

ОТЗЫВ

официального оппонента заведующего кафедрой фармацевтической технологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктора фармацевтических наук, профессора Первушкина Сергея Васильевича по диссертации Афанасьевой Татьяны Михайловны на тему: «Противостафилококковый препарат «Стафилолейкин»: технология, иммунобиологическая характеристика», представленной на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.01 – технология получения лекарств.

Актуальность избранной темы

Стафилококковая инфекция является серьезной проблемой медицинской науки и здравоохранения. Золотистый стафилококк вызывает гнойно-воспалительные заболевания различной локализации от легких до генерализированных форм. Профилактика и лечение этой инфекции осложняются высокой адаптационной способностью возбудителя к противомикробным препаратам. Распространение антимикробной резистентности - это одна из важных проблем современной медицины, требующая безотлагательного решения.

Разработка лечебных и профилактических препаратов направленного действия, в частности, препарата для иммунотерапии хронической стафилококковой инфекции входит в круг задач Федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с заболеваниями социального характера», которая предусматривает создание новых иммунобиологических лекарственных средств для лечения инфекционных заболеваний, разработку технологии и развитие их производства.

В связи с высокой антибиотикорезистентностью циркулирующих штаммов возбудителей инфекционных заболеваний, в частности, золотистого стафилококка исследования по разработке препаратов с антимикробной направленностью приобретают первостепенное значение.

Таким образом, диссертация Т.М. Афанасьевой, посвященная разработке технологии получения нового антистафилококкового препарата «Стафилолейкин» с использованием в качестве сырья отхода производства иммуноглобулинов, представляется актуальной, как в научном, так и в производственном аспекте, и, безусловно, важна для решения проблемы лечения и профилактики стафилококковой инфекции.

Научная новизна. Впервые разработана технология получения препарата на основе низкомолекулярных антигенспецифичных цитокинов из отхода производства иммуноглобулинов - осадка Б. Доказана безопасность и иммуноспецифическая активность препарата методами *in vitro* и *in vivo*.

Впервые показана способность препарата «Стафилолейкин» повышать функциональную аффинность гомологичных антител.

Значимость для науки и практики результатов диссертации, возможные пути их использования. Теоретическая значимость диссертационной работы Афанасьевой Татьяны Михайловны заключается в разработке универсальной технологии, которая может быть использована для получения препаратов на основе антигенспецифичных цитокинов различной направленности в зависимости от специфичности сырья. Разработанная технология апробирована в цехе препаратов крови в филиале ФГУП «НПО «Микроген» Минздрава России в г. Пермь «Пермское НПО «Биомед». Получены 4 экспериментальные серии препарата «Стафилолейкин».

Важным результатом проведенных исследований является разработка проекта нормативной документации. Определены показатели качества нового препарата.

Оценка содержания диссертации.

Диссертация Афанасьевой Татьяны Михайловны изложена на 136 страницах машинописного текста, содержит 24 таблицы, 17 рисунков; включает введение, обзор литературы (глава 1), экспериментальную часть (главы 2, 3, 4), список цитируемой литературы, содержащий 155 библиографических источников, из которых 120 на иностранных языках, приложение. Во введении раскрыта актуальность темы, определены цели и задачи, показана научная новизна и практическая значимость работы.

В главе 1 (обзор данных литературы) приводятся сведения о природе трансфер-факторных препаратов на основе низкомолекулярных иммунопептидов, технологиях их получения. Описаны аналоги, в том числе и отечественный препарат «Аффинолейкин».

В главе 2 представлены материалы и методы, использованные в работе, большое внимание уделено биологическим методам определения специфической активности.

В главе 3 представлены обоснованные материалы по использованию в качестве сырья для получения иммунопептидного препарата побочного продукта (осадка Б), образующегося в процессе производства препарата антистафилококкового иммуноглобулина. Приведены данные по отработке условий выделения и очистки иммунопептидов с применением мембранных методов.

Полно отражены все этапы разработки технологии, которая позволяет получать стандартный препарат, обоснованы методы контроля и стандартизации препарата. В ходе исследований по разработке лекарственной формы препарата был подобран оптимальный состав ксеропротектора, включающий 2% сахарозы и 0,5 % глицина, отработан способ лиофильного высушивания. Приведены данные по стабильности «Стафилолейкина». Составлен проект нормативной документации. Важное практическое значение имеет универсальность разработанной технологии, которую можно использовать для получения

цитокиновых препаратов различной специфичности.

Глава 4 посвящена изучению иммунобиологических характеристик препарата. Показано, что новый антистафилококковый препарат «Стафилолейкин» индуцирует специфический клеточный иммунитет, защищает мышей от подострого менингоэнцефалита, способствует излечению стафилококкового кератита у кроликов. Доказано отсутствие пирогенных и токсических свойств «Стафилолейкина». В опытах на животных по определению острой и хронической токсичности показана безопасность препарата. Также было установлено отсутствие миелостимулирующей и провоспалительной активности. С помощью иммуноферментного анализа установлено уникальное иммунобиологическое свойство «Стафилолейкина» повышать функциональную аффинность гомологичных антител.

Полученные автором результаты по характеристике разработанного препарата могут служить обоснованием для проведения I фазы клинических испытаний.

В заключении автор обобщает результаты, полученные в ходе выполнения исследований.

Выводы обоснованы, четко сформулированы, логически вытекают из результатов работы.

По теме диссертационного исследования опубликовано 6 научных работ, из них 3 – в изданиях, рекомендуемых ВАК РФ.

Результаты проведенных исследований были доложены и обсуждены на научно-практической конференции ПГФА (г. Пермь, 2010); Международной конференции: «Биология – наука XXI века» (г. Москва 2012); конференции молодых ученых НИИВС им. И.И. Мечникова Российской академии медицинских наук (г. Москва 2013); на заседании Всероссийского научно-практического общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов (г. Пермь, 2016).

Степень обоснованности и достоверности научных положений и выводов

Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений, при выполнении диссертационной работы использованы современные физико-химические, иммунологические и биологические методы. Статистическая обработка полученных результатов проведена с помощью компьютерных программ.

Соответствие автореферата основным положениям и выводам диссертации.

Автореферат диссертации полностью отражает основные положения диссертации. Выводы в диссертации и автореферате совпадают. Диссертационная работа изложена последовательно в соответствии с поставленными задачами, которые полностью решены.

Оценивая положительно диссертационную работу, считаю целесообразным высказать следующие замечания и предложения:

1. Согласно данным ваших исследований установлено, что по основным характеристикам стафилолейкин и афинолейкин идентичны. Какими методами стандартизации возможно идентифицировать стафилолейкин от афинолейкина?

2. Почему электрофореграммы афинолейкина и стафилолейкина представлены без денситограмм? Интерпретация электрофореграмм в диссертации и автореферате (стр. 14) отличаются. В диссертации калибрانت бычий инсулин ММ 5,7 кДа, в автореферате ММ 6 кДа.
3. В диссертации стр. 80 спецификация на препарат стафилолейкин – белок не более 0,15 мг в 1 мл раствора, в автореферате белок – не более 50 мкг на 1 мл раствора.
4. В выводе №3 в диссертации указано, что составлены нормативные документы (лабораторный регламент, проект ФСП), но в приложении к диссертации данные документы не представлены.

Заключение. Диссертационная работа Афанасьевой Татьяны Михайловны «Противостафилококковый препарат «Стафилолейкин»: технология, иммунобиологическая характеристика», представленная на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.01 – технология получения лекарств, является самостоятельной научной квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной задачи фармацевтической науки.

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов диссертационная работа Афанасьевой Татьяны Михайловны соответствует требованиям п. 9 - 14 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в ред. постановления Правительства РФ от 21.04.2016 № 335), предъявляемым к кандидатским диссертациям на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук, а ее автор Афанасьева Татьяна Михайловна заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.01 – технология получения лекарств.

Официальный оппонент:
заведующий кафедрой фармацевтической технологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор фармацевтических наук (15.00.01 – технология лекарств и организация фармацевтического дела), профессор

