

ОТЗЫВ

официального оппонента

**Зыковой Светланы Сергеевны на диссертацию
«ФАРМАКО-ТОКСИКОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА КОМПЛЕКСНОГО
ПРЕПАРАТА С ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОЙ АКТИВНОСТЬЮ»**

**Понамарёва Владимира Сергеевича,
представленную к защите в диссертационный совет Д220.059.03 при
ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет
ветеринарной медицины» на соискание учёной степени кандидата
ветеринарных наук по специальности 06.02.03 – ветеринарная
фармакология с токсикологией**

1. Актуальность темы диссертации.

За последние годы среди сельскохозяйственных животных отмечается увеличение патологии гепатобилиарной системы. Разработка высокоэффективных и безопасных лекарственных средств для животных является одной из важнейших задач ветеринарной фармакологии. Создание отечественных лекарств является основой национальной фармацевтической безопасности. Большое значение такие препараты имеют для российской ветеринарной медицины, которая курирует производство мясо - молочной продукции.

Особенностями организации кормления крупного рогатого скота являются использование рационов с высоким содержанием углеводов и снижением содержания эссенциальных минеральных веществ (макро- и микроэлементов). Чрезмерное содержание в рационе жиров, которые увеличивают калорийность кормов, но и приводят к увеличению уровня триглицеридов и снижению уровня липопротеинов высокой плотности. Эти изменения улучшают набор веса, но и увеличивают риск развития жирового гепатоза. Таким образом, у животных возрастает число гепатопатологий.

2. Цель и задачи исследования.

Основной целью работы автора являлась разработка нового комплексного препарата «Гепатон-вет», изучение его безвредности, гепатотропных свойств и терапевтической эффективности при гепатопатиях крупного рогатого скота.

В соответствии с выбранной целью диссертантом решены следующие задачи: создан дизайн нового комплексного гепатопротекторного препарата; разработана рецептура «Гепатон-вет» и оценена его безопасность; изучены гепатотропные свойства нового препарата на модели экспериментального гепатоза определена безопасность, терапевтическая и экономическая

эффективность при гепатозе у крупного рогатого скота.

Поставленные диссертантом на разрешение цель и задачи, связанные с разработкой и изучением фармако-токсикологических свойств комплексного препарата с гепатопротекторной активностью успешно выполнены.

В работе Понамарева В.С. проведена оценка российских и зарубежных специалистов в сфере разработки и оценки фармако-токсикологических свойств гепатопротекторных лекарственных средств.

3. Достоверность и научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Достоверность научных положений, выводов и рекомендаций по диссертационной работе подтверждается большим фактическим материалом и глубиной изучения вновь созданного антисептического препарата, качественными иллюстрациями, опубликованными статьями, патентом, а также статистической обработкой полученного цифрового материала.

Автором впервые детально изучены фармако-токсикологические свойства нового комплексного препарата с гепатопротекторной активностью; изучена острая и субхроническая токсичность, местно-раздражающее действие, возможные алергизирующие свойства, гепатозащитная активность на модели токсического гепатита, а также проведены клинические испытания и установлена высокая эффективность препарата при лечении жирового гепатоза у крупного рогатого скота.

4. Ценность для науки и практической деятельности полученных соискателем результатов.

На базе ряда экспериментальных методов впервые создано лекарственное средство с уникальным интегральным фармакологическим ответом, включающим в себя антитоксическое, антиоксидантное и регенерирующее действие; определены физические, химические, токсикологические и фармакологические свойства данного препарата. Кроме того, на практике обоснована его гепатопротекторная активность при лечении различных нарушений работы печени у крупного рогатого скота. Описано и доказано его эффективное воздействие на функциональные и структурные показатели органа, на процесс обмена веществ, на окислительные реакции (антиоксидантные и детоксикационные свойства).

5. Методология и методы исследования.

Методологическим базисом стали исследования российских и зарубежных специалистов в сфере фармакологического и токсикологического

анализа гепатозащитных препаратов и их использования в процессе лечения нарушений работы печени различного происхождения у крупного рогатого скота. Настоящее исследование также содержит доказанные и проверенные способы изучения фармакологических и токсикологических параметров и результативности применения новых лекарственных средств (в том числе и указанного препарата).

Все фармакологические эксперименты были проведены на 3 видах животных, что изложено в рекомендациях по доклиническим исследованиям в соответствии с международными стандартами GLP.

В ходе изучения темы использовались физические, химические, биохимические, клинические, фармакологические, токсикологические, гистологические, гематологические, патоморфологические, а также экономические методы. Помимо всего прочего, указаны и статистические методы исследования, включающие использование современного программного обеспечения (обработка полученного цифрового материала с использованием вариационной статистики и применением критерия погрешности по Стьюденту на компьютере с использованием лицензированного программного обеспечения, применяемого в биологических и ветеринарных исследованиях).

6. Степень обоснованности научных положений, выводов рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Научные положения, выводы и практические предложения, сформулированные и представленные в диссертационной работе Понамарева Владимира Сергеевича, обоснованы фактическим материалом, который включает в себя достаточное количество наблюдений и исследований, проведённых в соответствии с целью и задачами диссертации. Методы научных исследований, использованные автором в работе специфичны, адекватны, поставленным задачам и отвечают современному научно-методическому уровню исследований. Расчёт экономической эффективности проводили по методикам, принятым в ветеринарии. Цифровой материал сведён в таблицы, подвергнут статистической обработке с применением методов вариационной статистики.

Все научные положения, выводы и рекомендации основываются на результатах исследований и являются корректными. Основные положения диссертационного исследования представлены и обсуждены на научных конференциях различного уровня.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту: фармацевтическое исследование нового препарата, изучение его фармако-токсикологических свойств на лабораторных животных и в комплексной коррекции гепатопатий у крупного рогатого скота. Проведена экономическая оценка рациональной терапии комплексным гепатопротектором.

Апробация работы проведена на конференциях различного уровня, в том числе международного.

7. Оценка личного вклада соискателя. Вклад соискателя состоит из самостоятельной разработки концепции работы, постановке теоретических задач и выполнении экспериментальной части, анализе и интерпретации полученных результатов. В совместных исследованиях с автором со стороны других специалистов возражений против использования материалов нет.

8. Подтверждение опубликования основных результатов диссертации в научной печати.

Публикации результатов исследований. Основные положения и выводы диссертации изложены в 27 публикациях, из которых 5 – статьи в рецензируемых журналах, входящих в перечень, рекомендованных ВАК, 2 – статьи в журналах, входящих в международную базу данных Scopus. Все журналы соответствуют специальности – ветеринарная фармакология с токсикологией. По результатам диссертационной работы в соавторстве опубликованы методические рекомендации по фармакокоррекции гепатопатий. Новизну и уровень исследований подчеркивает наличие патента на изобретение РФ RU 2742414 C1 Препарат комплексный с гепатопротекторной активностью для крупного рогатого скота. Автором проведена большая работа по апробации «Гепатона-вет», подготовлено регистрационное досье на ветеринарный препарат.

9. Оценка содержания диссертации, ее завершенность.

Работа изложена на 148 страницах и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, практических предложениях, перспективы дальнейшей разработки темы, предложения, списка сокращений, список используемой литературы, приложений. Информативная наглядность в диссертации представлена 5 рисунками и 36 таблицами. Список литературы включает 233 наименования, в том числе 32 иностранных источника, что составляет 13,7% от общего объема публикаций.

Обзор литературы занимает 21,6% от общего объема диссертации посвящен анализу распространенности гепатопатологий в молочно-товарном

производстве. Приведен подробный анализ влияния различных гепатопротекторных препаратов на характер метаболических изменений в организме в целом, а также в печени. Обозначены общие проблемы профилактики гепатопатологий.

Глава «Материалы и методы» содержит описания методов определения острой, субхронической и хронической токсичности «Гепатона-вет». Даны характеристики применения автоматических анализаторов для определения биохимических и морфологических показателей крови.

Глава «Результаты собственных исследований» (33,7% от общего объема диссертации) содержит результаты проведенных исследований. В ней приведен сравнительный анализ острой, субхронической и хронической токсичности, изучение влияния «Гепатона-вет» на показатели выживаемости, потребления корма и воды, на ректальную температуру, длительность гексеналового сна, на функциональную активность почек, офтальмологические и биохимические показатели, на двигательную и исследовательскую активность, на суммационно-пороговый показатель и сердечно-сосудистую деятельность, способность вызывать анафилаксию, проведена оценка морфолого-патологических изменений в печени до и после применения «Гепатона-вет».

10. Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации. Автореферат диссертации подготовлен в соответствии с требованиями ВАК РФ, соответствует всем положениям диссертации и отражает основное её содержание.

11. Дискуссионные вопросы диссертанту.

Оценивая диссертацию высоко, тем не менее, рецензируемая работа не лишена некоторых недостатков:

В ходе публичной защиты хотелось бы услышать от соискателя ответы на следующие вопросы:

1. Обнаружены различия в составе препарата: на стр.35 во введении в составе «Гепатона-вет» указан экстракт расторопши пятнистой, а в основной части (стр. 41) в составе препарата указано масло расторопши.

2. В каждом из видов определения эмбриотоксического, тератогенного, аллергезирующего действия описательную часть уместно было включить в главу «Материалы и методы».

3. В таблице 6 автор пишет, что масса животных, получавших препарат увеличивалась равномерно, но это не соответствует данным: с 30 по

60 день у самок было незначительное снижение массы. С чем связаны эти нелинейные изменения?

4. Стр.49. вывод к табл.8 «среди лабораторных крыс контрольной группы было отмечено некоторое повышение потребления воды, которое, однако, несущественно отличалось от потребления воды контрольной группой животных». В самой таблице 8 среди крыс опытной группы отмечено повышение потребления воды на 60 сутки почти на 42%. С какими метаболическими изменениями связано повышение потребности в воде у животных?

5. Стр. 84 автор пишет, что уровень эндогенной интоксикации устанавливали по содержанию МСМ (аббревиатура приведена без расшифровки), он не был определен и приведен в таблице показателей антиоксидантной системы. Не указаны методики определения показателей антиоксидантной системы: уровня глутатиона, диеновых конъюгатов, малонового диальдегида, кетодиенов. На какое звено антиоксидантной системы организма животных влияет Гепатон-вет?

6. Стоило провести оценку расчетного показателя – коэффициента Ритиса, тем более что автор описывает значимость этого показателя в обзоре литературы.

7. В табл. 35 приведены значения показателей белкового обмена, которые связаны с применением «Гепатона-вет». Уровень общего белка несколько снизился, но автор пишет о нормализации белкового обмена. Не ясно, какой из процессов повлиял на изменение уровней белка.

8. В диссертации встречаются технические ошибки, опечатки.

12. Заключение.

Диссертационная работа Пономарёва В.С. на тему «ФАРМАКО-ТОКСИКОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА КОМПЛЕКСНОГО ПРЕПАРАТА С ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОЙ АКТИВНОСТЬЮ», представленная к защите в диссертационный совет Д220.059.03 при ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины» на соискание учёной степени кандидата ветеринарных наук по специальности 06.02.03 – ветеринарная фармакология с токсикологией.

Научные положения, изложенные в диссертации Пономарёва В.С., соответствуют паспорту специальности 06.02.03 – ветеринарная фармакология с токсикологией.

Диссертация является завершённой, самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой, в котором на достаточном объёме

материала, с использованием современных методик разработаны положения, совокупность которых следует определить как новое решение важной научно-практической задачи в области ветеринарной медицины.

По своей актуальности, объёму проведённых исследований, новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов, степени реализации диссертационная работа Понамарёва В.С. соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней ...», предъявляемым к кандидатским диссертациям, а его автор, Понамарёв Владимир Сергеевич, заслуживает присуждения искомой учёной степени кандидата ветеринарных наук по специальности 06.02.03– ветеринарная фармакология с токсикологией.

Заведующий кафедрой фармакологии
доктор биологических наук, доцент

СЗ
«02» ноября 2021 г.

С.С. Зыкова
С.С. Зыкова

Сведения об официальном оппоненте

Зыкова Светлана Сергеевна

доктор биологических наук, доцент

Заведующий кафедрой фармакологии

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения

высшего образования Пермская государственная фармацевтическая академия

Министерства здравоохранения Российской Федерации

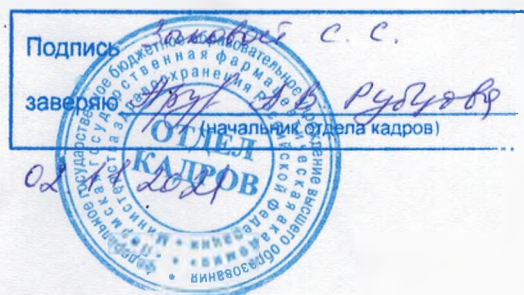
(ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России)

6140990, г.Пермь, ул. Полевая, 2

Тел.: (342) 282-31-51

моб.+7-909-731-09-74

e.mail: zykova.sv@rambler.ru



Проректор по УВР



Е.Р. Курбатов
Е.Р. Курбатов