

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Яковлева Алексея Константиновича «Стандартизация методики определения специфической активности эритропоэтина», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.06 – биотехнология (в том числе бионанотехнологии)

Актуальность темы: Эритропоэтин является цитокином, который стимулирует эритропоэз при взаимодействии с рецепторами на клетках-предшественниках костного мозга. Данный препарат применяется для патогенетической терапии патологических состояний (заболеваний) сопровождающихся снижением количества эритроцитов. При ряде патологических состояний препараты, влияющие на эритропоэз, применяются пожизненно. В связи с этим важна эффективность и безопасность лекарственных препаратов и сопоставимость методов оценки специфической активности. Информация о величине специфической активности, точность ее оценки позволяет гарантировать терапевтические возможности данных лекарственных средств, поскольку ошибка в сторону ее завышения влияет на эффективность, а в сторону занижения – может привести к развитию нежелательных осложнений: гипертонии и тромбоцитозу с ишемией и инфарктом миокарда, инсульту, тромбозу вен и артерий. Следовательно, точное определение специфической активности с включением критериев приемлемости результатов важно для обеспечения безопасности применения лекарственных препаратов эритропоэтина. Методы контроля специфической активности у отечественных производителей препаратов эритропоэтина различаются. В мировой практике специфическую активность лекарственных препаратов рекомбинантного эритропоэтина человека, согласно ведущим Фармакопеям мира, определяют биологическим методом по влиянию на стимуляцию гемопоэза у полицитемических и нормоцитемических мышей в сравнении со стандартным образцом и выражают в международных единицах. Точность результатов определения специфической активности зависит от стандартных образцов, а именно от правильности и прецизионности результатов, полученных при их разработке. Эталоном международных единиц активности эритропоэтина служит

международный стандартный образец (эпоэтин альфа). Все выше сказанное свидетельствует об актуальности темы исследования соискателя.

Цель и задачи сформулированы четко и соответствуют теме работы.

Научная новизна: заключается в том, что впервые в Российской Федерации разработана технология изготовления стандартного образца специфической активности эритропоэтина, которая включает в себя выбор состава вспомогательных веществ и оптимизацию условий лиофилизации, обеспечивающих срок годности стандартного образца в течение 5 лет. Стандартный образец сопоставим со стандартным образцом Европейской фармакопеи. Впервые в Российской Федерации разработана стандартизованная методика определения специфической активности эритропоэтина, и достигнут международный уровень требований к её точности, введен критерий приемлемости результатов испытаний – доверительный интервал рассчитанной активности от 64 до 156 % ($P=0,95$). Предложен методический подход к валидации биологического метода *in vivo*.

Теоретическая и практическая значимость. Соискателем на примере стандартизации методики определения специфической активности эритропоэтина предложен подход к проведению валидации биологических методов. Достигнутый уровень стандартизации путем использования разработанного стандартного образца, обоснованным выбором линейных мышей, метода подсчета ретикулоцитов (проточная цитометрия), а также обоснованием дизайна методики позволил достигнуть необходимой точности и гармонизировать отечественные требования к препаратам эритропоэтина с требованиями Европейской фармакопеи по основному показателю качества – специфическая активность. Практическая значимость работы подтверждена использованием полученных результатов в деятельности Федерального государственного бюджетного учреждения «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации для разработки и применения стандартных образцов, предназначенных для оценки качества, эффективности и безопасности биотехнологических лекарственных препаратов при проведении прикладных научных исследований, экспертизе качества субстанции, экспертизе предложенных методов контроля качества лекарственного средства и

качества представленных образцов лекарственного средства с использованием этих подходов. Материалы работы реализованы: разработкой двух общих фармакопейных статей «Эритропоэтины» ОФС.1.7.1.0016.18 и «Определение специфической активности препаратов эритропоэтина» ОФС.1.2.4.0017.18, в которых сформулированы требования и условия определения специфической активности эритропоэтина (включены в XIV Государственную фармакопею Российской Федерации, введенную в действие приказом Минздрава России от 30.10.2018) (акт внедрения), комплектом документации на стандартный образец (паспорт, макет первичной и вторичной упаковки, «Инструкция на научно-техническую продукцию отраслевой стандартный образец специфической активности эритропоэтина»). Апробация разработанного стандартного образца специфической активности эритропоэтина проведена отечественным производителем лекарственных препаратов эритропоэтина ООО «Фармапарк» (акт внедрения от 16 января 2019 г.) и Федеральным государственным бюджетным учреждением «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации (акт внедрения от 03 декабря 2018 г.).

Оценка достоверности: Достоверность представленного фактического материала базируется на широком комплексе самых современных физико-химических, биологических методов исследований, адекватной статистической обработке полученных данных. Работу диссертанта отличает большой объем трудоемких исследований и тщательность.

Выводы сформулированы четко и полностью соответствуют поставленным задачам.

Автореферат оформлен в соответствии с требованиями ВАК, иллюстрирован достаточным количеством таблиц и рисунков. По материалам диссертации опубликовано 12 печатных работ, из них 4 статьи в рецензируемых изданиях, 4 – в других изданиях, одни тезисы – в рецензируемом издании, 3 – в материалах конференций.

Заключение. Согласно автореферата диссертационная работа Яковлева Алексея Константиновича «Стандартизация методики определения специфической активности эритропоэтина», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.06 –

биотехнология (в т.ч. бионанотехнологии), является законченной научно-квалификационной работой, содержащей решение актуальной научно-практической задачи по стандартизации методики определения специфической активности эритропоэтина, которая соответствует требованиям п. 9 Положения «О порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 года (с изменениями в редакции Постановлений Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 года № 335, от 02 августа 2016 года № 748, от 29 мая 2017 года № 650, от 28 августа 2017 года № 1024, от 01 октября 2018 года № 1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата биологических наук, а ее автор Яковлев Алексей Константинович заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.06 «биотехнология (в том числе бионанотехнологии)».

Заместитель руководителя производственного направления Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН»

Почтовый адрес: 108819, город Москва, поселение Московский, посёлок Института полиомиелита, домовладение 8, корпус 1

тел: +7(495) 841-90-02;

e-mail: marburgman@mail.ru; ignatjev_gm@chumakovs.su

доктор медицинских наук, профессор



Игнатьев Георгий Михайлович

«17» мая 2019 г.

Подпись доктора медицинских наук, профессора Игнатьева Георгия Михайловича заверяю:

Ученый секретарь Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН»

кандидат биологических наук



Белякова Алла Владимировна