ОТЗЫВ
ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА
КОСТРОВА СЕРГЕЯ ВИКТОРОВИЧА
на диссертационную работу по теме: «Изучение функциональной активности и совместного действия кателицидинов китопарнокопытных»,
представленную к защите на соискание ученой степени кандидата химических наук
по специальности 1.4.9 – биоорганическая химия

Актуальность исследования

Распространение антибиотикорезистентности является одной из наиболее острых проблем современной медицины. Данное исследование посвящено разработке новых противомикробных средств на основе антимикробных пептидов (АМП), относящихся к семейству кателицидинов, что направлено на решение указанной проблемы. Кателицидины являются одним из известных семейств антимикробных пептидов, которое объединяет в себя пептиды с общей структурой белка-предшественника. Представители данного семейства широко представлены у различных групп позвоночных животных, многие из них являются популярными объектами современных исследований.

Выбор в качестве объекта исследования кателицидинов китопарнокопытных обусловлен высоким разнообразием одновременно экспрессирующихся этими животными вариантов данных АМП. В рамках работы были исследованы индивидуальные свойства отдельных кателицидинов китопарнокопытных и получены их более эффективные и более селективные варианты, а также были изучены их синергические сочетания. Анализ природных коктейлей противомикробных соединений имеет высокую теоретическую значимость, поскольку расширяет представление о механизмах и способах борьбы с патогенными микроорганизмами, выработанных организмами в рамках эволюционной гонки. Обнаруженные в ходе работы синергические пары могут быть использованы для создания эффективных терапевтических препаратов. Таким образом, диссертационная работа Болосова И.А. отвечает актуальным задачам современной науки как с фундаментальной, так и с практической точки зрения.

Структура диссертации

Диссертационная работа Болосова И.А. изложена на 122 страницах машинописного текста, содержит 24 рисунка и 8 таблиц. Текст написан в соответствии с требованиями и содержит разделы введение, обзор литературы, материалы и методы, результаты и обсуждение, заключение, выводы и список литературы, который содержит 234 наименования.

Научная новизна и практическая значимость

Было проведено структурно-функциональное исследование ряда кателицидинов, отличающихся по строению и механизму действия. Были изучены важные с фундаментальной и практической точки зрения аспекты взаимодействия пролин-богатых пептидов с мембранными белками, используемыми для проникновения пептидов в бактериальные клетки. Изучено природное многообразие додекапептидов и впервые были

получены структуры антипараллельного додекапептида козы и его β-шпилечного аналога из кашалота. В рамках работы были впервые изучены и описаны механизмы совместного действия кателицидинов, одновременно экспрессирующихся лейкоцитами коз. Показано, что использование синергических пар данных препаратов препятствует формированию бактериальной резистентности и снижает токсические эффекты отдельных соединений. Изучение совместного действия антимикробных препаратов имеет высокую теоретическую и практическую значимость, поскольку расширяет представления о механизмах действия АМП и способствует созданию более эффективных комбинированных препаратов. Помимо этого, были получены мутантные аналоги исследуемых пролин-богатых кателицидинов, способные более эффективно проникать в бактериальные клетки, а также менее токсичные варианты протегрина. Полученные варианты могут быть рассмотрены как перспективная основа для создания противомикробных препаратов, что определяет практическую ценность данной работы.

Степень обоснованности и достоверности полученных положений и выводов

Результаты исследования, выводы и выносимые на защиту положения полностью обоснованы и подтверждаются экспериментальными данными, полно и корректно изложенными на приведенных в работе рисунках и графиках. Методы исследования выбраны целесообразно поставленным в работе задачам и включают широкий спектр современных подходов. Достоверность полученных результатов подтверждается согласованностью данных, полученных независимыми методами, а также воспроизводимостью ключевых экспериментов, публикацией результатов работы в виде 3 патентов, 7 статей в рецензируемых отечественных и зарубежных журналах и апробацией работы на международных конференциях.

Оценка содержания диссертационной работы и ее завершенности

Введение содержит обоснование актуальности темы исследования и практическую значимость работы. В этом разделе также сформулированы цель и задачи исследования и приведены выносимые на защиту положения.

Глава 1 представляет собой обзор литературы и состоит из пяти подразделов. В первых двух подразделах проводится последовательное описание антимикробных пептидов как молекулярных факторов системы врожденного иммунитета и более подробно рассмотрены свойства двух наиболее интересных групп АМП – дефенсинов и кателицидинов. Остальная часть обзора литературы посвящена подробному описанию наиболее исследованных представителей семейства кателицидинов, механизмов их действия и биологическим функциям, а также отдельное внимание уделено совместному действию АМП. Обзор в полной мере охватывает современные исследования данной области.

В **Главе 2** подробно описаны использованные в работе материалы и методы. Методический раздел содержит исчерпывающие сведения об использованных подходах, что обеспечивает возможность воспроизведения ключевых экспериментов.

Глава 3 включает в себя основную часть результатов работы и их и обсуждение. Первый раздел главы содержит обоснование выбора объектов исследования. Во втором разделе описан блок работ по изучению свойств пролин-богатых кателицидинов и их модифицированных вариантов. Третий раздел посвящен исследованию природного многообразия, структуре и функциям додекапептидов и логическим образом переходит в

раздел изучения совместного действия кателицидинов. Финальная часть главы посвящена исследованию модифицированных форм протегрина с целью получения его менее токсичных вариантов. Общее содержание главы логично скоррелировано с поставленными задачами исследования, все разделы содержат подробное описание результатов и их анализ, основанный на литературных данных.

Завершающие главы – Заключение и Выводы содержат кратко сформулированные основные результаты, полученный в рамках диссертационной работы. Сформулированные выводы соответствуют поставленным задачам, автореферат и публикации полностью отражают содержание диссертации.

Вопросы и замечания

1. Автор указывает, что в диссертационной работе, среди прочих, были поставлены следующие задачи:

- Изучить структурное и функциональное разнообразие кателицидинов китопарнокопытных.
- Исследовать природное многообразие додекапептидов китопарнокопытных.
- Исследовать природное многообразие протегринов китопарнокопытных.

Аналогично, в выводах работы указано:

- Изучено совместное действие пептидов, коэкспрессирующихся в лейкоцитах кателицидинов козы Capra hircus.
- Изучено природное многообразие протегринов китопарнокопытных.

Однако такие формулировки указывают на проведение процесса исследований, а не на получение конкретных результатов, в связи с чем они представляются недостаточно удачными.

2. В диссертации отсутствует раздел, описывающий биоинформатические подходы, примененные для идентификации антимикробных пептидов из различных источников, использованных в работе. Это не позволяет оценить, насколько исчерпывающими являются результаты проведенного автором анализа природного многообразия антимикробных пептидов китопарнокопытных, в частности, заключение о том, что протегрины встречаются исключительно среди представителей подотряда свинообразных (лат. Suina) (Вывод №5).
3. В ходе выполнения работы автором получены модифицированные формы ряда антимикробных пептидов, в том числе разнообразные варианты минибактенецина mini-ChBac7.5Nα, включая его аналоги с повышенной гидрофобностью - mini-PF, mini-PL, mini-PW mini-(PW)3. При этом не обсуждается, почему были использованы именно эти конструкции.

Высказанные замечания не снижают качества работы и не влияют на заключение. Работа выполнена на высоком уровне и представляет собой завершённое научное исследование.

Заключение

Диссертационная работа соответствует критериям (в том числе п. 9), установленным "Положением о присуждении ученых степеней" (утверждено Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 с изменениями Постановлений Правительства РФ от: 21.04.2016 г. № 335; 02.08.2016 г. № 748; от 29.05.2017 г. № 650; 20.03.2021 г. № 426; 11.09.2021 №1539), а сам диссертант несомненно заслуживает присвоения искомой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.9 – биоорганическая химия.

Официальный оппонент:

Член-корреспондент РАН, доктор химических наук, профессор кафедры биотехнологии и промышленной фармации Института тонких химических технологий имени М. В. Ломоносова Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «МИРЭА – Российский Технологический университет».

Костров Сергей Викторович

28 / октября /2026 года

Тел. 89166516355. E-mail: kostrov@img.ras.ru

Адрес: 119454 г. Москва, просп. Вернадского, д. 78.

Подпись Кострова Сергея Викторовича удостоверяю

Заместитель первого проректора ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет»

Ефимова Ю.А.

М.П.