

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора биологических наук, профессора **Биттирова А.М.** на диссертационную работу **Енгашевой Екатерины Сергеевны** «Фармако-токсикологические свойства и эффективность препаратов на основе ивермектина при гельминтозах и арахноэнтомозах овец», представленную в объединенный диссертационный совет Д 999.227.03, созданного при ФГБНУ «Федеральный научный центр - Всероссийский научно-исследовательский институт экспериментальной ветеринарии имени К.И. Скрябина и Я.Р. Коваленко Российской академии наук»; ФГБОУ ВО «Московский государственный университет пищевых производств»; ФГБУ «Всероссийский государственный Центр качества и стандартизации лекарственных средств для животных и кормов» на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 06.02.03 – ветеринарная фармакология с токсикологией.

Актуальность темы. Болезни человека и животных, вызываемые паразитами, представляют большую научно-хозяйственную проблему, обусловленную широким распространением паразитарных болезней, причиняющих значительный экономический ущерб и вред здоровью. В некоторых южных регионах России до 10% населения поражено паразитарными болезнями. В Уральско-Сибирском регионе носителями описторхоза являются от 40 до 80 % населения. Сельскохозяйственные животные в отдельных регионах до 70-80% заражены паразитами. В последнее десятилетие в России активно развивается овцеводство в Дагестане, Калмыкии, Ставропольском крае, Астраханской области, Карачаево-Черкесии. На конец июля 2021 года общее число овец и коз в России насчитывается - 23,3 млн голов. Для качественного содержания овец и получения от них продуктов овцеводства необходимо проводить своевременные лечебно-профилактические мероприятия, в том числе и обработку овец от эндопаразитов и эктопаразитов. В настоящее время в арсенале ветеринарных врачей имеется достаточное количество противопаразитарных средств отечественного и импортного производства, однако не все препараты направлены на лечение и профилактику смешанных инвазий, также после дегельминтизации животные вновь заражаются, к некоторым действующим веществам, например, к альбендазолу, начинает проявляться резистентность. Поэтому остается весьма актуальной задачей разработка новых отечественных противопаразитарных препаратов пролонгированного действия, широкого

спектра действия, препаратов, созданных с помощью механохимической технологии, а также средств удобных как для индивидуальной, так и групповой обработки поголовья сельскохозяйственных животных.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций. Научные положения, представленные к защите, выводы и рекомендации представлены автором на основании многолетних исследований, проведенных на большом количестве лабораторных и сельскохозяйственных животных в условиях лаборатории фармакологии и токсикологии ВНИИВСГЭ – филиал ФГБНУ ФНЦ ВИЭВ РАН, а также на базе производственных комплексов Ставропольского края, Курской, Рязанской, Калининградской, Самарской и Саратовской областей. Разработка инновационных препаратов проводилась на базе кафедры Биотехнологии и промышленной фармации Российского технологического университета – МИРЭА Институт тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова, лаборатории активных фторорганических соединений ФГБУН ИНЭОС РАН, на базе Научно-внедренческого центра «АгроВетЗащита».

Собственные исследования выполнены автором на высоком методическом уровне с использованием актуальных методических рекомендаций, руководств, ГОСТов. В ходе исследований получен большой экспериментальный материал, подвергнутый статистической обработок

Проведенные разноплановые исследования позволили получить результаты, на основании которых автор разработал инструкцию по применению препаратов иверсан и монизен форте в части их применения овцам. Нормативная документация на лекарственные препараты иверсан (СТО 76069684-0188-2014 и «Инструкция по применению лекарственного препарата ИВЕРСАН®») и монизен форте (СТО 76069684-0246-2017 и «Инструкция по применению лекарственного препарата МОНИЗЕН® форте»), утверждена Россельхознадзором РФ в установленном порядке.

Выводы и рекомендации аргументировано отражают основные положения диссертационного труда, логично вытекают из полученных результатов исследований и являются достаточно обоснованными.

Научная новизна и достоверность полученных результатов.

На основании проведенных исследований впервые разработан подход к разработке пролонгированной имплантируемой системы на основе сополимеров молочной и гликолевой кислот, празиквантела и ивермектина (препараты иверлонг 1, иверлонг 2), обеспечивающий защиту от заражения нематодозами овец на протяжении 2,5 месяцев. Изучены фармако-токсикологические свойства этих препаратов. Механохимическим методом впервые разработан супрамолекулярный комплекс никлозамида и

ивермектина (никломек), изучены его фармако-токсикологические свойства и эффективность. Впервые разработан и изучен комплексный противопаразитарный препарат монизен форте в форме раствора для инъекций и орального применения. Изучены его фармако-токсикологические свойства, фармакокинетика, определен срок убоя овец после применения препарата. Впервые изучена переносимость, фармакокинетика ивермектина в сыворотке крови овец, определен срок убоя овец после назначения Иверсена, изучена его противопаразитарная эффективность при паразитарных болезнях овец, разработана инструкция по применению мелкому рогатому скоту. На основе полученных опытных результатов разработаны новые индивидуальные и групповые схемы лечения и профилактики гельминтозов и арахноэнтомозов овец.

Новизна полученных данных подтверждена шестью патентами РФ на изобретения RU 2611387, RU 2635514, RU 2495673, RU 2568906, RU 2659174, RU 2709535, зарегистрированы и внедрены в практику два лекарственных препарата иверсан (номер регистрационного удостоверения 77-3-2.19-4435№ПВР-3-12.15/03238) и монизен форте (номер регистрационного удостоверения 77-3-10.19-4509№ПВР-3-10.19/03484), утвержденные Россельхознадзором РФ в установленном порядке.

Научные результаты автора получены на большом практическом материале, репрезентативны, достоверны и статистически обработаны.

Теоретическая и практическая ценность работы. Важной теоретической и практической ценностью данной работы является демонстрация методики получения и изучения фармако-токсикологических свойств пролонгированной парентеральной имплантируемой системы.

Также важное теоретическое и практическое значение имеет повышение эффективности комбинации антигельминтиков (никлозамида и ивермектина) за счет применения механохимической технологии.

Методические рекомендации по технологии приготовления супрамолекулярного комплекса никломек и его применению для профилактики и лечения гельминтозов мелкого рогатого скота утверждены в установленном порядке регламентами Российской академией наук.

Для практики полностью изучены и предложены высокоэффективные лекарственные препараты иверсан и монизен форте.

Результаты исследований под авторским контролем с положительным эффектом внедрены в ветеринарных учреждениях и животноводческих хозяйствах России. Оба лекарственных препарата выпускаются отечественной фармацевтической промышленностью.

Теоретические и практические разработки диссертационной

работы и рекомендации используются в учебном процессе ФГБОУ ВО «Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии – МВА им. К.И. Скрябина», ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины».

Оценка содержания диссертации, ее завершенности.

Диссертационная работа полностью соответствует заявленной научной специальности 06.02.03 – ветеринарная фармакология с токсикологией и включает 334 стр. компьютерного текста, иллюстрирована 110 таблицами, 51 рисунком. Список использованной литературы включает 443 библиографических источника, в том числе 228 зарубежных авторов.

Оформление диссертации соответствует требованиям, установленным Министерством образования и науки Российской Федерации. Она представляет целостную и логично оформленную работу и содержит введение, обзор литературы, материалы и методы, результаты собственных исследований, обсуждение результатов исследований, заключение, рекомендации и перспективы дальнейших разработок темы, библиографический список, приложения, в которых представлены копии патентов, утвержденных методических рекомендаций, инструкций по применению препаратов, справка о внедрении результатов исследований.

Введение включает в себя материалы в соответствии с авторефератом по актуальности темы работы, степени разработанности темы исследования, научной новизне, теоретической и практической ценности работы, методологии исследований, личному вкладу автора, степени достоверности и апробации результатов работы, публикациям, объему и структуре диссертации. Обзор литературы приведен на 38 страницах включает в себя четыре раздела, в которых освещаются материалы изучения фармако-токсикологических свойств ивермектина, празиквантела, никлозамида отечественных и зарубежных ученых. Опыт применения их при паразитозах сельскохозяйственных животных. Освещены способы получения и применения пролонгированных противопаразитарных препаратов; особенности применения механохимической технологии при разработке лекарственных средств. В разделе материалы и методы исследований подробно описаны объекты исследований и методология, ход проведения исследований в соответствии с планом исследований и с установленными рекомендациями, даны ссылки на них. В разделе результаты собственных исследований автор приводит полученные в ходе экспериментов конкретные собственные данные в соответствии с поставленной целью и задачами. Завершает диссертацию разделы «Обсуждение результатов исследований» на 13

страницах, «Заключение» на трех страницах, а также методические рекомендации и перспективы дальнейшей разработки темы, в которых кратко суммированы результаты выполненных научных исследований.

Основные результаты работы в качестве основных материалов диссертации опубликованы в 47 работах, в том числе 23 статьях в изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки РФ, 4 статьях, индексируемых в базе данных Web of science и Scopus, 14 работах, опубликованных в сборниках научных трудов Международных конференций, 6 патентов; 2 методических рекомендаций, 1 монографии.

Диссертация написана хорошим грамотным русским языком, даже не содержит отдельных стилистических и других погрешностей.

Оценивая диссертационную работу, в целом, положительно, считаю необходимым задать соискателю следующие вопросы:

1. Почему Вы сосредоточили изучение препаратов на основе именно ивермектина, а не других веществах, относящихся к группе макроциклических лактонов?
2. Зарегистрирован ли препарат никломек и выпускается ли он на территории РФ?
3. Проводили ли Вы исследования эффективности действия пролонгированного препарата на других видах животных?
4. Разработанная Вами схема применения иверлонга 1 дважды с интервалом в 2,5-3 месяца для профилактики желудочно-кишечных стронгилятозов и диктиокаулеза, каким образом предотвращает контаминацию пастбищ инвазионным началом и повторное заражение овец и их защиту в течение всего пастбищного периода
5. В показаниях к применению препарата МОНИЗЕН® форте в целях профилактики и лечения крупному рогатому скоту, оленям и сельскохозяйственным птицам отмечается, что препарат рекомендуется при цестодозах, нематодозах легких и ЖКТ, трематодозах, эстрозе, псороптозе, хориоптозе, саркоптозе, иксодидозе, сифункулятозах, мелофагоже, бовиколезе и гиподерма. Скажите, на сколько МОНИЗЕН® форте эффективен при фасциолезе, дикроцелиозе и парамфистоматозе жвачных животных?

Данные замечания и вопросы носят познавательный характер, не снижают научную и практическую значимость диссертационной работы.

Заключение

Диссертационная работа **Енгашевой Екатерины Сергеевны** на тему «Фармако-токсикологические свойства и эффективность препаратов на основе ивермектина при гельминтозах и арахноэнтомозах овец» является крупной, завершенной, самостоятельной научно-квалификационной работой, вносит существенный вклад в развитие отечественной фундаментальной и прикладной науки и практики. По объему проведенных исследований, актуальности, новизне, достоверности полученных данных, научной и практической ценности работа соответствует критериям требований ВАК при Министерстве науки и высшего образования РФ, п.9. «Положение о порядке присуждения ученых степеней», а ее автор Енгашева Е.С. заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 06.02.03. – ветеринарная фармакология с токсикологией.

Официальный оппонент:

доктор биологических наук, профессор, профессор кафедры «Ветеринарная медицина» Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кабардино-Балкарский государственный агроуниверситет им. В.М. Кокова» (ФГБОУ ВО Кабардино-Балкарский ГАУ)

Биттиров Анатолий Мурашевич

Доктор биологических наук,
профессор



Биттиров А.М.



23 марта 2022 года

Биттиров Анатолий Мурашевич, доктор биологических наук, профессор кафедры «Ветеринарная медицина» ФГБОУ ВО Кабардино-Балкарский ГАУ имени В.М. Кокова, 360030, г. Нальчик, Ленина 1в (дом. адрес: Ватутина 9/68), раб. (88662) 47-17-72, сот. 89287175574, E-mail: bam_58a@mail.ru