

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора биологических наук, профессора, член-корреспондента РАН Ярыгина Константина Никитича на диссертационную работу Устинниковой Ольги Борисовны на тему: «Совершенствование методологии оценки физико-химических показателей качества биологических лекарственных препаратов», представленную на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 1.5.6. - биотехнология (биологические науки)

Актуальность темы исследования

Проведенные за последние два века научные исследования полностью изменили методы диагностики, лечения и профилактики болезней и медицину в целом, позволили радикально снизить смертность и инвалидизацию населения и увеличить продолжительность жизни. Из искусства врачевания, каким она была в древнем мире и в средние века, медицина постепенно превратилась в здравоохранение, крупную отрасль экономики, что потребовало разработки и введение в практику правил, регулирующих данную отрасль.

Огромную роль в повышении эффективности здравоохранения сыграло использование все большего количества лекарственных препаратов как природного происхождения, так и синтетических. Небольшая часть лекарственных препаратов была заимствована из практики древних и средневековых врачевателей, но основная их часть была разработана в процессе научных исследований в области биологии, химии и смежных наук. Параллельно разрабатывались и начинали применяться правила проверки эффективности и безопасности лекарственных препаратов.

В настоящее время и в течение последних 50 лет разрабатываются и постепенно начинают применяться препараты нового класса – биологические лекарственные препараты, активным элементом которых служат не природные или синтетические химические соединения, а нативные или модифицированные природные макромолекулы и еще более сложные

биологические объекты, такие как секретируемые живыми клетками комплексы макромолекул и целые клетки. Методы оценки эффективности и безопасности таких препаратов, также как и способы контроля за качеством при масштабировании производства, пока недостаточно хорошо разработаны во всем мире. В Российской Федерации ситуация еще сложнее, так как разработка правил началась позже, чем во многих других странах. Кроме того, действующие в Российской Федерации регуляторные правила должны соответствовать правилам Евразийского экономического союза. Очевидно, что решение этих задач требует проведения серьезных научных исследований, в том числе в области контроля качества биологических лекарственных препаратов. Исследование Устинниковой Ольги Борисовны, посвященное совершенствованию методологии оценки физико-химических свойств таких препаратов, проведено именно в этом направлении и позволило получить важные для совершенствования правил контроля их качества результаты, в связи с чем его актуальность не вызывает сомнения.

**Новизна исследования, полученных результатов, выводов и
рекомендаций, сформулированных в диссертации**

В процессе работы над диссертацией Устинникова О.Б. сумела получить оригинальные, совершенно новые результаты как в области методологии исследования физико-химических свойств биологических лекарственных препаратов, так и в области конкретных методов такой оценки. К первой категории относятся разработанные соискательницей фармакопейные стандарты контроля правильности первичной структуры и посттрансляционных модификаций рекомбинантных интерферонов альфа и бета и рекомбинантных факторов свертывания крови, фармакопейные требования к оценке качества PEG-модифицированных белков и алгоритм аттестации стандартных образцов, предназначенных для подтверждения первичной последовательности и посттрансляционных модификаций рекомбинантных терапевтических белков. Вторая категория включает разработку фармакопейных стандартных образцов, разработку методики

высокоэффективной хроматографии гидрофильного взаимодействия для селективного определения аминокислот, создание методики эксклюзионной высокоэффективной жидкостной хроматографии для определения полисорбата 80 и разработку методики атомно-абсорбционной спектromетрии с электротермической атомизацией для определения ионов алюминия. Устинникова О.Б. фактически предложила новый, более рациональный подход к контролю качества биологических лекарственных препаратов на этапах их разработки, создания регистрационного досье, проведения регистрационной и пострегистрационной экспертизы.

Степень достоверности и обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Достоверность и обоснованность содержащихся в диссертации научных положений, выводов и рекомендаций в области методологии оценки качества биологических лекарственных препаратов обеспечивается тем, что Устинникова О.Б. глубоко изучила и критически осмыслила существующие отечественные и зарубежные, прежде всего европейские, правила и на этой основе смогла наметить пути улучшения/оптимизации существующей практики. Достоверность и обоснованность рекомендаций по конкретным методам оценки достоверности данных о физико-химических свойствах биологических лекарственных препаратов обеспечивается личным участием соискательницы в их разработке и апробации.

Теоретическая и практическая значимость диссертационной работы

Высокая теоретическая значимость рассматриваемой диссертационной работы связана с недостаточной разработанностью методологии оценки качества биологических лекарственных препаратов и проверки соответствия представленных на экспертизу образцов заявленным характеристикам. Своей диссертационной работой Устинникова О.Б. внесла существенный вклад в совершенствование используемых в этой сфере подходов и, кроме того, сумела обогатить новыми практическими методами методический арсенал,

что придает диссертации большую практическую значимость, так эти методы могут и должны использоваться на всех этапах разработки и регистрации биологических лекарственных препаратов.

Апробация результатов исследования, в том числе публикаций в рецензируемых изданиях

Результаты диссертационной работы Устинниковой О.Б. представлены и обсуждены на 4 научных и научно-практических конференциях. Диссертантом опубликована 31 печатная работа, из них 18 статей в рецензируемых изданиях, 5 статей в других изданиях, 4 - в материалах конференций, 4 патента на изобретение РФ.

Оценка содержания, завершенности и оформления диссертации

Диссертационная работа Устинниковой О.Б. оформлена в соответствии с требованиями ВАК, предъявляемым к докторским диссертациям, изложена на 312 страницах, состоит из введения, обзора литературы, 3-х глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, описания перспектив дальнейшей разработки темы, списка сокращений, списка используемой литературы и трех приложений. Работа иллюстрирована 65 рисунками и содержит 32 таблицы.

В разделе «Введение» обосновывается актуальность выбранного диссертанткой направления исследований и степень его разработанности, описываются методология и методы исследования, формулируются цель и задачи исследования и положения, выносимые на защиту.

Раздел «Обзор литературы» представлен Главой 1, в которой подробно рассматриваются современные методологические и методические подходы к оценке физико-химических свойств нескольких групп биологических лекарственных препаратов и имеющиеся в этой области проблемы.

Раздел «Результаты собственных исследований» состоит из трех самостоятельных глав, представляющих все результаты теоретических и экспериментальных исследований, полученные соискательницей.

Глава 2 посвящена описанию результатов в области оценки подлинности структуры рекомбинантных терапевтических белков.

Глава 3 описывает результаты исследований по разработке и аттестации стандартных образцов, используемых для подтверждения подлинности рекомбинантных терапевтических белков.

Глава 4 содержит данные по оптимизации методологии и методов оценки вспомогательных веществ.

Раздел «Заключение» обобщает полученные Устинниковой О.Б. результаты, содержит данные об их внедрении и вывод о том, что все задачи диссертационной работы решены, а ее цель достигнута.

Выводы полностью соответствуют цели и задачам исследования, сформулированы четко и отражают полученные результаты.

В разделе «Практические рекомендации» соискательница перечисляет фармакопейные требования, алгоритм аттестации стандартных образцов, стандартные образцы и методики, которые, по ее мнению, необходимо или целесообразно внедрить в практику и обосновывает это предложение.

Автореферат Устинниковой О.Б. в необходимом объеме отражает содержание диссертационного исследования, в достаточной мере проиллюстрирован таблицами и рисунками. Диссертация и автореферат оформлены согласно требованиям ГОСТ 7.0.11-2011.

Соответствие специальности

Диссертационная работа Устинниковой О.Б. по тематике, методам исследования, научным положениям и выводам соответствует паспорту специальности 1.5.6 – биотехнология (п.12 и п. 29).

Принципиальных замечаний к работе нет. Есть одно замечание, не имеющие принципиального значения и не снижающее общей положительной оценки работы диссертанта и впечатления от проделанной работы, а также два важных с моей точки зрения вопроса.

Замечание: Язык, которым написаны диссертация и автореферат, перегружен оборотами, характерными для официальных нормативных

документов, предложения очень длинные и все это затрудняет восприятие написанного. Диссертация – это обобщение результатов научных исследований и изложение должно быть по возможности простым и понятным.

Вопрос 1: Устинниковой О.Б. был разработан универсальный алгоритм, систематизирующий требования к разработке и аттестации стандартных образцов, предназначенных для подтверждения подлинности структуры рекомбинантных терапевтических белков, а именно рекомбинантных интерферонов альфа и бета, а также рекомбинантного фактора свертывания VIIa. Для каких еще терапевтических белков возможно использование данного алгоритма, какие стандартные образцы могут быть разработаны с его применением?

Вопрос 2: Была изучена структура N-гликанов молекулы рекомбинантного фактора свертывания крови VIIa и установлено отличие профиля N-гликозилирования отечественного препарата от оригинального зарубежного. Допустимо ли такое отличие?

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 законченным научным трудом, в котором, на основании выполненных автором исследований, решена имеющая важное хозяйственное значение проблема оптимизации методологии контроля качества биологических лекарственных препаратов и совершенствования физико-химических методов контроля. По актуальности, новизне, теоретической и практической значимости диссертационная работа Устинниковой Ольги Борисовны полностью отвечает требованиям пунктов 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 г. № 335, от 02.08.2016 г. № 748, от 29.05.2017 г. № 650, от 28.08.2017 г. № 1024, от 01.10.2018 г. № 1168, от 26.05.2020 № 751, 20.03.2021 г. № 426, от 11.09.2021 г. № 1539, от 26.09.2022 г. № 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), установленным для диссертаций на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор, Устинникова Ольга Борисовна, заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 1.5.6. - биотехнология (биологические науки).

Официальный оппонент:

заведующий лабораторией клеточной биологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения

«Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

Адрес: 119121, г. Москва, ул. Погодинская, д. 10 стр. 8.

Телефон: +7(499)246-84-65,

e-mail: kyarygin@yandex.ru

доктор биологических наук, профессор,
член-корреспондент РАН
«28» мая 2025 года



Константин Никитич Ярыгин

Подпись Константина Никитича Ярыгина заверяю:

ученый секретарь Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

Адрес: 119121, г. Москва, ул. Погодинская, д. 10 стр. 8.

Телефон: +7(499)246-69-80,

e-mail: dir@ibmc.msk.u

кандидат химических наук
«28» мая 2025 года



Елена Анатольевна Карпова

