

ОТЗЫВ

официального оппонента заведующего кафедрой фармации федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктора фармацевтических наук, профессора Петрова Александра Юрьевича 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.

1. Актуальность темы диссертации

Стафилококковые инфекции являются актуальной проблемой для практического здравоохранения в силу их широкого распространения и социально-экономического значения. Золотистый стафилококк (*Staphylococcus aureus*), будучи широко изученным грамположительным микроорганизмом, продолжает привлекать внимание ученых, поскольку является доминирующим возбудителем в развитии инфекционно-воспалительных процессов различной локализации.

В России в стационарах частота выделения *S. aureus*, особенно в отделениях интенсивной терапии, составляет до 75 % среди грамположительных возбудителей. Преобладающее присутствие стафилококков среди патогенных микроорганизмов в значительной степени обусловлено их высоким уровнем резистентности к антибактериальным препаратам, что приводит к низкой эффективности антимикробных препаратов и ухудшению качества оказания медицинской помощи. Разработка противомикробных препаратов для профилактики и лечения инфекционных заболеваний входит в круг задач Стратегии предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации на период до 2030 года (утверждена распоряжением Правительства РФ от 25.09.2017 г. №2045-р).

Быстрая адаптационная способность стафилококков к действию антибиотиков, в том числе нового поколения, требует использования комбинированной терапии с применением препаратов, способных создавать пассивный специфический клеточный иммунитет.

В этой связи тема диссертационной работы Т.М. Афанасьевой, целью которой является разработка технологии получения нового антистафилококкового препарата на основе антигенспецифичных цитокинов, является, безусловно, актуальной.

2. Достоверность и новизна результатов и выводов

Достоверность научных результатов и выводов, сформулированных в диссертации, не вызывает сомнения и определяется значительным объемом проведенных экспериментов, а также использованием представительного спектра современных физико-химических, иммунологических и биологических методов исследования и их адекватной статистической оценкой. В работе использовано современное сертифицированное оборудование с высокими функциональными возможностями.

Оценивая новизну проведенного исследования, представляется необходимым отметить следующие ключевые моменты: автором впервые из отхода производства иммуноглобулинов получен противостафилококковый препарат, активным началом которого являются иммунопептиды, представляющие собой фрагменты растворимых антигенсвязывающих белков Т-клеточного происхождения. Также впервые приведены данные, характеризующие лечебное действие препарата “Стафилолейкин”. Установлено, что данный препарат обладает способностью повышать функциональную аффинность гомологичных антител и индуцирует специфический клеточный иммунитет, способствуя защите мышей от подострого менингоэнцефалита и излечению стафилококкового кератита у кроликов.

3. Ценность полученных результатов для науки и практики

Диссертационное исследование Т.М. Афанасьевой органично сочетает фундаментальный и практически ориентированный аспекты. Полученные результаты расширяют представления о возможных способах лечения и профилактики стафилококковой инфекции. Практически ориентированным результатом является разработанный диссертантом новый оригинальный препарат для лечения и профилактики стафилококковой инфекции. Полученные автором данные в части технологических и потенциально клинических решений могут быть отнесены к результатам высокого уровня готовности к применению разработанного препарата. Разработанная технология апробирована в цехе иммуноглобулинов в филиале ФГУП “НПО “Микроген” Минздрава России в г. Пермь “Пермское НПО “Биомед” (акт внедрения от 18.02.2015).

4. Содержание диссертации

Диссертация Т.М. Афанасьевой изложена на 136 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов, обсуждения полученных данных и выводов. Диссертация достаточно полно иллюстрирована 24 таблицами и 17 рисунками, а также содержит исчерпывающий список цитируемой литературы по обсуждаемому вопросу, включающий 155 наименований работ, в том числе 35 отечественных и 120 зарубежных авторов.

Введение содержит доказательства актуальности выбранной тематики, приведены данные по вопросам разработки о особенностях препаратов на основе иммунопептидов направленного действия в отношении стафилококковой инфекции. Этот раздел также включает формулировку цели задач работы, а также обоснование решения поставленных задач, научную новизну работы и ее практическую значимость.

Обзор литературы четко структурирован и содержит исчерпывающую информацию о состоянии исследуемого вопроса, подробно освещает материал об уровне заболеваемости стафилококковой инфекцией, сырьевых источниках для получения препаратов с направленным действием в отношении инфекций стафилококковой этиологии, а также материал о состоянии проблемы в области разработки трансфер-факторных фармакопейных препаратов с доказанной иммунотерапевтической эффективностью.

Материалы и методы изложены достаточно подробно для того, чтобы получить представление о проведении экспериментов. Используемые в работе реагенты не вызывает сомнений в отношении качества и адекватны для решения поставленных задач.

Результаты собственных исследований изложены последовательно, отражают поставленные автором задачи и сопровождаются критической оценкой полученных экспериментальных данных.

В **Главе 3** описаны этапы разработки технологии противостафилококкового цитокинового препарата “Стафилолейкина”, обоснованы методы выделения антигенспецифичных цитокинов, приводятся результаты получения низкомолекулярных антигенспецифичных цитокинов из отхода (осадка Б) производства противостафилококкового иммуноглобулина. Технология, разработанная диссертантом, позволяет более полноценно использовать дорогостоящее сырье с целью получения высокоспецифичного препарата

гомологичных белков и включает стадии криодезинтеграции, мембраной ультрафильтрации, концентрирования и диафильтрации. В соответствии с разработанной технологией получены четыре экспериментальные серии препарата «Стафилолейкин». Обоснованы методы контроля и стандартизации разработанного препарата «Стафилолейкин».

Глава 4 содержит результаты лабораторно-экспериментальных исследований разработанного препарата и оценку его лечебного потенциала, в частности в терапии язвенных поражений роговицы стафилококковой этиологии у кроликов и подострого менингоэнцефалита мышей.

В качестве основных результатов доклинического исследования препарата «Стафилолейкин» отмечено отсутствие его пирогенных и токсических свойств. В проведенных экспериментах также было продемонстрировано отсутствие миелостимулирующей и провоспалительной активности разработанного препарата.

Данные, приведенные в главах собственного исследования, свидетельствуют о конкурентоспособности представленной в диссертационной работе технологии, позволяющей получить препарат с высокой иммуноспецифической активностью.

Результаты проведенных экспериментально-лабораторных исследований могут быть рассмотрены как предпосылка для последующих клинических испытаний «Стафилолейкина» при иммунотерапии хронической, устойчивой к антибиотикам, очаговой и септической стафилококковой инфекции.

С точки зрения оппонента, полученные результаты имеют высокую значимость, так как являются весомым вкладом в развитие фармацевтической науки.

Работу завершает *Заключение*, в краткой форме обобщающее результаты проведенного исследования и расставляющее наиболее значимые акценты.

Выводы диссертации вытекают из результатов проведенных исследований автора, четко сформулированы, обоснованы и достоверны.

При ознакомлении с содержанием диссертационной работы возникли некоторые вопросы, носящие, в целом, дискуссионный характер, но требующие разъяснения:

- Какой объем серии препарата «Стафилолейкин» можно получить из осадка полученного при производстве одной серии противостафилококкового иммуноглобулина?

- В чем разница между разработанным препаратом «Стафилолейкин» и его коммерческим аналогом «Аффинолейкин» по специфической активности в отношении стафилококковой инфекции?

- Как Вы считаете является ли целесообразным создание мягкой лекарственной формы разработанного препарата на гелевых основах (Тизоль, Силативит)?

Кроме того следует обратить внимание на некоторые незначительные недостатки, как-то:

-стр.9-10 общепринятой терминологией является опытно-промышленный регламент и опытно-промышленная серия.

-положения выносимые на защиту (стр.10) п.3 звучит как-то странно как положение выносимое не на защиту: «Стафилолейкин не обладает токсичностью...».

-сокращение НАСЦ по разному расшифровывается на стр. 4 и стр.53.

-отсутствуют пояснения к рисунку 5.

-неудачное выражение стр.70 рис.8 «Величина» нагрева полку, «величина» нагрева препарата, может быть просто температура и еще термопара находится прямо в ампуле или встроена в полку?

Существенных недостатков у представленной диссертационной работы не выявлено, а указанные частные замечания не изменяют ее общую положительную оценку.

5. Достоинства и недостатки по содержанию и оформлению диссертации, оценка научной работы соискателя в целом.

Диссертационная работа носит завершённый характер, результаты достаточно полно отражены в сводных графиках и таблицах, позволяющих ориентироваться в массиве представленных данных.

6. Опубликование результатов диссертации в научной печати

Результаты диссертации Т.М. Афанасьевой опубликованы в 6 печатных работах, в том числе 3 статьях в рецензируемых научных журналах, рекомендуемых ВАК РФ для публикации материалов диссертационных исследований, а также широко обсуждены на научных конференциях различного уровня.

7. Соответствие содержания автореферата содержанию диссертации.

Содержание и оформление автореферата соответствуют требованиям ВАК Минобрнауки РФ и в достаточной мере отражают основные положения диссертации, замечаний нет.

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 содержатся решение актуальной задач 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 фармации
федерального государственного
бюджетного образовательного
учреждения высшего образования
«Уральский государственный
медицинский университет»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации, доктор
фармацевтических наук (15.00.01 –
технология лекарств и организация
фармацевтического дела), профессор

Петров Александр Юрьевич

620028, г. Екатеринбург, Свердловская область, ул. Репина, 3, (343) – 214 – 85 – 20,
uniitmp@yandex.ru

Подпись профессора, доктора фармацевтических наук Петрова А.Ю. заверяю
Начальник УК ФГБОУ ВО УГМУ МЗ РФ



В.Д.Петренко