



Государственное бюджетное
образовательное учреждение
высшего профессионального образования
«Уральский государственный
медицинский университет»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
(ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России)
ул. Репина, 3, г. Екатеринбург, 620028
Тел. (343) 371-34-90; факс 371-64-00
E-mail: usma@usma.ru
ИНН/КПП 6658017389/665801001

№ _____
на № _____ от _____

УТВЕРЖДАЮ

Ректор ГБОУ ВПО Уральский
государственный медицинский
университет Минздрава России,

Профессор д.м.н.

С.М. Кутепов

« 14 » марта 2014 г.



ОТЗЫВ

ведущей организации о научной и практической значимости диссертационной
работы Мальгиной Дарьи Юрьевны на тему

**«Разработка технологии гемодеривата из отхода производства
интерферона и перспективы его использования»,**

представленной в диссертационный совет Д 208.068.01 при ГБОУ ВПО
«Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава РФ на
соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук
по специальности 14.04.01 – технология получения лекарств

Актуальность исследования.

Стратегической целью развития нашей страны на современном этапе является достижение соответствующего уровня ее экономического и социального развития. Основной целью государственной политики в области здравоохранения на период до 2020 г является формирование системы, обеспечивающей доступность медицинской помощи, повышение эффективности медицинских услуг и лекарственного обеспечения.

Именно в этом направлении и создавалась настоящая диссертация. Важнейшей ключевой задачей фармацевтической промышленности является

создание новых прорывных технологий и препаратов с применением биотехнологии. Ряд современных разработок предполагает широкое использование белковых продуктов, генно-инженерных вакцин и прочих биотехнологических препаратов. И для решения данной задачи необходимо не только создание необходимых продуцентов на основе прокариотов и эукариотов, но и обеспечение таких производств дешевыми питательными средами. Второй важный момент – снижение экологической нагрузки от биотехнологических производств путем максимально возможной утилизации отходов и полупродуктов производства. Решению этих актуальных вопросов и посвящена диссертационная работа Мальгиной Д. Ю.

Выбранное автором направление исследований, реализованное в диссертационной работе поставлено самим производством и обусловлено необходимостью совершенствования технологических процессов производства препаратов крови. Таким образом, вопросы, поднятые в диссертации Мальгиной Д.Ю. представляют собой актуальную тему научных исследований, до настоящего времени не получившую должной разработки.

Соответствие содержания диссертации заявленной специальности и отрасли науки.

Тема и содержание диссертационной работы, целью которой явилась разработка промышленной технологии переработки эритроцитарной массы – отхода промышленного производства интерфероном из донорской крови с целью создания питательной среды для культивирования тканевых культур в полной мере соответствует предметной области и методологии фармацевтической науки. Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.04.01 - технология получения лекарств; результаты исследований укладываются в рамки пунктов 1, 3, 7 соответствующего паспорта специальности.

В ходе исследований автором были полностью решены задачи, сформулированные во «Введении» и связанные с созданием технологии переработки эритроцитарной массы и разработкой и апробацией питательной

среды для культивирования клеточной линии SPEV на основе полученного по предложенной технологии депротеинизированного гемодеривата.

Настоящая диссертационная работа выполнена в Пермской государственной фармацевтической академии в рамках одного из его научных направлений и реализована на Пермском филиале ФГУП «Микроген» НПО «Биомед».

Научная новизна исследований заключается в том, что впервые автором предложены варианты переработки отхода в производстве интерферона – эритроцитарной массы с целью создания технологии переработки для включения продукта в состав ростовых питательных сред. Предложены оригинальные подходы для ферментативного гидролиза эритрономассы до низкомолекулярных олигопептидов, обладающих высокой биологической активности и легко усваиваемых для культуры клеток, технологии очистки и осветления гемодеривата. Новизна полученных результатов подтверждается Положительным решением о выдаче патента РФ на изобретение «Способ выделения низкомолекулярных пептидов».

Полученный гемодериват использован автором для создания ростовой среды, в том числе для оценки качества ЧЛИ и, в перспективе, ростовые среды могут использоваться для культивирования перевиваемых клеточных культур и наработки необходимой вирусной биомассы, например, при создании вакцин или иных препаратов.

Значимость диссертационной работы для науки и производства.

Научная значимость результатов исследований состоит в расширении знаний о биологических свойствах производных крови человека. Показана возможность получения гемодеривата из побочного продукта технологии человеческого лейкоцитарного интерферона – эритрономассы донорской крови. Доказана бóльшая эффективность гемодеривата в качестве компонента питательной среды для выращивания клеточной линии SPEV по сравнению со стандартной средой.

В результате исследований получены результаты имеющие важное промышленное и практическое значение:

- реализована разработанная технология депротеинизированного гемодеривата из побочного продукта технологии человеческого лейкоцитарного интерферона – эритромаcсы крови человека;

- разработан состав питательной среды, содержащей гемодериват, для культивирования клеточной линии SPEV, используемой, в свою очередь, при оценке противовирусной активности человеческого лейкоцитарного интерферона. На базе Пермского филиала НПО «Микроген», цеха препаратов крови, отделения интерферона установлен эффект питательной среды, содержащей гемодериват, превосходящий по индексу пролиферации и времени таковой на стандартной среде 199. Питательная среда, содержащая гемодериват, является перспективной для использования в производстве человеческого лейкоцитарного интерферона с целью совершенствования процесса контроля качества препарата, а также стремления к малоотходному или безотходному биотехнологическому производству.

Обоснованность и достоверность научных положений выводов и рекомендаций.

Обоснованность и достоверность результатов проведенных исследований подтверждается комплексным характером диссертации, логикой планирования работы, изложением полученных результатов. Все результаты исследований статистически достоверны. Разработанная питательная среда прошла промышленную апробацию.

В работе использованы современные методы исследования.

Диссертация экспериментально насыщена: содержит 25 таблиц и 18 рисунков, то есть достоверность представленных материалов сомнений не вызывает. Диссертация обладает внутренним единством, написана автором самостоятельно, а апробация результатов проводилась НПО «Биомед», что свидетельствует о столь необходимых научных контактах с производством.

Результаты диссертационного исследования обсуждались на научных конференциях различного уровня (всего более 10), что свидетельствует о достаточной апробации диссертационных материалов.

По теме диссертации опубликованы 12 работ, из них 2 - в изданиях, рекомендованных ВАК, получено Решение о выдаче патента на изобретение.

Имеются внедрения в учебный процесс, что также положительно характеризует соискателя. Автореферат в полной мере отражает основные результаты и положения, а также структуру диссертации.

Диссертация и автореферат оформлены в соответствии с существующими требованиями (ГОСТ Р 7.0.11-2011).

В диссертации при использовании и обсуждении заимствованных материалов во всех случаях приводятся ссылки на авторов и используемые источники. Приводятся также ссылки в отношении научных работ соискателя, выполненных как единолично, так и в соавторстве.

Диссертация Мальгиной Д.Ю. удовлетворяет всем формальным требованиям: изложена на 146 страницах машинописного текста, построена традиционно. Список литературы составлен из 134 источника, в том числе 35 - зарубежных.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации.

Считаем целесообразным рекомендовать продолжение научных контактов с производством филиалом ФГУП «Микроген» Пермским НПО «Биомед» для дальнейших работ по расширению спектра применения создаваемых препаратов на основе отходов производства препаратов крови.

Структура диссертационной работы достаточна традиционная для диссертаций по фармацевтическим наукам (специальность технология получения лекарств) и состоит из введения, четырех глав, выводов и заключения, в конце диссертации в качестве приложения приводятся акты внедрения результатов исследований.

Первая глава посвящена анализу данных литературы, касающихся возможностей и направлений переработки побочных продуктов производства препаратов крови и представлен на 21 странице текста.

Вторая глава традиционно посвящена материалам и методам исследований, использованных автором. Приведенные данные достаточны для понимания сути диссертационной работы.

Третья глава включает собственные исследования по созданию технологии переработки эритромаcсы с целью получения раствора низкомолекулярных белков для включения в питательные среды. Автором подробно и последовательно излагается материал многолетней работы по созданию технологии переработки эритромаcсы – отхода производства интерферона. Весьма тщательно показана этапность разработки процесса, проведенные работы представлены с использованием статистической обработки и применением различных методов исследований, что не вызывает сомнений в достоверности и качестве результатов.

Четвертая глава посвящена изучению биологических свойств полученного гемодеривата с целью определения безвредности препарата и перспектив его дальнейшего использования в производстве лекарств. Автором изучена цитотоксичность, антибактериальная активность и возможность использования в ростовых питательных средах для контроля качества получаемых на предприятии интерферонов.

Выводы отражают основное содержание диссертации.

В заключении представлено авторское видение перспектив дальнейших исследований.

Положительно оценивая результаты диссертации в целом, следует отметить некоторые замечания:

- Глава 1: обзор литературы насчитывает 21 страницу и раскрывает достаточно известные вопросы. В связи с этим объем 1-ой главы можно было бы несколько расширить в том числе по возможностям применения разрабатываемого гемодеривата в иных отраслях промышленности. Кроме того, хотелось бы обратить внимание автора на необходимость единообразия ссылок при цитировании литературы, в основном ссылки на литературу приводятся цифрой в квадратных скобках, однако часто встречается способ цитирования по фамилии автора и году, как это принято в медицинских диссертациях (стр.27, абзац 3) и т.д.

- Глава 2: глава чрезвычайно большая, излишне подробно приводятся стандартные методы, например, методика титрования перекиси водорода – она

изложена в Х фармакопее. Некоторые моменты и ссылки не отражают предмет, например спирт этиловый 70% выпускается по ФС и анализировать его следует по ФС, а приведенный ГОСТ 5964-93 применяется для приемки спирта этилового ректифицированного, т.е. 96,4%. На стр. 36 используется странное слово «титрация».

- Страница 68, абзац 1: может быть отсутствие различий в образовании аминного азота между 144 часами и 168 часами выдержки обусловлено инактивацией фермента?

- Глава 4, раздел 4.1: по сути, изучалась цитотоксичность гидролизата, наверное, так и надо называть.

- Страницы 87-89, рис. 11, 12, 13: не приводится четкой трактовки результатов, что означает сокращение ИТ,%, непонятно которая из кривых является суспензией *E.coli* без добавок. Весь раздел написан сумбурно и очень трудно понять смысл и не с чем сравнивать результаты.

- Страница 91, табл. 16. К таблице следовало бы добавить пояснения, что означают «+» и «-» и как это оценивать. Там же почему на штамм *E. Coli 1738* нет эффекта, а на люминесцентном – есть, нужны пояснения.

- Страницы 92-93: в контрольном опыте наносился ли раствор спирта на кожу морских свинок, из текста это не ясно. Кроме того, как согласован рост ворсинок и местно-раздражающее действие.

- Раздел 4.4: при чем тут оптимизация, если меняется только частично состав среды.

- Страница 104: в гемодеривате нет L-триптофана, в среде 199 – есть, получается что того количества триптофана которое остается при добавлении гемодеривата достаточно и этот факт не влияет на рост клеток?

Выводы отражают содержание работы.

Заключение очень пространное, полностью повторяет содержание диссертации. Его вполне можно сократить.

Но высказанные замечания не влияют на положительную оценку работы Д. Ю. Мальгиной.

Заключение: Диссертационная работа Мальгиной Дарьи Юрьевны «Разработка технологии гемодеривата из отхода производства интерферона и перспективы его использования», является научно-квалификационной работой, в которой решен комплекс задач, связанных с необходимостью и целесообразностью переработки отходов производства интерферонов из донорской крови, что имеет важное значение для современной фармацевтической науки и практики.

По актуальности проведенных исследований, их научно-практической значимости, уровню внедрения в производство, степени опубликованности результатов работы, диссертация соответствует требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013 г. предъявляемым к кандидатским диссертациям, а соискатель Мальгина Д.Ю. заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.01 - технология получения лекарств.

Отзыв обсужден на заседании кафедры фармации ГБОУ ВПО Уральский государственный медицинский университет Минздрава России 11 марта 2014 г. Протокол № 8.

Заведующий кафедрой фармации ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России, доктор фармацевтических наук, профессор



А.Ю.Петров

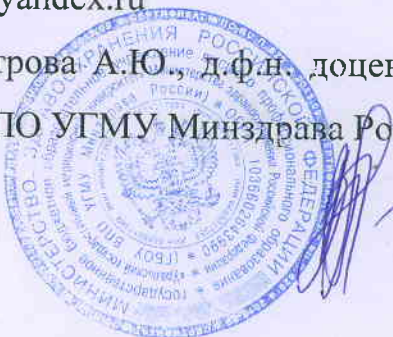
Доцент кафедры фармации ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России, доктор фармацевтических наук, доцент



О.А.Мельникова

Почтовый адрес: 620026, г. Екатеринбург, ул. Декабристов, 32,
тел. (343)-214-85-20; E-mail: uniitmp@yandex.ru

Подпись д.ф.н., профессора Петрова А.Ю., д.ф.н. доцента Мельниковой О.А. заверяю. Начальник УК ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России



В.Д.Петренюк