

Ректор ФГБОУ ВО «Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии - МВА имени К.И. Скрябина», профессор Российской академии наук, доктор ветеринарных наук, профессор

С.В. Позябин

«20» *Календарь* 2025 г.



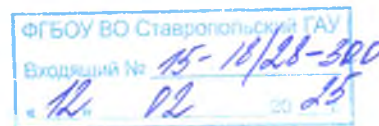
ОТЗЫВ

ведущей организации Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии – МВА имени К.И. Скрябина» на диссертационную работу Шаховой Валерии Николаевны «Разработка новых лекарственных форм антибактериальных препаратов, обладающих модифицированными фармакокинетическими параметрами», представленной в диссертационный совет 35.2.036.02 при ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный аграрный университет» на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 4.2.1. Патология животных, морфология, физиология, фармакология и токсикология.

1. Актуальность темы

Нанотехнология-это новая и быстро развивающаяся область науки, позиционируемая на стыке физических, химических, биологических, материальных и компьютерных наук, которые исследуют и манипулируют физической материей на наноуровне. С точки зрения биомедицины, революционная природа нанотехнологий заключается в их способности создавать настраиваемые маломасштабные биосовместимые платформы доставки с большой способностью к загрузке веществ, стабильностью и высокоспецифичным средством к отдельным клеточным популяциям.

Биомедицинские наноматериалы предлагают огромные возможности



таргетинга, которые могут достигаться либо за счет модификации физико-химических свойств наноматериалов, таких как размер, форма, поверхностный заряд и химия ("пассивный" таргетинг), или намеренная функционализация поверхности наноматериалов со специфическими аффинными фрагментами, например пептиды, антитела и аптамеры ("активный" таргетинг), которые избирательно связываются с комплементарными лигандами на поверхности клеток-мишеней. Универсальность наноматериалов характеризуется их небольшими размерами, сравнимыми с размером биологических молекул и / или внутриклеточных органелл. Обширная площадь поверхности, позволяет наноносителю быть загруженным большими объемами практически любого вида биологических грузов, включая комбинированные контрастные и терапевтические средства для одновременного обнаружения и целенаправленного лечения патологических поражений. Кроме того, наноматериалы прочны и, следовательно, способны переносить нагрузки к удаленным целевым точкам после системного введения.

В связи с этим, диссертационное исследование, посвященное разработке новых лекарственных форм антибактериальных препаратов, обладающих модифицированными фармакокинетическими параметрами, выполненное Шаховой В. Н. является актуальным для ветеринарной медицины.

2. Новизна исследований и полученных результатов

Научная новизна диссертационной работы состоит в том, что автором получены и апробированы ниосомальные формы антибактериальных препаратов разных групп, с высокой эффективностью включения действующих веществ. Определена скорость модифицированного высвобождения действующих веществ из ниосом *in vitro*, исследована возможность хранения ниосомальных дисперсий с включенными антибактериальными препаратами. Проведена токсикологическая оценка

ниосомальных форм антибактериальных препаратов. Разработаны методики по изучению взаимодействия везикул с компонентами крови. Определена чувствительность культур: *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa* к изучаемым антибактериальным препаратам в свободных и ниосомальных формах, также определены минимальные бактерицидные концентрации и минимальные подавляющие концентрации у препаратов. Автором установлено, что ведение антибактериальных препаратов в состав ниосомальных частиц способствовало снижению суточных доз действующих веществ, включенных в ниосомы. Применение ниосомальной формы цефотаксима, ниосомальной формы офлоксацина, ниосомальной формы гентамицина в терапии заболеваний верхних и нижних дыхательных путей повышало эффективность лечения патологий у телят, сокращало длительность курса антибиотикотерапии, повышало экономическую эффективность.

Автором разработаны и запатентованы 10 способов: с целью повышения эффективности терапии инфекционных заболеваний - способ определения чувствительности микроорганизмов к антибиотикам при лечении гнойно-воспалительных заболеваний животных, способ получения ниосомальной формы цефотаксима, способ получения ниосомальной формы гентамицина, способ лечения интраперитонеального стафилококкового инфекционного процесса ниосомальным офлоксацином; для расширения спектра характеристик ниосом - способ фракционирования ниосом, способ определения скорости высвобождения инкапсулированного в ниосомы цефотаксима *in vitro*; для определения концентрации антибактериальных препаратов методом обращенно-фазной высокоэффективной жидкостной хроматографии - способы определения цефотаксима и аминогликозидных антибиотиков; с целью моделирования инфекционных процессов у лабораторных животных - способы интраперитонеального стафилококкового и внутрибрюшинного синегнойного заражения.

3. Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и заключений

Научные положения, выводы и практические предложения, сформулированные в диссертационной работе Шаховой В. Н., обоснованы фактическим материалом, который включает в себя достаточное количество различных исследований. Экспериментальная часть исследований проведена в условиях в ФГБОУ ВО «Ставропольском государственном аграрном университете», ФКУЗ «Ставропольском научно-исследовательском противочумном институте» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, а также в хозяйствах Кабардино-Балкарской Республики, Краснодарского и Ставропольского краев.

Диссертантом четко сформулирована цель работы на основе анализа научной литературы. Для ее реализации Шаховой В. Н. было поставлено 11 задач. Конкретные задачи и правильные подходы к их решению дают представление об объеме проведенных исследований.

В своей работе автор применил различные современные методы исследования, такие как: химические, физические, клинические, биохимические, гематологические, бактериологические, морфологические, фармакокинетические и токсикологические исследования. Полученные данные статистически обработаны, оформлены в таблицы с глубоким их анализом.

Из полученных в результате исследований данных, автором сформулированы и представлены научные положения, выводы и предложения.

4. Значимость для науки и производства полученных соискателем результатов

Данные исследований Шаховой В. Н. расширяют и дополняют сведения о разработке лекарственных форм антибактериальных препаратов,

обладающих модифицированными фармакокинетическими параметрами. Предлагается использование ниосомальной формы цефотаксима в дозе 8,0 мг/кг, ниосомальной формы офлоксацина в дозе 6,0 мг/кг; ниосомальной формы гентамицина 2,0 мг/кг внутримышечно 1 раз в день в течение 5 дней у телят при заболеваниях инфекционной этиологии, при условии чувствительности к данным антибактериальным препаратам.

Автором получено 10 патентов. Предложенные в них разработки рекомендуется использовать с целью повышения эффективности терапии инфекционных заболеваний; для расширения спектра характеристик ниосом; для определения концентрации антибактериальных препаратов методом обращенно-фазной высокоэффективной жидкостной хроматографии; с целью моделирования инфекционных процессов у лабораторных животных.

Результаты, полученные в ходе написания диссертации могут быть использованы в проведении научных исследований, в учебном процессе при подготовке специалистов, бакалавров и магистров ветеринарного и биологического направления, при составлении рекомендаций для практикующих специалистов в области ветеринарной медицины и животноводства.

5. Оценка содержания и оформления диссертации

Текст диссертации написан по общепринятой форме и включает в себя следующие главы: введение (12 стр.); обзор литературы (57 стр.); материалы и методы (21 стр.); результаты собственных исследований и их анализ (185 стр.), которые резюмированы заключением, завершены пятнадцатью выводами, шестью практическими предложениями. Список использованной литературы включает 466 источников, в том числе 278 зарубежных авторов.

Диссертация оформлена в соответствии с действующими требованиями, работа иллюстрирована 92 таблицами и 72 рисунками. Текст диссертации читается легко.

Глава «Обзор литературы» состоит из шести разделов. В них содержатся сведения научной литературы о факторах, влияющих на эффективность применения наночастиц в терапии, биораспределении и взаимодействии наночастиц в организме, их влиянии на организм, применении наноразмерных систем доставки, разработке новых систем доставки препаратов и ниосомальных систем для доставки различных антибактериальных препаратов.

В разделе «Материалы и методы исследований» отмечается, что экспериментальная часть исследований проводилась в ФГБОУ ВО «Ставропольском государственном аграрном университете», ФКУЗ «Ставропольском научно-исследовательском противочумном институте» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, а также в хозяйствах Кабардино-Балкарской Республики, Краснодарского и Ставропольского краев.

В процессе работы диссертант использовал следующие методы исследования: фармакокинетические, токсикологические, бактериологические, морфологические, клинические, биохимические, гематологические и статистические. Использованные методы в совокупности позволили реализовать цель исследования и решить поставленные задачи, которые обеспечили получение новых данных для фармакологии, терапии.

Глава «Собственные исследования» содержит результаты, которые получены соискателем в ходе проведения экспериментов и включает 11 разделов.

В первом разделе этой главы диссертантом получены, апробированы ниосомальные формы антибактериальных препаратов разных групп широкого спектра действия, с индивидуально подобранным составом для каждого препарата, со значительной эффективностью включения действующих веществ в структуру везикул и высокой степенью гомогенности системы.

Во втором разделе главы «Собственные исследования» автором определена скорость модифицированного высвобождения действующих веществ из ниосом *in vitro*.

В третьем разделе главы «Собственные исследования» соискателем исследована возможность хранения ниосомальных дисперсий с включенными антибактериальными препаратами с учетом их стабильности.

В четвертом разделе главы «Собственные исследования» автором проведена токсикологическая оценка ниосомальных форм антибактериальных препаратов.

В пятом разделе диссертантом разработаны методики по изучению взаимодействия везикул с компонентами крови и проанализированы полученные данные, которые свидетельствуют о размещении ниосом как в плазме крови, так и лейкоцитах.

В шестом разделе диссертантом установлена чувствительность культур: *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa* к изучаемым антибактериальным препаратам в свободных и ниосомальных формах.

В седьмом разделе главы «Собственные исследования» автором определены минимальные бактерицидные концентрации и минимальные подавляющие концентрации у препаратов.

В восьмом разделе диссертантом установлено, что суточная доза, рассчитанная по действующему веществу с учетом данных МБК и МПК, инкапсулированному в ниосомы оказалась меньше в связи с направленным транспортом везикул, но при этом не снижала качества применяемой фармакотерапии.

В девятом разделе главы «Собственные исследования» автором определены в ниосомальных формах дозы при внутримышечном введении лабораторным животным: 5,0 мг/кг офлоксацина; 8,0 мг/кг цефотаксима; 2,0 мг/кг гентамицина при индуцированных внутрибрюшинных инфекционных процессах с различными этиологическими агентами, которые способствовали

сокращению длительности заболевания, а соответственно курса лечения, предотвращению появления осложнений.

В десятом разделе диссертантом установлено, что применение ниосомальной формы цефотаксима, ниосомальной формы офлоксацина, ниосомальной формы гентамицина в терапии заболеваний верхних и нижних дыхательных путей повышало эффективность лечения патологий у телят, сокращало длительность курса антибиотикотерапии.

В одиннадцатом разделе главы «Собственные исследования» автором определена экономическая эффективность применения различных форм антибактериальных препаратов при их использовании в схемах лечения у телят с заболеваниями верхних и нижних дыхательных путей бактериальной этиологии.

В главе «Заключение» Шахова В. Н. на основании собственных исследований подводит итог своей научной работы, приводит 15 выводов, которые соответствуют задачам, поставленным на разрешение при выполнении работы, и дает 6 практических предложений. Выводы в диссертационной работе сформированы из результатов проведенных исследований, аргументированы и убедительны. Практические предложения актуальны, отражают основные положения диссертационной работы и носят в основном конкретный характер.

Материалы исследований, изложенные в диссертационной работе, обобщены и представлены в таблицах.

6. Подтверждение опубликование основных результатов диссертации в научной печати

По материалам исследований опубликована сорок одна научная работа, в которых отражены основные положения и выводы по теме диссертации, в том числе тринадцать научных статей в изданиях, включенных в «Перечень рецензируемых научных журналов и изданий ВАК», рекомендованных для опубликования основных научных результатов диссертаций, три статьи в научных изданиях, индексируемых в международных базах Web of Science и

Scopus. Получены десять патентов РФ: способы получения ниосомальной формы цефотаксима (патент на изобретение РФ № 2687496 от 08.10.18), ниосомальной формы гентамицина (патент на изобретение РФ № 2805933 от 09.02.2023), способы моделирования интраперитонеального стафилококкового (патент на изобретение РФ № 2723745 от 21.11.2019) и синегнойного инфекционных процессов (патент на изобретение РФ № 2725136 от 21.11.2019), способ лечения интраперитонеального стафилококкового инфекционного процесса ниосомальным офлоксацином (патент на изобретение РФ № 2749374 от 29.10.2020), способ фракционирования ниосом (патент на изобретение РФ № 2754849 от 20.07.2020), способ определения скорости высвобождения инкапсулированного в ниосомы цефотаксима *in vitro* (патент на изобретение РФ № 2754850 от 20.07.2020), способы определения аминогликозидных антибиотиков (патент на изобретение РФ № 2786839 от 15.11.2022), а также цефотаксима методом обращенно-фазной высокоэффективной жидкостной хроматографии (патент на изобретение РФ № 2687493 от 08.10.18), способ определения чувствительности микроорганизмов к антибиотикам при лечении гнойно-воспалительных заболеваний животных (патент на изобретение РФ № 2804102 от 15.11.2022). Результаты исследований изложены в учебно-методическом пособии «Применение антибактериальных препаратов в составе ниосомальных везикул в терапии заболеваний животных», рекомендованы к изданию Краснодарским научно-исследовательским ветеринарным институтом - обособленным структурным подразделением ФГБНУ «КНЦЗВ», ФГБОУ ВО Кубанским ГАУ, Пермским государственным аграрно-технологическим университетом им. академика Д.Н. Прянишникова (утверждены НТС ФГБОУ ВО Ставропольским ГАУ 25.10.23, протокол № 12). Автореферат в полной мере отражает содержание диссертационной работы.

7. Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат изложен на двух печатных листах и полностью соответствует содержанию диссертации. Выводы и практические предложения в обоих документах идентичны.

8. Личный вклад соискателя в разработку научной проблемы

Шаховой В. Н. лично организовано и проведено диссертационное исследование, осуществлен анализ состояния данного вопроса, самостоятельно сформулирована цель и задачи научного исследования, проведен анализ экспериментальных данных, сформулированы основные положения и выводы. Полученные результаты дополняют и углубляют существующие сведения о повышении терапевтической эффективности лечения сельскохозяйственных животных при заболеваниях инфекционной этиологии за счет применения ниосомальных форм. Диссертационная работа написана и оформлена лично автором, опубликованные результаты подтверждают его существенный личный вклад в решение поставленной научной задачи в области ветеринарной медицины.

9. Конкретные рекомендации по использованию результатов диссертационной работы

Рекомендации, предложенные автором, имеют как теоретическое, так и практическое значение. Предлагается использование ниосомальной формы цефотаксима в дозе 8,0 мг/кг, ниосомальной формы офлоксацина в дозе 6,0 мг/кг; ниосомальной формы гентамицина 2,0 мг/кг внутримышечно 1 раз в день в течение 5 дней у телят при заболеваниях инфекционной этиологии, при условии чувствительности к данным антибактериальным препаратам. Автором рекомендуется использовать разработанные способы с целью повышения эффективности терапии инфекционных заболеваний; для расширения спектра характеристик ниосом; для определения концентрации

антибактериальных препаратов методом обращенно-фазной высокоэффективной жидкостной хроматографии; с целью моделирования инфекционных процессов у лабораторных животных. Результаты, полученные в ходе написания диссертации могут быть использованы в проведении научных исследований, в учебном процессе при подготовке специалистов, бакалавров и магистров ветеринарного и биологического направления, при составлении рекомендаций для практикующих специалистов в области ветеринарной медицины и животноводства.

Учитывая теоретическую значимость работы, результаты могут быть использованы в учебном процессе в учебных заведениях ветеринарного профиля, а также при составлении монографий, учебных и справочных пособий по фармакологии и терапии.

10. Замечания, вопросы и пожелания по диссертации

По диссертационной работе Шаховой В. Н. принципиальных возражений не возникло, хотелось бы отметить некоторые замечания, высказать пожелания, и по отдельным вопросам получить разъяснения.

1. Чем обусловлена стойкость такого неиногенного, поверхностно активного вещества, как Span 60?
2. Как осуществляется доставка действующих веществ, инкорпорированных в ниосомы в патологический очаг?
3. Какие патологии верхних и нижних дыхательных путей вы диагностировали у телят?
4. На ваш взгляд, при каких еще патологиях возможно осуществлять терапию ниосомальными формами?
5. На сколько экономически целесообразно применение ниосом?
6. Почему для моделирования экспериментальных инфекций Вами были выбраны *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa*?

7. Чем вы можете объяснить снижение минимальной бактерицидной концентрации и минимальной подавляющей концентрации для ниосомальных форм антибактериальных препаратов?

11. Заключение

Диссертация Шаховой Валерии Николаевны «Разработка новых лекарственных форм антибактериальных препаратов, обладающих модифицированными фармакокинетическими параметрами», является завершенной, самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной проблемы в области ветеринарной медицины по повышению терапевтической эффективности лечения сельскохозяйственных животных при заболеваниях инфекционной этиологии за счет применения ниосомальных форм для пролонгирования нахождения терапевтической концентрации антибактериальных препаратов в патологическом очаге, снижения их пиковой концентрации в крови, сокращения токсического действия на организм, предупреждения развития осложнений. По актуальности, научной новизне, степени обоснованности выводов и совокупности основных положений диссертационное исследование Шаховой Валерии Николаевны «Разработка новых лекарственных форм антибактериальных препаратов, обладающих модифицированными фармакокинетическими параметрами», соответствует критериям п. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор Шахова Валерия Николаевна, заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 4.2.1. Патология животных, морфология, физиология, фармакология и токсикология.

Диссертация, автореферат и отзыв на диссертационную работу Шаховой Валерии Николаевны «Разработка новых лекарственных форм антибактериальных препаратов, обладающих модифицированными

фармакокинетическими параметрами» рассмотрен и одобрен на заседании кафедры физиологии, фармакологии и токсикологии им. А.Н. Голикова и И.Е. Мозгова ФГБОУ ВО «Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии – МВА имени К.И. Скрябина», протокол № 9 от 20.01.2025 г.

Отзыв ведущей организации составили:

Заведующий кафедрой физиологии,
фармакологии и токсикологии
им. А.Н. Голикова и И.Е. Мозгова
ФГБОУ ВО МГАВМиБ –
МВА имени К.И. Скрябина
доктор ветеринарных наук, доцент

Дельцов Александр Александрович

ФГБОУ ВО «Московская государственная
академия ветеринарной медицины и биотехнологии –
МВА имени К.И. Скрябина»
109472, Москва, ул. Академика Скрябина, 23,
Контактный телефон 8 (495) 377-63-50
E-mail: sci@mgavm.ru

Подпись Дельцова А.А.

заверяю Начальник административного отдела

Дельцова Е.Б. Действ.
" 20 " Января 2025 г.

