

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 64.1.004.01 НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ НАУКИ «МОСКОВСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ЭПИДЕМИОЛОГИИ И МИКРОБИОЛОГИИ ИМ. Г.Н. ГАБРИЧЕВСКОГО» ФЕДЕРАЛЬНОЙ СЛУЖБЫ ПО НАДЗОРУ В СФЕРЕ ЗАЩИТЫ ПРАВ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ И БЛАГОПОЛУЧИЯ ЧЕЛОВЕКА ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело № _____
решение диссертационного совета от 10 ноября 2022 г. № 4.

О присуждении Голощаповой Евгении Олеговне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата биологических наук.

Диссертация «Разработка фармакопейных стандартных образцов для подтверждения подлинности структуры субстанций интерферонов» по специальности 1.5.6. – Биотехнология принята к защите 08.09.2022 г. протокол № 4 диссертационным советом 64.1.004.01 на базе Федерального бюджетного учреждения науки «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (125212, г. Москва, ул. Адмирала Макарова, д. 10). Диссертационный совет утвержден Приказом Министерства образования и науки РФ № 714/нк «О советах по защите докторских и кандидатских диссертаций» от 2 ноября 2012 г., приказ № 791/нк от 09.12.2020 г. част. изм., приказ № 1040/нк от 13.10.2021 г. част. изм.

Соискатель Голощапова Евгения Олеговна, 1989 года рождения. В 2011 г. окончила Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева», факультет биотехнологии и промышленной экологии, с присвоением квалификации инженер, по специальности «Биотехнология».

В 2018 г. была прикреплена в качестве соискателя к Федеральному государственному бюджетному учреждению «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации (приказ №280 от 19.12.2018 г) для подготовки диссертационного исследования на соискание учёной степени кандидата биологических наук по специальности: 1.5.6. – биотехнология. Справка об обучении № 415 выдана 18.11.2019 г. Федеральным бюджетным учреждением науки «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

С 2013 г. и по настоящее время соискатель Голощапова Е. О. работает экспертом в лаборатории биохимии Медицинских Иммунобиологических препаратов в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НЦЭСМП» МЗ РФ).

Диссертация выполнена в лаборатории биохимии медицинских иммунобиологических препаратов в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НЦЭСМП» МЗ РФ).

Научный руководитель: Устинникова Ольга Борисовна – кандидат биологических наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации, лаборатория биохимии медицинских иммунобиологических препаратов, начальник.

Официальные оппоненты: Шмаров Максим Михайлович - доктор биологических наук (03.01.06 - Биотехнология (в том числе бионанотехнология)), Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации, лаборатория молекулярной биотехнологии, руководитель лаборатории; Красильников Игорь Викторович - доктор биологических наук (03.00.23 - Биотехнология), Публичное Акционерное Общество «Институт стволовых клеток человека», директор по инновациям в биотехнологии – дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация: Федеральное государственное учреждение «Федеральный исследовательский центр «Фундаментальные основы биотехнологии» Российской академии наук» в своем положительном заключении, подписанном доктором биологических наук Федоровым Алексеем Николаевичем, директор, указало, что диссертация является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научно-практической задачи – разработка фармакопейных стандартных образцов для подтверждения подлинности первичной структуры молекулы метиониновой формы рЧИФН альфа-2b и рЧИФН бета-1b.

Соискатель по теме диссертации имеет 9 печатных работ, из них 4 статьи - в рецензируемых изданиях, 2 статьи – в других изданиях, 3 – в сборниках и материалах конференций, общий объем работ составляет 50 страниц с авторским вкладом 37 страниц. В настоящее время получен патент на изобретение РФ № 2780675 от 28 сентября 2022 г.

Основные работы: 1) Голощапова, Е.О. Разработка порядка аттестации стандартного образца метиониновой формы интерферона альфа-2b для подтверждения подлинности методом пептидного картирования / Е.О. Голощапова, О.Б. Устинникова, О.Б. Рунова, М.Г. Коротков, Р.А. Волкова // Медицинская иммунология. – 2018. – Т.20, № 4. – С.543-550; 2) Голощапова, Е.О. Разработка методики пептидного картирования для оценки подлинности субстанций рекомбинантного интерферона бета-1b / Е.О. Голощапова, А.С. Минеро, О.Б. Рунова, О.Б. Устинникова // Биофармацевтический журнал. - 2021. - Т.13, № 4. – С. 22-27; 3) Голощапова, Е.О. Разработка и аттестация фармакопейного стандартного образца для подтверждения подлинности первичной структуры очищенного рекомбинантного интерферона бета-1b методом пептидного картирования / Е.О. Голощапова, О.Б. Рунова, А.С. Минеро, О.В. Фадейкина, Р.А.

Волкова, М.Б. Дегтерев, С.А. Таран, Р.Р. Шукуров, О.Б.Устинникова // Биопрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. – 2022. – Т.22, №1. – С. 23-37.

На диссертацию и автореферат поступило 3 положительных отзыва без замечаний от: 1) д.м.н. Лядовой И.В., зав. лабораторией клеточных и молекулярных основ гистогенеза ФГБУН Институт биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН; 2) к.м.н. Храмова М.В., заместитель директора по качеству и развитию ФБУН «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии» Роспотребнадзора; 3) д.б.н. Шумаева К.Б., старшего научного сотрудника отдела биохимии свободнорадикальных процессов НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Минздрава России. В отзывах отмечено, что в ходе диссертационного исследования получены экспериментальные данные по разработке и аттестации ФСО рЧИФН альфа-2b (метиониновая форма) и бета-1b, изучена стабильность данных ФСО в режиме реального времени. Предложена и разработана методика пептидного картирования рЧИФН бета-1b для оценки подлинности первичной структуры молекулы.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается тематикой научных исследований, компетентностью в вопросах, рассмотренных в диссертации, большим опытом работы в изучении значимых для здоровья человека рекомбинантных белков и методов их исследования.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований разработаны фармакопейные стандартные образцы для подтверждения подлинности первичной структуры субстанций метиониновой формы рЧИФН альфа-2b и рЧИФН бета-1b. Предложена аттестованная характеристика разработанных фармакопейных стандартных образцов в виде абсолютного и относительного времени удерживания характеристических пиков. Доказана возможность применения разработанных ФСО для оценки подлинности первичной структуры вновь выпускаемых серий соответствующих субстанций разных производителей. Введены в практику здравоохранения разработанные ФСО для повышения эффективности и безопасности лекарственных средств, изготавливаемых на основе рЧИФН альфа-2b (метиониновая форма) и рЧИФН бета-1b.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что доказана возможность унификации и стандартизации подтверждения подлинности первичной структуры новых серий фармацевтических субстанций рЧИФН альфа-2b и рЧИФН бета-1b разных производителей благодаря применению разработанных фармакопейных стандартных образцов. Применительно к проблематике диссертации результативно использован комплекс методов: биологические и физико-химические, в том числе высокоэффективная жидкостная хроматография и масс-спектрометрия высокого разрешения. Изложены полученные экспериментальные данные о способности фермента «эндопротеиназа Glu-C из *Staphylococcus aureus* V8» гидролизовать рЧИФН бета-1b в ацетатном буферном растворе pH 4,50-4,57, что дополняет современные представления о пептидном картировании рекомбинантных белков.

Раскрыты возможности оценки подлинности первичной структуры вновь выпускаемых серий рЧИФН бета-1b методом пептидного картирования с применением разработанной методики и разработанного ФСО, несмотря на отсутствие международного стандартного образца рЧИФН бета-1b и методики пептидного картирования в Европейской Фармакопее и нормативной документации производителей данного типа субстанций. Изучена стабильность пептидных карт разработанных ФСО в режиме реального времени для установления срока годности разработанных ФСО. Проведена модернизация оценки качества отечественных субстанций рЧИФН альфа-2b (метиониновая форма) и рЧИФН бета-1b по показателю «Подлинность» в соответствии с международными правилами.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что разработаны и внедрены фармакопейные стандартные образцы метиониновой формы рЧИФН альфа-2b и рЧИФН бета-1b в практическую деятельность фармацевтических компаний ООО «Фармапарк» и АО «Генериум» (акт внедрения от 18.03.2022), а также ООО НПП «Фармаклон» (акт внедрения от 16.09.2021).

Определена возможность использования разработанной методики пептидного картирования рЧИФН бета-1b фармацевтическими предприятиями для оценки подлинности первичной структуры новых серий субстанций рЧИФН бета-1b на этапе готовой субстанции, не содержащей стабилизаторов белковой природы, или на этапе полупродукта до добавления вспомогательных веществ белковой природы. Создана методика пептидного картирования рЧИФН бета-1b с применением фермента «эндопротеиназа Glu-C» и ацетатного буферного раствора. Представлены данные, подтверждающие, что разработанная методика пептидного картирования рЧИФН бета-1b с применением фермента «эндопротеиназа Glu-C» и ацетатного буферного раствора позволяет выявлять специфичные фрагменты молекулы, отличающие данный белок от рЧИФН бета-1a, включая N-концевую последовательность, и замену аминокислоты в позиции 16(17).

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что для экспериментальных работ объем фактического материала является достаточным, методы статистической обработки подобраны адекватно, эксперименты проведены на высоком научно-методическом уровне с применением современных методов и сертифицированного оборудования. Теория исследования построена на известных данных по теме диссертации. В ходе подготовки диссертационной работы получен значительный объем экспериментальных данных. Идея базируется на известных теоретических и практических материалах и согласуется с опубликованными экспериментальными данными, посвященными контролю качества лекарственных средств, представляющих собой рекомбинантные белки. Используются в работе все субстанции рЧИФН альфа-2b и бета-1b, зарегистрированные в РФ. Установлена возможность применения разработанных фармакопейных стандартных образцов и разработанной методики пептидного картирования для всех соответствующих зарегистрированных субстанций в РФ. Используются современные биологические и

физико-химические методы, в том числе высокоэффективная жидкостная хроматография и масс-спектрометрия.

Личный вклад соискателя состоит в самостоятельном анализе международных и отечественных нормативных требований, а также требований нормативной документации производителей субстанций рЧИФН альфа, рЧИФН бета и рЧИФН гамма. Автор анализировала литературные данные в рамках темы исследования, разработала требования к кандидатам в фармакопейные стандартные образцы метиониновой формы рЧИФН альфа-2b и рЧИФН бета-1b, непосредственно принимала участие на всех этапах экспериментальной работы, разработала способ подтверждения структуры рекомбинантного интерферона бета-1b, осуществила статистическую обработку результатов. Установление аттестованной характеристики ФСО 3.2.00433 (ОСО 42-28-433) осуществляли совместно с начальником отдела контроля качества К.Э. Хечиевой (ООО «Фармапарк»). Масс-спектрометрическое исследование кандидата в ФСО 3.2.00433 (ОСО 42-28-433) осуществляли совместно со с.н.с., к.ф.-м.н. А.С. Кононихиным (Центр коллективного пользования "Новые материалы и новые технологии", созданный на базе ФГБУН «Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля» РАН). Оценку качества и масс-спектрометрическое исследование кандидата в ФСО 3.2.00447 (ОСО 42-28-447)), установление его аттестованной характеристики осуществляли совместно со с.н.с. отдела аналитических методов М.Б. Дегтерёвым (АО «Генериум»).

На заседании 10 ноября 2022 года диссертационный совет принял решение присудить Голощаповой Евгении Олеговне ученую степень кандидата биологических наук по специальности 1.5.6. – Биотехнология.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 16 человек, из них 5 докторов наук по специальности 1.5.6– Биотехнология, участвовавших в заседании, из 24 человек, входящих в состав совета, проголосовал за – 16, против – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Председатель диссертационного совета,
доктор биологических наук, профессор


Алешкин Владимир Андрианович

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор
10.11.2022 г.


Борисова Ольга Юрьевна