



Федеральная служба по надзору в сфере защиты
прав потребителей и благополучия человека
**Федеральное казённое учреждение
здравоохранения «Ставропольский научно-
исследовательский противочумный
институт» Федеральной службы по надзору
в сфере защиты прав потребителей
и благополучия человека**

(ФКУЗ Ставропольский противочумный институт
Роспотребнадзора)

355035, г. Ставрополь, ул. Советская, д.13-15

Тел/факс: (865-2) 26-03-12

E-mail: stavnipchi@mail.ru

ОКПО 01897080 ОГРН 1022601949930

ИНН 2636000641 КПП 263601001

05.09.2022 № 26-30-02/11-1415-2022

на № _____ от _____

УТВЕРЖДАЮ

Директор ФКУЗ

Ставропольский противочумный
институт Роспотребнадзора,
доктор медицинских наук,
профессор, академик РАН

А.Н. Куличенко

2022 г.



[Отзыв ведущей организации
на диссертацию]

Отзыв

ведущей организации на диссертацию Кормицовой Елены Сергеевны
«Разработка фармакопейного стандартного образца для определения
активности иммуноглобулинов человека против клещевого энцефалита»,
представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук
по специальности 1.5.6 – Биотехнология

**Актуальность темы выполненной работы и ее связь с
соответствующими отраслями науки и практической деятельности**

Применение эффективных специфических сывороточных
лекарственных препаратов для купирования ряда инфекционных
заболеваний является важной задачей здравоохранения. Специфические
иммуноглобулины как средства пассивной иммунопрофилактики и/или
лечения содержат в качестве основного действующего вещества
концентрированную очищенную фракцию иммуноглобулинов класса G
плазмы крови здоровых доноров, иммунизированных соответствующими
вакцинами, или доноров-реконвалесцентов с доказанной протективной
эффективностью в отношении инфекционных агентов вирусной и
бактериальной природы.

В различных странах препараты гомологичных специфических
иммуноглобулинов зарегистрированы и используются для пассивной
иммунопрофилактики и/или терапии 13 инфекционных заболеваний

человека. В нашей стране практическая медицина располагает препаратами иммуноглобулинов человека специфическими для лечения и/или профилактики лишь 6 инфекционных заболеваний, в том числе вирусного клещевого энцефалита (КЭ).

Вопросы специфической профилактики КЭ остаются актуальными в связи с расширением ареала вируса КЭ на административных территориях Российской Федерации и обострением эпидемиологической обстановки в последние годы за счет неуклонного роста заболеваемости КЭ среди не привитого и не получавшего экстренной профилактики при укусах клеща городского населения. Так, в 2020 г. случаи инфекции зарегистрированы в 6 федеральных округах и 48 субъектах страны. Ежегодно число заболевших лиц с установленным диагнозом клещевой энцефалит колеблется в среднем от 2000 до 3000 пациентов. Наиболее эффективный путь борьбы с этой инфекцией - массовая специфическая профилактика. Существенное значение в деле специфической профилактики имеет экстренная профилактика с помощью иммуноглобулина против КЭ, применяемая к лицам, подвергшимся укусам клеща в эндемичных очагах КЭ в России. Специфическое лечение КЭ иммуноглобулином применяется только в России.

Работы по созданию и совершенствованию препарата «Иммуноглобулин человека против клещевого энцефалита», а также разработка тактики применения специфического иммуноглобулина направленного действия для экстренной профилактики и лечения КЭ в России ведутся с 70-80-х годов прошлого столетия. Однако исследований по созданию фармакопейного стандартного образца (ФСО) содержания антител IgG человека к вирусу КЭ в нашей стране и за рубежом до настоящего времени не проводились. Хотя необходимость обязательного метрологического обеспечения, неотъемлемой частью которого служит разработка и применение фармакопейных стандартных образцов (ФСО), установлена на государственном уровне, и это определяет актуальность исследования диссертационной работы Е.С. Кормицковой, которая имеет определенную практическую значимость.

Цель исследования, связанная с разработкой фармакопейного стандартного образца для определения специфической активности иммуноглобулина человека против клещевого энцефалита, в полной мере соответствует специальности 1.5.6- Биотехнология.

Задачи исследования адекватны поставленной цели и включают ряд этапов, касающихся разработки способа получения ФСО содержания антител IgG человека к вирусу КЭ, определения аттестуемых характеристик ФСО в РТГА и ИФА, усовершенствования методик

определения специфической активности иммуноглобулина человека против КЭ на основе РТГА и ИФА с использованием разработанного ФСО. Задачи работы отражены в положениях, выносимых на защиту, а результаты их решения представлены в заключении и выводах.

Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Научная новизна заключается в следующем: разработан способ получения ФСО содержания антител IgG человека к вирусу КЭ, создан и аттестован ФСО содержания антител IgG человека к вирусу КЭ в РТГА, разработана методика оценки специфической активности иммуноглобулина человека против КЭ на основе ИФА, обеспечивающая унификацию данных, получаемых с применением разных наборов реагентов. Приоритет исследований подтвержден патентом РФ на изобретение № 2735782 от 09.11.2020 г.

Результаты диссертационной работы Кормщиковой Е.С., изложенные в научных положениях и выводах, являются достаточно обоснованными, достоверными и доказательными, что обеспечивается современным методическим уровнем выполненной работы и большим объемом исследованного материала, адекватной статистической обработкой.

Выводы и научные положения логично вытекают из результатов исследования и являются корректными.

Значимость для науки и практической деятельности полученных соискателем результатов

Диссертационная работа Кормщиковой Е.С., несомненно, имеет научно-практическое значение в связи обоснованием новых и современных технологических подходов к получению ФСО, обеспечивающих стабильность аттестуемых характеристик, внутрисерийную однородность, близость состава и свойств исследуемым иммуноглобулинам человека против КЭ.

Основным практически значимым итогом является возможность применения ФСО для повышения точности и унификации определения специфической активности иммуноглобулина человека против КЭ. Материалы работы использованы при разработке нормативно-технологической документации на ФСО ГФ РФ 3.1.00453, инструкции по изготовлению, контролю и аттестации ФСО, проектов паспорта и инструкции по применению, что дает возможность осуществлять серийный выпуск продукта.

Структура и содержание работы

Диссертация построена по традиционной схеме и состоит из введения, шести глав, заключения, выводов, списка сокращений и условных обозначений, списка цитированной литературы, включающего 152 источника, в том числе зарубежных - 53, и четырех приложений.

Диссертация изложена на 133 страницах компьютерного текста, иллюстрированного 11 рисунками и 32 таблицами. Работа оформлена согласно национальному стандарту РФ «Диссертация и автореферат диссертации. Структура и правила оформления» (ГОСТ 7.0.11-2011).

Исследования выполнены в рамках государственных заданий на осуществление прикладных научных исследований и разработок ФГБУН КНИИГИПК ФМБА России: «Совершенствование методов контроля качества препаратов иммуноглобулина человека», № ГР 01201150082; «Совершенствование методов контроля качества крови донорской, ее компонентов и препаратов» № ГР 01201451641, а также ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава РФ: «Научное обоснование и разработка методологии экспертизы качества, эффективности и безопасности препаратов крови, № ГР 115111740010; «Совершенствование системы разработки и применения стандартных образцов, предназначенных для оценки качества, эффективности и безопасности лекарственных средств», № ГР 115111740007.

Во введении представлена актуальность и степень разработанности темы исследования, цель и задачи работы, научная новизна, её теоретическая и практическая значимость, методология и методы исследования, положения, выносимые на защиту, связь темы диссертации с планом научно-исследовательских работ, степень достоверности и апробация результатов.

В обзоре литературы представлена обстоятельная характеристика иммуноглобулина человека против КЭ и его роль в экстренной профилактике и терапии этой инфекции. В этой главе обсуждены направления совершенствования методик определения специфической активности иммуноглобулина человека против КЭ и методы определения содержания антител к вирусу клещевого энцефалита.

Обзор литературы написан хорошим литературным языком, содержит подробную информацию по исследуемой проблеме, в обзоре приводятся актуальные работы по данному направлению.

В разделе «Материалы и методы» отражены биологические объекты и лекарственные препараты, а также разнообразные использованные методы исследования (биотехнологические, микробиологические, физико-химические, биохимические, иммунологические). Методы исследования,

примененные в работе, подчеркивают ее достаточно высокий и современный методический уровень, а статистическая обработка полученных результатов – их достоверность.

В главе 3 изложены результаты по разработке способа получения ФСО, который заключается в отборе иммунной плазмы крови доноров, выделении фракции IgG человека методом этанольного фракционирования, концентрировании, внесении стабилизаторов глицина и *l*-пролина, лиофилизации. Одним из основных итогов исследования в рамках этой главы можно считать, что результаты оценки свойств лиофилизатов антител экспериментальных серий явились основой для разработки нормативных требований к ФСО содержания антител IgG человека к вирусу КЭ.

Глава 4 посвящена результатам аттестации ФСО с использованием методов РТГА и ИФА по содержанию антител к вирусу КЭ. Испытания проведены независимо специалистами двух лабораторий (ФГБУН КНИИГиПК ФМБА России и ГБУ «НЦЭСМП» Минздрава РФ). На основании проведенных исследований разработан алгоритм оценки аттестуемой характеристики ФСО, которые составили 1:80, 1:160 и 1:320 с неопределенностью не более шага двукратного разведения в РТГА, а также (248 ± 48) ЕД/мл, (297 ± 61) ЕД/мл и (2360 ± 75) ЕД/мл в ИФА.

В 5 главе автор представила результаты по усовершенствованию методики на основе РТГА и доказана ее пригодность для определения специфической активности иммуноглобулина человека против КЭ и повышение точности определения этой характеристики. Доказана пригодность разработанной автором методики на основе ИФА для определения специфической активности иммуноглобулина человека против КЭ. Установлена специфичность и линейность методики, прецизионность подтверждена коэффициентом вариации, не превышающем 15%. С использованием разработанного ФСО определена специфическая активность 68 серий иммуноглобулина человека против КЭ. В результате экономического обоснования показано, что применение ФСО является эффективным, поскольку значительно снижает затраты на производство препарата, связанные с риском выбраковки серии по показателю качества «специфическая активность».

По результатам выполненных исследований разработана нормативно-технологическая документация на ФСО ГФ РФ 3.1.00453, инструкция по изготовлению, контролю и аттестации, что дает возможность осуществлять его серийный выпуск (Глава 6).

В заключении на диссертацию приводятся и анализируются итоги всей работы в целом. В пяти выводах автор выделяет наиболее значимые результаты и характеризует перспективы их практического использования, что подтверждает научное и практическое значение диссертации.

Основные результаты исследования представлены на научных конференциях разного уровня и отражены в 12 опубликованных работах, из них 3 – в научных журналах, рекомендуемых ВАК, а также одном патенте РФ на изобретение.

Автореферат диссертации и опубликованные статьи полностью соответствуют содержанию диссертационной работы. Основные результаты диссертации получены лично автором, что подтверждено научными публикациями, нормативно-технологической документацией.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Материалы диссертации имеют большое практическое значение, так как посвящены разработке для экстренной профилактики и специфического лечения КЭ фармакопейного стандартного образца для определения специфической активности иммуноглобулина человека против вирусного клещевого энцефалита, и это способствует решению актуальной научной задачи, связанной с повышением качества и эффективности этого лекарственного средства.

Можно с большой вероятностью утверждать, что многие технические решения, предложенные автором, могут быть использованы специалистами, занимающимися фармацевтической разработкой, промышленным производством, контролем, экспертизой качества и государственной регистрацией препаратов иммуноглобулинов человека специфических против актуальных для нашей страны инфекционных заболеваний.

Принципиальных замечаний, касающихся экспериментальной части диссертации и ее оформления, нет.

Заключение

Диссертация Кормщиковой Елены Сергеевны «Разработка фармакопейного стандартного образца для определения активности иммуноглобулинов человека против клещевого энцефалита» является законченной научно-квалификационной работой, в которой изложены новые научно-обоснованные технологические решения, связанные с созданием фармакопейного стандартного образца содержания антител IgG человека к вирусу клещевого энцефалита, вопросы экстренной профилактики и специфического лечения которого остаются актуальными в связи с

расширением ареала вируса КЭ на административных территориях Российской Федерации и обострением эпидемиологической обстановки в последние годы.

По актуальности выбранной темы, объему и методическому уровню проведенных исследований, научной новизне, теоретической и практической значимости полученных результатов данная диссертация и автореферат соответствуют требованиям ВАК РФ «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 г., предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Елена Сергеевна Кормщикова заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальностям 1.5.6 – Биотехнология.

Отзыв обсужден и одобрен на межлабораторной конференции ФКУЗ Ставропольский противочумный институт Роспотребнадзора, протокол № 10 от 25 августа 2022 года.

Главный научный сотрудник научно-производственной лаборатории препаратов для диагностики особо опасных и других инфекций Федерального казенного учреждения здравоохранения «Ставропольский научно-исследовательский противочумный институт» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека

доктор медицинских наук, профессор



Ирина Степановна Тюменцева

Подпись Тюменцевой И.С. заверяю:

Ученый секретарь ФКУЗ Ставропольский противочумный институт Роспотребнадзора, кандидат медицинских наук
01.09.2022



Т.Л. Красовская

ФКУЗ Ставропольский противочумный институт Роспотребнадзора, 355035 г. Ставрополь, ул. Советская, д. 13-15. Тел/факс: (865-2)260312, E-mail: stavnipchi@mail.ru