

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Щеблякова 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).

Однодоменные антитела представляют собой класс антител нового поколения, которые обладают специфическими характеристиками: малый размер, высокая проникающая способность в различные ткани, высокая стабильность и воспроизводимость производственного процесса. Актуальность диссертационного исследования Щеблякова Дмитрия Викторовича обусловлена в первую очередь ограниченным числом исследований, направленных на разработку средств терапии инфекционных заболеваний на основе однодоменных антител. Большинство разработанных и применяемых в клинической практике препаратов антител специфичны в отношении онкологических, аутоиммунных, воспалительных заболеваний и др. В связи с растущим числом случаев инфекционных заболеваний вирусной или бактериальной природы, крайне актуальной проблемой является разработка препаратов для терапии и диагностики инфекционных заболеваний на основе новых технологических платформ.

В рамках выполнения диссертационной работы автор разработал комплекс методических подходов, позволяющий проводить эффективный поиск молекул однодоменных антител заданной специфичности, а также создавать препараты на их основе, пригодные для проведения доклинических и клинических исследований.

С помощью разработанных подходов был получен препарат на основе однодоменных антител, обладающий нейтрализующей активностью в отношении вируса Эбола. Препарат ГамЭзумаб состоит из смеси двух моноклональных антител h2c8 и h6g3, слитых с Fc-фрагментом IgG1 человека для улучшения их иммунологических и фармакокинетических свойств. В рамках доклинических и клинических исследований препарата ГамЭзумаб был продемонстрирован благоприятный профиль безопасности, 100% протективная эффективность на модели БВВЭ у приматов и 100% биодоступность препарата. Также с помощью разработанного комплекса методических подходов был получен препарат на основе однодоменных антител для экстренной профилактики и этиотропной терапии COVID-19. Препарат ГамКовиМаб состоит из смеси двух моноклональных антител P2C5-Fc и XR19-Fc. Анализ протективной эффективности препарата ГамКовиМаб демонстрирует 100% защиту животных, зараженных вирусом SARS-CoV-2 вариантами Ухань, Дельта и Омикрон, даже при введении препарата через 24 часа после заражения. Клинические исследования препарата ГамКовиМаб демонстрируют благоприятный профиль безопасности и высокую иммуногенность. Автором также был разработан препарат на основе модифицированных однодоменных антител для терапии интоксикации, вызванной ботулотоксином. Препарат на основе B11-Fc успешно прошел комплекс доклинических исследований. В настоящее время проводятся клинические исследования фазы I-II. Помимо этого были получены однодоменные антитела, специфичные к токсину В *C.difficile* и обладающие нейтрализующей активностью. Полученные конструкции могут быть использованы для создания средства терапии инфекции, вызванной *C.difficile*.

Иной областью применения однодоменных антител является разработка диагностических систем на их основе. В рамках исследования было

установлено, что препарат на основе однодоменных антител aMh06, специфически связывающихся с поверхностным антигеном *M.hominis*, может быть использован для идентификации микоплазмы в клинических изолятах. Также была продемонстрирована возможность применения антител aMh06 в варианте сэндвич-ИФА. Кроме того, автором продемонстрировано, что полученные антитела в составе препарата рекомбинантного аденовируса Ad5-CMV-PLAP-aMh06-FcG2a в формате генетической пассивной иммунизации можно эффективно использовать для борьбы с урогенитальной инфекцией, вызванной *M.hominis*. В рамках диссертационного исследования также был разработан биосенсор, предназначенный для детекции токсина В TcdB *C.difficile*, на основе однодоменных антител H7. В результате исследования была создана тест-система «ОДНОДОМЕН-БИО» для индикации и идентификации патогенных биологических агентов (*C.difficile*, *C.tetani*, *C.botulinum*, вирус бешенства) на основе панели однодоменных антител методом плазмонного резонанса. На тест-систему разработана техническая документация и успешно проведены технические испытания.

Достоверность полученных данных определяется достаточным объемом клинического и экспериментального материала, применением современных методов исследования и статистической обработки. Материалы диссертации представлены на различных научных мероприятиях, используются в материалах лекционных курсов и отражены в 38 публикациях, 26 из которых – в изданиях, рекомендованных ВАК. Помимо этого, по материалам диссертации получено 9 патентов РФ на изобретение.

В качестве дискуссии, к диссертанту возник следующий вопрос: Известно о применении плазмы переболевших для терапии болезни, вызванной вирусом Эбола, и для терапии COVID-19. Подскажите,

проводились ли сравнительные исследования протективной эффективности разработанных препаратов однодоменных антител и плазмы реконвалесцентов?

Исходя из анализа автореферата можно прийти к заключению, что диссертационная работа Щеблякова Дмитрия Викторовича на тему «Разработка универсальной технологической платформы для создания средств терапии и диагностики инфекционных заболеваний на основе однодоменных антител», представленная на соискание степени доктора биологических наук по специальностям 3.2.7. Иммунология (биологические науки), 1.5.6. Биотехнология (биологические науки), является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработана технологическая платформа для создания и тестирования препаратов на основе однодоменных антител, позволяющая решать конкретные проблемы, встающие перед отечественным здравоохранением в области контроля и терапии инфекционных заболеваний.

Диссертационная работа по актуальности, научной новизне и практической значимости результатов, объему проведенных исследований 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).

Доктор биологических наук,
ведущий научный сотрудник отдела
современных биоматериалов
Института регенеративной
медицины, ФГАОУ ВО Первый
МГМУ им. И.М. Сеченова
Минздрава России (Сеченовский
Университет)

Уласов Илья
Валентинович



Подпись Уласова И.В. заверяю

Ученый секретарь

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им.
И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет),

Воскресенская Ольга
Николаевна

доктор медицинских наук,
профессор

«___» _____ 2025 г.

