

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**  
**ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 24.1.249.02, СОЗДАННОГО НА БАЗЕ**  
**ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО НАУЧНОГО**  
**УЧРЕЖДЕНИЯ «ФЕДЕРАЛЬНЫЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР –**  
**ВСЕРОССИЙСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ**  
**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ВЕТЕРИНАРИИ ИМ. К.И. СКРЯБИНА И**  
**Я.Р. КОВАЛЕНКО РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК»**

**ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ**  
**ДОКТОРА НАУК**

аттестационное дело №  
решение диссертационного совета от 22.06.2022 г., №7

О присуждении Варламовой Анастасии Ивановне, гражданке Российской Федерации, ученой степени доктора биологических наук.

Диссертация «Биологическая активность, токсические свойства и особенности фармакокинетики и биотрансформации супрамолекулярного комплекса фенбендазола, полученного по механохимической технологии с адресной доставкой», представленная в виде рукописи по специальностям 1.5.17. Паразитология и 4.2.1. Патология животных, морфология, физиология, фармакология и токсикология, принята к защите 16 февраля 2022 года, протокол №3 диссертационным советом Д 24.1.249.02, созданным на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный научный центр – Всероссийский научно-исследовательский институт экспериментальной ветеринарии им. К.И. Скрябина и Я.Р. Коваленко Российской академии наук» (ФГБНУ ФНЦ ВИЭВ РАН), 109427, г. Москва, Рязанский пр., 24, к. 2, созданным приказом Минобрнауки РФ № 225/нк от 18 февраля 2020 г.

Соискатель Варламова Анастасия Ивановна 5 сентября 1989 года рождения, в 2011 году окончила Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии имени К.И. Скрябина» (ФГБОУ ВО МГАВМиБ – МВА имени К.И. Скрябина) Министерства сельского хозяйства



Российской Федерации, факультет ветеринарной медицины по специальности «Ветеринария» ВСА 0918624.

С 2011 года по 2013 год являлась аспиранткой и по 2020 год ассистентом кафедры фармакологии и токсикологии имени И.Е. Мозгова ФГБОУ ВО МГАВМиБ – МВА имени К.И. Скрябина.

В 2013 году защитила диссертацию по теме: «Фармакотоксикологическая характеристика нового комплексного антигельминтного препарата вигисокс» на соискание ученой степени кандидата ветеринарных наук по специальности 06.02.03 – ветеринарная фармакология с токсикологией в диссертационном совете на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии К.И. Скрябина» (ФГБОУ ВО МГАВМиБ – МВА имени К.И. Скрябина) Министерства сельского хозяйства Российской Федерации. Диплом кандидата наук ДКН № 201376.

Работа над докторской диссертацией выполнялась в лаборатории экспериментальной терапии ФГБНУ ФНЦ ВИЭВ РАН с 2014 по 2022 год.

С 2012 года и по настоящее время А.И. Варламова работает в ФГБНУ ФНЦ ВИЭВ РАН в должности ведущего научного сотрудника лаборатории экспериментальной терапии.

**Научный консультант** – доктор ветеринарных наук, профессор РАН Арисов Михаил Владимирович, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный научный центр – Всероссийский научно-исследовательский институт экспериментальной ветеринарии им. К.И. Скрябина и Я.Р. Коваленко Российской академии наук» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, руководитель филиала ФГБНУ ФНЦ ВИЭВ РАН «Всероссийский научно-исследовательский институт фундаментальной и прикладной паразитологии животных и растений».

**Официальные оппоненты:**

**Новак Михаил Дмитриевич**, доктор биологических наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего



образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры эпидемиологии;

**Бибик Оксана Ивановна**, доктор биологических наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры биологии с основами генетики и паразитологии;

**Бондаренко Владимир Олегович**, доктор биологических наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Всероссийский государственный Центр качества и стандартизации лекарственных средств для животных и кормов», заведующий лабораторией контроля качества лекарственных средств

**- дали положительные отзывы на диссертацию.**

**Ведущая организация** – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Дагестанский государственный аграрный университет имени М.М. Джамбулатова» Министерства сельского хозяйства Российской Федерации (г. Махачкала), в своем положительном отзыве, подписанным Зубаировой Мадией Магомедовной, доктором биологических наук по специальности 03.02.11 - Паразитология, Лауреатом государственной премии РД в области науки и техники, профессором кафедры паразитологии, ветсанэкспертизы, акушерства и хирургии и Атаевым Агаем Мухтаровичем, доктором ветеринарных наук по специальности 03.02.11 – Паразитология, профессором, Заслуженным деятелем науки РФ и РД, Лауреатом государственной премии РД в области науки и техники, заведующим кафедрой паразитологии, ветсанэкспертизы, акушерства и хирургии, указала, что «...диссертационная работа Варламовой Анастасии Ивановны на тему: «Биологическая активность, токсические свойства и особенности фармакокинетики и биотрансформации супрамолекулярного комплекса фенбендазола, полученного по механохимической технологии с адресной доставкой», представляет собой законченную научно-квалификационную работу,



выполненную автором самостоятельно на достаточном для обобщения и выводов материале. Полученные результаты имеют важное научно-практическое значение.

Научные положения, представленные в диссертации, обоснованы, аргументированы и достоверны.

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» соответствует требованиям ВАК, предъявляемым к докторским диссертациям в соответствии с п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» и рекомендуется к публичной защите на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальностям 1.5.17. Паразитология и 4.2.1. Патология животных, морфология, физиология, фармакология и токсикология».

Соискатель имеет 94 печатные работы, в том числе по теме диссертации опубликовано 76 научных статей, из них 26 в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки РФ, 9 статей в журналах, входящих в базы данных Scopus и Web of Science.

Основные публикации по диссертации общим объемом 27,81 п.л. (445 страниц), представляют собой научные статьи, созданные в соавторстве, в которых отражены наиболее значительные результаты исследований. Авторский вклад не менее 80%.

В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных работах. Основные публикации посвящены изучению фармакотоксикологических свойств, биотрансформации и противопаразитарной эффективности супрамолекулярного комплекса фенбендазола.

#### **Наиболее значительные научные работы по теме диссертации:**

1. Варламова, А.И. Антигельминтная эффективность супрамолекулярного комплекса фенбендазола при нематодозах молодняка крупного рогатого скота / А.И. Варламова // Ветеринария. – 2017. – № 1. – С. 32–35.



2. Варламова, А.И. Спектр антигельминтной активности супрамолекулярного комплекса фенбендазола с арабиногалактаном / А.И. Варламова // Рос. паразитол. журнал. – 2017. – Т.39, № 1. – С. 78–83.

3. Варламова, А.И. Влияние повышенных доз супрамолекулярного комплекса фенбендазола на организм овец / А.И. Варламова // Рос. паразитол. журнал. – 2018. – Т. 12, № 2. – С. 46–52.

4. Varlamova, A.I. Pharmacokinetic profile, tissue residue depletion and anthelmintic efficacy of supramolecular fenbendazole / A.I. Varlamova, P.P. Kotchetkov, I.A. Arkhipov, S.S. Khalikov, M.V. Arisov, V.E. Abramov // International Journal of Pharmaceutics. – 2021. – V. 607, 120957.

5. Варламова, А.И. Биологическая активность твердой дисперсии фенбендазола, полученной по механохимической технологии с различными компонентами для адресной доставки / А.И. Варламова // Рос. паразитол. журн. – 2020. – Т. 14, № 1. – С. 76–80.

**На диссертацию и автореферат поступило 15 положительных отзывов от:**

- д.в.н., профессора, заслуженного ветеринарного врача РФ, профессора кафедры ветеринарной микробиологии, инфекционных и инвазионных болезней В.И. Околелова и к.в.н., старшего преподавателя этой же кафедры Н.С. Золотовой из ФГБОУ ВО «Омский государственный аграрный университет имени П.А. Столыпина»;

- к.б.н., с.н.с. Н.А. Самофаловой и к.б.н., с.н.с. Н.А. Вагина из НИИ паразитологии ФГБОУ ВО «Курский государственный университет»;

- к.б.н., заведующей кафедрой морфологии, физиологии и ветеринарной патологии Э.В. Родиной и д.в.н., профессора этой же кафедры Н.Ю. Калязиной из ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарева»;

- д.в.н., доцента, профессора кафедры эпизоотологии и микробиологии А.Л. Кряжева из ФГБОУ ВО «Вологодская государственная молочнохозяйственная академия имени Н.В. Верещагина»;



- д.б.н., профессора, гл. научного сотрудника В.Н. Домацкого из ВНИИВЭА – филиал ТюмНЦ СО РАН;

- д.б.н., профессора кафедры инфекционных болезней Т.Н. Сивковой из ФГБОУ ВО «Пермский государственный аграрно-технологический университет имени академика Д.Н. Прянишникова»;

- д.б.н., доцента, директора М.Е. Остяковой и к.б.н., в.н.с. отдела паразитологии и зооэкологии И.А. Соловьевой из ФГБНУ «Дальневосточный зональный научно-исследовательский ветеринарный институт»;

- д.в.н., профессора, заслуженного деятеля науки Республики Беларусь, заведующего кафедрой паразитологии и инвазионных болезней А.И. Ятусевича и к.в.н., доцента кафедры фармакологии и токсикологии В.Д. Авдаченок из УО «Витебская государственная академия ветеринарной медицины»;

- д.б.н., профессора, заслуженного работника высшей школы РФ, зав. кафедрой биологии, экологии, паразитологии, водных биоресурсов и аквакультуры Е.М. Романовой и к.б.н., доцента этой же кафедры Л.А. Шадыевой из ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный аграрный университет им. П.А. Столыпина»;

- д.в.н., доцента Р.С. Кармалиева из Западно-Казахстанского аграрно-технического университета имени Жангир хана;

- д.в.н., профессора кафедры микробиологии, эпизоотологии, паразитологии и ветеринарно-санитарной экспертизы Н.М. Понамарева из ФГБОУ ВО «Алтайский государственный аграрный университет»;

- д.в.н., чл.-корр. РАН, руководителя Института экспериментальной ветеринарии Сибири и Дальнего Востока ФГБУН Сибирский федеральный научный центр агробιοтехнологий Российской академии наук Н.А. Донченко и к.б.н., доцента, с.н.с. лаборатории оптимизации противозооэпизоотических систем О.М. Бониной из ИЭВСиДВ СФНЦА РАН;

- к.хим.н., научного сотрудника группы Механохимии биологически активных соединений В.И. Евсеенко из ФГБУН «Институт Химии Твердого Тела и Механохимии Сибирского отделения РАН»;



- д.б.н., профессора кафедры микробиологии и заразных болезней, факультета ветеринарной медицины З.Х. Терентьевой из ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный аграрный университет»;

- д.б.н., профессора, гл. научного сотрудника, заведующего лабораторией ветеринарии В.А. Марченко из Горно-Алтайского НИИСХ – филиала ФГБНУ ФАНЦА.

Во всех отзывах дается положительная оценка диссертации. Отмечается актуальность, степень обоснованности и научная новизна, теоретическая и практическая значимость. **Критических замечаний нет.**

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается профессиональной деятельностью, компетентностью в соответствующей отрасли науки и направленностью их исследований согласно теме диссертации, а также в соответствии с требованиями, изложенными в пп. 22 и 24 «Положения о присуждении ученых степеней», что позволяет объективно оценить диссертационную работу соискателя и определить научную и практическую ценность диссертации (сведения размещены на официальном сайте организации ФГБНУ ФНЦ ВИЭВ РАН, [www.viev.ru](http://www.viev.ru)).

**Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:**

**разработан** инновационный препарат – супрамолекулярный комплекс фенбендазола, полученный по механохимической технологии с использованием адресной доставки;

**предложена** для ветеринарной практики новая лекарственная форма на основе фенбендазола с повышенной эффективностью;

**доказана** высокая эффективность и безопасность супрамолекулярного комплекса фенбендазола;

**введены** новые данные о физико-химических, фармакотоксикологических, антигельминтных свойствах лекарственного препарата для ветеринарного применения на основе фенбендазола, оценено влияние на организм овец и крупного рогатого скота.



**Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:**

**доказаны** возможность управления солубилизационным процессом и биологической активностью супрамолекулярных комплексов фенбендазола, используя различные полимеры и другие компоненты для адресной доставки препаратов за счет процесса комплексообразования при твердофазной механохимической обработке в измельчителях-активаторах; повышение растворимости и фармакологической эффективности.

**Применительно к проблематике диссертации результативно (эффективно, то есть с получением обладающих новизной результатов)**

**использован** комплекс существующих базовых методов исследований, в том числе лабораторные, биохимические, гематологические, патологоанатомические, микроскопические, диагностические, копроскопические, метод высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией, механохимические технологии, методы статистической обработки полученных результатов, адекватные поставленным задачам;

**изложены** факты в виде цифрового материала (таблицы, диаграммы), схем и рисунков, наглядно подтверждающих достоверность полученных данных;

**раскрыты** вопросы безопасности, эффективности, влияния повышенных доз супрамолекулярного комплекса фенбендазола на клинические, гематологические и биохимические показатели овец и крупного рогатого скота, а также особенности биотрансформации и фармакокинетики фенбендазола и его метаболитов в организме овец;

**изучены** физико-химические свойства, токсические свойства, особенности фармакокинетики, остаточные количества препарата в организме животных, эффективность и переносимость разработанного комплекса на основе фенбендазола;

**проведена модернизация** субстанции фенбендазола за счет образования с полимерами и другими вспомогательными компонентами растворимых комплексов типа «гость-хозяин» методом механохимической обработки.

**Значение полученных соискателем результатов исследований для практики подтверждается тем, что:**



**разработан и внедрен** супрамолекулярный комплекс фенбендазола. Установлено снижение в 2-3 раза терапевтической дозы препарата при нематодозах овец и крупного рогатого скота, которая составила соответственно 2 и 3 мг/кг по ДВ.

Получено 4 патента:

- Антигельминтное средство и способ его получения. А.И. Варламова, И.А. Архипов, С.С. Халиков, А.В. Душкин, Ю.С. Чистяченко, М.С. Халиков, Н.В. Данилевская / Патент на изобретение № 2558922. Бюл. ФИПС № 22 от 10.08.2015;

- Антигельминтное средство с трематодоцидной активностью. М.Б. Мусаев, И.А. Архипов, А.И. Варламова, А.З. Джамалова, З.Т. Байсарова, Х.И. Берсанова / Патент на изобретение № 2560516. Бюл. ФИПС № 23 от 20.08.2015;

- Супрамолекулярный комплекс с никлозамидом и способ его получения. И.А. Архипов, К.М. Садов, Ю.В. Лимова, А.И. Варламова, С.С. Халиков, А.В. Душкин, Ю.С. Чистяченко / Патент на изобретение № 2588368. Бюл. ФИПС № 18 от 27.06.2016»

- Антигельминтное средство. А.И. Варламова, И.А. Архипов, С.С. Халиков, К.М. Садов, М.Б. Мусаев / Патент на изобретение № 27090119. Бюл. ФИПС № 35 от 13.12.2019;

**определены** токсичные, максимально переносимые и эффективные дозы нового препарата на основе фенбендазола;

**создана** и предложена механохимическая технология получения высокоэффективного супрамолекулярного комплекса на основе фенбендазола с повышенной эффективностью;

**представлены** показания для применения и терапевтические дозы супрамолекулярного комплекса фенбендазола для овец и крупного рогатого скота.

На основании проведенных исследований по оценке фармако-токсикологических свойств и антигельминтной эффективности супрамолекулярного комплекса фенбендазола разработана Методика по применению супрамолекулярного комплекса фенбендазола при гельминтозах овец и крупного рогатого скота, одобренная научно-методической комиссией ВНИИП – филиал ФГБНУ ФНЦ ВИЭВ РАН и ученым советом ФГБНУ ФНЦ ВИЭВ РАН 2 сентября



2021 г., протокол №4, а также Методические рекомендации по испытанию и оценке эффективности препаратов при трихинеллезе и гименолепидозе на лабораторной модели, одобренные на заседании методической комиссии «Инвазионные болезни животных» от 17 мая 2019 г., протокол №1.

Разработана Методика определения фенбендазола и его метаболитов в молоке коров методом жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием, одобренная на заседании Методической комиссии «Инвазионные болезни животных» от 21 сентября 2016 г., протокол № 2, а также разработана Методика количественного определения фенбендазола и его метаболитов в органах и тканях животных методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием, одобренная научно-методической комиссией ВНИИП – филиал ФГБНУ ФНЦ ВИЭВ РАН и Ученым советом ФГБНУ ФНЦ ВИЭВ РАН 2 сентября 2021 г., протокол №4.

**Оценка достоверности результатов исследований выявила:**

**для экспериментальных работ:** результаты исследований были получены на сертифицированном оборудовании, опыты проведены на достаточном количестве экспериментального материала с использованием современных и общепринятых методик сбора и обработки информации. В экспериментах было использовано 598 аутбредных белых мышей; 188 аутбредных белых крыс; 4 кролика; 1950 овец и 352 крупного рогатого скота. Проанализирован значительный объем литературных данных из отечественных и зарубежных источников;

**теория** построена на известных и проверенных фактах, которые согласуются с опубликованными ранее экспериментальными данными по теме диссертации, подтверждена глубоким анализом источников информации и собственных результатов, полученных автором;

**идея базируется** на том, что в процессе механохимической обработки молекулы фенбендазола распределяются в порах и на поверхности частиц/макромолекул носителей. При этом улучшается всасываемость препарата в пищеварительном тракте за счет ускоренного высвобождения действующего вещества и его транспортировки через биологические мембраны;



**использована** инновационная технология получения супрамолекулярного комплекса фенбендазола и современные методы изучения фармакокинетики и метаболизма препарата на основе ВЭЖХ с tandemным масс-спектрометрическим детектированием, которые адекватны задачам и обеспечили получение новых данных по токсикологии и фармакологии супрамолекулярного комплекса фенбендазола;

**установлены** безопасность, повышение растворимости и биологической активности отечественного лекарственного препарата для ветеринарного применения на основе фенбендазола;

**Личный вклад соискателя состоит** в непосредственном участии соискателя на всех этапах планирования и выполнения диссертационного исследования. Автором самостоятельно определены цель и задачи, выполнен поиск и проведен анализ литературных источников по теме диссертации, составлен план экспериментальной работы. Результаты проделанной работы представлялись в виде докладов и публикаций на всех этапах решения поставленных задач. Основные научные результаты диссертационной работы опубликованы в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования РФ и в журналах Web of Science и Scopus. Полученные результаты были оформлены автором в виде диссертационной работы.

В ходе защиты диссертации критических замечаний высказано не было. Соискатель Варламова Анастасия Ивановна исчерпывающе ответила на задаваемые ей в ходе заседания вопросы, согласилась с непринципиальными замечаниями и привела собственную аргументацию в виде примеров, фактов, утверждений и объяснений, касающихся применения супрамолекулярного комплекса фенбендазола, полученного по механохимической технологии с адресной доставкой для лечения паразитозов животных.

На заседании 22 июня 2022 года, протокол №7 диссертационный совет принял решение: за разработку научной проблемы, создание и изучение инновационного противопаразитарного препарата для лечения и профилактики гельминтозов овец и крупного рогатого скота и обеспечения ветеринарного благополучия



животноводческих комплексов страны, имеющей важное научное и хозяйственное значение, присудить Варламовой Анастасии Ивановне ученую степень доктора биологических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 20 человек, из них – 15 докторов наук и 1 кандидат наук по специальности 1.5.17. (03.02.11) Паразитология; 4 доктора наук по специальности 4.2.1. Патология животных, морфология, физиология, фармакология и токсикология; по рассматриваемой отрасли (биологические науки) – 9 докторов наук, участвовавших в заседании, из 24 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за – 20, против – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Председатель  
диссертационного совета

Ученый секретарь  
диссертационного совета

22 июня 2022 года



Успенский Александр Витальевич

Емельянова Надежда Борисовна