

## УТВЕРЖДАЮ:

Ректор Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии – МВА имени К.И. Скрябина», доктор ветеринарных наук, профессор РАН

С.В. Позябин

« 05 марта 2025 г.

## ОТЗЫВ

ведущей организации Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии – МВА имени К.И. Скрябина» на диссертационную работу Гламаздина Игоря Игоревича на тему: «Антигельминтная активность и токсикологическая характеристика супрамолекулярного комплекса альбендазола на основе наноразмерных систем доставки», представленную к защите в диссертационный совет 24.1.249.04, 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», на соискание ученой степени кандидата ветеринарных наук по специальности 1.5.17. Паразитология

**Актуальность темы.** Для лечения животных при гельминтозах наиболее часто применяют альбендазол и его лекарственные формы. Препарат, обладающий широким спектром действия, успешно используются в медицине, а также ветеринарии на разных видах животных. Альбендазол высоко эффективен против нематод, в том числе и на преимагинальной стадии. Эффективность его против стронгилоидов, трихоцефал несколько ниже. Препарат снижает зараженность животных имагинальными фасциолами, но не активен против молодых *Fasciola hepatica*.

Фармако-токсикологические свойства альбендазола изучены достаточно хорошо и указывают на безопасность применения по общетоксическим свойствам. ЛД<sub>50</sub> препарата при введении в желудок белым мышам и крысам равна соответственно 5000 и 1500 мг/кг. У препарата имеется и недостаток, а именно, наличие у него эмбриотропного действия, что не позволяет применять его в период беременности.

По данным системы биофармацевтической классификации FDA альбендазол относится к IV классу препаратов с плохой растворимостью. А это значит, что препарат имеет слабую биодоступность и плохо абсорбируется слизистой оболочкой кишечника.

Исходя из отмеченного, применение механических, химических подходов, методов комплексообразования типа «гость – хозяин» и приемов нанотехнологии позволит повысить растворимость, биодоступность и эффективность альбендазола и изменить его токсические свойства.

**Цели и задачи исследований.** Исходя из актуальности проблемы, цель диссертационной работы заключается в изучении биологической активности супрамолекулярного комплекса альбендазола при основных гельминтозах овец и его токсических свойств.

Для выполнения данной цели автором были поставлены следующие задачи, которые реализованы в содержании диссертации:

- изучить антигельминтную активность супрамолекулярных комплексов альбендазола с различными полимерами на лабораторных моделях *Trichinella spiralis* и *Hymenolepis nana*, при основных нематодозах, а также мониезиозе и фасциолезе овец и молодняка крупного рогатого скота;
- изучить токсические свойства супрамолекулярного комплекса альбендазола и его влияние на организм овец и крупного рогатого скота;
- провести комиссионные и производственные испытания препарата при смешанной инвазии овец.

**Научная новизна исследований** заключается в том, что автором установлено повышение активности супрамолекулярного комплекса

альбендазола по сравнению с субстанцией препарата на лабораторной модели *T. spiralis* и *H. nana*, обусловленное повышением растворимости и биодоступности препарата и наноразмерной доставки. Получена повышенная активность супрамолекулярного комплекса альбендазола в опытах на овцах, спонтанно инвазированных стронгилиями пищеварительного тракта, диктиокаулами, мониезиями. Установлена терапевтическая доза препарата, равная 2,0 мг/кг по ДВ при основных гельминтозах овец. Установлены показатели острой и подострой токсичности препарата, который в терапевтической, 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.

**Теоретическая и практическая значимость.** Результаты проведенных автором исследований представляют значительный научный и практический интерес и вносят существенный вклад в механизм повышения эффективности антигельминтиков при их адресной доставке с использованием различных полимеров. Результаты исследования препарата использованы при разработке проекта Методики по применению супрамолекулярного комплекса альбендазола при гельминтозах животных, одобренной секцией «Инвазионные болезни животных» ФГБНУ «ВНИИП им. К.И. Скрябина» ФАНО (Протокол № 2 от 18 мая 2017 г.). Получен Патент на изобретение №2546535 от 10.04.2015 г. «Противопаразитарное средство на основе альбендазола и способ его использования для лечения гельминтозов млекопитающих».

**Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, их достоверность.** Использованные соискателем материалы и методы исследований, большой объем фактического материала обеспечили выполнение поставленных задач и обоснование научных положений, вытекающих из диссертационной работы.

Достоверность полученных результатов исследований не вызывает сомнений, так как они проведены на большом поголовье лабораторных животных: белых мышах и крысах, а также на сельскохозяйственных животных: овцах и крупном рогатом скоте в хозяйствах Самарской и Московской областей. Полученные экспериментальные данные подвергнуты статистическому анализу и обработке с определением средних величин, их ошибки и уровня достоверности. Выводы сформулированы грамотно и согласуются с задачами исследований.

**Апробация результатов исследований.** Основные результаты исследований доложены на научных конференциях Всероссийского общества гельминтологов РАН и других международных конференциях. Основное содержание диссертационной работы и ее научные положения опубликованы в 19 научных работах, в том числе в 6 статьях в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации, одна статья в журнале Scopus. Они достаточно полно отражают результаты исследований, изложенные в диссертации.

**Соответствие паспорту специальности.** Диссертация И.И. Гламаздина соответствует паспорту научной специальности 1.5.17. Паразитология: п. 9. Разработка новых методов диагностики и лечения паразитарных болезней человека, животных и растений; п. 11. Разработка эффективных мер борьбы и профилактики паразитарных болезней человека, животных и растений.

**Личный вклад соискателя.** Представленная диссертационная работа является результатом многолетних научных исследований автора по вопросам изучения антигельминтной эффективности супрамолекулярных комплексов альбендазола, полученных по механохимической технологии, на лабораторной модели трихинеллеза и гименолепидоза мышей, а также на овцах и молодняке крупного рогатого скота при мониезиозе, стронгилятозах пищеварительного тракта и диктиокаулезе, изучения токсикологических свойств разработанного препарата. Все этапы исследований выполнены автором лично под руководством научного руководителя – д.в.н., профессора И.А. Архипова.

### **Рекомендации по использованию результатов исследований.**

Результаты исследований показали перспективность механохимической технологии для получения супрамолекулярного комплекса альбендазола. Испытания на животных показали 2-3-х кратное повышение эффективности при гельминтозах за счет повышения растворимости, уменьшения размеров частиц и увеличения биодоступности. Механохимическую технологию можно использовать для производства других инновационных препаратов.

### **Оценка оформления, содержания, завершенности работы.**

Диссертационная работа Гламаздина И.И. изложена на 157 страницах компьютерного текста и включает в себя 37 таблиц и 5 рисунков. Диссертация соответствует утвержденной форме в соответствии с ГОСТ Р 7.0.11-2011 СИБИД и содержит следующие структурные элементы: титульный лист, оглавление, текст диссертации, список сокращений и условных обозначений, список литературы и приложения. Текст диссертации включает в себя следующие разделы: введение, обзор литературы, собственные исследования, состоящие из материалов и методов, результатов исследований и обсуждения результатов, заключение, практические предложения, перспективы дальнейшей разработки темы.

Во введении (стр. 5-10) описаны актуальность и степень разработанности темы, изложены цель и задачи исследований, представлена теоретическая и практическая значимость работы, методология и методы исследований, положения, выносимые на защиту, научная новизна, а также степень достоверности и апробации результатов исследований, публикации, личный вклад соискателя, а также объем и структура диссертации.

В обзоре литературы (стр. 11-34) автором представлены данные по эффективности альбендазола и его лекарственных форм при гельминтозах животных, токсическим свойствам альбендазола, а также средствам адресной доставки лекарственных препаратов и другим методам повышения их эффективности.

Раздел «Собственные исследования» состоит из подраздела «Материалы и методы» (стр. 35-49), где подробно изложены объекты исследований и методы, необходимые для выполнения поставленной цели исследований.

Раздел «Результаты исследований» (стр. 50-112) состоит из шести подразделов, в которых автором подробно изложены полученные результаты.

В подразделе «Антигельминтная эффективность супрамолекулярных комплексов альбендазола...» автором проведено испытание препарата на модели *Trichinella spiralis* и *Hymenolepis nana*, а также на овцах и на молодняке крупного рогатого скота, спонтанно зараженных мониезиями, трихоцефалами и стронгилятами пищеварительного тракта и легких.

В подразделе «Токсические свойства супрамолекулярного комплекса альбендазола» изучены и представлены результаты изучения острой токсичности препарата при введении в желудок, раздражающее действие, кумулятивные свойства, субхроническая токсичность и эмбриотропные свойства.

Влияние супрамолекулярного комплекса альбендазола на клинические, гематологические и биохимические показатели овец и молодняка крупного рогатого скота представлены в разделе 2.2.4.

В завершении диссертации представлены результаты комиссионных и производственных испытаний супрамолекулярного комплекса альбендазола.

В разделе «Обсуждение результатов» (стр. 113-120) автором дано обсуждение результатов собственных исследований и данных литературы по испытанию эффективности альбендазола и его различных лекарственных форм против нематод в сравнении с базовым препаратом – субстанцией альбендазола.

В разделе «Заключение» (стр. 121-123) автор обобщил результаты проведенных исследований по всем изучаемым вопросам.

По итогам проведенных исследований диссертантом сформулированы практические предложения (стр. 124) и представлены перспективы дальнейшей

разработки темы (стр. 125), что позволяет сделать заключение о завершенности диссертационной работы.

Список литературы (стр. 127-151) включает 202 источника, из них 107 иностранных.

Приложения к диссертации (стр. 152-157) представлены документами, подтверждающими теоретическую и практическую значимость результатов исследований (патент на изобретение №2546535; титульный лист и стр. 2 методики применения супрамолекулярного комплекса альбендазола и акт о проведении комиссионного испытания).

В целом диссертационная работа Гламаздина Игоря Игоревича выполнена на достаточно высоком научно-методическом уровне, оформлена в соответствии с требованиями ВАК РФ, написана доступным языком и легко читается.

**Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации.** Автореферат изложен на 20 страницах и полностью соответствует содержанию диссертации.

Несмотря на общую положительную оценку работы, возникли некоторые **вопросы и замечания:**

1. Что из себя представляет супрамолекулярный комплекс альбендазола, какова его растворимость и размеры частиц?
2. В чем заключается механизм адресной доставки действующего вещества?
3. Какова ориентировочно цена супрамолекулярного комплекса альбендазола?
4. Каковы преимущества производства супрамолекулярного комплекса альбендазола?
5. В работе имеются единичные опечатки и неудачные выражения.

Следует отметить, что указанные вопросы и замечания носят уточняющий и дискуссионный характер и не влияют на ее общую положительную оценку.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Гламаздина Игоря Игоревича на тему: «Антигельминтная активность и токсикологическая характеристика супрамолекулярного комплекса альбендазола на основе наноразмерных систем доставки» является завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение задач в области паразитологии, имеющих существенное значение для терапии гельминтозов животных.

Считаем, что диссертационная работа Гламаздина Игоря Игоревича по своей актуальности, новизне, научно-практической значимости соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 №842 (в ред. от 16.10.2024 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а сам автор – Гламаздин Игорь Игоревич заслуживает искомой степени кандидата ветеринарных наук по специальности 1.5.17. Паразитология.

Диссертационная работа Гламаздина И.И. и отзыв на нее рассмотрены и одобрены на заседании кафедры паразитологии и ветеринарно-санитарной экспертизы (протокол №1 от 24.02.2025 г.)

Заведующий кафедрой паразитологии и ветеринарно-санитарной экспертизы, академик РАН, доктор ветеринарных наук, профессор

Василевич  
Федор Иванович

Доцент кафедры паразитологии и ветеринарно-санитарной экспертизы, кандидат ветеринарных наук

Цепилова  
Ирина Игоревна

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии – МВА имени К. И. Скрябина»,  
109472, г. Москва, ул. Академика Скрябина, д.23.  
Тел. +7(495)377-91-17, e-mail: rector@mgavm.ru

Подпись

Цепилова И.И.  
заведующий

Начальник административного отдела

Салусова Е.А.  
"03" марта 2025 г.