

Отзыв официального оппонента

Артюшковой Елены Борисовны – доктора биологических наук, директора НИИ Экспериментальной медицины ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России

на диссертационную работу Тутер Елены Александровны «Общие принципы изучения специфической активности лекарственных препаратов моноклональных антител в доклинических исследованиях как базовый показатель их биологической аналогичности», представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.06 – «Фармакология, клиническая фармакология»

Актуальность темы диссертации

В настоящее время особую актуальность приобретает разработка инновационных лекарственных препаратов (ЛП). Особый интерес отечественных и зарубежных разработчиков вызывают инновационные биотехнологические ЛП, созданные на основе моноклональных антител (мАТ), которые применяются в онкологии, иммунологии и других областях медицины. Однако, оригинальные ЛП на основе мАТ имеют высокую стоимость, поэтому разработка и применение биоаналогов таких препаратов позволит снизить стоимость лечения. Изучение сравнительной специфической активности биоаналогов является одним из важных этапов подтверждения биоаналогичности. Отсутствие в России конкретных рекомендаций по методам подтверждения сравнительной специфической активности биоаналогов мАТ затрудняет разработку и последующую регистрацию таких препаратов. Поэтому четкое определение принципов изучения специфической активности мАТ позволит уменьшить расходы и оптимизировать ресурсы на разработку этих дорогостоящих ЛП.

В связи с вышеизложенным, тему диссертационной работы Тутер Е.А., посвященной проблеме определения принципов изучения сравнительной специфической активности биоаналогов мАТ в доклинических исследованиях, следует признать актуальной.

**Степень обоснованности и достоверности научных положений,
результатов и выводов, сформулированных в диссертации**

В диссертационной работе содержатся ряд обоснованных результатами исследований автора научных положений:

1. На основании анализа регистрационных досье биоаналогов ЛП мАТ обобщены методы подтверждения специфической активности в доклинических исследованиях, которые должны включать в себя как исследования *in vitro*, так и, в случае наличия репрезентативной модели животных, исследования *in vivo*.
2. В тесте комплемент-зависимой цитотоксичности (КЗЦ) показана сопоставимость двух образцов биоаналогичного ритуксимаба и стандартного образца ритуксимаба.
3. Для доказательства биоаналогичности по специфической активности ритуксимаба на этапе доклинического изучения необходимы результаты ряда исследований *in vitro*: аффинность связывания с антигеном CD20, индукция апоптоза, связывание с Fc-рецепторами, связывание с компонентом комплемента C1, индукция антитело-зависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности (АЗКЦ) и КЗЦ, а также исследования *in vivo*: влияние на развитие зародышевых центров в брыжеечных лимфатических узлах и селезенке у яванских макак.

Выводы диссертационного исследования логически вытекают из результатов собственных исследований автора и согласуются с теоретическими представлениями об изучаемой проблеме и опубликованными данными литературы по теме диссертации.

Достоверность результатов, выводов и практических рекомендаций диссертации Тутер Е.А. основывается на использовании современных методов исследования и грамотном применении статистического анализа полученных количественных данных. Корректность статистического анализа подтверждается предварительной проверкой соответствия распределения изучаемых параметров нормальному закону распределения и выбором соответствующих распределению критериев статистической обработки.

Таким образом, научные положения, результаты и выводы, сформулированные в диссертационной работе Тутер Е.А., являются в достаточной степени обоснованными и достоверными.

Степень новизны научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Положения диссертационной работы Тутер Е.А. имеют достаточную степень научной новизны.

В доступной научной литературе отсутствуют конкретные рекомендации по методам подтверждения сравнительной специфической активности биоаналогов мАТ на этапе доклинического изучения.

По результатам исследования впервые на основании данных регистрационных досье обобщены методы подтверждения биологической аналогичности таких мАТ, как ритуксимаб, адалимумаб, инфликсимаб, бевацизумаб, трастузумаб, заявленных к регистрации в России.

Впервые разработана программа подтверждения сопоставимости по специфической активности биоаналогов ритуксимаба.

Впервые, как необходимый элемент доклинического изучения сопоставимости биоаналогов мАТ в соответствии с нормативными документами РФ и требованиями Европейских руководств по биотехнологическим ЛП, апробирована и воспроизведена методика подтверждения сопоставимости по специфической активности биоаналогов большинства мАТ – КЗЦ на примере ритуксимаба.

Перспективы внедрения полученных результатов исследования в практику

Данные, представленные в диссертационной работе, имеют важное практическое значение, так как могут быть использованы разработчиками на этапе планирования программы проведения доклинических исследований биоаналогов мАТ, что позволит уменьшить расходы и оптимизировать ресурсы на разработку таких дорогостоящих ЛП.

Апробация и воспроизведение методики определения КЗЦ на примере ритуксимаба подтверждает ее пригодность с целью изучения сравнительной специфической активности биоаналогов мАТ не только на этапе доклинического фармакодинамического изучения, но и в рамках рутинного подтверждения качества мАТ.

Результаты исследования внедрены в практику экспертной работы центра экспертизы и контроля готовых лекарственных средств ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России [акт о внедрении от 05.07.2016 г.].

Оценка содержания диссертации

Диссертация Тутер Е.А. оформлена в соответствии с современными требованиями, изложена на 137 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, результатов исследования и обсуждения, заключения, выводов, рекомендаций по использованию научных выводов, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, включающего 154 источника, в том числе 106 иностранных авторов, а также 5 приложений. Диссертация включает 16 таблиц и 15 рисунков.

Во введении показана актуальность темы исследования, степень разработанности проблемы, цель и задачи исследования, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, методология и методы

исследования, основные положения, выносимые на защиту, степень достоверности и апробация результатов, описан личный вклад автора, а также отражена связь темы диссертационной работы с планом научных работ учреждения.

В первой главе, посвященной обзору литературы, приведена информация о биоаналогичных ЛП МАТ и перспективах их разработки. Описаны биологические свойства МАТ и их производных. Представлены общие принципы подтверждения биологической аналогичности, а также особенности подтверждения биоаналогичности ЛП МАТ.

В целом обзор литературы убедительно обосновывает актуальность темы и формулировку цели и задач диссертационного исследования.

Во второй главе диссертации представлено описание материалов и методов исследования.

В третьей главе диссертации приведены результаты исследования и их обсуждение.

В первом разделе представлены принципы проведения доклинических исследований сопоставимости по специфической активности биоаналогов МАТ, заявленных к регистрации в России, а также возможные методы подтверждения биоаналогичности по специфической активности биоаналогов ритуксимаба, адалимумаба, инфликсимаба, бевацизумаба и трастузумаба.

Во втором разделе представлены результаты экспериментального изучения сравнительной комплемент-зависимой цитотоксичности ритуксимаба.

В третьем разделе представлена программа изучения сравнительной специфической активности биоаналогов ритуксимаба в рамках подтверждения их биоаналогичности.

В Заключении обобщены результаты исследования.

Выводы соответствуют поставленной цели и задачам.

Рекомендации по использованию научных выводов имеют прикладное значение.

В целом, структура работы и последовательность проведения различных этапов исследования имеет логический характер, для каждой поставленной задачи найдено эффективное решение.

Таким образом, диссертация содержит новые научные результаты и положения, выдвигаемые для публичной защиты и свидетельствует о личном вкладе автора диссертации в науку. Предложенные автором диссертации решения достаточно аргументированы результатами собственных исследований и критически оценены в сравнении с данными научной литературы.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ, в том числе 3 статьи в журналах, включенных в перечень рецензируемых научных журналов и изданий для опубликования основных научных результатов диссертаций, определенных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации.

Автореферат достаточно полно отражает содержание диссертационной работы.

Замечания, вопросы и предложения по содержанию и оформлению диссертации

Принципиальных замечаний и возражений по диссертационной работе нет. Вместе с тем, в ходе рецензирования диссертационной работы возник следующий вопрос, требующий дополнительного пояснения:

I. Методы исследования, их вид и количество, предложенные Вами в диссертационной работе, на этапе доклинического изучения *in vitro* и *in vivo* позволяют подтвердить биоаналогичность ритуксимаба, адалимумаба,

инфликсимаба, бевациумаба, трастузумаба, могут ли они быть использованы для других мАТ, созданных в будущем?

В целом, работа производит весьма благоприятное впечатление, как по сути, так и по оформлению. Приведенный вопрос не затрагивают существа работы и сформулирован в плане дискуссии.

Соответствие диссертации заявленной научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пункту 4 паспорта специальности: «Исследование взаимодействий между организмом и лекарственными средствами, изучение их фармакодинамики, фармакокинетики и метаболизма. Установление связей между дозами, концентрациями и эффективностью лекарственных средств. Экстраполяция фармакологических параметров с биологических моделей на человека».

Заключение

В заключение необходимо отметить, что диссертация Тутер Елены Александровны «Общие принципы изучения специфической активности лекарственных препаратов моноклональных антител в доклинических исследованиях как базовый показатель их биологической аналогичности», является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи – разработке общих принципов изучения специфической активности лекарственных препаратов моноклональных антител на этапе доклинических исследований - имеющей важное значение для развития фармакологии и клинической фармакологии.

По актуальности темы, методическому уровню, научной новизне и практической значимости полученных результатов, выводов и рекомендаций

работа соответствует современным требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, определенным пунктом 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 №.335 от 21 апреля 2016 года №.748 от 2 августа 2016 года), а ее автор - Тутер Елена Александровна заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.

Официальный оппонент,
доктор биологических наук,
директор НИИ Экспериментальной медицины
ФГБОУ ВО «Курский государственный
медицинский университет» Минздрава России

«5» мар 2017 г

Артюшкова Е.Б.

Подпись доктора биологических наук Артюшковой Е.Б. «удостоверяю»:
ученый секретарь учёного совета
ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России
д.б.н., доцент



Медведева О.А.

Контактная информация:
ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России
305041, Россия, г.Курск, ул. К.Маркса, 3
Тел.: (4712) 51-40-36
E-mail: eartyushkova@mail.ru

СВЕДЕНИЯ ОБ ОППОНЕНТЕ

по диссертации Тутер Елена Александровна

**«Общие принципы изучения специфической активности лекарственных препаратов моноклональных антител в доклинических исследованиях как базовый показатель их биологической аналогичности»
на соискание ученой степени кандидата биологических наук**

Публикации, близкие тематике диссертационного исследования

1. Experimental justification of new way of pharmacological correction for contact frostbite using dslet opioid peptide and serotonin adipinate to enhance surgical treatment /Chigunadze A.L., Artyushkova E.B., Mishustin V.N., Goryainova G.N., Artyushkova E.V.//Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology. 2016. -Т. 2, № 2. - С. 3-19
2. A method of treating chronic limb ischemia mononuclear fraction of autologous bone marrow in the experiment /Anzhelika Orlova, Elena Artyushkova, Boris Sukovatyh// Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences. - 2014. - Vol. 5(4). - P. 1628-1633.
3. Experimental study of correction of endothelial dysfunction solutions ultralow doses of Antibodies Т. 20, №2. - С. 41-48.
4. Влияние встраивания ресвератрола и дигидрокверцетина в фосфолипидные наночастицы на их биодоступность и специфическую активность /Гусева Д.А., Худоклинова Ю.Ю., Медведева Н.В., Баранова В.С., Захарова Т.С., Артющкова Е.Б., Торховская Т.И., Ипатова О.М.//Биомедицинская химия. -2015.-Т. 61, № 5 .-С. 598-605.