

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора биологических наук, профессора, заведующего кафедрой фармакологии, токсикологии и радиобиологии ФГБОУ ВО «Казанская государственная академия ветеринарной медицины имени Н.Э. Баумана», Медетханова Фазила Акберовича на диссертацию Шаховой Валерии Николаевны на тему: «Разработка новых лекарственных форм антибактериальных препаратов, обладающих модифицированными фармакокинетическими параметрами», представленной в диссертационный совет 35.2.036.02 при ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный аграрный университет» на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 4.2.1. Патология животных, морфология, физиология, фармакология и токсикология.

1. Актуальность избранной темы. В настоящее время разработан определенный ряд технологий направленного транспорта лекарственных веществ, предполагающих использование самых разнообразных приемов – от местного введения препаратов до их химической модификации и заключения в капсулы и оболочки. Тем не менее, большинство предлагаемых носителей лекарственных препаратов (белковые векторы, наноразмерные частицы, искусственные микро- и наноконтейнеры) пока не получили широкого распространения в ветеринарной практике, в связи со значительной трудоемкостью их получения и создания комплексов с препаратами, ограничениями по диапазону и количеству связываемых лекарств, высокой стоимостью, а в ряде случаев – с токсичностью и иммуногенностью.

Развитие технологий адресной доставки лекарственных препаратов в клетки-мишени в XXI в. ученые связывают с внедрением высокоэффективных нанотранспортных систем. В то же время в ближайшей перспективе одним из самых эффективных и доступных для применения (ввиду безопасности, технической простоты, быстрого достижения клинических результатов и относительно низкой себестоимости проводимых процедур) представляются методы направленного транспорта лекарств, предполагающие использование ниосомы в качестве переносчиков препаратов.

2. Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Для разработки новых лекарственных форм антибактериальных препаратов, обладающих

модифицированными фармакокинетическими параметрами и изучения их влияния на лабораторных и сельскохозяйственных животных были проведены исследования и получены результаты от 800 белых мышей, 600 белых лабораторных крыс, 240 кроликов, 300 телят в возрасте 2,5–3,0 месяца.

Интерпретация результатов исследований соответствует современному научному представлению в области диагностики болезней и терапии животных, патологии, онкологии и морфологии животных. Выводы и практические предложения полностью отражают содержание работы, соответствуют поставленной цели и задачам исследований, следовательно, являются вполне обоснованными.

3. Достоверность и научная новизна исследований, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, не вызывают сомнений. Диссертационная работа выполнена на базе ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный аграрный университет».

Научная новизна диссертационного исследования Шаховой В. Н. заключается в проведении химических, физических, клинических, биохимических, гематологических, бактериологических, морфологических, фармакокинетических и токсикологических исследований. Полученные числовые данные подвергнуты статистическому анализу и сведены в таблицы.

Впервые теоретически обоснована необходимость синтеза ниосомальных лекарственных форм антибактериальных препаратов, обладающих модифицированными фармакокинетическими параметрами, перспективными для лечения и профилактики патологий органов грудной и брюшной полости мелких домашних и сельскохозяйственных животных. Разработаны новые и усовершенствованы существующие технологии получения ниосомальных форм антибактериальных препаратов.

Изучены фармако-токсикологические свойства ниосомальных форм антибактериальных препаратов. Определены минимальная подавляющая концентрация, а также минимальная бактерицидная концентрация ниосомальных форм антибактериальных препаратов при воздействии на грамположительную и грамотрицательную микрофлору. Установлена терапевтическая эффективность ниосомальных форм антибактериальных препаратов у лабораторных животных с индуцированными патологиями. Определена эффективность применения

разработанных лекарственных форм при лечении телят с заболеваниями верхних и нижних дыхательных путей.

Впервые разработаны и запатентованы способ получения ниосомальной формы цефотаксима (патент на изобретение РФ № 2687496 от 08.10.2018), способ получения ниосомальной формы гентамицина (патент на изобретение РФ № 2805933 от 09.02.2023), способ фракционирования ниосом (патент на изобретение РФ № 2754849 от 20.07.2020), способ определения скорости высвобождения инкапсулированного в ниосомы цефотаксима *in vitro* (патент на изобретение РФ № 2754850 от 20.07.2020), способы определения аминогликозидных антибиотиков (патент на изобретение РФ № 2786839 от 15.11.2022) и цефотаксима методом обращено-фазной высокоэффективной жидкостной хроматографии (патент на изобретение РФ № 2687493 от 08.10.2018), способ определения чувствительности микроорганизмов к антибиотикам при лечении гнойно-воспалительных заболеваний животных (патент на изобретение РФ № 2804102 от 15.11.2022), способы моделирования интраперитонеального стафилококкового (патент на изобретение РФ № 2723745 от 21.11.2019) и синегнойного инфекционных процессов (патент на изобретение РФ № 2725136 от 21.11.2019), способ лечения интраперитонеального стафилококкового инфекционного процесса ниосомальным офлоксацином (патент на изобретение РФ № 2749374 от 29.10.2020).

4. Научная и практическая значимость исследования.

Значимость работы обусловлена тем, что в результате ее выполнения: предложены новые терапевтически эффективные, безопасные, экономически доступные ниосомальные лекарственные формы антибактериальных препаратов. Разработан и проведен количественный анализ на содержание антибактериальных препаратов в свободных и полученных нами ниосомальных формах методом ультрафиолетовой спектрофотометрии и обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии. Выполнено многопараметрическое исследование гомогенности ниосомальных дисперсий посредством проточной цитометрии.

Разработаны и оптимизированы методы вне- и внутриклеточной визуализации созданных пегилированных ниосомальных везикул, используемых для внутриклеточной доставки активных субстанций с применением оптической и электронной сканирующей микроскопии

образцов, а также методом динамического рассеяния света, которые позволили детектировать форму, размер частиц, особенности поверхности везикул. Апробированы схемы лечения телят с заболеваниями верхних и нижних дыхательных путей бактериальной этиологии, предусматривающие использование ниосомальных лекарственных форм антибактериальных препаратов.

Автором рекомендуется использовать разработанные способы с целью повышения эффективности терапии инфекционных заболеваний; для расширения спектра характеристик ниосом; для определения концентрации антибактериальных препаратов методом обращенно-фазной высокоэффективной жидкостной хроматографии; с целью моделирования инфекционных процессов у лабораторных животных. Результаты, полученные в ходе написания диссертации, могут быть использованы в проведении научных исследований, в учебном процессе при подготовке специалистов, бакалавров и магистров ветеринарного и биологического направления, при составлении рекомендаций для практикующих специалистов в области ветеринарной медицины и животноводства.

5. Степень обоснованности и достоверности научных положений и рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе. Обобщающие данные, сформулированные Шаховой В. Н. в диссертационной работе, соответствуют фактическому материалу. Сформулированные научные положения экспериментально обоснованы.

Диссертантом четко сформулирована цель работы на основе анализа научной литературы. Для ее реализации Шаховой В. Н. было поставлено 11 задач. Конкретные задачи и правильные подходы к их решению дают представление об объеме проведенных исследований.

Экспериментальная часть исследований проведена в условиях ФГБОУ ВО «Ставропольском государственном аграрном университете», ФКУЗ «Ставропольском научно-исследовательском противочумном институте» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, а также в хозяйствах Кабардино-Балкарской Республики, Краснодарского и Ставропольского краев.

Интерпретации результатов исследований вполне соответствует современным представлениям в области – патологии животных, морфологии, физиологии, фармакологии и токсикологии.

Выводы и практические предложения полностью отражают содержание работы, соответствуют поставленной цели и задачам исследований, следовательно, являются вполне обоснованными.

6. Полнота изложения материала диссертации в опубликованных научных работах и автореферате. Результаты диссертационных исследований представлены в 41 научной работе, в том числе 13 в изданиях ведущих рецензируемых научных журналах и изданиях в соответствии с перечнем ВАК при Министерстве образования науки Российской Федерации, 3 статьи в научных изданиях, индексируемых в международных базах Web of Science и Scopus. Доложены, обсуждены и одобрены на научно-практических конференциях разного уровня. Получены 10 патентов РФ: способы получения ниосомальной формы цефотаксима (патент на изобретение РФ № 2687496 от 08.10.18), ниосомальной формы гентамицина (патент на изобретение РФ № 2805933 от 09.02.2023), способы моделирования интраперитонеального стафилококкового (патент на изобретение РФ № 2723745 от 21.11.2019) и синегнойного инфекционных процессов (патент на изобретение РФ № 2725136 от 21.11.2019), способ лечения интраперитонеального стафилококкового инфекционного процесса ниосомальным офлоксацином (патент на изобретение РФ № 2749374 от 29.10.2020), способ фракционирования ниосом (патент на изобретение РФ № 2754849 от 20.07.2020), способ определения скорости высвобождения инкапсулированного в ниосомы цефотаксима *in vitro* (патент на изобретение РФ № 2754850 от 20.07.2020), способы определения аминогликозидных антибиотиков (патент на изобретение РФ № 2786839 от 15.11.2022), а также цефотаксима методом обращенно-фазной высокоэффективной жидкостной хроматографии (патент на изобретение РФ № 2687493 от 08.10.18), способ определения чувствительности микроорганизмов к антибиотикам при лечении гнойно-воспалительных заболеваний животных (патент на изобретение РФ № 2804102 от 15.11.2022). Результаты исследований изложены в учебно-методическом пособии «Применение антибактериальных препаратов в составе ниосомальных везикул в терапии заболеваний животных», рекомендованы к изданию Краснодарским научно-исследовательским ветеринарным институтом - обособленным структурным подразделением ФГБНУ «КНЦЗВ», ФГБОУ ВО Кубанским ГАУ, Пермским государственным аграрно-технологическим университетом им. академика Д.Н.

Прянишникова (утверждены НТС ФГБОУ ВО Ставропольским ГАУ 25.10.23, протокол № 12). Автореферат в полной мере отражает содержание диссертационной работы.

7. Структура и объём диссертации. Текст диссертации написан по общепринятой форме и включает в себя следующие главы: введение (12 стр.); обзор литературы (57 стр.); материалы и методы (21 стр.); результаты собственных исследований и их анализ (185 стр.), которые резюмированы заключением, завершены пятнадцатью выводами, шестью практическими предложениями. Список использованной литературы включает 466 источников, в том числе 278 зарубежных авторов.

Диссертация оформлена в соответствии с действующими требованиями, работа иллюстрирована 92 таблицами и 72 рисунками. Текст диссертации читается легко.

В разделе «**Введение**» отражены необходимые сведения об актуальности темы исследования, степень разработанности, целях и задачах исследования, научной новизне, теоретической и практической значимости работы, методологии и методах исследования, реализации работы, основных научных положениях выносимых на защиту, апробации работы, публикациях, структуре и объёме диссертации.

В разделе «**Обзор литературы**» представлена объективная и подробная информация по вопросам исследования факторов, влияющих на эффективность применения наночастиц в терапии, биораспределении и взаимодействии наночастиц в организме, их влиянии на организм, применении наноразмерных систем доставки, разработке новых систем доставки препаратов и нносомальных систем для доставки различных антибактериальных препаратов.

Из анализа данного раздела вытекают актуальность темы диссертации и достаточно широкая научная эрудиция диссертанта, а также в полной мере отражаются проблемные вопросы, поставленные в диссертационной работе.

В разделе «**Материалы и методы исследований**» автор конкретно и чётко описывает экспериментальные методы, применен комплекс современных фармакокинетических, токсикологических, бактериологических, морфологических, клинических, биохимических, гематологических исследований, которые полностью способствуют решению поставленных задач. Этот раздел свидетельствует о достаточном

количестве экспериментального материала, адекватности выбранных методов для решения поставленных задач исследований.

Использованные методы в совокупности позволили реализовать цель исследования и решить поставленные задачи, которые обеспечили получение новых данных по разработке и апробации ниосомальных форм антибактериальных препаратов.

Раздел **«Результаты исследований»** содержит суть проведенных исследований, включающих получение и апробирование ниосомальных форм антибактериальных препаратов разных групп широкого спектра действия, с индивидуально подобранным составом для каждого препарата, со значительной эффективностью включения действующих веществ в структуру везикул и высокой степенью гомогенности системы. Определена скорость модифицированного высвобождения действующих веществ из ниосом *in vitro*. Исследована возможность хранения ниосомальных дисперсий с включенными антибактериальными препаратами с учетом их стабильности. Проведена токсикологическая оценка ниосомальных форм антибактериальных препаратов. Разработаны методики по изучению взаимодействия везикул с компонентами крови и проанализированы полученные данные, которые свидетельствуют о размещении ниосом как в плазме крови, так и лейкоцитах. Установлена чувствительность культур: *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa* к изучаемым антибактериальным препаратам в свободных и ниосомальных формах, также определены минимальные бактерицидные концентрации и минимальные подавляющие концентрации у препаратов. Введение антибактериальных препаратов в состав ниосомальных частиц способствовало снижению суточных доз действующих веществ, включенных в везикулы. Применение ниосомальной формы цефотаксима, ниосомальной формы офлоксацина, ниосомальной формы гентамицина в терапии заболеваний верхних и нижних дыхательных путей повышало эффективность лечения патологий у телят, сокращало длительность курса антибиотикотерапии, повышало экономическую эффективность.

В разделе **«Заключение»** автор работы критически обсуждает и анализирует результаты собственных исследований, сопоставляя их с данными других исследователей.

Подводя итог, по изложенному материалу в данных разделах диссертации следует отметить, что они написаны логично, хорошо оформлены, результаты собственных исследований диссертант

анализирует с данными отечественных и зарубежных учёных по изучаемой проблеме.

Выводы вполне аргументированы вытекают из анализа результатов собственных исследований автора работы, и является логичными ответами на поставленные для решения задач.

8. «Практические предложения» предложенные автором, имеют как теоретическое, так и практическое значение в области фермерского птицеводства.

Кроме того, данные исследований могут быть применены при создании руководств по анатомии уток для студентов сельскохозяйственных вузов.

Также полученные данные могут быть использованы ветеринарными специалистами при проведении ветеринарно-санитарной экспертизы продуктов птицеводства.

Автореферат диссертации (47 с.) в лаконичной форме и одновременно в полной мере отражает сущность данной работы.

10. Замечания, вопросы и пожелания по диссертации

1. Является ли способ получения ниосомальных форм антибактериальных препаратов унифицированным или для каждого действующего вещества есть особенности включения?

2. Изменяется каким-либо образом действие антибактериальных препаратов при использовании их в ниосомальных формах?

3. Возможно ли увеличение срока хранения разработанных форм?

4. Внутримышечное ведение предполагает стерильность препаратов. В каких условиях Вы их синтезировали?

5. Какие группы фармакологических препаратов возможно включать в ниосомальные формы?

6. Почему проводили внутрибрюшинное заражение кроликов, вызывая у них перитонит, а следующим этапом лечили заболевания верхних и нижних дыхательных путей у телят?

7. Определялась ли безопасность получаемой продукции животноводства?

11. Заключение

Диссертация Шаховой Валерии Николаевны «Разработка новых лекарственных форм антибактериальных препаратов, обладающих модифицированными фармакокинетическими параметрами», является завершённой, самостоятельно выполненной научно-квалификационной

работой, в которой содержится решение научной проблемы в области ветеринарной медицины по повышению терапевтической эффективности лечения сельскохозяйственных животных при заболеваниях инфекционной этиологии за счет применения нисомальных форм для пролонгирования нахождения терапевтической концентрации антибактериальных препаратов в патологическом очаге, снижения их пиковой концентрации в крови, сокращения токсического действия на организм, предупреждения развития осложнений. По актуальности, научной новизне, степени обоснованности выводов и совокупности основных положений диссертационное исследование Шаховой Валерии Николаевны «Разработка новых лекарственных форм антибактериальных препаратов, обладающих модифицированными фармакокинетическими параметрами», соответствует критериям п. 9-14 Положения «О порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор Шахова Валерия Николаевна, заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 4.2.1. Патология животных, морфология, физиология, фармакология и токсикология.

«17» февраля 2025 г.

Официальный оппонент:

Заведующий кафедрой фармакологии, токсикологии и радиобиологии ФГБОУ ВО «Казанская государственная академия ветеринарной медицины имени Н.Э. Баумана», доктор биологических наук, профессор

Медетханов Фазил Акберович

Контактные данные:

федеральное государственное бюджетное общеобразовательное учреждение высшего образования «Казанская государственная академия ветеринарной медицины имени Н.Э. Баумана»

420029, г. Казань, ул. Сибирский тракт, 35

Тел: +7 (843) 273-96-17;

Факс: +7 (843) 273-97-14

E - mail: kgavm_baumana@mail.ru, study@kazanveterinary.ru

