

## УТВЕРЖДАЮ

Первый проректор -  
проректор по научной работе  
ФГАОУ ВО «Российский  
университет дружбы народов»  
д.м.н., профессор,  
член-корреспондент РАН

А.А. Костин



*набор* 2022 г.

## ОТЗЫВ

ведущей организации о научно-практической значимости диссертационной работы Некрасовой Ксении Александровны на тему «Экспериментальное исследование рекомбинантного антитела, блокирующего активацию комплемента, при травматическом повреждении головного мозга», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

### Актуальность диссертационной работы

Цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ), в том числе инсульт, черепно-мозговые травмы (ЧМТ), вызванные ими последствия, являются важной социально-экономической проблемой здравоохранения, что обусловлено их высокой долей в структуре заболеваемости и смертности населения, значительными показателями временных трудовых потерь и первичной инвалидности. Несмотря на то, что медицинские достижения, в том числе в догоспитальной и интенсивной терапии, в значительной степени способствовали снижению смертности от инсульта и ЧМТ,

1

Вх. № 45  
«18» *набор* 2022 г.  
ФГБУ НКЦТ им. С.Н. Голикова ФМБА России  
Диссертационный совет



цереброваскулярные заболевания по-прежнему являются ведущей причиной инвалидности в развитом мире. Таким образом, цель и задачи экспериментального исследования, направленного на обоснование нового подхода к лечению травматического повреждения головного мозга с помощью рекомбинантного антитела, блокирующего активацию комплемента, актуальны для современной биотехнологии и медицины и имеют важнейшее медико-социальное значение.

В настоящее время среди различных подходов к лечению острых ишемических и травматических повреждений головного мозга достаточно обоснованной является стратегия блокирования системы комплемента, активация которой в центральной нервной системе сопровождается повреждением собственных клеток и тканей мозга. Блокирование активации системы комплемента показало свою эффективность при лечении не только комплемент-зависимых заболеваний, но и ряда других патологических состояний (аутоиммунные заболевания, сепсис, полиорганная недостаточность). Многие стратегии ингибирования комплемента были испытаны на моделях ишемического инсульта и ЧМТ у животных с многообещающими результатами, что подтверждает интерес научного сообщества к данной проблеме и необходимость дальнейшего изучения эффективности и безопасности подобных подходов на соответствующих моделях.

### **Научная новизна исследования**

Автором диссертационного исследования впервые изучен механизм действия инновационного рекомбинантного гуманизированного антитела hC34 к неадетерминанте C3 компонента комплемента человека: показано, что антитело не блокирует классический путь активации комплемента, но



блокирует альтернативный путь активации в молярном недостатке по отношению к общему количеству C3 в пробах плазмы крови; установлено, что участок связывания с антителом hC34 расположен на формах C3i, C3b и C3c. На модели закрытой черепно-мозговой травмы (ЗЧМТ) у крыс с использованием аналога рекомбинантного гуманизированного антитела hC34 – моноклонального антитела 3A8 к C3 компоненту комплемента крысы – выявлена его нейропротекторная активность, обеспечивающая сохранение памятного следа у животных, перенесших ЗЧМТ, снижение выраженности картины ЗЧМТ и дозозависимое снижение процента погибших нейронов в гипоталамусе. Полученные результаты являются показателем того, что блокирование комплемента на уровне C3 компонента оказывает положительное влияние на улучшение функционального состояния животных и снижение показателей воспаления в головном мозге при ЧМТ.

### **Значимость результатов для науки и практики**

Автором диссертационного исследования обоснован новый подход к лечению травматического повреждения головного мозга с помощью рекомбинантного гуманизированного антитела hC34 к неопредетерминанте C3 компонента комплемента человека. На основе результатов оценки ингибирования антителом hC34 продукции анафилатоксинов C3a и C5a *in vitro* разработан метод контроля качества специфической активности фармацевтической субстанции и лекарственной формы рекомбинантного гуманизированного антитела hC34, который вошел в проект нормативной документации на препарат. В результате проведенных исследований диссертантом показано, что лекарственная форма рекомбинантного гуманизированного антитела hC34 относится к III классу малоопасных лекарственных препаратов и может быть рекомендована для проведения дальнейших доклинических и последующих клинических испытаний с целью разработки нового средства лечения травмы головного мозга и профилактики



осложнений, ассоциированных с избыточной активацией системы комплемента.

### Структура и содержание работы

Диссертация изложена на 168 страницах и состоит из введения, трех глав, включающих обзор научной литературы, материалы и методы, результаты исследований, заключения, выводов, списка сокращений и условных обозначений и списка литературы. Диссертация содержит 18 рисунков и 27 таблиц, список литературы состоит из 217 источников.

Во введении обоснована актуальность темы диссертационного исследования, определены цель и задачи работы. В соответствии с требованиями ГОСТ Р 7.0.11-2011 сформулированы научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, методология и методы исследования, положения, выносимые на защиту, а также представлена информация о степени достоверности и апробации результатов, публикациях, личном вкладе автора, структуре и объеме диссертационной работы.

Первая глава диссертации посвящена обзору научной литературы по проблеме ингибирования функции анафилатоксинов комплемента при патологиях центральной нервной системы. Автор рассмотрел механизмы активации комплемента и опосредованной комплементом патологии центральной нервной системы, представил клинические данные, подтверждающие роль системы комплемента в патогенезе инсульта и вторичных повреждений после черепно-мозговой травмы. Также диссертантом описаны представленные в литературе результаты исследований специфической активности ингибиторов функции анафилатоксинов комплемента *in vivo* и приведен краткий обзор ингибиторов комплемента, находящихся в настоящее время в клинической разработке и



потенциально эффективных при лечении патологий центральной нервной системы.

В главе, посвященной материалам и методам исследований, представлены использованные в диссертационной работе методики изучения механизма действия *in vitro* (изучения действия антитела hC34 на активацию классического и альтернативного пути комплемента в гемолитическом тесте, изучения ингибирования продукции C3a и C5a методом иммуноферментного анализа, идентификации участка связывания с антителом hC34 на молекуле C3 методом поверхностного плазмонного резонанса), специфической фармакологической активности на модели закрытой черепно-мозговой травмы у крыс, а также методики изучения фармакокинетики, острой и хронической токсичности, аллергенности и иммунотоксичности рекомбинантного гуманизированного антитела hC34. Набор использованных методов исследования, в том числе методов статистической обработки данных, соответствует современному методическому уровню экспериментальных и лабораторных исследований.

В главе с результатами собственных исследований автор представил экспериментальное обоснование подхода к лечению травматического повреждения головного мозга, основанного на блокировании активации комплемента с помощью рекомбинантного гуманизированного антитела hC34 к неопредетерминанте C3 компонента комплемента человека. Экспериментальное обоснование включает в себя результаты изучения механизма действия рекомбинантного гуманизированного антитела hC34 *in vitro*, результаты исследования специфической фармакологической активности антитела hC34 на примере его аналога, а также результаты изучения фармакокинетики и безопасности лекарственной формы антитела. В заключении проведен анализ результатов собственных исследований с учетом литературных данных, представленных в обзоре научной литературы,



и обозначены перспективы дальнейшей разработки темы в части исследования специфической фармакологической активности рекомбинантного гуманизированного антитела hC34 к неопредетерминанте C3 компонента комплемента человека на модели ишемического инсульта.

Автореферат диссертации Некрасовой К.А. на тему «Экспериментальное исследование рекомбинантного антитела, блокирующего активацию комплемента, при травматическом повреждении головного мозга» по содержанию соответствует диссертационной работе, а по оформлению - требованиям ГОСТ Р 7.0.11-2011.

### **Соответствие паспорту научной специальности**

Диссертационное исследование полностью соответствует паспорту научной специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (биологические науки), в частности, следующим направлениям исследований паспорта специальности: п. 1. Выявление патогенетически обоснованных фармакологических мишеней; п. 5. Исследование механизмов действия фармакологических веществ в экспериментах на животных, на изолированных органах и тканях, а также на культурах клеток; п. 6. Изучение фармакодинамики, фармакокинетики и метаболизма лекарственных средств; п. 7. Экспериментальное (доклиническое) изучение безопасности лекарственных средств.

### **Замечания и вопросы по диссертационной работе**

1. Известно, что биотехнологические препараты на основе рекомбинантных антител являются достаточно дорогостоящими, предполагается ли в связи с этим, что подход к лечению травматического повреждения головного мозга, основанный на использовании изученного рекомбинантного гуманизированного антитела hC34 к неопредетерминанте C3 компонента комплемента человека, может быть использован в качестве



основной терапии или только в тех случаях, когда повреждения в головном мозге ассоциированы с избыточной активацией системы комплемента?

2. Чем обусловлен выбор для проведения экспериментов *in vivo* в качестве модели закрытой черепно-мозговой травмы – модели свободно падающего груза, а, например, не модели контролируемого коркового повреждения, отличающейся лучшей воспроизводимостью результатов?

Перечисленные замечания и вопросы не влияют на общую положительную оценку диссертационной работы Некрасовой К.А.

### **Заключение**

Диссертация Некрасовой Ксении Александровны на тему «Экспериментальное исследование рекомбинантного антитела, блокирующего активацию комплемента, при травматическом повреждении головного мозга», выполненная под руководством кандидата биологических наук Ищенко Александра Митрофановича, представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук, является научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научная задача: экспериментально обоснован подход к лечению травматического повреждения головного мозга, основанный на блокировании активации комплемента с помощью рекомбинантного гуманизированного антитела hC34 к неадетерминанте C3 компонента комплемента человека, и полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842 (в ред. Постановления Правительства РФ от 11.09.2021 №1539), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Некрасова К.А. достоин присуждения искомой степени по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (биологические науки).



Настоящий отзыв подготовлен заведующим кафедрой общей и клинической фармакологии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», доктором медицинских наук, профессором Зыряновым Сергеем Кенсариновичем и профессором кафедры общей и клинической фармакологии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», доктором биологических наук Бондаревой Ириной Борисовной, обсужден и утвержден на заседании кафедры общей и клинической фармакологии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», протокол № 0300-21-04/3 от «09» ноября 2022 года.

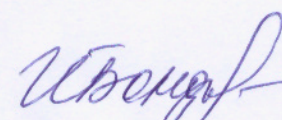
Отзыв составили:

Заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»  
доктор медицинских наук  
(3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология),  
профессор



С.К. Зырянов

Профессор кафедры общей и клинической фармакологии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»  
доктор биологических наук  
(3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология)



И.Б. Бондарева

Директор Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», доктор медицинских наук



А.Ю. Абрамов

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов»  
117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д.6.  
Тел. (495) 787-38-03, (495) 434-42-12, (495) 434-66-82  
e-mail: rector@rudn.ru; rudn@rudn.ru