

УТВЕРЖДАЮ

Ректор ФГБОУ ВО «Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии – МВА имени К.И. Скрябина»,

доктор ветеринарных наук, профессор  
Позябин Сергей Владимирович



2020 г.

### ОТЗЫВ

ведущей организации на диссертацию Кастарновой Елены Сергеевны на тему «Разработка и клинико-терапевтическая оценка эффективности селективных препаратов», представленной в диссертационный совет Д 220.062.02 при ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный аграрный университет» на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальностям: 06.02.01 – диагностика болезней и терапия животных, патология, онкология и морфология животных и 06.02.03 – ветеринарная фармакология с токсикологией

#### *Актуальность темы диссертации*

Одним из наиболее перспективных путей повышения эффективности препаратов для профилактики и борьбы с заболеваниями на современном этапе является внедрение в практику новых лекарственных форм, созданных на основе протеомных, постгеномных и нанотехнологий. Результаты современных исследований позволяют заключить, что иммобилизация антибиотиков в наночастицах различного состава позволяет значительно повысить эффективность лечения инфекционных и незаразных болезней в эксперименте в сравнении со свободными формами антимикробных препаратов.

Значительным потенциалом для создания наноразмерных лекарственных форм являются экзосомальные и хитозановые частицы, обладающие биосовместимостью и биodeградируемостью. В зависимости от молекулярной массы и степени модификации, могут быть получены наночастицы с заданными свойствами. В модифицированные наночастицы на основе хитозана и экзосом могут быть включены вещества различной природы, в том числе белки, пептиды, нуклеиновые кислоты, витамины, противоопухолевые и антибактериальные препараты. Кроме того, показана принципиальная возможность преодоления гематоэнцефалического и других

биологических барьеров в составе наноконтейнеров на основе экзосомальных и хитозановых частиц.

Одним из путей повышения эффективности и безопасности терапии пневмонии легких является разработка и внедрение инновационных лекарственных форм, обеспечивающих направленный транспорт действующего вещества к тканям легкого. Препарат, введенный в организм традиционными способами, распределяется в нем относительно равномерно, проникая не только в органы-мишени, где он должен проявить терапевтический эффект, но и в другие органы, где действие препарата может носить негативный характер. Реализация целенаправленного концентрирования лекарственного препарата исключительно или преимущественно в зоне, охваченной патологическим процессом, позволяет резко снизить нежелательные реакции организма на терапию, сократить терапевтическую дозу лекарства и кратность его введения.

Все вышеперечисленное объясняет актуальность и перспективность разработки способов увеличения биодоступности фармакологических препаратов на базе экзосомальных и хитозановых частиц в комплексной профилактике и лечении заболеваний животных, чему и посвящена диссертационная работа Кастарновой Е.С.

#### *Новизна полученных результатов и выводов*

Научная новизна диссертационной работы состоит в том, что автором предложено применение в разработке препаратов ветеринарного назначения экзосомальных и хитозановых частиц, обеспечивающих селективность лекарственных средств. Обоснована возможность применения экзосомальных и хитозановых частиц в качестве носителей лекарственных средств. Предложены оригинальные способы получения экзосом из крови (патенты РФ 2608509 и 2651521) и лечения ягнят при бронхопневмонии (патент РФ 2731567). Впервые апробированы селективные препараты на основе экзосомальных и хитозановых частиц, изучены их фармакологические свойства, предложена оптимальная терапевтическая доза и схема применения препаратов «Экзазит» и «Хитазит» при острой бронхопневмонии ягнят.

#### *Апробация работы и публикации*

Часть диссертационных исследований была выполнена в рамках реализации федеральной грантовой программы Фонда содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере «УМНИК».

Материалы исследований используются в учебном процессе в ФГБОУ ВО «Ставропольский ГАУ», ФГБОУ ВО «Казанская ГАВМ», ФГБОУ ВО «Кубанский ГАУ», ФГБОУ ВО «Южно-Уральский ГАУ».

Основные положения диссертации были представлены, обсуждены и положительно охарактеризованы на Международной научно-практической конференции «Аграрная наука: поиск, проблемы, решения» (Волгоград, 2015), 81-й научно-практической конференции «Молодые аграрии Ставрополя» (Ставрополь 2016), II Международном паразитологическом форуме «Современные проблемы общей и частной паразитологии» (Санкт-Петербург, 2017), Innovative Technologies in Environmental Science and Education (ITESE–2019), XII International Scientific Conference on Agricultural Machinery Industry. IOP Conf. Series: Earth and Environmental Science (2019), 84-й Международной научно-практической конференции «Аграрная наука – Северо-Кавказскому федеральному округу» (Ставрополь, 2019, 2020).

По теме диссертации опубликовано 17 научных работ, в том числе четыре статьи – в изданиях, включенных в библиографическую и реферативную базу данных «Scopus» («Биофармацевтический журнал», E3S Web of Conferences, Innovative Technologies in Environmental Science and Education, XII International Scientific Conference on Agricultural Machinery Industry. IOP Conference Series: Earth and Environmental Science, XIII International Scientific and Practical Conference: State and Prospects for the Development of Agribusiness – Interagromash 2020), 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 («Вопросы нормативно-правового регулирования в ветеринарии», «Иппология и ветеринария», «Научная жизнь»). В том числе получено три патента на изобретение № 2608509 от 11.02.2016, № 2651521 от 27.06.2017 и № 2731567 от 11.12.2019, отражающих сущность проведенных исследований.

*Обоснованность научных положений и выводов,  
сформулированных в диссертации*

Научные положения и выводы, сформулированные в диссертационной работе Кастарновой Е.С., обоснованы представленным фактическим материалом.

Диссертантом на основании широкого анализа публикационных материалов четко сформулирована цель работы. Исходя из цели поставлены

логичные конкретные задачи, которые раскрывают глубину и объем исследований.

Впервые автором апробированы селективные препараты на основе экзосомальных и хитозановых частиц, изучены их фармакологические свойства, предложена оптимальная терапевтическая доза и схема применения препаратов «Экказит» и «Хитазит» при острой бронхопневмонии ягнят.

Достоверность результатов исследования Кастарновой Елены Сергеевны основана на данных, полученных с использованием современных методов анализа и обработки полученной информации.

#### *Соответствие содержания диссертации автореферату и указанной специальности*

Автореферат объемом один печатный лист содержит основные разделы, полностью соответствующие содержанию диссертации. Выводы и практические предложения, изложенные в автореферате и диссертации, идентичны.

#### *Значимость результатов для науки и производства*

Результаты диссертационной работы Кастарновой Е.С. расширяют и дополняют теоретические представления о способах получения, фармако-токсикологических и клинико-терапевтических свойствах селективных препаратов. 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. Разработанные селективные препараты могут применяться для лечения ягнят с клиническими проявлениями бронхопневмонии. Результаты исследований могут быть использованы в научно-исследовательской, практической и образовательной деятельности учреждений биологического, ветеринарного, биотехнологического профиля в качестве информации, характеризующей особенности разработки, клинико-терапевтической оценки селективных препаратов на основе экзосомальных и хитозановых частиц.

#### *Содержание диссертации, ее завершенность, публикации автора.*

Диссертация изложена на 143 страницах компьютерного текста. Состоит из введения (с. 3-7), обзора литературы (с. 8-40), собственных исследований, включающих материалы и методы исследования (с. 41-49) и результаты исследований и их анализ (с. 50-97), заключения (с. 96-101), выводы (102-103), практические предложения (с. 104), перспективы

дальнейшей разработки темы (с. 104), список сокращений и условных обозначений (с. 105), список литературы (с. 106-132) и приложения (с. 133-143).

Работа иллюстрирована 25 таблицами и 29 рисунками. Список литературы включает 250 источников, в том числе 201 иностранных.

Во «Введении» диссертантом рассматриваются актуальность и целесообразность и степень разработанности изучаемого вопроса, приводится поставленная на разрешение цель и задачи исследований, показана научная новизна, теоретическая и практическая ценность работы, методология и методы исследования, основные положения, выносимые на защиту, степень достоверности и апробация результатов, личный вклад соискателя, публикации по результатам исследований, объем и структура диссертации.

Глава «Обзор литературы» содержит 3 подраздела, в которых приводятся сведения, содержащиеся в научной литературе о перспективах направленного транспорта лекарственных средств. Изложены данные литературы, характеризующие токсикологические свойства систем доставки лекарственных веществ на основе микро- и наночастиц. Особое внимание автор уделяет обзору опубликованных способов и результатов применения экзосомальных и хитозановых частиц при конструировании фармацевтических композиций.

Обзор литературы завершён выводами, обосновывающими актуальность и перспективность исследований автора.

Глава «Собственные исследования» состоит из двух разделов: «Материалы и методы исследования», «Результаты исследований».

В разделе «Материал и методы исследований» указаны материалы и методы клинических, токсикологических, гематологических, морфологических и статистических исследований, методики проведения доклинических исследований новых препаратов, методы статистической обработки цифровых показателей.

Раздел «Результаты исследований» включает 3 подраздела, в которых автор раскрывает данные исследований в соответствии с поставленными целью и задачами.

В подразделе (п. 2.2.1) диссертационной работы изложены результаты разработки и изучения фармакокинетических свойств селективных препаратов на основе экзосомальных и хитозановых частиц.

Приведены результаты изучения фармако-токсикологических свойств препаратов «Экзазит» и «Хитазит» на лабораторных животных. Представлены результаты доклинических исследований лекарственных

препаратов – «Экзазит» и «Хитазит». В частности, приведены результаты изучения острой токсичности, субхронической токсичности, аллергических, раздражающих и пирогенных свойств (п. 2.2.2).

Результаты определения клинико-терапевтической эффективности препаратов «Экзазит» и «Хитазит» при острой бронхопневмонии ягнят изложены в подразделе 2.2.3.

В главе «Заключение» диссертант аргументированно интерпретирует результаты собственных исследований, опираясь на литературные источники, что показывает компетентность автора и позволяет представить диссертационную работу, как квалифицированный труд подтверждающий решение поставленной цели и задач.

Семь выводов отражают исследования диссертанта, сформулированы на основании полученных результатов, достаточно аргументированы и объективны.

Рассматриваемая работа представляет собой систематическое изложение, анализ и обобщение объективно достоверных экспериментальных результатов и сведений. Для описания изучаемых процессов, автором обоснованно предложена адекватная терминология. Термины определены четко и однозначно, а их совокупность представляет собой взаимосвязанную систему.

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, отражающих сущность проведенных исследований.

Результаты исследования и основные положения диссертации представлены и обсуждены на научно-практических мероприятиях различного уровня.

#### *Замечания по диссертационной работе*

Диссертационная работа Кастарновой Е.С. изложена в традиционной форме, принципиальных замечаний нет. Однако, возник ряд вопросов, на которые хотелось бы получить разъяснения автора в ходе публичной защиты:

1. При снижении концентрации препаратов «Экзазит» и «Хитазит» в плазме крови происходит одновременное повышение концентрации в легочной ткани (с. 58). Поясните, за счет чего это происходит? Что

- служит направляющим агентом, обеспечивающим селективность к легочной ткани препаратов «Экказит» и «Хитазит»?
2. На страницах 56-58 описаны динамические характеристики препаратов «Экказит» и «Хитазит» в плазме крови и легочной ткани. Проводили ли вы изучение фармакокинетических свойств препаратов «Экказит» и «Хитазит» в других органах и тканях?
  3. В главе «Обзор литературы» представлены существующие системы адресной доставки лекарственных средств. Чем экзосомальные и хитозановые частицы отличаются от других наноносителей и в чем их преимущество? Существуют ли зарегистрированные ветеринарные препараты на их основе?
  4. Для изучения сравнительной клинико-терапевтической эффективности препаратов на основе экзосомальных и хитозановых частиц сформировали три группы ягнят (2,5–3 месяца,  $n = 15$ ) с диагностированной острой катаральной бронхопневмонией (с. 48). Поясните, чем обоснован выбор в качестве модельного заболевания - бронхопневмония ягнят?
  5. В качестве действующего вещества препаратов «Экказит» и «Хитазит» использован азитромицин. Чем обоснован его выбор, в чем заключается преимущество данного вещества? Поясните выбор антибактериального препарата сравнения.

#### *Заключение*

Диссертационная работа Кастарновой Елены Сергеевны «Разработка и клинико-терапевтическая оценка эффективности селективных препаратов», представляет собой завершённую научно-квалификационную работу, в которой содержится решение задачи, имеющей существенное значение для биологии и ветеринарии и медицины, выполнена на актуальную тему лично автором на достаточном для обобщения и выводов материале с использованием современных методов исследования. Полученные результаты имеют теоретическое и практическое значение. По содержанию диссертация соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 года, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор заслуживает присуждения учёной степени кандидата биологических наук по специальностям: 06.02.01 – диагностика болезней и терапия животных, патология, онкология и морфология животных и 06.02.03 – ветеринарная фармакология с токсикологией.

Отзыв подготовлен доктором ветеринарных наук, профессором кафедры физиологии, фармакологии и токсикологии им. А.Н. Голикова и И.Е. Мозгова федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии – МВА имени К.И. Скрябина» Дельцовым Александром Александровичем.

Отзыв рассмотрен и одобрен на расширенном заседании кафедры физиологии, фармакологии и токсикологии им. А.Н. Голикова и И.Е. Мозгова федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии – МВА имени К.И. Скрябина», протокол № 7 от «11» ноября 2020 года.

**Сведения о ведущей организации:** Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии – МВА имени К.И. Скрябина»

Адрес: 109472, г. Москва, ул. Академика Скрябина, д. 23.  
Тел.: 8 (495) 377-91-17  
Электронная почта: [rector@mgavm.ru](mailto:rector@mgavm.ru)  
Сайт: <http://mgavm.ru>

Проректор по науке и инновациям,  
зав. кафедрой диагностики болезней, терапии,  
акушерства и репродукции животных  
доктор ветеринарных наук, профессор Гнездилова Лариса Александровна

Заведующий кафедрой физиологии,  
фармакологии и токсикологии  
им. А.Н. Голикова и И.Е. Мозгова  
доктор ветеринарных наук, профессор Дельцов Александр Александрович

