

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

экспертной комиссии Диссертационного совета Д.217.013.01 при Федеральном государственном бюджетном учреждении Государственный научно-исследовательский институт генетики и селекции промышленных микроорганизмов Национального исследовательского центра "Курчатовский институт» по диссертации Ворониной Екатерины Владимировны на тему: **«Разработка технологии получения моноклонального антитела к фактору некроза опухолей альфа в целях биофармацевтического производства»**, представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.03 – «Молекулярная биология».

Комиссия в составе д.б.н., проф. Шакулова Р.С., д.б.н. Глазунова А.В., д.б.н. Наумовой Е.С. рассмотрела данную работу и пришла к заключению.

Тема и содержание диссертационной работы соответствует профилю Диссертационного совета. Диссертационная работа может быть принята к защите на диссертационном совете Д.217.013.01 при Федеральном государственном бюджетном учреждении Государственный научно-исследовательский институт генетики и селекции промышленных микроорганизмов Национального исследовательского центра "Курчатовский институт» (НИЦ «Курчатовский институт» - ГосНИИгенетика).

Актуальность темы диссертации определяется важностью разработки технологии получения высокоэффективного моноклонального антитела адалимумаб к фактору некроза опухолей альфа для лечения целевого ряда аутоиммунных заболеваний. Разработанная технология позволяет осуществлять стабильное промышленное производство моноклонального антитела адалимумаб надлежащего качества с полноценными иммунобиологическими свойствами, обеспечивая безопасное и эффективное применение моноклонального антитела в объемах, требуемых в роли жизненно необходимого лекарственного средства.

В ходе решения поставленных задач был использован широкий спектр молекулярно-генетических, биохимических и культуральных методов. Все необходимые измерения проводились в ряде повторностей с последующей статистической обработкой результатов.

Полученные в ходе выполнения данной диссертационной работы результаты содержат научную новизну и имеют практическую значимость, что отражено в выводах диссертации.

Показано, что полученная в работе линия клеток CHO-DHFR-ADMB26 способна стабильно продуцировать моноклональное антитело адалимумаб в количестве не менее 1,9 г на литр питательной среды в биореакторе волнового типа за 19 суток в режиме культивирования с периодическим добавлением подпитки. В работе осуществлен подбор

условий суспензионного культивирования линии клеток CHO-DHFR-ADMB26 - продуцента моноклонального антитела адалимумаб для достижения максимального выхода продукта. Проведены исследования качественных характеристик и их оптимизация с целью обеспечения эффективности и безопасности моноклонального антитела. Показано, что одной из важных характеристик, корректировку которой можно осуществить на этапах разработки технологии культивирования, является профиль гликозилирования, определяющий как эффекторные функции молекулы, так и ее фармакокинетику. Подтверждена масштабируемость и воспроизводимость разработанной технологии в биореакторах разного типа: с механическим, волновым и орбитальным перемешиванием. Доказана эффективность моноклонального антитела адалимумаб на проявление биологической активности *in vitro* и *in vivo*. Получены положительные результаты доклинических исследований и рекомендации к проведению первой фазы клинических испытаний моноклонального антитела адалимумаб. В работе приведен расчёт технико-экономических показателей, который подтвердил, что процесс производства моноклонального антитела адалимумаб с использованием разработанной технологии суспензионного культивирования клеток CHO является экономически выгодным. Клеточная линия CHO-DHFR-ADMB26 депонирована в ВКПМ (Всероссийской Коллекции Промышленных Микроорганизмов). Данные, полученные в ходе исследований, включены в опытно-промышленный регламент на производство субстанции моноклонального антитела адалимумаб.

Диссертационная работа соответствует пунктам 11, 13 Постановления Правительства РФ «О порядке присуждения ученых степеней» № 842 от 24.09.2013 года. По теме диссертационной работы опубликовано 9 научных работ, из которых две статьи в изданиях, входящих в Перечень рецензируемых научных изданий (перечень ВАК), статья в зарубежном журнале, индексируемом в Web of Science и Scopus, и шесть публикаций, цитируемых в базе РИНЦ. Во всех публикациях кроме одной Воронина Е.В. – первый автор. В диссертации соискатель ссылается на авторов и источники заимствования материалов и отдельных результатов. Автореферат и печатные работы полностью отражают основные положения диссертации. Текст диссертации, представленный в Диссертационный совет идентичен тексту, размещенному на сайте Федерального государственного бюджетного учреждения Государственный научно-исследовательский институт генетики и селекции промышленных микроорганизмов Национального исследовательского центра "Курчатовский институт». Недостоверные сведения о работах, опубликованных соискателем ученой степени биологических наук Ворониной Е.В. отсутствуют.

Диссертация соответствует пункту 14 Постановления Правительства РФ «О порядке присуждения ученых степеней» №842 от 24.09.2013 года.

Диссертационная работа полностью соответствует пункту 9 Постановления Правительства РФ «О порядке присуждения ученых степеней» №842 от 24.09.2013 года. Диссертация выполнена в отделе медицинской биотехнологии Федерального государственного бюджетного учреждения Государственный научно-исследовательский институт генетики и селекции промышленных микроорганизмов Национального исследовательского центра "Курчатовский институт". Научный руководитель - д.б.н. Серегин Юрий Александрович.

Члены комиссии:

д.б.н., проф. Шакулов Р.С.

д.б.н. Глазунов А.В.

д.б.н. Наумова Е.С.