

Исследование фармакодинамики препарата на основе терапевтических гуманизированных моноклональных антител против интерлейкина-17 на модели антиген-индуцированного артрита на кроликах

А. А. Недорубов, А. В. Грачев, М. А. Варавко, Е. Л. Морозова

ЗАО «БИОКАД», п. Любучаны, Чеховский район, Московская область

Поступила 25.02.2016. Принята к публикации 22.04.2016.

В настоящей статье представлен материал по оценке специфического действия препарата терапевтических гуманизированных моноклональных антител против интерлейкина-17 на модели антиген-индуцированного артрита на кроликах. Исследована фармакокинетика и иммуногенность препарата анти-IL-17A. Тяжесть развития артрита оценивали по степени повреждения суставов, уровню маркеров воспаления и гистологической шкале Мэнкина.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; моноклональные антитела; интерлейкина-17 (IL-17A); CRP; TNF- α .

Библиографическое описание: Недорубов АА, Грачев АВ, Варавко МА, Морозова ЕЛ. Исследование фармакодинамики препарата на основе терапевтических гуманизированных моноклональных антител против интерлейкина-17 на модели антиген-индуцированного артрита на кроликах. БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение 2016; 16 (2): 101–107.

Ревматоидный артрит (РА) является хроническим воспалительным заболеванием суставов, характеризуется воспалением синовиальной оболочки, что приводит к разрушению хряща и кости [1]. Этиология заболевания связана как с гуморальным, так и с клеточным иммунным ответом [2]. Повреждение хрящевой ткани является следствием инфильтрации главным образом Т-клетками памяти, макрофагами, плазматическими клетками, которые показывают признаки активации [3]. Инвазия данных клеточных элементов в синовиальную оболочку приводит в большинстве случаев к прогрессирующей деструкции хряща и кости. Деструкция ткани опосредуется цитокинами, увеличением количества фибробластов и избыточной пролиферации воспалительных клеток, в основном макрофагов и лимфоцитов. Важнейшей характеристикой воспаленных суставов являются: пролиферирующие синовиальные фибробласты, постепенно разрушающие сустав и хрящ, инфильтрация CD4+ Т-клеток и аутоантител, увеличение числа иммунных клеток [4].

IL-17A, в значительных количествах присутствующий в синовии и синовиальной жидкости пациентов с ревматоидным артритом, вызывает синтез IL-1, фактора некроза опухоли α (TNF- α), IL-6, IL-8, гранулоцитарного колоние-стимулирующего фактора (CSF), гранулоцитарно-макрофагального CSF и других провоспалительных факторов, а также *in vitro* стимулирует макрофаги из фракции мононуклеаров периферической крови к синтезу TNF- α и IL-1 [5]. Считается, что при РА Т-клетки являются основным источником IL-17A в синовиальной оболочке [6]. При этом имеется прямая зависимость уровня IL-17A от тяжести заболевания. Было продемонстрировано, что ингибирование IL-17A и IL-17RA имеет важные клинически терапевтические эффекты при псориазе и РА [7].

Доклинические исследования показали, что IL-17A является привлекательной терапевтической мишенью. На моделях артрита у животных было показано, что агенты, которые нейтрализуют IL-17A (например, анти-IL-17A антитела, IL17RA-IgG Fc fusion protein) уменьшают тяжесть

заболевания и предотвращают повреждение суставов у животных [8]. Исследования антител против IL-17A на мышинной модели коллаген-индуцированного артрита (CIA) показали значительное подавление воспаления сустава и предотвращение разрушения хряща и кости [9]. Несколько ингибиторов IL-17A продвинулись в клинических исследованиях, в том числе анти-IL-17A моноклональные антитела, secukinumab и ixekizumab и моноклональное антитело brodalumab анти-17RA. Антитела показали положительный результат в доказательство правильности данной концепции [10].

Цель данной работы — исследовать специфическое действие препарата моноклональных антител против IL-17A, разработанного биотехнологической компанией ЗАО «БИОКАД» на модели антиген-индуцированного артрита на кроликах.

Для достижения поставленной цели были решены следующие задачи: исследована фармакокинетика препарата моноклональных антител против IL-17A для расчета курса терапии. Отработана модель антиген-индуцированного артрита на кроликах. Исследовано содержание нейтрализующих антител. Эффективность терапии препаратом моноклональных антител против IL-17A оценивали по маркерам воспаления и гистологической картине.

Материалы и методы

Животные

Исследование проведено на кроликах (самцах) породы «Шиншилла», приобретенных в питомнике ООО «КРОЛИНФО». Все манипуляции с животными выполнялись согласно национальному стандарт РФ ГОСТ Р 53434–2009 «Принципы надлежащей лабораторной практики».

Фармакокинетика anti-IL-17A

В исследовании были использованы дозы 0,1 и 8 мг/кг. Препарат антител вводили однократно подкожно в зону холки. Содержание anti-IL17A исследовали в сыворотке

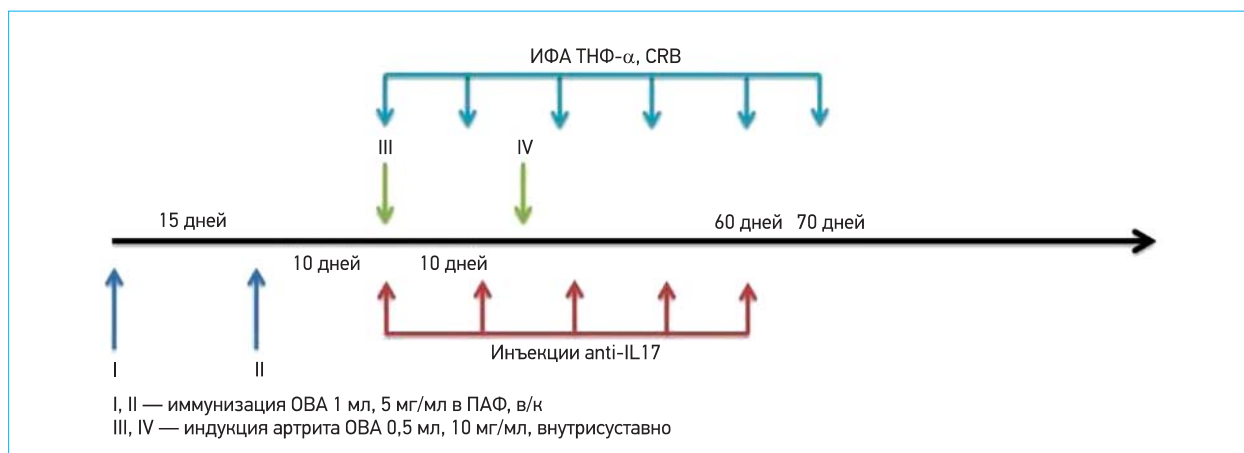


Рис. 1. Схема индукции антиген-индуцированного артрита.

крови методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с применением пероксидазы хрена в качестве индикаторного фермента.

Определение концентрации препарата anti-IL17A в сыворотке крови проводили в трех повторах. Полученные результаты использовали для построения кривой изменения концентрации препарата anti-IL17A во времени для каждого из животных.

$AUC_{(0-460)}$ — суммарная площадь под кривой концентрации препарата от момента его попадания в организм до 460 ч.

$AUMC_{(0-460)}$ — суммарная площадь под кривой произведения времени на концентрацию препарата в организме до 460 ч.

По вычисленным значениям площадей $AUC_{(0-460)}$ и $AUMC_{(0-460)}$ при дозе (D) введенного препарата определяли следующие фармакокинетические параметры препарата anti-IL17A:

- среднее время пребывания в организме молекулы препарата (MRT);
- продолжительность периода полувыведения ($T_{1/2}$);
- константа скорости элиминации (Lz);

Эти данные использовали для планирования исследования специфической активности на модели АИА.

Иммуногенность anti-IL-17A

В исследовании были использованы дозы 10, 20 и 30 мг/кг. Препарат антител вводили подкожно в зону холки еженедельно, в течение трех месяцев, с последующим восстановительным периодом в один месяц. Для определения уровня антител к моноклональным антителам к IL17 в сыворотке крови кроликов была использована тест-система, разработанная в ЗАО «БИОКАД». Уровень антител к моноклональным антителам к IL17 в сыворотке крови оценивали с помощью метода твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с применением пероксидазы хрена в качестве индикаторного фермента. Эти данные использовали для планирования исследования специфической активности на модели АИА.

Индукция антиген-индуцированного артрита

Животных сенсибилизировали овальбумином 5 мг/мл в 1 мл полного адьюванта Фрейнда внутривенно в нескольких точках вдоль позвоночника. Через 14 суток проводили повторную сенсибилизацию по той же схеме. Через десять суток после повторной сенсибилизации, кроликов

тестировали на реакцию Артюса. Для этого, овальбумин 5 мг/мл в объеме 0,2 мл, вводили внутривенно. У кроликов, которые положительно среагировали на антиген (раздражение в месте укола), индуцировали артрит путем введения 0,5 мл стерильного раствора овальбумина (10 мг/мл) в полости сустава. Повторную индуцирующую инъекцию проводили через десять суток по той же схеме. Контрольной группе животных вводили физиологический раствор. Через 24 ч после первой индукции начинали вводить исследуемый препарат антител против IL-17A. Препарат вводили подкожно один раз в неделю в течение пяти недель (рис. 1).

Тяжесть артрита

Тяжесть развития артрита оценивали по степени повреждения суставов (каждые трое суток с начала терапии). Для этого выбривали шерсть в области коленного сустава и проводили осмотр с регистрацией клинической картины [11]:

- 0 — норма;
- 1 — мягкая опухоль и краснота;
- 2 — умеренная припухлость и краснота;
- 3 — сильный отек, эритема, потеря функциональности двух лап;
- 4 — полная потеря функциональности трех лап.

Определение уровня CRP, TNF-α

Маркеры тяжести воспаления смотрели в сыворотке крови через 7, 14, 21 и 28 суток после начала терапии антителами. Для этого забирали кровь из ушной вены, готовили сыворотку по стандартной методике. Для определения уровня TNF-α и CRP (С-реактивный белок) в сыворотке крови кроликов была использована тест-система, разработанная в ЗАО «БИОКАД». Уровень TNF-α и CRP в сыворотке крови оценивали с помощью метода твердофазного иммуноферментного анализа с применением пероксидазы хрена в качестве индикаторного фермента.

Гистология

Гистологическую оценку проводили на сагиттальных срезах хряща из зоны поражения бедренного мышечка и верхней суставной поверхности большеберцовой кости. Готовили серийные срезы (5 мкм) и окрашивали сафранином-0. Два независимых наблюдателя оценивали тяжесть ОА-поражений по шкале от 0 до 14 (табл. 1), используя гистологическую-гистохимическую шкалу Мэнкина [12]. По этой шкале тяжесть ОА-поражений оценивают на осно-

Таблица 1. Гистологическая шкала повреждения при артрите

	Оценка
Структура сустава:	
норма	0
поврежденная поверхность	1
нарушение паннуса и поверхности	2
трещины в переходной зоне	3
трещины в радиальной зоне	4
трещина в зоне кальцификации	5
полная дезорганизация	6
Клетки:	
норма	0
диффузная гиперцеллюлярность	1
пролиферация	2
гипоцеллюлярность	3
Окрашивание Safranin-O:	
норма	0
небольшое снижение	1
умеренное снижение	2
сильное снижение	3
нет окраски	4
Целостность tidemark:	
неповрежденные	0
скрещенные кровеносными сосудами	1

вании потери окрашивания сафранином-О (шкала 0–4), клеточных изменений (шкала 0–3), уровня инвазии кровеносными сосудами (шкала 0–1) и структурных изменений (шкала 0–6). По последней шкале 0 означает нормальную хрящевую структуру, а 6 означает эрозию хряща в субхондральной кости. Система баллов базируется на наиболее глубоких гистологических изменениях во множественных срезах [13]. Рассчитывали средние величины и SEM и проводили статистический анализ с использованием U-критерия Манна-Уитни.

Результаты

Фармакокинетика anti-IL-17A

Результаты исследования фармакокинетики препарата anti-IL17A в дозах 0,1 и 8 мг/кг при однократном подкожном введении кроликам Шиншилла позволили рассчитать основные фармакокинетические параметры (табл. 2).

На рисунке 2 представлены экспериментальные данные по изменению концентрации препарата anti-IL17A во времени в образцах сыворотки крови кроликов Шиншилла после однократного подкожного введения в дозах 0,1 и 8 мг/кг.

Иммуногенность anti-IL17A

Оценку иммуногенности anti-IL17A определяли по уровню связывающих препарат антител. Определение концентрации антител к anti-IL17A в сыворотке крови проводили в двух повторах. Полученные результаты использовали для построения кривой изменения концентрации антител к anti-IL17A во времени для каждого из животных (табл. 3, рис. 3). Из представленных результатов следует, что мак-

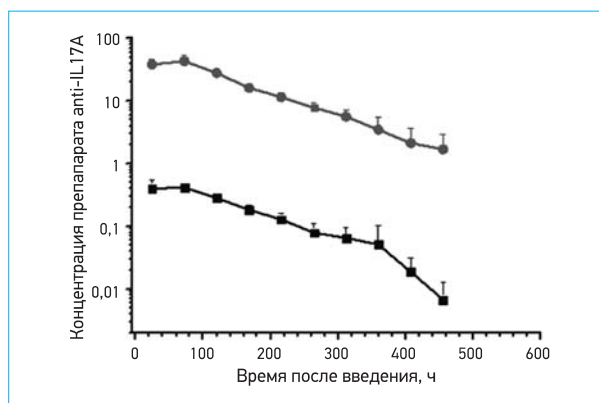


Рис. 2. Усредненная кривая ($n = 10$) изменения концентрации препарата anti-IL17A в сыворотке крови при однократном подкожном введении кроликам в дозе 0,1 (—□—) и 8 мг/кг (—●—).

Таблица 2. Фармакокинетические параметры препарата anti-IL17A при однократном подкожном введении кроликам в дозе 0,1 и 8 мг/кг

Фармакокинетические параметры	anti-IL17A			
	0,1 мг/кг		8 мг/кг	
	X_{cp}	□	X_{cp}	□
C_{max} , мкг/мл	0,47	0,05	41,86	9,57
T_{max} , ч	43,20	26,29	52,80	26,29
$AUC_{(0-60)}$, мкг/(мл·ч)	89,78	5,27	7501,29	1048,72
Lz , 1/ч	0,006	0,001	0,010	0,002
T_{half} , ч	111,40	16,63	73,07	14,13
MRT , ч	176,17	15,33	147,06	7,55

Таблица 3. Экспериментальные данные по определению концентрации антител к anti-IL17A в сыворотке крови кроликов

Время после введения	№ кролика п/п	Концентрация антител к anti-IL17A, мкг/мл		
		10 мг/кг	20 мг/кг	30 мг/кг
1 месяц	1	0,000	0,000	0,000
	2	0,000	0,000	0,000
	3	0,000	0,000	0,000
	4	0,000	0,000	0,000
2 месяц	1	0,000	2,129	2,514
	2	0,248	1,251	3,655
	3	0,000	0,000	0,000
	4	0,699	0,000	0,000
3 месяц	1	0,000	24,359	30,370
	2	31,082	26,514	60,380
	3	10,337	0,000	0,000
	4	21,518	0,000	0,000
Восстановительный период (1 месяц)	1	0,000	16,578	28,104
	2	26,713	22,915	39,052
	3	1,794	0,000	10,497
	4	13,055	0,000	0,000

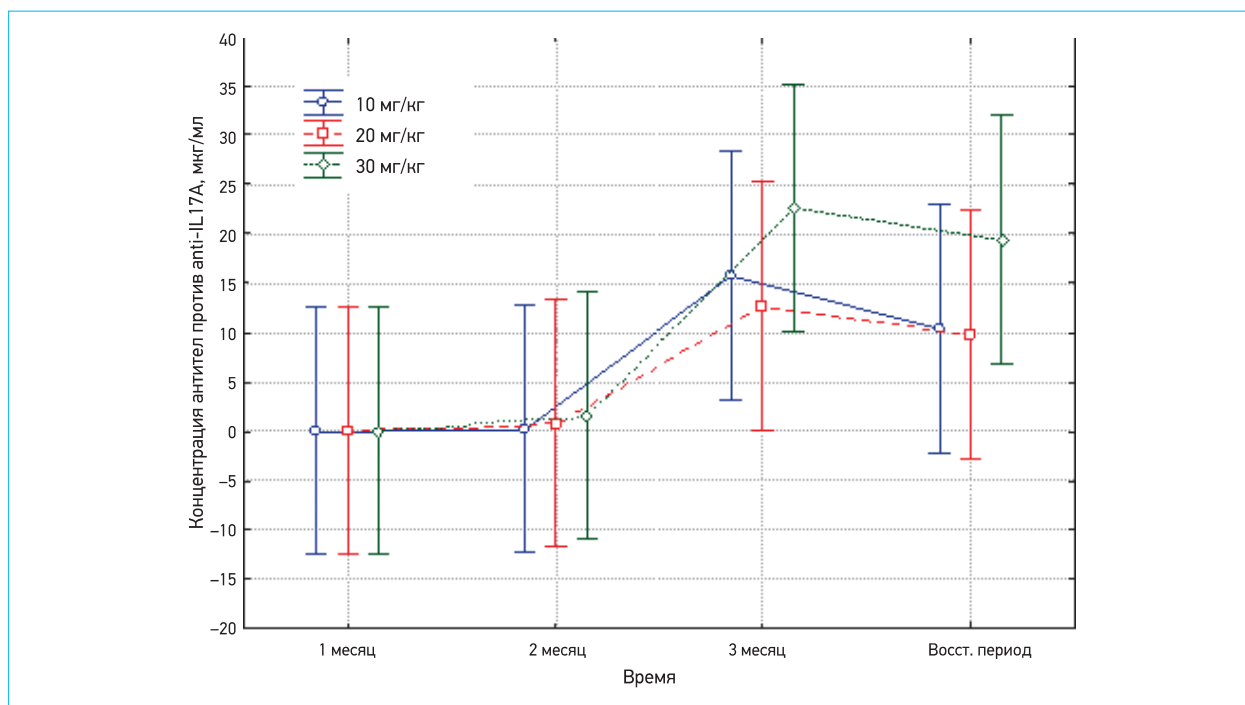


Рис. 3. Изменение концентрации антител к anti-IL17A во времени в сыворотке крови кроликов после многократного подкожного введения.

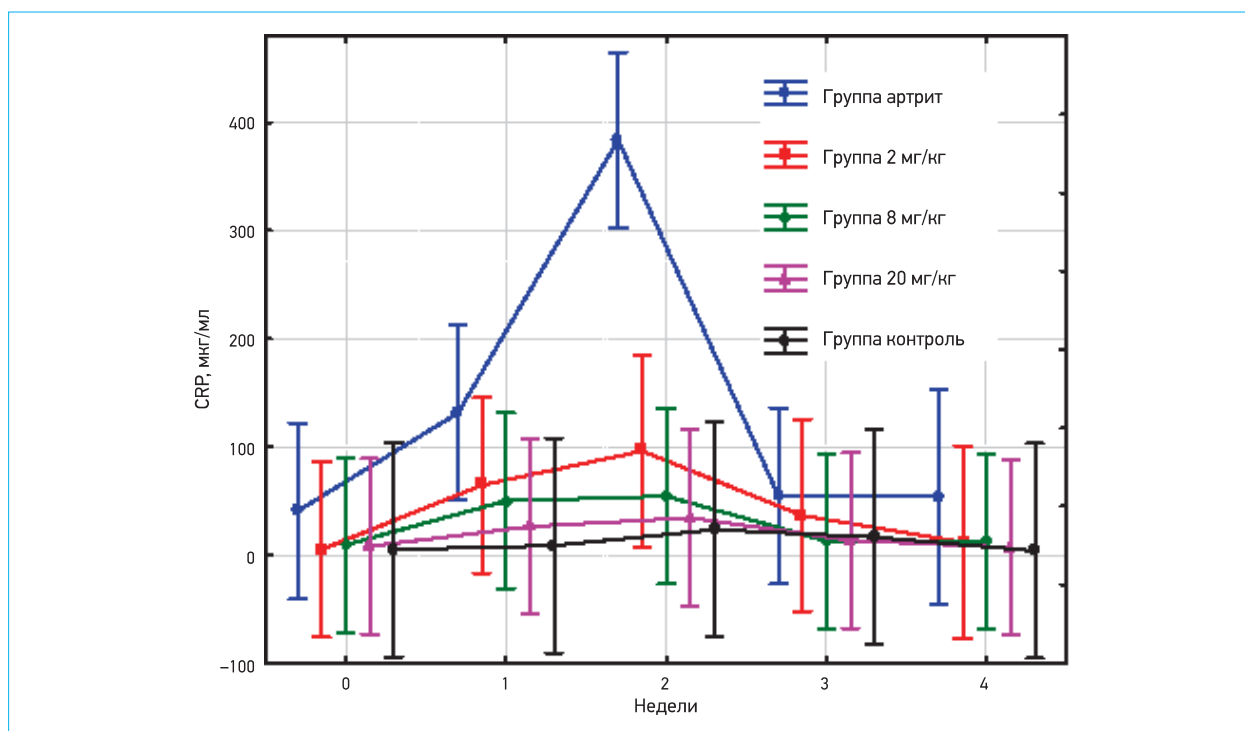


Рис. 4. Изменение концентрации С-реактивного белка во времени в сыворотке кроликов на модели АИА (среднее; 0,95 доверительный интервал).

симальный уровень антител против anti-IL17A наблюдался на третий месяц после начала введения препарата, достигая значения 60 мг/мл (доза 30 мг/кг) и падает во время восстановительного периода.

Полученные результаты (табл. 3) использовали для построения кривой изменения концентрации антител к

anti-IL17A во времени в сыворотке крови кроликов (рис. 3).

Результаты, полученные в ходе исследования фармакокинетики и иммуногенности anti-IL17A, использовали для корректного планирования исследования специфической активности препарата anti-IL17A на модели антиген-индуцированного артрита.

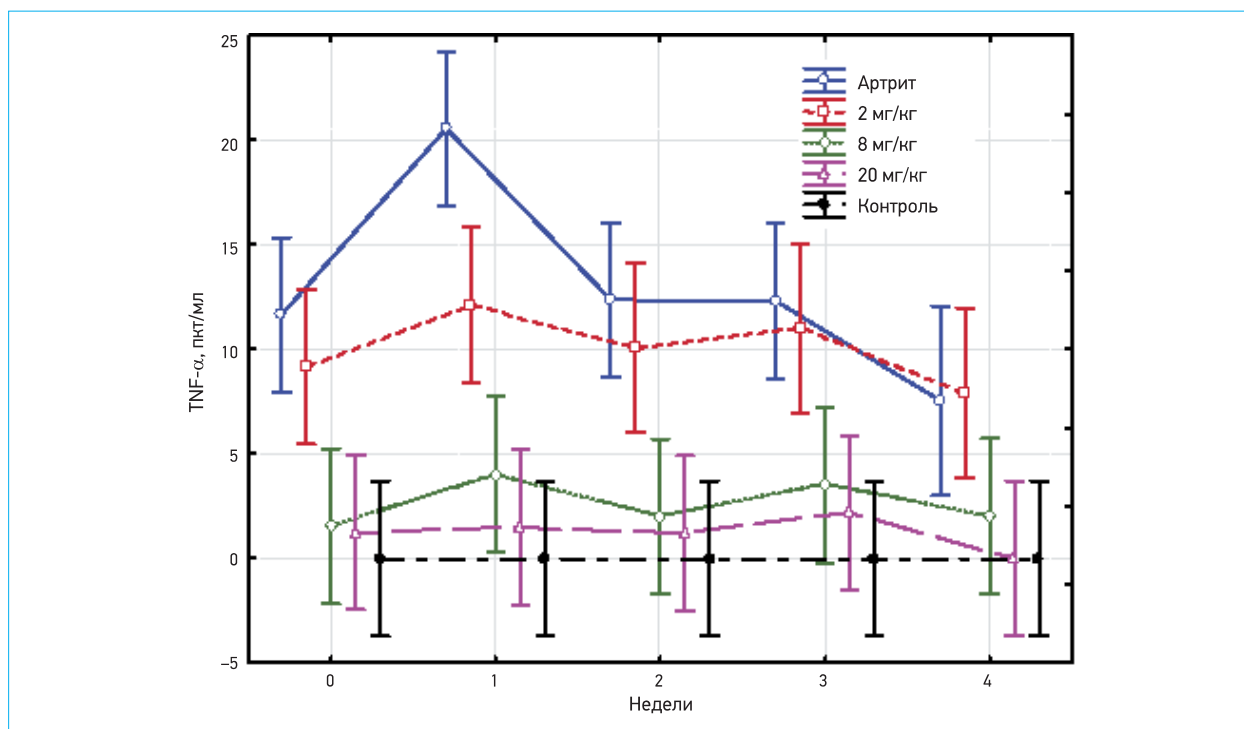


Рис. 5. Изменение концентрации TNF-α во времени в сыворотке крови кроликов на модели АИА (среднее; 0,95 доверительный интервал).

Определение уровня CRP, TNF-α

Протективные свойства препарата anti-IL17A анализировали по уровню маркеров воспаления: CRP и TNF-α. Уровень маркеров определяли в сыворотке крови еженедельно в течение четырех недель после индукции АИА. Анализ полученных данных показывает, что препарат anti-IL-17A в дозе 20 мг/кг максимально эффективно снижает уровни CRP и TNF-α в течение всего срока исследования (рис. 4 и 5). Так же хочется отметить, что уровень TNF-α и CRP максимально возрастают на первую и вторую неделю после индукции артрита. Что важно иметь в виду для использования данных маркеров воспаления для скрининга.

Гистология

Важным параметром эффективности препаратов, направленных на лечение ревматоидного артрита, является гистологическая оценка целостности суставов и прилегающих тканей. В ходе гистологического исследования коленных суставов кроликов на модели антиген-индуцированного артрита в группе с артритом выявили следующие изменения.

Суставная поверхность костей покрыта гиалиновым хрящом, имеющим нечеткое зональное строение. В наружной зоне наблюдается или исчезновение бесклеточной пластинки (*lamina splendens*) или ее набухание с разволокнением, а так же появление узур и трещин вплоть до радиальной и кальцинированной зоны хряща. Глубокая зона гиалинового хряща без четкой границы переходит в обызвествленную, линия обызвествления контурируется. Определяются поля лишенные клеток, чередующиеся с полями активного разномержения.

Синовиальные оболочки ареолярного типа выступают в суставную полость в виде клинообразных складок, где выражен фибриноидный некроз ворсин. Определяется развитие клеточного паннуса с формированием зон краевых эрозий. Синовиоциты в большинстве полей зрения некротизированы и десквамированы. Сохранившиеся клетки разряжены или группируются близко друг к другу,

Таблица 4. Гистологическая оценка по системе оценки Мэнкина в баллах

Группа	Суммарная оценка (max = 14)
2 мг/кг	6,25
8 мг/кг	5,2
20 мг/кг	4,0
Аррит	9,0
Контроль	2,75

в несколько слоев. Ворсины синовиальной оболочки отечные, в их строме — участки фибриноидного некроза. Экссудативная воспалительная реакция представлена отеком, фибриноидными изменениями, появлением полиморфно-ядерных лейкоцитов, макрофагов. Среди клеток воспаления встречаются гистиоциты. В субсиновиальном слое пролиферируют фибробласты с последующим разрастанием грануляционной ткани. Во всех случаях преобладают экссудативные процессы. При окрашивании Сафранином наблюдается снижение интенсивности окрашивания.

По оценке уровня повреждения суставов и окружающих тканей по шкале Мэнкина максимально протективный эффект наблюдается в группе 20 мг/кг (табл. 4).

В группе с дозой препарата 20 мг/кг отмечалось максимальное сокращение альтеративных процессов, уменьшение экссудативных и появление пролиферативных реакций, наблюдалось сокращение отека, уменьшалось выраженность некротических процессов.

Заключение

В ходе исследования фармакокинетики препарата антител против IL-17A рассчитали основные фармакокинетические параметры. Полученные данные использовали для плани-

рования исследования специфической активности препарата антител против IL-17A на модели антиген-индуцированного артрита. Исследование иммуногенности в течение трех месяцев показало, что связывающие антитела на anti-IL17A начинают образовываться на третий месяц еженедельного введения. Эти данные указывает на отсутствие потенциального блокирования антител против IL-17A в выбранной модели исследования.

В результате проведенного исследования специфической активности препарата anti-IL17A на модели антиген-индуцированного артрита была показана его эффективность по параметрам содержания уровня маркеров воспаления: С-реактивного белка и TNF- α , а также по данным гистологического исследования суставов и оценке по шкале Мэнкина.

Литература

1. Chew MWK, Hendersont B, Edwards JCW. Antigen-induced arthritis in the rabbit: ultrastructural changes at the chondrosynovial junction. *Int J Exp Path.* 1990; 71: 879–94.
2. Lee DM, Weinblatt ME. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2001; 358: 903–11.
3. Feldmann M, Brennan FM, Maini RN. Rheumatoid arthritis. *Cell* 1996; 85(3): 307–10.
4. Shabgah AG, Fattahi E, Shahneh FZ. Interleukin-17 in human inflammatory diseases. *Postepy Dermatol Alergol.* 2014; 31(4): 256–61.
5. Кологривова ИВ, Кологривова ЕН, Сулова ТЕ. Молекулярные аспекты функционирования Т-хелперов 17-го типа. *Бюллетень сибирской медицины* 2011; 10(4): 93–8.
6. Isailovic N, Daigo K, Mantovani A, Selmi C. Interleukin-17 and innate immunity in infections and chronic inflammation. *J Autoimmun.* 2015; 60: 1–11.
7. Mease PJ. Inhibition of interleukin-17, interleukin-23 and the TH17 cell pathway in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis. *Curr Opin Rheumatology* 2015; 27(2): 127–33.
8. van den Berg WB, McInnes IB. Th17 cells and IL-17a—focus on immunopathogenesis and immunotherapeutics. *Semin Arthritis Rheum.* 2013; 43(2): 158–70.
9. Khan D, Ahmed SA. Regulation of IL-17 in autoimmune diseases by transcriptional factors and microRNAs. *Front Genet.* 2015; (6): 236.
10. Lubberts E, Joosten LA, Oppers B, van den Bersselaar L, Coenen-de Roo CJ, Kolls JK, et al. IL-1-independent role of IL-17 in synovial inflammation and joint destruction during collagen-induced arthritis. *J Immunol.* 2001; 167(2): 1004–13.
11. Oliveira PG, Grespan R, Pinto LG, Meurer L, Brenol JCT, Roesler R, Schwartzmann G, Cunha FQ, Xavier RM. Protective Effect of RC-3095, an Antagonist of the Gastrin-Releasing Peptide Receptor, in Experimental Arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 2011; 63(10): 2956–65.
12. Link TM, ed. *Cartilage Imaging. Significance, Techniques, and New Developments.* New York: Springer Science+Business Media; 2011.
13. Van der Sluijs JA, Geesink RG, van der Linden AJ, Bulstra SK, Kuyper R, Drukker J. The reliability of the Mankin score for osteoarthritis. *Journal of Orthopaedic Research* 1992; 10(1): 58–61.

Об авторах

ЗАО «Биокад». Российская Федерация, 142380, Московская область, Чеховский район, п. Любучаны.

Недорубов Андрей Анатольевич. Старший научный сотрудник отдела доклинических испытаний лекарственных средств.

Грачев Александр Владимирович. Старший научный сотрудник отдела иммунохимии.

Варавко Мария Александровна. Старший научный сотрудник отдела доклинических испытаний лекарственных средств.

Морозова Елена Леонидовна. Руководитель отдела доклинических испытаний лекарственных средств.

Адрес для переписки: Недорубов Андрей Анатольевич; biocad@biocad.ru

The study of pharmacodynamics of a medicine based on humanized monoclonal antibodies against IL-17 in rabbit model of antigen-induced arthritis

A. A. Nedorubov, A. V. Grachev, M. A. Varavko, E. L. Morozova

CJSC «BIOCAD», village Lyubuchany, Chekhov district, Moscow region, Russia

The present article contains scientific data on the assessment of specific activity of therapeutic humanized monoclonal antibodies against IL-17 in rabbit model of antigen-induced arthritis. Pharmacokinetics and immunogenicity of anti-IL-17A preparation have been studied. The severity of rheumatoid arthritis progression has been assessed by the levels of joint damage, the levels of inflammatory markers and according to Menkin histological grade.

Key words: rheumatoid arthritis; monoclonal antibodies; interleukin-17 (IL-17A); CRP; TNF- α .

For citation: Nedorubov AA, Grachev AV, Varavko MA, Morozova EL. The study of pharmacodynamics of a medicine based on humanized monoclonal antibodies against IL-17 in rabbit model of antigen-induced arthritis. *BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment* 2016; 16 (2): 101–107.

References

1. Chew MWK, Hendersont B, Edwards JCW. Antigen-induced arthritis in the rabbit: ultrastructural changes at the chondrosynovial junction. *Int J Exp Path.* 1990; 71: 879–94.
2. Lee DM, Weinblatt ME. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2001; 358: 903–11.
3. Feldmann M, Brennan FM, Maini RN. Rheumatoid arthritis. *Cell* 1996; 85(3): 307–10.
4. Shabgah AG, Fattahi E, Shahneh FZ. Interleukin-17 in human inflammatory diseases. *Postepy Dermatol Alergol.* 2014; 31(4): 256–61.
5. Kologrivova IV, Kologrivov EN, Suslova TE. Molecular aspects of the functioning of T-helper 17-type. *Bulleten sibirskoy meditsiny* 2011; 10(4): 93–98 (in Russian).
6. Isailovic N, Daigo K, Mantovani A, Selmi C. Interleukin-17 and innate immunity in infections and chronic inflammation. *J Autoimmun.* 2015; 60: 1–11.

7. Mease PJ. Inhibition of interleukin-17, interleukin-23 and the TH17 cell pathway in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis. *Curr Opin Rheumatology* 2015; **27**(2): 127–33.
8. van den Berg WB, McInnes IB. Th17 cells and IL-17a—focus on immunopathogenesis and immunotherapeutics. *Semin Arthritis Rheum.* 2013; **43**(2): 158–70.
9. Khan D, Ahmed SA. Regulation of IL-17 in autoimmune diseases by transcriptional factors and microRNAs. *Front Genet.* 2015; (6): 236.
10. Lubberts E, Joosten LA, Oppers B, van den Bersselaar L, Coenen-de Roo CJ, Kolls JK, et al. IL-1-independent role of IL-17 in synovial inflammation and joint destruction during collagen-induced arthritis. *J Immunol.* 2001; **167**(2): 1004–13.
11. Oliveira PG, Grespan R, Pinto LG, Meurer L, Brenol JCT, Roesler R, Schwartzmann G, Cunha FQ, Xavier RM. Protective Effect of RC-3095, an Antagonist of the Gastrin-Releasing Peptide Receptor, in Experimental Arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 2011; **63**(10): 2956–65.
12. Link TM, ed. *Cartilage Imaging. Significance, Techniques, and New Developments.* New York: Springer Science+Business Media; 2011.
13. Van der Sluijs JA, Geesink RG, van der Linden AJ, Bulstra SK, Kuyper R, Drukker J. The reliability of the Mankin score for osteoarthritis. *Journal of Orthopaedic Research* 1992; **10**(1): 58–61.

Authors

CJSC «БИОКАД», Lyubuchany village, Chekhov district, Moscow region, 142380, Russian Federation.

Nedorubov AA. Senior researcher of the Department of preclinical trials of medicines.

Grachev AV. Senior researcher of the Department of immunochemistry.

Varavko MA. Senior researcher of the Department of preclinical trials of medicines.

Morozova EL. Head of the Department of preclinical trials of medicines.