

**Отзыв на автореферат**  
**диссертации Морозова Антона Николаевича**  
**«Разработка технологии перфузионного культивирования клеток СНО**  
**для получения моноклональных антител к иммуноглобулину Е»,**  
**представленной на соискание ученой степени кандидата биологических**  
**наук по специальности 03.01.06 – биотехнология (в том числе**  
**бионанотехнологии)**

Моноклональные антитела обладают большим потенциалом направленного терапевтического воздействия на патогенетически значимые механизмы развития заболеваний. Лидером терапевтического использования гуманизированных моноклональных антител является онкология. Вместе с тем в последнее время разработан целый ряд моноклональных антител для лечения аутоиммунных, аллергических и инфекционных болезней, некоторые из них обладают высокой терапевтической активностью и уже широко применяются в клинике, другие находятся на стадии лабораторного исследования. В частности, в практике лечения атопической бронхиальной астмы используют препарат на основе гуманизированных моноклональных антител - омализумаб. Механизм действия омализумаба основан на связывании циркулирующих в плазме крови IgE, что препятствует их адсорбции на поверхности тучных клеток и приводит к нарушению патогенетических механизмов аллергических заболеваний. В настоящий момент обеспеченность импортным препаратом омализумаба в России не превышает 15%, отечественный аналог данного лекарственного средства отсутствует. В рамках реализации «Стратегии развития фармацевтической промышленности Российской Федерации на период до 2020 года (утв. приказом Министерства промышленности и торговли РФ от 23 октября 2009 г. № 965) поставлена задача увеличения обеспеченности населения, учреждений системы здравоохранения жизненно необходимыми и важнейшими лекарственными средствами отечественного производства. В этой связи чрезвычайно актуальна работа, целью которой является создание отечественной технологии получения моноклональных гуманизированных антител – биоаналога омализумаба, с последующим масштабированием ее до опытно-промышленного уровня.

Диссертационная работа выполнена в Обществе с ограниченной ответственностью «Международный Биотехнологический Центр «Генериум».

*Научная новизна.* Основным преимуществом разработанной Морозовым А.Н. технологии по сравнению с технологией получения референтного препарата является использование непрерывного суспензионного культивирования клеток СНО, продуцирующих моноклональные антитела GNR044 - биоаналог омализумаба. Впервые масштабируемость процесса культивирования обеспечивается за счет использования пилотных вертикальных биореакторов с верхнеприводной мешалкой и внешним перфузионным устройством. Диссертантом научно обоснованы параметры процесса, при которых достигается оптимальная продуктивность культуры клеток и получение целевого антитела с заданным профилем физико-химических показателей и биологической активности. Научная новизна исследования подтверждена получением патента на изобретение RU2672318 «Способ получения моноклональных антител терапевтического назначения с помощью непрерывного культивирования клеток СНО».

*Практическая значимость.* Полученные в ходе исследований данные включены в опытно-промышленный регламент ОПР №89761464-47-16 производства фармацевтической субстанции моноклонального антитела GNR044. Разработанная высокопроизводительная технология непрерывного культивирования клеток СНО обеспечивает получение  $410 \pm 30$  мг очищенных антител с 1 л культуральной жидкости. На основании разработанного опытно-промышленного регламента получены экспериментально-производственные серии отечественного лекарственного препарата GNR044, осуществлен контроль их качества по проекту ФСП. Важно, что полученный с использованием высокопроизводительной технологии отечественный аналог омализумаба успешно прошёл доклинические испытания и первую фазу клинических испытаний.

Диссертационная работа полностью соответствует специальности 03.01.06 – биотехнология (в том числе бионанотехнологии). Основные результаты, представленные в диссертации, получены и проанализированы лично автором. Экспериментальные исследования выполнены на современном методическом уровне, полученные результаты достоверны, обоснованы и прошли апробацию на различных научных конференциях, в том числе международных. Выводы

сформулированы четко, отражают основные итоги работы и свидетельствуют об успешном решении поставленных задач. Автореферат написан грамотно, логичным научным языком, содержит убедительные иллюстрации и отражает все этапы проведенной работы. По теме диссертации опубликовано 3 статьи в рекомендованных ВАК изданиях и патент на изобретение.

Таким образом, диссертационная работа Морозова Антона Николаевича «Разработка технологии перфузионного культивирования клеток *CНО* для получения моноклональных антител к иммуноглобулину Е», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.06 – биотехнология (в том числе бионанотехнологии), является важным вкладом в практическое здравоохранение, выполнена на высоком научно-методическом уровне, а по актуальности, объему, научной новизне, теоретической и практической значимости 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 Российской Федерации №335 от 21 апреля 2016 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а Морозов Антон Николаевич заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.06 – биотехнология (в том числе бионанотехнологии).

Микшис Наталья Ивановна,  
доктор медицинских наук,  
ведущий научный сотрудник отдела иммунологии Федерального казенного учреждения здравоохранения «Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб»»  
Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.  
410005, г. Саратов, ул. Университетская, 46. Телефон: (845-2)26-21-31. Факс: (845-2)51-52-12. E-mail: [rusrapi@microbe.ru](mailto:rusrapi@microbe.ru)

Подпись д.м.н. Микшис Натальи Ивановны  
ЗАВЕРЯЮ

Ученый секретарь ФКУЗ Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб»» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, к.м.н. Чеховская Галина Викторовна

