# ОТЗЫВ

**на автореферат диссертации**

**Матвеева Андрея Леонидовича «Протективное химерное антитело против вируса клещевого энцефалита: получение и характеризация»,**

представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.03 – молекулярная биология

**Актуальность темы.** Несмотря на 80-летнюю историю изучения клещевого энцефалита (КЭ), интерес к этой природно-очаговой трансмиссивной инфекции не ослабевает, что объясняется ростом заболеваемости КЭ в ряде регионов России и в Европе, тяжестью течения, обширностью очаговых территорий и значительным социально-экономическим ущербом, наносимым этим заболеванием здравоохранению. По-прежнему чрезвычайно актуальной остается проблема получения эффективных этиотропных препаратов для профилактики и лечения этой грозной нейроинфекции. Используемые на сегодняшний день средства для экстренной профилактики и терапии КЭ обладают рядом существенных недостатков. В частности, это касается иммуноглобулина человека против КЭ, получаемого из донорской крови, и остающегося на сегодняшний день единственным этиотропным препаратом, используемым для серопрофилактики и серотерапии КЭ. Недостаток плазмы крови от вакцинированных лиц, делает это лекарственное средство крайне дефицитным, особенно в сезон максимальной активности клещей. Кроме того, как и любой другой донорский препарат, он обладает потенциальным биологическим риском, связанным с присутствием в крови не идентифицированных инфекционных агентов. В Европе применение анти-ВКЭ сывороточного иммуноглобулина приостановлено из-за опасений, высказанных рядом авторов, относительно возможного антитело-зависимого усиления инфекции после его введения пациентам.

Еще один важный и не решенный аспект проблемы касается специфичности применяемых сегодня терапевтических и профилактических препаратов, получаемых при использовании только одного из субтипов ВКЭ, по отношению к гетерогенной популяции вируса, циркулирующей на территории Евразии.

Все выше сказанное свидетельствует о необходимости разработки противовирусных препаратов нового поколения, обладающих эффективностью в отношении всех субтипов ВКЭ и лишенных недостатков, используемых в настоящее время профилактических и терапевтических средств.

Целью работы Матвеева А.Л. было создание штамма продуцента химерного антитела, обладающего протективной активностью в отношении трех основных субтипов ВКЭ. Для ее достижения им было поставлено пять задач, которые успешно решены в ходе выполнения работы.

**Научная новизна и практическая значимость.** Научная новизна диссертации не вызывает сомнения. Автором впервые создан стабильный

штамм суспензионных клеток, продуцирующих химерное антитело chFVN145 против белка Е ВКЭ. Оценена аффинность и эпитопная специфичность полученного антитела. В экспериментах на модельных животных доказано, что антитело chFVN145 эффективно в отношении штаммов трех основных субтипов ВКЭ и, следовательно, в дальнейшем может быть использовано на любой эндемичной в отношении КЭ территории Евразии, в том числе с высокой вариабельностью циркулирующего вируса. Показано, что введение субпротективных доз созданного антитела не вызывает эффекта антитело-зависимого усиления инфекции. Впервые на петлях в N-концевом участке домена D3 белка Е диссертантом локализован эпитоп, отвечающий за связывание с широко-протективным антителом chFVN145.

Теоретическая значимость работы заключается в разработке методологии конструирования химерных антител для последующего производства на их основе научно-обоснованных лекарственных препаратов.

Практическая значимость работы состоит в получении перспективного кандидата в препараты для экстренной профилактики и лечения КЭ. Кроме того, Матвеевым А.Л. создана целая панель штаммов на основе суспензионных эукариотических клеток для получения на их основе штаммов-продуцентов эукариотических белков; сконструированы кассетные векторные плазмиды для наработки с их помощью штаммов-продуцентов различных полноразмерных антител.

Достоверность полученных диссертантом результатов и обоснованность выводов подтверждена использованием методических подходов, адекватных цели и задачам работы, применением целого комплекса молекулярно-биологических, иммунохимических и вирусологических методов, корректным анализом и интерпретацией полученных данных, их статистической обработкой, соблюдением принципов доказательной медицины.

Основные результаты диссертационной работы отражены в 4-х статьях, которые опубликованы в международных рецензируемых журналах, индексируемых в базах данных Web of Science и Scopus. Полученные данные широко апробированы, они представлены на 16 научных конференциях, в том числе международных. Работа соответствует паспорту специальности 03.01.03 – молекулярная биология.

Автореферат диссертации информативен, логично выстроен, отражает содержание и огромный объем проделанной работы, написан хорошим научным языком.

Таким образом, по актуальности темы, новизне полученных результатов, их научной и практической значимости диссертационная работа Матвеева А.Л. «Протективное химерное антитело против вируса клещевого энцефалита: получение и характеризация» полностью соответствует требованиям п. 2.1-2.5 «Положения о присуждении ученых степеней в Институте химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН»,

предъявляемым к диссертациям, представленным на соискание ученой степени кандидата биологических наук. Диссертация и автореферат оформлены в соответствии с Приложениями №5 и №6 «Положения о диссертационных советах Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН», а их автор Матвеев Андрей Леонидович, несомненно, достоин присуждения искомой ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.03 – молекулярная биология.

Доктор медицинских наук,
руководитель лаборатории
молекулярной эпидемиологии
и генетической диагностики,
ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ И.В. Козлова

Подпись Козловой И.В.
удостоверяю
Начальник отдела
кадров

Подпись Козловой И.В. заверяю:
Ученый секретарь ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ, к.б.н. М.А. Рашидова

664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», Тел. +7 (3952) 20-76-36, e-mail: diwerhoz@rambler.ru