



ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ

**САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКАЯ  
ГОСУДАРСТВЕННАЯ  
ХИМИКО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ  
АКАДЕМИЯ**

(ФГБОУ ВО СПХФА Минздрава России)

Профессора Попова ул., д. 14, лит. А

Санкт-Петербург, 197376

Телефон (812) 499-39-00. Факс: (812) 499-39-03

E-mail: rectorat.main@pharminnotech.com

ОКПО 00481985, ОГРН 1037828029007

ИНН 7813045875, КПП 781301001

05.12.2017 № 37-2064/1

На № \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_

**«УТВЕРЖДАЮ»**

Ректор федерального государственного  
бюджетного образовательного  
учреждения высшего образования

«Санкт-Петербургская  
государственная химико-  
фармацевтическая академия»

Министерства здравоохранения  
Российской Федерации доктор  
фармацевтических наук, профессор  
Наркевич Игорь Анатольевич

« 05 » декабря 2017 г.

**ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ**

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научной-практической значимости диссертационной работы Афанасьевой Татьяны Михайловны на тему «Противостафилококковый препарат «Стафилолейкин»: технология, иммунобиологическая характеристика», представленной в диссертационный совет Д 208.068.02, созданный на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.01 – технология получения лекарств

**Актуальность темы выполненной работы.**

Стафилококковая инфекция является одной из наиболее часто возникающих. Она может проявляться в самых разнообразных формах и сопровождаться тяжелыми осложнениями. В настоящее время отмечается рост случаев «больничных инфекций». Для стафилококка, как и для других возбудителей инфекционных заболеваний, характерна быстрая адаптация по отношению к различным антибиотикам. Разработка иммунобиологических препаратов, иммуномодуляторов, препаратов на основе пептидов различного происхождения для профилактики и лечения инфекционных заболеваний рассматривается как одно из основных

направлений в решении проблемы распространения антимикробной резистентности, которая снижает эффективность мероприятий по лечению инфекций.

В отношении стафилококковой инфекции следует отметить, что существующая иммунотерапия с помощью иммуноглобулиновых препаратов также имеет определенные ограничения, поскольку эффективный противостафилококковый иммунный ответ связан в большей степени с механизмом клеточного иммунитета, а не только с функцией антител, роль которых характерна при токсических формах этой инфекции.

Таким образом, исследования по созданию препаратов для лечения стафилококковой инфекции, как одной из наиболее распространенных, приобретают особую актуальность.

В диссертации Афанасьевой Татьяны Михайловны представлены данные по разработке технологии производства нового биофармацевтического препарата «Стафилолейкин» для иммунотерапии хронической, устойчивой к антибиотикам, очаговой и септической стафилококковой инфекции. Приведены материалы по изучению физико-химических и иммунобиологических свойств препарата, показана его безопасность и противостафилококковая активность.

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (номер государственной регистрации НИР кафедры промышленной технологии лекарств с курсом биотехнологии 01.9.50007426).

#### **Соответствие диссертации заявленной научной специальности.**

Диссертация на тему «Противостафилококковый препарат «Стафилолейкин»: технология, иммунобиологическая характеристика» полностью соответствует паспорту специальности 14.04.01 – технология получения лекарств.

#### **Научная новизна исследований и полученных результатов.**

При выполнении диссертационной работы Афанасьева Татьяна Михайловна провела анализ рынка препаратов на основе цитокинов, полученных из различного сырья. Пользуясь существующим опытом, диссертант предложила технологию получения цитокинов из осадка Б – безопасного в отношении наличия возбудителей гемотрансмиссивных инфекций отхода производства иммуноглобулинов.

Татьяной Михайловной Афанасьевой разработаны оригинальный способ криодезинтеграции белковых молекул и технология трехступенчатой ультра-, диафильтрации, что позволило получить препарат высокой степени очистки.

Автором проанализирован обширный объем литературы, касающейся свойств пептидов, обладающих иммуномодулирующим действием. Проведенные

исследования доказали возможность использования осадка Б в качестве сырья для получения цитокинов, эффективных при иммунотерапии. Разработанный препарат апирогенный, нетоксичный, не проявляет провоспалительного и миелостимулирующего действия. Иммуноспецифическая активность «Стафилолейкина» показана в экспериментах по переносу (индукции) иммунореактивности в отношении стафилококкового белка А и по переносу (индукции) противостафилококковой резистентности на модели подострого стафилококкового менингоэнцефалита у мышей и при иммунотерапии стафилококкового гнойного кератита у кроликов.

Одним из предложенных и реализованных автором практических путей определения *in vitro* специфической активности нового препарата является использование иммуноферментного анализа. С помощью экспериментальной иммуноферментной тест-системы обнаружен феномен повышения «Стафилолейкином» аффинности специфических антител.

В диссертационной работе показана возможность создания безотходной и экономически выгодной технологии при получении препаратов крови. Таким образом, по научной новизне работа является актуальной и результативной, а также может рассматриваться как фундамент для дальнейших исследований.

#### **Значимость для науки и производства результатов, полученных автором исследования.**

В диссертационной работе автором предложен способ переработки побочного продукта производства антистафилококкового иммуноглобулина человека – осадка Б, что представляется важным этапом в плане создания и использования безотходных технологий.

Диссертантом детально отработаны методы первичной обработки осадка Б, процессы криодезинтеграции и ультрафильтрации, экспериментально показана безопасность препарата и его специфическая активность. Предложен метод определения специфической активности без использования животных.

Необходимость разработки новых противостафилококковых препаратов доказана на основании анализа данных литературы.

Сведения, приведенные в работе, значительно расширяют знания об уникальности состава крови человека и позволяют выдвигать новые задачи и находить пути их решения.

#### **Обоснованность и достоверность научных результатов, положений и выводов диссертации.**

Обоснованность научных результатов, положений и выводов не вызывают сомнений. Разработанная технология получения препарата "Стафилолейкин" апробирована в производственном отделе федерального государственного унитарного предприятия «Научно-производственное объединение по медицинским

иммунобиологическим препаратам «Микроген» Министерства здравоохранения Российской Федерации Филиал в г. Пермь «Пермское НПО «Биомед».

Структура работы и последовательность проведения экспериментов имеет логичный характер, каждый опыт обоснован с точки зрения существующих знаний в области изучаемой проблемы, для каждой поставленной задачи найдено эффективное решение. Диссертационная работа сопровождается информативными таблицами, рисунками и ссылками на источники используемой литературы.

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). По материалам диссертации опубликовано 6 научных работ, в том числе 3 статьи в журналах, входящих в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов, рекомендованных ВАК Минобрнауки России».

Достоверность полученных результатов, обработанных статистическими методами с использованием компьютерных программ, а также положений и выводов диссертационной работы не вызывает сомнений. Опубликованные в открытой печати результаты диссертационного исследования и автореферат отражают законченность и научную оригинальность работы, значение полученных данных для реального производства и характеризуют автора как самостоятельного, вдумчивого специалиста в области фармацевтической науки и практики.

#### **Предложения, замечания и вопросы, возникшие при оценке работы и обсуждении отзыва.**

При знакомстве с текстом диссертации следует отметить научный стиль изложения работы. Каждый раздел диссертации четко соответствует названию, имеет понятные формулировки без потери научной ценности. Логичность изложения сделала работу интересной и легко воспринимаемой при чтении. Теоретические обоснования, положения и приемы, отраженные в работе, могут быть рекомендованы для студентов старших курсов, изучающих промышленную технологию лекарств и биотехнологию, для расширения знаний о способах получения и биологических свойствах компонентов крови человека. Представленная работа не содержит значительных стилистических, орфографических и пунктуационных ошибок. При обсуждении работы возникли следующие вопросы и замечания:

1. Возможно ли для выделения ТАБ из осадка Б использовать какой-либо селективный буфер, чтобы в раствор переходили не все белки, содержащиеся в нем, а преимущественно ТАБ?
2. Как осуществляли выбор ЭДТА с цистеином для процесса дезагрегации? Это сделано на основании литературных данных или собственных экспериментов?

3. Для некоторых биологических объектов имеет значение скорость оттаивания после замораживания. Имеет ли значение этот фактор в Вашем случае?
4. Как технически осуществлялась обработка полупродукта, содержащего НАСЦ диоксидом углерода и какого значения рН необходимо достигнуть?
5. Почему для анализа пирогенности препарата не использовали ЛАЛ-тест?
6. Для предлагаемого автором препарата «Стафилолейкин» нигде не приводится название его готовой лекарственной формы.
7. В таблице 10 при сравнительной характеристике по показателям качества препаратов «Аффинолейкин» и «Стафилолейкин» целесообразно было привести нормы показателей качества (стр. 78-79 диссертации).
8. В таблице 11 «Спецификация на препарат «Стафилолейкин» желательно было бы привести используемые методы анализа в соответствии с ГФ XIII (стр.80 дис.), а в таблице 1 «Характеристика готового продукта» - полученные конкретные результаты по показателям качества (стр. 15 автореферата)
9. С какой целью в технологии препарата на стадии ТП.5 «Получение Стафилолейкина» после стерилизующей фильтрации предусмотрена пастеризация полупродукта.
10. На предлагаемой автором технологической схеме производства препарата «Стафилолейкин» отсутствует стадия УМО, а запаянные ампулы сразу направляются на склад готовой продукции (стр. 73 диссертации)
11. Как достигается стерильность препарата, как подготавливали ампулы для асептического розлива, в каких условиях осуществляли розлив и запайку ампул. Каким методом стерилизовали смесь криопротекторов.
12. В диссертации в практической значимости работы указано, что разработаны НД на препарат «Стафилолейкин» и лабораторный регламент, однако в Приложении к диссертации эти документы или их титульные листы не представлены
13. Автор считает что разработанная им технология получения препарата «Стафилолейкин» «...является универсальной и может быть использована для получения цитокинов различной направленности из отходов производства других иммуноглобулинов человека...», однако в работе не приводятся экспериментальные данные подтверждающие это.

Указанные вопросы и замечания не снижают ценности выполненной работы.

### **Заключение**

Диссертационная работа Афанасьевой Татьяны Михайловны «Противостафилококковый препарат «Стафилолейкин»: технология, иммунобиологическая характеристика» является полноценной научной квалификационной работой, в которой представлены научно-методические подходы и результаты исследования для достижения поставленной цели по созданию унифицированной технологии получения цитокиновых препаратов различной

специфичности из крови человека с оценкой возможности ее применения в производстве медицинских иммунобиологических препаратов.

Диссертационная работа «Противостафилококковый препарат «Стафилолейкин»: технология, иммунобиологическая характеристика» по своей актуальности, научной новизне, практической значимости, достоверности полученных результатов, уровню апробации и опубликованию основных положений в печати полностью соответствует требованиям п. 9 - 14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г. (в ред. постановления Правительства РФ от 21.04.2016 № 335), предъявляемым к кандидатским диссертациям и рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.01 – технология получения лекарств.

Содержание отзыва обсуждено на совместном заседании кафедр биотехнологии и промышленной технологии лекарственных препаратов федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Протокол заседания № 6 от 23 ноября 2017 г.

Профессор кафедры биотехнологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 197376, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 14 литера А, (812) 499 39 00, [elena.yakovleva@pharminotech.com](mailto:elena.yakovleva@pharminotech.com), доктор биологических наук (03.00.23 – биотехнология), профессор

Яковлева Елена Павловна

Заведующий кафедрой промышленной технологии лекарственных препаратов федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 197376, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 14 литера А, (812) 499 39 00, [rtlp.dept@pharminotech.com](mailto:rtlp.dept@pharminotech.com), доктор фармацевтических наук (15.00.01 – технология лекарств и организация фармацевтического дела), профессор

Каухова Ирина Евгеньевна

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 197376, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 14 литера А, (812) 499 39 00, [rectorat.main@pharminotech.com](mailto:rectorat.main@pharminotech.com), <http://www.spcpa.ru>

Подпись руки *Яковлева Е.П.*  
удостоверяю *05.12.2017*  
Начальник ОД *Табачин И.С.*

Подпись руки *Каухова И.Е.*  
удостоверяю *05.12.2017*  
Начальник ОД *Табачин И.С.*