

Отзыв

на автореферат диссертации Звоновой Елизаветы Александровны «Разработка биотехнологической платформы биосинтеза функционально активной пролонгированной формы интерферона бета-1b в бактериальной системе», представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.06 – биотехнология (в том числе бионанотехнологии)

На сегодняшний день группа интерферонов бета является одной из основных при терапии, рассеянного склероза, применяемых в качестве препаратов изменяющих течение заболевания. При этом, достижения как фундаментальных, так и прикладных исследований в области биотехнологии интерферонов позволяют создавать всё более безопасные и эффективные лекарственные средства. Тем не менее, существующий ряд вопросов, связанных, в том числе со стабильностью получаемых препаратов, делает разработку новых биотехнологических платформ актуальным вопросом фармацевтической промышленности.

Диссертационная работа Звоновой Елизаветы Александровны направлена на решение одного из таких вопросов - разработку экспериментальных подходов для эффективного биосинтеза пролонгированной формы интерферона бета-1b в бактериальной системе экспрессии. Генно-инженерный подход, включающий комплекс методов генетической трансформации микроорганизмов, с внесением дополнительных модификаций в последовательность целевого рекомбинантного белка, представляется наиболее эффективным в данном аспекте. В связи с этим, тема исследования весьма актуальна, созвучна с мировыми тенденциями и соответствует потребностям современного производства препаратов на основе интерферона бета-1b. Интересным является выбор технологии ПАСилирования для создания экспрессионных конструкций. Такая стратегия имеет ряд преимуществ, по сравнению с традиционной технологией ПЭГилирования, обеспечивая слияние фрагмента с терапевтическим белком на генетическом уровне, позволяя продуцировать полностью активные белки и элиминируя из технологического процесса стадии связывания или модификации *in vitro*. В результате исследования был получен и охарактеризован препарат IFN β 1b-PAS – модифицированной ПАС-полипептидом формы рекомбинантного интерферона. Выбранный подход позволил получить целевой белок с увеличенным гидродинамическим радиусом молекулы, улучшенными фармакокинетическими характеристиками, при этом, без снижения его биологической активности. Таким образом, полученные результаты и данные могут быть предложены в качестве основы для разработки промышленной технологии производства лекарственного средства.

Тем не менее, в ходе прочтения возникли вопросы, связанные с выполнением работы:

- 1) На Рис. 6 и Рис. 7 отсутствует подпись оси абсцисс. По-видимому, автор предполагает концентрацию ИНФ, измеренную в нг/мл, однако согласно шкале, это логарифмические данные.
- 2) При изучении стабильности, автор приводит значения IC₅₀ для препаратов после 22 месяцев хранения при -20°C, однако, не приводит начальные значения IC₅₀ для IFN β 1b-PAS сразу,

после продукции – по этим данным можно было бы количественно оценить изменения активности в процессе хранения.

- 3) Почему при оценке фармакокинетических параметров *in vivo* в качестве препарата сравнения использовали IFN β -1b производства Инфибета, АО «Генериум», а при оценке свойств *in vitro* - IFN β -1b производства Бетаферон, Bayer Schering Pharma AG, ФРГ, а не один из этих препаратов в обоих случаях?

Обозначенные выше замечания не являются критическими и не затрудняют оценку проделанной большой и серьезной работы. В целом исследование выполнено на высоком уровне. Ход рассуждений автора последователен и обоснован поставленными целями и задачами. Выводы диссертационной работы четко сформулированы и отражают наиболее значимые результаты работы.

Представленная работа является самостоятельным и завершенным исследованием, имеющим значимое практическое и теоретическое значение. Работа полностью удовлетворяет требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Правительством РФ от 24.09.2013г. № 842, и отвечает всем требованиям ВАК, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Звонова Елизавета Александровна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.06 – биотехнология (в том числе бионанотехнологии).

Васина Дарья Владимировна
Кандидат биологических наук
Научный сотрудник
лаборатории молекулярных основ биотрансформаций
ФИЦ Биотехнологии РАН

Д.В. Васина
20.03.2019 г.

119071 г. Москва, Ленинский пр-т, 33, стр. 2.
Тел. 8(495)9545283, email: d.v.vasina@gmail.com

Подпись кандидата биологических наук
Васиной Дарьи Владимировны заверяю

Начальник отдела кадров
Е.Г. Шелсвер

