

В диссертационный совет Д 220.059.03
при федеральном государственном
бюджетном образовательном
учреждении высшего образования
«Санкт-Петербургская государственная
академия ветеринарной медицины»

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора ветеринарных наук, профессора Конопельцева Игоря Геннадьевича на диссертационную работу Ческидовой Лилии Валерьевны на тему: «Экспериментальная и клиническая фармакология пенных терапевтических аэрозолей для лечения воспалительных заболеваний половых органов у коров и свиноматок», представленной к публичной защите на соискание ученой степени доктора ветеринарных наук по специальности 06.02.03 – ветеринарная фармакология с токсикологией. Работа выполнена в отделе фармакологии Государственного научного учреждения Всероссийский научно-исследовательский ветеринарный институт патологии, фармакологии и терапии Российской академии сельскохозяйственных наук при научном консультировании доктора биологических наук Г.А. Востроиловой.

1 Актуальность темы диссертационной работы. Обеспечить население страны продуктами питания животного происхождения на ближайшую перспективу возможно путем увеличения численности свиней и коров, а также срока их хозяйственного использования. Однако широкое распространение воспалительных заболеваний матки негативно влияют на рост продуктивности животных и обуславливают их преждевременную выбраковку. Определенную проблему для ветеринарных специалистов представляет недостаточный ассортимент эффективных фармакологических средств, используемых для профилактики и терапии акушерской патологии у коров и свиней. В условиях повышения вирулентных свойств микроорганизмов, снижения адаптивных возможностей макроорганизма на фоне нарушений обмена веществ, актуальным является разработка и апробация новых препаратов, обладающих комплексом положительных свойств, позволяющих повысить уровень ветеринарного обслуживания животных при воспалении матки и молочной железы и тем самым пролонгировать период сохранения в стаде маточного поголовья.

Поэтому рассматривая проблему с этих позиций, становится понятным, что тема диссертационного исследования Ческидовой Лилии Валерьевны является актуальной для фармации, ветеринарного акушерства и ветеринарной науки в целом.

2 Новизна исследований и полученных результатов, практическая значимость работы.

В разделе 4 Результаты собственных исследований в подразделах 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6 и 4.7 впервые представлены данные об экспериментальной и клинической фармакологии аэрозолей виапена, флоропена и примапена, предназначенных для внутриматочного введения при профилактике и терапии послеродового острого эндометрита и метрит-мастит-агалактии у коров и свиноматок. На основании определения состава микроорганизмов в маточном содержимом при

воспалении эндометрия у коров и ММА у свиноматок, а также величины анти-микробного действия аминогликозидов, фторхинолонов, фениколов, тетрациклинов, хиноксалинов, линкозамидов, цефалоспоринов, солей пенициллина и макролидов был обоснован состав и рецептура 3-х новых пенных аэрозолей для ветеринарного акушерства, обладающих биобезопасностью и обеспечивающих нормализацию гомеостаза.

Научная новизна исследований Ческидовой Л.В. подтверждена двумя патентами на изобретение: № 2455992 «Препарат для лечения и профилактики послеродового эндометрита у коров»; № 2464979 «Препарат для лечения и профилактики послеродового эндометрита и синдрома метрит-мастит-агалактии у свиноматок».

Проведена регистрация виапена (номер регистрационного удостоверения 15-3-31.11-3288№ПВР-3-31.11/02817) и флоропена (15-3-27.12-1068№ПВР-3-27.12/02866), а также утверждены инструкции по их применению на территории России. Разработан проект нормативной документации на примапен.

Для практикующих ветеринарных специалистов предложены комплексные способы терапии больных послеродовым эндометритом и ММА коров и свиноматок с использованием новых 3-х пенных аэрозолей и обеспечивающих терапевтическую эффективность 90,9...94,3% и 95,2...100,0% соответственно. Кроме того, в сравнении с контролем, разработанные этиотропные средства, повышают оплодотворяемость выздоровевших коров на 11,9... 22,6% и сокращают период их бесплодия (на 17,8...22,3%) и коэффициент оплодотворения (в 1,4 раза).

Производству рекомендовано применение виапена, флоропена и примапена в ранний послеродовой период как после нормальных, так и патологических родов, которые в 80,6...97,3% случаях у этих животных профилактуют воспаление эндометрия и ММА.

Материалы диссертационной работы используются в учебном процессе ФГБОУ ВО «Воронежский государственный аграрный университет имени императора Петра I».

3 Степень обоснованности научных положений, выводов и заключений, сформулированных в диссертационной работе, их научная новизна и достоверность.

Представленные в диссертации научные положения и выводы, получены соискателем в результате системной и аналитической работы с источниками литературы по изучаемой проблематике, собственных экспериментальных исследований, которые были выполнены не только в лабораторных, но и в условиях сельскохозяйственных предприятий Воронежской (11), Липецкой (4), Белгородской (1), Орловской (1), Тульской (2) и Тамбовской (2) областей. Эксперименты проведены методически верно, на большом количестве лабораторных животных, высокопродуктивных коровах и свиноматках, что позволило автору успешно справиться с поставленными в диссертации целью и задачами. Схема научных исследований логично отвечает и цели и задачам работы. Результаты экспериментов и заключение согласуются с поставленными перед диссертантом задачами. Достоверность полученных сведений подтверждена статистической обработкой данных, табличным материалом и диаграммами. Суждения автора обоснованы и вытекают из полученных результатов научных исследований и не выходят за рамки сложившихся в фармакологической науке и ветеринарном акушерстве положений

и учений по изучаемым проблемам, а некоторые из них являются дополнениями. Заключение сформулировано исходя из результатов исследования 4 раздела диссертации.

Первый вывод соискатель делает на основе анализа собственно полученных данных, который говорит о том, что на основании экспериментальных и клинических исследований созданы новые комплексные антибактериальные препараты в форме пенных аэрозолей, обладающие широким спектром антимикробного действия. Он частично решает первую и шестую задачи исследований.

Второй вывод сосредоточен на том, что в рецептуру виапена в качестве действующих веществ вошли норфлоксацина гидрохлорид и диоксидин, флоропена - флорфеникол и линкомицина гидрохлорид, а примапена – гентамицина сульфат, диоксидин и масло облепиховое. В качестве вспомогательных веществ включены: вода дистиллированная, диметилсульфоксид, масло растительное, глицерин, монопропиленгликоль, дракорин 100 SEP, воск эмульсионный, кислота стеариновая и хладон 12 или 134а. Препараты представляют собой эмульсию, которая при выдавливании из баллона образует пену. Второй вывод также относится к решению первой и шестой задачи исследований.

Третий вывод вытекает из значительной и трудоемкой работы соискателя по оценке синергидного действия антимикробных компонентов виапена, что позволило снизить минимальную бактериостатическую концентрацию в 2...32 раз в отношении основных возбудителей воспалительных заболеваний матки у коров и свиней, флоропена – в 4...64 раза, примапена – в 4...64 раз. Данный вывод подводит черту к выполнению первой и частично решает шестую задачи исследований.

В четвертом выводе приведены доказательства соискателя о том, что разработанные в соответствии с требованиями Государственной фармакопеи Российской Федерации органолептические, физико-химические, химические, микробиологические методы качественного и количественного анализа препаратов обеспечивают надлежащий контроль качества лекарственных средств в процессе их производства, хранения и применения. Определены температурные параметры хранения и срок годности. Этот вывод является венцом решения 6-ой задачи

Пятый вывод вытекает из результатов работы на лабораторных животных и говорит о том, что, виапен, флоропен и примапен при внутрижелудочном введении белым мышам и белым крысам в соответствии с ГОСТ 12.1.007-76 относятся к IV классу опасности или к 5 классу в соответствии с Р 1.2.3156-13. По классификации токсических веществ препараты при подкожном и внутрибрюшинном введении следует относить к 6 классу. Этот вывод частично решает 2 задачу исследований.

Шестой и седьмой выводы говорят о том, что виапен, флоропен и примапен не оказывают раздражающего действия на слизистую глаз и кожные покровы животных, не обладают алергизирующим, эмбриотоксическим и тератогенным действием. При подкожном инъектировании в течение 14...21 дней белым крысам в дозах 1/50, 1/20 и 1/10 ЛД50, препараты не оказывают негативного влияния на макроорганизм. Данный вывод аргументировано и окончательно решает 2-ю задачу диссертационного исследования.

В выводах 8...14 приведены данные о отработке дозы и кратности применения новых аэрозолей в условиях производства на коровах и свиноматках, представлена информация о их лечебно-профилактической эффективности при после-

родовом эндометрите и ММА, о сроках лечения, периоде бесплодия, оплодотворяемости и коэффициенте оплодотворения выздоровевших животных в сравнении сконтролем. Перечень вышеуказанных задач направленно решают 3 и 5-ю задачи.

Пятнадцатый вывод указывает на сроки убоя животных, браковки молока и мяса, при применении виапена, флоропена и примапена. Он решает четвертую задачу исследований.

4 Подтверждение опубликованных основных результатов диссертации в научной печати и соответствие автореферата диссертации.

Результаты диссертационного исследования Ческидовой Лилии Валерьевны отражены в 44 научных работах, в том числе, 15 в изданиях, входящих в перечень ВАК РФ, и 2 патента на изобретение. Они были доложены и получили одобрение на всероссийской и международных научно-практических конференциях, а также на III, IV и V съездах фармакологов и токсикологов России (профильные шифры научной специальности по защищаемой диссертации). Материалы раздела Собственные исследования в достаточной мере отражены в научных трудах (1...44).

Автореферат представляет собой краткое содержание материалов диссертации и оформлен с учетом предъявляемых требований.

5 Оценка содержания диссертации, структуры и стиля изложения.

Диссертационная работа Л.В. Ческидовой является законченной рукописью объемом 332 страницы компьютерного исполнения и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследований, собственных исследований и их обсуждения, заключения и практических предложений по результатам исследований, список использованной литературы (включает 375 источников, в том числе 127 зарубежных авторов, содержит 85 таблиц и 50 рисунков) и приложение.

Соискателем была сформулирована цель работы - теоретическое и экспериментальное обоснование разработки комплексных антимикробных препаратов в форме пенного аэрозоля с высокой терапевтической эффективностью при воспалительных заболеваниях половых органов у коров и свиноматок, их химико-фармацевтическая оценка, фармако-токсикологическое, клинико-биохимическое изучение и внедрение в ветеринарную практику. Это позволило обозначить 6 задач исследований по обоснованию рецептуры и технологии изготовления виапена, флоропена, примапена; по проведению фармакотоксикометрической их оценки; по обоснованию применения виапена, флоропена и примапена для лечения и профилактики воспалительных заболеваний матки у коров и свиноматок; по изучению способности разработанных препаратов при внутриматочном введении проникать в организм коров и свиноматок и установить сроки каренции остаточных количеств действующих веществ в продуктах животного происхождения; по оценке их клинической эффективности для профилактики и лечения воспалительных заболеваний матки у коров и свиноматок; по подготовке нормативной документации на разработанные препараты для их производства и применения в ветеринарной медицине.

Во введении диссертации автором сформулированы: актуальность темы научного исследования; степень разработанности темы; цель, задачи, научная новизна, теоретическая, практическая значимость работы и реализация результатов исследования; методология и методы исследований, основные положения диссертации, выносимые на публичную защиту, степень достоверности и апробация ре-

зультатов исследований.

В разделе Обзор литературы, который включает 3 параграфа, Л.В. Ческидовой представлены материалы по современному состоянию проблемы гнойно-воспалительных заболеваний половых органов у коров и свиноматок и значению антимикробных средств в их комплексной терапии и профилактике, приведены методологические аспекты разработки лекарственных средств для терапии животных с данной патологией, в том числе дана характеристика пенным аэрозолям. Раздел заканчивается заключением по обзору литературы, что является весьма обоснованным и логичным.

В разделе Материалы и методы исследований автором приведены методология и методы проведения разнообразных исследований современного уровня с указанием названия приборной техники и химреактивов. Описаны микробиологические, фармакотоксикометрические, гематологические исследования, подсчет соматических клеток в секрете пакетов молочной железы у свиноматок, клиническая фармакология 3-х пенных аэрозолей. Статистическая обработка результатов биологических испытаний проведена с использованием пакетов прикладных программ «Microsoft Excel», «Статистика+2003», StatPlus v5 с учётом требований статьи «Статистическая обработка результатов химических экспериментов и биологических испытаний» (Государственная Фармакопея Российской Федерации XI, вып. 1, С. 199-251).

В разделе Собственные исследования соискателем описаны результаты работы по разработке состава и стандартизации 3-х пенных аэрозолей, по экспериментальному и теоретическому обоснованию их антибактериального состава, представлены сведения по разработке рецептуры и технологии новых препаратов, а также по определению оптимального соотношения действующих в них веществ, изложены методы качественного и количественного анализа виапена, флоропена, примапена и изучению их стабильности при различных условиях хранения. Огромного труда и усилий от соискателя потребовали емкие по интенсивности труда и изложению вопросы экспериментальной и клинической фармакологии виапена, флоропена и примапена при послеродовых эндометрите и синдроме ММА у коров и свиноматок, которые структурированы в едином ключе. Завершается написание диссертации разделами Обсуждение результатов исследований, Заключение, Практические предложения, Перспективы дальнейшей разработки темы исследований, Список сокращений, Список литературы и Приложение, что выглядит вполне логичным.

Следует отметить, что выводы достоверны и представляют собой решение всех поставленных задач в диссертации.

6 Замечания, пожелания, , вопросы по диссертации и автореферату к соискателю.

Замечания и пожелания:

1 В названии диссертации «Экспериментальная и клиническая фармакология пенных *терапевтических* аэрозолей для *лечения* воспалительных заболеваний половых органов у коров и свиноматок» дважды продублировано слово «лечение» и отсутствует слово "профилактика". Напрашивается следующая редакция названия "Экспериментальная и клиническая фармакология пенных аэрозолей для лечения и профилактики воспалительных заболеваний половых органов у коров и свиноматок".

2 Следовало бы задачи исследований пронумеровать, тем самым облегчить задачу оппонентам по оценке степени решения каждой из них в диссертации.

3 В обзоре литературы нет упоминания о аэрозоле иодосол, испытанием которого по заданию Минсельхоза занимались ученые в различных областях, краях и республиках бывшего СССР в 80-х годах прошлого столетия на коровах с острым и хроническим эндометритом. При этом были получены отрицательные результаты по оплодотворяемости выздоровевших коров. А чем можно объяснить высокие результаты по лечебно-профилактической эффективности и воспроизводства в случае использования виапена, флоропена и примапена?

4 На наш взгляд, трудно найти обоснование (Материалы и методы исследований) при послеродовом метрите или ММА в комплексном лечении коров и свиноматок одновременно рекомендовать применение ПДЭ пятикратно по 20,0 мл (100,0 мл на курс) и шестикратно 7%-ный стерильный раствор ихтиола в повышающе-понижающих количествах (всего 65,0 мл). И ещё, 6 раз применяя ихтиол с 48 часовым интервалом, срок лечения будет составлять не менее 10 дней, а на с. 189 (рисунок 30) период комплексного лечения при использовании флоропена при послеродовом остром эндометрите у коров указан $9,7 \pm 0,3$ дней (кстати при отработке регламента его назначения (монологичное), рисунок 27 с. 186, он равнялся $9,2 \pm 0,6$ дням. Наверное, при рекомендациях о применении этиотропных препаратов следует оценивать количество их внутриматочных введений и общего израсходованного объёма, необходимого для исчезновения клинических признаков болезни.

5 В подразделе диссертации *2.2.1.1 Экспериментальное и теоретическое обоснование антибактериального состава препаратов* данные о процентном разнообразии микроорганизмов не имеют подтверждения.

6 Как Ваша диссертация согласуется с развитием органического сельского хозяйства в России и возможно ли создать высокоэффективный аэрозоль подобного уровня (экологически безопасный)?

7 Результаты диссертационного исследования выглядели бы более убедительно, если в качестве контроля в клинической фармакологии рекомендуемых препаратов применяли эмульсию, используемую для изготовления соответствующего аэрозоля.

8 Вы рекомендуете применять аэрозоли больным коровам и свиноматкам с интервалом 24 часа. Может быть, этот факт указывает на чрезмерную сократительную функцию матки в ответ на контакт с хладоном и эвакуацию большей части введенного в неё аэрозоля при условии открытого цервикального канала. И надо ли в курсе лечения внутриматочно постоянно назначать максимальную дозу (например, 60 г), когда с затуханием воспалительной реакции матка в значительной степени уменьшается в размерах (не приводит ли это к перенапряжению стенок матки и попаданию части аэрозоля в яйцепроводы). В наших исследованиях неоднократно было показано, что высокое содержание самых активных противомикробных фармакологических средств не решает проблему существенного сокращения периода терапии при остром эндометрите у коров, а кроме того, это негативно сказывалось на оплодотворяемости животных.

9 Известно, что концентрация микроорганизмов в матке при её воспалении составляет не менее 10^6 . В связи с этим вопрос, какой антимикробной нагрузкой обладают рекомендуемые препараты?

10 с. 194 диссертации, рисунок 32, название не соответствует данным диаграммы, и почему-то при его интерпретации утверждается, что при концентрации СК в секрете молочных пакетов у свиноматок более 1 млн/мл считать их выздоровевшими. Так ли это?

11 Не все источники в Списке литературы (диссертация) оформлены по ГОСТУ (7,8,9,13,18,83,89 и т.д.), а под номером 86 указаны 2 источника (Кротов Л.Н. ...и Кругляков П.М. и Ексерова Д.Р.).

12 В автореферате в Списке опубликованных работ по теме диссертации неверно написаны выходные данные 7 источника ...Учёные записки Казанского государственного ветеринарного института им. Н.Э. Баумана. - 2014. - т. 218. - С. 290-293.

Вместе с тем указанные замечания и пожелания носят дискуссионный характер и не снижают качества выполненной работы.

Заключение

На основании анализа материалов диссертации Ческидовой Лилии Валерьевны на тему: «Экспериментальная и клиническая фармакология пенных терапевтических аэрозолей для лечения воспалительных заболеваний половых органов у коров и свиноматок» считаю, что она является самостоятельной законченной научной работой, которая высокопрофессионально написана. Достаточный объём исследований и высокий уровень методологии их выполнения, присутствие подтверждённой научной новизны, практической значимости являются серьёзным вкладом в теорию и практику фармации и ветеринарного акушерства, а также основанием для того, чтобы сделать заключение, что рецензируемая диссертационная работа соответствует пунктам 9,10,11,13 и 14 Постановления Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842 «О порядке присуждения ученых степеней», а её автор, Ческидова Лилия Валерьевна, заслуживает присуждения ученой степени доктора ветеринарных наук по специальности 06.02.03 – ветеринарная фармакология с токсикологией.

Проректор по научной работе и инновациям, доктор ветеринарных наук по специальности 06.02.06 – ветеринарное акушерство и биотехника репродукции животных, профессор, профессор кафедры хирургии, акушерства и заразных болезней Конопельцев Игорь Геннадьевич

610017 г. Киров, Октябрьский пр. 133, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Вятская государственная сельскохозяйственная академия» тел. (8332) 54-86-33

07 05 2018 г.

e-mail: info@vgsha.info