

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора биологических наук, профессора, заведующего кафедрой физиологии, хирургии и акушерства ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный аграрный университет» Квочко Андрея Николаевича на диссертацию Карамян Арфени Семеновны на тему «Трансбуккальный путь введения лекарственных средств в терапии животных», представленную в диссертационный совет ПДС 2021.003 при ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 4.2.1 Патология животных, морфология, физиология, фармакология и токсикологии

1. Актуальность темы

Путь введения лекарственных препаратов зачастую влияет не только на фармакологическую активность, но и в целом на морфо-функциональный статус организма животных и последующий успех фармакотерапевтических мероприятий. Лекарственные средства с модифицированным высвобождением, такие как быстрорастворимые пленки, обеспечивают высокую эффективность, простоту и надежность применения данной формы у домашних животных. Основываясь на результатах многочисленных исследований у животных достоверно доказано развитие патологии органов ЖКТ, сердечно-сосудистых и эндокринных заболеваний (сахарного диабета, гипертиреоза), развитии неоплазий и патологии воспалительного характера на фоне окислительного стресса. Прогрессирующее образование активных форм кислорода в условиях дисфункции антиоксидантной системы индуцирует нарушения на клеточном, тканевом и органном уровнях. Процессы перекисного окисления липидов приводят к интенсификации метаболизма арахидоновой кислоты с увеличением содержания лейкотриенов, простагландинов, тромбоксанов, которые поддерживают воспалительный процесс, ухудшают микроциркуляцию, нарушают метаболические процессы в клетке и в макроорганизме. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) – наиболее распространенные лекарственные средства, обладающие противовоспалительным, обезболивающим, жаропонижающим и антикоагулянтными свойствами – препараты выбора, используемые повсеместно и ежедневно для купирования болевого

синдрома у всех видов животных. В то же время, по данным исследований Kyle R. Duchman; Devin B. Lemmex; Sunny H. Patel, (2019) НПВП могут являться индукторами гастроэнтеропатий. Врожденная и приобретенная костно-суставная патология собак приводит к развитию болевого синдрома, хромоты, дегенеративным процессам в тканях. В 70-85% случаев хромоты собак причиной является остеоартроз, при котором назначение селективных НПВП – менее токсичны и не оказывают влияния на заживление ран – является «золотым стандартом» терапии. Возникает необходимость нового подхода к использованию НПВП, который позволил бы минимизировать развитие побочных эффектов. В то же время, исследование влияния опиоидных пептидов на структурно-функциональный и клинико-биохимический статус животных расширяет возможности их применения в ветеринарной медицине. Однако, применение 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.

2. 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 приме-

нении 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.

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

Научные положения, выводы и практические рекомендации сформулированы корректно и подтверждены достаточным количеством фактического материала.

Карамян Арфеня Семеновна провела глубокий анализ мировых исследований 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 ре-

зультатами 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.

4. Значимость результатов для науки и производства, полученных соискателем

Результаты проведённых исследований соискателя А.С. Карамян в значительной степени дополняют, расширяют и уточняют сведения по биологическим особенностям распределения лекарственных веществ в организме животных, ветеринарной фармакологии и терапии. 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.).

5. Оценка содержания и оформления диссертации

Диссертационная работа А.С. Карамян построена по классическому образцу и включает в себя следующие главы: введение (21 стр.); обзор литературы (33 стр.); материалы и методы исследований, дизайн исследования (43 стр.); теоретическое обоснование исследования (10 стр.); результаты собственных исследований и обсуждение полученных результатов (115 стр.); заключение и итоги выполненного исследования (10 стр.), практические рекомендации и перспективы дальнейшей разработки темы. 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.

Работа оформлена в соответствии с действующими требованиями ВАК, написана грамотно, аккуратно и читается легко.

В главе «Введение» диссертант обосновывает актуальность проведенного им исследования, четко формулирует цель и задачи, научную новизну, теоретическую

и практическую значимость, методологию и методы исследования, основные положения, выносимые на защиту, представляет информацию о степени достоверности и апробации работы, публикациях результатов исследования, объеме и структуре диссертации. Основные положения, выносимые на защиту, сформулированы кратко и четко и отражены в тексте и выводах диссертационной работы.

Глава **«Обзор литературы»** состоит из 6 разделов. В них приводятся и анализируются современные научные данные о состоянии рынка лекарственных препаратов для ветеринарного применения, об успехах и перспективах применения пептидных препаратов, нестероидных противовоспалительных препаратов в современной лекарственной форме.

Обзор литературы демонстрирует, детальный анализ литературных источников, в конце главы диссертант приводит краткое заключение, что позволило судить об аргументированном обосновании актуальности избранной темы, определения цели и задач настоящего исследования — необходимости изучения трансбуккального пути введения лекарственных препаратов у животных.

В главе **«Материал и методы исследований»** диссертантом приводятся сведения о месте выполнения научных исследований (департамент ветеринарной медицины аграрно-технологического института ФГБОУ ВО «Российский университет дружбы народов»), представлены материалы исследования лабораторных животных и исследования на клинических животных, о комплексе современных высокоинформативных методов исследований (анатомические, гистологические, макро- и микроморфометрические, эндоскопические, спектрометрические) и статистической обработке полученного цифрового массива данных, что позволило соискателю достичь цели исследования, решить поставленные задачи, получить ценные новые научные сведения по рассматриваемому вопросу.

Глава **«Результаты собственных исследований»** содержит шесть разделов.

Данные разделы хорошо иллюстрированы, содержит большое число качественных микрофотоснимков, подтверждающих достоверность полученных результатов исследования.

Необходимо отметить, что все разделы диссертационной работы содержат большое число цветных фотоснимков, таблиц, диаграмм, что является фактическим подтверждением полученных результатов исследования и облегчает восприятие текста. В конце каждого подраздела автор приводит краткое заключение о полученных результатах исследования.

В главе «Заключение» содержится обобщенный анализ результатов исследований с данными литературных источников. Диссертант Карамян А.С. подводит итог проведенных научных исследований, и на основании результатов собственных исследований, полученных в ходе достижения поставленной цели и решения задач, приводит восемь аргументированных научных выводов, которые логично вытекают из результатов исследований. Затем приводятся практические рекомендации и перспективы дальнейшей разработки темы.

Раздел «Список литературы» содержит библиографический список используемой в диссертационной работе литературы, представленный 379 источниками, из них 209 – зарубежных авторов.

6. Подтверждение опубликования основных результатов диссертации в научной печати

По материалам исследований опубликовано 35 научных работ, в которых отражены основные положения и выводы по теме диссертации, в том числе 14 статей в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных журналов и изданий для опубликования основных научных результатов диссертации, утвержденных ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации и рекомендованных для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, 16 тезисов докладов, 2 патента РФ, 3 методических рекомендаций.

7. Соответствие диссертации, автореферата критериям «Положения о присуждении ученых степеней»

Автореферат оформлен методически верно, содержит основные разделы диссертации и раскрывает ее научные положения. Выводы и практические предложения в диссертации и автореферате идентичны. Диссертация и автореферат соответствуют критериям «Положения о присуждении ученых степеней».

8. Личный вклад соискателя в разработку научной проблемы

Личный вклад состоит в решении важной научной и актуальной практической 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%.

9. Конкретные рекомендации по использованию результатов диссертационной работы

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 живот-

ных. 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.

Материалы исследований А.С. Карамян могут быть использованы: при написании справочных руководств и соответствующих разделов учебников, учебных пособий по ветеринарной фармакологии, терапии, видовой, сравнительной гистологии; при чтении лекций в учебном процессе и проведении лабораторно-практических и занятий на биологических, ветеринарных и зооинженерных факультетах высших учебных заведений; материалы и методы полезны научным сотрудникам НИИ, которые занимаются доклиническими и клиническими исследованиями, созданием и разработкой лекарственных средств.

10. Замечания, вопросы и пожелания по диссертации

В ходе рассмотрения диссертационной работы А.С. Карамян принципиальных возражений и замечаний не возникало. Вместе с тем, хотелось бы отметить некоторые замечания, вопросы и пожелания:

1. В оглавлении диссертации не указан раздел «Заключение», однако в тексте такой раздел присутствует на стр. 231.

Прошу диссертанта ответить на следующие вопросы:

1. Чем обосновано столь обширное доклиническое исследование разработанного препарата, ведь действующее вещество карпрофен известно и применяется для терапии животных?

2. На наш взгляд, диагностический протокол достаточно обширен: включает как клинико-биохимическую оценку статуса животных, так и инструментальную диагностику. Считаете ли Вы такой подход обоснованным или достаточно было бы провести лабораторные исследования?

3. Возможен ли данный путь введения лекарственных препаратов у кошек?

4. Какой материал лежит в основе изготовления трансбуккальных пленок?

В качестве пожеланий хотелось бы отметить:

В дальнейшей научной деятельности диссертанту следует провести исследование данного перспективного пути введения для других видов животных, а также рассмотреть возможность расширения линейки препаратов.

В целом диссертационная работа написана хорошим литературным языком. Указанные замечания и вопросы не снижают научной и практической ценности рецензируемой диссертационной работы, носят главным образом дискуссионный характер и не влияют на ее общую положительную оценку.

11. 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 заверченный 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.

Работа выполнена на достаточном объеме фактического материала, написана профессиональным научным языком, хорошо оформлена, сопровождается наглядным иллюстративным материалом. 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.

05 мая 2025 года

Официальный оппонент:

доктор биологических наук (16.00.02 – патология, онкология и морфология животных; 03.00.13 - физиология, 2002г.), профессор, заведующий кафедрой физиологии, хирургии и акушерства ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный аграрный университет»



Квочко Андрей Николаевич

Адрес организации: 355017 г. Ставрополь, пер. Зоотехнический, д. 12; ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный аграрный университет»;

Телефон: +7(918) 750-3579;

E-mail kvochko@yandex.ru

