

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора ветеринарных наук, профессора Беляева Валерия Анатольевича на диссертационную работу Козлова Сергея Васильевича на тему: «Новые методы фармакологической коррекции и профилактики заболеваний печени у сельскохозяйственных и мелких непродуктивных животных», представленную к защите в диссертационный совет Д 220.061.01 при ФГБОУ ВО «Саратовский государственный аграрный университет имени Н.И. Вавилова» на соискание ученой степени доктора ветеринарных наук по специальности 06.02.01 - Диагностика болезней и терапия животных, патология, онкология и морфология животных.

Актуальность избранной темы

Актуальность диссертационного исследования Козлова С.В. обусловлена высокой научной значимостью проблемы патологии печени у животных.

Широко известно, что печень занимает ключевые позиции в регуляции обменных процессов в организме, является связующим звеном между внешней и внутренней средой, принимает прямое или косвенное участие во всех жизненно важных процессах, происходящих в организме. Кроме того, печень является центральным органом, участвующим в поддержании гомеостаза.

Многочисленные функции печени предполагают, что любые патологические процессы в организме животных приводящие к нарушению обмена веществ повлекут за собой поражение клеток или развитие иного, более тяжелого патологического процесса.

Поэтому поиск новых средств, способных повышать устойчивость печени к различного рода негативным воздействиям, способствующих устранению ключевых механизмов и изменений, повреждающих орган: ингибирующих процессы фосфолиполиза, уменьшающих содержание липофосфатидов, восстанавливающих оптимальную структуру мембран, нормализующих процессы депонирования ионов Ca^{2+} , восстанавливающих барьерную функцию мембран митохондрий, эндоплазматического ретикулама

и лизосом. Нормализующих обмен белков, липидов, углеводов. Возвращающих к физиологической норме основные функции печени, такие как антитоксическую, экскреторную и другие. Является актуальным по сей день.

В этой связи, поставленные диссертантом задачи, связанные с разработкой инновационных методов фармакологической коррекции патологий печени у животных представляют научный интерес и являются актуальными.

Степень обоснованности научных положений, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации

Исследования выполнены на базе структурных подразделений ФГБОУ ВО «Саратовский ГАУ им. Н.И. Вавилова», СарНИВИ-филиал ФГБНУ ФИЦВиМ, ФГБУН Институт биохимии и физиологии растений и микроорганизмов Российской академии наук (ИБФРМ РАН), учебно – опытном хозяйстве «Муммовское» ФГБОУ ВПО «Российский ГАУ - МСХА им. К.А. Тимирязева» Аткарского района, Саратовской области; ООО «Птицефабрика «Симбирская», с. Поповка, Чердаклинского района, Ульяновской области; КФХ «Давыдов» Петровского района Саратовской области; ЛПХ «Абдулаев», Петровского района, Саратовской области. А также ветеринарных клиник для животных «Doctor-Vet» г. Саратов в период с 2006 по 2017 года.

Основные результаты диссертационного исследования отражены в 69 научных публикациях, включая 13 работ в ведущих рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ и в 5 изданиях, включенных в базу данных Scopus и Web of Science. По результатам научных исследований выданы 8 патентов РФ на изобретения. Общий объем составляет 20,4 п.л., в том числе 10 п.л. принадлежит лично соискателю.

Козлов Сергей Васильевич достаточно глубоко проанализировал имеющуюся отечественную и зарубежную научную литературу, что позволило определить проблему в области изыскания инновационных

подходов фармакологической коррекции заболеваний печени у животных по выбранной тематике, сформулировать цель и задачи исследований. Для выполнения намеченной цели им разработан ряд лекарственных средств, направленных на повышение устойчивости печени к действию патогенных факторов, нормализацию функциональной активности и стимуляцию регенеративных процессов в ней. Проведены исследования по изучению терапевтической эффективности. На основании этого им обосновано выбран наиболее перспективный препарат для лечения и профилактики патологий гепатобилиарной системы у животных. В результате проведенных исследований им разработан комплекс лечебно-профилактических мероприятий патологий гепатобилиарной системы у животных.

Основные материалы диссертационной работы были представлены и обсуждались на международных, всероссийских научно-практических конференциях в 2006 – 2017 гг.

Основные положения, заключение и практические предложения, сформулированные в диссертации, отвечают целям и задачам работы. Новизна их подтверждена наличием 8 патентов по разрабатываемой тематике.

Достоверность научных положений, выводов и рекомендаций

Достоверность научных положений, полученных результатов, выводов и рекомендаций в работе диссертанта не вызывают сомнения и обусловлены репрезентативностью выборки животных, находящихся в опытах, применением современных методов исследования, аналитическим подходом к обработке полученных данных с использованием адекватных критериев для статистического анализа.

В диссертационной работе обобщены результаты исследований от 1800 лабораторных, 149 продуктивных и 67 мелких непродуктивных животных.

Проведенные научные исследования выполнялись в несколько этапов логически вытекающих один из другого. На первом этапе исследований были сконструированы стабильные образцы инъекционных форм силимарина на основе мицелл (Пат. № 2504347) и наночастиц (селена (Пат. № 2557987, Пат.

№ 2645092) и золота). Второй этап включал изучение физико-химических свойств разработанных препаратов. На третьем этапе были проведены исследования по безопасности разработанных лекарственных препаратов на лабораторных животных. На четвертом этапе проведена оценка специфической гепатопротекторной активности в экспериментах на изолированных гепатоцитах (*in vitro*) и лабораторных животных (*in vivo*). На пятом этапе была проведена серия опытов по изучению терапевтической эффективности разработанных препаратов силимарина на основе коллоидных частиц и полимерных матриц при гепатозе у коров, при токсической дистрофии у поросят начального периода дорастивания, а также изучена терапевтическая эффективность при лечении собак с вторичным бабезиозным гепатитом. Шестым этапом исследований была разработка комплексной схемы лечения и профилактики патологий печени у животных с применением инъекционных лекарственных форм препаратов силимарина, а также препаратов, стимулирующих процесс регенерации и витаминных кормовых добавок.

Объем полученного клинического материала и уровень математического анализа имеют высокую степень достоверности и обоснованности научных положений, выводов и практических рекомендаций автора. Все задачи соответствуют заявленной цели исследования и полностью раскрыты. Выводы сформулированы корректно, выглядят логичными, не выходят за пределы поставленных задач. Предложенные практические рекомендации основаны только на достоверных, объективных результатах собственных исследований. Положения, выносимые на защиту, отражают только сведения, полученные лично автором.

Новизна научных положений, выводов и рекомендаций

В представленной Козловым Сергеем Васильевичем работе впервые разработаны и стандартизированы новые лекарственные формы силимарина на основе полимерных матриц и конъюгатов с наночастицами селена и золота для лечения заболеваний печени у животных. Что подтверждено

охранноспособными документами (Пат. № 2504347, Пат. № 2557987, Пат. № 2645092). Изучены их физико-химические, биодинамические и общетоксические свойства. Научно обоснована роль наночастиц селена и золота, в усилении гепатопротекторных свойств силимарина при поражениях печени у животных (Пат. 2549494). Экспериментально доказано гепатопротекторное действие новых лекарственных форм силимарина на лабораторных моделях и установлен характер морфологических изменений, возникающих в ткани печени под воздействием разработанных лекарственных препаратов. На достаточном количестве животных впервые установлена терапевтическая эффективность новых лекарственных форм силимарина при лечении собак больных гепатитом, поросят с токсической дистрофией печени и при гепатозе у коров. Выше приведенные исследования позволили впервые разработать комплекс лечебно-профилактических мероприятий патологий гепатобилиарной системы у продуктивных животных с применением разработанных новых лекарственных форм силимарина, а также препаратов, стимулирующих процесс регенерации и витаминных кормовых добавок.

Теоретическая и практическая значимость

Ценность для науки и практики проведенной соискателем работы, состоит в том, что полученные результаты расширяют и дополняют современную концепцию лечебно-профилактических мероприятий при патологии печени у сельскохозяйственных и мелких непродуктивных животных.

Создан комплексный подход применения препаратов на основе коллоидных частиц металлической и неметаллической природы при лечении и профилактике заболеваний печени. Изучена роль наночастиц селена и золота в формировании биодинамики лекарственного вещества. Предложено использование комплекса наночастиц конъюгированных с силимарином в прерывании патологического процесса.

Установлена терапевтическая эффективность применения новых лекарственных форм силимарина при лечении заболеваний печени у поросят,

коров и мелких домашних животных (собак). Предложены схемы применения разработанных лекарственных форм силимарина, что позволило рекомендовать их к применению в животноводстве и клинической практике лечения мелких домашних животных.

Оценка содержания диссертации и автореферата

Диссертация изложена на 362 страницах (включая приложения) и состоит из введения, обзора научной литературы, собственных исследований, включающие разделы: материалы и методы, результаты собственных исследований, их обсуждение, заключение, производственные рекомендации, список литературы и 19 приложений. Список литературы содержит 402 источника, в том числе 174 иностранных. Работа содержит 88 таблиц, 45 иллюстраций.

Во введении диссертантом обозначена актуальность проблемы, представлены цель и задачи исследования, научная практическая значимость работы, методология основные положения диссертации, выносимые на защиту, сведения о степени достоверности, апробации и публикациях результатов исследований, а также об объеме и структуре диссертации.

Обзор литературы представлен анализом и обобщением научных данных, полученных отечественными и зарубежными исследователями по изучаемой проблеме. В данном разделе представлен анализ распространенности, причин и патогенетических механизмов развития патологий печени у животных. Это позволило выявить универсальность патогенетических механизмов развития заболеваний печени несмотря на все многообразие этиологических факторов.

Наряду с этим проведен анализ лекарственных средств применяемых для коррекции патологий печени у животных.

В главе 3 изложены результаты собственных исследований.

В разделе 3.1 «Методология, материал и методы исследования», представлена характеристика животных, схема эксперимента, а также подробное описание использованных методических подходов. Объем

исследованного материала вполне достаточен для реализации цели и решения задач исследования.

Раздел 3.2 «Результаты исследований и их анализ» включает 8 подразделов

Подразделы 3.2.1 – 3.2.4 посвящены результатам разработок новых лекарственных препаратов силимарина на основе коллоидных частиц (селена и золота) и полимерных матриц. Представлена их характеристика и результаты исследований по оценке безопасности новых лекарственных средств на лабораторных (белые нелинейные мыши, крысы, морские свинки, кролики) и целевых (коровы, поросята, собаки, кошки) животных.

В подразделе 3.2.5. приводятся данные исследований по изучению специфической гепатопротекторной активности препаратов на культурах изолированных гепатоцитов (*in vitro*) и модели острого токсического гепатита у мышей индуцированном тетрахлорметаном.

Подраздел 3.2.6. посвящен результатам и анализу исследований терапевтической эффективности разработанных препаратов силимарина при патологиях печени у сельскохозяйственных (коровы, поросята отъемного периода) и мелких непродуктивных (собаки) животных.

Результаты проведенных исследований доказывают высокую терапевтическую эффективность изучаемых препаратов. Наиболее выраженный терапевтический эффект выявлен у препарата силимарина конъюгированного с наночастицами селена.

В подразделе 3.2.7 приведены данные по созданию комплекса лечебно-профилактических мероприятий при патологических состояниях печени у животных с использованием разработанных препаратов, а также препаратов, стимулирующих процесс регенерации и витаминных кормовых добавок (в разработке которых автор принимал непосредственное участие).

В данном подразделе представлены данные по безопасности новой инъекционной формы метилурацила и витаминной кормовой добавки – Волстар. А также приводятся данные по терапевтической и профилактической

эффективности комплексной схемы, включающей применение силимарина конъюгированного с наночастицами селена в качестве гепатопротекторного средства, инъекционного метилурацила – в качестве средства стимулирующего процессы регенерации и витаминной кормовой добавки «Волстар». Представленные результаты исследований доказывают высокую терапевтическую эффективность комплексной схемы лечения поросят отъемного периода при токсической гепатодистрофии.

Подраздел 3.2.8 содержит сведения о экономической эффективности комплексной схемы профилактики включающей, препарат силимарина конъюгированный с наночастицами селена, мицеллярный раствор метилурацила и витаминную кормовую добавку «Волстар» в свиноводстве.

В главе 4 подведены итоги диссертационной работы с обсуждением полученных результатов исследования.

В заключении на основании полученных данных резюмированы выводы и практические предложения, представлены рекомендации и перспективы разработки темы.

Представленная диссертационная работа является полноценным научным трудом, в котором правильно поставленные цели и задачи находят логическое воплощение в сформулированных автором теоретических положениях и полученных практических разработках.

Автореферат диссертации оформлен в соответствии с требованиями ВАК, в полном объеме соответствует тексту диссертации дает возможность вынести заключение о характере научных результатов и их достоверности.

Принципиальных замечаний по оформлению диссертационной работы нет, исследования проведены на высоком научном и методическом уровне с использованием большого объема фактического материала.

Принципиальных недостатков, которые могли бы снизить общую положительную оценку работы нет. Однако в процессе знакомства с диссертацией возникли следующие вопросы и замечания:

1. Где и в каких условиях изготавливались разработанные препараты

для применения их сельскохозяйственным и мелким непродуктивным животным?

2. Количество экспериментального материала и методы исследования желательно представить в табличной форме.

3. Проводилось ли вами исследование изомеров силимарина и если да, то каким методом. Какой процент в субстанции силимарина занимал силибин?

4. В препаратах силимарина которые были вами разработаны вами учитывались все 12 флаволигнанов или только силибин?

5. Так как МТТ тест показывает активность клеточных дегидрогеназ, а у клеток РЭС она повышена. Учитывались ли вами примеси клеток ретикулоэндотелиальной системы при постановке МТТ теста на гепатоцитах?

6. При проведении исследований по изучению гепатопротекторных свойств разработанных вами препаратов вы использовали 5 групп мышей из них 1 группа без лечения и одна фоновая. Но в плане эксперимента нет препарата сравнения. Можете ли вы объяснить почему вами не использовался препарат сравнения?

7. Как вы можете объяснить выраженное антиоксидантное действия препарата силимарина с наночастицами селена при лечении поражения печени. С чем это связано, изучали ли вы биодинамику данного препарата?

8. В ваших работах по метилурацилу вы в основном делаете акцент о влияние препарата на метаболическую систему животных. Но на рынке препараты метилурацила в основном используются как иммуномодулирующие средства. Изучали ли вы иммунопротективный действие вашего препарата?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Докторская диссертация Козлова Сергея Васильевича на тему: «Новые методы фармакологической коррекции и профилактики заболеваний печени у сельскохозяйственных и мелких непродуктивных животных», является законченной, самостоятельно выполненной научно-квалификационной

работой. По актуальности, объему материала, методическому уровню исследований, новизне полученных результатов, научной и практической значимости диссертационное исследование соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора ветеринарных наук по специальности 06.02.01 - Диагностика болезней и терапия животных, патология, онкология и морфология животных.

Официальный оппонент:

Доктор ветеринарных наук (06.02.01, 06.02.03),
профессор ФГБОУ ВО «Ставропольский
государственный аграрный
университет», профессор
кафедры терапии и фармакологии

Беляев Валерий Анатольевич

(Гражданин Российской Федерации)

« 18 » октября 2018 г.

Подпись д-ра. вет. н., профессора Беляева В.А. заверяю:

Начальник отдела кадров

Адрес для контакта:

355017, г. Ставрополь, пер. Зоотехнический 12, ФГБОУ ВО «Ставропольский
государственный аграрный университет»

Тел. 8 (928)-313-73-06, электронная почта: valstavvet@yandex.ru

Подпись заверяю:

Проректор по научной и
инновационной работе
ФГБОУ ВО Ставропольский ГАУ

доцент



« »