

**УТВЕРЖДАЮ**

Директор ФКУЗ Ставропольский  
противочумный институт  
Роспотребнадзора

А.Н. Куличенко

«07» 07 2023 г.



## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Федерального казённого учреждения здравоохранения  
«Ставропольский научно-исследовательский противочумный институт»  
Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и  
благополучия человека  
(ФКУЗ Ставропольский противочумный институт Роспотребнадзора)

Диссертация Кошкидько Александры Геннадьевны «Совершенствование технологии производства эритроцитарных препаратов для диагностики туляремии и индикации ее возбудителя», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.6. Биотехнология, выполнена в научно-производственной лаборатории препаратов для диагностики особо опасных и других инфекций Федерального казённого учреждения здравоохранения «Ставропольский научно-исследовательский противочумный институт» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (далее ФКУЗ Ставропольский противочумный институт Роспотребнадзора).

Научный руководитель – ведущий научный сотрудник научно-производственной лаборатории препаратов для диагностики особо опасных и других инфекций, доктор биологических наук ФКУЗ Ставропольский противочумный институт Роспотребнадзора Жарникова Ирина Викторовна.



Тема и план диссертационной работы одобрены Ученым советом ФКУЗ Ставропольский противочумный институт Роспотребнадзора 13.11.2020 г. (протокол № 442).

В 2018 г. Кошкидько Александра Геннадьевна окончила ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава РФ г. Ставрополя по специальности «Биотехнология».

В период подготовки диссертации соискатель Кошкидько Александра Геннадьевна работала в должности младшего научного сотрудника научно-производственной лаборатории препаратов для диагностики особо опасных и других инфекций ФКУЗ Ставропольский противочумный институт Роспотребнадзора.

Справка № 30 о сдаче кандидатских экзаменов (иностранный язык /английский/, история и философия науки /биологические науки/, по специальности биотехнология /биологические науки) выдана 13.06.2023 г. ФГАОУ ВО «Северо-Кавказский федеральный университет» Министерства здравоохранения РФ.

По итогам обсуждения диссертационной работы принято следующее заключение:

**Актуальность темы и направленность исследования.** В настоящее время к эритроцитарным препаратам, предназначенным для иммунодиагностики туляремии и индикации ее возбудителя, допущенным к обращению на территории Российской Федерации, относятся следующие эритроцитарные препараты: набор реагентов Диагностикум эритроцитарный туляремиальный антигенный жидкий («РНГА-Тул-Аг-СтавНИПЧИ») и набор реагентов Диагностикум эритроцитарный туляремиальный иммуноглобулиновый жидкий («РНГА-Тул-Иг-СтавНИПЧИ») со сроком годности 1 год ФКУЗ Ставропольский противочумный институт Роспотребнадзора. Такие препараты требуют определенного температурного режима хранения и транспортирования, находящегося в пределах  $(5\pm 3)$  °С, нарушение которого приводит к потере их биологической активности. В связи с этим возникла необходимость в разработке условий стабилизации эритроцитарных диагностикумов. Наиболее доступным перспективным методом является лиофильное высушивание, направленное на максимальное удаление свободной и частично связанной влаги, без нарушения нативной структуры белков; в препаратах резко замедляются или прекращаются биохимические реакции, в результате чего они становятся более устойчивыми к факторам



внешнего воздействия и сохраняют первоначальные свойства в течение длительного периода хранения.

При разработке, производстве и использовании диагностических наборов реагентов необходимо устанавливать, документировать и поддерживать в рабочем состоянии непрерывный процесс идентификации опасностей, определяя, оценивая, управляя сопутствующими рисками и проводя мониторинг результативности такого управления. Применение процесса менеджмента риска обеспечит улучшение качества продукции и безопасность применения. С этой точки зрения диссертация Кошкидько А.Г. представляется весьма своевременной и актуальной.

Цель и задачи исследования обоснованы и направлены на совершенствование технологии производства эритроцитарных препаратов для диагностики туляремии и индикации ее возбудителя путем лиофильного высушивания и внедрение приёмов менеджмента рисков.

**Личный вклад автора в исследования.** Личное участие автора в получении научных результатов осуществлялось на всех этапах работы и выразилось в анализе и обобщении литературных данных, выполнении всего объема микробиологических, физико-химических, иммунобиологических, иммунохимических, биофизических исследований, в участии проведения лабораторных, межлабораторных и квалификационных испытаний сконструированных лиофилизированных наборов реагентов диагностикумов эритроцитарных туляремиальных, оформлении нормативной документации и методических рекомендаций по менеджменту рисков и контролю стабильности. Автором лично проведены статистическая обработка и анализ полученных данных, проанализированы полученные результаты, сформулированы заключение, выводы и практические рекомендации.

**Степень достоверности результатов проведенных исследований.** О достоверности результатов работы свидетельствует использование лабораторного, полевого, клинического материала и полученных в ходе исследования данных; сертифицированного оборудования (прошедшего квалификацию, поверку); методов исследования, которые характеризуются высокой чувствительностью, объективностью, соответствуют поставленным в работе цели и задачам.

Обработку и статистический анализ данных проводили с использованием языка R (версия 4.0.2). Анализ связи между качественными результатами осуществляли с помощью критерия  $\tau$ -b Кендалла. Критическим уровнем



статистической значимости различий установлено значение  $p < 0,05$ .

**Научная новизна.** Научно обоснована и экспериментально доказана принципиальная возможность стабилизации эритроцитарных препаратов за счет разработки комплексных сред высушивания, позволяющих предохранять их при замораживании и лиофилизации. Впервые разработаны и скомпонованы лиофилизированные формы диагностических эритроцитарных туляремийных наборов, обеспечивающие сохранение физико-химических, иммунобиологических свойств, увеличение срока годности, а так же осуществление постановки реакции без применения специальной разводящей жидкости. Впервые внедрены методические приёмы по менеджменту рисков при конструировании, производстве и применении наборов реагентов диагностикумов эритроцитарных туляремийных сухих, что способствовало повышению качества препаратов. Приоритетность выполненных исследований подтверждена 3 патентами РФ на изобретения.

**Теоретическая и практическая значимость работы.** Теоретическая и практическая значимость исследования состоит в разработке научно обоснованной методики усовершенствования технологии производства эритроцитарных препаратов с последующим конструированием наборов реагентов для экспресс-диагностики туляремии и индикации ее возбудителя, которая учитывает особенности формализированных эритроцитов барана, сенсibilизированных лигандами; свойства сред высушивания; режимы лиофилизации.

Применение разработанных композиций сред высушивания и режима лиофилизации диагностикумов эритроцитарных и 50 % формализированных эритроцитов барана, дающих возможность сохранять их исходные свойства длительное время и транспортировать при различных температурных параметрах, позволило получить стабильные высокочувствительные, специфичные препараты и проводить постановку РНГА на 0,9 % растворе натрия хлорида.

Применение приёмов по менеджменту рисков при производстве, контроле, хранении, транспортировании, использовании и утилизации наборов реагентов диагностикумов эритроцитарных туляремийных сухих способствовало разработке «Матрицы последствий и вероятностей», дающей информацию об остаточном риске, учтённом при оформлении технической и эксплуатационной документации.

Материалы научных разработок легли в основу двух методических рекомендаций: «Метод управления рисками в системе менеджмента качества»,



одобренных Ученым советом ФКУЗ Ставропольский противочумный институт Роспотребнадзора и утвержденных директором института (протокол № 8 от 10.12.2020) и «Методы определения стабильности основных функциональных характеристик медицинских изделий для диагностики *in vitro*: долговечность при хранении, стабильность при транспортировании и при использовании», одобренных Ученым советом ФКУЗ Ставропольский противочумный институт Роспотребнадзора и утвержденных директором института (протокол № 6 от 01.07.2021) – учрежденческий уровень внедрения.

Проведены межлабораторные, квалификационные испытания и утверждены нормативные документы (НД): пусковой регламент (ПУР) на Набор реагентов «Диагностикум эритроцитарный туляремийный иммуноглобулиновый сухой» («ДЭТ-Иг») № 01897080-38-20, технические условия (ТУ) 21.20.23-056-01897080-2020, инструкция по применению, маркировка первичной и вторичной упаковки; ПУР на Набор реагентов «Диагностикум эритроцитарный туляремийный антигенный сухой» («ДЭТ-Аг») № 01897080-37-20, ТУ 21.20.23-055-01897080-2020, инструкция по применению, маркировка первичной и вторичной упаковки. НД одобрены решением Ученого совета ФКУЗ Ставропольский противочумный институт Роспотребнадзора и утверждены директором института (протокол № 8 от 10.12.2020) – учрежденческий уровень внедрения. Подготовлен пакет документов для регистрации в Федеральную службу по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор).

Материалы диссертации используются в лекциях и практических занятиях по серологической диагностике возбудителя туляремии на курсах дополнительного профессионального образования на базе ФКУЗ Ставропольский противочумный институт Роспотребнадзора.

**Полнота изложенных материалов диссертационной работы** отражена в 17 опубликованных работах: в ведущих научных журналах, рекомендуемых ВАК РФ 6 статей, в 3 патентах РФ на изобретения, в статьях и материалах Международных, Всероссийских, региональных научно-практических конференций – 8 публикаций.

Опубликованные работы и содержание автореферата полностью соответствуют тексту диссертационной работы.

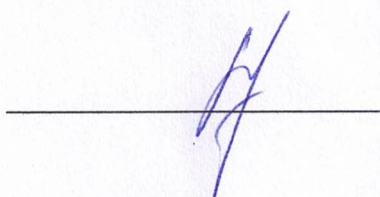
В совокупности по методическим подходам и комплексу исследованных проблем диссертационная работа Кошкидько А.Г. соответствует специальности 1.5.6. Биотехнология (п. 9 Медицинские биотехнологии. Создание лекарственных форм, комбинированных препаратов и биологически активных препаратов.



Технологии производства вакцин. Средства диагностики вирусных, бактериальных и грибных болезней, п. 24 Иммунобиотехнология и п. 25 Технологии биологически-активных соединений и биопрепаратов).

Диссертационные исследования Кошкидько Александры Геннадьевны «Совершенствование технологии производства эритроцитарных препаратов для диагностики туляремии и индикации ее возбудителя» является законченной научно-квалификационной работой, отвечающей требованиям пунктов 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» ВАК РФ, утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842, и рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.6. Биотехнология.

Заключение принято на заседании межлабораторной научной конференции института, где присутствовало 66 человек, из них докторов наук – 14, кандидатов наук – 25. Результаты голосования: «за» – 66 человек, «против» – нет, «воздержавшихся» – нет, протокол № 3 от 08.06.2023 г.



Ковалев Дмитрий Анатольевич,  
кандидат химических наук,  
заведующий лабораторией биохимии  
ФКУЗ Ставропольский  
противочумный институт  
Роспотребнадзора

Подпись Д.А. Ковалева заверяю:

Начальник отдела кадров  
ФКУЗ Ставропольский противочумный  
институт Роспотребнадзора



С.М. Исмаилова