

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Щеплякова Дмитрия Викторовича на тему «Разработка универсальной технологической платформы для создания средств терапии и диагностики инфекционных заболеваний на основе однодоменных антител», представленной на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальностям 3.2.7. Иммунология (биологические науки), 1.5.6.

Биотехнология (биологические науки).

Моноклональные антитела, уникальный по своей специфичности и чувствительности инструмент, стали неотъемлемой частью научных исследований. Однако, наряду с использованием в фундаментальной науке, в последние годы моноклональные антитела широко используются и для решения разнообразных практических задач, и прежде всего, нужно отметить использование антител в медицине. На применении иммунохимических методов построена диагностика разнообразных патологических состояний человека, начиная от диагностики инфаркта миокарда, инсульта, болезней почек, печени и других органов и кончая диагностикой инфекционных заболеваний бактериальной и вирусной природы. Кроме диагностики моноклональные антитела все шире используются в качестве терапевтических средств для лечения целого ряда жизнеугрожающих патологий – онкологических и аутоиммунных заболеваний; заболеваний, связанных с развитием воспалительных процессов.

Среди разнообразных моноклональных антител, используемых в медицине, особое место занимают двухцепочечные антитела верблюдовых и их производные – однодоменные антитела, впервые описанные в девяностые годы прошлого столетия. Ввиду ряда особенностей строения двухцепочечные и однодоменные антитела в некоторых случаях имеют некоторые преимущества перед каноническими антителами, состоящими из двух легких и двух тяжелых цепей. Эти

преимущества – высокая стабильность, малые размеры (особенно для однодоменных антител), относительно низкая иммуногенность могут быть интересны при использовании двухцепочечных антител и их производных как в качестве компонентов диагностических систем, так и в качестве терапевтических агентов. В связи с этим, диссертационная работа Щеплякова Дмитрия Викторовича, посвященная разработке подходов для получения одноцепочечных антител, является крайне актуальной.

Автор диссертационной работы посвятил свои исследования разработке комплексного подхода, пригодного для получения молекул однодоменных антител заданной специфичности и аффинности. Очевидно, что получение антител, специфичных к данной конкретной молекуле антигена требует глубокого понимания биохимической природы антигена, знаний иммунохимических особенностей молекулы-мишени. В то же время, для получения антител с нужными свойствами необходимо иметь в арсенале целый ряд инструментов, которые помогут решить поставленную задачу. Для каждого конкретного антигена надо продумать и осуществить индивидуальную схему подготовки препарата для иммунизации, выбрать ту форму антигена, которая максимально соответствует антигену, представленному в организме человека, предложить правильную схему иммунизации, позволяющую добиться максимального иммунного ответа у животного, разработать схему тестирования и отбора полученных моноклональных антител. Разработка таких подходов зачастую требует использования разнообразных иммуно- и биохимических, молекулярно-биологических, генно-инженерных, цитологических, микроскопических и других современных подходов. А отбор антител с необходимыми свойствами требует глубокого понимания принципов работы современных диагностических систем, в случае, если антитела разрабатываются для диагностических целей; либо обширных познаний, связанных с особенностями получения, описания, проведением предварительных клинических испытаний молекул, если речь идет об антителах, которые разрабатываются в качестве лекарственного средства.

В диссертационной работе Дмитрия Викторовича Щеплякова подробно описаны подходы для получения и оценки свойств моноклональных антител,

специфичных к целому ряду молекул–мишеней, имеющих важное медицинское значение. Необходимо отметить, что необычайное разнообразие методов, использованных при выполнении работы, свидетельствует о широте кругозора и практических навыков автора, о разнообразии его творческих интересов, хорошем знании основных технических подходов, используемых в современных научных исследованиях; и, как следствие, о высоком научном уровне проведенных исследований.

Исследования, описанные в автореферате диссертационной работы позволяют заключить, что на примере целого ряда белковых молекул, имеющих медицинское значение, автору удалось разработать технологию получения однодоменных антител, пригодных для использования как в современных диагностических системах, так и в качестве лекарственных форм. Безусловным достоинством работы является то, что автор уделил особенное внимание получению и использованию однодоменных антител в качестве перспективных лекарственных средств для лечения вирусных заболеваний человека. Как уже упоминалось ранее, в силу особенностей своего строения в некоторых случаях однодоменные антитела могут иметь определенные преимущества перед каноническими антителами при использовании их в качестве терапевтических средств. Поэтому, любая новая информация об успешном использовании таких антител в качестве лекарственного средства имеет существенное теоретическое и практическое значение.

Эффективность разработанного подхода была продемонстрирована при получении ряда антител, пригодных для экстренной профилактики и этиотропной терапии целого ряда инфекционных вирусных заболеваний. Так, например, полученные в ходе выполнения работы препараты ГамЭмаб и ГамЭзумаб показали свою эффективность в отношении болезни, вызванной вирусом Эбола; препарат ГамКовиМаб – в отношении COVID-19, вызванной вирусом SARS-CoV-2 вариантами Ухань, Дельта и Омикрон. Также был разработан препарат, эффективный в отношении бактериальной инфекции - B11-Fc, который может использоваться для терапии интоксикации, вызванной ботулотоксином А (C.botulinum). Помимо этого были получены однодоменные антитела, специфичные

к токсину В *C.difficile* и обладающие нейтрализующей активностью. Такие антитела могут быть использованы для создания средства терапии инфекции, вызванной *C.difficile*. Также был разработан препарат на основе рекомбинантного аденовируса, несущего последовательность однодоменного антитела aMh06, показавший свой терапевтический потенциал в отношении урогенитальной инфекции, вызванной *M.hominis*. Помимо терапевтического применения, полученные в ходе выполнения диссертационного исследования однодоменные антитела были использованы для создания средств диагностики инфекционных заболеваний: aMh06 - для идентификации *M.hominis* в клинических изолятах методами иммуноблоттинга и сэндвич-ИФА; биосенсор на основе H7 - для детекции токсина В TcdB *C.difficile*. Также автором диссертационного исследования были разработаны диагностические тест-системы: «ОДНОДОМЕН-БИО» для идентификации *C.difficile*, *C.tetani*, *C.botulinum* и вируса бешенства методом плазмонного резонанса; «SARS-Cov-2-RBD-ИФА-Гамалеи» и «ГАМ-COVID-анти-RBD» для детекции IgG, специфических к RBD вируса SARS-CoV-2 методом ИФА.

Автореферат диссертационной работы построен по традиционной схеме, включает все необходимые разделы. написан грамотным научным языком, хорошо структурирован.

Полученные автором результаты базируются на большом объеме экспериментальных работ, проведенных лично автором или под его непосредственным руководством. Разнообразие современных методов и подходов, использованных во время выполнения работы, свидетельствует о широте кругозора автора, а значительный объем выполненной исследовательской работы, целый ряд разработанных, охарактеризованных и внедренных в медицинскую практику уникальных продуктов говорит о его целеустремленности и заинтересованности в решении сложных научных и практических задач; в достижении практического результата. Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций подтверждается применением автором современных методов исследования и адекватных методов статистического анализа. Результаты исследований отражены в ряде статей, в том числе в таких

авторитетных журналах, как PLoS One, Human Vaccines & Immunotherapeutics, Toxins, Antiviral Research, The Lancet, Vaccines, Frontiers in Immunology и др. (всего 27 публикаций), 9 патентах на изобретение, представлялись на отечественных и международных научных конференциях.

На основании вышесказанного можно заключить, что диссертационное исследование Щеплякова Дмитрия Викторовича «Разработка универсальной технологической платформы для создания средств терапии и диагностики инфекционных заболеваний на основе однодоменных антител», представленное на соискание степени доктора биологических наук по специальностям 3.2.7. Иммунология (биологические науки), 1.5.6. Биотехнология (биологические науки) и выполненное под руководством академика РАН, доктора биологических наук Логунова Дениса Юрьевича, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработана универсальная технологическая платформа, позволяющая создавать неканонические однодоменные антитела, эффективно проводить селекцию антител с заданными свойствами, а также обеспечивать конструирование модифицированных молекул на основе полученных антител для усиления терапевтического потенциала.

Разработанная платформа позволяет решать многочисленные задачи, встающие перед современным здравоохранением, как у нас в стране, так и за ее пределами. По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости результатов и объему проведенных исследований диссертационная работа Щеплякова Дмитрия Викторовича соответствует требованиям п. 9-14 Положения «О порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 года (с изменениями в редакции Постановлений Правительства РФ от 30.07.2014 №723, от 21.04.2016 №35, от 02.08.2016 №748, от 29.05.2017 №650, от 28.08.2017 №024, от 01.10.2018 №1168, от 26.05.2020 №751, от 20.03.2021 №426, №1539 от 11.09.2021, №1690 от 26.09.2022, №101 от 26.01.2023, N 415 от 18.03.2023, N 1786 от 26.10.2023, N 62 от 25.01.2024 и N 1382 от 16.10.2024, с изменениями и

дополнениями, вступившими в силу с 01.01.2025), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора биологических наук, а ее автор, Щебляков Дмитрий Викторович, заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальностям 3.2.7. Иммунология (биологические науки), 1.5.6. Биотехнология (биологические науки).

Заведующий кафедрой биохимии
Московского государственного университета
им М.В. Ломоносова, доктор биологических
наук,

Катруха Алексей Генрихович

24 марта 2025 г



Подпись ФИО заверяю:

Петрова Елена Вячеславовна

Ученый секретарь Биологического
факультета МГУ им. М.В.Ломоносова,

Москва, Ленинские горы дом 1 строение 12.

Телефон: +7 925 0971234

E. mail: petrovaev_01@my.msu.ru

