

Отзыв

официального оппонента доктора биологических наук, доцента Медетханова Фазила Акберовича на диссертационную работу Кастарновой Елены Сергеевны по теме: «Разработка и клинико-терапевтическая оценка эффективности селективных препаратов» по специальностям: 06.02.01 – диагностика болезней и терапия животных, патология, онкология и морфология животных, 06.02.03 – ветеринарная фармакология с токсикологией, представленную на соискание учёной степени кандидата биологических наук в диссертационный совет Д 220.062.02 при ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный аграрный университет»

1. Актуальность темы диссертации. В настоящее время разработан целый ряд технологий направленного транспорта лекарственных веществ, предполагающих использование самых разнообразных приемов – от местного введения препаратов до их химической модификации и заключения в капсулы и оболочки. Тем не менее, большинство предлагаемых носителей лекарств (белковые векторы, наноразмерные частицы, искусственные микро- и наноконтейнеры) пока не получили широкого распространения в связи со значительной трудоемкостью их получения и создания комплексов с препаратами, ограничениями по диапазону и количеству связываемых лекарств, высокой стоимостью, а в ряде случаев – с токсичностью и иммуногенностью. Развитие технологий адресной доставки лекарственных препаратов в клетку-мишени ученые связывают с внедрением высокоэффективных нанотранспортных систем. В то же время в ближайшей перспективе одними из самых эффективных и доступных для применения (ввиду безопасности, технической простоты, быстрого достижения клинических результатов и относительно низкой себестоимости проводимых процедур) представляются методы направленного транспорта лекарств, предполагающие использование экзосомальных и хитозановых частиц в качестве наноразмерных селективных систем доставки действующих веществ.

Следовательно, выбранная тема диссертационной работы является актуальной и содержит новый подход в разработке препаратов ветеринарного назначения с применением экзосомальных и хитозановых частиц, обеспечивающих селективность лекарственных средств.

2. Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, не вызывают сомнений. Обоснованность научных положений, изложенных в диссертации и касающихся разработки и изучения фармакокинетических свойств селективных препаратов на основе экзосомальных и хитозановых частиц, а также изучению клинико-терапевтической эффективности препаратов «Экзазит» и «Хитазит», подтверждается значительными по объему исследованиями статистического материала, результатами доклинических и производственных экспериментов, выполненных на сертифицированном оборудовании, на высоком методическом уровне. Материал получен с использованием

современных клинических, токсикологических, биохимических, фармакологических, морфологических и статистических методов исследования. При этом научно-практические суждения автора не противоречат сложившимся в данном направлении науки представлениям, а являются значительным дополнением к ним.

Полученные результаты подвергнуты биометрической обработке с выявлением критерия достоверности. Интерпретация результатов исследований вполне соответствует современным научным представлениям в области ветеринарной фармакологии с токсикологией, диагностики болезней и терапии животных, патологии, онкологии и морфологии животных. Выводы и практические предложения полностью отражают содержание работы, соответствуют поставленной цели и задачам исследований, следовательно, являются вполне обоснованными.

Достоверность научных исследований также подтверждены актами внедрения результатов научно-исследовательских работ в ветеринарную практику в ООО «СХП Новомарьевское» Шпаковского района и ООО «Николина-Нива» Грачевского района Ставропольского края.

3. Новизна исследований и полученных результатов. Научная новизна диссертационного исследования Кастарновой Е.С. заключается в том, что автором впервые предложено применение в разработке препаратов ветеринарного назначения экзосомальных и хитозановых частиц, обеспечивающих селективность лекарственных средств. Обоснована возможность применения экзосомальных и хитозановых частиц в качестве носителей лекарственных средств. Впервые апробированы селективные препараты на основе экзосомальных и хитозановых частиц, изучены их фармакологические свойства, предложена оптимальная терапевтическая доза и схема применения препаратов «Экзазит» и «Хитазит» при острой катаральной бронхопневмонии ягнят.

Приоритет и новизна исследований закреплены тремя патентами Российской Федерации на изобретение № 2608509 (11.02.2016), № 2651521 (27.06.2017) и № 2731567 (11.12.2019).

4. Теоретическая и практическая значимость исследований. Автором получены новые научные положения, значительно дополняющие современные представления о возможности применения наночастиц, обеспечивающих селективность лекарственных препаратов.

Результаты исследований, расширяют и дополняют теоретические представления о способах получения, фармако-токсикологических и клинико-терапевтических свойствах селективных препаратов. Научно-практическая значимость работы заключается в разработке способа получения экзосом из крови (патенты РФ 2608509 и 2651521) и лечения ягнят при бронхопневмонии (патент РФ 2731567). Разработанные методы изоляции микровезикул из крови, и технология получения лекарственных форм на основе экзосомальных и хитозановых частиц могут служить основой для конструирования селективных препаратов различной направленности. Разрабо-

танные селективные препараты могут применяться для лечения ягнят с клиническими проявлениями бронхопневмонии. Результаты исследований могут быть использованы в научно-исследовательской, практической и образовательной деятельности учреждений биологического, ветеринарного, биотехнологического профиля в качестве информации, характеризующей особенности разработки, клинико-терапевтической оценки селективных препаратов на основе экзосомальных и хитозановых частиц.

Научные разработки и основные положения диссертационного исследования используются в учебном процессе в ФГБОУ ВО «Ставропольский ГАУ», ФГБОУ ВО «Казанская ГАВМ», ФГБОУ ВО «Кубанский ГАУ», ФГБОУ ВО «Южно-Уральский ГАУ» при подготовке ветеринарных специалистов РФ и при выполнении научно-исследовательских работ, написании учебных пособий, посвящённых разработке лекарственных препаратов с направленным действием.

5. Полнота изложения материала диссертации в опубликованных научных работах и автореферате. Результаты диссертационных исследований представлены в 17 научных работах, в том числе четыре статьи – в изданиях, включенных в библиографическую и реферативную базу данных «Scopus», три – в изданиях, входящих в перечень ведущих рецензируемых научных журналов, утвержденных ВАК при Министерстве науки и высшего образования РФ и рекомендованных для публикации основных научных результатов диссертации на соискание ученой степени. Доложены, обсуждены и одобрены на научно-практических конференциях разного уровня.

В том числе получено три патента на изобретение № 2608509 от 11.02.2016, № 2651521 от 27.06.2017 и № 2731567 от 11.12.2019, отражающих сущность проведенных исследований.

6. Оценка объема, структуры и содержания работы. Диссертационная работа написана в соответствии с требованиями, предъявляемыми к кандидатским диссертациям. Она изложена на 143 страницах компьютерного текста и включает следующие разделы: введение [5 с.]; обзор литературы [33 с.]; собственных исследований [41 с.]; заключение [6 с.]; выводы [2 с.]; практические предложения [2 с.]; использованная литература [27 с.]; приложения [10 с.]; оглавление [2 с.]. Работа иллюстрирована 25 таблицами и 29 рисунками. Список литературы содержит 250 источников, в том числе 201 иностранных.

В разделе «**Введение**» отражены необходимые сведения об актуальности темы исследования, степень разработанности, цель и задачи исследования, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, методология и методы исследования, реализация работы, основные научные положения, выносимые на защиту, апробация работы, публикации, структура и объём диссертации.

В разделе «**Обзор литературы**» содержится аналитическое описание большого числа исследований отечественных и зарубежных учёных о перспективах направленного транспорта лекарственных веществ, токсикологи-

ческих свойствах систем доставки лекарственных веществ на основе микро- и наночастиц, примеры применения экзосомальных и хитозановых частиц при конструировании фармацевтических композиций. Из анализа данного раздела вытекают актуальность темы диссертации и достаточно широкая научная эрудиция диссертанта, а также в полной мере отражаются проблемные вопросы, поставленные в диссертационной работе.

В разделе «**Материалы и методы исследований**» автор конкретно и чётко описывает экспериментальные методы, применяемые стандартные клинические, токсикологические, гематологические, морфологические и статистические методы изучения препаратов «Экказит» и «Хитазит». Этот раздел свидетельствует о достаточном количестве экспериментального материала, адекватности выбранных методов для решения поставленных задач исследований.

В разделе «**Результаты исследований**» приводятся материалы лабораторных и производственных опытов по разработке и изучению фармакокинетических свойств селективных препаратов на основе экзосомальных и хитозановых частиц, а также изучению клинико-терапевтической эффективности препаратов «Экказит» и «Хитазит».

Все проведенные эксперименты выполнены диссертантом на высоком методическом уровне с использованием современных методов исследования. По результатам работы сделано 7 выводов, а также предложения производству. Правомочность и обоснованность сформулированных выводов и практических предложений не вызывает сомнения, они полностью отражают сущность исследований и соответствуют поставленной цели.

Автореферат диссертации (23 с.) в лаконичной форме и одновременно в полной мере содержит основные разделы оппонируемой работы, полностью соответствующие содержанию диссертации.

Диссертационная работа написана грамотно, легко читается, стиль изложения материалов исследований доступен и понятен. Литературное оформление самостоятельно проведенных исследований позволяет считать работу завершённой и необходимой для представления к публичной защите.

При общей положительной оценке диссертационной работы считаю необходимым высказать некоторые пожелания и замечания:

1. В диссертационной работе представлены результаты, свидетельствующие о том, что разработанные препараты «Экказит» и «Хитазит» обладают селективностью в отношении легочной ткани, безопасны по токсикологическим параметрам, не обладают аллергенными, раздражающими и пирогенными свойствами. Могут ли разработанные препараты являться «препаратами выбора»?
2. В подразделе 2.2.3. указано, что установлен микробиальный состав экссудата из дыхательных путей больных животных (*Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Mycoplasma pneumoniae*). Как и где проводились данные исследования?

3. Поясните, какие векторы применялись для экзосомальных и хитиновых частиц, позволяющие получить новые лекарственные формы с выраженной селективностью к легочной ткани?
4. Какова себестоимость разработанных селективных препаратов? Проводили ли исследование экономической эффективности?

7. Соответствие диссертации требованиям ВАК РФ. Диссертация соответствует по содержанию паспорта специальности научных разработок 06.02.01 – Диагностика болезней и терапия животных, патология, онкология и морфология животных (биологические науки), а именно пунктам: 2. - «Вопросы клинической ветеринарии, принципы, методы и технологии обследования, общей, специальной и инструментальной диагностики болезней животных, частная синдроматика (кардио-, нейро-, гепато-, нефропатология, желудочно-кишечные, респираторные, репродуктивные расстройства)», 4. - «Принципы и методы общей и частной лекарственной, физиотерапии и профилактики незаразных болезней, научные основы диспансеризации продуктивных и мелких домашних животных», 9. – «Структура и функции клеток, тканей и органов животных, взаимосвязь функциональных, структурных и гистохимических изменений в норме и патологии»; 06.02.03 – Ветеринарная фармакология с токсикологией (биологические науки), а именно пунктам: 5. – «Антибактериальное, противовирусное, антипротозойное, антигельминтное, инсектицидное, акарицидное и родентицидное действия лекарственных веществ и пестицидов», 6. – «Зависимость фармакологического действия лекарственных средств от их дозы, формы применения, метода введения с учетом видовых особенностей животных, их возраста, пола, физиологического состояния, условий содержания и кормления», 7. – «Теоретическое обоснование и разработка рецептур лекарственных веществ, обеспечивающих наибольшую эффективность при наименьших дозах и кратностях применения», 8. – «Токсичность лекарственных веществ для животных и характер их побочного действия, разработка показаний и противопоказаний для применения в ветеринарной практике, а также методов устранения побочных эффектов».

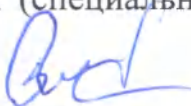
Заключение

Диссертационная работа Кастарновой Елены Сергеевны по теме: «Разработка и клинико-терапевтическая оценка эффективности селективных препаратов» выполнена самостоятельно, на высоком методическом уровне, на достаточном количестве животных с применением современных методов исследования, является законченной научно-квалифицированной работой содержащей новое решение актуальной задачи по совершенствованию адаптации животных к изменяющимся природно-климатическим условиям как к стресс-факторам и перехода от краткосрочной адаптации к долгосрочной адаптации служебных животных. Содержание диссертации соответствует паспорту специальности 06.02.01 – диагностика болезней и терапия животных, патология, онкология и морфология животных, 06.02.03 – ветеринарная фармакология с токсикологией.

По актуальности, объёму исследования, теоретической и практической значимости представленная диссертация в полной мере соответствует требованиям ВАК Министерства образования и науки РФ п.9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. предъявляемым к диссертациям, а её автор Кастарнова Елена Сергеевна заслуживает присуждения учёной степени кандидата биологических наук по специальностям 06.02.01 – диагностика болезней и терапия животных, патология, онкология и морфология животных, 06.02.03 – ветеринарная фармакология с токсикологией.

Официальный оппонент:

заведующий кафедрой фармакологии, токсикологии и радиобиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанская государственная академия ветеринарной медицины имени Н.Э. Баумана» доктор биологических наук (специальность 06.02.03), доцент



Медетханов Фазил Акберович

16 ноября 2020 г.

Контактные данные: 420029, г. Казань, ул. Сибирский тракт, 35. Тел. раб. (843)-273-96-57; сот. +7 927-417-83-51; e-mail: ffazilak2@mail.ru; сайт – <http://kazanveterinary.ru>

Подпись *Медетханова Ф.А.*
ЗАВЕРЯЮ: *И.И. Никитин*
Ученый секретарь
федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Казанская государственная академия
ветеринарной медицины имени Н.Э. Баумана»
«16» ноября 2020г.

