

УТВЕРЖДАЮ

Директор Федерального
государственного бюджетного
учреждения «Государственный научный
центр «Институт иммунологии»
Федерального медико-биологического
агентства, д.м.н., проф., академик РАН

М.Р. Хаитов

« 14 » ноября 2026 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

**Федерального государственного бюджетного учреждения
«Государственный научный центр «Институт иммунологии»
Федерального медико-биологического агентства о диссертационной
работе Юмашева К.В.**

**«Противовирусные свойства дендримерного пептида КК-45,
несущего О-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»**

Диссертация «Противовирусные свойства дендримерного пептида КК-45, несущего О-сайт F-белка, и его влияние на иммунопатогенез респираторно-синцитиальной вирусной инфекции» по специальности «3.2.7. Иммунология» выполнена в лаборатории №75 Противовирусного иммунитета Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства (ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России).

Соискатель Юмашев Кирилл Валерьевич, 26.03.1998 года рождения, в 2022 году окончил магистратуру Федерального государственного бюджетного

образовательного учреждения высшего образования «Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии - МВА имени К.И. Скрябина» Министерства сельского хозяйства Российской Федерации, ветеринарно-биологический факультет, по специальности «06.04.01 Биология». С 2022 года обучается в очной аспирантуре по специальности «3.2.7. Иммунология» в ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России. В период подготовки диссертации работал в должности младшего научного сотрудника в лаборатории противовирусного иммунитета ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России.

Научный руководитель - доктор биологических наук Шиловский Игорь Петрович, заместитель директора по науке и инновациям ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России.

Слушали:

1. Выступление Юмашева К.В. об основных результатах диссертационной работы.

2. Выступление рецензента д.м.н. Пашенкова М.В.

3. Выступление рецензента д.б.н. Шершаковой Н.Н.

По результатам рассмотрения диссертации принято следующее

ЗАКЛЮЧЕНИЕ:

Актуальность исследования

Респираторно-синцитиальный вирус человека (РСВ) является одним из наиболее значимых патогенов, вызывающих заболевания нижних дыхательных путей, особенно у детей раннего возраста, лиц старше 65 лет и пациентов с иммунодефицитными состояниями. В отдельных сезонах РСВ обуславливает до 22% случаев тяжелых инфекций нижних дыхательных путей.

Иммунопатогенез РСВ-инфекции отличается сложной взаимосвязью защитных и патологических реакций. Вирус-специфические CD8+

Т- лимфоциты обеспечивают элиминацию вируса, однако одновременно, за счёт продукции провоспалительных цитокинов (IFN γ , TNF и прочих), они вносят вклад в воспаление респираторного тракта и повреждение лёгочной ткани. Активация вирусом Th2-иммунного ответа и продукция Th2-цитокинов (IL-4, IL-5, IL-13) способствуют развитию воспаления респираторного тракта, гиперпродукции слизи и гиперреактивности бронхов, что во многом определяет тяжесть клинических проявлений заболевания.

Разработка вакцин против РСВ, начатая в 60-х годах прошлого века, увенчалась успехом лишь в 2023–2024 годах. Средством пассивной иммунопрофилактики при инфекции РСВ служит препарат моноклональных антител – паливизумаб (направленный против белка F вируса), но его широкое применение ограничено высокой стоимостью. Для этиотропной терапии РСВ-инфекции применяется рибавирин, однако его использование сопряжено с выраженными побочными эффектами и тератогенностью, что делает его применение ограниченным. Таким образом, сохраняется потребность в разработке безопасных, доступных и эффективных терапевтических средств, что невозможно без углубленного понимания иммунопатогенеза РСВ-инфекции.

Перспективным направлением в создании противовирусных препаратов, влияющих на иммунопатогенез РСВ-инфекции, считается применение природных и синтетических пептидов. Пептиды обладают низкой токсичностью, биodeградируемостью и не вызывают развитие резистентности у вирусов. Однако выделение пептидов из природных источников обходится дорого, как и химический синтез (ввиду их значительного размера – 40-50 аминокислотных остатков). Кроме того, линейные пептиды легко разрушаются протеазами, что ограничивает их биологические эффекты.

Для преодоления описанных выше ограничений синтезируют укороченные, более дешёвые аналоги природных пептидов, либо короткие пептиды, спроектированные *de novo*. Стабильность повышают за счёт замен аминокислот, а также дендримеризации структуры; разветвлённые

(дендримерные) пептиды менее подвержены деградации благодаря неприродным ε -связям, а их разветвлённость обеспечивает мультивалентное взаимодействие с вирусными и клеточными мишенями, усиливая биологический эффект.

Однако иммунологические механизмы действия дендримерных пептидов остаются недостаточно изученными. Мало изучены особенности взаимодействия таких пептидов с рецепторами вирусных патогенов, не описано их влияние на иммунопатогенез РСВ-инфекции, а также же на врожденный и адаптивный иммунитет. Раскрытие данных механизмов имеет принципиальное значение для обоснованного дизайна эффективных иммуотропных и противовирусных препаратов и прогнозирования их безопасности и терапевтического потенциала.

Молекулярное картирование белка слияния F РСВ позволило определить его функциональные домены. К настоящему моменту в белке F вируса выявлено 7 антигенных сайтов. Особое значение придается недавно идентифицированному так называемому нулевому (Ø) антигенному сайту, который расположен в домене HR-1. Антитела, нацеленные на этот сайт, продемонстрировали высокую нейтрализующую активность в отношении вируса, даже превосходящую активность препарата паливизумаб. Антигенный сайт Ø F-белка представляет собой перспективную терапевтическую мишень для разработки новых средств пептидной природы, влияющих на иммунопатогенез РСВ-инфекции и обладающих противовирусным действием.

Диссертационная работа Юмашева Кирилла Валерьевича актуальна, поскольку посвящена изучению влияния дендримерного пептида КК-45, несущего Ø-сайт F-белка, на иммунопатогенез респираторно-синцитиальной вирусной инфекции и исследованию его противовирусных свойств.

Соответствие темы диссертации паспорту научной специальности

Тема диссертации полностью соответствует специальности «3.2.7. Иммунология» (Направления исследований: №2 - Изучение механизмов врожденного и адаптивного иммунитета в норме и при патологии; №3 -

Изучение молекулярных и клеточных основ противобактериальной, противовирусной, противоопухолевой, противогрибковой, противопаразитарной иммунной защиты; №7 - Разработка способов воздействия на иммунную систему с помощью фармакологических препаратов и методов иммунобиотерапии. Исследование эффективности и безопасности этих воздействий).

Степень разработанности темы исследования

Фундаментальный вклад в изучение иммунопатогенеза РСВ-инфекции и структурной организации его поверхностных гликопротеинов — белка прикрепления (G) и белка слияния (F) — внесли работы зарубежных исследователей, таких как B. S. Graham, J. S. McLellan, P. A. Collins, M. J. Battles. Было показано, что конформационный переход F-белка из префузионной в постфузионную форму является ключевым механизмом слияния мембран вируса и клетки, а обнаружение на префузионной форме консервативного антигенного сайта Ø открыло возможности для дизайна таргетных нейтрализующих молекул.

Изучению роли клеточных факторов и цитокинового каскада в иммунопатогенезе РСВ-инфекции, а также экспериментальному моделированию вирусных патологий и направленному проектированию противовирусных пептидов посвящены работы ведущих российских ученых, в том числе сотрудников ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России: Р.М. Хаитова, М.Р. Хаитова, И.П. Шиловского, В.В. Смирнова, С.М. Андреева, а так же коллективов из других научных центров, включая Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт гриппа имени А.А. Смородинцева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Институт экспериментальной медицины» Министерство науки и высшего образования Российской Федерации.

Однако до настоящего времени остаются нерешенными вопросы направленной фармакологической модуляции конформационных изменений F-белка с помощью синтетических пептидов. В литературных источниках отсутствуют систематические сведения о возможности применения дендримерных пептидных конструкций, имитирующих сайт Ø, для одновременного достижения прямого противовирусного и протективного иммуномодулирующего эффекта *in vivo*. Не определен их вклад в регуляцию воспаления и особенностей экспрессии генов врожденного иммунитета (интерферонов и интерлейкинов) при РСВ-инфекции, что обусловило необходимость проведения настоящего исследования.

Цель исследования

Исследовать противовирусные свойства дендримерного пептида КК-45, несущего антигенный Ø-сайт F-белка, и изучить его влияние на иммунопатогенез респираторно-синцитиальной вирусной инфекции.

Задачи исследования:

1. Сконструировать линейный пептид, содержащий антигенный сайт Ø F-белка вируса, и его дендримерный вариант с разветвлённой структурой.
2. Оценить противовирусную активность линейного и дендримерного пептидов против РСВ в экспериментах *in vitro* и определить молекулярные механизмы их действия.
3. Создать экспериментальную модель РСВ-инфекции на мышах, воспроизводящую ключевые аспекты иммунопатогенеза инфекции.
4. Исследовать влияние разработанных пептидов на иммунопатогенез РСВ-инфекции в экспериментальной модели на мышах.
5. Провести комплексную оценку токсикологической, иммунологической и аллергологической безопасности катионного дендримерного пептида, содержащего антигенный сайт Ø F-белка РСВ.

Положения, выносимые на защиту

1. Катионный дендримерный пептид КК-45, содержащий последовательность антигенного сайта Ø F-белка РСВ, демонстрирует высокую противовирусную активность в отношении респираторно-синцитиального вируса человека, обеспечивая дозозависимое снижение вирусной нагрузки в верхних и нижних дыхательных путях.
2. Пептид КК-45 влияет на иммунопатогенез РСВ-инфекции, уменьшая выраженность воспаления респираторного тракта, что характеризовалось снижением содержания общего количества клеток, макрофагов и лимфоцитов в бронхоальвеолярном лаваже, а также уменьшением количества клеток, инфильтрирующих ткань легких, и площади перибронхиальных инфильтратов; при этом пептид КК-45 не влиял на экспрессию генов интерферонов I типа, являющихся элементами врожденного иммунитета;
3. При длительном интраназальном введении пептид КК-45 характеризуется благоприятным профилем безопасности: не вызывает потери массы тела у лабораторных животных, воспалительных изменений дыхательных путей, отклонений в гематологических и биохимических показателях крови, а также не является иммуногенным и аллергенным.

Связь темы диссертации с планом научно-исследовательских работ ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России

Диссертационная работа «Противовирусные свойства дендримерного пептида КК-45, несущего Ø-сайт F-белка, и его влияние на иммунопатогенез респираторно-синцитиальной вирусной инфекции» и выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ, проводимых ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России. Диссертационная работа была проведена в рамках работы по гранту Российского научного фонда №18-74-10002.

Тема диссертации утверждена на заседании секции № 1 Ученого совета ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, протокол №1 от 15.01.2026 г.

Основные результаты диссертационной работы

В ходе диссертационной работы была создана экспериментальная модель респираторно-синцитиальной вирусной инфекции на лабораторных мышах, воспроизводящая ключевые иммунопатологические проявления патологии РСВ инфекции человека. Показано, что заражение мышей линии BALB/c очищенным и концентрированным вирусом позволяет индуцировать у животных развитие воспалительного процесса в респираторном тракте, сопровождающееся инфильтрацией лёгких лимфоцитами и макрофагами, а также гиперплазию муцин-секретирующих бокаловидных клеток, и бронхиальную гиперреактивность. Созданная модель пригодна не только для изучения механизмов патогенеза РСВ-инфекции, но и для оценки потенциальных противовоспалительных и противовирусных средств.

В рамках исследования были синтезированы линейный пептид КК-44, содержащий антигенный сайт Ø F-белка респираторно-синцитиального вируса, и дендримерный пептид КК-45, включающий антигенную последовательность Ø сайта, соединенную с разветвленным пептидными фрагментом (R₄K₂K). Сравнительный анализ показал, что дендримерная структура пептида КК-45 существенно усиливает его биологическую активность, обеспечивая более выраженный противовирусный эффект по сравнению с линейной структурой КК-44.

Установлено, что пептид КК-45 обладает более высокой противовирусной активностью как в системе *in vitro*, так и в условиях *in vivo*. Полученные результаты свидетельствуют о том, что дендримерная модификация не только сохраняет специфичность антигенного сайта Ø, но и повышает функциональную активность пептидного соединения, что делает КК-45 наиболее перспективным из исследованных соединений.

Показано, что противовирусное действие КК-45 реализуется за счёт нескольких механизмов. Пептид способен непосредственно взаимодействовать с вирионами, снижая их инфекционную активность, а также препятствует связыванию вируса с клетками-мишенями. Одним из

механизмов этого эффекта является нарушение взаимодействия вируса с клеточным рецептором нуклеолином, что указывает на подавление ранних этапов адсорбции и проникновения вируса в клетку.

В экспериментах *in vivo* установлено, что интраназальное введение КК-45 инфицированным мышам приводит не только к дозозависимому снижению вирусной нагрузки в верхних и нижних дыхательных путях, но и к снижению выраженности воспаления респираторного тракта, что выражается в уменьшении содержания провоспалительных клеток в бронхоальвеолярном лаваже, уменьшении площади перибронхиальных инфильтратов и доли муцин-продуцирующих бокаловидных клеток в респираторном эпителии. Кроме того, интраназальное введение катионного дендримерного пептида КК-45 инфицированным мышам приводило к снижению уровня экспрессии генов провоспалительных цитокинов (*Ifng*, *Tnfa*, *Il6* и др.). Эти результаты указывают на способность пептида КК-45 оказывать противовирусный эффект в отношении РСВ и влияет на иммунопатогнез инфекции через регуляцию воспаления в респираторном тракте.

В работе изучена безопасность нового пептида КК-45, в том числе его иммуногенность и аллергенность. Установлено, что длительное (14-дневное) интраназальное введение КК-45 в дозе до 25 мкг включительно не вызывает неблагоприятного влияния на массу тела животных, не индуцирует дополнительных воспалительных изменений в дыхательных путях и не сопровождается значимыми отклонениями гематологических и биохимических показателей крови. Это подтверждает отсутствие выраженной системной токсичности и свидетельствует о благоприятном профиле безопасности пептида.

Исследование иммуногенности и аллергенности КК-45, показано, что длительное интраназальное введение пептида в дозе до 100 мкг включительно не приводит к образованию пептид-специфических IgG- и IgE-антител. Таким образом, пептид КК-45 при интраназальном пути введения не иммуногенен и не аллергенен, что подтверждает его благоприятный профиль безопасности.

В целом полученные результаты свидетельствуют о том, что дендримерный пептид КК-45 представляет собой перспективное соединение для разработки на его основе препарата с противовоспалительной и противовирусной активностью в отношении респираторно-синцитиальной вирусной инфекции. Совокупность установленных эффектов обосновывает целесообразность дальнейшего доклинического изучения КК-45, как нового средства профилактики и терапии РСВ-инфекции.

Достоверность результатов диссертационной работы

Диссертационная работа К.В. Юмашева выполнена на высоком научно-методическом уровне. Цель и задачи четко сформулированы. В работе использованы современные методы исследования, выполненные на сертифицированном оборудовании, полностью соответствуют цели и поставленным задачам. Полученные данные обработаны с применением адекватных статистических методов. Установлено, что результаты диссертационной работы являются достоверными.

Научная новизна работы

Впервые проведено комплексное изучение влияния дендримерного пептида КК-45 на иммунопатогенез РСВ-инфекции на модели у мышей. А именно, доказано, что интраназальное введение пептида КК-45 обеспечивает дозозависимое снижение вирусной нагрузки в верхних и нижних дыхательных путях, а также ослабление воспаления респираторного тракта.

Впервые показано, что созданный пептид КК-45, содержащий последовательность антигенного сайта Ø демонстрирует высокую противовирусную активность в отношении РСВ, которая реализуется за счёт нескольких механизмов: прямого взаимодействия пептида с вирионами и ингибирования связывания РСВ с клетками-мишенями.

Впервые оценена токсикологическая, иммунологическая и аллергологическая безопасность дендримерного пептида КК-45 и установлен благоприятный профиль его безопасности. В частности, длительное

интраназальное введение пептида не вызывает потери массы тела у лабораторных животных, воспалительных изменений дыхательных путей, отклонений в гематологических и биохимических показателях, а также при этом пути введения пептид не иммуногенен и не аллергенен.

Теоретическая значимость 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.

Кроме того, теоретическую ценность представляет расширение представлений о молекулярных и иммунологических механизмах действия катионных дендримерных пептидов в отношении РСВ-инфекции, которые могут обладать двойным механизмом действия, оказывая влияние на как на вирионы, так и на клетки-мишени.

Полученные результаты дополняют современные представления о роли F-белка РСВ и его антигенного сайта Ø, как ключевой мишени для противовирусного воздействия и о возможности блокирования ранних этапов вирусной инфекции с помощью пептидных молекул. Работа вносит вклад в развитие представлений о взаимодействии вируса с клеточными рецепторами и о значении нуклеолина в механизмах проникновения РСВ в клетку.

Научно-практическая значимость работы

Разработана и внедрена в лабораторную практику новая экспериментальная модель РСВ-инфекции на мышах линии BALB/c с использованием высокой дозы очищенного вируса, адекватно воссоздающая ключевые патоморфологические, иммунологические и функциональные проявления патологии РСВ человека. Данная модель характеризуется воспроизводимостью таких клинически значимых признаков, как выраженная

инфильтрация ткани легких провоспалительными клетками, избыточная продукция муцина бокаловидными клетками респираторного эпителия и формирование обратимой бронхиальной гиперреактивности.

Разработан и физико-химически охарактеризован оригинальный продукт — синтетический дендримерный пептид КК-45, обладающий доказанным прямым противовирусным действием в отношении РСВ. На данную низкотоксичную пептидную конструкцию, блокирующую конформационные переходы поверхностных белков вируса, получен патент Российской Федерации [Патент №2810986 С2].

Таким образом, данное исследование вносит значительный вклад в развитие фундаментальной иммунологии и вирусологии, расширяя представления о механизмах формирования вирус-индуцированного воспаления и гиперреактивности дыхательных путей. Кроме того, оно способствует созданию новых экспериментальных моделей с высоким потенциалом практического применения.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Перспективным направлением является дальнейшее углублённое изучение иммунных механизмов действия пептида КК-45, в том числе его влияния на субпопуляционный состав клеток врождённого и адаптивного иммунитета, цитокиновый профиль, функциональную активность антиген-презентирующих клеток и соотношение протективных и воспалительных компонентов иммунного ответа при РСВ-инфекции.

Предметом дальнейших исследований является усовершенствование противовирусных свойств пептидов против инфекции РСВ путём оптимизации их структуры. В частности, перспективным направлением представляется модификация линейной С-концевой последовательности сайта Q с целью повышения аффинности связывания с гликопротеином F РСВ в префузионной конформации. Необходимо изучение расширенного спектра противовирусной активности дендримерных пептидов в отношении

клинически значимых штаммов РСВ подтипов А и В, а также их активности в отношении других представителей семейства Pneumoviridae.

Особую значимость представляет сравнительная оценка терапевтической эффективности пептида КК-45 в сопоставлении с одобренными препаратами для профилактики и терапии РСВ-инфекции — паливизумабом и нирсевимабом — в условиях моделей на животных.

Кроме того, перспективным направлением является изучение возможности получения аналогов пептида КК-45, а также разработки лекарственных форм на его основе, обеспечивающих пролонгированное высвобождение активного вещества в дыхательных путях. Исследование феномена потенциальной перекрёстной реактивности пептида в отношении сезонных коронавирусов и других респираторных вирусов также является важным направлением дальнейшей работы. Реализация указанных направлений позволит существенно продвинуться в разработке безопасных и эффективных пептидных противовирусных препаратов на основе соединений, имитирующих структурные сайты вирусных гликопротеинов слияния.

Полнота изложения материалов диссертации в опубликованных работах

По основным материалам диссертационной работы опубликовано 9 печатных работ, в том числе 6 статей в научных журналах, которые включены в перечень рецензируемых периодических научных изданий, рекомендованных для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук и доктора наук, 1 патент, 2 публикации в сборниках материалов конференций.

Список работ, опубликованных по теме диссертации:

1. Аддитивный эффект синтетических малых интерферирующих РНК в отношении респираторно-синцитиального вируса / И.П. Шиловский, Е.Д. Тимотиевич, К. В. Юмашев [и др.]. – Текст: непосредственный // Иммунология. – 2023. – Т. 44, № 4. – С. 419–428.

2. Синтетический пептид, имитирующий антигенный сайт белка F, подавляет инфекцию респираторно-синцитиального вируса в экспериментах *in vitro* / И.П. Шиловский, К.В. Кожихова, К. В. Юмашев [и др.]. – Текст: непосредственный // Иммунология. – 2023. – Т. 44, № 2. – С. 134–146.
3. Модель респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у мышей, имитирующая основные проявления патологии человека / И.П. Шиловский, Е.Д. Барвинская, А.А. Никольский [и др.]. – Текст: непосредственный // Иммунология. – 2022. – Т. 43, № 4. – С. 423–439.
4. Молекулярные и клеточные механизмы патогенеза респираторно-синцитиальной вирусной инфекции. Новые данные на экспериментальных моделях / И.П. Шиловский, К.В. Юмашев, А.А. Никольский [и др.]. – Текст: непосредственный // Биохимия. – 2021. – Т. 86, № 3. – С. 341–359.
5. Подавление репликации респираторно-синцитиального вируса *in vitro* комплексом молекул малых интерферирующих РНК и бифункционального пептида-носителя / Е.Д. Тимотиевич, И.П. Шиловский, К. В. Юмашев [и др.]. – Текст: непосредственный // Иммунология. – 2023. – Т. 44, № 5. – С. 545–556.
6. Инфекция мышей респираторно-синцитиальным вирусом, вызывающая дисфункцию дыхательных путей, связанную с воспалением в ткани легких, как модель патологии человека / И.П. Шиловский, А.А. Никольский, А.А. Никонова [и др.]. – Текст: непосредственный // Иммунология. – 2019. – Т. 40, № 5. – С. 72–83.
7. Патент №2810986 С2 Российская Федерация, МПК 51 А61К 38/10 (2006.01) А61Р 31/16 (2006.01) А61Р 11/06 (2006.01). Катионный разветвленный пептид для ингибирования респираторных вирусов: №2022111711: заявл. 28.04.022: опубл. 09.01.2024 / М.Р. Хаитов, И.П. Шиловский, В.В. Смирнов, К. В. Кожихова, С.М. Андреев, К.В. Юмашев, Л.И. Вишнякова, А.А. Шатилов, А. В. Шатилова. – Текст: непосредственный.
8. Синтетические пептиды в качестве средства для подавления респираторно-синцитиального вируса / П. А. Струева, И. П. Шиловский, К. В. Юмашев [и др.]. – Текст: непосредственный // Путь в науку: материалы XII

Научно-практической конференции с международным участием, 14 декабря 2023 г. – С. 42–44.

9. Использование синтетических пептидов для подавления инфекции респираторно-синцитиального вируса / К. В. Юмашев, И. П. Шиловский, С. М. Андреев [и др.]. – Текст: непосредственный // Сборник материалов международной научно-практической конференции молодых учёных и специалистов «Ильинские чтения». Москва, 2023. С. 98–99.

Материалы диссертационной работы были доложены и обсуждены на конгрессах и конференциях:

1. Научно-практическая конференция молодых учёных и специалистов «Ильинские чтения 2023» (15-16 марта 2023 г., Москва, Российская Федерация);
2. Международная научно-практическая конференция «Витебская весна 2025: Инновации аллергологии и иммунологии» (15-16 мая 2025 г., Витебск, Республика Беларусь);
3. Международный конгресс по молекулярной иммунологии и аллергологии IMAC-25 (5-6 декабря 2025 г., Москва, Российская Федерация);
4. Школе по аллергологии и иммунологии им. академика Р.М. Хаитова (6-7 марта 2025 г., Москва, Российская Федерация).

Ученый совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

- разработана оригинальная концепция комплексного воздействия на иммунопатогенез РСВ-инфекции при помощи дендримерного пептида КК-45; интраназальное введение пептида обеспечивает дозозависимое снижение вирусной нагрузки в верхних и нижних дыхательных путях и одновременно ослабляет воспаление респираторного тракта, снижая инфильтрацию дыхательных путей иммунными клетками, гиперсекрецию слизи и продукцию провоспалительных цитокинов;

- **предложена научная гипотеза** о том, что катионный дендримерный пептид КК-45, содержащий линейную последовательность антигенного Ø-сайта F-белка РСВ, реализует противовирусную активность за счет прямого воздействия на вирионы и связывания с рецепторами клеток;
- **доказано** отсутствие аллергенности и иммуногенности пептида КК-45 при интраназальном пути введения;
- **введен** новый способ количественной оценки уровня пептид-специфических иммуноглобулинов классов IgG и IgE в сыворотке крови лабораторных животных.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

- **доказана гипотеза** о том, что дендримеризация пептида, несущего Ø-сайт F-белка РСВ, эффективно повышает его противовоспалительную и противовирусную активность, а также обеспечивает устойчивость молекул к действию протеаз;
- **применительно к проблематике диссертации эффективно использован** комплекс существующих базовых методов исследования, в том числе полимеразная цепная реакция в реальном времени, культивирования эукариотических клеток, метод иммуноферментного анализа и работа с лабораторными животными;
- **изложены доказательства** обратимости негативных изменений респираторного тракта после длительного интраназального применения высоких доз катионного дендримерного пептида КК-45;
- **раскрыта роль** Ø-сайта F-белка РСВ, как ключевой мишени для разработки новых пептидных соединений с дендримерной структурой, обладающих противовоспалительными и противовирусными свойствами в отношении этого патогена;
- **изучена роль** дендримерного пептида КК-45 как конкурентного блокатора проникновения РСВ в клетку;

- **проведена модернизация** экспериментальных методик получения катионных дендримерных пептидов и изучения их молекулярных и иммунологических механизмов действия против РСВ-инфекции, что позволило не только повысить биологическую активность, но и увеличить выход целевого пептидного продукта за счёт сокращения числа стадий синтеза.

Значение полученных результатов для практики подтверждается тем, что:

- **разработана и внедрена новая универсальная методика** моделирования РСВ-инфекции на мышах с использованием высокоочищенного и концентрированного вируса, воспроизводящая ключевые аспекты иммунопатогенеза заболевания (гиперреактивность бронхов, структурные повреждения бронхиального эпителия и воспаление респираторного тракта), что открывает возможности для тестирования и оценки эффективности перспективных противовоспалительных и противовирусных препаратов;
- **определены** ключевые параметры безопасности пептида КК-45, который при интраназальном введении в дозах до 25 мкг не вызывает потери массы тела у лабораторных животных, воспалительных изменений дыхательных путей, отклонений в гематологических и биохимических показателях;
- **создана система практических рекомендаций** по применению катионного дендримерного пептида КК-45, характеризующегося отсутствием влияния на экспрессию генов врождённого иммунитета;
- **представлены предложения по дальнейшему совершенствованию** дизайна линейных и дендримерных пептидов с целью повышения их стабильности, а также противовирусной и иммуномодулирующей активности.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

- результаты работы получены на сертифицированном оборудовании и с использованием методов, адекватных поставленным задачам, показана воспроизводимость результатов исследования в разных условиях;
- теория основана на известных и экспериментально подтвержденных фактах, а также согласуется с современными представлениями о патогенезе РСВ-инфекции и механизмах влияния пептидных конструкций на течение инфекционного процесса;
- идея базируется на обобщении передового опыта автора и других исследователей по рассматриваемой тематике;
- использовано сравнение авторских данных и данных, полученных ранее по рассматриваемой тематике, как отечественных, так и зарубежных исследований;
- установлено качественное и количественное совпадение авторских результатов с результатами, представленными в независимых источниках по данной тематике;
- использованы современные методы сбора и обработки исходной информации, а также статистические методы исследования; объем проведенных исследований достаточен для выработки обоснованных заключений.

Личный вклад автора в получении научных результатов, изложенных в диссертации:

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии во всех этапах выполнения исследований, участии в научных экспериментах и получении исходных данных, их обработке и интерпретации, а также в подготовке публикаций по теме исследования.

**Соответствие диссертации предъявляемым требованиям и
рекомендация к защите**

Диссертация Юмашева К.В. «Влияние дендримерного пептида КК-45, несущего антигенный Ø-сайт F-белка, на иммунопатогенез респираторно-синцитиальной вирусной инфекции» на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности «3.2.7. Иммунология» охватывает основные вопросы поставленной научной задачи и соответствует критерию внутреннего единства, что поддерживается наличием соответствующего методологически обоснованного плана научного исследования, непротиворечивой методологической платформы, основной идейной линии, концептуальностью и взаимосвязанностью выводов. Диссертационная работа изложена на 139 страницах машинописного текста и имеет традиционную структуру. Список литературы включает 199 источников, в том числе 14 отечественных и 185 зарубежных. Диссертация содержит 21 рисунок и 6 таблиц.

Исходя из вышеперечисленного, постановили:

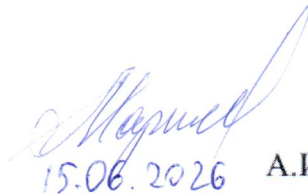
Диссертационная работа Юмашева К.В. «Влияние дендримерного пептида КК-45, несущего антигенный Ø-сайт F-белка на иммунопатогенез респираторно-синцитиальной вирусной инфекции» на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности «3.2.7. Иммунология» является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальных научных задач, имеющих значение для иммунологии: создана модель РСВ-инфекции на мышах, воссоздающая ключевые аспекты иммунопатогенеза; используя данную модель, оценено влияние разработанного дендримерного пептида КК-45, несущего Ø-сайт F-белка вируса, на иммунопатогенез РСВ-инфекции; доказано, что интраназальное введение пептида в дозах 5-25 мкг не только дозозависимо снижает вирусную нагрузку в верхних и нижних дыхательных путях, но и уменьшает выраженность воспаления респираторного тракта; доказано, что пептид КК-45 при 14-дневном интраназальном введении мышам в дозах до 25

мкг не оказывал токсического эффекта, а так же не проявлял иммуногенных и аллергизирующих свойств.

Диссертационная работа 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 года в актуальной редакции) и может быть представлена к защите в диссертационном совете.

Заключение принято на заседании секции № 1 Ученого совета ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России 20 мая 2026 года. Присутствовало на заседании 12 членов секции, в том числе 7 докторов наук и 4 кандидата наук по специальности рассматриваемой диссертации «3.2.7. Иммунология». Результаты голосования: «за» - 12 человек, «против» - человек, «воздержалось» - 0 человек, протокол № 3 от 20 мая 2026 года.

Председатель секции №1
Ученого совета
ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии»
ФМБА России, к.м.н.


15.06.2026

А.И. Мартынов

Секретарь секции №1, аспирант


15.06.2026

В.Ю. Ивасько

