ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Солодкова Павла Павловича «Однодоменные антитела ламы для терапии и профилактики коронавирусной инфекции», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.3. Молекулярная биология

Актуальность темы диссертационного исследования не вызывает сомнений. Несмотря на завершение пандемии COVID-19, вирус SARS-CoV-2 продолжает циркулировать в популяции и представлять существенную угрозу прежде всего для иммунокомпрометированных лиц. Высокая генетическая изменчивость вируса, приводит к появлению новых вариантов, устойчивых к уже одобренным для применения, терапевтическим моноклональным антителам. Таким образом, поиск широко нейтрализующих антител, устойчивых к мутационным изменениям RBD S-белка вируса SARS-CoV-2, является важной фундаментальной и прикладной задачей. Однодоменные антитела или VHH, получаемые при помощи иммунизации представителей семейства верблюдовых, имеют отдельную перспективу, так как, как правило имеют длинные петли CDR3 и имеют возможность связываться с трудно доступными эпитопами вирусных антигенов, которые чаще всего наиболее консервативны. Потенциально, однодоменные антитела могут иметь преимущества перед каноническими антителами, что делает разработку препаратов терапии вирусных инфекций, на их основе, особенно перспективным.

Научная новизна работы определяется несколькими ключевыми результатами. Автором реализована стратегия последовательной иммунизации ламы различными вариантами RBD вируса SARS-CoV-2, а также RBD родственного вируса SARS-CoV, что позволило обогатить репертуар VHH клонотипами, специфичными к консервативным эпитопам. С использованием двух фаговых библиотек и дифференциального скрининга выявлены нейтрализующие VHH, распознающие четыре независимые области RBD. Особенно важно получение широко нейтрализующих VHH 9A7, 9A58 и 9D60, направленных на консервативные эпитопы классов 4 и 5 и сохраняющих активность в отношении широкого спектра вариантов SARS-CoV-2, включая поздние линии, а также вирусу SARS-CoV. Показано, что модификация VHH Fc-фрагментом IgG1 человека существенно повышает нейтрализующую активность, а по функциональным свойствам in vitro и протективной активности in vivo такие конструкции сопоставимы с человеческими моноклональными антителами. Полученные данные расширяют представления о формировании гуморального иммунного ответа широкого спектра при длительной антигенной стимуляции и роли соматического гипермутагенеза.

Практическая значимость работы заключается в получении панели VHH, обладающих широким спектром нейтрализующей активности в отношении вируса SARS-CoV-2, а также в подходе к их селекции и отбору. Полученные VHH и их модификации, могут стать основой для разработки терапевтических и профилактических препаратов нового поколения против SARS-CoV-2, а предложенная стратегия селекции и отбора, может быть применена для получения VHH широкого спектра действия против других высоко изменчивых вирусов. Значимость результатов подтверждается тремя статьями в рецензируемых журналах, индексируемых в Web of Science и Scopus, пятью тезисами и тремя патентами РФ.

Структура и содержание автореферата соответствуют поставленной цели и задачам. Работа включает обзор литературы, материалы и методы, результаты, обсуждение и выводы. Использованные в работе методы находятся на высоком уровне: технология фагового дисплея, BLI, FACS, хроматографическая очистка, получение псевдотипированных лентивирусов, работа с нативным вирусом SARS-CoV-2 и

Сканировано с CamScanner

эксперименты на сирийских хомячках. Выводы логично вытекают из полученных результатов и согласуются с положениями, выносимыми на защиту.

Критических замечаний к автореферату нет. К незначительным недостаткам можно отнести достаточно краткое описание материалов и методов, в частности отсутствие информации о методе получения VHH-Fc, а также информации о штамме вируса SARS-CoV-2, который был использован в экспериментах *in vivo* на сирийских хомячках. Однако, указанные замечания ни коим образом, не снижают общую ценность представленного исследования.

Таким образом, диссертационное исследование «Однодоменные антитела ламы для терапии и профилактики коронавирусной инфекции» соответствует требованиям «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. №842 (в действующей редакции от 11 сентября 2021 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Солодков Павел Павлович, присуждения степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.3. – молекулярная биология.

Есмагамбетов Ильяс Булатович

06.11.2026 г.

Кандидат биологических наук,
14.03.09 – Клиническая иммунология, аллергология
03.01.06 – Биотехнология (в том числе бионанотехнологии)

Заведующий лабораторией стромальной регуляции иммунитета,

в.н.с ФГБУ НИЦ ЭМ им. Гамалеи Минздрава России

Адрес: 123098, Москва, ул. Гамалеи 18

Телефон: 89264714015

E-mail: iesmagambetov@yandex.ru

Подпись заверяю.

Ученый секретарь

Согласен на включение в аттестационное дело и дальнейшую обработку моих персональных данных, необходимых для процедуры защиты диссертации Солодкова Павла Павловича, исходя из нормативных документов Правительства, Минобрнауки и ВАК, в том числе на размещение их в сети Интернет на сайте ИМКБ СО РАН, на сайте ВАК, в единой информационной системе.

(Есмагамбетов И.Б.)

Сканировано с CamScanner