

## Отзыв

На автореферат диссертации Есипова Романа Станиславовича на тему: «Методология биотехнологического получения рекомбинантных пептидов медицинского назначения» на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности 03.01.06.

Биотехнология (в том числе бионанотехнологии).

Одним из важнейших показателей уровня развития здравоохранения и лекарственного обеспечения в развитых странах является количество лекарственных средств, разработанных и внедренных в производство и широкую клиническую практику учеными и производителями данной страны. Поэтому разработка и, главное, внедрение новых методологических подходов по получению рекомбинантных полипептидов, являющихся потенциальными лекарственными средствами, является крайне важной научно-практической задачей.

Природные пептидные гормоны играют важнейшую роль в организме человека, поэтому разработка технологии и создание лекарственных средств, таких как Глюкоран, препарат на основе рекомбинантного глюкагона, относящегося к жизненно важным лекарственным средствам, является не только научно-практической, но и стратегической задачей безопасности нашей страны. В России растет заболеваемость диабетом, в том числе I типа — за период с 2015 по 2017 гг. этот показатель увеличился на 23 %, и только по официальным данным в РФ насчитывается 4,5 млн больных сахарным диабетом. Эксперты убеждены, что реальная цифра предиабетиков порядка 20 млн.

Разработанные автором подходы по созданию химерных белков с заранее заданными свойствами и проверка этих подходов на реальных объектах на биотехнологическом производстве, в результате которой создаются опытно-промышленные и промышленные регламенты, безусловно, можно рассматривать как общее биотехнологическое направление при создании новых лекарственных препаратов генно-инженерного происхождения.

Одним из результатов проделанной автором работы явилась разработка новых векторных систем и получение высокопродуктивных штаммов продуцентов гибридных белков для классического получения целевых продуктов с использованием сайт-специфической протеазы и интеин-опосредованной технологии.

В автореферате автором показан весь путь от создания генно-инженерной конструкции, штамма-продуцента и разработки лабораторного метода получения до масштабирования и оптимизации и основной цели работы – к созданию валидированной биотехнологии получения активной фармацевтической субстанции. Очень интересным видится технологическое решение, реализованное для многих продуктов, когда в одном ректоре совмещаются несколько интеин-опосредованных стадий процесса – одновременный рефолдинг интеинового домена и целевого полипептида, автокаталитическое расщепление гибридного белка и осаждение балластных белков.

Отдельного внимания заслуживает интеин-опосредованная биотехнология получения рекомбинантных тимозинов с ацетилизацией *in vivo*, полностью исключая стадию химического ацетилирования. В то же время описанное получение дезацетилизованного предшественника также интересно, поскольку позволяет проводить направленную регио-селективную модификацию по N-концевому серину.



Безусловно объем выполненной работы впечатляет, поскольку весь цикл работ от создания генной инженерной конструкции до розлива готовой лекарственной формы и конечной упаковки может быть реализован только при участии большого коллектива единомышленников. Отрадно, что личный вклад автора заключался не только в постановке целей и формулировании задач исследования, но и в анализе, обобщении и организации проведения доклинических исследований ряда полученных фармацевтических субстанций, а также организации выпуска опытных партий на промышленном производстве по разработанным технологическим регламентам.

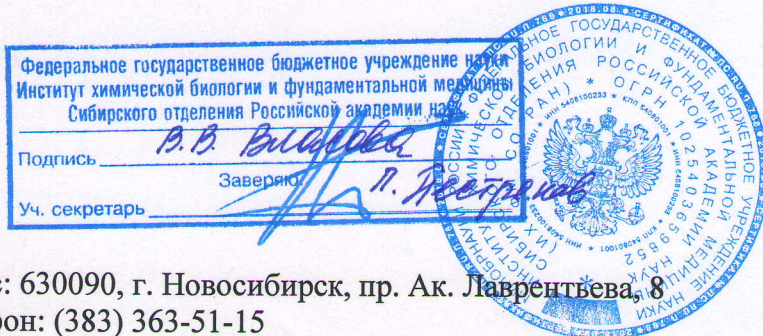
Диссертация выстроена последовательно и логично и включает разделы: введение, обзор литературы из 3 глав, экспериментальную часть, результаты и обсуждение, заключение и список литературы. Автореферат на 55 страницах полностью отражает структуру работы, в нем обоснована актуальность проблемы, раскрыта научная новизна и практическая значимость исследования, определены цели и задачи, отражен личный вклад автора и сформулированы основные положения, выносимые на защиту. В основной части автореферата в краткой форме дано описание наиболее значимых экспериментальных разделов диссертации.

Результаты диссертации могут быть использованы на опытном биотехнологическом производстве Института биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, в Филиале института биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова.

Диссертация вносит значительный вклад по актуальности, уровню и объему поставленных задач в решение главной цели фармацевтической биотехнологии – созданию новых лекарственных средств и полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, а ее автор, Есипов Роман Станиславович, заслуживает присуждения ученой степени доктора химических наук по специальности 03.01.06. - Биотехнология (в том числе бионанотехнология).

Научный руководитель  
Института химической биологии и  
фундаментальной медицины СО РАН  
ак. В. В. Власов

*Handwritten signature*



Адрес: 630090, г. Новосибирск, пр. Ак. Лаврентьева, 8  
Телефон: (383) 363-51-15  
E-mail: vvv@niboch.nsc.ru