

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. Заболеваемость и смертность от острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) занимает в нашей стране 2 место. Одним из ведущих патогенетических факторов ОНМК, наряду с острыми инсультами различного типа, является черепно-мозговая травма (ЧМТ). Количество больных с ЧМТ ежегодно увеличивается на 2%, из них более 1,5 млн погибает, а около 2,5 млн становится инвалидами.

Лечение больных с ОНМК является важнейшей медико-социальной проблемой, что обусловлено их высокой долей в структуре заболеваемости и смертности населения, значительными показателями временной нетрудоспособности и первичной инвалидности. Снижение уровня тяжелых последствий ОНМК достигается повышением эффективности наиболее широко применяемых традиционных лечебно-реабилитационных мероприятий, и во многом определяется совершенствованием технологий интенсивной медикаментозной терапии, что особенно результативно в остром периоде. Разработка новых эффективных лекарственных препаратов для лечения острых ишемических и травматических повреждений головного мозга, а также к постинсультному восстановлению его функций является важным направлением отечественной фармакологии, что и определяет актуальность представленного исследования.

Тяжелые осложнения при ОНМК и, в частности, при ЧМТ происходят в основном вследствие нейроаксональных разрушений, вторичных по отношению к механическому воздействию. Клинические и экспериментальные исследования показали, что в развитие нейровоспаления и нейродегенеративных осложнений ЧМТ активно включен процесс активации комплемента. Более того, активация системы комплемента является самым ранним решающим фактором посттравматического нейровоспаления и вторичной нейропатологии, и своевременное блокирование этой активации может уменьшить нейровоспаление, нейродегенерацию и вторичные осложнения.

Стратегия ингибирования системы комплемента при лечении ОНМК различного генеза достаточно интенсивно развивается в мировой практике, причем разработки связаны с блокированием всех трех путей активации системы - классического, лектинового и альтернативного. Среди новых препаратов моноклональные антитела, малые молекулы, небольшие пептидные ингибиторы и малые интерферирующие РНК, а также рекомбинантные белки, полученные на основе эндогенных регуляторов активации комплемента.

В настоящее время в клинической практике для ингибирования терминальной части комплемента уже используется, например, препарат Экулизумаб, являющийся первым гуманизированным моноклональным анти-C5-антителом, применение которого подтвердило эффективность ингибирования системы комплемента в терапии нарушений мозгового кровообращения. С 2019 г. в России также разрешен к применению первый биоаналог экулизумаба - Элизария, который в ходе клинических исследований показал эффективность и безопасность, аналогичные оригинальному препарату.

Среди различных разрабатываемых подходов, исходя из анализа имеющихся литературных данных, обоснованной также является стратегия блокирования системы комплемента за счет нейтрализации активности ее ключевого компонента C3. В частности, один из путей нейтрализации C3 достигается пептидным препаратом Компстатин и его аналогами.

Вх. № 51
«16» декабря 2022
ФГБУ НКЦТ им. С.Н. Голикова ФМБА России
Диссертационный совет

Описанные в литературе моноклональные антитела к С3 Н17, распознающие фрагменты активированного С3 — С3b/iC3b и эффективно блокирующие альтернативный путь активации, прерывают процесс формирования С3-конвертазы. Эти антитела — наиболее близкий аналог рекомбинантных гуманизированных антител к неадетерминанте С3 компонента комплемента человека (hC34), которые были разработаны в ФГУП «Государственный НИИ особо чистых биопрепаратов» ФМБА России.

Однако, упомянутые моноклональные антитела к С3 Н17 значительно отличаются по специфичности, распознают другие домены С3 и уступают в эффективности антителам hC34. Гуманизированные антитела hC34 являются оригинальными, и, в отличие от многих других ингибиторов комплемента, избирательно блокируют активацию только альтернативного пути и не затрагивают каскады классического и лектинового пути, сохраняя противомикробную активность и другие полезные функции системы комплемента.

Несмотря на то, что многие стратегии ингибирования комплемента были испытаны на животных с многообещающими результатами, исследования при цереброваскулярных заболеваниях (в частности, при инсульте) и вторичных повреждениях после ЧМТ у человека до сих пор не проводились. Это обосновывает необходимость изучения эффективности и безопасности разрабатываемых препаратов на соответствующих моделях.

Целью работы К.А. Некрасовой являлось экспериментальное обоснование подхода к лечению травматического повреждения головного мозга, основанного на блокировании активации комплемента с помощью рекомбинантного гуманизированного антитела hC34 к неадетерминанте С3 компонента комплемента человека. В ходе выполнения работы был исследован механизм действия рекомбинантного гуманизированного антитела hC34 в модели *in vitro*, изучена специфическую фармакологическую активность рекомбинантного гуманизированного антитела hC34 на примере его аналога при ЧМТ, были рассчитаны основные параметры фармакокинетики рекомбинантного гуманизированного антитела hC34 при однократном внутривенном введении, и оценена безопасность лекарственной формы по показателям острой и хронической токсичности, аллергенности и иммунотоксичности.

Экспериментальная часть исследования, выполненная на лабораторных животных, проведена на высоком доказательном уровне. Во всех исследованиях использованы адекватные группы сравнения и методы статистического анализа. Обоснованность выводов и выносимых на защиту положений не вызывает сомнения, поскольку они основаны на обширных материалах, полученных с помощью современных методик.

Автореферат написан хорошим, ясным языком и проиллюстрирован большим числом рисунков. Представленные в автореферате выводы документированы результатами экспериментальных исследований.

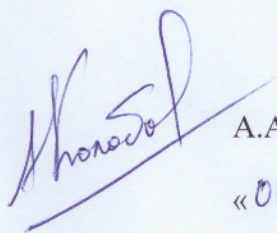
Научная новизна. В ходе проведенного исследования впервые был изучен механизм действия инновационного рекомбинантного гуманизированного антитела к неадетерминанте С3 компонента комплемента человека. Методом плазмонного резонанса было установлено, что участок связывания с антителом hC34 локализован на формах С3i, С3b и С3c. В гемолитическом тесте в моделях *in vitro* было показано, что препарат, не ингибируя классический путь активации комплемента, блокирует альтернативный путь активации в молярном недостатке по отношению к общему количеству С3 в пробах плазмы крови.

Впервые было показано, что аналог рекомбинантного гуманизированного антитела hC34 – моноклональное антитело 3А8, специфичное С3 компоненту комплемента крысы – обладает фармакологической активностью в модели закрытой черепно-мозговой травмы, приводя к четкой тенденции к сохранению памятного следа у животных, перенесших травму, снижению выраженности картины травмы и достоверному и дозозависимому снижению процента погибших нейронов.

Полученные автором результаты несомненно представляют большой интерес не только с точки зрения решения поставленных в диссертации задач, но и достоверно подтверждают, что подход к лечению травматического повреждения головного мозга, основанный на блокировании активации комплемента с помощью рекомбинантного гуманизованного антитела hC34 к недетерминанте C3 компонента комплемента человека, является обоснованным. Созданный лекарственный препарат 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.

Заключение. Диссертационная работа К.А.Некрасовой «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, № 842, (в редакции Постановления Правительства РФ № 1168 от 01.10.2018) предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата биологических наук, а ее автор, Некрасова Ксения Александровна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Колобов Алексей Александрович,
кандидат биологических наук, шифр
специальности 1.5.4. биохимия,
ведущий научный сотрудник
лаборатории молекулярной
токсикологии и экспериментальной
терапии



А.А.Колобов

«06» декабря 2022 г.

Подпись Колобова А.А. заверяю,
и. о. начальника Отдела Кадров



М.В.Хитрова

«09» декабря 2022 г.

Федеральное государственное унитарное предприятие «Научно-исследовательский институт гигиены, профпатологии и экологии человека» Федерального медико-биологического агентства, 188663, Ленинградская область, Всеволожский район, г.п. Кузьмолковский, ст. Капитолово, (812) 449-61-77; E-mail: niigpech@rihophe.ru.