

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 24.1.005.01,
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФГБНУ «ВСЕРОССИЙСКИЙ НАУЧНО –
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ И ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ
БИОЛОГИЧЕСКОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ» МИНИСТЕРСТВА
СЕЛЬСКОГО ХОЗЯЙСТВА РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ, ПО
ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА
НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 16 февраля 2024 г. № 01

О присуждении Котеговой Ксении Александровне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата технических наук.

Диссертация «Алгоритм применения риск-ориентированного подхода в технологии производства иммунобиологических лекарственных средств (на модели вакцины «Оралрабивак»)» по специальности 1.5.6 – Биотехнология, принята к защите 01.12.2023 (протокол заседания № 06) диссертационным советом 24.1.005.01, созданным на базе ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский и технологический институт биологической промышленности» Министерства сельского хозяйства РФ (ФГБНУ ВНИТИБП), 141142, Московская область, г.о. Лосино-Петровский, пос. Биокомбината, стр. 17, к. 1 (приказ № 786/нк от 09 декабря 2020 г.; приказ № 561/нк от 3 июня 2021 г.).

Соискатель Котегова Ксения Александровна, 25 апреля 1977 года рождения. В 1999 году окончила факультет «Медицинская биотехнология» Удмуртского государственного университета, присуждена квалификация «Биохимик» по специальности «Биохимия». С 2020 года является аспирантом очного обучения по специальности 1.5.6 – Биотехнология ФГБНУ ВНИТИБП.

Диссертация выполнена в лаборатории качества и безопасности лекарственных средств для ветеринарного применения в рамках государственного задания ФГБНУ ВНИТИБП Министерства сельского хозяйства РФ на проведение НИР по направлению фундаментальных и поисковых научных исследований 4.3.1 – Ветеринария, тема № FGGS-2022-0004 (раздел 3). Отдельные этапы экспериментальной части диссертационной работы выполнены соискателем на ФКП «Щелковский биокомбинат» Минсельхоза России.

Научный руководитель — доктор биологических наук Неминущая Лариса Анатольевна, доцент, ведущий научный сотрудник лаборатории качества и безопасности лекарственных средств для ветеринарного применения ФГБНУ ВНИТИБП.

Официальные оппоненты:

Черных Олег Юрьевич – доктор ветеринарных наук, профессор, директор ГБУ «Кропоткинская краевая ветеринарная лаборатория»,

Хомутова Елена Григорьевна – кандидат химических наук, доцент кафедры метрологии и стандартизации Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «МИРЭА - Российский технологический университет» (РТУ МИРЭА), начальник отдела менеджмента качества образования,

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный аграрный университет» (ФГБОУ ВО Уральский ГАУ), г. Екатеринбург, в своем положительном отзыве, подписанном Сергеем Леонидовичем Тихоновым, доктором технических наук, профессором, директором научно-образовательного центра «Прикладные нанобиотехнологии», указал, что диссертация Котеговой К.А. является законченной, самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой.

Диссертация обладает внутренним единством, содержит новые научные результаты и положения, выдвигаемые для публичной защиты, обоснованные выводы, свидетельствует о личном вкладе автора диссертации в науку и характеризуется существенной практической значимостью.

По своей актуальности, методическому решению поставленных задач, объему экспериментальных исследований, новизне, теоретической и практической значимости полученных результатов рассматриваемая диссертационная работа полностью соответствует критериям, предъявляемым к кандидатским диссертациям «Положением о присуждении

ученых степеней» (пп. 9-14), утвержденным Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г., а ее автор – Котегова Ксения Александровна – заслуживает присуждения ученой степени кандидата технических наук по специальности 1.5.6 – Биотехнология.

Соискатель имеет 12 опубликованных работ по теме диссертации, из них 5 в рецензируемых научных изданиях, входящих в перечень ВАК Министерства науки и высшего образования РФ, а также 7 публикаций в сборниках материалов/тезисов научных конференций. При наличии соавторов вклад автора в подготовку статей по теме диссертации составляет не менее 75%. В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах, соискатель ссылается на авторов совместных работ и источники заимствования материалов, что подтверждает отчет № 2023-ИМ-68018. Проведенная проверка ФГБУ «Российская государственная библиотека» позволяет считать текст диссертации оригинальным (уникальный текст в диссертации составляет 93,77 %). Наиболее значимые работы диссертанта:

1. **Котегова, К.А.** Моделирование асептических процессов с использованием питательной среды на производстве иммунобиологических лекарственных средств для ветеринарного применения на основе оценки рисков / К.А. Котегова, О.В. Акилин, В.И. Еремец // Бутлеровские сообщения – 2022. – Т.71. – №7. – С. 131-137. DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/22-71-7-131

2. **Котегова, К.А.** Организация мониторинга окружающей производственной среды для асептических производств иммунобиологических лекарственных средств ветеринарного применения на основе оценки рисков / К.А. Котегова, Л.А. Неминущая, Б.Г. Котегов, Т.А. Скотникова, В.И. Еремец // Ветеринарный врач – 2022. – №5. – С.19-29. DOI:10.33632/1998-698X-2022-5-19.

3. **Котегова, К.А.** Использование риск-ориентированного подхода при валидации процесса производства иммунобиологических лекарственных средств / К.А. Котегова // Биомедицинская радиоэлектроника – 2023. – Т.26.- №4. – С. 49–58. DOI: 10.18127/j15604136-202304-05

4. **Котегова, К.А.** «Оралрабивак» в региональных программах по борьбе с бешенством диких животных / К.А. Котегова, И.Ю. Литенкова, О.В. Анисина, Ю.Д. Фролов, Е.В. Маркова, Л.А. Неминущая, Т.А. Скотникова, И.В. Павленко // Ветеринария и кормление – 2023. – №4. – С. 42-45 DOI: 10.30917/АТТ-ВК-1814-9588-2023-4-12

5. **Котегова, К.А.** Оценка стабильности производства иммунобиологических лекарственных средств для ветеринарного применения с помощью контрольных карт Шухарта / К.А. Котегова, А.Д. Забережный, Л.А. Неминущая, Т.А. Скотникова, В.И. Еремец, Е.В. Маркова, С.А. Гринь, В.М. Попова // Вестник российской сельскохозяйственной науки – 2023. – №5. – С.78-82 DOI: 10.31857/2500-2082/2023/5/78-82

На диссертацию и автореферат поступило 17 отзывов. Все отзывы положительные.

Отзывы составили:

1. доктор технических наук Канарский Альберт Владимирович, профессор кафедры пищевой биотехнологии ФГБОУ ВО «Казанский национальный исследовательский технологический университет»;

2. доктор биологических наук, кандидат технических наук, профессор Комиссаров Александр Владимирович, главный научный сотрудник отдела экспериментальных фармацевтических форм ФКУН Российский противочумный институт «Микроб», сформулировал следующее замечание: перечисленные количественные методы подразумевают использование критериев оценки, но в автореферате описание шкалы оценки не приведено;

3. доктор биологических наук, профессор, член-корреспондент РАН Девришов Давуд Абдулсемедович, профессор кафедры иммунологии и биотехнологии, и кандидат биологических наук, доцент Марзанова Саида Нурбиевна, доцент кафедры иммунологии и биотехнологии ФГБОУ ВО «Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии – МВА имени К.И. Скрябина»;

4. доктор биологических наук, профессор Верховский Олег Анатольевич, президент АНО «Научно-исследовательский институт болезней человека и животных»;

5. доктор биологических наук Денисова Елизавета Аркадьевна, главный научный сотрудник лаборатории ветеринарно-санитарной экспертизы «Всероссийский научно-исследовательский институт ветеринарной санитарии, гигиены и экологии» – филиал ФГБНУ ФНЦ ВИЭВ РАН;

6. доктор биологических наук, доцент Евстифеев Виталий Валерьевич, главный научный сотрудник ФГБНУ «Федеральный центр токсикологической, радиационной и биологической безопасности»;

7. доктор ветеринарных наук, доктор биологических наук, профессор Красочко Петр Альбинович, заведующий кафедрой эпизоотологии и инфекционных болезней животных, и доктор биологических наук, доцент Красочко Павел Петрович, заведующий отраслевой лабораторией ветеринарной биотехнологии и заразных болезней животных УО «Витебская ордена «Знак Почета» государственная академия ветеринарной медицины»;

8. кандидат химических наук, доцент Панов Алексей Валерьевич, доцент кафедры биотехнологии и промышленной фармации ФГБОУ ВО «МИРЭА - Российский технологический университет»;

9. кандидат биологических наук Шеметюк Сергей Александрович, заведующий кафедрой биотехнологии, ФГБОУ ВО «Курский аграрный университет имени И.И. Иванова»;

10. кандидат биологических наук Михеев Виктор Евгеньевич, начальник производства ветеринарных препаратов ФКП «Армавирская биофабрика»;

11. кандидат фармацевтических наук Амирова Лилия Рафисовна, начальник отдела контроля качества фармацевтического предприятия ЗАО «РЕСТЕР»;

12. кандидат ветеринарных наук Зуев Юрий Владиславович, заведующий отделом вирусологии, и кандидат ветеринарных наук, Атрохова Светлана Валерьевна, ведущий научный сотрудник отдела вирусологии ФГБУ

«Всероссийский государственный центр качества и стандартизации лекарственных средств для животных и кормов»;

13. кандидат ветеринарных наук Шастин Павел Николаевич, старший научный сотрудник лаборатории диагностики и контроля антибиотикорезистентности возбудителей наиболее клинически значимых инфекционных болезней животных ФГБНУ ФНЦ ВИЭВ РАН;

14. кандидат ветеринарных наук Оганесян Андрей Серожович, заведующий сектором «Анализа риска» Информационно-аналитического центра, и доктор ветеринарных наук, профессор Мищенко Владимир Александрович, главный научный сотрудник Референтной лаборатории болезней крупного рогатого скота ФГБУ «Федеральный центр охраны здоровья животных», сформулировали следующие вопросы и замечания:

одним из минусов работы, по нашему мнению, является отсутствие в работе описания программного обеспечения использованного при проведении работ и нацеленности на внедрение цифровизации автоматизированных процессов фармацевтических производств;

ввиду того, что представленные результаты характеризуются сильной прикладной направленностью, используют обобщение и синтез различных методов оценки и управления риском, а по результатам получают вербальные модели систем управления рисками для конкретных производств, уместно было бы дополнить результаты исследований авторской (обобщенной) принципиальной схемой (или схемой-алгоритмом) проведения анализа риска на ветеринарном фармацевтическом предприятии, для большей наглядности;

обращает на себя внимание частое обращение автора к нормативным и литературным данным, констатация фактов обоснованности отсутствия необходимости проведения оценок, организации проведения «дополнительного мониторинга» и т.п., на фоне чего несколько теряется авторская часть работы; оговорена, но не приведена в тексте автореферата вербально-числовая шкала к таблице 1; форматирование таблицы 2 с результатами оценки и управлением риска (расхождение по строкам); отсутствие конкретизации соответствующих

«Опасностям (причинам)» «последствий» в таблице 5; на наш взгляд, уместно было бы разнести последствия по опасностям;

15. доктор биологических наук, кандидат технических наук Захаров Сергей Викторович, генеральный директор ООО «Инбиофарм», отметил, что при построении карт Шухарта в написании символов и аббревиатур желательно для исключения разночтений руководствоваться рекомендациями к обозначениям (шрифт и компоновка), использованными в п.3, п.4, п.9 стандарта ГОСТ Р ИСО 7870-2-2015 по ИСО 3534 2:20061, например, аббревиатуры UCL и LCL, символы Cp, Cpk, UCL и LCL (с. 11, с. 17, с. 24 автореферата); кроме, того на с. 17 и с. 24 (вывод 1) в одном из символов Cpk, по-видимому, допущена опечатка, а именно переставлены местами подстрочные буквы;

16. кандидат технических наук, доцент Аникеева Олеся Владимировна, специалист по качеству ФКП «Курская биофабрика – фирма «БИОК», сформулированы следующие вопросы к соискателю: «При нанесении сетки на схему участка фасовки, согласно рекомендации Руководства ЕМ, для 2-х относительно небольших помещений и 4-х воздушных шлюзов, назначены 68 ячеек. При увеличении площади рассматриваемого помещения и ужесточении требований к нему по классу чистоты (класс А), насколько целесообразно такое деление на ячейки, насколько оправдано применение такой затратной рекомендации Руководства ЕМ? Классическим методом построения диаграммы Исикавы является метод 6М, при котором в качестве возможных причин (факторов) возникновения проблемы рассматриваются: методы, материалы, оборудование, персонал, измерения, окружающая среда. Поясните, почему для процесса фасовки вакцины (рис. 4 автореферата) в качестве причины (фактора) возникновения проблемы рассматривается лишь оборудование? Означает ли, что остальные причины (факторы) опосредованно влияют на проблему только через оборудование?»

17. доктор технических наук, доцент Милентьева Ирина Сергеевна, заведующая кафедрой бионанотехнологии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный университет», сформулировала следующие вопросы: «Из автореферата неясно, какие критерии оценки рисков для качества использовал

автор? Существует ли возможность автоматизации и цифровизации риск-ориентированных технологий в связи с необходимостью одновременной обработки большого массива данных?»

В заключениях всех отзывов рецензенты отмечают, что диссертационная работа Котеговой К.А. по актуальности, новизне, степени обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, объему проведенных исследований отвечает требованиям ВАК Минобрнауки РФ, предъявляемым к кандидатским диссертациям, результаты исследований соответствуют паспорту специальности 1.5.6 – Биотехнология, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата технических наук по специальности 1.5.6 – Биотехнология.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается компетентностью ученых, их способностью определить научную и практическую ценность результатов исследований, широкой известностью своими достижениями в данной отрасли науки, что подтверждается наличием публикаций в рецензируемых научных изданиях.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработана общая концепция управления рисками, как совокупность основных принципов, адаптирующих методологию риск-менеджмента к задачам предприятия-производителя иммунобиологических лекарственных средств;

предложен алгоритм применения риск-ориентированного подхода для критических ресурсозатратных процессов мультипродуктовых производств иммунобиологических лекарственных средств для определения: частоты и количества контрольных испытаний с целью подтверждения надлежащих условий производственной среды в процессе производства, количества и методов испытаний, критических параметров процесса с целью подтверждения валидированного состояния и улучшения производства, области и масштаба осуществления деятельности по валидации процессов,

проводимых в асептических условиях, с использованием питательной среды (Media Fill Tests, MFT);

доказана эффективность применения инструментов управления рисками для обеспечения качества продукции и снижения затрат производителей иммунобиологических лекарственных средств;

предложены рекомендации по контрольным границам (уровни тревоги и действия) показателя «Инфекционная активность» на стадии культивирования вируса для улучшения производственного процесса вакцины «Оралрабивак»;

введена документация, необходимая для методического сопровождения деятельности производителей иммунобиологических лекарственных средств для ветеринарного применения.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказана применимость методологии управления рисками в производстве иммунобиологических лекарственных средств для ветеринарного применения с целью обеспечения качества, эффективности, безопасности производимой продукции и снижения затрат;

изложены критерии оценки рисков для производителей ветеринарных иммунобиологических лекарственных средств;

раскрыты современные проблемы внедрения и использования управления рисками для качества в производстве иммунобиологических лекарственных средств;

изучены наиболее критические для качества и ресурсозатратные процессы производства иммунобиологических лекарственных средств для ветеринарного применения, требующие использования методологии риск-ориентированного подхода;

применены фрагменты работы в учебном процессе базовой кафедры по биотехнологии ФГОУ ВО «Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии – МВА имени К.И. Скрябина» по программам бакалавриата (профиль – Ветеринарная биотехнология).

Значение полученных соискателем результатов исследования для

практики подтверждается тем, что:

разработаны и внедрены в практическую деятельность ФКП «Щелковский биокомбинат» стандарты предприятия «Управление квалификацией и валидацией» и «Управление рисками и возможностями»;

определен алгоритм выбора инструмента анализа рисков с учетом уровня детализации объекта;

создана схема мониторинга процесса управления рисками;

представлены и утверждены в установленном порядке «Методические рекомендации для организации системы управления рисками для качества» и «Методическое пособие для организации процесса оценки рисков производственной среды».

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

для экспериментальных работ использованы современные методы исследования, квалифицированное (аттестованное) и прошедшее метрологическую поверку оборудование, позволившие получить достоверные результаты, которые статистически обработаны;

теория построена на известных, проверяемых данных и согласуется с опубликованными результатами по теме диссертации;

идея базируется на тщательном изучении теоретических данных и обобщении передового отечественного и зарубежного опыта по проблемам внедрения и использования риск-ориентированного подхода при производстве лекарственных средств для медицинского и ветеринарного применения;

установлено качественное совпадение авторских результатов с результатами, представленными в независимых источниках по тематике исследования, в тех случаях, когда такое сравнение является обоснованным;

использованы современные методики сбора и обработки информации, достаточное число исследований с обоснованием используемых методов.

Личный вклад соискателя состоит в участии на всех этапах процесса: непосредственное участие в получении исходных данных и научных экспериментах, личное участие в апробации результатов исследования,

обработке и интерпретации экспериментальных данных, подготовке основных публикаций по выполненной работе, осуществлении всего цикла научного исследования по заявленной теме диссертации (разработка концепции, цели и задач, анализ нормативной документации и публикаций, посвященных проблеме рисков для качества, разработка методических рекомендаций, планирование и реализация валидационных испытаний, статистический анализ данных, интерпретация полученных результатов, формулирование выводов, написание и оформление диссертации).

В ходе защиты диссертации критических замечаний высказано не было. Соискатель Котегова К.А. ответила на заданные вопросы и замечания, содержащиеся в отзывах на автореферат, ведущего учреждения, оппонентов и членов диссертационного совета, согласилась с ними и привела собственную аргументацию, в первую очередь, касающуюся перспектив дальнейшей разработки темы.

На заседании 16.02.2024 диссертационный совет принял решение присудить Котеговой К.А. ученую степень кандидата технических наук за решение научной задачи разработки алгоритма применения риск-ориентированного подхода в технологии производства ветеринарных иммунобиологических лекарственных средств, имеющей существенное значение для биотехнологии, ветеринарии и фармацевтики.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 19 человек, из них 18 докторов наук по научной специальности, из них 8 докторов наук по отрасли науки рассматриваемой диссертации, участвовавших в заседании, из 21 человек, входящих в состав совета, дополнительно введены на разовую защиту 0 человек, проголосовали: за – 19, против – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Председатель

диссертационного совета



Еремин Владимир Иванович

Ученый секретарь

диссертационного совета



Маркова Евгения Владимировна

16.02.2024

