

УТВЕРЖДАЮ

Исполняющий обязанности директора
ФГУП «Гос.НИИ ОЧБ» ФМБА России,
академик РАН



М.В. Дубина

« 08 » сентября 2022 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного унитарного предприятия «Государственный научно-исследовательский институт особо чистых биопрепаратов»
Федерального медико-биологического агентства
(ФГУП «Гос.НИИ ОЧБ» ФМБА России)

Диссертация «Экспериментальное исследование рекомбинантного антитела, блокирующего активацию комплемента, при травматическом повреждении головного мозга» выполнена на базе Федерального государственного унитарного предприятия «Государственный научно-исследовательский институт особо чистых биопрепаратов» Федерального медико-биологического агентства.

Некрасова Ксения Александровна, 1985 года рождения, образование высшее, окончила Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования Московскую медицинскую академию имени И.М. Сеченова Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию в 2007 году, диплом (№ ВСА 0559021) по специальности «фармация».

В 2007 году Некрасова К.А. была принята на должность научного сотрудника отдела организации научно-исследовательских работ ФГУП «Гос.НИИ ОЧБ» ФМБА России, в 2010 году переведена на должность заместителя начальника отдела, а в 2020 году возглавила отдел организации НИР института.

Вх. № 22
« 28 » сентября 2022 г.
ФГБУ НКЦТ им. С.Н. Голикова ФМБА России
Диссертационный совет

Справка о сдаче кандидатских экзаменов № 001/11/22 выдана 26 января 2022 года ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России.

Тема диссертации и научный руководитель – Ищенко Александр Митрофанович, кандидат биологических наук, научный советник ФГУП «Гос.НИИ ОЧБ» ФМБА России (до 2021 года - начальник лаборатории биохимии белка) - утверждены на заседании Бюро НТС ФГУП «Гос.НИИ ОЧБ» ФМБА России (протокол № 7-17 от 20 октября 2017 года).

По итогам обсуждения принято следующее **заключение**:

Диссертационная работа Некрасовой Ксении Александровны посвящена экспериментальному исследованию рекомбинантного гуманизированного антитела hC34 к неопредетерминанте C3 компонента комплемента человека, в частности изучению его механизма действия, специфической фармакологической активности при травматическом повреждении головного мозга и безопасности. Цель и задачи исследования актуальны для современной биотехнологии и медицины, поскольку цереброваскулярные заболевания, в том числе последствия черепно-мозговых травм, составляют значительную долю смертей, связанных с нарушением мозгового кровообращения.

Личное участие автора в получении результатов, изложенных в диссертации

Личный вклад соискателя состоял в непосредственном участии на всех этапах проведения научной работы, включая получение исходных данных, обработку и интерпретацию полученных данных, подготовку публикаций по результатам выполненной работы. Соискатель являлся исполнителем научно-исследовательской работы «Доклинические исследования лекарственного средства на основе рекомбинантного гуманизированного антитела к C3 компоненту комплемента человека для лечения травматического повреждения головного мозга» по Государственному контракту № 14.N08.11.0121 от 30 сентября 2016 г. Доля личного участия соискателя при проведении экспериментов *in vitro*, планировании исследований, получении и обработке исходных данных по всем разделам диссертации составила не менее 90 %, при интерпретации результатов и подготовке публикаций – 95 %.

Новизна и практическая значимость результатов проведенных исследований

В ходе выполнения диссертационной работы впервые изучен механизм действия инновационного рекомбинантного гуманизированного антитела hC34 к неопредетерминанте C3 компонента комплемента человека,

разработанного в ФГУП «Гос.НИИ ОЧБ» ФМБА России. В экспериментах *in vitro* в гемолитическом тесте показано, что антитело не блокирует классический путь активации комплемента, но блокирует альтернативный путь активации в молярном недостатке по отношению к общему количеству С3 в пробах плазмы крови. Методом плазмонного резонанса установлено, что участок связывания с антителом hC34 локализован на формах С3i, С3b и С3c.

Впервые показано, что аналог рекомбинантного гуманизованного антитела hC34 – моноклональное антитело 3A8, специфичное С3 компоненту комплемента крысы – обладает фармакологической активностью в модели закрытой черепно-мозговой травмы (ЗЧМТ), выражающейся в четкой тенденции к сохранению памятного следа у животных, перенесших травму, в тесте оценки сохранности условного рефлекса пассивного избегания, в снижении выраженности картины ЗЧМТ и достоверном и дозозависимом снижении процента погибших нейронов в гипоталамусе.

В результате изучения острой и хронической токсичности, а также аллергенности и иммунотоксичности лекарственной формы рекомбинантного гуманизованного антитела hC34 показано, что лекарственная форма при внутривенном введении в дозах, в сотни раз превосходящих терапевтическую дозу для человека, не оказывает токсического действия на лабораторных животных и не обладает аллергизирующими и иммунотоксическими свойствами. Созданный лекарственный препарат, по данным проведенных исследований, относится к III классу малоопасных лекарственных препаратов, что позволяет рекомендовать его в качестве основы для разработки средств лечения травмы головного мозга и профилактики осложнений, ассоциированных с избыточной активацией системы комплемента.

Степень достоверности результатов проведенных исследований

Работа Некрасовой К.А. выполнена на высоком методическом уровне. Набор использованных методов исследования, в том числе методов статистической обработки данных, соответствует современному методическому уровню экспериментальных и лабораторных исследований.

Экспериментальные исследования проводились на основании требований Директивы 2010/63/EU Европейского Парламента и Совета Европейского союза от 22 сентября 2010 г. по охране животных, используемых в научных целях, и Приказа Минздрава России от 1 апреля 2016 г. № 199н «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики».

Выводы работы подтверждены анализом больших объемов полученных экспериментальных данных, грамотным использованием методов их статистической обработки и подробным обсуждением результатов в докладах, представленных на различных научных конференциях.

Ценность научной работы и соответствие научной специальности

Полученные результаты проведенного экспериментального исследования рекомбинантного гуманизованного антитела к неопредетерминанте С3 компонента комплемента человека при травматическом повреждении головного мозга позволяют рекомендовать его для проведения дальнейших исследований с целью подтверждения специфической фармакологической активности на релевантном виде животных (приматы) и последующих клинических испытаний.

Диссертационное исследование Некрасовой К.А. полностью соответствует формуле специальности «3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология» (биологические науки). В частности, работа соответствует следующим областям исследования паспорта специальности:

1. Поиск новых биологически активных фармакологических веществ среди природных и впервые синтезированных соединений, продуктов биотехнологии, генной инженерии и других современных технологий на экспериментальных моделях патологических состояний.

3. Исследование механизмов действия фармакологических веществ в экспериментах на животных, на изолированных органах и тканях, а также на культурах клеток.

5. Экспериментальное (доклиническое) изучение безопасности фармакологических веществ – токсикологические исследования, включающие изучение токсичности потенциальных лекарственных препаратов и их готовых лекарственных форм в условиях острых и хронических экспериментов на животных, а также оценку возможных специфических видов токсичности и проявление нежелательных побочных эффектов (мутагенность, эмбриотоксичность, тератогенность, влияние на репродуктивную функцию, аллергизирующее действие, иммунотоксичность и канцерогенность).

Полнота изложения материалов диссертации в опубликованных работах

Результаты исследования прошли необходимое рецензирование и апробацию. Основные результаты диссертационной работы были представлены на Международном форуме «Биотехнология: состояние и перспективы развития» (23-25 мая 2018 г., Москва), IV научно-практической школе-конференции «Аллергология и клиническая иммунология»

(30 сентября - 05 октября 2018, г., Сочи), Международном объединенном иммунологическом форуме - 2019 (24-29 июня 2019 г., Новосибирск), Международном конгрессе «Биотехнология: состояние и перспективы развития» (26-29 октября 2021 г., Москва).

По материалам диссертации опубликованы 4 печатных работы, из них 2 в журналах, рекомендованных ВАК РФ.

Статьи в научных журналах:

1. Некрасова К.А., Ищенко А.М., Трофимов А.В. Ингибирование функции анафилатоксинов комплемента при патологии центральной нервной системы // Медицинский академический журнал. 2021; 21(2): 37–52. DOI: <https://doi.org/10.17816/MAJ71315> (журнал рекомендован ВАК РФ).

2. Некрасова К.А., Трофимов А.В., Жахов А.В., Родин С.В., Горбунов Н.П., Петров А.В., Пигарева Н.В., Александров Г.В., Захаров М.С., Кирьянова А.С., Хуттунен О.Э., Бендт И.В., Крылова А.Э., Ищенко А.М. Доклинические исследования специфических видов токсичности кандидатного лекарственного средства на основе рекомбинантного гуманизированного антитела к неопредетерминанте С3 компонента комплемента человека для лечения травматических повреждений головного мозга // Биомедицина. 2021; 17(4): 68–80. DOI: <https://doi.org/10.33647/2074-5982-17-4-68-80> (журнал рекомендован ВАК РФ).

Тезисы международных конференций:

1. Некрасова К.А., Трофимов А.В., Жахов А.В., Родин С.В., Горбунов Н.П., Петров А.В., Пигарева Н.В., Александров Г.В., Захаров М.С., Кирьянова А.С., Хуттунен О.Э., Бендт И.В., Крылова А.Э., Ищенко А.М. Доклинические исследования острой и хронической токсичности кандидатного лекарственного средства на основе рекомбинантного гуманизированного антитела к неопредетерминанте С3 компонента комплемента человека для лечения травматических повреждений головного мозга // Биотехнология: состояние и перспективы развития : Материалы международного конгресса, Москва, 26–29 октября 2021 года. – 2021. – С.48-49. DOI: [10.37747/2312-640X-2021-19-48-49](https://doi.org/10.37747/2312-640X-2021-19-48-49).

Решение:

Диссертационная работа Некрасовой Ксении Александровны «Экспериментальное исследование рекомбинантного антитела, блокирующего активацию комплемента, при травматическом повреждении головного мозга» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности «3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология» (биологические науки).

Заключение принято на заседании Научно-технического совета
Федерального государственного унитарного предприятия «Государственный
научно-исследовательский институт особо чистых биопрепаратов»
Федерального медико-биологического агентства. Присутствовало на
заседании 12 человек. Результаты голосования: «за» - 12 чел., «против» -
0 чел., «воздержались» - 0 чел., протокол № 1-22 от 08 февраля 2022 г.

Заместитель председателя
Научно-технического совета
ФГУП «Гос.НИИ ОЧБ» ФМБА России,
заместитель директора по научной работе,
кандидат физико-математических наук

А.А.Богданов

Зорисса
подтверждение

Г.В. ГАЗУКИНА