

## СТЕНОГРАММА

заседания диссертационного совета Д 220.062.02 при ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный аграрный университет» от 11 декабря 2020 года, протокол № 196 по защите диссертации на соискание ученой степени кандидата биологических наук Кастарновой Елены Сергеевны на тему: «Разработка и клинико-терапевтическая оценка эффективности селективных препаратов». по специальностям: 06.02.01 – диагностика болезней и терапия животных, патология, онкология и морфология животных и 06.02.03 – ветеринарная фармакология с токсикологией

Присутствовали 23 члена диссертационного совета с правом решающего голоса (из 29, утвержденных решением диссертационного совета от 06.10.2020, №189 для проведения разовой защиты).

Оробец Владимир Александрович	председатель дис. совета	д.в.н.	профессор	03.02.11
Луцук Светлана Николаевна	зам. пред. дис. совета	д.в.н.	профессор	03.02.11
Дьяченко Юлия Васильевна	ученый секретарь	к.в.н.	доцент	03.02.11
Багамаев Багама Манапович		д. в.н.	доцент	03.02.11
Беляев Валерий Анатольевич		д.в.н.	профессор	06.02.01
Дмитриев Анатолий Федорович		д.б.н.	профессор	06.02.02
Дилекова Ольга Владимировна		д.б.н	доцент	06.02.01
Забашта Сергей Николаевич		д.в.н.		03.02.11
Заерко Виктор Иванович		д.в.н.	профессор	06.02.02
Квочко Андрей Николаевич		д.б.н.	профессор	06.02.01
Криворучко Александр Юрьевич		д.б.н.		06.02.01
Николаенко Василий Павлович		д.в.н.	профессор	06.02.02
Ожередова Надежда Аркадьевна		д.в.н.	доцент	06.02.02
Порублев Владислав Анатольевич		д.б.н	доцент	06.02.01
Пруцаков Сергей Владимирович		д.в.н.		06.02.02
Толоконников Василий Петрович		д.в.н.	профессор	03.02.11
Тохов Юрий Мухамедович		д.б.н.		03.02.11
Жолобова Инна Сергеевна		д.в.н.		06.02.03
Кощаев Андрей Георгиевич		д.б.н.	профессор	06.02.03
Кузьминова Елена Васильевна		д.в.н.	доцент	06.02.03
Рогалева Евгения Викторовна		д.в.н.		06.02.03
Семененко Марина Петровна		д.в.н.	доцент	06.02.03
Шантыз Азамат Хазретович		д.в.н.		06.02.03

Председатель, профессор Луцук С.Н.: Согласно явочному листу к протоколу № 196 на заседании диссертационного совета по защите диссертации Кастарновой Елены Сергеевны присутствуют 23 человека, из них 17 постоянных членов совета Д 220.062.02.

Согласно протоколу о заседании диссертационного совета от 6 октября 2020г № 189 в состав введено дополнительно 6 членов по специальности 06.02.03 – ветеринарная фармакология с токсикологией.

По профилю диссертации, по специальности 06.02.01 – диагностика болезней и терапия животных, патология, онкология и морфология присутствуют 5 членов совета – доктор биологических наук, профессор Беляев Валерий Анатольевич, доктор биологических наук, доцент Дилекова Ольга Владимировна, доктор биологических наук, профессор Квочко Андрей Николаевич, доктор биологических наук Криворучко Александр Юрьевич, доктор биологических наук, доцент Порублев Владислав Анатольевич; по второй специальности 06.02.03 – ветеринарная фармакология с токсикологией присутствуют 6 членов совета – доктор ветеринарных наук Жолобова Инна Сергеевна, доктор биологических наук, профессор Кошаев Андрей Георгиевич, доктор ветеринарных наук Шантыз Азамат Хазретович, доктор ветеринарных наук, доцент Кузьмина Елена Васильевна, доктор ветеринарных наук Рогалева Евгения Викторовна, доктор ветеринарных наук, доцент Семененко Марина Петровна.

Необходимо утвердить правомочность проведения заседания совета. Прошу вас голосовать. (ГОЛОСОВАНИЕ) Кто за? Кто против? Кто воздержался? Нет. Принято единогласно.

Вашему вниманию предлагается следующая повестка дня: защита диссертации на соискание ученой степени кандидата биологических наук Кастарновой Елены Сергеевны на тему: «Разработка и клинико-терапевтическая оценка эффективности селективных препаратов».

Специальности - 06.02.01 – диагностика болезней и терапия животных, патология, онкология и морфология животных, 06.02.03 – ветеринарная фармакология с токсикологией.

Работа выполнена в ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный аграрный университет».

*Научный руководитель* - доктор ветеринарных наук, профессор Оробец Владимир Александрович.

Официальные оппоненты:

Калюжный Иван Исаевич, доктор ветеринарных наук, профессор, профессор кафедры «Болезни животных и ветеринарно-санитарная экспертиза» ФГБОУ ВО «Саратовский государственный аграрный университет имени Н.И. Вавилова», присутствует на заседании в удаленном интерактивном режиме;

Медетханов Фазил Акберович, доктор биологических наук, доцент, зав. кафедрой фармакологии, токсикологии и радиобиологии, ФГБОУ ВО «Казанская государственная академия ветеринарной медицины имени Н.Э. Баумана».

Ведущая организация - ФГБОУ ВО «Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии – МВА имени К.И. Скрябина».

Прошу членов совета утвердить повестку дня. Кто за утверждение данной повестки? Прошу проголосовать. (ГОЛОСОВАНИЕ) Кто за? Против? Воздержался? Принято единогласно.

Объявляется публичная защита диссертации Кастарновой Елены Сергеевны.

Слово для оглашения биографической справки и поступивших в совет документов соискателя предоставляется ученому секретарю совета, кандидату ветеринарных наук, доценту Дьяченко Юлии Васильевне.

Ученый секретарь Дьяченко Ю.В.: Кастарнова Елена Сергеевна, гражданка РФ, родилась 7 января 1994 года в с. Александровском Ставропольского края.

В 2000 г поступила, в 2009 г окончила МОУ СОШ №8 с. Грушевского, Александровского района. В этом же году поступила на ветеринарное отделение ГБОУ СПО «Александровский сельскохозяйственный колледж», а в 2013 году окончила обучение по направлению «Ветеринария» с отличием. В том же году поступила на факультет ветеринарной медицины ФГБОУ ВПО «Ставропольский государственный аграрный университет».

В 2018 году окончила ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный аграрный университет» по специальности «Ветеринарный врач» (с отличием) и поступила в очную аспирантуру на кафедру терапии и фармакологии по направлению подготовки 06.02.01 – диагностика болезней и терапия животных, патология, онкология и морфология животных.

Во время обучения в университете с 2013 по 2020 годы активно занималась научно-исследовательской работой в студенческом научном обществе кафедры терапии и фармакологии. В 2015 году победитель программы «УМ-НИК», реализуемой в соответствии с решением Наблюдательного совета Фонда содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере. С 2016 по 2017 учебный год - Именной стипендиат Президента Российской Федерации. С 2016 по 2019 победитель Всероссийского конкурса на лучшую научную работу среди студентов, аспирантов и молодых ученых высших учебных заведений Министерства сельского хозяйства Российской Федерации в номинациях «Ветеринария», «Зоотехния» и «Ветеринарные науки».

В настоящее время работает должности младшего научного сотрудника лаборатории биохимии федерального казенного учреждения здравоохранения Ставропольский научно-исследовательский противочумный институт Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителя и благополучия человека.

Семейное положение – не замужем.

Выполнила кандидатскую диссертацию на тему: «Разработка и клинико-терапевтическая оценка эффективности селективных препаратов».

Кандидатские экзамены сданы: по истории и философии науки (сельскохозяйственные науки) – «отлично»; по иностранному языку (английский) – «отлично»; по специальности 06.02.01 – диагностика болезней и терапия животных, патология, онкология и морфология животных - «отлично», 06.02.03 – ветеринарная фармакология с токсикологией – «отлично».

По теме диссертации опубликовано 17 научных работ, в том числе четыре статьи – в изданиях, включенных в библиографическую и реферативную базу данных «Scopus»), три – в изданиях, входящих в перечень ведущих рецензируемых научных журналов, утвержденных ВАК при Министерстве науки и высшего образования РФ и рекомендованных для публикации основных научных результатов диссертации на соискание ученой степени. В том числе получено

три патента на изобретение РФ, отражающих сущность проведенных исследований.

Все документы, требуемые для защиты, имеются в личном деле соискателя: заявление, распечатка с сайта Ставропольского ГАУ для подтверждения размещения текста диссертации, копия диплома о высшем образовании, заключение организации, при которой была выполнена диссертация – ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный аграрный университет», заключение комиссии диссертационного совета при принятии диссертации к защите, справка о сдаче кандидатских экзаменов, список научных трудов, справки и материалы по внедрению результатов работы.

Представленные материалы и документы соответствуют требованиям «Положения о присуждении учёных степеней» ВАК РФ.

Текст диссертационной работы Кастарновой Елены Сергеевны размещен на официальном сайте Ставропольского ГАУ 22 сентября 2020 года.

Диссертационная работа принята к рассмотрению решением диссертационного совета Д 220.062.02 от 22 сентября 2020 г., протокол №188, а к защите 06 октября 2020 г., протокол № 189.

Объявление о защите кандидатской диссертации и автореферат Кастарновой Е. С. размещены на официальном сайте ВАК РФ 07 октября 2020 г., сайте Ставропольского ГАУ <http://www.stgau.ru> 06 октября 2020 г. Отзывы официальных оппонентов и ведущей организации, а также сведения о них размещены на официальном сайте Ставропольского ГАУ <http://www.stgau.ru> 27 ноября 2020 г.

Автореферат разослан 16 октября 2020 года в 72 адреса.

Поступившие на диссертацию и автореферат отзывы будут оглашены после доклада соискателя.

Председатель, профессор Луцук С.Н.: Есть ли вопросы к ученому секретарю? Слово для доклада предоставляется соискателю Кастарновой Елене Сергеевне.

Кастарнова Е.С.: Уважаемый председатель, уважаемые члены диссертационного совета, присутствующие!

В последние десятилетия с целью повышения эффективности и безопасности препаратов, используется нанотехнологичный синтез терапевтических средств.

В настоящий момент существует множество систем доставки действующих веществ. Однако они обладают рядом недостатков таких как: низкая селективность, выраженная токсичность и низкая биосовместимость.

Аналитический обзор о биотехнологических исследованиях свидетельствует о уверенном внедрении нанотехнологий в глобальный рынок фармацевтического производства.

В современных исследованиях все чаще сообщается об использовании в качестве возможных систем доставки лекарственных веществ экзосомальных и хитозановых частиц. Основным аргументом в их пользу является отсутствие ксенобиотических и, как следствие, токсичных свойств.

Однако, сведений о их применении в качестве систем доставки в ветеринарной медицине, в доступной литературе не обнаружено.

Исходя из вышесказанного была поставлена цель:

Разработать и провести клинико-терапевтическую оценку эффективности селективных препаратов.

Для достижения поставленной цели были сформулированы следующие задачи:

1. Разработать препараты на основе экзосомальных и хитозановых частиц.
2. Изучить токсикологические, аллергенные, раздражающие и пирогенные свойства препаратов Экказит и Хитазит.
3. Определить клинико-терапевтическую эффективность препаратов Экказит и Хитазит при острой бронхопневмонии ягнят.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Использование векторизированных экзосомальных и хитозановых частиц в качестве носителей для действующего вещества позволяет получить лекарственные формы с выраженной селективностью.
2. Препараты «Экказит» и «Хитазит» безопасны по токсикологическим параметрам, не обладают аллергенными, раздражающими и пирогенными свойствами.
3. Применение при острой бронхопневмонии ягнят препаратов «Экказит» и «Хитазит» способствует сокращению периода выздоровления при меньших вводимых дозах действующего вещества.

Структура, объем и основные методы исследований представлены на слайде.

Работа выполнялась с 2015 по 2020 г. на кафедре терапии и фармакологии, Научно-диагностическом и лечебно-ветеринарном центре Ставропольского государственного аграрного университета, на базе Ставропольского научно-исследовательского противочумного института Роспотребнадзора, Северо-Кавказского федерального университета и ООО "СХП Новомарьевское".

В процессе выполнения диссертационных исследований, были разработаны два способа извлечения экзосом из крови, путем ультрацентрифугирования и ультрафильтрации. Получено два антибактериальных препарата Экказит и Хитазит, обладающих выраженным селективным действием. Разработан способ лечения ягнят при бронхопневмонии.

При изучении фармакокинетических свойств установлено, что максимальная концентрация антибиотика в легочной ткани превышает плазменные в 70 и 90 раз соответственно.

При этом спустя 14 суток после введения препаратов их внутрилегочная концентрация в 7,5 и 48 раз соответственно больше, чем МПК<sub>90</sub> для патогенов. Таким образом, на основании фармакокинетических исследований сделан вывод, что разработанные препараты на основе экзосомальных и хитозановых наночастиц являются селективными в отношении легочной ткани. Так же в связи с тем, что терапевтическая концентрация сохраняется более 14 дней, существует возможность терапии при однократном применении.

На основании результатов первичных токсикометрических исследований

были получены данные для исчисления величины среднесмертельной дозы разработанных препаратов.

Установлено, что LD<sub>50</sub> при внутрижелудочном введении препарата Экзазит для белых мышей составляет 7537 мг/кг, а для белых крыс 8112 мг/кг.

LD<sub>50</sub> при внутрижелудочном введении препарата Хитазит для белых для белых мышей составляет 6982 мг/кг, а для белых крыс 7705 мг/кг.

Регистрация массы тела животных опытных и контрольной группы до введения препаратов, а также на 1, 3, 7, 9 и 14 сутки не выявила статистически значимых отличий.

Исходя из полученных данных разработанные препараты Экзазит и Хитазит по средне-смертельной пероральной дозе согласно ГОСТ 12.1.007-76 относятся к 4 классу опасности – «Вещества малоопасные».

Для оценки субхронической пероральной токсичности разработанные препараты вводили посредством внутрижелудочного зонда в течение 14 суток согласно схеме, указанной на слайде.

Установлено, что многократное применение препаратов во всех испытанных дозах не вызывает значимых изменений в клиническом состоянии белых крыс и случаев летального исхода. Животные равномерно прибавляли в весе, достоверных различий по данному показателю не обнаружено.

Результаты гематологического анализа периферической крови крыс после курса применения препаратов через 1 день и через 10 дней после последнего введения показали, что количество эритроцитов, лейкоцитов и лейкограмма существенно не изменялись и были в пределах контрольных величин.

При анализе данных биохимических показателей крови животных опытных групп патологических сдвигов, характеризующих белоксинтезирующую функцию печени не выявлено. Уровень ферментемии, аминотрансфераз подтверждает отсутствие активации процессов цитолиза. Исходя из этого, можно прийти к выводу, что препараты Экзазит и Хитазит в испытываемом диапазоне доз не оказывают отрицательного воздействия на функциональное состояние печени.

Данные некропсии крыс свидетельствуют об отсутствии статистически значимых отличий в относительной массе внутренних органов.

Таким образом, в результате исследования субхронической пероральной токсичности разработанных препаратов, на белых аутбредных крысах установлено, что их применение на протяжении 14 суток в дозах 1/10; 1/20 и 1/50 от LD<sub>50</sub> не оказывает влияния на поведенческие реакции животных и их общий вид. Не вызывает негативного воздействия на показатели крови, так же отсутствуют патоморфологические изменения, что подтверждает хорошую переносимость препаратов.

Для изучения аллергического действия препаратов были сформированы 6 опытных и 6 контрольных групп морских. Сенсibilизированным животным на 10, 15 и 30 сутки от начала введения препаратов проводили конъюнктивальную, назальную пробы и неспецифическую реакцию дегрануляции тучных клеток.

При постановке провокационной конъюнктивальной и назальной пробы сенсibilизированных морских свинок, реакция на протяжении всего эксперимента, не отличалась от реакции у контрольных животных, поэтому тесты оценили, как отрицательные.

При постановке реакции неспецифической дегрануляции тучных клеток установлено, что доля дегранулированных тучных клеток сыворотки крови сенсibilизированных морских свинок была <10%.

Таким образом, в результате изучения алергизирующих свойств препаратов на морских свинках установлено отсутствие алергенного и раздражающего действия на конъюнктиву глаза и слизистые оболочки, а также отсутствие превышения допустимых границ дегрануляции тучных клеток.

В результате изучения пирогенных свойств установили, что сумма повышений температуры у кроликов опытных групп после внутрибрюшинного введения лекарственных препаратов находилась в пределах допустимых значений. В связи с этим, препараты Экзазит и Хитазит являются апирогенными.

Для изучения клинико-терапевтической эффективности разработанных препаратов сформировали 3 группы ягнят в возрасте 2,5-3,0 месяца по 15 голов в каждой, животных отобрали на основании результатов комплекса клинических, морфологических, биохимических и микробиологических исследований.

У больных ягнят были установлены характерные признаки проявления бронхопневмонии.

При изучении морфологической и биохимической картины крови больных ягнят установлено ускорение скорости оседания эритроцитов, нейтрофильный лейкоцитоз с регенеративным сдвигом ядра влево, увеличение количества общего белка и  $\gamma$ -глобулинов, нарушение фосфорно-кальциевого равновесия, сдвиг кислотно-щелочного равновесия в сторону ацидоза. Все вышеперечисленное свидетельствует о наличии острого воспалительного процесса.

При микроскопическом изучении средней доли легких установлено, что от 30 до 75 % легочной ткани в состоянии ателектаза оксифильным гомогенным экссудатом.

Повсеместно активная воспалительная лимфоцитарная инфильтрация, особенно вокруг кровеносных сосудов и малых бронхов.

Регистрируются очаги компенсаторной альвеолярной эмфиземы. Эндovasкулит сосудов макро и микроциркуляторного русла.

Эпителий средних бронхов находится в состоянии гиперплазии с десквамацией.

Таким образом, на основании комплекса клинических, морфологических, биохимических и микробиологических исследований поставлен диагноз – острая бронхопневмония.

Животных с установленным диагнозом изолировали в отдельном помещении. Комплексное лечение ягнят основывалось на проведении этиотропной, патогенетической.

Препараты применяли согласно схеме, представленной на слайде.

При анализе морфологической картины крови можно сделать вывод, что при комплексной терапии ягнят с препаратами Экзазит и Хитазит достоверная

нормализация показателей происходила к 7 суткам, а при терапии препаратом сравнения лишь к 14 суткам.

Нормализация процентного содержания лейкоцитов в опытных группах происходила к 14 суткам, а при терапии препарата сравнения лишь к 21 суткам.

Данные биохимической картины крови свидетельствуют о том, что при терапии ягнят разработанными препаратами достоверная нормализация показателей происходила к 14 суткам, а при терапии препарата сравнения лишь к 21 суткам.

При микроскопическом изучении средней доли легких ягнят контрольной группы установлено фрагментарное очищение от экссудата, однако структурное строение ацинусов слабо просматривается, присутствуют очаги альвеолярной эмфиземы.

Отмечается повсеместная лимфоцитарная инфильтрация интерстиция с интерстициальным склерозом соединительной ткани.

Эндоваскулит сосудов микроциркуляторного кровеносного русла.

Эпителий бронхов находится в состоянии гиперплазии с очаговой десквамацией. Полное разрешение патологического процесса отсутствует, так как имеются крупные фрагменты.

При микроскопическом изучении легочной ткани после комплексного лечения с Экзазитом установлено уменьшение очагов ателектаза и серозной жидкости. Ацинусы тканей легкого отчетливо просматриваются.

Просвет бронхов без содержимого. Эпителий в состоянии зональной гиперплазии.

Однако сохраняется лимфоцитарная инфильтрация, очаги альвеолярной эмфиземы, эндоваскулит сосудов микроциркуляторного кровеносного русла, а также очаговое разрастание соединительнотканых волокон интерстиция в межальвеолярных пространствах.

При микроскопическом изучении легочной ткани после комплексного лечения с «Хитазитом» установлено, что 95 % альвеол чистые, без содержимого, структурное строение ацинусов отчетливо визуализируется.

В единичных сосудах микроциркуляторного кровеносного русла еще просматриваются очаги эндоваскулита.

Местами эпителий бронхов покрыт толстым слоем гомогенной оксифильной массы, что является признаком остаточных явлений разрешения патологического процесса.

При оценке клинико-терапевтической эффективности установлено, что терапия ягнят с диагностированной острой бронхопневмонией препаратами «Экзазит» и «Хитазит» в дозе 0,5 мл/10 кг однократно способствовала снижению температуры тела до референсных значений и улучшению общего состояния животных на 2-3 сутки.

Нормализация клинического статуса на 4-5 сутки.

Нормализация морфологической картины крови на 7 сутки.

Нормализация лимфоцитарной формулы и биохимической картины крови на 7-14 сутки.



Статус морфологической картины легких подтверждает, что течение бронхопневмонии в группах с применением препаратов «Экзазит» и «Хитазит», в отличие группы с применением препарата сравнения, находится в стадии активного разрешения, которое характеризуется очищением альвеол, минимизацией очагов альвеолярной эмфиземы, появлением четко структурированных ацинусов.

Таким образом, прослеживается существенное преимущество препаратов «Экзазит» и «Хитазит» в сравнении с препаратом-аналогом, выраженное в сокращении кратности введения антибактериального препарата и сроков лечения.

На основании проведенных исследований считаем, что использование экзосомальных и хитозановых частиц в качестве носителей для действующих веществ является перспективным направлением в ветеринарной фармации обеспечивающее качественную терапию животных.

На выводах, представленных на слайде, разрешите не останавливаться, поскольку они были изложены по ходу доклада.

Таким образом, разработанные методы изоляции микровезикул из крови и технология получения лекарственных форм на основе экзосомальных и хитозановых частиц могут служить основой для конструирования селективных препаратов различной направленности.

В перспективе дальнейшей разработки темы предполагается проведение широкого производственного клинического испытания эффективности полученных препаратов при заболеваниях животных.

Благодарю за внимание! (доклад сопровождается демонстрацией слайдов)

Председатель, профессор Луцук С.Н.: У кого есть вопросы к диссертанту? Профессор Порублев Владислав Анатольевич.

Доктор биологических наук Порублев В.А.: Уважаемая Елена Сергеевна, скажите пожалуйста, какова этиология бронхопневмонии ягнят в тех хозяйствах, в которых вы осуществляли исследование?

Кастарнова Е.С.: Уважаемый Владислав Анатольевич, дело в том, мы проводили исследование в марте-апреле, это как раз период выгона животных на пастбище, и этиология заключалась в том, что было переохлаждение организма ягнят, так как они еще маленькие и не могут сопротивляться факторам среды. В целом, это основная причина, климатический фактор, переохлаждение. При переохлаждении развивается микробный фактор.

Председатель, профессор Луцук С.Н.: Еще вопросы?

Доктор биологических наук Порублев В.А.: Скажите пожалуйста, выделяли ли вы какие-либо виды микроорганизмов в ходе своих исследований и осуществляли исследование именно на чувствительность этих микроорганизмов к тем препаратам, их компонентам антибактериальным, которые были использованы в ходе исследования?

Кастарнова Е.С.: Уважаемый Владислав Анатольевич, да, мы проводили микробиологические исследования. Были выделены следующие микроорганизмы, представлены на слайде, это *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus*

*pyogenes* и *Mycoplasma pneumoniae*. Мы также проводили оценку чувствительности микробов к разработанным препаратам. Исследования проводились на базе Ставропольского научно-исследовательского противочумного института.

Доктор биологических наук Порублев В.А.: и еще такой вопрос. Скажите пожалуйста, осуществлялась ли дифференциальная диагностика бронхопневмонии, в том числе исключались ли паразитарные бронхопневмонии, такие как диктиокаулез и так далее?

Кастарнова Е.С.: Уважаемый Владислав Анатольевич! Конечно, дифференциальная диагностика нами проводилась, это часть, которая касалась клинических методов исследований, и затем был проведен диагностический убой для получения гистологических препаратов, естественно, мы наблюдали картину отсутствия паразитов, мы наблюдали картину острой бронхопневмонии. В основном, это серозно-катаральное воспаление было.

Доктор биологических наук Порублев В.А.: Спасибо. У меня нет больше вопросов.

Председатель, профессор Луцук С.Н.: Еще у кого есть вопросы, пожалуйста? Ожередова Надежда Аркадьевна, доктор ветеринарных наук, пожалуйста.

Доктор ветеринарных наук Ожередова Н.А.: Уважаемая Елена Сергеевна! Да, действительно, этиология бронхопневмоний очень разнообразна, и зачастую идет осложнение микрофлорой. Скажите пожалуйста, вот вы выделяли стрептококки и микоплазмы, а каков процент выделения стрептококков и микоплазм, это совершенно две различные группы микроорганизмов?

Кастарнова Е.С.: Уважаемая Надежда Аркадьевна! В основном, патогенная микрофлора представляла собой *Streptococcus pneumoniae*, примерно 70 процентов. Где-то микоплазмы представляли порядка 7 процентов.

Доктор ветеринарных наук Ожередова Н.А.: Небольшое количество. И скажите, а вы учитывали именно бактерицидные свойства при микоплазмозе и выделении стафилококков? Разница есть при применении этих препаратов?

Кастарнова Е.С.: Уважаемая Надежда Аркадьевна! Дело в том, что мы изучали, делали посеы от животных, и на основании полученной микрофлоры мы проводили уже оценку эффективности разработанных препаратов непосредственно к той микрофлоре, которую мы выделяли. Препараты были эффективные в отношении данных возбудителей. Дело в том, что действующее вещество препарата азитронит, является эффективным в отношении микоплазм.

Председатель, профессор Луцук С.Н.: Пожалуйста, Кузьминова Елена Васильевна.

Доктор ветеринарных наук Кузьминова Е.В.: Елена Сергеевна! Для меня как фармаколога очень интересная работа, соответственно много вопросов, но задам три. Поэтому первый вопрос: за счет чего вы достигаете селективности препаратов к легочной ткани?

Кастарнова Е.С.: Уважаемая Елена Васильевна! Мы к наноносителю прикрепили молекулы клеточной адгезии, это LFA -1, это белок, который находится в стенке лимфоцитов.

Доктор ветеринарных наук Кузьминова Е.В.: То есть вектор один в одном и другом препарате вы использовали, только носители получаются разные, а

действующее вещество одинаковое, и какой лучше? По большому счету фактически разница в носителе, то есть вы своими исследованиями выявили, что какой-то лучше препарат?

Кастарнова Е.С.: Уважаемая Елена Васильевна! Да, мы выявили, что на основании фармакокинетических исследований и на основании оценки клинико-терапевтической эффективности, мы выявили то, что препарат на основе хитозановых частиц является, во-первых, более безопасным, во-вторых, концентрация в органах и тканях была у препарата на хитозановых частицах выше и этот препарат находился в организме дольше. Также было установлено, что сам процесс выздоровления животного происходил где-то на одни, двое суток раньше, чем в группе с применением на экзосомальных частицах. И еще, наверное, такая универсальность хитозановых частиц в качестве носителя, потому что экзосомальные частицы являются менее стабильными чем хитозановые, и в доступности хитозановый комплекс тоже выигрывает.

Доктор ветеринарных наук Кузьмина Е.В.: То есть хитозановый комплекс по большому счету, наверное, легче делать в производстве. И последний вопрос, чтобы понимать все-таки, стабильность вы изучали? Какой из них более стабилен? То есть срок годности, я понимаю, что это только начало, но все равно, нужно же понимать в какой период он держит эти формы? Спасибо!

Кастарнова Е.С.: Уважаемая Елена Васильевна! Да, мы изучали устойчивость и стабильность препаратов, если вы обратите внимание на слайд, агрегативная устойчивость, средний размер и концентрация препарата, степень включения препарата, все мы это изучали, и в целом, препарат на основе хитозановых частиц является более выигрышным, в целом его стабильность сохраняется на протяжении трех месяцев.

Председатель, профессор Луцук С.Н.: У кого есть еще вопросы? Анатолий Федорович Дмитриев, доктор ветеринарных наук.

Доктор биологических наук Дмитриев А.Ф.: Уважаемая Елена Сергеевна, я нашел в вашем автореферате предмет исследования, объект исследования, и цель исследования. Как по-вашему, что важнее, называйте, первое второе, третье. Предмет или объект или цель? По значимости этих понятий, что на первом месте, что на втором и что на третьем? Как вы считаете?

Кастарнова Е.С.: Уважаемый Анатолий Федорович, мы считаем, что все в комплексе является очень важными для проведения исследований.

Доктор биологических наук Дмитриев А.Ф.: Я понял вас. Я считаю, что на первом месте предмет исследования, на втором месте объект исследования, ну и на третьем цель и задачи исследования. Ну, к сожалению, гипотезы исследования я здесь не нашел.

Кастарнова Е.С.: Уважаемый Анатолий Федорович! Мы, когда приступали к исследованию, выдвинули такую гипотезу, что применение в качестве носителя для действующего вещества векторизированных экзосомальных частиц, хитозановых частиц будет способствовать улучшению, ускорению выздоровления животных, повышению эффективности терапии и снижению токсической нагрузки на организм в целом.

Доктор биологических наук Дмитриев А.Ф.: Эта гипотеза полагаемая нашла подтверждение в ваших исследованиях?

Кастарнова Е.С.: Уважаемый Анатолий Федорович! Конечно же.

Председатель, профессор Луцук С.Н.: У кого есть еще вопросы? Марина Петровна Семененко, пожалуйста.

Доктор ветеринарных наук Семененко М.П.: Уважаемая Елена Сергеевна. У меня такой вопрос, у вас это инъекционный препарат, правильно? Вы его вводите внутримышечно, тогда объясните мне, почему при изучении токсикологических свойств этого препарата вы острую токсичность изучали при внутрижелудочном введении? То есть предполагается тот путь введения, потому что это могут быть абсолютно разные концентрации вашего действующего вещества, и они могут действовать абсолютно по-разному, допустим в желудке и крови, в плазме крови. Вы считаете это правильно методически?

Кастарнова Е.С.: Уважаемая Марина Петровна! Мы проводили двумя методами. При оценке инъекционным методом и пероральным методом. Здесь была представлена оценка пероральных показателей, так как для определения класса опасности согласно действующему ГОСТу, есть графа по значениям среднесмертельной дозы, именно пероральной, а при внутримышечном введении в действующем ГОСТе нет даже графы. Поэтому с целью того, чтобы определить принадлежность препаратов мы определяли пероральным способом, внутримышечная, конечно, была проведена.

Доктор ветеринарных наук Семененко М.П.: И? Были какие-то результаты токсические?

Кастарнова Е.С.: Препараты относят также к 4 классу опасности, вещества малоопасные. Если мы используем эту классификацию. В целом, никаких летальных исходов нами не выявлено.

Доктор ветеринарных наук Семененко М.П.: Ну летальных исходов не было. А какие-либо токсические проявления в месте инъекции были, могло же такое быть?

Кастарнова Е.С.: В месте инъекции было раздражение, набухание мышечной массы и волокон, но это мы связываем только за счет объема введенного препарата.

Доктор ветеринарных наук Семененко М.П.: То есть вы не можете сказать, как этот препарат всасывается? Так будем говорить, его всасываемость именно в мышечную ткань. Хорошо, тогда у меня еще один вопрос, вы когда изучали фармакокинетические свойства, как я понимаю, у вас действующее вещество является азитромицин, правильно? Вы оценивали его динамику, концентрацию этого препарата в плазме крови в результате фармакокинетического исследования, а не проводили ли вы исследование, просто допустим, выбрали данный антибиотик и тот, но также оценивали его фармакокинетику и проводили сравнительные исследования. Насколько меняется это кривая фармакокинетическая?

Кастарнова Е.С.: Уважаемая Марина Петровна! Мы проводили сравнение разработанных препаратов и со свободными препаратами, в частности с азитронитом, сравнение было сделано, и мы установили, что период сохранения

терапевтической концентрации был увеличен почти в два раза, за счет этого мы применяем препарат однократно, а не трехкратно, как у азитронита. Также было обнаружено, что сам пик, он не был так выражен, как в препарате азитронит, то есть сама нагрузка пиковая в наших препаратах была ниже.

Доктор ветеринарных наук Семенов М.П.: Ну это надо было обязательно отразить, это очень важный результат в фармакологии, обязательно надо было показать.

Кастарнова Е.С.: Спасибо.

Председатель, профессор Луцук С.Н.: Еще вопросы? Квочко Андрей Николаевич, доктор биологических наук.

Доктор биологических наук Квочко А.Н.: Елена Сергеевна, у меня два вопроса. В своем докладе вы сказали, что изучали белково-синтетическую функцию клеток, и что она изменялась, если да, то по каким параметрам, можете уточнить? Может, это оговорка?

Кастарнова Е.С.: Уважаемый Андрей Николаевич, да, это оговорка, мы изучали концентрацию общего белка печени.

Доктор биологических наук Квочко А.Н.: Белковый обмен вы просто изучали, показатели обмена. Второй вопрос: он традиционный, пункт 9 Положения о присуждении ученых степеней, скажите пожалуйста, какая решена вами задача и в какой области? Спасибо!

Кастарнова Е.С.: Уважаемый Андрей Николаевич! В процессе выполнения диссертационных исследований нами были разработаны два способа извлечения экзосом из крови методом ультрацентрифугирования и методов ультрафильтрации, в зависимости от оснащенности лаборатории это можно сделать разными методами. Также были разработаны два новых препарата на основе экзосомальных и хитозановых частиц, которые обладают выраженной селективностью, которые способствуют сокращению сроков лечения при острой бронхопневмонии. Также были собственно разработаны методы, метод лечения острой бронхопневмонии ягнят.

Председатель, профессор Луцук С.Н.: Еще вопросы есть? Пожалуйста, Пруцаков Сергей Владимирович.

Доктор ветеринарных наук Пруцаков С.В.: Не собирался задавать вопрос, но задам. Насколько экономически оправдано применение ваших препаратов, вновь разработанных по сравнению с тем же скажем азитромицином? Понятен вопрос?

Кастарнова Е.С.: Уважаемый Сергей Владимирович! Так как мы можем оценить только, наверное, себестоимость разработанных препаратов и оценку именно по лабораторному регламенту, мы можем сказать, что разница при лечении составляет порядка 20 рублей у препарата «Экказит» и 15 рублей у препарата «Хитазит».

Председатель, профессор Луцук С.Н.: Еще вопросы? Александр Юрьевич Криворучко.

Доктор биологических наук Криворучко А.Ю.: Я тоже проявлю интерес к работе. Скажите, когда выявляли концентрацию пиковую в легочной ткани, сравнивали с концентрацией в других органах?

Кастарнова Е.С.: Уважаемый Александр Юрьевич! Да, мы проводили полный комплекс фармакокинетических исследований, изучали паренхиматозные органы, мышечную ткань, жировую ткань, и нами было установлено, что наивысшая концентрация была в легочной ткани, затем на границе почки и печень, но это мы связываем с тем, что препарат выводится из организма, что касается остальных органов, то сама концентрация была в пределах терапевтической эффективности, концентрация примерно в 70 раз ниже чем в легочной ткани.

Доктор биологических наук Криворучко А.Ю.: Тогда второй вопрос, когда вы указываете вводимую дозу на килограмм массы, она считается по действующему веществу или по массе вашего препарата? А если сравнивать ее с азитромицином, как эта дозировка? Такая же как в вашем контрольном препарате была или у ваших препаратов была другая, по действующему веществу?

Кастарнова Е.С.: Уважаемый Александр Юрьевич, мы дозировку делали по массе препарата, это было 0,5 мл на 10 кг живой массы. Препарат азитронит мы применяли согласно инструкции, 0,5 мл на 10 кг живой массы, но концентрация действующего вещества в препарате азитронит было в два раза больше, чем в разработанных нами препаратах.

Доктор биологических наук Криворучко А.Ю.: Спасибо.

Председатель, профессор Луцук С.Н.: Жолобова Инна Сергеевна, доктор ветеринарных наук.

Доктор ветеринарных наук Жолобова И.С.: Можно по технологии получения препарата. Вот хитозан, что является сырьем его и немного о технологии?

Кастарнова Е.С.: Уважаемая Инна Сергеевна, хитозан мы для своей работы использовали химически чистый, заказывали его из Sigma Aldrich, это США, именно для своих исследований, чтобы оценить чистоту получения.

Доктор ветеринарных наук Жолобова И.С.: А если в массовом производстве? Это дорогая субстанция?

Кастарнова Е.С.: нет, в массовом производстве это недорогая субстанция, это побочный продукт рыбной промышленности. Он является довольно дешевым, но в нашей стране его производство слабо налажено.

Доктор ветеринарных наук Жолобова И.С.: Я поэтому и спросила. То есть субстанция у вас была импортная? И по каким показателям контроль качества определяют его? Контроль качества разработан?

Кастарнова Е.С.: Уважаемая Инна Сергеевна! Мы получали препарат, использовался носитель, потом методом ионной кросс-сшивки прикреплялось действующее вещество и прикреплялся вектор, направляющий агент. Оценка была в компетенции лаборатории биохимии Ставропольского противочумного института Роспотребнадзора.

Доктор ветеринарных наук Жолобова И.С.: Спасибо.

Председатель, профессор Луцук С.Н.: Вопросы имеются? Николаенко Василий Павлович!

Доктор ветеринарных наук Николаенко В.П.: А вы с микоплазмой работали? А проблемы были? Среды какие вы использовали? Удавалось ли вам хорошо выделять микоплазму?

Кастарнова Е.С.: Уважаемый Николай Павлович, дело в том, что изучение именно микробиальной субстанции проходило на базе Ставропольского противочумного института Роспотребнадзора, я не имела доступа к работе с данными патогенами, поэтому регламент проводился исходя из рабочей программы лаборатории.

Доктор ветеринарных наук Николаенко В.П.: а среды не знаете?

Кастарнова Е.С.: я не могу ответить на этот вопрос.

Председатель, профессор Луцук С.Н.: Еще вопросы имеются? Нет больше вопросов? Все задали? Спасибо! Присаживайтесь. Согласно «Положения о совете...», мы имеем право сделать технический перерыв в заседании. Есть ли необходимость в перерыве (ГОЛОСОВАНИЕ). Продолжаем работать без перерыва.

Председатель, профессор Луцук С.Н.: Слово предоставляется научному руководителю, доктору ветеринарных наук, профессору Оробец Владимиру Александровичу.

Доктор ветеринарных наук, профессор Оробец В.А.: Уважаемый председатель, уважаемые члены диссертационного совета. Краткую характеристику могу дать Елене Сергеевне... «Слава и гордость» Ставропольского государственного аграрного университета - не моя личная оценка, а оценка Ученого совета нашего университета, и такая награда была вручена Елене Сергеевне ректором нашего университета, Академиком Российской академии наук, профессором Владимиром Ивановичем Трухачевым. Свой путь в науке Елена Сергеевна начала в 2014 году с приходом в студенческое научное общество нашей кафедры. Выбор направления исследований, построение гипотезы, Анатолий Фёдорович, и её реализация — это ее заслуга. И выбор технологии, направления исследований, подбор носителей сложный путь, поэтому он и предполагал проведение большого объема исследований, скрининга различных форм. То есть азитромицин который здесь в диссертации прозвучал это один из вариантов, а попытки были использовать и доксорубицин и альбендазол соответственно патологии на которую было бы ориентирована непосредственная лекарственная форма.

Хочу подчеркнуть, что работа проходила за весь период её выполнения апробацию, аттестацию на различных уровнях, в том числе федеральном уровне. Здесь прозвучало, что Елена Сергеевна является победителем программы «УМНИК», трижды участник конкурса на лучшую научную работу студентов аспирантов и молодых ученых ВУЗов Министерства сельского хозяйства Российской Федерации (участник и призер), финалист программы «Студент года» в номинации «Молодой ученый», стипендиат и президента и губернатора Ставропольского края.

Уважаемые коллеги, я характеризую Елену Сергеевну как сформировавшегося учёного, который вносит, пусть сегодня это небольшой, но свой собственный вклад в решение актуальных вопросов ветеринарной науки.

Хочу подчеркнуть ещё, что помимо выполнения своей непосредственной темы диссертационных исследований, Елена Сергеевна принимала участие в работе по тематике кафедры, которая была связана в том числе с большим объемом фармакологических, терапевтических, клинических исследований. И сегодня, скажем, в базе российского индекса научного цитирования, что считаю тоже немаловажным в оценке эффективности работы любого ученого, 34 публикации с индексом Хирша 4. Считаю, что это достаточно хороший результат для аспиранта очной формы обучения, который выходит на защиту своей диссертации.

По моему мнению, как научного руководителя, представленная работа является актуальной, выполненной самостоятельно автором на актуальную тему, полностью соответствуют пункту 9 Положения Высшей аттестационной комиссии, которая предъявляет вот именно конкретные требования для соискания ученой степени кандидата наук, а Елена Сергеевна вполне заслуживает присуждения ученой степени по специальностям 06.02.01 и 06.02.03. Спасибо.

Председатель, профессор Луцук С.Н.: Спасибо! Слово предоставляется ученому секретарю диссертационного совета Дьяченко Ю.В. для оглашения заключения нашего университета, при которой выполнена эта работа, отзыва ведущей организации и других отзывов на диссертацию и автореферат, поступивших в диссертационный совет.

Ученый секретарь Дьяченко Ю.В.: В адрес диссертационного совета на диссертационную работу и автореферат Кастарновой Елены Сергеевны поступили следующие отзывы и заключения:

- Заключение ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный аграрный университет» на базе которого выполнена диссертация (зачитывается заключение)

- Отзыв ведущей организации – ФГБОУ ВО «Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии – МВА имени К.И. Скрябина», составленный проректором по науке и инновациям, заведующей кафедрой диагностики болезней, терапии, акушерства и репродукции животных доктором ветеринарных наук, профессором Гнездиловой Ларисой Александровной и заведующим кафедрой физиологии, фармакологии и токсикологии имени А.Н. Голикова и И.Е. Мозгова доктором ветеринарных наук, профессором Дельцовым Александром Александровичем (зачитывает отзыв).

В адрес совета также поступило 18 отзывов на автореферат из ведущих научно-исследовательских институтов и образовательных учреждений высшего профессионального образования:

1. Отзыв ректора, профессора кафедры кормления животных ФГБОУ ВО «Российский государственный аграрный университет – МСХА имени К.А. Тимирязева», Академика РАН, доктора сельскохозяйственных наук, профессора Трухачева Владимира Ивановича (положительный, без замечаний).

2. Отзыв заведующего кафедрой «Ветеринария» ФГБОУ ВО «Самарский государственный аграрный университет», доктора ветеринарных наук, профессора Здоровина Владимира Александровича (положительный, без замечаний).

3. Отзыв директора ФГБНУ «Уральский федеральный аграрный научно-исследовательский центр Уральского отделения Российской академии наук»



доктора ветеринарных наук Шкуратовой Ирины Алексеевны (положительный, без замечаний).

4. Отзыв заведующего кафедрой незаразных болезней животных ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный аграрный университет» доктора биологических наук Сеитова Марата Султановича (положительный, есть вопросы).

5. Отзыв профессора кафедры «Анатомия, хирургия и внутренние незаразные болезни» ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная сельскохозяйственная академия» доктора биологических наук Великанова Валериана Ивановича и старшего преподавателя той же кафедры, кандидата биологических наук Кляпнева Андрея Владимировича (положительный, без замечаний).

6. Отзыв доцента кафедры терапии и пропедевтики ФГБОУ ВО «Донской государственный аграрный университет» кандидата ветеринарных наук Бабкиной Татьяны Николаевны (положительный, без замечаний).

7. Отзыв заведующего кафедрой терапии и фармакологии ФГБОУ ВО «Горский государственный аграрный университет» доктора ветеринарных наук, профессора Гадзаонова Радилна Хизировича и заведующего кафедрой ВСЭ, доктора ветеринарных наук, профессора Чеходариди Федора Николаевича (положительный, без замечаний).

8. Отзыв доцента кафедры терапии, хирургии, ветакушерства и фармакологии ФГБОУ ВО «Брянский государственный аграрный университет» кандидата ветеринарных наук Симоновой Людмилы Николаевны (положительный, без замечаний).

9. Отзыв заведующего кафедрой незаразных болезней ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный аграрный университет» доктора ветеринарных наук, профессора Гертман Александра Михайловича и доцента той же кафедры, кандидата биологических наук, доцента Самсоновой Татьяны Сергеевны (положительный, без замечаний).

10. Отзыв профессора кафедры внутренних незаразных болезней, хирургии и акушерства ФГБОУ ВО «Костромская государственная сельскохозяйственная академия» доктора биологических наук Кочуевой Натальи Анатольевны (положительный, без замечаний).

11. Отзыв зав. кафедрой анатомии и физиологии ФГБОУ ВО «Государственный аграрный университет Северного Зауралья» доктора биологических наук профессора Сидоровой Клавдии Александровны (положительный, без замечаний).

12. Отзыв доцента кафедры терапии и фармакологии ФГБОУ ВО «Алтайский государственный аграрный университет» доктора ветеринарных наук Требухова Алексея Владимировича (положительный, без замечаний).

13. Отзыв зав. кафедрой анатомии, физиологии и микробиологии ФГБОУ ВО «Иркутский государственный аграрный университет имени А.А. Ежевского» доктора биологических наук, доцента Рядинской Нины Ильиничны (положительный, без замечаний).

14. Отзыв доцента кафедры микробиологии, эпизоотологии, паразитологии и ВСЭ ФГБОУ ВО «Алтайский государственный аграрный университет» кандидата ветеринарных наук Кравченко Ирины Алексеевны (положительный, без замечаний).

15. Отзыв заведующего кафедрой хирургии, акушерства, фармакологии и терапии ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный аграрный университет имени П.А. Столыпина» доктора ветеринарных наук, профессора Ермолаева Валерия Аркадьевича и доцента той же кафедры, кандидата биологических наук, доцента Шарониной Натальи Валерьевны (положительный, без замечаний).

16. Отзыв зав. кафедрой паразитологии им. В.Л. Якимова ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины» доктора ветеринарных наук, доцента Гавриловой Надежды Алексеевны (положительный, без замечаний).

17. Отзыв зав. кафедрой диагностики, внутренних незаразных болезней, фармакологии и акушерства ФГБОУ ВО «Омский государственный аграрный университет имени П.А. Столыпина» доктора ветеринарных наук, доцента Бойко Татьяны Владимировны и доцента кафедры анатомии, гистологии, физиологии и патологической анатомии кандидата ветеринарных наук Гоноховой Марины Николаевны (положительный, есть вопросы).

18. Отзыв председателя Национальной коллегии судебных экспертов ветеринарной медицины и биоэкологии, председателя комиссии по экологии и охране окружающей среды ассоциации юристов России профессора, доктора ветеринарных наук Шинкаренко Александра Николаевича (положительный, без замечаний).

Все отзывы положительные. Отрицательных отзывов не поступило.

Председатель, профессор Луцук С.Н.: Предлагаю не оглашать все поступившие в диссертационный совет отзывы полностью, а сделать их обзор с указанием отмеченных замечаний. Кто за это предложение?

Ученый секретарь Дьяченко Ю.В.: Позвольте дать обзор поступивших в адрес диссертационного совета отзывов, огласить вопросы, замечания и пожелания, имеющиеся в отзывах.

В отзыве доктора биологических наук Сеитова Марата Султановича есть вопросы: «1. Каков механизм действия на организм животных разработанных Вами препаратов? 2. Безопасны ли данные препараты для организма животных? Какова стоимость этих препаратов?»

В отзыве доктора ветеринарных наук, доцента Бойко Татьяны Владимировны и кандидата ветеринарных наук Гоноховой Марины Николаевны есть вопросы: «1. Чем Вы руководствовались при выборе перорального пути введения испытуемых препаратов с целью определения их острой токсичности, если препараты разработаны для внутримышечного введения? 2. Какова стоимость разработанных Вами лекарственных препаратов, и каковы ключевые их преимущества перед существующими аналогами, например, Азинтронитом, а также между собой? 3. Каков «период ожидания» для испытуемых препаратов?»

В других, поступивших в совет отзывах вопросов и замечаний нет.

Председатель, профессор Луцук С.Н.: Слово предоставляется соискателю для ответа на замечания, имеющиеся в отзыве ведущей организации и неофициальных оппонентов.

Кастарнова Е.С.: Мы благодарим ведущую организацию ФГБОУ ВО «Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии – МВА имени К.И. Скрябина» в лице ректора, доктора ветеринарных наук, профессора Позябина Сергея Владимировича, проректора по науке и инновациям, доктора ветеринарных наук, профессора Гнездилову Ларису Александровну и доктора ветеринарных наук, профессора Дельцова Александра Александровича, за тщательный анализ диссертационной работы и пожелания, сделанные в ходе рецензирования. Позвольте дать пояснения на вопросы.

На 1-й вопрос отвечаем, что повышение концентрации препаратов «Экзазит» и «Хитазит» в легочной ткани происходит за счет направляющего агента. Для обеспечения селективности использованы молекулы клеточной адгезии. К наночастице, помимо действующего вещества, методом ионной кросс-сшивки прикреплялся интегриновый рецептор LFA-1, который является рецептором к лиганду ICAM-1, играющему важную роль в рекрутировании к участку воспаления. Адгезионные молекулы ICAM-1 экспрессированы на эпителиальных клетках бронхов и альвеол. При пневмонии экспрессия ICAM-1 повышается в 178 раз на пневмоцитах типа II, т.е. происходит их ускоренная дифференцировка в ответ на повреждение эпителия альвеол. Исходя из вышеперечисленного для обеспечения селективности был использован комплекс адгезионных молекул ICAM-1/LFA-1.

На 2-й вопрос отвечаем, да, мы проводили изучение фармакокинетических свойств препаратов «Экзазит» и «Хитазит» в паренхиматозных органах таких как печень, почки, легкие, селезенка, а также в головном мозге, плазме крови, мышечной, жировой и костной ткани. Концентрацию азитромицина в клинических образцах определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. В ходе работы проведен сравнительный анализ фармакокинетических параметров свободной и инкапсулированной форм азитромицина, изучена динамика биораспределения антибиотика в разных лекарственных формах. Установлено, что при парентеральном введении наночастиц азитромицина биопробным животным наблюдается снижение максимальной концентрации в плазме крови и увеличение времени полувыведения антибиотика в среднем в 1,7 раза по сравнению со свободной формой. Введение антибиотика в состав векторизированных наночастиц приводит к увеличению накопления в легких по сравнению со свободным препаратом, а также обеспечивает сохранение терапевтического уровня антибиотика во всех исследуемых образцах.

На 3-й вопрос отвечаем, что наночастицы как металлической, так и неметаллической природы обладают иммуногенными и токсическими свойствами. За счет степени концентрации наночастиц проявляется токсичность в отношении здоровых живых тканей. Кроме того, они могут быть небезопасными, по-

сколькx распространяются по организму, вызывая системные эффекты и вторгаясь в основные органы. Наносистемы на полимерной основе описываются как наименее токсичные, поскольку гидролиз полимера происходит с образованием биосовместимых метаболитов: молочной и гликолевой кислот. Несмотря на это некоторые утверждают, что поверхностные покрытия (липосомы) могут быть источником токсичности полимерных наночастиц, проявляющейся в отношении макрофагов. Экзосомы и хитозан привлекли внимание в фармацевтической индустрии благодаря своей безопасности, биосовместимости и биodeградируемости. На сегодняшний день использование экзосомальных и хитозановых частиц имеет широкое распространение. Препараты, получаемые на их основе, уже проходят клинические испытания в медицине, что подтверждает их перспективность при терапии онкопатологии, туберкулеза, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона. Что касается применения в ветеринарной медицине, в доступной литературе не удалось найти источников, подтверждающих разработку и использование селективных препаратов на основе экзосомальных и хитозановых частиц. Опубликованы данные о применении хитозана сводятся к сорбентным композициям, кормовым добавкам и адьювантам для вакцин.

На 4-й вопрос отвечаем, что среди молодняка овец заболевания органов дыхательной системы, в частности, пневмонии имеют широкое распространение. Это создает условия для проведения достоверного исследования, для качественного подбора аналогов (подобрать животных примерно одного возраста, веса, с одинаковым течением заболевания). Так же проведение диагностического убоя животных с целью получения материала для гистологических исследований с экономической точки зрения наиболее доступно. Так, что выбор был обоснован и с методической, и с экономической точки зрения. Но в целом, это модель, и возможно проведение исследований на альтернативных животных с другой патологией.

На 5-й вопрос отвечаем, что группа макролидов является одними из наиболее широко применяемой в амбулаторной практике. Среди макролидов лидирующие позиции занимает азитромицин, входящий в число самых используемых в мире антимикробных средств. Все современные отечественные и зарубежные рекомендации по лечению внебольничной пневмонии рекомендуют в качестве препарата первого ряда современные макролиды (азитромицин, кларитромицин). Азитромицин, как и макролиды в целом, относится к наименее токсичным антибиотикам. Общая частота развития побочных эффектов азитромицина — около 9%. Частота побочных эффектов азитромицина, требующих отмены препарата менее 1%. В отличие от терапии бета-лактамами антибиотиками, дисбактериоз и связанные с ним осложнения при лечении азитромицином нехарактерны, поскольку он, как и остальные макролиды, не оказывает влияния на нормальную микрофлору кишечника. Обладая постантибиотическим эффектом, способствует повышению чувствительности микроорганизмов к повреждающему действию лейкоцитов. Азитромицин относится к «тканевым» антибиотикам, оказывает действие как на внутриклеточные, так и на внеклеточные микроорганизмы, обладает наиболее длительным периодом полувы-

ведения среди макролидов (35–54 часа), что, наряду с высокой тканевой концентрацией, позволяет применять его короткими курсами: (3–5 дней), при этом обеспечивается длительное, персистирующее действие препарата в очаге инфекции. Что касается выбора антибактериального препарата сравнения, то «Азитронит» -- первый зарегистрированный антибиотик на основе азитромицина широко применяемый в ветеринарной практике.

Позвольте дать пояснения на вопросы доктора биологических наук, профессора Сеитова Марата Султановича.

На 1-й вопрос отвечаем, что механизм антибактериального действия азитромицина аналогичен таковому других макролидов. В его основе лежит ингибирование РНК-зависимого синтеза удлинения белковой молекулы. Помимо антимикробного действия, азитромицин, накапливаясь в тканях, обладает противовоспалительными, иммуномодулирующими свойствами. Воздействие азитромицина на иммунную систему начинается с подавляющего влияния на диapedез активированных липополисахаридами бактерий лейкоцитов в инфекционном очаге. Благодаря этому уменьшается избыточная индукция тканей, которая может позднее привести к замещению ткани пораженного органа соединительной тканью. Препарат способен подавлять активность свободнорадикального окисления, ингибирует синтез провоспалительных цитокинов.

На 2-й вопрос отвечаем, что согласно проведенному комплексу исследований по оценке токсикологических, аллергенных и пирогенных свойств разработанных препаратов «Экзазит» и «Хитазит» по ГОСТ относятся к 4 классу опасности – «Вещества малоопасные» и можно утверждать о безопасности данных препаратов для организма животных.

На 3-й вопрос отвечаем, что себестоимость разработанного селективного препарата «Экзазит» составляет 51,3 руб. за дозу (на 10 кг массы животного), препарата «Хитазит» - 64,5 руб. Однако, это стоимость получения препаратов в условиях лаборатории. При промышленном производстве себестоимость и стоимость конечного продукта будет ниже.

Позвольте дать пояснения на вопросы доктора ветеринарных наук, доцента Бойко Татьяны Владимировны и кандидата ветеринарных наук Гоноховой Марины Николаевны.

На 1-й вопрос отвечаем, что при выборе перорального пути введения испытуемых препаратов с целью определения их острой токсичности мы руководствовались действующим межгосударственным стандартом 12.1.007-76. Так для определения класса опасности не предусмотрена градация по средне-смертельной дозе при внутримышечном введении.

На 2-й вопрос отвечаем, что в процессе диссертационного исследования было установлено, что, процесс выздоровления ягнят: нормализация клинического статуса, показателей крови, процесс разрешения бронхопневмонии происходит быстрее в группах с разработанными препаратами. При сравнении препаратов между собой, при оценке клинико-терапевтического эффекта незначительное преимущество было в группе с применением препарата «Хитазит». Мы связываем это с тем, что концентрация данного препарата и длительность пре-

бывания в организме выше, чем у экзосомального препарата. Так же явным преимуществом считаем универсальность, меньшую трудоемкость и выраженную стабильность препарата на основе хитозановых частиц.

На 3-й вопрос отвечаем, что «период ожидания» используемых препаратов при убое на мясо для овец составляет 35 сут., крупного рогатого скота и свиней – 40 сут. Мясо животных, вынужденно убитых до истечения указанного срока, может быть использовано для кормления пушных зверей.

Председатель, профессор Луцук С.Н.: Уважаемые коллеги, будем считать ответы полными? Принимаем ответы? Спасибо, присаживайтесь. Уважаемые члены диссертационного совета официальный оппонент, доктор ветеринарных наук Калюжный И.И. присутствует на заседании в удаленном режиме. Пожалуйста Иван Исаевич, Вам слово.

Доктор ветеринарных наук, профессор Калюжный И.И.: Спасибо! Здравствуйте, уважаемый председатель, члены диссертационного совета, присутствующие! Прежде чем огласить отзыв на работу Кастарновой Е.С. на ему: «Разработка и клинико-терапевтическая оценка эффективности селективных препаратов» мне бы хотелось выразить благодарность Вам, Владимир Александрович, вашим коллегам за доверие оппонировать такую важную и необходимую работу. Вместе с тем, мне хотелось извиниться перед Вами, что в силу объективных обстоятельств я не смог присутствовать с Вами и сожалею, что формат наших взаимоотношений носит такой характер.

Итак, *(зачитывается отзыв)*.

Председатель, профессор Луцук С.Н.: Спасибо, Иван Исаевич! Слово предоставляется соискателю для ответа на вопросы официального оппонента. Пожалуйста, Елена Сергеевна.

Кастарнова Е.С.: Мы благодарим официального оппонента, доктора ветеринарных наук, профессора Калюжного Ивана Исаевича за тщательный анализ диссертационной работы и пожелания, сделанные в ходе рецензирования. Позвольте дать пояснения на вопросы

На 1-й вопрос отвечаем, что усиление терапевтического действия при увеличении дисперсности лекарственных веществ наблюдается в любой лекарственной субстанции. Известно, что с уменьшением размера частиц резко увеличивается поверхностная энергия ЛВ – то есть сумма неуравновешенных молекулярных сил, находящихся на поверхности данного вещества. Всякое тело стремится к уменьшению свободной поверхностной энергии, в связи с чем запас свободной поверхностной энергии приводит к увеличению терапевтической активности лекарственных веществ. Что было подтверждено результатами проведенных нами исследований по изучению сравнительной оценке терапевтической эффективности.

На 2-й вопрос отвечаем, что при оценке влияния препаратов «Экзазит» и «Хитазит» в дозах 1/10, 1/20 и 1/50 от ЛД50 на показатели крови крыс проводили исследование общего анализа крови (эритроциты, гемоглобин, гематокрит, тромбоциты, лейкоциты и лейкограмма) и биохимического анализа крови (общий белок, АсАТ, АлАТ, ЩФ, мочевины, глюкоза). При анализе результатов

не установлено негативного воздействия на морфологические и биохимические показатели крови, что подтверждает хорошую переносимость препаратов.

На 3-й вопрос отвечаем, что в нашем исследовании при проведении комплексной терапии бронхопневмонии ягнят была сопоставлена эффективность разработанных препаратов «Экзазит» и «Хитазит» в качестве этиотропной терапии с препаратом аналогом. Поэтому объективно мы можем дать заключение о сравнительной эффективности с препаратом «Азитронит». Преимуществом разработанных нами препаратов «Экзазит» и «Хитазит» является нормализация клинического статуса на 5 сутки, сокращению сроков лечения (подтверждено данными морфо-биохимических и гистологических исследований) за счет селективности к легочной ткани и сохранение терапевтической концентрации в ней на протяжении 14 суток, что позволяет применение антибактериальных препаратов однократно (при этом сокращается количество стресс-воздействий на животных и трудоемкость ветеринарного специалиста).

На 4-й вопрос отвечаем, что Азитромицин считается одним из самых безопасных антибиотиков. Случаи летального исхода от передозировки этим препаратом описанные в доступной литературе указывают на отсутствие характерных патологоанатомических признаков. При определении среднесмертельной дозы разработанных препаратов установление патологоанатомической картины не входило в задачи исследования. Однако при летальных исходах лабораторных животных было проведено выборочное вскрытие. При макроскопическом исследовании было установлено наличие признаков, связанных с прокинетическим эффектом действующего вещества на гладкомышечные волокна, а также признаки гепатита. Что касается причины смерти, известно, что азитромицин провоцирует развитие аритмий и гипотензивного шока вероятно именно с данными свойствами препарата связан танатогенез подопытных животных.

Председатель, профессор Луцук С.Н.: Уважаемый Иван Исаевич, Вы удовлетворены ответом соискателя?

Доктор ветеринарных наук, профессор Калюжный И.И.: Да, вполне, удовлетворен.

Председатель, профессор Луцук С.Н.: Слово предоставляется официальному оппоненту доктору биологических наук, доценту Медетханову Фазилу Акберовичу, зав. кафедрой фармакологии, токсикологии и радиобиологии, ФГБОУ ВО «Казанская государственная академия ветеринарной медицины имени Н.Э. Баумана».

Доктор биологических наук, профессор Медетханов Ф.А.: Уважаемый председатель, уважаемые члены диссертационного совета! Прежде всего хочу сказать, что для меня это большая честь сегодня выступить с этой кафедры спустя 32 года, как я окончил этот же ВУЗ, ветеринарный факультет. Хочу передать большой привет лично от Рустама Мухамедовича Равилова, нашего ректора Казанской государственной академии ветеринарной медицины.

Теперь хотелось бы непосредственно об оппонированной работе (*зачитывается отзыв*).

Председатель, профессор Луцук С.Н.: Спасибо Фазил Акберович! Слово предоставляется соискателю для ответа на вопросы официального оппонента.

Кастарнова Е.С.: Мы благодарим официального оппонента, доктора биологических наук, доцента Медетханова Фазила Акберовича за проведенную колоссальную работу по изучению нашего диссертационного исследования и позвольте дать пояснения на вопросы.

На 1-й вопрос отвечаем, дело в том, что средства выбора это лекарственные средства, которые наиболее показаны для лечения данной патологии и позволяют с минимальными затратами и минимумом нежелательных последствий провести курс терапии. Так же у нас существует гипотеза, что селективные препараты на основе экзосомальных и хитозановых частиц являются эффективными при множественной лекарственной устойчивости. Если она подтвердится в ходе дальнейших исследований, то это будет свидетельствовать о принадлежности к списку резервных средств.

На 2-й вопрос отвечаем, что микробиальный состав экссудата из дыхательных путей больных животных, а также определение чувствительности к антибактериальным препаратам установлены на базе ФКУЗ Ставропольский противочумный институт Роспотребнадзора.

На 3-й вопрос отвечаем, что для обеспечения селективности использованы молекулы клеточной адгезии. К наноносителю помимо действующего вещества методом ионной кросс-сшивки прикреплялся интегриновый рецептор LFA-1.

На 4-й вопрос отвечаем, что себестоимость разработанного селективного препарата «Экказит» составляет 51,3 руб за дозу (на 10 кг массы животного), препарата «Хитазит» - 64,5 руб. Таким образом стоимость курса лечения бронхопневмонии ягнят препаратом «Экказит» составляет 77,3 руб, препаратом «Хитазит» - 90,5 руб, Стоимость курса лечения препаратом сравнения «Азитролит» 105,78 руб, что на 28,48 и 15,28 руб дороже. Так же не нужно забывать о снижении стресс-фактора при лечении разработанными препаратами за счет сокращения кратности применения лекарственного средства.

Председатель, профессор Луцук С.Н.: Уважаемый Фазил Акберович, Вы удовлетворены ответами соискателя? Все удовлетворены полностью ответов, данных на замечания?

Доктор биологических наук, профессор Медетханов Ф.А.: Да, вполне.

Председатель, профессор Луцук С.Н.: Приступаем к дискуссии. Кто желает выступить? Профессор Порублев Владислав Анатольевич, пожалуйста.

Доктор биологических наук, Порублев В.А.: Уважаемый председатель, члены диссертационного совета, присутствующие. Сегодня мы заслушиваем интересную работу, вторую из кафедры терапии и фармакологии под руководством Владимира Александровича Орбец. Работа мне очень понравилась, выступаю я сегодня как председатель экспертной комиссии диссертационного совета, которая осуществляла экспертизу данной работы. Что хотелось бы сказать? Я буквально в двух словах постараюсь остановиться на самой работе и диссертанте. Ну, во-первых, работа актуальна несомненно, поскольку болезни органов дыхательного аппарата и органов пищеварительного аппарата в животноводстве занимают лидирующие позиции. Среди них в том числе пневмония,



которая может быть чаще и острой и хронической формы течения заболевания. Всегда при возникновении таких видов патологий в хозяйствах возникает вопрос не только выяснения причин, а общеизвестно, что это полиэтиологическое заболевание, в основе всегда этого процесса снижение общей иммунорезистентности и в том числе и локальной резистентности дыхательных путей. Ну естественно, возникает вопрос по дальнейшей диагностике и конечно лечению. И вот как раз-таки и при лечении данного вида патологии необходимо выбрать правильный лекарственный препарат, к которому наиболее чувствительны микробы, поскольку известно, что бронхопневмония практически всегда осложняется инфекционным процессом. Ну и самое главное, чтобы этот препарат был пролонгированного действия с целью минимизации и стрессового воздействия на организм животных и снижения трудозатрат, связанных с использованием этого препарата. Так вот, я должен отметить, что диссертант в этом направлении провела очень тщательный обзор литературных источников и пришла к заключению, что на сегодняшний день не до конца исследованы вопросы использования отдельных носителей в качестве доставки в конкретные ткани лекарственных препаратов, в частности азитромицина. В этой связи, я считаю, она правильно выбрала и тему диссертационной работы под руководством научного руководителя, и определила цели своего диссертационного исследования, и задачи, которые я должен сказать, что решены полностью, методически верно. Диссертант использовал целый спектр и клинических и морфологических методов исследования, освоила их, хорошо интерпретирует, свободно владеет материалом в области и методики исследования, и вопросов, затронутых диссертационным исследованием, и в смежных отраслях. Также нужно сказать, решение всех поставленных задач и достижение цели привело к появлению в научной печати новых научных данных, которые были очень широко апробированы. Уважаемый научный руководитель Владимир Александрович сегодня отметил, это и конкурсы Министерства сельского хозяйства на лучшую научную работу среди студентов, аспирантов и молодых ученых, где она в финале практически побеждала, и другие программы, в том числе грантового направления. Можно сказать, прошла широчайшую апробацию и получила везде положительную оценку. Наряду с этим, хотелось бы отметить, что эти данные, они же не только для науки ценны, а вот для практики. Действительно я думаю, практические ветеринарные работники, наверное, будут использовать эти данные, а я думаю что использовать эти препараты можно для лечения не только острых катаральных бронхопневмоний, но и хронических форм течения, когда в этом, конечно, возникает необходимость, потому что я услышал сегодня из уст автора, что данные препараты, разработанные ею - «Экзазит» и «Хитазит» - позволяют таким образом увеличить период полувыведения порядка двух раз лекарственного действующего вещества азитромицина. Это очень похвально, что диссертант достиг таких высот, занимается, кстати говоря, еще со студенческих лет. Поэтому я хотел бы сказать, что мы сегодня услышали выступление диссертанта, который свои исследования провел в течение пяти последних лет, и как уже отмечалось, со студенческих лет, поэтому

вот выходит сегодня, собственно говоря, с таким очень хорошим докладом, свободно владеет материалом. В процессе диссертационных исследований отмечала, и по многим смежным вопросам очень хорошо отвечала сегодня даже очень продолжительное время. Рекомендую на будущее немножечко сократить, Вы нам почти лекцию по некоторым вопросам прочитали. Я должен также отметить, что у диссертанта хорошая эрудиция. Так что я думаю, это очень хороший будет педагог. Она уже, конечно, прошла определённую педагогическую подготовку в соответствии с планом подготовки аспирантов, но я думаю, что в будущем и её компетентность и соответственно эрудиция, и дикция позволят и в педагогической области достичь больших высот. Ну а в целом, я думаю, что диссертант вполне заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата биологических наук по заявленным специальностям 06.02.01 и 06.02.03. Работа соответствует полностью требованиям Высшей аттестационной комиссии к кандидатским диссертациям. Думаю, что все таланты, которые есть у диссертанта, позволят ему в короткое время выйти за эту трибуну уже с докладом по докторской диссертации. Чего желаю и диссертанту, и научному руководителю. Так что я вас поздравляю с завершением этого уровня исследования, но не останавливаться и в дальнейшем представить нашему вниманию тоже очень объемную хорошую работу. Благодарю за внимание!

Председатель, профессор Луцук С.Н.: Спасибо. Кто еще желает выступить? Елена Васильевна, пожалуйста.

Доктор ветеринарных наук, Кузьмина Е.В.: Уважаемые коллеги, ну в первую очередь хотелось бы, конечно, поблагодарить администрацию университета, уважаемого председателя совета, за возможность участия в работе диссертационного совета, такого интересного, такие новаторские работы. Ну и, собственно, как фармаколог я бы хотела акцентировать на некоторых моментах заслушанной диссертации. Во-первых, она выполнена, если сказать, на актуальную тему, это ни о чём не сказать. Поскольку мы только в начале пути адресной доставки не только в ветеринарной медицине, но и для человека. Поскольку последние несколько лет я внимательно изучаю, слежу за этим направлением и понимаю, что в основном исследования касаются в адресной доставке в онкологических заболеваниях, в лечении, в ветеринарной медицине их вообще единицы. А если вот, я в восхищении, если рассматривать векторную доставку, когда ты пришел и определенный вектор это доставил, это космос! В фармации мы работаем с медицинской академией в Краснодаре и, может быть, соискатель чуть-чуть сдукавил насчёт финансовой составляющей, поскольку, я так понимаю, только композиций, да, это антимикробное средство и хитозан чистый для инъекций, но оборудование, честно говоря, для того чтобы получить просто наноформы и адресной доставки завернуть что-то и доставить, это всегда очень дорого, это миллионы. А если ещё и вектор сделать возможно, вот в этом противочумном, вы смогли это сделать. И мы не можем рассматривать пока экономическую целесообразность работы в полной мере, поскольку такие новаторские работы, они дают только направление. Мы должны в этой области только понимать, что нужно делать для себя. Я изучала очень внимательно и надеюсь, что у нас будет сотрудничество, поскольку научные коллаборации

всегда расширяют возможности и для внедрения результатов. Я думаю, что именно эти исследования имеют большое будущее, скорее всего, это будут и какие-то мегагранты. И естественно, я должна сказать о Елене Сергеевне, которая прекрасно выступала, докладывала, отвечала на вопросы. Я считаю, что диссертационная работа в полной мере соответствует требованиям Высшей аттестационной комиссии, а сама Елена Сергеевна искомой степени, поэтому я буду голосовать «за» и призываю вас также к этому.

Председатель, профессор Луцук С.Н.: Спасибо. Кто еще желает выступить? Дмитриеву Анатолию Федоровичу предоставим слово.

Доктор биологических наук, Дмитриев А.Ф.: Уважаемый председатель, уважаемые члены диссертационного совета, присутствующие! Мы почти ежемесячно заседаем в диссертационном совете и слушаем диссертационные работы наших соискателей и тех, кто считает возможным получить степень в нашем совете. Но не часто мы слушаем работы, которые завершаются такими существенными, я бы сказал весомыми результатами. Вот, оценивая работу Елены Сергеевны, хочу обратить внимание на новизну, глубину научного содержания, новизну и практическую полезность. Доказательством являются патенты. Редко мы слушаем работы, которые завершаются патентами. А патент — это мировая новизна и практическая полезность. Потому что, чтобы оформить заявку на патент, нужно провести патентный поиск, включая не только Российскую Федерацию, но и другие государства. Как ещё можно доказать значимость этой работы? Но что касается практической значимости, то тоже самое, мы явно видим, что результаты, полученные в результате исследований, имеют непосредственное практическое использование. И я думаю, что не только вот работа Елены Сергеевны и предыдущая работа выходят из кафедры терапии и фармакологии и надо отдать должное руководителю этой кафедры за высокий уровень подготовки, научной подготовки. Я думаю, что, учитывая только даже это обстоятельство и практическую значимость работы, она естественно, заслуживает присуждения искомой степени. Спасибо большое, за предоставленную возможность выступить.

Председатель, профессор Луцук С.Н.: Спасибо. Николаенко Василий Павлович.

Доктор ветеринарных наук Николаенко В.П.: Уважаемые коллеги, уважаемый председатель, уважаемая заместитель председателя, ученый секретарь, присутствующие. Значит, я хочу сказать, что сегодня у нас юбилей вот он сидит рядом с председателем заседания. Те работы, которые сделаны, позволяют нам организовать на базе кафедры приличный фармконцерн, организовать производство препаратов. Даже если мало факультета ветеринарной медицины, то нам можно объединиться с биофабрикой, Виктор Иванович здесь, создать, и Евразийский союз наполнить препаратами. Я думаю, что это будет прекрасно. Я вас поздравляю, Владимир Александрович. Буквально через, думаю, что после Нового года вам поступит еще один препарат, который мы будем применять уже в птицеводстве. Да. Я думаю, Серов к вам приедет и привезет, и он будет сделан на базе трех наноконпонентов. Да и мы проведём сразу широкие производственные испытания, в принципе, там определенные договоренности есть.

Так что как видите, работа будет продолжаться. Обе работы естественно, одна уже у нас прошла, мы проголосовали, присудили степень доктора биологических наук, и кандидат биологических наук, вот Елена Сергеевна, присутствует здесь, доложила. Конечно, я не открою никакой Америки, скажу, что человек сам делал, прекрасно владеет своим материалом и конечно, если бы из двух соискателей вышли более широко на хозяйство, не боялись, сделали широкие производственные испытания, получили бы прекрасные результаты. Да, я вспоминаю, кстати, там 75-76-е годы, когда я работал в своё время с рядом антистрессовых премиксов, и мой отчет заметило Южное отделение ВАСХНИЛ, оценили меня, человека, который работал старшим лаборантом. Ну как бы был никто по сравнению с тем, что до этого я был главным ветврачом, а потом я стал старшим лаборантом. Вот меня пригласили внедрять эти свои комплексы в Киевское объединение птицефабрик, то есть там был у нас опорный пункт и тот заведующий, который там работал, естественно он встретил старшего лаборанта в штаны. «Ты зачем сюда приехал, ты хочешь меня тут типа заменить?». То есть вот такое было. Но результаты я ему всё показал, рассказал, как это делается. Я говорю: «Вы будете сами это делать, я вас просто как старший лаборант проконсультирую». И уезжаю. Они изменили отношение, сделали премикс под моим мудрым руководством. Сами они их испытали. После этого они мне только прислали отчёт Южному отделению ВАСХНИЛ и мне. Вот результаты они получили хорошие. То есть это говорит о том, что в своё время при Советском Союзе вот результаты эти отслеживались и старались их тут же внедрять. Так что я вам тоже желаю, сегодняшним нашим соискателям, чтобы вы активнее внедряли свои результаты и зарабатывали неплохие деньги. Так что вперёд! А то, что вы достойны присуждения, я думаю, это и так, как говорится, не возникает.

Председатель, профессор Луцук С.Н.: Тохов Юрий Мухамедович, доктор биологических наук, пожалуйста.

Доктор ветеринарных наук Тохов Ю.М.: Уважаемые коллеги, уважаемый председатель, уважаемая Елена Сергеевна. Очень приятно, что именно такая работа в том числе выходила из стен противочумного института. То дорогостоящее, многомиллионное оборудование, которым сейчас мы располагаем, оно не простаивает, а работы продолжают. Работа очень интересная. Значит, вы взяли хитозан с азитромицином и орган-мишень легочную ткань. Сейчас наши молодые ученые взяли хитозан и с левофлоксацином исследуют, ну *in vitro* пока идёт. Вы прорвались дальше, у вас уже животные пошли. Направление интересное, хитозан еще сам по себе является бактерицидным препаратом, обладает препаратом, то есть оказывает бактерицидное действие. Легочная ткань, те инфекции, противочумный институт занимается, режимное учреждение, возбудителями I-II группы патогенности. И вот та чума, сибирская язва, которые поражают легочную ткань, практически эти инфекции не лечатся у людей. Поэтому одна из форм доставки и поиска новых препаратов для нас, конечно, вызывает практический интерес. Наночастицы интересны ещё в том плане, как они преодолевают гематоэнцефалический барьер, а это новый прорыв в лечении энцефалитов и менингитов - тоже интересное также направление. Ну и основа есть,

можно любые другие препараты подключать и доставлять, тем более, опыт уже есть в лаборатории, где Вы работаете и с липосомами из наносомами, теперь еще и хитозан и так далее. Я ещё раз присоединяюсь к той положительной оценке, и я буду голосовать «за» и призываю членов диссовета. А Вам, Елена Сергеевна, не останавливаться на полученных результатах и продолжить свои исследования! Спасибо.

Председатель, профессор Луцук С.Н.: Спасибо, спасибо. Кто еще желает? Квочко Андрей Николаевич, доктор биологических наук.

Доктор биологических наук Квочко А.Н.: Уважаемые коллеги. Вот я сегодня на первой защите был удовлетворен полностью выступлением диссертанта, его докладом, грамотностью и абсолютно удовлетворён сегодня тем, как представила Елена Сергеевна сегодня свою работу. В отличие от многих, многих работ у нас... ну скажем так, не только у нас, в России, не могут писать положения, выносимые на защиту. Здесь я удовлетворен полностью. Здесь они написаны так правильно, то есть она показала то, что она защищает. Она в своем докладе и в своей работе защищала именно эти положения. У нас многие руководители не понимают, как их писать, а здесь они написаны абсолютно верно. Я задал вопрос: «Какая же решена задача диссертационной работы Елены Сергеевны в соответствии с пунктом девятым Положения о порядке присуждения ученых степеней?». И вот если открыть научную новизну, здесь всего три предложения. Вот каждое из этих предложений может звучать «Впервые...» или «В ветеринарной практике решена задача...» по тому-то, тому-то, тому-то. Я благодарен Вам, Владимир Александрович, Елене Сергеевне за прекрасную защиту, хотя она защищается досрочно, у нее еще полгода аспирантуры. Она как лучший студент отличник, лучший аспирант, победитель всех конкурсов мыслимых и немыслимых, которые для студентов и аспирантов даются. Она выходит у нас досрочно. Это благодаря тому, что, будучи студенткой она рядом руководителем находилась день в день, впитывала всё, что даёт ей кафедра, то что даёт ей научный руководитель. и она сегодня, на мой взгляд, прекрасно защитилась, прекрасно доложила хорошую работу, даже отличную работу, в которой решены три положения пункта девятого для ветеринарной практики. И положения, защищённые ею, сегодня были правильно с руководителем сформулированы. Я вас поздравляю Владимир Александрович! Поздравляю Вас, Елена Сергеевна! Поздравляю совет! Спасибо.

Председатель, профессор Луцук С.Н.: Спасибо. Валерий Анатольевич, пожалуйста, доктор ветеринарных наук.

Доктор ветеринарных наук Беляев В.А.: Ну начать свое выступление я хочу с чего? Елена Сергеевна, «Краса и гордость» Ставропольского государственного аграрного университета. И я не могу не согласиться с Владимиром Александровичем, который эту фразу уже сказал, тем более, фраза не его. А закончить свое выступление я хочу фразой, и особенно мужчины меня поймут... А ещё ко всему, что сказали, она может в восьмиградусную, осеннюю погоду открыть капот автомобиля, залезть туда и шесть часов сидеть, ковыряться, пока не разберётся, не дочинит, для того, чтобы в том числе, заработать средства и для сегодняшней защиты. И я вот когда на это дело смотрел... Ну это конечно

продирает, знаете прям по-мужски до самых-самых. Я поздравляю, Елена Сергеевна, Вас! Уверен, что по достоинству диссертационный совет оценит и ваше выступление, и вашу с Владимиром Александровичем работу, и вообще всю эту историю, которую мы наблюдали со второго курса и я уверен, что всё будет хорошо. Спасибо большое.

Председатель, профессор Луцук С.Н.: Спасибо Вам. Есть еще желающие выступить? Тогда слово предоставляется для заключительного слова Кастарновой Елене Сергеевне.

Кастарнова Е.С.: Спасибо, за предоставленное слово!

Благодарю руководство Ставропольского государственного аграрного университета профессора Атанова Ивана Вячеславовича и Академика РАН, профессора Трухачева Владимира Ивановича за предоставленную возможность обучения, выполнения исследований и защиты диссертационной работы в стенах родного университета.

Выражаю благодарность декану факультета ветеринарной медицины профессору Скрипкину Валентину Сергеевичу за справедливый подход, помощь и поддержку в сложных ситуациях.

Выражаю благодарность всем членам диссертационного совета, присутствующим, официальным и неофициальным оппонентам, которые дали отзывы по нашей работе.

Позвольте выразить отдельную благодарность моему научному руководителю, доктору ветеринарных наук, профессору, зав. кафедрой терапии и фармакологии Ставропольского государственного аграрного университета Оробец Владимиру Александровичу за труд, терпение, неоценимую поддержку и профессиональный подход при подготовке меня как будущего кандидата биологических наук. Спасибо Вам, Владимир Александрович!

Благодарю ведущую организацию в лице проректора по науке и инновациям, профессора Гнездилову Ларису Александровну и профессора Дельцова Александра Александровича.

Большая благодарность моим оппонентам, доктору биологических наук Медетханову Фазил Акберовичу и доктору ветеринарных наук Калюжному Ивану Исаевичу за огромный труд, который вы проделали.

Отдельную благодарность выражаю заместителю председателя диссертационного совета – профессору Луцук Светлане Николаевне, а также ученому секретарю Дьяченко Юлии Васильевне.

Выражаю благодарность экспертам по диссертационной работе: докторам наук, профессорам Порублеву Владиславу Анатольевичу, Дилековой Ольге Владимировне.

Выражаю благодарность, директору ФКУЗ «Ставропольский противочумный институт» Член-корр. РАН, доктору медицинских наук, профессору Куличенко Александру Николаевичу за предоставленную возможность проведения научных исследований на базе института. Позвольте выразить отдельную благодарность зав. лабораторией биохимии ФКУЗ «Ставропольский противочумный институт» Ковалеву Дмитрию Анатольевичу за понимание, отзывчивость,

помощь при разработке и проведении значительной части исследований полученных препаратов.

Так же выражаю благодарность директору ФКП «Ставропольская биофабрика», доктору ветеринарных наук, профессору Заерко Виктору Ивановичу и доктору биологических наук, профессору Криворучко Александру Юрьевичу за помощь и поддержку при проведении исследований.

Благодарю свою семью и близких людей за терпение, за то, что были рядом все это время, за ваши советы, тепло и моральную поддержку.

Спасибо всем присутствующим на защите за то, что нашли время и проявили участие. Спасибо!

Председатель, профессор Луцук С.Н.: Спасибо. Уважаемые коллеги, приступаем к процедуре тайного голосования по присуждению ученой степени Кастарновой Елене Сергеевне. Предлагаю избрать состав счетной комиссии: Семеновенко Марину Петровну, Ожередову Надежду Аркадьевну, Дилекову Ольгу Владимировну.

Кто за? Против? Воздержался? Прошу счетную комиссию приступить к работе.

**ИДЕТ ГОЛОСОВАНИЕ (РАЗДАЮТСЯ БЮЛЛЕТЕНИ ПОД РОСПИСЬ И УРНА ОПЕЧАТАНА).**

Председатель, профессор Луцук С.Н.: Продолжаем работу, предоставляю слово председателю счетной комиссии.

Доктор биологических наук Ожередова Н.А.: Уважаемый председатель, члены диссертационного совета, присутствующие. Согласно протоколу №196 заседания счетной комиссии, избранной диссертационным советом Д 220.062.02 от 11.12.2020 г. избранная комиссия для подсчета голосов при тайном голосовании по вопросу присуждения Кастарновой Елене Сергеевне ученой степени кандидата биологических наук. Состав диссертационного совета утвержден в количестве 29 человек на проведение разовой защиты решением совета Д 220.062.02 № 189 от 6.10.2020 г. В состав совета дополнительно введены с правом решающего голоса 6 человек, присутствовало на заседании 23 члена совета, в том числе докторов наук по профилям, рассматриваемым в диссертации: 06.02.01 – 5, 06.02.03 – 6. Роздано бюллетеней 23, осталось не розданных бюллетеней – 6, оказалось в урне бюллетеней 23. Результаты голосования по вопросу присуждения Кастарновой Елене Сергеевне ученой степени кандидата биологических наук: за - 23, против – нет, недействительных бюллетеней – нет. Подписи членов комиссии.

Председатель, профессор Луцук С.Н.: Уважаемые коллеги, нам необходимо утвердить протокол счетной комиссии. Кто за? Против? Воздержался? Принято единогласно.

Председатель, профессор Луцук С.Н.: Уважаемые члены диссертационного совета! Приступаем к обсуждению проекта заключения диссертационного совета, который был роздан в начале заседания. Те замечания, которые вы подали мы внесли в проект заключения, есть ли у кого членов совета дополнения, замечания и предложения по проекту заключения? Нет. Слово для оглашения

заклучения диссертационного совета предоставляется ученому секретарю диссертационного совета.

Ученый секретарь Дьяченко Ю.В.: Уважаемые члены диссертационного совета, присутствующие! Позвольте огласить заключение диссертационного совета Д 220.062.02, созданного при Ставропольском государственном аграрном университете по диссертации Кастарновой Елены Сергеевна на соискание ученой степени кандидата биологических наук.

**Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:**

**разработана** научная идея, позволившая расширить сведения о применении в этиотропной терапии респираторных заболеваний животных селективных препаратов на основе экзосомальных и хитозановых частиц;

**предложены** оригинальные суждения, подтверждённые практическими результатами, о фармако-терапевтической характеристике селективных препаратов, которые могут служить антибактериальным компонентом комплексной терапии острой катаральной бронхопневмонии ягнят;

**доказана** перспективность применения полученных селективных препаратов при лечении ягнят с диагнозом острая катаральная бронхопневмония;

**введены** новые данные о разработке, фармакологических характеристиках и клинико-терапевтической эффективности селективных препаратов на основе экзосомальных и хитозановых частиц;

**Теоретическая значимость исследования обусловлена тем, что:**

**доказаны** и научно обоснованы положения, вносящие существенный вклад в расширение научных сведений о разработке и клинико-терапевтической оценке эффективности применения на практике селективных препаратов «Экказит» и «Хитазит»;

**применительно к проблематике диссертации результативно (эффективно, то есть с получением обладающих новизной результатов) использован** комплекс существующих базовых методов исследования, в том числе клинические, биохимические, морфологические, микробиологические, а также методы анализа, сопоставления и статистики, адекватные поставленным задачам;

**изложены** факты в виде цифрового материала (таблицы), рисунков, фотографий, гистологических препаратов, подтверждающие данные о разработке и клинико-терапевтической характеристике селективных препаратов «Экказит» и «Хитазит»;

**раскрыты** аспекты, касающиеся особенностей разработки селективных препаратов «Экказит» и «Хитазит», а также их фармако-терапевтической характеристики;

**изучены** раздражающие, токсикологические, аллергенные, пирогенные, кинетические, токсикологические и клинико-терапевтические характеристики разработанных препаратов «Экказит» и «Хитазит»;

**проведена модернизация** методологических подходов в разработке препаратов ветеринарного назначения с использованием экзосомальных и хитозановых частиц, обеспечивающих селективность при острой катаральной бронхопневмонии ягнят;



**Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:**

**разработаны и внедрены** практические предложения по использованию результатов исследований, подтвержденные актами внедрения в практику ветеринарных специалистов ООО «СХП Новомарьевское», ООО «Николина-Нива», учебный процесс научно-исследовательскую работу в ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный аграрный университет» и других 4 вузов Российской Федерации;

**определены** перспективы использования полученных результатов исследований в научных и практических целях при разработке селективных препаратов и проведении этиотропной терапии при острой катаральной бронхопневмонии ягнят;

**создана** научно обоснованная база для разработки селективных препаратов на основе экзосомальных и хитозановых частиц для терапии заболеваний животных различной направленности;

**представлены** предложения по использованию результатов исследований, подтвержденные актами внедрения в практическую деятельность и в учебный процесс ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный аграрный университет», ФГБОУ ВО «Казанская государственная академия ветеринарной медицины имени Н.Э. Баумана», ФГБОУ ВО «Кубанский государственный аграрный университет имени И.Т. Трубилина», ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный аграрный университет»; а также патентами на изобретение РФ «Способ изоляции микровезикул из крови» (патент РФ 2651521), «Способ получения экзосом из крови» (патент РФ 2608509) и «Способ лечения бронхопневмонии» (патент РФ 2731567).

**Оценка достоверности результатов исследования выявила:**

**для экспериментальных работ** результаты получены с использованием современных методов на сертифицированном оборудовании, на достаточном количестве животных в эксперименте, данные подтверждены статистической обработкой с помощью программы Microsoft Excel–2003;

**теория** построена на анализе перспектив применения биосовместимых, селективных препаратов на основе экзосомальных и хитозановых наночастиц для терапии животных, который согласуется с опубликованными ранее экспериментальными данными и дополнена новыми сведениями.

**идея базируется** на анализе теоретических и практических сведений научной литературы, обобщении передового опыта российских и зарубежных ученых по тематике исследования;

**использованы** анализ и сравнение результатов исследований автора с данными отечественных и зарубежных ученых, ранее проводивших исследования по рассматриваемой тематике;

**установлено** некоторое совпадение авторских результатов с данными других исследователей по использованию селективных антибактериальных препаратов в гуманной медицине;

**использованы** современные методики получения, обработки и анализа исходной информации, в частности, отбор материала для комплексного клинического, биохимического, морфологического и микробиологического исследования, выбор критериев вариационно-статистической обработки полученных результатов.

**Личный вклад соискателя состоит в** непосредственном участии в постановке научной проблемы, проведении экспериментов, получении исходных данных, обработке и интерпретации экспериментального материала, представлении полученных результатов научной общественности, подготовке основных публикаций по проведенной работе. По теме диссертации автором опубликовано 17 научных работ, в которых отражены основные положения и выводы по теме диссертации, в том числе три работы в изданиях, включенных в «Перечень Российских рецензируемых научных журналов и изданий», рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования РФ для публикации основных научных результатов диссертации на соискание ученой степени, четыре работы в изданиях, включенных в международную библиографическую и реферативную базу данных «Scopus», и три патента на изобретение.

На заседании 11.12.2020, №196, диссертационный совет принял решение присудить Кастарновой Елене Сергеевне ученую степень кандидата биологических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 23 человек, из них 5 докторов наук по специальности 06.02.01 – диагностика болезней и терапия животных, патология, онкология и морфология животных и 6 докторов по специальности 06.02.03 – ветеринарная фармакология с токсикологией участвовавших в заседании, из 29 человек, входящих в состав совета, дополнительно введены на разовую защиту – 6, проголосовали: за – 23, против – нет, действительных бюллетеней – нет.

Председатель, профессор Луцук С.Н.: Уважаемые коллеги, нам необходимо проголосовать. Кто за данное заключение? Против? Воздержался? Принято единогласно.

Уважаемая Елена Сергеевна, на основании результатов тайного голосования диссертационный совет Д 220.062.02 при ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный аграрный университет» принимает решение о присуждении Вам ученой степени кандидата биологических наук. Мы поздравляем Вас и Вашего научного руководителя с успешной защитой и желаем дальнейших творческих успехов!

Повестка заседания исчерпана. Есть ли у присутствующих пожелания и замечания? На этом объявляю заседание закрытым.

Заместитель председателя  
диссертационного совета

Ученый секретарь  
диссертационного совета



Луцук Светлана Николаевна

Дьяченко Юлия Васильевна

11 декабря 2020 г.