

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 64.1.004.01 НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО БЮДЖЕТНОГО ОБРАЗОВАНИЯ 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 05 декабря 2024 г., протокол №3.

О присуждении Колесниковой Оксане Николаевне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата биологических наук.

Диссертация «Оптимизация количественной оценки фенола и тиомерсала в иммунобиологических лекарственных препаратах» по специальности 1.5.6. – Биотехнология принята к защите 03.10.2024г. протокол № 2 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 № 1040/нк от 13.10.2021г. част. изм., приказ №214/нк от 12.03.2024г.част.изм.

Соискатель Колесникова Оксана Николаевна, 1973 года рождения. В 1996 году окончила биологический факультет Ташкентского Государственного Университета, им. МирзоУлугбека, по специальности биолог.

В 2020 году в качестве соискателя была прикреплена к Федеральному государственному бюджетному учреждению «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства Здравоохранения Российской Федерации (Выписка из протокола №1 Заседания Ученого Совета ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, Приказ № 111 от 19.06.2020) для подготовки диссертационного исследования на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности: 1.5.6. – биотехнология (биологические науки).

Справка об обучении № 437 выдана 26 августа 2022 года 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 2010 года по настоящий момент Колесникова О.Н. работает в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, в настоящее время в должности ведущего эксперта лаборатории биохимии медицинских иммунобиологических препаратов Федерального государственного бюджетного учреждения «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства Здравоохранения Российской Федерации.

Диссертация выполнена в лаборатории биохимии медицинских иммунобиологических препаратов Федерального государственного бюджетного учреждения «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Работа выполнена в рамках тем НИР «Научное обоснование методов оценки качества, эффективности и безопасности иммунобиологических лекарственных препаратов и их стандартизация», регистрационный № 01201275293 (акт внедрения результатов НИР от 28.12.2017); «Совершенствование системы разработки и применения стандартных образцов, предназначенных для оценки качества, эффективности и безопасности лекарственных средств», регистрационный № 115111740007 (акт внедрения результатов НИР от 28.12.2017); «Научное обоснование перспективных направлений совершенствования иммунобиологических лекарственных препаратов, предназначенных для иммунопрофилактики инфекционных болезней», регистрационный № АААА-А18-118021590046-9 (акт внедрения результатов НИР от 13.12.2019); «Разработка перспективных направлений совершенствования экспертизы качества, эффективности и безопасности биологических лекарственных препаратов и стандартизация методов их оценки», № госрегистрации НИОКТР 121022000147-4 (ГЗ НИР 2021-2023) Федерального государственного бюджетного учреждения «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель: Устинникова Ольга Борисовна – кандидат биологических наук (14.00.36 – аллергология и иммунология), Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения», лаборатория биохимии медицинских иммунобиологических препаратов, начальник лаборатории.

Официальные оппоненты:

Шмаров Максим Михайлович - доктор биологических наук (14.03.09 – Клиническая иммунология, аллергология, 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), акционерное общество «Развитие биотехнологий», директор по науке.

Ведущая организация: Федеральное Государственное бюджетное научное учреждение «Всероссийский научно-исследовательский и технологический институт биологической промышленности» Министерства сельского хозяйства Российской Федерации (Московская область, городской округ Лосино-Петровский, пос. Биокомбината) в своем положительном заключении, подписанном Неминушей Ларисой Анатольевной, доктором биологических наук, доцентом, ведущим научным сотрудником информационно-аналитического и координационного центра по биотехнологиям, указала, что диссертация является законченной научно-квалификационной работой, содержащей новое решение актуальной научной задачи – разработки и стандартизации новых методик для оценки качества иммунобиологических лекарственных препаратов на содержание консервантов.

Соискатель имеет 8 печатных работ, из них 3 статьи - в рецензируемых научных

изданиях, 2 статьи - в других изданиях, 2 тезисов - в материалах конференций, 1 патент на изобретение Российской Федерации. Общий объем работ составляет 67 страницы с авторским вкладом 61 страницы.

Основные работы: 1) Колесникова, О.Н. Разработка и валидация методики количественного определения фенола методом газожидкостной хроматографии в биологических лекарственных препаратах / О.Н. Колесникова, О.Б.Рунова, О.Б. Устинникова // Химико-фармацевтический журнал. - 2018. – Т. 52, №5. - С.60-64. 2) Колесникова, О.Н. Разработка и аттестация стандартных образцов содержания фенола в биологических лекарственных препаратах с учетом сопоставимости результатов, полученных методами ГЖХ, ВЭЖХ, спектрофотометрии и колориметрии / О.Н. Колесникова, О.В. Фадейкина, О.Б. Устинникова, Р.А. Волкова, А.А. Мовсесянц // БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. – 2021. - Т.21, №3. - С. 193-199. 3) Колесникова, О.Н. Оценка сопоставимости результатов определения тиомерсала колориметрическим методом и методом атомно-абсорбционной спектрометрии холодного пара в иммунобиологических лекарственных препаратах / О.Н. Колесникова, В.Е. Трегубова, О.Б. Устинникова, А.А. Мовсесянц // БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. – 2022. - Т.22, №3. - С. 318-330. 4) Патент 2693518 Российская Федерация, МПК G01N 30/02 (2019.02). Способ количественного определения фенола методом газожидкостной хроматографии в биологических лекарственных препаратах / Колесникова О.Н., Устинникова О.Б., Рунова О.Б. заявитель и патентообладатель: ФГБУ НЦЭСМП Министерства здравоохранения (RU). - №2013149234/15; заявл. 26.11.2018; опубл. 03.07.2019, бюл. №19. – 22с.

На диссертацию и автореферат поступило 6 положительных отзывов без замечаний от: 1) д.м.н., профессора Максимова В.А., директора центра экспериментальной физиологии ФГБУ «Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью» Федерального медико-биологического агентства; 2) д.м.н., профессора, заслуженного деятеля науки Российской Федерации Хамитова Р.А., вице-президента по исследованиям и разработкам акционерного общества «ГЕНЕРИУМ»; 3) д.м.н. Лядовой И.В., заведующей кафедрой клеточной биомедицины и клеточных технологий Передовой инженерной школы ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» МЗ РФ; 4) к.б.н. Кравченко И.В., старшего научного сотрудника лаборатории инженерной энзимологии Института биохимии им. А.Н. Баха ФГУ «Федеральный исследовательский центр «Фундаментальные основы биотехнологии» Российской академии наук»; 5) к.м.н. Ковальчук Е.А., старшего научного сотрудника и к.т.н. Чепуренкова Н.Я., ведущего научного сотрудника научно-исследовательского испытательного отдела ФГБУ «48 Центральный научно-исследовательский институт» МО России; 6) к.б.н., Еремеева А.В., заведующего лабораторией трансляционной биомедицины ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины им. Академика Ю.М. Лопухина» ФМБА России. В отзывах отмечено, что в ходе диссертационного исследования разработаны новые методики и стандартные образцы, имеющие практическое значение в области контроля качества лекарственных препаратов.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается тематикой научных исследований, компетентностью в вопросах, рассмотренных в диссертации, большим опытом работы в области разработки, изучения свойств и методов контроля биологических лекарственных средств.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований разработаны и стандартизированы новые способы количественного химического анализа фенола на основе газожидкостной хроматографии и высокоэффективной жидкостной хроматографии, и тиомерсала на основе метода атомно-абсорбционной спектрометрии холодного пара для проведения контроля качества медицинских биопрепаратов. Предложены условия, позволяющие проводить испытание образцов иммунобиологических лекарственных препаратов без предварительной пробоподготовки, включающие режимы хроматографирования, хроматографические колонки, аналитические области методик, способы калибровки и стандарты сравнения для хроматографических методов определения фенола; условия пробоподготовки испытуемых образцов, стандарты сравнения, аналитическая область методики для определения тиомерсала методом атомно-абсорбционной спектрометрии холодного пара (ртути). Доказана возможность применения вновь разработанных методик в области контроля качества иммунобиологических лекарственных препаратов. Введены в практику стандартные образцы содержания фенола в иммунобиологических лекарственных препаратах, предназначенные для осуществления внутрилабораторного контроля качества.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что доказана возможность применения методов газожидкостной и высокоэффективной жидкостной хроматографии для контроля качества иммунобиологических лекарственных препаратов по показателю «Фенол» и возможность применения методики на основе метода атомно-абсорбционной спектрометрии холодного пара для контроля качества несорбированных и сорбированных иммунобиологических лекарственных препаратов по показателю «Тиомерсал». Применительно к проблематике диссертации, для контроля качества и оценки безопасности медицинских биопрепаратов результативно использован комплекс биохимических, химических, физико-химических, статистических методов. Изложены принципы, этапы и результаты процесса разработки, валидации и стандартизации аналитических методик, предназначенных для контроля качества иммунобиологических лекарственных препаратов на содержание консервантов, разработки и аттестации стандартных образцов для контроля стабильности проведения испытаний. Раскрыты закономерности подходов при подборе хроматографических колонок, режима и условий хроматографического процесса, способов проведения пробоподготовки испытуемых образцов, выборе стандартов сравнения, способов построения калибровочного диапазона, аналитической области, способов обработки результатов при разработке аналитических методик. Изучена сопоставимость результатов определения фенола и тиомерсала, полученных с применением разработанных методик в сравнении с действующими фармакопейными методиками. Проведена модернизация методической базы оценки качества иммунобиологических лекарственных препаратов на содержание консервантов.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что разработаны и внедрены: методика количественного определения фенола в иммунобиологических лекарственных препаратах на основе метода газожидкостной хроматографии внедрена в практическую деятельность фармацевтической компании ООО «Гритвак» (акт внедрения от 01.11.2021); методика количественного определения тиомерсала на основе метода атомно-абсорбционной спектрометрии холодного пара внедрена в практическую деятельность ФГУП Санкт-Петербургского научно-исследовательского института ФМБА России (акт внедрения от 13.03.2017). **Определены** перспективы внедрения данных методик в практику лабораторного контроля качества иммунобиологических лекарственных препаратов для повышения специфичности и точности определения содержания консервантов за счет применения высокотехнологичных методов и частичной автоматизации процесса. **Созданы** фармакопейные стандартные образцы содержания фенола для внутрилабораторного контроля качества испытаний по показателю «Фенол» в иммунобиологических лекарственных препаратах. **Представлены** общие фармакопейные статьи, включенные в ГФ РФ: «Методика определения фенола в иммунобиологических лекарственных препаратах методом высокоэффективной жидкостной хроматографии» внесена в ОФС 1.7.2.0028.18 «Количественное определение фенола в биологических лекарственных препаратах» ГФ РФ (XIV, том 2); «Методика определения тиомерсала в иммунобиологических лекарственных препаратах методом атомно-абсорбционной спектрометрии холодного пара» внесена в ОФС 1.7.2.0025.15 «Количественное определение тиомерсала в биологических лекарственных препаратах» ГФ РФ (XIV, том 2).

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что объем полученных экспериментальных данных является достаточным, методы статистической обработки подобраны адекватно, эксперименты проведены на высоком научно-методическом уровне с использованием сертифицированного оборудования. Подтверждена воспроизводимость результатов исследования при смене экспериментальных условий. **Теория исследования** построена на известных данных и согласуется с опубликованными экспериментальными данными, посвященными разработке методов лабораторного контроля качества лекарственных препаратов. **Идея базируется** на анализе возможностей применения высокотехнологичного лабораторного оборудования при разработке новых высокоспецифичных и высокочувствительных методик количественного химического анализа. **Использовано** сравнение литературных данных и рекомендаций авторов по разработке и валидации методик количественного анализа. **Установлена** эффективность индивидуального подхода к разработке аналитических методик на основе физических и химических свойств определяемого вещества и компонентного состава предмета исследования с учетом литературных данных и предыдущего опыта авторов в части порядка подбора методических условий и валидации методик. **Использованы** современные биохимические, химические, физико-химические, статистические методы.

Личный вклад соискателя состоит в проведении аналитического обзора литературных источников, по выбранной теме, разработке дизайна научного исследования и этапов работы, формулировке цели и задач, выборе предмета и объектов исследования,

составлении плана разработки и валидации аналитических методик. Выполнении экспериментальной части по всем разделам диссертации, разработке и валидации методик определения консервантов в иммунобиологических лекарственных препаратах: фенола на основе хроматографических методов анализа и тиомерсала на основе атомно-абсорбционной спектроскопии холодного пара свободной ртути, разработки и аттестации фармакопейных стандартных образцов содержания фенола. Автором самостоятельно выполнен сбор и статистический анализ полученных результатов и формулировка выводов при написании диссертационной работы.

На заседании 05 декабря 2024 года диссертационный совет принял решение присудить Колесниковой Оксане Николаевне ученую степень кандидата биологических наук по специальности 1.5.6. – Биотехнология.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 16 человек, из них 6 докторов наук по специальности 1.5.6 – Биотехнология, участвовавших в заседании, из 22 человек, входящих в состав совета, проголосовал: за – 15, против – 1, недействительных бюллетеней – 0.

Председатель диссертационного совета,
доктор биологических наук, профессор

Алёшкин Владимир Андрианович

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор

Борисова Ольга Юрьевна

06.12.2024 г.

