

О Т З Ы В

официального оппонента доктора ветеринарных наук, профессора Колесникова Владимира Ивановича на диссертационную работу Гламаздина Игоря Игоревича «Антигельминтная активность и токсикологическая характеристика супрамолекулярного комплекса альбендазола на основе наноразмерных систем доставки», представленной к публичной защите в диссертационный совет 24.1.249.04, 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 кандидата ветеринарных наук по специальности: 1.5.17. Паразитология.

1. Актуальность темы.

Паразитарные заболевания мелкого и крупного рогатого скота при всем своем разнообразии имеют широкое распространение и наносят существенный урон животноводству. Противопаразитарные обработки животных ведутся на протяжении всего календарного года, за исключением короткого зимнего периода, когда поголовье переводится на стойловое содержание.

На протяжении нескольких десятилетий в ветеринарии применяются противопаразитарные препараты широкого спектра действия, которые действуют на несколько классов гельминтов. Учеными постоянно ведется работа по совершенствованию лекарственных форм, снижению терапевтической дозы препарата и пролонгации терапевтического эффекта действующих веществ против паразитов.

Научная и практическая актуальность данной работы состоит в том, что для изучения был взят препарат альбендазол, как наиболее дешевый из группы бензимидазолов и чаще применяемый в лечении животных при гельминтозах. Препарат, обладая широким спектром действия, в том числе против нематод, цестод и трематод, успешно используют в медицине, а также ветеринарии на разных видах животных. Фармако-токсикологические свойства альбендазола достаточно полно изучены и указывают на безопасность применения по общетоксическим свойствам. Недостатком препарата является наличие эмбриотропного действия, что не позволяет применять его в период беременности. Согласно системы биофармацевтической классификации FDA альбендазол относится к IV классу препаратов с низкой проницаемостью и плохой растворимостью, т. е.

препарат имеет слабую биодоступность и плохо абсорбируется слизистой оболочкой кишечника. Поэтому использование механических, химических подходов, методов комплексообразования типа «гость – хозяин» и приемов нанотехнологии позволит повысить растворимость, проницаемость, биодоступность и эффективность альбендазола и изменить его токсические свойства.

2. Степень обоснованности, достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций.

Все научные положения, выводы, предложения и рекомендации, сформулированные в диссертационной работе, аргументированы и обоснованы. На основе всестороннего анализа обширного литературного материала к решению была поставлена вполне правомерная и четко сформулированная цель, а именно: изучить биологическую активность супрамолекулярного комплекса альбендазола при основных гельминтозах овец, крупного рогатого скота и его токсических свойств. Для выполнения данной цели диссертантом были поставлены следующие задачи:

- изучить антигельминтную активность супрамолекулярных комплексов альбендазола с различными полимерами на лабораторных моделях *Trichinella spiralis* и *Hymenolepis nana*;
- изучить эффективность и установить оптимальные дозы супрамолекулярного комплекса альбендазола при основных нематодозах, а также при мониезиозе и фасциолезе овец и молодняка крупного рогатого скота;
- установить показатели острой и подострой токсичности и эмбриотропные свойства супрамолекулярного комплекса альбендазола на белых мышах и крысах;
- изучить влияние супрамолекулярного комплекса альбендазола на организм овец и крупного рогатого скота и провести комиссионные и производственные испытания по его эффективности при смешанной инвазии овец.

Рациональный и прагматический подбор задач и четкие методические и методологические подходы их решения дают полное представление об объеме намеченных для выполнения эксперимента исследований. Выводы и практические предложения обоснованы правильностью постановки и проведения масштабных опытов в лабораторных и производственных условиях.

В результате проведенных исследований автором установлено повышение активности супрамолекулярного комплекса альбендазола по

сравнению с субстанцией препарата на лабораторной модели *T. spiralis* и *H. nana*, что обусловлено повышением растворимости и биодоступности препарата и наноразмерной доставки. Получена повышенная активность супрамолекулярного комплекса альбендазола в опытах на овцах и крупном рогатом скоте, спонтанно инвазированных стронгилятами пищеварительного тракта, диктиокаулами, мониезиями. Установлена терапевтическая доза препарата, равная 2,0 мг/кг по ДВ при основных гельминтозах овец и крупного рогатого скота. Установлены показатели острой и подострой токсичности препарата, который в терапевтической, в 3 и 5 раз увеличенной дозах, не оказывал отрицательного влияния на клинические, гематологические и биохимические показатели животных. Высокая по сравнению с базовым препаратом эффективность супрамолекулярного комплекса альбендазола подтверждена при его комиссионном и производственном испытании на овцах при смешанной инвазии. Научная новизна работы подтверждена патентом на изобретение «Противопаразитарное средство на основе альбендазола и способ его использования для лечения гельминтозов млекопитающих» № 2546535 от 3.03.2015 года.

Всего в опытах диссертант использовал – 150 беспородных белых мышей, 254 белых крыс, 4 кролика, 80 голов молодняка овец, 240 овец и 30 валухов, 138 голов молодняка крупного рогатого скота.

Достоверность и научная новизна полученных результатов диссертационной работы, выполненная Гламаздиным И.И., подтверждается разнообразием проведенных клинических, гельминтологических, токсикологических, гематологических, биохимических, патологоанатомических и статистических исследований по современным методикам на приборах и оборудовании, которые соответствуют цели и поставленным задачам.

Результаты исследований обобщены, проанализированы, что позволило соискателю сделать обоснованные выводы и подготовить методику применения супрамолекулярного комплекса альбендазола.

3. Соответствие диссертации и автореферата критериям «Положению о порядке присуждения ученых степеней».

Диссертационная работа соответствует формуле специальности 1.5.17. Паразитология (ветеринарные науки), а именно: пункту 2. - Изучение паразитофауны, таксономии паразитов и ареала возбудителей паразитарных болезней человека, животных и растений; пункту 4. - Изучение биологии и экологии паразитов в различных экологических и социальных условиях:

изучение паразитарных систем; пункту 6. - Изучение клиники болезней человека, животных и растений, возникающих вследствие поселения паразитов в их органах, тканях и полостях, а также при эктопаразитировании; пункту 7. - Разработка новых методов диагностики и лечения паразитарных болезней; пункту 9 - Изыскание наиболее эффективных мер борьбы и профилактики паразитарных болезней человека, животных и растений.

Автореферат и опубликованные научные статьи полностью отражают суть и содержание диссертации.

4. Личный вклад соискателя в разработку научной проблемы, репрезентативность эмпирического материала.

Гламаздин И.И. является основным исполнителем проведенных исследований на всех этапах выполнения работы. Все исследования выполнены в соответствии с поставленной целью и задачами диссертации. Судя по публикациям, соискатель глубоко вник в сущность проблемы, освоил весьма сложные методы исследований, самостоятельно получил необходимые результаты, обобщил их, проанализировал и изложил в диссертационной работе. О значительном личном вкладе в разработку проблемы свидетельствует и тот факт, что из 19 научных публикаций, 6 опубликованы в изданиях рекомендуемых ВАК РФ. Автор самостоятельно осуществлял анализ полученных результатов и статистическую обработку материала.

5. Оценка содержания диссертации и её завершенность.

Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов исследований, обсуждения, заключения, практических предложений, перспектив дальнейшей разработки темы, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и приложения. Работа изложена на 157 страницах компьютерного текста, содержит 37 таблицы, 5 рисунков и приложение. Библиографический список включает 202 источника, в том числе 107 зарубежных авторов.

В разделе «Введение» автором дано обоснование актуальности выбранной темы, приведены цели и задачи исследований, отражена научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, освещены данные по апробации и реализации полученных результатов исследований, количеству публикаций по теме работы, основные положения, выносимые на защиту, данные по объему и структуре диссертации. Все разделы введения изложены логично и убедительно.

Обзор литературы занимает 24 страницы, где глубоко проанализированы литературные источники отечественных и иностранных авторов по эффективности и токсическим свойствам альбендазола и его лекарственных форм при гельминтозах животных, а также средствам адресной доставки лекарственных препаратов и других методов повышения их эффективности.

Собственные исследования состоят из разделов материалы и методы и результаты исследований. Довольно подробно и в полном объеме на 15 страницах описаны материалы и методы проведения экспериментальной работы. Диссертант использовал широкий набор методов и приемов, достаточный для выполнения поставленных задач. Все использованные методы современны, информативны. Работа выполнена на достаточном материале в условиях специализированных лабораторий и хозяйств.

В результатах исследований в главе 2.2.1. автор довольно подробно описал антигельминтную эффективность супрамолекулярных комплексов альбендазола, полученных по механохимической технологии с использованием адресной доставки Drug Delivery System на лабораторных животных, зараженных культурой *Trichinella spiralis* (нематоды) и *Hymenolepis nana* (цестоды).

В главе 2.2.2. диссертант описал результаты эффективности супрамолекулярных комплексов альбендазола при основных гельминтозах овец и крупного рогатого скота в частности – при нематодирозе и других стронгилятозах пищеварительного тракта, диктиокаулезе, мониезиозах, дикроцеллиозе, фасциолезе. В каждом опыте диссертант проводил титрацию терапевтической дозы и изучал овоцидные свойства препарата.

В главе 2.2.3. Токсические свойства супрамолекулярного комплекса альбендазола диссертант изучил на лабораторных животных и описал острую и субхроническую токсичность, раздражающее действие препарата на кожу и слизистые оболочки, кумулятивные свойства, эмбриотоксическое и тератогенное действие.

В главе 2.2.4. Влияние супрамолекулярного комплекса альбендазола на организм овец, где он описал клинические, гематологические и биохимические показатели после введения терапевтических и увеличенных доз препарата.

В главах 2.2.5 и 2.2.6 приводятся результаты комиссионного и производственного испытания препарата против желудочно-кишечных стронгилят овец.

Заключение и практические предложения вытекают из существа проделанной работы. Они изложены в доступной форме и могут быть рекомендованы практической ветеринарной службе.

Замечания, вопросы, пожелания

Оценивая положительные стороны диссертации Гламаздина Игоря Игоревича «Антигельминтная активность и токсикологическая характеристика супрамолекулярного комплекса альбендазола на основе наноразмерных систем доставки», необходимо высказать некоторые замечания и пожелания:

1. В диссертации допущены отдельные неточности, неудачные выражения, в частности – на 54-57, 72 стр. в названии глав и таблиц звучат слова – стронгилятозы, нематодирозы, но Вы испытываете препарат против возбудителей (стронгилят, нематодир), а не заболеваний.

2. На 68 стр. в таблице 8 приведены результаты испытания препарата на ягнятах в июле месяце против *Moniezia expansa* и *Moniezia benedeni*, но *M. benedeni* это осенняя инвазия и в июле она не может регистрироваться.

3. При оценке эффективности препарата против мониезий в таблицах приводятся данные по количеству яиц гельминтов (ИИ - интенсивность инвазии) до и после обработки. С фекалиями животных во внешнюю среду выделяются как яйца, так и членики мониезий, в каждом из которых находится до 20 тыс. яиц. При постановке проб мы регистрируем как единичные яйца, так и сотни у одного животного. По нашему мнению, более достоверные данные по эффективности препаратов против мониезий, мы можем получить по результатам экстенс-эффективности (ЭЭ) в процентах.

Отмеченные недостатки не снижают общей положительной оценки диссертационной работы Гламаздина Игоря Игоревича

Заключение

В целом диссертационная работа Гламаздина Игоря Игоревича «Антигельминтная активность и токсикологическая характеристика супрамолекулярного комплекса альбендазола на основе наноразмерных систем доставки», является завершенной научно – квалификационной работой, выполненной самостоятельно на достаточно высоком методическом уровне, в которой на основании выполненных автором исследований получены новые знания по антигельминтной активности и токсикологической характеристике предложенного им комплекса.

Результаты исследований могут быть использованы в клинической практике ветеринарных лечебных учреждений и учебном процессе.

Диссертация Гламаздина Игоря Игоревича на тему: «Антигельминтная активность и токсикологическая характеристика супрамолекулярного комплекса альбендазола на основе наноразмерных систем доставки» может быть оценена положительно. По объему выполненных исследований, по актуальности избранной темы, научной новизне, теоретической и практической значимости представленная работа отвечает требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней» от 24.09.2013 №842 (в действующей редакции), предъявляемым ВАК РФ к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Гламаздин Игорь Игоревич заслуживает присуждения искомой степени кандидата ветеринарных наук по специальности 1.5.17. Паразитология.

Официальный оппонент –
доктор ветеринарных наук, профессор,
главный научный сотрудник лаборатории
ветеринарной медицины Всероссийского
научно-исследовательского института
овцеводства и козоводства – филиала
ФГБНУ «Северо-Кавказский федеральный
научный аграрный центр»
(специальность 03.00.20 гельминтология)
E-mail: kvi1149@mail.ru
Тел.: 8.928.009.70.87

Колесников В.И.

13.03.2025 г.

Подпись Колесникова Владимира Ивановича заверяю:

Главный ученый секретарь
ФГБНУ «Северо-Кавказский
федеральный научный аграрный центр»,
кандидат сельскохозяйственных наук



Шкабарда С. Н.

355017 г. Ставрополь
пер. Зоотехнический, 15
E-mail: vniiok@fnac.center
Тел. 8 (8652)71.70.33