ФЕДЕРАЛЬНОЕ
ГОСУДАРСТВЕННОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ «ФЕДЕРАЛЬНЫЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
**«ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ
ОСНОВЫ БИОТЕХНОЛОГИИ»**
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК»

119071, Москва, Ленинский пр-т, д. 33, стр. 2
Тел. +7 (495) 954-52-83, факс (495) 954-27-32
www.fbras.ru, info@fbras.ru

01 СЕН 2026 № 85-01-19/982

На № от

г “УТВЕРЖДАЮ” ¬

Директор Федерального
государственного учреждения
«Федеральный исследовательский
центр «Фундаментальные основы
биотехнологии» Российской
академии наук,
доктор биологических наук

_____ Федоров А.Н.

«___» _____ 2026 г

М.П.

ОТЗЫВ

ведущей организации на диссертацию Сафроновой Виктории Николаевны «Поиск и характеристика новых BRICHOS-ассоциированных антимикробных пептидов», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.9. Биоорганическая химия

Актуальность темы исследования

Наблюдаемый в последние десятилетия рост антибиотикорезистентности патогенных микроорганизмов стал из наиболее острых проблем современного здравоохранения. В связи с этим критически востребован научно обоснованный поиск принципиально новых антимикробных препаратов, механизм действия которых отличается от традиционных антибиотиков и позволяет преодолевать существующие механизмы устойчивости. Большой интерес в качестве таких кандидатных соединений вызывают антимикробные пептиды (АМП) – крайне разнообразный класс соединений, обнаруживаемых у широкого круга организмов и являющихся ключевыми эффекторами врожденного иммунитета. Особенности физиологии и специфические условия среды обитания морских беспозвоночных животных делают их наиболее перспективными источниками АМП с высокой биологической активностью. Так, показана эффективность АМП, выделенных из морских полихет, однако потенциал остается малоизученным. Было обнаружено, что белки-предшественники этих АМП содержат особый BRICHOS-домен, но известные BRICHOS-ассоциированные пептиды существенно различаются по структуре и функциональным характеристиками.

В сложившейся ситуации весьма актуальной представляется диссертационная работа В.Н. Сафроновой, направленная на выявление, детальное изучение и молекулярный дизайн BRICHOS-ассоциированных антимикробных пептидов, представленных у морских полихет.

Подготовленная В.Н. Сафроновой диссертация и ее публикации убедительно свидетельствуют об успешном достижении поставленной цели.

Структура и содержание работы.

Диссертационная работа изложена на 163 страницах, содержит 54 рисунка, 11 таблиц и состоит из разделов: «Введение», «Обзор литературы», «Материалы и методы», «Результаты и обсуждение», «Заключение», «Выводы» и «Список литературы» (353 источника).

Во введении рассматривается практика медицинского применения антибиотиков и современное состояние проблемы антибиотикорезистентности. Дается оценка антимикробных пептидов как эффективного терапевтического средства для решения современных задач клинической практики, обосновывается необходимость поиска новых пептидных препаратов с антибактериальной активностью. С учетом проведенного анализа формулируются цель и задачи диссертационного исследования. Во введении также представлены оценка научной новизны, теоретической и практической значимости работы, сформулированы положения, выносимые на защиту, приведен перечень публикаций диссертанта и сведения об апробации положений работы на российских и международных научных конференциях.

В литературном обзоре представлены история открытия антимикробных пептидов, современные представления об их разнообразии и эволюционных взаимосвязях, классификация, механизмы действия различных групп АМП, особенности семейства BRICHOS-ассоциированных пептидов. Дается оценка современной практики применения АМП в медицине и ограничений существующих препаратов. Обзор информативен, адекватно отражает уровень современных исследований, приоритетные направления работ по изучению и характеристике АМП. Представленный в данной главе материал позволяет содержательно анализировать собственные результаты диссертанта, их новизну и значимость.

В главе «Материалы и методы» даны перечни использованного оборудования, реактивов и расходных материалов. Представлены методики, использованные диссертантом на всех этапах работы – от анализа транскриптомов до in vivo оценки действия сконструированных оригинальных препаратов. Разнообразие использованных методик свидетельствует о высокой квалификации В.Н.

Сафроновой в области биоорганической химии, приобретенной за время выполнения ею диссертационной работы.

В третьей главе представлены и обсуждены полученные экспериментальные результаты. На основании анализа транскриптомов морских полихет показано, что BRICHOS-домен является универсальным фрагментом белков-предшественников защитных пептидов. Разработан способ получения рекомбинантных аналогов обнаруженных АМП в бактериальных системах экспрессии. Установлено, что β-шпилечные АМП капителлацин и HfBRI-25 обладают селективным мембранотропным антибактериальным действием. Показано, что все исследованные α-спиральные АМП демонстрируют высокую активность в отношении грамположительных бактерий, однако характеризуются выраженными нежелательными побочными эффектами. Для дефенсин-подобного АМП AmBRI-44a получены свидетельства ингибирования им биосинтеза бактериальной клеточной стенки. Обнаружено, что биологическое действие пептида Ap9 связано с высокой аффинностью к липополисахариду и способностью к образованию селективных трансмембранных пор. Эффективность антимикробного действия природных β-шпилечных АМП подтверждена на экспериментальной летальной модели мышей с использованием пептида HfBRI-25.

Обоснованность и достоверность выводов.

Представленные в диссертации эксперименты корректно спланированы и реализованы. Интерпретация полученных результатов базируется на всестороннем анализе данных, выполненном с применением современных методических подходов и учитывающем результаты предшествующих исследований и существующих концепций действия АМП. Данная ситуация позволяет однозначно констатировать достоверность и обоснованность положений, выводов и рекомендаций диссертационной работы.

Научная новизна работы

Показано, что полихеты синтезируют широкий ряд антимикробных пептидов, образующихся из белков-предшественников, содержащих BRICHOS-домен. С использованием анализа транскриптомов выявлены 84 нуклеотидные последовательности, кодирующие пептиды с потенциальными антимикробными свойствами. Установлено, что данные BRICHOS-ассоциированные пептиды проявляют активность в отношении широкого спектра патогенных микроорганизмов, реализуя принципиально различные механизмы антимикробного действия, что открывает новые возможности для разработки терапевтических препаратов.

Практическая значимость полученных результатов.

Разработаны два оригинальных пептидных препарата с высокой активностью в отношении наиболее опасных грамотрицательных бактерий, что особенно востребовано для лечения внутрибольничных бактериальных инфекций с множественной лекарственной устойчивостью. Для АМП Ар9 детально изучен механизм антибактериального действия, а также проведен анализ вероятности возникновения бактериальной резистентности и выявлены потенциальные пути защиты клетки-мишени. Показаны возможности Ар9 качестве альтернативы полимиксинам, используемым сегодня как антибиотики резервного ряда для лечения осложненных бактериальных инфекций.

Замечания.

При ознакомлении с диссертацией возникли некоторые вопросы и замечания.

1. В литературном обзоре в качестве характеристики ареницинов приводится терапевтический индекс, рассчитанный как отношение МИК, вызывающей 20% лизис эритроцитов, к МИК в отношении E. coli. При описании собственных результатов автор отмечает широкое терапевтическое окно новых АМП, подкрепляя это данными о гемолитической активности. Сопоставление АМП на основании терапевтического индекса сделало бы комментарии о потенциале новых препаратов более информативными.
2. Какие критерии определяли формирование панели бактерий, использовавшихся для тестирования биологической активности новых АМП?
3. Диссертант отмечает наличие данных о воздействии АМП на внутриклеточные мишени после проникновения в бактерии. Однако в какой степени такие процессы возможны для изучаемого семейства BRICHOS-ассоциированных пептидов, не комментируется. Такая информация была бы полезна для интерпретации полученных диссертантом результатов.
4. Для оценки влияния АМП на жизнедеятельность биопленочных бактериальных сообществ был выбран штамм E. coli K12 SBS 1936 (стр. 83), что оставляет открытым вопрос об универсальности установленных закономерностей. Какой ряд культур представляется достаточным для характеристики антибиопленочного действия новых препаратов?
5. Рис. 20 демонстрирует значительные отличия в динамике мембранолитического действия различных АМП – от минут до часов. С какими структурными особенностями АМП может коррелировать скорость лизиса бактериальных клеток?

Высказанные замечания не умаляют научной ценности диссертационного исследования. Они имеют частный и дискуссионный характер, не затрагивают

обоснованность положений, выносимых на защиту, и не снижают общую положительную оценку работы.

Заключение.

Результаты диссертационного исследования опубликованы в семи статьях в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК, а также представлены на шести профильных научных мероприятиях. Публикации и автореферат в полной мере отражают содержание выполненной работы, ее результаты и выводы. Тематика исследования полностью соответствует паспорту научной специальности 1.4.9. Биоорганическая химия (направление 5 «Низкомолекулярные биорегуляторы»).

Результаты и выводы диссертации обладают высокой практической значимостью и могут быть рекомендованы к использованию в ведущих научных и образовательных организациях, в том числе в Московском государственном университете имени М.В. Ломоносова, Научно-исследовательском институте биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича, Федеральном научно-клиническом центре физико-химической медицины имени Ю.М. Лопухина ФМБА России, Центральном научно-исследовательском институте эпидемиологии Роспотребнадзора, Первом Московском государственном медицинском университете имени И.М. Сеченова, Российском национальном исследовательском медицинском университете имени Н.И. Пирогова, Государственном научном центре прикладной микробиологии и биотехнологии (Оболенск), Санкт-Петербургском государственном медицинском университете имени академика И.П. Павлова, Институте экспериментальной медицины (Санкт-Петербург), Федеральном исследовательском центре фундаментальной и трансляционной медицины (Новосибирск).

Анализ диссертации, автореферата и опубликованных работ позволяет заключить, что В.Н. Сафроновой выполнена завершенная научно-квалификационная работа высокого теоретического и экспериментального уровня, характеризующаяся актуальностью поставленных задач, научной новизной и практической значимостью полученных результатов. В диссертации В.Н. Сафроновой содержится решение научной задачи, имеющей существенное значение для развития биоорганической химии: обнаружены и детально охарактеризованы новые BRICHOS-ассоциированные пептиды полихет, показана их высокая эффективность в качестве антимикробных препаратов.

Диссертационная работа «Поиск и характеристика новых BRICHOS-ассоциированных антимикробных пептидов» в полной мере соответствует всем требованиям «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842 (в

действующей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Виктория Николаевна Сафронова, заслуживает присуждения степени кандидата химических наук по специальности 1.4.9. Биоорганическая химия.

Отзыв обсужден и одобрен на совместном научном семинаре лабораторий иммунобиохимии, биомедицинской химии и молекулярных основ биотрансформаций Федерального исследовательского центра «Фундаментальные основы биотехнологии» Российской академии наук (протокол № 8 от 27 августа 2026 г.), основное направление научно-исследовательской деятельности которых соответствует тематике данной диссертационной работы.

ОТЗЫВ СОСТАВИЛ:
Доктор химических наук,
ведущий научный сотрудник лаборатории иммунобиохимии
Федерального государственного учреждения «Федеральный исследовательский центр «Фундаментальные основы биотехнологии» Российской академии наук»

Анатолий Виталиевич Жердев

«31» августа 2026 г.

119071, Москва, Россия, Ленинский проспект, д. 33, стр. 2.
Телефон: (495)954-28-04. Адрес электронной почты: zherdev@inbi.ras.ru

Подпись А.В. Жердева удостоверяю

Ученый секретарь ФИЦ Биотехнологии РАН,
кандидат биологических наук

А.Ф. Орловский

«31» августа 2026 г.

М.П.

Данные об организации:
Федеральное государственное учреждение «Федеральный исследовательский центр «Фундаментальные основы биотехнологии» Российской академии наук»
119071, Москва, Россия, Ленинский проспект, д. 33, стр. 2.
Телефон: (495)954-52-83, факс (495)954-27-32.
Адрес электронной почты: info@fbras.ru