

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

Дельцова Александра Александровича, доктора ветеринарных наук, доцента, заведующего кафедрой физиологии, фармакологии и токсикологии им. А.Н. Голикова и И.Е. Мозгова ФБГОУ ВО «Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии – МВА имени К.И. Скрябина» на диссертацию Карамян Арфени Семеновны на тему «Трансбуккальный путь введения лекарственных средств в терапии животных» по специальности 4.2.1. Патология животных, морфология, физиология, фармакология и токсикология, представленную в диссертационный совет ПДС 2021.003 при ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» на соискание ученой степени доктора биологических наук

Актуальность темы диссертационного исследования. Анализ современного рынка ветеринарных фармацевтических препаратов показывает качественное изменение подхода к созданию ветеринарных лекарственных препаратов. К лекарственной форме предъявляются требования обеспечения рациональной фармакотерапии, оптимального действия лекарственного вещества и его биологическую доступность. Вместе с этим, длительное время для терапии тревожных состояний и стресса в качестве анксиолитиков применяли препараты бензодиазепинового ряда, которые обладают рядом побочных эффектов, таких как атаксия, миорелаксация, утомляемость, абстинентный синдром и др. Прогрессирующее образование активных форм кислорода в условиях дисфункции антиоксидантной системы и широкого спектра стресс- факторов индуцирует нарушения на клеточном, тканевом и органном уровнях. В то же время, исследование влияния опиодных пептидов на структурно-функциональный и клинико-биохимический статус животных расширяет возможности их применения в ветеринарной медицине. Однако, использование классических путей введения наиболее распространенных лекарственных форм (пероральные и инъекционные) у животных приводит к развитию ряда нежелательных эффектов: стресс, сложности дозирования, низкая биодоступность пероральных форм в сравнении с трансбуккальной, зависимость биодоступности препарата от его природы и структуры. В связи с чем, разработка и практическое внедрение трансбуккального пути введения современной лекарственной формы открывает перспективы развития ветеринарной фармакологии.

Достоверность и обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций в диссертации. Карамян Арфеня Семеновна провела глубокий анализ мировой литературы по существующей проблеме, освещенной в диссертационной работе, что легло в основу проведения доклинических и клинических исследований лекарственной формы и нового пути введения данных препаратов в ветеринарной медицине. Достоверность научных положений выводов и рекомендаций, представленных в диссертационной работе основано на том, что научные изыскания проведены на

сертифицированном оборудовании с использованием гематологических, биохимических анализаторов, проведением гистологического исследования и хромато-масс-спектрометрии методом ВЭЖХ -МС. Изучены показатели крови, проведены макро- и микроскопические исследования, патоморфологические исследования органов и тканей подопытных животных, проведена статистическая обработка, подробно описана структурная организация патологических процессов и разработаны клинические рекомендации по фармакотерапии у различных видов животных. Все исследования проведены на достаточном количестве исследуемого материала лабораторных животных, клинические исследования проведены при терапии травматического синдрома у собак и лошадей. Прямое личное участие Карамян Арфени Семеновны не вызывает сомнения. Практические рекомендации, научные положения и выводы, сформулированные автором диссертации, корректны, достаточно аргументированы и обоснованы данными, полученными во время клинической и лабораторно-экспериментальной части работы, полностью подтверждаются результатами исследований. Заключение и рекомендации, представленные в диссертационной работе логичны и обоснованы анализом фактического материала, полученного в ходе научного исследования. Итоги исследования, полученные автором, вытекают из результатов собственных исследований и соответствуют целям и задачам.

Новизна исследований и полученных результатов. Впервые разработанный трансбуккальный путь введения лекарственной формы - трансбуккальная лекарственная пленка, содержащей седатин/карпрофен и проведен сравнительный анализ клинического применения лекарственной формы – пленка трансбуккальная. Доказаны положительные свойства применения в данной лекарственной форме в сравнении с традиционными – таблетками и инъекционными препаратами. Впервые определены фармако-токсикологические свойства синтетического олигопептида седатина и нестероидного противовоспалительного средства карпрофен, изучена фармакокинетика препарата «Седатин» при применении новой лекарственной формы в сыворотке крови методом хромато-масс спектрометрии, нижний предел количественного определения седатина в сыворотке крови крыс составил 9,6 нг/мл. *In vivo*, выявлено прямое цитопротективное действие препарата «Седатин», при применении НПВП, разработана современная лекарственная форма – трансбуккальная пленка для фармакокоррекции болевого синдрома у животных. Впервые установлено, что риск развития гастроэнтеропатии в клинической практике при применении трансбуккальной пленки препарата «Карпрофен», по сравнению с таблетированной формой, снижается на 34,1%. Профилактическое введение препарата «Седатин» оказывает выраженное адаптогенное, стресс-корректирующее воздействие, цитопротективное воздействие при введении доз 10 и 100 мкг/кг. Установлена легкая степень поражения слизистой оболочки тела

желудка у 14% животных в подопытной группе с пептидной поддержкой (карпрофен+седатин), средняя степень поражения в 30% случаях в группе без пептидной поддержки (карпрофен). В антральной части поражение слизистой оболочки было обнаружено в 10 % случаях легкой степени (карпрофен+седатин), в 16% случаях средней тяжести (карпрофен). При этом, достоверно значимых различий в тяжести воспаления между зоной тела желудка и антральной частью не обнаружено. В рамках проведенной курсовой терапии у собак установлено достоверное снижение уровня лейкоцитов на 12,7% в группе с монотерапией (карпрофен) и на 30,5 % в группе с сочетанным применением (карпрофен+седатин), снижение уровня белка на 3,6% (в группе – карпрофен) и повышение на 6,93% в группе животных с сочетанной терапией (карпрофен+седатин). Сочетанное применение при купировании воспалительного процесса оказалось наиболее эффективным, за счет новой лекарственной формы, повышенной биодоступности. Пептидное гастропротективное действие снижает гастротоксический эффект, обусловленный ингибированием фермента циклооксигеназы (ЦОГ). В результате 10-дневного курсового применения препарата «Седатин» в лекарственной форме пленка трансбуккальная в дозе 100 мкг/кг установлена положительная динамика изменений гематологических показателей: снижение уровня лейкоцитов на 17% и снижение уровня белка на 15% в первой группе, против 22,8% и 13,5% снижения уровня белка во второй и третьей группе соответственно.

Значимость полученных диссертантом результатов для науки и практики.

На основании полученных результатов исследований разработана научная концепция трансбуккального пути введения лекарственных препаратов у животных. Доказана возможность применения трансбуккальной лекарственной формы с минимальным развитием побочных эффектов у животных, повышением биодоступности привычных, часто используемых препаратов у животных. На основании комплексного научно-методического подхода, включающего анализ и интерпретацию данных клинико-биохимических, патоморфологических исследований, а также анализе данных фармакокинетических исследований, обеспеченных статистической обработкой, представлены клинико-морфологические закономерности структурной организации патологических процессов и указаны пути их фармакологической коррекции посредством современных препаратов. Эти данные могут быть использованы в качестве справочных материалов в области ветеринарной фармакологии и токсикологии и терапии заболеваний незаразной этиологии.

Научная новизна исследований подтверждена патентами, публикациями в ведущих Российских журналах. Опубликованы методические рекомендации

«Технология изготовления и метод применения быстрорастворимых пленок в практике ветеринарной медицины», утвержденные и рекомендованные к печати

секцией зоотехнии и ветеринарии отделения сельскохозяйственных наук РАН, Москва, 2021 г.; «Применение пленок на желатиновой основе в практике ветеринарной медицины» и «Лабораторное исследование фекалий животных», утвержденных Ученым советом АТИ РУДН (2013, 2017 гг.)

На основании результатов разработаны_ и внедрены в практику: «Быстро растворяющаяся трансбуккальная плёнка для лечения депрессивных расстройств, тревоги и расстройств адаптации» (патент РФ на изобретение №2622018, 2017 г.), «Устройство для фиксации мелких грызунов», патент № 218414 (РФ; Полезная модель, 2023 г.).

Личный вклад диссертанта в разработку научной проблемы. Личный вклад состоит в решении важной и актуальной научной задачи в области ветеринарной фармакологии и терапии – к применению трансбуккального пути введения лекарственных средств в терапии животных. Самостоятельном обозначении идеи, разработке дизайна исследований, а также цели и задач, методологических принципов, подходов и выборе научного подхода и методов исследования, анализа и обобщения научной литературы, патентного поиска и методологических подходов на основе глубокого знания мирового опыта и наработке собственных данных, подтвержденных публикациями и патентами. Организации и проведении исследований в рамках экспериментальных, диагностических и лечебных мероприятий, анализу и статистической обработке полученных данных. Подготовка научных публикаций и рукописи, выполнены лично автором. Личный вклад соискателя при выполнении диссертации составляет 85%.

Общая характеристика и оценка содержания и оформления диссертации. Диссертационная работа Карамян А.С. является законченным научно- экспериментальным трудом, оформлена в соответствии со всеми требованиями, предъявляемыми к докторским диссертациям, и посвящена внедрению в практику современного малоинвазивного трансбуккального пути введения в ветеринарную медицину при применении опиоидных и нестероидных противовоспалительных препаратов у собак и лошадей. Диссертация изложена на 295 страницах машинописного текста, 295 страницах машинописного текста, рукопись состоит из введения, обзора литературы, основного содержания работы, включающего материалы и методы, результаты собственных исследований, анализ и обсуждение результатов исследований, а также заключения, списка использованной литературы и приложений. Список использованных литературных источников включает 379 источника, из них 166 русскоязычных и 209 зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 84 таблицами и 97 рисунками.

Апробация и подтверждение опубликования основных результатов в

научной печати. Достоверность результатов проведенных исследований подтверждается большим количеством наблюдаемых животных и видовым разнообразием экспериментальных животных с подбором релевантных моделей биологических тест-систем, использованием современных методов оценки фармакологической безопасности и эффективности лекарственных препаратов. Основные положения работы доложены, обсуждены и одобрены: в департаменте ветеринарной медицины аграрно-технологического института РУДН, протокол 2021-05-04/09, от 04.04.2024; Результаты научных и клинических исследований были доложены на международной научно-практической конференции: «8-ая международная специализированная выставка «Лаборатория Экспо – 2010» (Москва, 2010 г.), «Материалы IV съезда ветеринарных фармакологов и токсикологов России «Актуальные вопросы ветеринарии фармакологии, токсикологии и фармации» (Москва, 2013 г.), «Материалы международной научно-практической конференции «Теоретические и прикладные проблемы современной науки и образования» (Курск, 2013 г., 2015 г.), «Annual International Conference on Biology» (Греция, Афины, 2015 г.), «Приоритетные направления развития современной науки молодых учёных аграриев Материалы V-ой Материалы международной научно-практической конференции. молодых ученых, посвящ. 25-летию ФГБНУ «Прикаспийский НИИ аридного земледелия» (ФГБНУ «ПНИИАЗ», с. Соленое Займище, 2016 г.), «IX международный конгресс биотехнология: состояние и перспективы развития 20-22 февраля 2017, Москва, Гостинный двор» (Москва, 2017г.), «Сборник трудов VIII межвузовской конференции по клинической ветеринарии в формате Purina Partners» (Москва, 2018 г.), «11th Unternational Conference and Exhibition on «Metabolomics & Systems Biology» (Japan. Tokyo. May 17-19, 2018), «The 44th FEBS Congress «From Molecules to Living Systems» (Poland, Krakow, 2019), «Актуальные проблемы ветеринарной медицины, зоотехнии и биотехнологии. Сборник научных трудов учебно-методической и научно-практической конференции, посвященной 100 летию со дня основания ФГБОУ ВО ВГАВМиБ МВА им. К.И. Скрябина» (Москва, 2019 г.), «II МНПК «Гармонизация подходов к фармацевтической разработке» (Москва, 2019 г., 2020 г.), «X Всероссийская научно-практическая конференция «Научная инициатива иностранных студентов и аспирантов российских вузов» (Москва, 2020 г.), XIII Международная научно-практическая конференция молодых ученых «Инновационные процессы в сельском хозяйстве» (Москва, 2021 г., 2022 г.), «VI научно-практическая конференция Международная интеграция в сфере химической и фармацевтической промышленности» (Москва, 2022 г.), Международная конференция «Качество и безопасность продуктов питания» «Food quality food safety» (FQFS-2022) (Москва, 2022 г.), XV Международная научно-практическая конференция молодых ученых «Инновационные процессы в сельском хозяйстве» (Москва, 2023), Научно-практический семинар «Актуальные вопросы содержания, разведения и поведения животных в неволе» (Кубинка, МО, 2023), Международная научно-практическая конференция «Animal science & veterinary medicine» (Дубай, ОАЭ, 2023).

Материалы диссертационного исследования внедрены в учебный процесс ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», протокол № 2021-08/03 от 17.10.2023; ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины», ФГБОУ ВО «Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии - МВА имени К. И. Скрябина»; ФГБОУ ВО «Казанская государственная академия ветеринарной медицины имени Н.Э. Баумана».

Соответствие содержания автореферата содержанию диссертационной работы. Автореферат изложен на 43 страницах компьютерного текста, содержит основные разделы диссертационной работы и раскрывает ее научные положения. Выводы и практические предложения в автореферате и диссертации идентичны. Диссертация и автореферат соответствуют критериям «Положения о присуждении ученых степеней», предъявляемых к докторским диссертациям, изложены грамотным и доступным языком, достаточно иллюстрированы.

Вопросы и замечания по диссертации. Несмотря на то, что диссертационная работа Карамян Арфени Семеновны заслуживает положительной оценки, имеется ряд замечаний и вопросов:

1. На наш взгляд, излишне представлены гистологические рисунки нормы при сравнительном анализе оценки различных лекарственных форм и путей введения.
2. С чем связан выбор животных для клинического применения препаратов?
3. Чем обосновано сочетанное применение пептидов и нестероидных противовоспалительных препаратов?
4. Насколько информативен анализ скрытой крови в кале при постановке диагноза на гастропатии?
5. Каков «коридор безопасности» новых лекарственных препаратов?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Карамян Арфени Семеновны на тему «Трансбуккальный путь введения лекарственных средств в терапии животных», соответствует заявленной специальности 4.2.1. Патология животных, морфология, физиология, фармакология и токсикология, представляет собой законченный научно-квалификационный труд, в котором содержится комплексное решение научной проблемы в области ветеринарии по разработке новых фармакологических лекарственных средств при терапии болевого синдрома у собак и хромоты у лошадей с гастропатиями в

анамнезе, имеющий научную новизну, теоретическое и практическое значение. По своей актуальности, научной новизне, объему проведенных исследований, достоверности и обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, публикациям, в которых изложены ее основные научные результаты, теоретической и практической значимости диссертация соответствует требованиям п.2.1. раздела II Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», утвержденного Ученым советом РУДН протокол № УС-1 от 22.01.2024 г., а ее автор Карамян Арфеня Семеновна заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук.

Официальный оппонент

Дельцов Александр Александрович

Заведующий кафедрой физиологии, фармакологии и токсикологии им. А.Н. Голикова и И.Е. Мозгова ФБГОУ ВО «Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии – МВА имени К.И. Скрябина», доктор ветеринарных наук, доцент

06.02.03- Ветеринарная фармакология с токсикологией (ветеринарные науки)

Адрес: 109472, г. Москва, ул. Академика Скрябина, 23, ФБГОУ ВО «Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии – МВА имени К.И. Скрябина», телефон: +7 (495) 377-63-50, e-mail: Deltsov-81@mail.ru.

Подпись

Дельцова А.

заверяю

Начальник администрации

Дельцов А.А.
"15" мая

