

**Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение
высшего образования
«Кемеровский государственный
медицинский университет»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации**

ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России

ул. Ворошилова, 22 А, Кемерово, Кемеровская область –
Кузбасс, Российская Федерация, 650056
тел./факс (8-3842) – 734856
e-mail: kemsma@kemsma.ru
ИНН 4206007720, КПП 420501001
ОКПО 01963077, ОГРН 1024200713514

“4” мая 2022 г. № _____

на № _____ от _____ г.

О Т З Ы В

официального оппонента Бибик Оксаны Ивановны на диссертационную работу Варламовой Анастасии Ивановны «Биологическая активность, токсические свойства и особенности фармакокинетики и биотрансформации супрамолекулярного комплекса фенбендазола, полученного по механохимической технологии с адресной доставкой», представленную к публичной защите в диссертационный совет Д 24.1.249.02, созданный на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный научный центр - Всероссийский научно-исследовательский институт экспериментальной ветеринарии имени К.И. Скрябина и Я.Р. Коваленко Российской академии наук» (Москва ЦФО) на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальностям 1.5.17. Паразитология, 4.2.1. Патология животных, морфология, физиология, фармакология и токсикология

Диссертационная работа Варламовой Анастасии Ивановны посвящена комплексному изучению антигельминтных, токсических свойств, особенностей фармакокинетики и биотрансформации супрамолекулярного

комплекса фенбендазола (СМКФ), полученного с использованием механохимической технологии и адресной доставки.

1. Актуальность темы научного исследования

Гельминтозы продолжают оставаться одними из самых частых причин заболеваний животных. Высокая частота встречаемости гельминтозов у животных на территориях Российской Федерации причиняет значительный экономический ущерб животноводству. Предотвращение огромных потерь животноводческой продукции и сохранения здоровья животных перед специалистами ветеринарного профиля ставит задачи проведения терапии и профилактики гельминтозов с применением высокоэффективных и безопасных антигельминтных средств для окружающей среды, не влияющих на биоресурсный потенциал и на продукционно-биологические показатели животных. Учитывая то обстоятельство, что при тесном контакте с сельскохозяйственными, домашними, синантропными и обитающими в природной среде животными, часто являющимися резервуарами возбудителей опасных паразитозов, человек постоянно находится в зоне риска инфицирования гельминтозоозами, следовательно современные профилактические мероприятия нуждаются в наличии необходимого ассортимента эффективных препаратов, обладающих широким спектром и пролонгированным противопаразитарным действием на все стадии развития и виды паразитов. Потребность в разработке новых универсальных препаратов против паразитозов не только для животных, но для человека остаётся актуальной исследовательской задачей и представляет научно-практический интерес для современной ветеринарной медицины, решению которой посвящены исследования диссертационной работы Варламовой Анастасии Ивановны.

2. Степень обоснованности и научная новизна научных положений, выводов, заключений и рекомендаций сформулированных в диссертации

Выбор темы диссертационной работы обусловлен практическими потребностями.

Базируясь на результатах собственных исследований, А.И. Варламовой сформулировано семь положений, которые получили решение в соответствующих главах и разделах работы.

Результаты и положения диссертации характеризуют работу А.И. Варламовой, как самостоятельное научное исследование направленное на получение новой информации по: физико-химическим свойствам СМКФ с различными компонентами; токсическим свойствам СМКФ (острая, субхроническая токсичность, раздражающие свойства, кумулятивный эффект, иммунотоксические, эмбриотоксические, тератогенные свойства); биологической (антигельминтная) активности СМКФ с различными компонентами на лабораторных моделях; эффективности СМКФ при основных гельминтозах овец и молодняка крупного рогатого скота; влиянию повышенных доз СМКФ на клинические, гематологические и биохимические показатели овец и крупного рогатого скота; особенностям биотрансформации и фармакокинетики фенбендазола и его метаболитов в организме овец после введения СМКФ, а также результатам комиссионных и производственных испытаний СМКФ при смешанной инвазии овец и молодняка крупного рогатого скота.

Основные научные положения диссертации, вынесенные автором на защиту, аргументированы, теоретически и практически обоснованы.

Заключение и выводы, сформулированные диссертантом, отражают впервые полученные научные результаты. В них показано, что разработка инновационного антигельминтного препарата – супрамолекулярного комплекса фенбендазола осуществлялась на основе механохимической технологии и наноразмерных систем доставки, обеспечивающих повышение в несколько раз эффективности и снижение токсичности. Получение препарата происходит в одну стадию путем твердофазного процесса механохимической обработки фенбендазола и водорастворимых полимеров или других вспомогательных компонентов. В результате субстанция препарата равномерно распределяется в порах и на поверхности носителя, что

существенно изменяет свойства препарата – повышает растворимость, проницаемость и эффективность. При этом получение СМКФ происходит в одну стадию без участия жидкой фазы, при отсутствии сушки материалов и отходов производства, что позволяет уменьшить расход субстанции, снизить объемы его импорта и добиться более эффективного и безопасного лечения животных при нематодозах.

Автором физико-химическими методами установлено повышение в 24 раза растворимости СМКФ, уменьшение размера частиц препарата и изменение структуры частиц. Предварительные испытания СМКФ с поливинилпирролидоном на лабораторной модели *Trichinella spiralis* показали значительное повышение его антигельминтной активности по сравнению с базовым препаратом – субстанцией фенбендазола, а также установлено повышение в 2,5-3,0 раза эффективности СМКФ при нематодирозе и других стронгилятозах пищеварительного тракта, диктиокаулезе, трихоцефалезе и мониезиозе овец и молодняка крупного рогатого скота.

Диссертантом подтверждено, что СМКФ безопасен для организма животных: ЛД₅₀ препарата при введении белым мышам в желудок составила более 20000 мг/кг; препарат не обладает раздражающим, кумулятивным, эмбриотоксическим, тератогенным и иммунотоксическим действием; в терапевтической и в 5 раз повышенной дозах не оказывает отрицательного влияния на клинические, гематологические и биохимические показатели овец и молодняка крупного рогатого скота.

Доказано, что биотрансформация фенбендазола в организме овец после введения СМКФ происходит более интенсивно и быстрее по сравнению с субстанцией препарата. Фенбендазол и его метаболиты: фенбендазола сульфон и фенбендазола сульфоксид после введения СМКФ обнаруживаются в органах и тканях овец в более высокой концентрации по сравнению с базовым препаратом – субстанцией фенбендазола.

На основании результатов собственных исследований автором рекомендуется использовать инновационную технологию получения СМКФ

для модификации других плохо или нерастворимых в воде препаратов, предназначенных для перорального введения животным: практически нерастворимый фенбендазол при включении в комплексы с арабиногалактаном или поливинилпирролидоном обладает многократно повышенной водорастворимостью и эффективностью без усиления токсических свойств.

Заключение, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, логично вытекают из результатов проведённых диссертантом исследований и являются обоснованными.

Результаты, полученные в ходе проведённого исследования, соответствуют мировому уровню исследований и открывают перспективу ускоренного создания широкого круга лекарственных средств, обладающих повышенной терапевтической эффективностью и безопасностью. Выпуск таких препаратов позволит повысить антигельминтную активность и провести значительное снижение использования импортных лекарственных средств.

3. Достоверность научных исследований, выводов и рекомендаций

Достоверность научных положений и выводов подтверждена результатами исследований, выполненных Варламовой А.И. на большом объёме материала при использовании разных методов исследований (физико-химических, клинических, гельминтологических, гистологических) по современным методикам на приборах и оборудовании, а также аналитической обработкой полученных данных при использовании методов математической и биометрической статистики.

Полученные при исследовании результаты проанализированы и статистически обработаны.

4. Личный вклад соискателя в разработку научной проблемы

Варламова А.И. является основным исполнителем проведённых исследований на всех этапах выполнения работы. Все исследования выполнены в соответствии с поставленной целью и задачами диссертации. Публикации показывают, что соискатель хорошо разбирается в сущности

проблемы, освоила и владеет методами исследования, самостоятельно обобщила, проанализировала и изложила полученные результаты в диссертационной работе. О большом личном вкладе в разработку проблемы свидетельствуют 76 научных публикаций, из которых 26 опубликованы в изданиях, рекомендованных ВАК РФ и 9 в изданиях системы Web of Science и 3 в Scopus. Соискателем в соавторстве получено 4 патента на изобретения и опубликована монография.

5. Значимость результатов исследования для науки и практики

На основании результатов проведенных исследований:

- доказана возможность управления солюбилизационным процессом и биологической активностью супрамолекулярных комплексов, используя различные полимеры и другие компоненты для адресной доставки препаратов за счет процесса комплексообразования с полимерами при твердофазной механохимической обработке в измельчителях-активаторах;
- инновационная технология получения СМКФ может быть широко использована для модификации плохо или нерастворимых в воде препаратов, предназначенных для пероральной дачи животным;
- разработанный препарат – СМКФ, обладает повышенной в 2,5-3 раза антигельминтной эффективностью, что позволило снизить терапевтическую дозу до 2,0 мг/кг по ДВ;
- разработана «Методика по применению СМКФ при гельминтозах овец и крупного рогатого скота» (одобренная ученым советом ФГБНУ ФНЦ ВИЭВ РАН, протокол № 4 от 02.09.2021 г.);
- оформлены «Методические рекомендации по испытанию и оценке эффективности препаратов при трихинеллезе и гименолепидозе на лабораторной модели» (одобренные на секции Методической комиссии ВНИИП – филиал ФГБНУ ФНЦ ВИЭВ РАН, протокол № 3 от 29.06.2019 г.);
- предложены «Методические рекомендации по определению фенбендазола и его метаболитов в молоке коров» (одобренные на секции «Инвазионные болезни животных» РАСХН, протокол № 2 от 21.09.2015 г.);

- предложена «Методика количественного определения фенбендазола и его метаболитов в органах и тканях животных методом высокоэффективной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием» (одобренная научно-методической комиссией ВНИИП – филиал ФГБНУ ФНЦ ВИЭВ РАН 21.06.2021 г. протокол № 2 и ученым советом ФГБНУ ФНЦ ВИЭВ РАН 02.09.2021 г., протокол № 4).

6. Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертация Варламовой А.И. представляет законченное, самостоятельное, паразитологическое, фармако-токсикологическое и гистологическое исследование, в работе которого представлен большой объём научных данных, имеющих теоретическую и практическую значимость для ветеринарной медицины и паразитологии.

Диссертационная работа изложена на 260 страницах компьютерного текста и состоит из разделов: введение (12 стр.), обзор литературы (34 стр.), собственные исследования с подразделами - материалы и методы (31 стр.) и результаты исследований (103 стр.), обсуждение результатов (8 стр.), заключение (6 стр.), практические предложения (1 стр.), перспективы дальнейшей разработки (2 стр.), список сокращений (1 стр.), список литературы (39 стр.), приложения (17 стр.). Список литературы включает 314 источников, в том числе 190 зарубежных авторов. Иллюстрационный материал представлен 74 таблицами, 33 рисунками и 13 приложениями.

Несомненной ценностью для практической ветеринарии являются результаты исследований, на основании которых получено подтверждение 4 патентами на изобретение (№ 2558922 от 10.04.2015 г., № 2560516 от 20.08.2015 г., № 2588368 от 27.06.2016 г. и № 27090119 от 13.12.2019 г.) и разработан препарат – СМКФ, обладающий повышенной в 2,5-3 раза антигельминтной эффективностью, что позволило снизить терапевтическую дозу до 2,0 мг/кг по ДВ.

Результаты собственных исследований изложены последовательно и в соответствии поставленным задачам исследований, имеется достаточно

подробное описание экспериментального материала, документированное таблицами, графиками, рисунками.

В конце диссертант приводит заключение, вытекающее из результатов собственных исследований, даёт практические предложения и приводит перспективы дальнейшей разработки.

Содержание автореферата, изложенного на 46 страницах, соответствует по содержанию диссертационной работе и отражает её основные положения.

К диссертационной работе и автореферату принципиальных замечаний нет. Диссертация легко читается, хорошо воспринимается, материал наглядно информирован.

В процессе рецензирования диссертации к диссертанту возникли вопросы, на которые хотелось бы получить уточнения:

1. При изучении биологической активности СМКФ с различными компонентами при установлении нематодоцидной эффективности в качестве лабораторной модели была избрана *Trichinella spiralis*, а при изучении цестодоцидной активности *Hymenolepis nana*. Чем был обоснован выбор видов гельминтов в качестве моделей? Почему не изучалось действие препарата на лабораторной модели при установлении трематодоцидной эффективности?

2. При изучении активности СМКФ в опытах на спонтанно инвазированных овцах и крупного рогатого скота приводится эффективность препарата с различными компонентами при основных гельминтозах при моноинвазиях или смешанных гельминтозах?

3. Каковы перспективы применения препарата СМКФ при терапии гельминтозов человека?

В целом, оформление диссертации соответствует требованиям, представляемым к докторским диссертациям.

Заключение

Представленная на рецензирование докторская диссертация Варламовой Анастасии Ивановны на тему **«Биологическая активность, токсические свойства и особенности фармакокинетики и биотрансформации**

супрамолекулярного комплекса фенбендазола, полученного по механохимической технологии с адресной доставкой», представленную к публичной защите в диссертационный совет Д 24.1.249.02, созданного на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный научный центр - Всероссийский научно-исследовательский институт экспериментальной ветеринарии имени К.И. Скрябина и Я.Р. Коваленко Российской академии наук» на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальностям 1.5.17. Паразитология, 4.2.1. Патология животных, морфология, физиология, фармакология и токсикология, является законченной научно-квалификационной работой, выполненной самостоятельно на достаточно высоком методическом уровне и представляет собой комплексное качественное исследование, имеющее теоретическую и практическую значимость.

По объёму проведённых исследований, глубине анализа полученных результатов, новизне и практической значимости, заключения и практических предложений, диссертационная работа отвечает критериям пункта 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», предъявляемым к докторским диссертациям, а её автор Варламова Анастасия Ивановна заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальностям 1.5.17. Паразитология, 4.2.1. Патология животных, морфология, физиология, фармакология и токсикология.

Отзыв составлен:

профессором кафедры биологии
с основами генетики и паразитологии
ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный
медицинский университет» Минздрава РФ
(Бибик Оксана Ивановна,
650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а,
тел. 8 (3842) 73-48-56,
e-mail: ok.bibik@yandex.ru)

О.И. Бибик

Подпись О.И. Бибик заверяю:



Специалист по кадрам

Handwritten signature

Handwritten signature

4.05.2022