

ОТЗЫВ

официального оппонента — проректора по научной работе и международным связям, заведующей кафедрой биохимии и физиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины», доктора биологических наук, профессора Карпенко Ларисы Юрьевны на диссертационную работу Киреева Ивана Валентиновича на тему: «Клинико-терапевтическое обоснование фармакокоррекции системы антиоксидантной защиты организма сельскохозяйственных животных», представленную в диссертационный совет Д 220.062.02, при ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный аграрный университет» на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальностям 06.02.01—диагностика болезней и терапия животных, патология, онкология и морфология животных, 06.02.03—ветеринарная фармакология с токсикологией.

1. Актуальность темы исследования.

В последние годы выяснению роли свободнорадикального окисления в норме и при патологических состояниях, определению места препаратов, обладающих антиоксидантным эффектом в лечении различных заболеваний, уделяется повышенное внимание в ветеринарии. Свободные радикалы образуются в организме в результате метаболизма растворенного в тканях кислорода и образующиеся при этом активные кислородные частицы вызывают окисление мембранных липидов, белков, полисахаридов, нуклеиновых кислот. Повреждающему действию свободных радикалов противостоит эндогенная антиоксидантная система организма. Однако при интенсивном образовании свободных радикалов и при недостаточной активности антиоксидантной компенсирующей системы возникает окислительный стресс, который может явиться причиной многочисленных патологий. Свободно-радикальная патология является базисным механизмом старения клеток, органов и тканей и вовлекается в патогенез практически всех известных болезней. При патологии эндогенная антиоксидантная система не справляется с возникающими нарушениями и требуется поступление антиоксидантов извне. Однако восполнение природных антиоксидантов, обладающих мягким действием и быстро теряющих свою эффективность при введении в организм, не может обеспечить полного лечебного эффекта. В сравнении с природными, синтетические антиоксиданты обладают значительно более выраженным и мощным антиокислительным действием. Поэтому представляет интерес разработка и введение в эксплуатацию новых отечественных препаратов-

антиоксидантов. В связи с вышеизложенным, считаю, что диссертационная работа Киреева Ивана Валентиновича посвященная клинико-терапевтическому обоснованию фармакокоррекции системы антиоксидантной защиты организма сельскохозяйственных животных, является актуальной для современной ветеринарной медицины. Диссертация является результатом научных исследований автора, полученных в период с 2008 года по 2020 год. Исследования были проведены на кафедре терапии и фармакологии, Научно-диагностическом и лечебно-ветеринарном центре, виварии факультета ветеринарной медицины ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный аграрный университет». Отдельные этапы работы проводились на кафедре технологии наноматериалов и кафедре химии ФГАОУ ВО «Северо-Кавказский федеральный университет», в лаборатории инфекционных, незаразных и паразитарных болезней Всероссийский НИИ овцеводства и козоводства - филиала ФГБНУ «Северо-Кавказский федеральный научный аграрный центр». Испытания эффективности новых лекарственных форм антиоксидантных препаратов выполнялись на базе ОАО «Урожайное» Новоалександровского района Ставропольского края, ООО «Агропродукт» и СПК «Новомарьевский» Шпаковского района Ставропольского края, СПК Колхоза «Родина» Красногвардейского района Ставропольского края.

2. Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Научные положения, выводы и практические предложения, сформулированные и представленные в диссертационной работе Киреева Ивана Валентиновича, обоснованы фактическим материалом, который включает в себя достаточное количество наблюдений и исследований, проведенных в соответствии с целью и задачами диссертации. Методы научных исследований, использованные автором в работе, специфичны и адекватны поставленным задачам. Все исследования, представленные в данной работе, выполнены на высоком научно-методическом уровне. При их проведении использованы современные методы применяемые в фармакологии при создании, доклинических и клинических тестирования препаратов, а также методы современные методы лабораторной диагностики. Цифровой материал сведен в таблицы, подвергнут статистической обработке. На основании полученных результатов сформулировано 12 выводов, которые полностью раскрывают вопросы, поставленные автором в целях и задачах. Кроме этого, особое внимание автор уделил практическим предложениям по коррекции технологического стресса с применением сочетанного использования препаратов, обладающих антистрессовым и антиоксидантным эффектами. Все научные положения, выводы и практические предложения основываются на результатах исследований и являются корректными.

3. Достоверность и научная новизна результатов исследования

Результаты, полученные в данной работе, были доложены на международных и отечественных конференциях, а также по ним было опубликовано 47 научных работ: в том числе 16 статей в журналах, входящих в Перечень российских рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук, 2 статьи в изданиях, входящих в библиографическую и реферативную базу данных «Web of Science», и 1 статья в изданиях, входящих в библиографическую и реферативную базу данных «Scopus». По результатам диссертационной работы издано 2 методических рекомендации, 1 методическое пособие и монография, получено шесть патентов Российской Федерации на изобретения: патент № 2370262 от 20.10.2009; патент № 2392944 от 27.06.2010; патент № 2418579 от 20.05.2011; патент № 2428992 от 20.09.2011; патент № 2435572 от 10.12.2011; патент № 2538666 от 10.01.2015. Данные исследования получили государственную поддержку в виде грантового финансирования. Проведение исследований, составивших основу диссертационной работы, поддержано финансированием из бюджетных средств Российской Федерации в рамках реализации грантовой программы «УМНИК» по теме «Разработка нового селенсодержащего препарата для лечения и профилактики болезней, связанных с дефицитом селена, отличающегося низкой токсичностью и высокой доступностью для живого организма» (контракты № 6240p8819 от 17.11.2008; № 7676p11211 от 31.03.2010), грантовой программы «УМНИК-на-СТАРТ» по теме «Разработка технологии получения новых лекарственных форм комплексных препаратов, обладающих антиоксидантным, адаптогенным и иммуностимулирующим действием» (контракт № 11326p/20532 от 14.01.2013), гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых – кандидатов наук (свидетельство МК-2479.2018.11).

Анализ изложенного в диссертации материала показывает, что высказанные автором научные суждения и практические предложения по решению рассматриваемой проблемы достаточно аргументированы, они логически вытекают из большого экспериментального и клинического материала, получены с использованием современных методов исследования. Исследования проведены на достаточном по численности материале, согласно утвержденному плану проведения опыта. Научная новизна заключается в том, что впервые разработаны шесть ветеринарных препаратов, обладающих антиоксидантными свойствами. Изучены их фармако-токсикологические параметры, определены терапевтические дозы и установлен антиоксидантный эффект после введения в организм лабораторным и сельскохозяйственным животным. Согласно полученным результатам установлена лечебно-профилактическая эффективность применения новых антиоксидантных препаратов при акушерско-

гинекологических заболеваниях послеродового периода и мастите у коров, метаболических нарушениях, связанных с развитием технологического стресса у овец и крупного рогатого скота и для повышения продуктивности сельскохозяйственных животных. Полученные данные послужили основой для разработки показаний к применению новых антиоксидантных препаратов, схем и методов их использования в борьбе с обозначенными патологиями.

Достоверность результатов проведенных исследований подтверждается большим количеством наблюдаемых животных, использованием современных методов диагностики и лечения, а также статистической обработкой полученных данных с расчетом степени их достоверности. Научные положения, выводы и практические предложения, сформулированные в диссертационной работе Киреева Ивана Валентиновича, обоснованы фактическим материалом, который включает в себя достаточное количество наблюдений и исследований, полученных с использованием современных методов на сертифицированном оборудовании. Диссертант достаточно четко сформулировал цель исследования на основе анализа научной литературы. Для реализации цели Кирееву Ивану Валентиновичу предстояло решить шесть задач. Конкретные задачи и правильные подходы к их решению дают представление об объеме предстоящих исследований. Полученные соискателем результаты полностью соответствуют поставленным целям и задачам.

4. Ценность для науки и практической деятельности, проведенной соискателем работы.

В ходе исследований автором дополнены сведения о патогенезе патологии репродуктивной системы и молочной железы у коров и технологического стресса у сельскохозяйственных животных. Полученные данные уточняют и расширяют сведения об функционировании системы антиоксидантной защиты организма и течении процессов перекисного окисления липидов, а также о применении антиоксидантных препаратов для их фармакологической коррекции. Предложены новые безопасные эффективные средства для лечения и профилактики окислительного стресса и повышения функциональной активности системы антиоксидантной защиты организма у сельскохозяйственных животных. Для практической ветеринарии разработаны методические рекомендации по использованию новых 9 антиоксидантных препаратов в комплексе лечебно-профилактических мероприятий, проводимых в продуктивном животноводстве. Результаты диссертационного исследования апробированы и используются в практической деятельности государственной ветеринарной службы и сельхозпредприятий Ставропольского края, Краснодарского края и Карачаево-Черкесской Республики. Результаты исследований изложены в методическом пособии «Применение антиоксидантов в профилактике и терапии заболеваний

животных», рекомендованных к изданию Секцией зоотехнии и ветеринарии Отделения сельскохозяйственных наук Российской академии наук по направлению «Фармакология и терапия» (протокол № 2 от 10 июля 2018 г.); методических рекомендациях «Профилактика нарушений метаболического статуса у высокопродуктивных коров молочного направления на территории Ставропольского края» (разработаны в рамках реализации госконтракта № 245/17 от 05.12.2017); «Внедрение экологически безопасных методов профилактики и терапии незаразных болезней высокопродуктивных коров», (разработаны в рамках реализации госконтракта № 230/18 от 23.08.2018) и монографии «Антиоксиданты в ветеринарии» (2019 г.). Результаты исследований используются в учебном процессе в ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный аграрный университет», ФГБОУ ВО «Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии им. К.И. Скрябина», ФГБОУ ВО «Саратовский государственный аграрный университет имени Н.И. Вавилова», ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный аграрный университет», ФГБОУ ВО «Кубанский государственный аграрный университет имени И.Т. Трубилина».

Результаты исследований, изложенные в диссертационной работе, могут быть использованы при составлении учебников, учебных пособий, монографий, справочников, чтении лекций, проведении лабораторно-практических занятий для студентов специальности «Ветеринария», а также в клинической практике ветеринарных специалистов.

5. Оценка содержания и оформления диссертации.

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, собственных исследований, включающих материалы и методы исследований, результаты исследований и их анализ, заключения, списка литературы и приложений. Диссертация изложена на 500 страницах компьютерного текста, содержит 108 таблиц, иллюстрирована 14 рисунками. Список литературы включает 629 источников, в том числе 336 – на иностранных языках. Общий план работы диссертации удачно продуман, легко читается и воспринимается. Оформление диссертации хорошее. Материал расположен по главам, разделам и подразделам, изложен грамотно, рисунки выполнены качественно. Во введении дано обоснование актуальности темы исследований, степени ее разработанности, цели и задач исследований, научной новизны, теоретической и практической значимости работы. Представлены методология и методы исследований, положения, выносимые на защиту, степень достоверности и апробация результатов исследований. Обзор литературы написан грамотно с использованием большого количества новых литературных данных. Данная глава систематизирована по пяти разделам и дает полное представление о состоянии изученности проблемы, в ней представлены данные научной литературы, отражающие аспекты функционирования системы антиоксидантной защиты организма у животных в различных условиях,

процессы свободнорадикального окисления, их нарушение и роль в патологиях сельскохозяйственных животных, взаимосвязь технологического стресса со свободнорадикальным статусом, а также отечественный и зарубежный опыт применения антиоксидантных препаратов в профилактике и лечении болезней животных. Раздел «Материал и методика исследований» отражает общее направление исследований и логичность построения. Соискатель в ходе работы освоил целый арсенал современных методов исследований. Данных для исследований вполне достаточно для оценки эффективности применения исследуемых препаратов, а методы исследований отвечают современным требованиям. Все это в сочетании с теоретическими знаниями и практическими навыками позволили автору представить к защите завершённый научный труд, достаточного научно-методического уровня. Глава «Результаты исследований» является основной по объёму и значению диссертации. В этом разделе соискатель представил данные по токсикологической оценке новых антиоксидантных препаратов, определил терапевтические дозировки новых антиоксидантных препаратов, изучил влияние новых антиоксидантных препаратов на показатели системы антиоксидантной защиты и процессы перекисного окисления липидов лабораторных и сельскохозяйственных животных, а в частности: изучено влияние новых антиоксидантных препаратов на организм кроликов в условиях моделирования технологического стресса; изучено применение препаратов, обладающих антиоксидантными свойствами, для профилактики акушерско-гинекологических заболеваний у крупного рогатого скота, изучено влияние антиоксидантных препаратов на эффективность комплексной терапии эндометритов у коров, изучена эффективность антиоксидантных препаратов в комплексной профилактике и лечении мастита у коров, изучено влияние антиоксидантных и антистрессовых препаратов на организм сельскохозяйственных животных в условиях технологического стресса. Таким образом, в данной главе отображён материал по разработке, фармако-токсикологической оценке комплексных препаратов и приведено клинко-терапевтическое обоснование их применения для коррекции системы антиоксидантной защиты в профилактике и лечении заболеваний сельскохозяйственных животных.

Сделанные автором выводы и практические рекомендации логичны и вытекают из существа выполненной работы, объективно обоснованы. Полученные результаты исследований представляют ценность как с научной, так и с практической стороны. Описываемая научная работа актуальна, а данные, полученные в ходе исследований автора новые. В целом диссертационная работа представляет собой завершённую научно-квалификационную работу и имеет научную и практическую ценность.

6. Подтверждение опубликования основных результатов диссертации в научной печати.

Основные результаты исследований отражены 47 научных работах: в том числе в 16 статьях в журналах, входящих в Перечень российских рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук, в 2 статьях в изданиях, входящих в библиографическую и реферативную базу данных «Web of Science», и 1 статье в изданиях, входящих в библиографическую и реферативную базу данных «Scopus». По результатам диссертационной работы издано 2 методических рекомендации, 1 методическое пособие и монография, получено шесть патентов Российской Федерации на изобретения: патент № 2370262 от 20.10.2009; патент № 2392944 от 27.06.2010; патент № 2418579 от 20.05.2011; патент № 2428992 от 20.09.2011; патент № 2435572 от 10.12.2011; патент № 2538666 от 10.01.2015. Данные исследования получили государственную поддержку в виде грантового финансирования. Проведение исследований, составивших основу диссертационной работы, поддержано финансированием из бюджетных средств Российской Федерации в рамках реализации грантовой программы «УМНИК» по теме «Разработка нового селенсодержащего препарата для лечения и профилактики болезней, связанных с дефицитом селена, отличающегося низкой токсичностью и высокой доступностью для живого организма» (контракты № 6240p8819 от 17.11.2008; № 7676p11211 от 31.03.2010), грантовой программы «УМНИК-на-СТАРТ» по теме «Разработка технологии получения новых лекарственных форм комплексных препаратов, обладающих антиоксидантным, адаптогенным и иммуностимулирующим действием» (контракт № 11326p/20532 от 14.01.2013), гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых – кандидатов наук (свидетельство МК-2479.2018.11).

Основные положения диссертационной работы были представлены, обсуждены и положительно охарактеризованы: на 72–74-х научно-практических конференциях «Диагностика, лечение и профилактика заболеваний сельскохозяйственных животных» (г. Ставрополь, 2008–2010); Пятой Всероссийской дистанционной научно-практической конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Современные проблемы устойчивого развития агропромышленного комплекса России» (пос. Персиановский, 2008); XIV Международной научно-практической конференции «Молодость, талант, знания агропромышленному комплексу России» (г. Троицк, 2009); Международной научно-практической конференции, посвященной 40-летию ВНИИиТБП «Научные основы производства ветеринарных препаратов» (г. Щелково, 2009); Международной научно-практической конференции, посвященной 40-летию ГНУ ВНИВИПФиТ «Актуальные проблемы болезней обмена веществ у сельскохозяйственных животных в современных условиях» (г.

Воронеж, 2010); Международной научно-практической конференции, посвященной 75- летию факультета ветеринарной медицины «Современные тенденции 12 развития ветеринарной медицины и инновационные технологии в ветеринарии и животноводстве» (г. Улан-Удэ, 2010); Международной научно-практической конференции, посвященной 65- летию ветеринарной науки Кубани «Актуальные проблемы современной ветеринарии» (г. Краснодар, 2011); Международной научно-практической конференции, посвященной 80-летию ФГБОУ ВПО БГСХА им. В.Р. Филиппова «Инновационное развитие агропромышленного комплекса и аграрного образования» (г. Улан-Удэ, 2011); Международной научно-практической конференции «Научное обеспечение агропромышленного производства» (г. Курск, 2012); V Международной научно-практической конференции преподавателей, молодых ученых, аспирантов и студентов «Инновационные процессы в АПК» (г. Москва, 2013); Международной научно-практической конференции, посвященной 90-летию со дня рождения Заслуженного деятеля науки РФ, доктора сельскохозяйственных наук, профессора В.М. Куликова «Аграрная наука: поиск, проблемы, решения» (г. Волгоград, 2015); Международной научно-практической конференции, посвященной 45-летию ГНУ ВНИВИПФиТ Россельхозакадемии «Проблемы и пути развития ветеринарии высокотехнологичного животноводства» (г. Воронеж, 2015); Международной научно-практической конференции, посвященной 70- летию Краснодарского научно-исследовательского ветеринарного института «Актуальные проблемы современной ветеринарной науки и практики» (г. Краснодар, 2016); Международной научно-практической конференции «Ветеринария в XXI веке: проблемы, методы, решения», посвященной 100- летию со дня рождения профессора Кадырова Нургали Тасиловича (Республика Казахстан, г. Астана, 2016); Международной научнопрактической конференции: «Современные направления инновационного развития ветеринарной медицины, зоотехнии и биологии в интересах развития агропромышленного комплекса» (г. Казань, 2017); Юбилейной Международной научно-практической конференции, посвященной 120- летию со дня создания ВИЭВ «Здоровье животных: современные научные 13 подходы, направления, тенденции» (г. Москва, 2018); Национальной научнопрактической конференции: «Стратегия развития сельского хозяйства в современных условиях – продолжение научного наследия Листопада Г.Е., академика ВАСХНИЛ (РАСХН), доктора технических наук, профессора» (г. Волгоград, 2019).

7. Соответствие содержания автореферата содержанию диссертации.

Автореферат диссертации, изложенный на 48 страницах, подготовлен в соответствии с требованиями ВАК РФ, соответствует всем положениям диссертации и отражает основное ее содержание. Выводы и практические предложения в обоих документах идентичны.

8. Дискуссионные вопросы диссертанту.

По диссертационной работе Киреева И.В. принципиальных возражений не возникло. Оценивая в целом диссертацию положительно в порядке замечаний и пожеланий приведены:

1. В тексте автореферата есть незначительные технические недочеты: ст. 34 в примечании к таблице 9 пропущен символ $p \leq 0,05$.
2. Объясните механизм антиоксидантного эффекта каждого отдельного препарата.
3. На Ваш взгляд у какой формы (водной или масляной) исследуемых вами препаратов более выраженный антиоксидантный эффект. Чем обусловлены эти различия?
4. Каталаза является гемсодержащим белком. Чем Вы объясните увеличение ее активности при использовании препаратов, содержащих селен?
5. Чем Вы объясните увеличение активности СОД в первоначальных опытах на кроликах при изучении антиоксидантного эффекта препарата «Полиоксидол»?
6. Почему в качестве препарата сравнения в исследованиях по профилактике акушерско-гинекологических заболеваний Вами был выбран препарат «Эмицидин»?

Указанные выше замечания и вопросы не снижают научной и практической ценности диссертации и не влияют на ее положительную оценку. Поставленные вопросы являются уточняющими, они не затрагивают основной сути проделанной работы и не снижают ее научную и практическую значимость.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Киреева Ивана Валентиновича на тему: «Клинико-терапевтическое обоснование фармакокоррекции системы антиоксидантной защиты организма сельскохозяйственных животных», представленную в диссертационный совет Д 220.062.02, при ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный аграрный университет» соответствует заявленным специальностям 06.02.01–диагностика болезней и терапия животных, патология, онкология и морфология животных, 06.02.03–ветеринарная фармакология с токсикологией. Она выполнена на высоком научно-профессиональном уровне и посвящена решению одной из самых актуальных проблем в ветеринарии: изучению роли свободно-радикального окисления в патогенезе болезней сельскохозяйственных животных и фармакокоррекции данных нарушений. Диссертация является завершенной, самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой, в которой на достаточном объеме материала, с использованием современных методик, разработаны положения, совокупность которых следует классифицировать как новое решение важной научно-практической задачи в области фармакологии и диагностики болезней и терапии

животных, а именно содержится решение актуальной задачи — разработка и внедрение современных отечественных препаратов, обладающих антиоксидантным эффектом, имеющей важное значение для ветеринарной науки и практики. По своей актуальности, объему проведенных исследований, новизне полученных результатов, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов, степени реализации диссертационная работа соответствует критериям, установленным п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013г. за №842, а ее автор Киреев Иван Валентинович заслуживает присуждения искомой степени доктора биологических наук по специальностям 06.02.01—диагностика болезней и терапия животных, патология, онкология и морфология животных, 06.02.03— ветеринарная фармакология с токсикологией.

Официальный оппонент:

Карпенко Лариса Юрьевна

доктор биологических наук (03.00.04)

профессор, проректор по научной работе

и международным связям, заведующая

кафедрой биохимии и физиологии

Федерального государственного бюджетного

образовательного учреждения высшего образования

«Санкт-Петербургский государственный университет

ветеринарной медицины»

Л.Ю. Карпенко

02.11.2020

Карпенко Лариса Юрьевна

доктор биологических наук (03.00.04)

профессор, проректор по научной работе

и международным связям, заведующая

кафедрой биохимии и физиологии

Федерального государственного бюджетного

образовательного учреждения высшего образования

«Санкт-Петербургский государственный университет

ветеринарной медицины»

196084, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург,

ул. Черниговская д.5.

тел. 8 (812) 388-46-28

e-mail: l.u.karpenko@mail.ru

сайт: <http://www.spbguvm.ru/>

