является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальных задач, имеющих существенное значение для иммунологии: доказана выраженная противовирусная активность дендримерного пептида КК-45 (содержащего последовательность Ø-сайта F-белка РСВ), снижающего вирусную нагрузку более чем в 10 раз и уменьшающего воспаление при сохранении интерферонового ответа; установлена его превосходящая эффективность по сравнению с аналогами КК-44 и D-12; раскрыт механизм действия, заключающийся в блокировании связывания вируса с нуклеолином; разработана экспериментальная модель РСВ-инфекции на мышах и подтверждены безопасность и перспективы доклинической разработки КК-45 как средства интраназальной терапии.

Диссертационная работа Юмашева К.В. полностью соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям (п. 9–14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного

постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г. в актуальной редакции), а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата биологических наук по специальности «3.2.7. Иммунология» (биологические науки).

Официальный оппонент:

руководитель лаборатории молекулярной диагностики, заместитель директора по научной работе, руководитель испытательного центра подразделения Институт вирусологии им. Д.И. Ивановского Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации

доктор биологических наук

Гребенникова Татьяна Владимировна

Подпись д.б.н. Т.В. Гребенниковой заверяю:

Ученый секретарь

Кандидат биологических наук

Сысолятина Елена Владимировна



25.09.2026

Контактная информация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Адрес: 123098, г. Москва, улица Гамалеи, д.18. Тел.: +7 (499) 193-30-01, e-mail: [info@gamaleya.org](mailto:info@gamaleya.org), сайт: <https://gamaleya.org>