

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Беляковой Ольги Валерьевны «Разработка и использование лиофилизованной формы вакцины для профилактики инфекции, вызываемой *Haemophilus influenzae* тип *b*, в составе комбинированных вакцин», представленной в диссертационный совет Д 208.068.02 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении 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.

Одной из приоритетных задач российской медицинской промышленности являются разработка и усовершенствование отечественных средств иммунопрофилактики, направленные на расширение спектра вакцин, входящих в национальный календарь обязательных профилактических прививок для населения Российской Федерации, в особенности детей. Действующий в Российской Федерации календарь прививок позволяет эффективно осуществлять профилактику ряда эпидемических заболеваний, но на сегодняшний день не включает иммунопрофилактику заболеваний, вызываемых опасным патогеном *Haemophilus influenzae* тип *b*.

До 20% случаев заболеваний, вызванных Нib-инфекцией, относятся к опасным "инвазивным" формам: это Нib-менингит, на который приходится 50% случаев, пневмония, септицемия, эпиглоттит, септический артрит, остеомиелит, перикардит, эндокардит, целлюлит, причём наиболее тяжелое течение гемофильной инфекции обычно наблюдается среди детей в возрасте 4-18 месяцев. Резервуаром инфекции являются бессимптомные носители (около 10% среди взрослого населения и до 40% среди детей дошкольного возраста) и пациенты с неинвазивными формами заболевания.

Календарь прививок на 2018 год предполагает трёхкратную вакцинацию против гемофильной инфекции только для детей из группы риска. Такая выборочная иммунизация не приводит к снижению носительства и формированию коллективного (или популяционного) иммунитета. В настоящее время ВОЗ рекомендует включение конъюгированных вакцин против гемофильной инфекции тип *b* во все программы иммунизации младенцев. В настоящее время в «Перечне вакцин для профилактики инфекционных заболеваний, зарегистрированных и разрешенных к применению в Российской Федерации» имеются только две вакцины против гемофильной инфекции производства Франции и Бельгии.

В связи с этим, представляется перспективным формулирование конъюгированной вакцины для профилактики инфекции, вызываемой *Haemophilus influenzae* тип *b*, отечественного производства и включение её в качестве компонента в уже производимые на территории РФ комбинированные вакцинные препараты. Именно на решение этой очень актуальной задачи и направлена представленная к защите диссертационная работа Ольги Валерьевны Беляковой.

Научная новизна работы О.В. Беляковой определяется тем, что ею впервые разработан состав и технология лиофилизованной формы вакцины для профилактики Нib-инфекций на основе субстанции синтетического полирибозилрибитол фосфата, конъюгированного со столбнячным анатоксином. Для контроля качества субстанции синтетического полирибозилрибитол фосфата автором разработана оригинальная методика определения примесей этилендиаминтетрауксусной кислоты, диметилсульфоксида и N-этилмалеимида методом обращенно-фазовой хроматографии. Также, О.В. Белякова впервые установила, что иммуногенность Нib-компонента в составе комбинированных вакцин усиливается в составе широко применяемых поливалентных вакцин АКДС-гепВ и аАКДС-гепВ; показана полная иммунологическая совместимость компонентов этих поливалентных вакцин с Нib-компонентом.

Оригинальность и практическая значимость выполненной работы, защищаемой в виде диссертации, подтверждена патентом РФ, а также разработкой проекта нормативной документации на лиофилизованную Нib-вакцину для включения в опытно-промышленные регламенты на комбинированные вакцины АКДС-гепВ+Нib и аАКДС-гепВ+Нib.

Достоверность объемного экспериментального материала, а также обоснованность научных выводов, сформулированных в диссертационной работе О.В.Беляковой, подтверждаются использованием принятых в данной области экспериментальных фармакологических, технологических и аналитических методов. Все данные охарактеризованы результатами статистической обработки и представлены, когда это требуется, в виде наглядных иллюстраций и таблиц. По материалам диссертационной работы опубликовано 10 печатных работ, в том числе 4 статьи в рецензируемых научных журналах, рекомендуемых ВАК РФ для публикации материалов диссертационных исследований, а также получен 1 патент на изобретение.

Автореферат имеет традиционную структуру, содержит все требуемые разделы и исчерпывающе отражает содержание проведённой работы. При

ознакомлении с авторефератом О.В. Беляковой возникли следующие вопросы и замечания:

1) Стр. 6, абзац 8. В разделе «Положения, выносимые на защиту» автор приводит положение «Обоснование выбора показателей качества ... субстанции Hib». В число показателей автор включил (стр. 12, таблица 2, строки 2 и 3) подлинность белка-носителя, которую он предлагает определять иммунологически, и подлинность PRP, которую планируется определять орцинольным методом. Однако, эти методы не позволяют подтвердить присутствие фосфатных групп, наличие которых принципиально важно для проявления иммунологической активности. Учитывая синтетическое происхождение использованной субстанции, следовало включить определение фосфора в число показателей качества, тем более, что в соответствии с рекомендациями ВОЗ по производству и контролю вакцины против Hib (www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/vaccines/influenza/WHO_TRS_897_A1.pdf) субстанция PRP должна быть охарактеризована содержанием фосфора, например, по методу Чена.

2) Стр. 6, абзац 12. В разделе «Положения, выносимые на защиту» автор выносит на защиту положение 5 «использование лиофилизованной вакцины для профилактики инфекции, вызываемой *Haemophilis influenza* тип *b*». Однако результаты иммунологических исследований, приведённые на стр. 16-18, свидетельствуют о том, что иммунологические испытания ограничиваются изучением индукции антител в опытах с лабораторными животными. В связи с этим следует отметить, что для подтверждения защитных свойств препарата недостаточно только обнаружить индукцию антител, как это делает автор работы. Необходимо подтвердить их защитные свойства, и только на основании этих данных рекомендовать вакцину в качестве профилактического средства.

3) Приведённое на стр. 11, абзац 3, время удерживания образца неинформативно без указания состава элюента и скорости потока.

4) В таблице 2, приведённой на стр. 12, в которой Автор приводит характеристики субстанции Hib, никак не отражено наличие растворенных солей (фосфат натрия, хлорид натрия). Присутствуют ли компоненты буфера в субстанции Hib? Если в исходной субстанции фосфата натрия нет, и указанный на стр. 12, абзац 3, pH 6,87 – 7,14 создаётся самой субстанцией, то зачем эту соль добавляют в формулируемую авторами вакцину, как следует из приведённой на стр. 18, на рисунке 1, технологической схемы производства Hib-вакцины?

Несмотря на сделанные замечания и исходя из представленных в автореферате сведений, диссертационная работа Беляковой Ольги Валерьевны «Разработка и использование лиофилизованной формы вакцины для профилактики инфекции, вызываемой *Haemophilus influenzae* тип *b*, в составе комбинированных вакцин» является завершенным квалификационным научным исследованием, выполненным на актуальную тему на достаточно высоком научном уровне, обладает научной новизной и практической значимостью и соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Белякова Ольга Валерьевна, заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности **14.04.01 – технология получения лекарств.**

Чл.-корр. РАН Николай Эдуардович Нифантьев, д.х.н., специальность – 02.00.10 – биоорганическая химия; профессор, специальность – 02.00.03 – органическая химия.

Почтовый адрес: 119991 Москва, Ленинский пр. 47

Телефон и факс: +74991358784

Адрес электронной почты: nen@ioc.ac.ru

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук (ИОХ РАН)

Должность: Заведующий Лабораторией химии гетероциклических соединений

Чл.-корр. РАН

28.11.2018



Н.Э. Нифантьев

Подпись чл.-корр. РАН Н.Э. Нифантьева заверяю:

Ученый секретарь ИОХ РАН, к.х.н.

И.К. Коршевец