



«УТВЕРЖДАЮ»
Врио генерального директора
ФГБУ ФНКИЦ ФХМ им. Ю.М.
Лопухина ФМБА России
В. Н. Лазарев
«26» 2026 г.

ОТЗЫВ

о научно-практической значимости диссертационной работы 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

Респираторно-синцитиальная вирусная инфекция остаётся одной из значимых проблем современной вирусологии и иммунологии, обуславливая высокую заболеваемость и смертность среди детей раннего возраста, лиц пожилого возраста и пациентов с иммунодефицитными состояниями. Несмотря на успехи вакцинопрофилактики, проблема создания эффективных средств этиотропной и патогенетической терапии РСВ-инфекции сохраняет актуальность.

В связи с этим особую значимость приобретают исследования, направленные на разработку противовирусных препаратов пептидной природы, способных воздействовать на вирусные частицы и ранние этапы их взаимодействия с клеткой-мишенью, а также модулировать иммунопатологические процессы в дыхательных путях.

Диссертационная работа Юмашева К.В., посвящённая изучению противовирусных свойств дендримерного пептида КК-45, содержащего Ø-сайт F-белка РСВ, и его влияния на иммунопатогенез РСВ-инфекции, актуальна как с фундаментальной, так и с прикладной точек зрения.

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

Диссертационная работа Юмашева К.В. посвящена изучению противовирусной активности оригинального дендримерного пептида КК-45 и его влияния на течение РСВ-инфекции в экспериментах *in vitro* и *in vivo*.

Автором разработана модель РСВ-инфекции на мышах линии BALB/c, воспроизводящая основные проявления заболевания: воспаление дыхательных путей, инфильтрацию лёгочной ткани, гиперплазию бокаловидных клеток и бронхиальную гиперреактивность.

Установлено, что КК-45 снижает инфекционность вирусных частиц и препятствует их связыванию с нуклеолином клеток-мишеней; введение пептида инфицированным животным сопровождалось дозозависимым снижением вирусной нагрузки в дыхательных путях.

Синтезированы и сопоставлены линейный пептид КК-44 и дендримерный КК-45, содержащие последовательность Ø-сайта F-белка РСВ; дендримерная конструкция показала более высокую активность, чем КК-44 и малый дендример D-12, не содержащий Ø-сайт.

Оценка безопасности показала отсутствие признаков токсического действия при 14-дневном введении в дозах до 25 мкг и образования специфических IgG- и IgE-антител при дозах до 100 мкг.

Достоверность полученных результатов

Исследования Юмашева К.В. выполнены на сертифицированном оборудовании; полученные данные статистически обработаны с применением значимых критериев достоверности. Объем проведенных исследований соответствует критериям, предъявляемым к кандидатским диссертациям. Установлено, что результаты диссертационной работы достоверны.

Научная новизна диссертационной работы

Научная новизна работы определяется комплексным изучением дендримерного пептида КК-45, включающего Ø-сайт F-белка РСВ, в модели экспериментальной инфекции у мышей.

Показано, что пространственная организация пептида определяет его функциональные свойства: КК-45 превосходит линейный КК-44 и дендример D-12 по противовирусной активности.

Выявлено сочетание двух механизмов действия КК-45 — прямого взаимодействия с вирионами и блокирования связывания РСВ с нуклеолином; применение пептида ограничивало воспалительные изменения дыхательных путей без снижения экспрессии интерферонов I типа.

Впервые проведена комплексная оценка токсикологических, иммунологических и аллергологических свойств КК-45 при интраназальном введении.

Теоретическая значимость диссертационной работы

Теоретическая значимость исследования заключается в уточнении взаимосвязи между структурой дендримерной пептидной конструкции и характером её действия при РСВ-инфекции.

Полученные данные раскрывают роль Ø-сайта F-белка и нуклеолина в раннем взаимодействии вируса с клеткой и показывают, что воздействие

на эти мишени сопровождается не только снижением вирусной нагрузки, но и ограничением патологического воспаления.

Снижение клеточной инфильтрации, уменьшение количества макрофагов и лимфоцитов в бронхоальвеолярном лаваже и площади перибронхиальных инфильтратов при сохранении интерферонового ответа расширяет представления о возможностях избирательной иммуномодуляции при РСВ-инфекции.

Результаты служат фундаментом для продолжения работ по дендримерным пептидам, направленным на одновременное подавление вирусной активности и иммунопатологических проявлений инфекции.

Научно-практическая значимость диссертационной работы

Научно-практическая значимость диссертационной работы Юмашева К.В. определяется прежде всего экспериментальным обоснованием возможности создания на основе дендримерных пептидных конструкций средств интраназальной терапии РСВ-инфекции, сочетающих противовирусное и противовоспалительное действие. Такой подход способствует решению практической задачи здравоохранения — созданию безопасных и эффективных средств этиотропной и патогенетической терапии РСВ-инфекции, поскольку специфических противовирусных препаратов для лечения детей раннего возраста, лиц пожилого возраста и пациентов с иммунодефицитными состояниями на сегодняшний день крайне мало.

Практическую ценность имеет разработанная автором модель РСВ-инфекции на мышах линии BALB/c, воспроизводящая ключевые звенья иммунопатогенеза заболевания — воспаление дыхательных путей, инфильтрацию лёгочной ткани, гиперплазию бокаловидных клеток и бронхиальную гиперреактивность. Модель стандартизирована и воспроизводима, что позволяет использовать её не только автором, но и другими научными коллективами в качестве унифицированной

экспериментальной платформы для доклинической оценки эффективности и безопасности новых противовирусных и иммуномодулирующих соединений, снижая затраты времени и ресурсов на последующих этапах разработки лекарственных средств.

Установленное автором сочетание двух независимых механизмов противовирусного действия КК-45 — непосредственного взаимодействия с вирионами, снижающего их инфекционность, и блокирования связывания РСВ с нуклеолином клеток-мишеней — представляет собой основу для целенаправленного конструирования пептидных соединений следующего поколения. Показанное преимущество дендримерной архитектуры перед линейным аналогом КК-44 и малым дендримером D-12 позволяет сформулировать конкретные структурные требования к противовирусным пептидам, что имеет прикладное значение при оптимизации дизайна и выборе мишеней воздействия.

Дозозависимое снижение вирусной нагрузки в дыхательных путях и уменьшение выраженности воспалительных изменений при сохранении интерферонового ответа, продемонстрированные в экспериментах с КК-45, указывают на возможность достижения терапевтического эффекта без подавления естественных механизмов противовирусной защиты организма. Это обстоятельство имеет значение для дальнейшего клинического исследования препарата как средства, потенциально пригодного для применения у групп высокого риска, включая детей раннего возраста.

Существенное практическое значение имеют данные о безопасности КК-45: отсутствие признаков токсического действия при 14-дневном интраназальном введении в дозах до 25 мкг и отсутствие образования специфических IgG- и IgE-антител при дозах до 100 мкг. Эти результаты снижают риски на последующих этапах доклинической разработки и планирования расширенных токсикологических и фармакокинетических

исследований КК-45 в соответствии с требованиями, предъявляемыми к кандидатным лекарственным средствам.

Патент РФ № 2810986 С2 на пептид КК-45 обеспечивает правовую охрану полученного технического решения и создаёт условия для последующей коммерциализации результатов исследования, в том числе для привлечения партнёров к дальнейшей разработке лекарственного препарата на основе КК-45. Это согласуется с задачами обеспечения технологического суверенитета и лекарственной безопасности Российской Федерации в области разработки отечественных противовирусных средств.

Апробированный в работе подход — конструирование дендримерных пептидов на основе консервативных антигенных детерминант вирусных белков слияния — обладает признаками платформенной технологии и может быть распространён на другие вирусы семейства *Pneumoviridae* и родственные парамиксовирусы, обладающие структурно сходными белками слияния. Тем самым результаты диссертации создают методическую основу для расширения спектра разрабатываемых противовирусных пептидных конструкций за пределы РСВ-инфекции.

Внедрение разработанной методики моделирования РСВ-инфекции в лабораторную практику, а также отработанные автором протоколы синтеза, очистки и характеристики дендримерных пептидных конструкций расширяют методы, доступные для использования в других научно-исследовательских и образовательных учреждениях, ведущих работы в области экспериментальной вирусологии и иммунологии.

Результаты диссертационной работы могут быть непосредственно использованы при разработке новых противовирусных лекарственных препаратов пептидной природы, при совершенствовании экспериментальных моделей РСВ-инфекции, а также при создании и оптимизации пептидных соединений на основе консервативных участков вирусных белков. Апробация результатов в форме 9 печатных работ,

включая 6 статей в рецензируемых изданиях и патент на изобретение, подтверждает их научную обоснованность и готовность к дальнейшему практическому использованию научным сообществом.

Личный вклад

Автор принимал непосредственное участие во всех этапах исследования: в постановке цели и задач, выборе экспериментального дизайна, выполнении лабораторных и экспериментальных процедур, анализе и интерпретации данных, а также в подготовке публикаций по теме работы.

Общая характеристика диссертационной работы

Диссертационная работа Юмашева К.В. изложена на 139 страницах машинописного текста и имеет традиционную структуру: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты, обсуждение, заключение, выводы, список сокращений, список литературы и приложение; работа иллюстрирована 21 рисунком и 6 таблицами. Библиографический список включает 199 источников (14 отечественных и 185 зарубежных).

Во введении обоснована актуальность темы, определены цель и задачи исследования, сформулированы научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы. Обзор литературы содержит анализ современных представлений о строении РСВ, иммунопатогенезе инфекции, подходах к профилактике и терапии, а также о перспективах применения пептидных противовирусных молекул. Раздел «Материалы и методы» последовательно описывает использованные экспериментальные подходы. Глава «Результаты» содержит данные о синтезе пептидов, оценке их противовирусной активности, механизмах действия, моделировании РСВ-инфекции и исследовании безопасности. В разделе обсуждения автор анализирует полученные данные, сопоставляя их с современными литературными сведениями.

Выводы диссертации сформулированы чётко, обоснованы результатами исследования. Заключение подводит итоги работы и указывает перспективы дальнейших исследований.

Материалы диссертации апробированы на научных конференциях. Основные результаты опубликованы в 9 печатных работах, включая 6 статей в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК, 2 публикации в материалах конгрессов и конференций и 1 патент. Автореферат полностью отражает содержание диссертации.

Заключение

Диссертационная работа Юмашева Кирилла Валерьевича, посвящённая изучению противовирусных свойств дендримерного пептида КК-45, содержащего О-сайт F-белка РСВ, и его влияния на иммунопатогенез инфекции, представляет собой научно-квалификационное исследование, имеющее существенное значение для иммунологии и вирусологии: охарактеризована противовирусная активность КК-45, продемонстрировано его влияние на вирусную нагрузку и воспалительные изменения дыхательных путей, определены механизмы действия (связанные со взаимодействием пептида с вирусными частицами и блокированием их связывания с нуклеолином), разработана экспериментальная модель РСВ-инфекции на мышах, а также проведена оценка безопасности КК-45 при интраназальном введении с подтверждением его благоприятного профиля.

Диссертационная работа Юмашева К.В. полностью соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям (п. 9–14 «Положения о присуждении ученых степеней», утверждённого постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г. в актуальной редакции), а её автор заслуживает

присуждения искомой ученой степени кандидата биологических наук по специальности «3.2.7. Иммунология» (биологические науки).

Ведущая организация подтверждает, что Юмашев К.В. не является её сотрудником и не имеет научных работ, подготовленных на базе ведущей организации или в соавторстве с её сотрудниками.

Отзыв заслушан, обсужден и утвержден на расширенном заседании Лаборатории структуры и функций биополимеров Федерального Государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины имени академика Ю.М. Лопухина Федерального медико-биологического агентства»

Зав. Лабораторией структуры и функций
биополимеров, ФГБУ ФНКЦ ФХМ

им. Ю.М. Лопухина ФМБА России, д.х.н.  А. М. Варижук

«10» сентября 2026г.

Подпись А. М. Варижук заверяю:

Ученый секретарь ФГБУ ФНКЦ ФХМ

им. Ю.М. Лопухина ФМБА России, к.б.н.  Е. С. Кострюкова

«10» сентября 2026г.



Федеральное Государственное бюджетное учреждение «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины имени академика Ю.М. Лопухина Федерального медико-биологического агентства» (ФГБУ ФНКЦ ФХМ им. Ю.М. Лопухина ФМБА России). Адрес: 119435, г. Москва ул. Малая Пироговская дом 1а. Телефон: +7 (495) 594-4444, официальный сайт: <https://rcpcm.ru>. Email: niifhm@fmbamail.ru