

ОТЗЫВ НА АВТОРЕФЕРАТ

диссертации Некрасовой Ксении Александровны «Экспериментальное исследование рекомбинантного антитела, блокирующего активацию комплемента, при травматическом повреждении головного мозга», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности

3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

Актуальность. Черепно-мозговые травмы в силу многообразия причин их получения являются ведущим основанием неврологической инвалидности во всем мире и одним из главных факторов смертности. Неврологические исходы после ЧМТ в значительной степени зависят от вторичных последствий, которые следуют за первоначальной травмой. Вторичное повреждение многогранно и характеризуется выраженной нейровоспалительной реакцией в дополнение к ишемии, эксайтотоксической гибелью нейронов и продукцией свободных радикалов. Важной частью последующего воспалительного ответа является активация каскада комплемента. Система комплемента может оказывать как нейротоксическое, так и нейропротекторное действие после повреждения ЦНС.

Для того, чтобы развитие вторичных последствий ЧМТ привело к необратимым изменениям в мозге, требуется время - около 3 часов, и поэтому есть шанс улучшить исход травмы за счет своевременного терапевтического вмешательства. Одной из перспективных мишеней для такого вмешательства является система комплемента. В связи с этим исследование новых фармакологических агентов, воздействующих на различные компоненты и звенья системы комплемента, проводимое *in vitro* и особенно *in vivo* на животных моделях, может дать многообещающие и даже революционные результаты.

Цель и задачи работы сформулированы четко и конкретно и раскрывают предмет исследования, которым является антитело, специфически блокирующее активность системы комплемента. Для достижения поставленной цели автор использует адекватную модель поражения головного мозга экспериментальных животных – закрытую черепно-мозговую травму (ЗЧМТ). Используемая в диссертационной работе методология и применяемые методы согласуются с требованиями, предъявляемыми к подобным исследованиям.

Научная новизна исследования. Впервые был исследован механизм действия инновационного гуманизованного антитела, нейтрализующего активацию системы комплемента *in vitro*. Установлено, что ингибирование активации ограничивается только блокированием альтернативного пути (АПК). С помощью различных физических, физико-

Вх. № 50
16
ФГБУ НКЦТ им. С.И. Голыкова ФМБА России
Диссертационный совет

химических и иммунохимических методов анализа автором найдены участки молекулы C3, несущие неопредетерминанты, которые формируются в процессе конформационных изменений при активации АПК и которые являются мишенями для блокирования активации комплемента. Полученные результаты расширяют границы понимания тонких механизмов инициации процессов активации альтернативного пути и открывают перспективы для поиска других субстанций для нейтрализации комплемента.

Разработана методика количественной оценки ингибирующего действия антитела hC34, основанная на определении уровней продуктов активации комплемента - анафилатоксинов C3a и C5a, благодаря чему установлена предполагаемая эффективная терапевтическая доза, и произведено точное планирование экспериментов по острой и хронической токсичности, аллергенности и других этапов доклинических исследований. В результате проведенных исследований впервые для данного препарата была установлена его безопасность и принадлежность к III классу малоопасных лекарственных препаратов, что указывает на возможность его использования в качестве основы для разработки средств лечения травмы головного мозга и профилактики осложнений, ассоциированных с избыточной активацией системы комплемента.

Полученные данные по фармакодинамике антитела hC34 представляют особый интерес и ценность для формирования дальнейшей программы проведения клинических исследований данного уникального объекта.

Исследована фармакологическая эффективность блокирования комплемента на модели ЗЧМТ у крысы с использованием моноклонального нейтрализующего антитела 3A8 в качестве аналога hC34 и получены доказательства сохранения когнитивных способностей у экспериментальных животных. Исследованный механизм этого эффекта указывает на то, что антитело hC34 в профилактическом и лечебном режиме введения достоверно и дозозависимо снижает количество погибших нейронов в гипоталамусе.

Таким образом, автор исследовал спорную проблему целесообразности блокирующего воздействия на комплемент при ЧМТ. Проведенные доклинические исследования подтверждают современные литературные данные, указывающие на вредные эффекты комплемента в контексте ЧМТ. При этом автор впервые установил, что положительные эффекты достигаются при блокировании только одного из путей активации комплемента – альтернативного. Это особенно важно, так как действующие классический и лектиновый пути, по-прежнему, способны выполнять свои функции защиты организма от инфекционных агентов, клиренса апоптотических клеток и другие.

Проведенные исследования имеют несомненный теоретический интерес, указывая на то, что путем использования гибридных технологий могут быть получены антитела,

которые в относительно низких дозах позволяют блокировать функциональную активность молекул – мишеней.

Заключение. Диссертационная работа Некрасовой Ксении Александровны «Экспериментальное исследование рекомбинантного антитела, блокирующего активацию комплемента, при травматическом повреждении головного мозга», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук, является законченной научно-квалификационной работой и имеет большое научно-практическое значение. Работа полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции Постановления Правительства РФ от 11.09.2021 г. № 1539), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата биологических наук, а ее автор, Некрасова Ксения Александровна, заслуживает присвоения искомой степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Беляев Николай Николаевич,
доктор биологических наук,
старший научный сотрудник

« 9 » 12 2022 г.

Подпись заверяю

Начальник отдела кадров:
[Handwritten signature]



« 9 » 12 2022 г.

Федеральное бюджетное учреждение науки
«Санкт-Петербургский научно-исследовательский
Институт эпидемиологии и микробиологии
им. Пастера» Федеральной службы по надзору
в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека

197101, город Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14
Тел.: (812) 233-20-92,
Эл. почта: pasteur@pasteurorg.ru