

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Устинниковой Ольги Борисовны на тему: «Совершенствование методологии оценки физико-химических показателей качества биологических лекарственных препаратов», представленной на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 1.5.6. – биотехнология (биологические науки)

Современные биологические лекарственные препараты (БЛП) обладают таргетными свойствами, низким уровнем токсичности и количеством нежелательных эффектов, что обуславливает большой интерес со стороны фармразработчиков к этому классу препаратов. Как правило, большинство БЛП обладают широким спектром их применения для лечения и профилактики социально значимых заболеваний, что объясняет большой интерес со стороны медицины. Развитие технологий получения биологических лекарственных препаратов, включая препараты на основе генной инженерии является ведущим направлением в биомедицине. Вместе с разработкой таких препаратов одновременно проводится совершенствование методологии оценки качества БЛП, их нормативно-регуляторного обеспечения, обеспечивающего поступление на фармацевтический рынок биопрепаратов, согласно отечественным и международным стандартам качества, чему и посвящена диссертационная работа Устинниковой Ольги Борисовны.

В автореферате автор указала ключевые моменты, связанные с новизной, которые заключаются в разработке классификаций и фармакопейных требований к оценке подлинности первичной структуры и значимых посттрансляционных модификаций рекомбинантных факторов свертывания крови, интерферонов альфа-2b и бета-1b, что нашло отражение в общих фармакопейных статьях, предназначенных для Государственной фармакопеи Российской Федерации и имеющих статус «вводится впервые».

Устинниковой О.Б. впервые представлены в виде универсального алгоритма требования к разработке и аттестации стандартных образцов, предназначенных для подтверждения подлинности первичной структуры и значимых посттрансляционных модификаций рекомбинантных терапевтических белков, позволяющие разрабатывать индивидуальные программы аттестации независимо от наличия международных стандартных образцов, что имеет большое значение для фармбезопасности России. Новизной также является разработанные и исследованные с помощью метода масс-спектрометрии высокого разрешения фармакопейные стандартные образцы, предназначенные для подтверждения подлинности аминокислотной последовательности рекомбинантных интерферонов альфа-2b и бета-1b, N-гликанов молекул рекомбинантного фактора свертывания крови VIIa. Соискателем впервые описаны условия ферментативного гидролиза рекомбинантного интерферона бета-1b, позволяющие в комплексе с последующим высокоэффективным хроматографическим разделением контролировать подлинность структуры вновь получаемых серий данного белка путем получения специфичной пептидной карты. Впервые разработана унифицированная методика высокоэффективной жидкостной хроматографии гидрофильного взаимодействия для контроля качества БЛП по содержанию аминокислот в составе их смеси в рамках одного анализа. Также автором разработаны и другие методики контроля качества биопрепаратов на основе различных подходов в хроматографии, атомно-абсорбционной спектроскопии с электротермической атомизацией.

Имплементации полученных результатов и методик в деятельность ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России свидетельствует о практической значимости, что подкреплено соответствующими актами и систематизированными в научно-методических изданиях и проектах нормативных документов (фармакопейных статьях), для последующего включения в

Государственную фармакопею РФ. Ряд разработанных методик уже внедрен и используется при контроле качества российскими фармкомпаниями, такими как АО «Генериум», ООО «Фармапарк», ООО «НПП «Фармаклон». Доработка соискателем методологии оценки физико-химических показателей качества биологических лекарственных препаратов, разработка стандартных образцов и методик контроля их качества, позволяет оптимизировать процесс фармацевтической экспертизы физико-химических показателей качества биологических лекарственных препаратов, что обеспечивает эффективность и безопасность их последующего применения.

Достоверность и обоснованность результатов, полученных в ходе работы, обеспечивается значительным объемом проведенных исследований и используемых в работе образцов, широким спектром методик, а также получением экспериментальных данных в лаборатории, входящей в состав Испытательного центра, имеющего аккредитацию системы менеджмента качества согласно ГОСТ ISO 17025-2019.

По результатам диссертационной работы опубликована 31 печатная работа: 18 статей в рецензируемых изданиях, 5 статей в других изданиях, 4 - в материалах конференций, 4 патента на изобретение РФ, в которых изложены основные тезисы, выносимые на защиту.

Заключение

Диссертационная работа Устинниковой Ольги Борисовны на тему: «Совершенствование методологии оценки физико-химических показателей качества биологических лекарственных препаратов», представленная на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 1.5.6. – биотехнология (биологические науки) является завершенной научно-квалификационной работой и содержит новое решение актуальной научной проблемы - обеспечения и поддержания высоких стандартов качества биологических лекарственных препаратов путем совершенствования методологии оценки их физико-химических показателей качества. По

актуальности, новизне и практической значимости диссертационная работа Устинниковой Ольги Борисовны отвечает требованиям п. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 года (с изменениями в соответствии с Постановлениями Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 № 335, от 02.08.2016 № 748, от 29.05.2017 № 650, от 28.08.2017 № 1024, от 01.10.2018 № 1168, от 26.05.2020 № 751, от 20.03.2021 № 426, от 11.09.2021 №1539, от 26.09.2022 №1690, от 26.01.2023 №101, от 18.03.2023 №415, 26.10.2023 №1786, от 25.01.2024 №62, от 16.10.2024 №1382 «О внесении изменений в Положение о присуждении ученых степеней»), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора биологических наук, а её автор, Устинникова Ольга Борисовна заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 1.5.6. – биотехнология (биологические науки).

Заведующая лабораторией структуры и функций биополимеров
Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр Физико-химической медицины имени академика Ю.М. Лопухина Федерального медико-биологического агентства»
119435, г. Москва, Малая Пироговская 1а, тел. +7(916)502-78-32, email: annavarizhuk@gmail.com

доктор химических наук

Варижук Анна Михайловна

«27» мая 2025 г.

Подпись Варижук А.М. заверяю:

Ученый секретарь Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр Физико-химической медицины имени академика Ю.М. Лопухина Федерального медико-биологического агентства»

119435, г. Москва, Малая Пироговская 1а, тел.: +7 (499) 246-4409, email: e.kostryukova@niiifhm.ru

кандидат биологических наук

Кострюкова Елена Сергеевна