

Заключение диссертационного совета 35.2.036.02, созданного на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ставропольский государственный аграрный университет» Министерства сельского хозяйства РФ по диссертации на соискание ученой степени доктора наук

Аттестационное дело № _____

Решение диссертационного совета от 04.04.2025 г. №31

О присуждении Шаховой Валерии Николаевне, гражданке Российской Федерации, ученой степени доктора биологических наук.

Диссертация «Разработка новых лекарственных форм антибактериальных препаратов, обладающих модифицированными фармакокинетическими параметрами» по специальности 4.2.1. Патология животных, морфология, физиология, фармакология и токсикология принята к защите 25.12.2024 г., протокол №29 диссертационным советом 35.2.036.02, созданным на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ставропольский государственный аграрный университет» Министерства сельского хозяйства РФ, 355017, г. Ставрополь, пер. Зоотехнический 12, созданного приказом Министерства науки и высшего образования РФ №37/нк от 26.01.2023 г. с изменениями, внесенными с приказом от №1492/нк от 12 июля 2023 г.

Соискатель Шахова Валерия Николаевна, дата рождения 08 января 1987 года, в 2009 году с отличием окончила федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный аграрный университет» с присвоением квалификации «ветеринарный врач».

С 2012 по настоящее время работает в должности доцента кафедры терапии и фармакологии Института ветеринарии и биотехнологий ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный аграрный университет».

Диссертация выполнена на базе ФГБОУ ВО "Ставропольский государственный аграрный университет" Министерства сельского хозяйства РФ.

Научный консультант:

доктор ветеринарных наук (06.02.03 - ветеринарная фармакология с токсикологией), профессор Беляев Валерий Анатольевич федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный аграрный университет», профессор кафедры терапии и фармакологии.

Официальные оппоненты:

Медетханов Фазил Акберович доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии, токсикологии и радиобиологии ФГБОУ ВО "Казанская государственная академия ветеринарной медицины имени Н.Э. Баумана";

Мосягин Владимир Владимирович доктор биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории ветеринарной медицины и биотехнологий ФГБНУ "Курский федеральный аграрный научный центр";

Шантыз Азамат Хазретович доктор ветеринарных наук, доцент, профессор кафедры биотехнологии, биохимии и биофизики ФГБОУ ВО "Кубанский государственный аграрный университет им. И. Т. Трубилина".

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии – МВА имени К.И. Скрябина» (г. Москва) в своем положительном отзыве, подписанном доктором ветеринарных наук, доцентом, заведующим кафедрой физиологии, фармакологии и токсикологии им. А.Н. Голикова и И.Е. Мозгова Дельцовым Александром Александровичем, указала, что: «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» рассмотрены и одобрены 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.

Соискатель имеет 41 опубликованную работу по теме диссертации, из них 13 работ, опубликованных в изданиях, включенных в Перечень Российских рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования РФ («Вестник Ветеринарии», «Вестник АПК Ставрополя», «Вопросы нормативно-правового регулирования в ветеринарии», «Ветеринарная патология», «Вестник Курской государственной сельскохозяйственной академии», «Аграрный вестник Северного Кавказа») и 3 статьи в научных изданиях, индексируемых в международных базах Web of Science и Scopus. Издано одно учебно-методическое пособие. Получены в соавторстве 10 патентов Российской Федерации на изобретения. Работы посвящены изучению состава, форм, размеров ниосомальных везикул и их

способов хранения. Общий объем научных изданий составляет 12,31 печатных листов, авторский вклад 85%.

Требования, предъявляемые к публикации основных научных результатов диссертации, предусмотренные пунктами 11, 13 и 14 «Положения о присуждении учёных степеней», диссертантом полностью выполнены. В диссертации недостоверные сведения об опубликованных соискателем работах отсутствуют.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. 1. Коррекция фармакокинетики гентамицина во внутриглазной жидкости / В. Н. Шахова, В. А. Беляев, Е. В. Сафоновская, В. В. Михайленко // Вестник ветеринарии. Материалы Международной научно-практической интернет конференции, посвященной 65-летию кафедры паразитологии «Современные тенденции в ветеринарной медицине». - 2012. - № 63 (4). - С. 160-163.

2. Изменения биохимических показателей крови при экспериментальной офтальмопатологии / В. Н. Шахова, В. А. Беляев, Е. В. Сафоновская, В. В. Михайленко // Вестник ветеринарии. Материалы Международной научнопрактической интернет-конференции, «Научный поиск - животноводству России». - 2013. - № 66 (3). - С. 66- 68.

3. Микробиологический анализ возбудителей инфекционных заболеваний предстательной железы в Ставропольском крае у кобелей / В. Н. Шахова, А. А. Дорохина, В. А. Беляев, Е. В. Сафоновская, Л. Ф. Сыч // Вестник АПК Ставрополя. - 2014. - № 3 (15). - С. 91-95.

4. Фармакокинетика ципрофлоксацина при индуцированной патологии глаз / В. Н. Шахова, В. А. Беляев, В. А. Оробец и др. // Вестник АПК Ставрополя. - 2015. - № 4. - С. 124-129.

5. Шахова, В. Н. Селективные изменения поступления лекарственных веществ в ткани глаза через гематоофтальмический барьер / В. Н. Шахова // Вестник АПК Ставрополя. - 2018. - № 3. - С. 27-29.

6. Стандартизация методики определения размеров частиц в ниосомальных препаратах / Д. А. Ковалев, А. М. Жиров, В. Н. Шахова и др. //

Вопросы нормативно-правового регулирования в ветеринарии. - 2019. - № 1. - С. 146-148.

7. Фармакокинетика ципрофлоксацина в биологических жидкостях у собак с хроническим простатитом / В. А. Беляев, В. Н. Шахова, И. В. Беляев // Вестник АПК Ставрополя. - 2020. - № 4 (40). - С. 16-19.

8. Изучение стабильности физико-химических свойств ниосомальных препаратов в процессе хранения / В. Н. Шахова, А. М. Жиров, Д. А. Ковалев, Е. С. Кастарнова // Ветеринарная патология. - 2021. - № 2 (76). - С. 48-53.

9. Устройства и системы доставки антибактериальных препаратов в терапии дыхательных путей / В. А. Беляев, В. Н. Шахова, О. Э. Французов и др. // Вестник АПК Ставрополя. - 2022. - № 1 (45). - С. 9-13.

10. Чувствительность к антибактериальным препаратам патогенных стафилококков и стрептококков, выделенных от больных собак / Е. В. Светлакова, В. Н. Шахова, В. А. Беляев, Н. А. Ожередова // Вестник АПК Ставрополя. 2022. № 4 (48). С. 9-15.

11. Выявление чувствительности к антибактериальным препаратам у патогенных стафилококков и стрептококков / Е. В. Светлакова, В. Н. Шахова, В. А. Беляев и др. // Вестник Курской государственной сельскохозяйственной академии. - 2023. - № 7. - С. 139-143.

12. Применение нанотехнологий для разработки новых лекарственных форм антибактериальных средств в борьбе с устойчивостью к полирезистентным штаммам микроорганизмов / В. Н. Шахова, В. А. Беляев, Е. В. Светлакова и др. // Вестник Курской государственной сельскохозяйственной академии. - 2023. - № 7. - С. 129-134.

13. Говорова, М. В. Аномальная токсичность лекарственных препаратов / М. В. Говорова, В. Н. Шахова // Аграрный вестник Северного Кавказа. - 2024. - № 2. - С. 4-7.

На диссертацию и автореферат поступило 17 отзывов: доктора ветеринарных наук, профессора, заведующего кафедрой инфекционных болезней Татарниковой Натальи Александровны из ФГБОУ ВО "Пермский государственный аграрно-технологический университет имени академика Д.Н. Прянишникова"; доктора сельскохозяйственных наук, профессора, главного

научного сотрудника лаборатории воспроизводства и репродуктивных технологий Айбазова Али-Магомета Муссаевича из ФГБНУ "Северо-Кавказский федеральный научный аграрный центр"; доктора ветеринарных наук, профессора, заведующего кафедрой эпизоотологии, патологии и фармакологии Савинкова Алексея Владимировича из ФГБОУ ВО "Самарский государственный аграрный университет"; доктора биологических наук, ведущего научного сотрудника отдела репродуктивной биологии и неонатологии Черницкого Антона Евгеньевича из ФГБНУ "Уральский федеральный аграрный научно-исследовательский центр Уральского отделения Российской академии наук"; доктора биологических наук, профессора, заведующего кафедрой ветеринарно-санитарной экспертизы, заразных болезней и морфологии Ряднова Алексея Анатольевича и кандидата ветеринарных наук, доцента кафедры ветеринарно-санитарной экспертизы, заразных болезней и морфологии Акимовой Светланы Александровны из ФГБОУ ВО "Волгоградский государственный аграрный университет"; доктора биологических наук, профессора, заведующего кафедрой морфологии, физиологии и фармакологии Мифтахутдинова Алевтина Викторовича из ФГБОУ ВО "Южно-Уральский государственный аграрный университет"; доктора биологических наук, доцента, доцента кафедры инфекционных и инвазионных болезней Драгич Ольги Александровны из ФГБОУ ВО "Государственный аграрный университет Северного Зауралья"; доктора биологических наук, ведущего научного сотрудника лаборатории медицинской паразитологии Тохова Юрия Мухамедовича из ФКУЗ "Ставропольский научно-исследовательский противочумный институт"; доктора ветеринарных наук, доцента, заведующего кафедрой диагностики, внутренних незаразных болезней, фармакологии, хирургии и акушерства Бойко Татьяны Владимировны из ФГБОУ ВО "Омский государственный аграрный университет имени П.А. Столыпина"; доктора ветеринарных наук, профессора, заведующего кафедрой «Ветеринария» Здоровинина Владимира Александровича, из ФГБОУ ВО «Пензенский государственный аграрный университет»; доктора биологических наук, доцента, профессора центра клинических дисциплин Клетиковой Людмилы Владимировны из ФГБОУ ВО «Верхневолжский государственный агробиотехнологический университет»; доктора биологических

наук, профессора кафедры крупного животноводства Ильиной Ларисы Александровны и кандидата ветеринарных наук, доцента кафедры крупного животноводства Склярова Сергея Павловича из ФГБОУ ВО "Санкт-Петербургский государственный аграрный университет"; кандидата ветеринарных наук, доцента, заведующего кафедрой терапии и пропедевтики Ушаковой Татьяны Михайловны из ФГБОУ ВО "Донской государственный аграрный университет"; доктора ветеринарных наук, доцента, главного научного сотрудника отдела фармакологии Кузьминовой Елены Васильевны из ФГБНУ "Краснодарский научный центр по зоотехнии и ветеринарии"; доктора биологических наук, профессора кафедры терапии и клинической диагностики Алиева Абдулгамида Асадуллаевича из ФГБОУ ВО "Дагестанский государственный аграрный университет имени М.М. Джамбулатова"; доктора ветеринарных наук, заведующего кафедрой эпизоотологии и организации ветеринарного дела Коба Игоря Сергеевича из ФГБОУ ВО "Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии – МВА имени К.И. Скрябина"; доктора ветеринарных наук, профессора кафедры фармакологии и общей патологии Шкиль Николая Николаевича из ФГБОУ ВО "Новосибирский государственный аграрный университет".

Все отзывы положительные. В отзыве доктора ветеринарных наук, профессора кафедры фармакологии и общей патологии Шкиль Николая Николаевича есть пожелание и замечание: 1. Оценку эффективности лечения лабораторных и сельскохозяйственных животных изучаемыми препаратами необходимо было представить в виде таблицы для удобства анализа. 2. На стр.38 указаны показатели экономической эффективности, изучение и представление к защите которые не предусмотрены паспортом специальности 4.2.1.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации был обоснован их компетентностью в соответствующей отрасли науки, наличием публикаций в соответствующей сфере исследования и способностью определить научную и практическую ценность диссертации (сведения размещены на официальном сайте ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный аграрный университет» www.stgau.ru).

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработана научная концепция, позволившая дополнить и расширить имеющиеся сведения, а также получить новые научные данные о синтезе ниосомальных лекарственных форм антибактериальных препаратов, обладающих модифицированными фармакокинетическими параметрами, перспективными для лечения и профилактики патологий органов грудной и брюшной полости мелких домашних и сельскохозяйственных животных;

предложены новые безопасные, экономически и терапевтически эффективные ниосомальные лекарственные формы антибактериальных препаратов;

доказана перспективность использования полученных результатов в научных целях для более глубокого понимания фармакокинетических особенностей ниосомальных форм антибактериальных препаратов, а также перспективность использования полученных результатов в практике специалистов ветеринарного профиля при разработке и совершенствовании методических подходов выполнения терапевтических мероприятий у телят при заболеваниях инфекционной этиологии, при условии чувствительности к антибактериальным препаратам;

введены новые данные о токсикологических свойствах ниосомальных форм антибактериальных препаратов, определены минимальная подавляющая, а также минимальная бактерицидная концентрации ниосомальных форм антибактериальных препаратов при воздействии на грамположительную и грамотрицательную микрофлору, установлена терапевтическая эффективность ниосомальных форм антибактериальных препаратов у лабораторных животных с индуцированными патологиями, определена эффективность применения разработанных лекарственных форм при лечении телят с заболеваниями верхних и нижних дыхательных путей.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказаны и научно обоснованы положения, вносящие вклад в фармакологию, токсикологию, терапию, цитологию, гистологию, физиологию, патофизиологию по расширению представлений о ниосомальных дисперсиях для

цефотаксима, офлоксацина и гентамицина с высокой эффективностью инкорпорирования антибактериальных препаратов и модифицированной скоростью высвобождения, способствующих постоянству терапевтической концентрации в очаге воспаления и повышению эффективности существующей комплексной терапии;

применительно к проблематике диссертации результативно (эффективно, то есть с получением обладающих новизной результатов) использован комплекс современных методов исследования, в том числе, химические, физические, клинические, биохимические, гематологические, бактериологические, морфологические, фармакокинетические, токсикологические, а также методы статистической обработки, адекватные поставленным задачам;

изложены положения и факты в виде цифрового материала (таблицы, графики) и микрофотографий, наглядно подтверждающие влияние доз свободных и ниосомальных форм антибактериальных препаратов на фармакокинетические параметры, а также изменения, вызванные моделированием инфекционного процесса с различными этиологическими агентами;

раскрыты особенности изменений при проведении многопараметрического исследования гомогенности ниосомальных дисперсий посредством проточной цитометрии;

изучены изменения при разработке и проведении количественного анализа на содержание антибактериальных препаратов в свободных и ниосомальных формах методом ультрафиолетовой спектрофотометрии и обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии;

проведена модернизация методологических подходов по изучению вне- и внутриклеточной визуализации созданных пегилированных ниосомальных везикул, используемых для доставки активных субстанций с применением оптической и электронной сканирующей микроскопии образцов, а также методом динамического рассеяния света, которые позволили детектировать форму, размер частиц.

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

разработаны и внедрены практические рекомендации по использованию полученных результатов исследований, подтвержденные актами внедрения в научную работу и учебный процесс вузов Российской Федерации, а также в практическую деятельность ветеринарных специалистов Ставропольского края, Краснодарского края и Кабардино-Балкарской республики;

определены перспективы использования результатов исследований в научных и практических целях при проведении научных исследований, составлении монографий, учебно-методических пособий и справочных материалов по фармакологии, токсикологии, цитологии, гистологии, физиологии, патофизиологии, биохимии; при подготовке специалистов в учебных заведениях биологического профиля; составлении учебных и справочных пособий, чтении лекций и проведении практических занятий по фармакологии, токсикологии, биохимии;

создана научно-обоснованная база для разработки новых подходов к изучению лекарственных антибактериальных препаратов, обладающих модифицированными фармакокинетическими параметрами и их клинико-терапевтической оценки при заболеваниях инфекционной этиологии;

представлены предложения по практическому использованию результатов исследования в качестве справочного материала для специалистов в области ветеринарной медицины и биологии. Материалы исследований внедрены в практическую деятельность специалистов сельскохозяйственных организаций, крестьянско-фермерских хозяйств Ставропольского края (СПК племенной репродуктор «Красный Маныч», СПК племзавод «Путь Ленина», СПК «Владимировский» Туркменского района, ИП «Демченко» Шпаковского района), Краснодарского края (КФХ Барсук Т. Л. Павловского района), Кабардино-Балкарской Республики (ООО «Колхоз Псынадаха»). Издано учебно-методическое пособие «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). Разработанные 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) рекомендуется применять в научных исследованиях и при лабораторной диагностике заболеваний животных.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

для экспериментальных работ результаты получены с использованием современных методов на сертифицированном оборудовании и достаточном количестве животных, цифровые данные проанализированы и подвергнуты статистической обработке;

теория построена на современных данных с использованием и анализом известных и проверенных фактов, которые согласуются с ранее опубликованными фундаментальными сведениями по теме диссертации, а также

подтверждена анализом литературных источников и собственных результатов исследований, полученных автором;

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

использованы анализ и сравнение авторских данных с результатами, полученными ранее отечественными и зарубежными учеными, проводившими исследования по рассматриваемой тематике;

установлено некоторое совпадение авторских результатов с данными других исследователей подтверждающее перспективность подходов к разработке и синтезированию альтернативных фармакологических форм с высокой антибактериальной активностью;

использованы современные методики сбора, обработки и анализа исходной информации, в частности, отбор материала для комплексных химических, физических, клинических, биохимических, гематологических, бактериологических, морфологических, фармакокинетических и токсикологических исследований, выбор способа и критериев статистической обработки полученных данных и их анализ в соответствии с целью и задачами исследования, которые обеспечили получение новых достоверных сведений по рассматриваемой проблеме.

Личный вклад соискателя состоит в постановке научной проблемы, формулировании цели и задач, непосредственном участии в проведении экспериментов и получении исходной информации, обработке и интерпретации экспериментальных данных, представлении полученных результатов научной общественности, подготовке основных публикаций по проведенной работе, рукописи диссертации и автореферата.

Диссертация отвечает требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней» и не содержит недостоверных сведений об опубликованных соискателем работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации.

В ходе защиты диссертации были высказаны критические замечания по оценке эффективности лечения лабораторных и сельскохозяйственных животных изучаемыми препаратами в ниосомальной форме.

Соискатель Шахова Валерия Николаевна полностью ответила на задаваемые ей в ходе заседания вопросы, согласилась с рядом замечаний и привела собственную аргументацию.

На заседании 04 апреля 2025 года №31 диссертационный совет принял решение: за решение научной проблемы, имеющей значение для развития биологии и ветеринарной медицины присудить Шаховой Валерии Николаевне ученую степень доктора биологических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 16 человек, из них 7 докторов наук по специальности 4.2.1. Патология животных, морфология, физиология, фармакология и токсикология, участвовавших в заседании, из 22 человек, входящих в состав совета, дополнительно введенных на разовую защиту 0, проголосовали: за - 16, против - 0, недействительных бюллетеней - 0.

Председатель
диссертационного совета



В.Оробец

Оробец Владимир Александрович

Ученый секретарь
диссертационного совета

А.Шулунова

Шулунова Ангелина Николаевна

04 апреля 2025 г.