

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертации

Синегубовой Марии Валерьевны «Получение фармацевтически значимых гликопротеинов в клетках яичника китайского хомячка»,  
представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальностям 1.5.4. Биохимия, 1.5.6. Биотехнология

Методология и дизайн биотехнологической разработки полностью соответствуют действующим требованиям Правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза, утвержденных Решением Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 89, предъявляемых к биоаналогичным (биоподобным) лекарственным препаратам, что делает диссертационную работу Марии Валерьевны Синегубовой ценной как с практической, так и с фундаментальной точки зрения.

С биохимической точки зрения, работа впечатляет разнообразием и глубиной анализа физико-химических и биологических свойств полученных штаммов-продуцентов и секретируемых ими гликопротеинов. Автором убедительно показано, что качество продукта критически зависит от выбора родительской сублинии СНО: профиль N-гликозилирования ХГч, полученного в клетках СНО S, оказался значительно ближе к гликановому профилю оригинального препарата, чем продукт линии СНО DG44. Полученный результат имеет не только технологическое значение, но и затрагивает фундаментальный биохимический вопрос о том, как генотип клетки-хозяина определяет структуру и репертуар гликанов секретируемого белка. Использованный арсенал ортогональных аналитических методов, включающий ВЭЖХ-анализ отщепленных N-гликанов с расчётом Z-индекса, метод изоэлектрического фокусирования в иммобилизованном градиенте рН, пептидное картирование с масс-спектрометрическим детектированием – является доказательным для подобного рода исследований и полностью соответствует современным регуляторным требованиям.

Принципиально важным с точки зрения качества продукта представляется выполненный автором анализ механизма ковалентной димеризации RBD-домена S-белка SARS-CoV-2. Продемонстрирована связь между наличием непарного остатка цистеина в положении 538 и склонностью белка к формированию некорректных межмолекулярных дисульфидных мостиков — это классический пример того, как понимание биохимии белка позволяет целенаправленно улучшить качество продукта, снизив долю примесей с 31 % до 6 %.

Важным с регуляторной точки зрения является проведённое автором исследование контаминации продукта остаточными камелидными мини-антителами. Количественная оценка их содержания на уровне единиц ррт в элюате аффинной колонки и на уровне 100–130 ррб в готовой субстанции демонстрирует эффективность очистки и даёт основание для обоснования численных значений допустимых пределов (норм) содержания технологических примесей в спецификации. Аналогичного внимания заслуживает и контроль остаточных белков штамма-продуцента и остаточной ДНК.

Стабильность и воспроизводимость профиля качества субстанции рФСГч, показанная автором для 10 промышленных серий, соответствует текущим регуляторным требованиям ЕАЭС при оценке постоянства процесса производства в рамках экспертизы качества биотехнологических препаратов для целей регистрации.


Следует отметить правильность выбранного автором лекарственного препарата Овитрель® в качестве препарата сравнения (референтного) при оценке сопоставимости в рамках оценки биоподобия.

Автореферат структурирован и иллюстрирован, обеспечивается прослеживаемость фармацевтической разработки от получения генетической конструкции до масштабирования и внедрения биотехнологической разработки в промышленный процесс производства. Анализ автореферата подтверждает соответствие диссертационной работы «Получение фармацевтически значимых гликопротеинов в клетках яичника китайского хомячка» всем требованиям пп. 9–14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» (Постановление Правительства РФ от 24.09.2013 N 842 в действующей редакции), а её автор, Синегубова Мария Валерьевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальностям 1.5.4. Биохимия, 1.5.6. Биотехнология.

Я, Кречетов Андрей Олегович, даю согласие на размещение моих персональных данных на официальном сайте ФИЦ Биотехнологии РАН и в Федеральной информационной системе государственной научной аттестации, включение их в аттестационное дело соискателя и дальнейшую обработку.

Директор Департамента регуляторных отношений АО «ГЕНЕРИУМ»,  
канд. хим. наук,  
Кречетов Андрей Олегович

25 мая 2026 г.

 / Кречетов А.О. /

Контактные данные:

Адрес: 123112, г. Москва, ул. Тестовская, д. 10, подъезд 2.

Телефон: +7 925 787 31 22

Электронная почта: aokrechetov@generium.ru

Подпись канд.хим.наук Кречетова А.О. заверяю

Екатерина Анатольевна Островская,

Ведущий менеджер по трудовым отношениям

Отдела трудовых отношений АО «ГЕНЕРИУМ»

25 мая 2026 г.

