

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора биологических наук Востроиловой Галины Анатольевны на диссертационную работу Енгашевой Екатерины Сергеевны «Фармако-токсикологические свойства и эффективность препаратов на основе ивермектина при гельминтозах и арахноэнтомозах овец», представленную к защите 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. Перед сельским хозяйством страны стоит очень важная задача – обеспечить население качественной животноводческой продукцией. Успешное решение этой задачи тормозит целый ряд факторов, в том числе и различные инвазионные заболевания сельскохозяйственных животных. При ряде гельминтозных заболеваний, несмотря на бессимптомное течение и отсутствие падежа, происходит задержка развития и снижение продуктивности сельскохозяйственных животных. От гельминтозных болезней значительно ухудшаются и репродуктивные качества, учащаются аборт, увеличивается яловость у маточного поголовья. Приплод рождается недоразвитым, мелким, с пониженной жизнеспособностью. При вакцинации скота, зараженного гельминтозами, не вырабатывается стойкий иммунитет к инфекционным заболеваниям. В тяжелых случаях гельминты являются причиной гибели животных.

Основной мерой борьбы с инвазионными заболеваниями животных является лечебная и лечебно-профилактическая обработки, в которых используют различные химиотерапевтические препараты. Однако, наряду с паразитоцидным действием, многие из этих средств могут оказать токсическое влияние на организм животных.

Известно, что самым распространенным макроциклическим лактоном в ветеринарной практике является ивермектин, обладающий инсектицидной, акари-

цидной и нематоцидной активностью. В связи с тем, что препараты на основе ивермектина присутствуют на мировом рынке ветеринарных препаратов уже 30 лет, необходимо отметить появление к препарату резистентных популяций нематод желудочно-кишечного тракта.

Кроме того, в современных политико-экономических условиях в агропромышленном комплексе ограничены поставки зарубежных химиотерапевтических средств.

Таким образом, возникает задача разработки новых комплексных противопаразитарных препаратов отечественного производства, обладающих высокой противопаразитарной активностью, широким спектром действия и минимальной токсичностью для сельскохозяйственных.

Поэтому актуальность диссертационной работы Е.С. Енгашевой, посвященной разработке новых комплексных препаратов на основе ивермектина с использованием новых инновационных технологий, изучению их фармако-токсикологических параметров и разработке показаний к их применению, не вызывает сомнений.

Степень новизны результатов и научных положений диссертации, выносимых на защиту. Автором впервые для борьбы с паразитами овец предложены высокоэффективные лекарственные препараты на основе ивермектина: иверсан; пролонгированная форма ивермектина (иверлонг 1); пролонгированная форма комплексного препарата ивермектин+празиквантел+сополимеры молочной и гликолевой кислот (иверлонг 2), обеспечивающая длительное поддержание терапевтической концентрации лекарственного средства в организме овец; высокоэффективную комбинацию антигельминтиков (никлозамида и ивермектина) на основе применения механохимической технологии; комплексный лекарственный препарат монизен форте (ивермектин+празиквантел) в форме раствора для парентерального и перорального применения. Проведена их доклиническая оценка на лабораторных и целевых животных (овцах), изучены фармакокинетические параметры, определены сроки убоя овец после применения препаратов. Е.С. Енгашевой в производственных условиях проведена оценка их эффективности и на основании полученных результатов разработаны новые схемы лечения овец при гельминтозах и арахноэнтомозах. Сделанные диссертантом выводы по результатам исследований обладают

научной новизной и показывают перспективы использования разработанных препаратов в ветеринарной медицине.

Новизна проведенных исследований и полученных данных подтверждена шестью патентами РФ на изобретение (RU № 2495673, от 20.10.2013, «Способ лечения и профилактики псороптоза овец»; (RU № 2568906, от 20.11.2015, «Способ лечения паразитарных болезней сельскохозяйственных и плотоядных животных»; RU № 2611387 от 21.02.2017 «Способ получения противопаразитарного препарата пролонгированного действия для животных»; RU № 2635514 от 13.11.2017 «Лекарственное средство для лечения гельминтозов животных»; RU № 2659174 от 28.06.2018 «Противопаразитарная композиция для защиты сельскохозяйственных животных»; RU № 2709535 от 18.12.2019 «Способ профилактики и лечения паразитарных болезней сельскохозяйственных животных и птиц»).

Теоретическая и практическая значимость диссертационной работы.

Теоретическая значимость выполненной работы состоит, прежде всего, в том, что в работе показаны новые подходы к разработке пролонгированных лекарственных форм, ранее не используемые в ветеринарии, а также научно и теоретически обоснована возможность повышения эффективности комбинации антигельминтиков (никлозамида и ивермектина) за счет применения механохимической технологии, позволяющей получать твердые композиции лекарственных веществ с полимерами в качестве систем доставки молекул антигельминтика (Drug Delivery System) и способствующей повышению растворимости, биодоступности лекарственных субстанций и, как следствие, снижению токсичности.

Практическая значимость работы заключается в расширении линейки отечественных лекарственных средств, обладающих высокой противопаразитарной активностью, что в свою очередь позволит значительно повысить эффективность противопаразитарных обработок овец, сократить их стоимость и кратность, а также снизить трудозатраты на их проведение. Также работа имеет практическую ценность в связи с тем, что полученные в ходе выполнения исследований результаты вошли в нормативную документацию на лекарственные препараты иверсан (номер регистрационного удостоверения 77-3-2.19-4435№ПВР-3-12.15/03238, СТО 76069684-0188-2014 и «Инструкция по применению лекарственного препарата ИВЕРСАН®») и монизен форте (номер регистрационного удостоверения 77-3-

10.19-4509№ПВР-3-10.19/03484, СТО 76069684-0246-2017 и «Инструкция по применению лекарственного препарата МОНИЗЕН® форте»), утвержденные Россельхознадзором РФ в установленном порядке. Результаты исследований под авторским контролем с положительным эффектом внедрены в ветеринарных учреждениях и животноводческих хозяйствах России. Оба лекарственных препарата выпускаются отечественной фармацевтической промышленностью и в больших объемах применяются для лечения и профилактики паразитозов овец. Практическая значимость работы подтверждается тем, что полученные результаты легли в основу разработанных методических рекомендаций для специалистов ветеринарной службы «Методические рекомендации по применению супрамолекулярного комплекса Никломек для профилактики и лечения гельминтозов мелкого рогатого скота» и «Методические рекомендации по технологии приготовления супрамолекулярного комплекса Никломек для профилактики и лечения гельминтозов мелкого рогатого скота», утвержденные в установленном порядке Отделением сельскохозяйственных наук РАН (Москва, 2021). Материалы диссертационной работы 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».

Степень достоверности и обоснованности научных выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, апробация работы. Научные положения, выводы и практические предложения обоснованы, объективны и логически вытекают из результатов исследований. Достоверность полученных результатов определяется комплексностью проведенных работ и тщательностью выполнения экспериментов, благодаря использованию современного сертифицированного оборудования, современных методов исследования (физико-химических, биологических, фармакологических, биохимических, хроматографических), которые позволяют получить воспроизводимые и однозначные результаты, достаточными по своему объему данными и количества материала, обработанного с использованием статистических методов, применяемых в биологии.

По теме диссертации опубликовано 47 научных работ, отражающих основную суть исследования и его научно-практическое значение, в т.ч. 1 монографии, 6 патентах, 2 методических рекомендациях, 23 - в изданиях, рекомендованных ВАК

Минобрнауки РФ, 4 статьи – в журналах, индексируемых в базах данных Scopus и Web of Science. Результаты исследования были достаточно широко представлены на научных форумах и международных научно-практических конференциях.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы. Выполненные автором исследования определили наиболее востребованные противопаразитарные препараты, зарегистрированные на территории РФ для ветеринарного применения, могут быть использованы при разработке алгоритмов ротации противопаразитарных препаратов на производстве.

Полученные диссертантом результаты, основные научные положения диссертации рекомендуется использовать практическими ветеринарными работниками, при проведении научно-исследовательских работ, связанных с разработкой эффективных средств и способов лечения паразитарных заболеваний овец, при составлении руководств и справочников по фармакологии и токсикологии, паразитологии.

Структура и оформление диссертации и автореферата. Диссертационная работа оформлена в соответствии с ГОСТ Р 7.0.11-2011 и изложена на 334 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы и основной части, в свою очередь состоящей из результатов собственных исследований, в т. ч. материалов и методов исследования, обсуждения результатов исследования, заключения (выводы исследования, сведения о практическом использовании научных результатов), списка использованной литературы. Список литературы включает 443 источника, в том числе 228 иностранных источников. Работа иллюстрирована 110 таблицами и 51 рисунком.

Во введении обоснована актуальность обозначенной проблемы, степень разработанности темы исследования, сформулированы цель и задачи исследования, отмечена новизна, теоретическая и практическая значимость полученных результатов, методология и методы исследований, изложены положения, выносимые на защиту, а также степень достоверности и апробация результатов исследований.

Обзор литературы (глава 1) дает достаточно полное представление об исследованиях в области изучения фармако-токсикологических свойств ивермектина, празиквантела, никлозамида, механизм действия препаратов, представлен опыт применения их при паразитозах сельскохозяйственных животных. Также описаны

способы получения и применения пролонгированных противопаразитарных препаратов. В заключительном разделе описаны особенности применения механохимической технологии при разработке лекарственных средств. Анализ литературных данных позволил автору аргументировано обосновать цель и задачи собственных исследований, правильно разработать схемы основных опытов и подобрать необходимые и адекватные современные методы исследования.

В разделе «Материал и методы исследований» содержатся сведения об организациях, на базе которых выполнялись исследования, общую схему исследования, данные о лабораторных и сельскохозяйственных животных, сведения об изучаемых противопаразитарных средствах, а также сами методы исследования, все экспериментальные данные обработаны статистически. Все опыты выполнены методически правильно, а количество подопытных животных и проведенных исследований вполне достаточны для объективного суждения о результатах исследований и формулировки обоснованных выводов.

В 1 разделе «Результатов собственных исследований» диссертант охарактеризовал фармако-токсикологические свойства, фармакокинетику и сроки выведения ивермектина из организма овец после применения иверсана. Было показано отсутствие побочного действия и осложнений у ягнят после применения иверсана в терапевтической и 3-кратной терапевтической дозах. В клинических экспериментах при групповой обработке животных, как при выпаивании овцам лечебного раствора иверсана, так и при его применении в виде кормолекарственной смеси с зерном, была установлена высокая противопаразитарная эффективность. В следующем разделе (3.2) приведены сведения о разработке препаратов пролонгированного действия и результатах изучения их фармако-токсикологических и противопаразитарных свойствах. Произведена оценка различных схем применения препарата иверлонг 1 при желудочно-кишечных стронгилятозах овец. Раздел 3.3. посвящен созданию комбинированной парентеральной пролонгированной формы препарата иверлонг 2, содержащей ивермектин и празиквантел; результатам изучения кинетики высвобождения празиквантела и ивермектина из образцов препарата *in vitro*; разработке лабораторной технологии получения стерильного препарата иверлонг 2; изучению фармако-токсикологических свойств препарата иверлонг 2; продемонстрировано, что выбор в качестве полимерного носителя для жидкой имплантиру-

емой системы сополимера молочной и гликолевой кислот обеспечивает плавное и длительное высвобождение действующих веществ в организме овец, в особенности ивермектина, значимые концентрации которого выявляли в крови до 30 суток после введения препарата; представлены результаты клинических испытаний иверлонга 2 при смешанных гельминтозах овец. Разработка, фармако-токсикологические свойства и эффективность супрамолекулярного комплекса никломек на моделях *Hymenolepis nana* (цестодоцидная активность) и *Trichinella spiralis* (нематоцидная активность) освещены в разделе 3.4. Отдельный раздел (3.5) посвящен результатам доклинических и клинических испытаний лекарственного средства монизен форте. Полученные в экспериментах результаты исследований дали диссертанту основание рекомендовать данный препарат для лечения и профилактики стронгилятозов, мониезиоза и для профилактики фасциолёза и дикроцелиоза овец.

Работа завершается обсуждением полученных результатов, в котором автор обобщает все полученные данные и дает аргументированные пояснения.

Анализ представленного в диссертации материала показывает, что в основном научные положения, выводы и практические предложения достаточно аргументированы и вытекают из существа работы.

Рецензируемая работа завершена по замыслу и результатам, содержит новые научные положения и практические рекомендации, которые апробированы в производственных условиях.

Содержание автореферата отражает содержание и суть диссертации. Выводы, изложенные в автореферате и диссертации, идентичны и полностью соответствуют ее содержанию.

Работа в целом оформлена в соответствии с существующими требованиями. Диссертация написана хорошим литературным языком.

Всё вышеизложенное позволяет в основном положительно оценить научную и практическую значимость диссертации Е.С. Енгашевой.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы. Основные научные положения диссертации рекомендуется использовать при проведении научно-исследовательских работ, связанных с разработкой эффективных средств и способов лечения паразитарных заболеваний овец, при со-

ставлении руководств и справочников по фармакологии и токсикологии, паразитологии. Полученные диссертантом результаты могут быть использованы практически ветеринарными работниками, при проведении научно-исследовательской работы и в учебном процессе студентами, аспирантами и научными работниками соответствующего профиля.

Но, тем не менее, при прочтении диссертации возникли следующие уточняющие вопросы и замечания:

1. Почему все исследования сосредоточены на овцах, ведь изучаемые действующие вещества применяются и на других видах животных?

2. Исходя, из каких соображений после разработки препарата никломек (2-х вариантов) и установления параметров токсичности в остром опыте для дальнейших исследований был выбран первый вариант препарата?

3. Чем обоснованы разные методы изучения кумулятивных свойств препаратов иверлонг 2 и монизен форте. В первом случае по интегральному показателю ET_{50} , а во втором – методом Лима?

4. Каков механизм усиления активности никломека?

5. Чем Вы можете объяснить более высокую токсичность у препарата монизен форте (2524 мг/кг) по сравнению с иверлонгом 2 (4300 мг/кг) (содержание ивермектина и празиквантела в монизел форте соответственно 5 мг/кг и 61 мг/кг против 7,5 мг/кг и 125,1 мг/кг в иверлонге 2)?

6. Планируется ли регистрация в РФ иверлонга и никломека?

7. Какова экономическая эффективность применения любого из изученных препаратов? Сколько будут стоить препараты на Российском рынке?

В диссертационной работе имеются отдельные опечатки и стилистические неточности.

В целом работа производит весьма благоприятное впечатление, как по сути, так и по оформлению. Все вопросы и замечания не затрагивают принципиальных положений и не умоляют высокую научно-практическую значимость, развиваемую автором в диссертации, и сформулированы в плане дискуссии.

Заключение

Диссертационная работа Екатерины Сергеевны Енгашевой «Фармако-токсикологические свойства и эффективность препаратов на основе ивермектина

при гельминтозах и арахноэнтомозах овец», представленная на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 06.02.03 – ветеринарная фармакология с токсикологией, является законченной научно-квалификационной работой, содержащей решение актуальной научной и практической проблемы ветеринарной медицины. По актуальности, объему экспериментального материала, научной новизне и практической значимости представленная работа полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней ... », утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842, предъявляемым к докторским диссертациям, а её автор Енгалшова Екатерина Сергеевна заслуживает присуждения искомой ученой степени доктора биологических наук по специальности 06.02.03 – ветеринарная фармакология с токсикологией.

Официальный оппонент

Доктор биологических наук, по специальностям 16.00.04 (06.02.03) - ветеринарная фармакология с токсикологией; 03.00.04 (03.01.04) – биохимия, заведующая лабораторией экспериментальной фармакологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Всероссийский научно-исследовательский ветеринарный институт патологии, фармакологии и терапии» (ФГБНУ «ВНИВИПФиТ»)

Востроилова Галина Анатольевна

394087, г. Воронеж, ул. Ломоносова, 1146
Тел./факс 8(473)253-92-81,
e-mail: gvostroilova@mail.ru

Подпись Г.А. Востроиловой заверяю:
Ученый секретарь ученого совета
Федерального государственного
бюджетного научного учреждения
«Всероссийский научно-исследовательский
ветеринарный институт патологии,
фармакологии и терапии», доцент

394087, г. Воронеж, ул. Ломоносова, 1146
Тел./факс 8(473)253-92-81
e-mail: vnivipat@mail.ru



Ермакова Татьяна Игоревна
« 30 » марта 2022