

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации **Варламовой Анастасии Ивановны**
«БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ, ТОКСИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И
ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОКИНЕТИКИ И БИОТРАНСФОРМАЦИИ
СУПРАМОЛЕКУЛЯРНОГО КОМПЛЕКСА ФЕНБЕНДАЗОЛА, ПОЛУЧЕННОГО ПО
МЕХАНОХИМИЧЕСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ С АДРЕСНОЙ ДОСТАВКОЙ» на соискание
ученой степени доктора биологических наук по специальностям: 1.5.17. Паразитология, 4.2.1.
Патология животных, морфология, физиология, фармакология и токсикология на заседании
диссертационного совета Д 24.1.249.02, созданного на базе Федерального государственного
бюджетного научного учреждения «Федеральный научный центр – Всероссийский научно-
исследовательский институт экспериментальной ветеринарии имени К.И. Скрябина и Я.Р.
Коваленко Российской Академии Наук»

Актуальность проблемы. В настоящее время исследования посвящены повышению эффективности имеющихся препаратов методами нанотехнологии и адресной доставки лекарственных средств. Повышенный фармакологический эффект таких структур достигается за счет повышения мембранной проницаемости и улучшенной доставки молекул лекарств к активным центрам соответствующих рецепторов организма. Свойства таких систем доставки во многом определяются составом комплексов (композиций) и технологиями их получения. Учитывая то, что около 45% лекарственных веществ обладают недостаточной растворимостью, а 80% лекарств применяются перорально, становится понятна важность управления солюбилизационными характеристиками этих лекарственных средств. Для повышения растворимости лекарственных веществ применяют такие физико-химические методы, как воздействие на кристаллическую решетку, уменьшение размеров частиц, образование твердых дисперсий лекарственных веществ с наполнителями и т.д. Ранее разработана оригинальная твердофазная механохимическая технология получения твердых фармацевтических дисперсных систем, позволяющая изменять растворимость практически нерастворимых субстанций за счет образования супрамолекулярных комплексов со вспомогательными компонентами после ударно-стирающих воздействий в специальных мельницах. Автором была поставлена цель изучить антигельминтные, токсические свойства, особенности фармакокинетики и биотрансформации супрамолекулярного комплекса фенбендазола (СМКФ), полученного по механохимической технологии с использованием адресной доставки.

Научная новизна. Разработка инновационного антигельминтного препарата - супрамолекулярного комплекса фенбендазола осуществлялась на основе механохимической технологии и наноразмерных систем доставки, обеспечивающих повышение в несколько раз эффективности и снижение токсичности. Получение препарата происходит в одну стадию путем твердофазного процесса механохимической обработки фенбендазола и водорастворимых полимеров или других вспомогательных компонентов. В результате субстанция препарата равномерно распределяется в порах и на поверхности полимерного носителя, что существенно изменяет свойства препарата – повышает растворимость, проницаемость и эффективность. Эта технология имеет ряд преимуществ перед известными методами – полное исключение из процесса растворителей, одностадийность, экологическая безопасность, возможность масштабирования и гибкость технологии. Физико-химическими методами установлено повышение в 24 раза растворимости СМКФ, уменьшение размера частиц препарата и изменение структуры частиц. Предварительные испытания СМКФ на лабораторной модели *Trichinella spiralis* показали значительное повышение его антигельминтной активности по сравнению с базовым препаратом – субстанцией фенбендазола. Повышение в 2,5-3,0 раза эффективности СМКФ установлено при нематодирозе и других стронгилятозах пищеварительного тракта, диктиокаулезе, трихоцефалезе и мониезиозе овец и молодняка крупного рогатого скота. СМКФ безопасен для организма животных. ЛД₅₀ препарата при введении белым мышам в желудок составила более 20000 мг/кг. Он не обладает раздражающим, кумулятивным, эмбриотоксическим, тератогенным и иммунотоксическим действием. Препарат в терапевтической и в 5 раз повышенной дозах не оказывает отрицательного влияния на клинические, гематологические и биохимические показатели овец и молодняка крупного рогатого скота.

Теоретическая и практическая значимость работы. Доказана возможность управления солубилизационным процессом и биологической активностью супрамолекулярных комплексов, используя различные полимеры и другие компоненты для адресной доставки препаратов за счет процесса комплексообразования с полимерами при твердофазной механохимической обработке в измельчителях-активаторах. Повышение растворимости и фармакологической эффективности достигается тем, что в процессе обработки молекулы действующего вещества распределяются в порах и на поверхности частиц/макромолекул носителей. При этом обеспечивается улучшенная всасываемость препарата в пищеварительном тракте при пероральном введении за счет ускоренного высвобождения действующего вещества и транспортировки его через биологические мембраны. Полученные результаты свидетельствуют о том, что разработанный препарат – СМКФ, обладает повышенной в 2,5-3 раза антигельминтной эффективностью, что позволило снизить терапевтическую дозу до 2,0 мг/кг по ДВ. Разработана Методика по применению СМКФ при гельминтозах овец и крупного рогатого скота, одобренная ученым советом ФГБНУ ФНЦ ВИЭВ РАН (протокол № 4 от 2 сентября 2021 г.). По результатам испытания СМКФ на лабораторных моделях оформлены «Методические рекомендации по испытанию и оценке эффективности препаратов при трихинеллезе и гименолепидозе на лабораторной модели», одобренные на секции Методической комиссии ВНИИП – филиал ФГБНУ ФНЦ ВИЭВ РАН, протокол № 3 от 29 мая 2019 г. Также предложены Методические рекомендации по определению фенбендазола и его метаболитов в молоке коров, одобренные на секции «Инвазионные болезни животных РАСХН, протокол № 2 от 21 сентября 2015 г. По материалам диссертации опубликовано 76 работ, в которых отражены основные положения и заключения по теме диссертации, в том числе 26 в изданиях, рекомендованных ВАК РФ и 9 в изданиях системы Web of Science и 3 в Scopus. Получено 4 патента на изобретения: № 2558922 от 10 апреля 2015 г., № 2560516 от 20.08.2015 г., № 2588368 от 27.06.2016 г. и № 27090119 от 13.12.2019 г. В соавторстве опубликована монография.


Диссертационная работа является завершенным научным трудом. Изложена на 260 страницах компьютерного текста и включает следующие разделы: общая характеристика работы, литературный обзор, собственные исследования, заключение, практические предложения, список использованной литературы, который включает 314 источников, в т.ч. 190 иностранных, и приложение. Иллюстрированный материал диссертации включает 33 рисунка и 74 таблицы.

В целом по актуальности, научной новизне и практической значимости диссертационная работа соответствует критериям, установленным пунктом 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней». По содержанию представленная работа соответствует заявленным специальностям: 1.5.17. Паразитология, 4.2.1. Патология животных, морфология, физиология, фармакология и токсикология, а ее автор – **Анастасия Ивановна Варламова** заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук.

Доктор ветеринарных наук, профессор кафедры ветеринарной микробиологии, инфекционных и инвазионных болезней ИВМиБ ФГБОУ ВО Омский ГАУ, профессор, заслуженный ветеринарный врач Российской Федерации, заслуженный работник сельского хозяйства Омской области

**Околелов Владимир Иванович**

Кандидат ветеринарных наук, старший преподаватель кафедры ветеринарной микробиологии, инфекционных и инвазионных болезней ИВМиБ ФГБОУ ВО Омский ГАУ

**Золотова Наталья Сергеевна**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный аграрный университет имени П.А. Столыпина» (ФГБОУ ВО Омский ГАУ). Адрес: 644008, Россия, г. Омск-8, Институтская площадь, д. 1, телефон: +7-913-612-74-60; e-mail: okolelov49@mail.ru

Подписи профессора Околелова В.И. и ст. преподавателя Золотовой Н.С. заверяю:
Ученый секретарь Ученого совета
ФГБОУ ВО Омский ГАУ

**Дмитриева Нелли Алексеевна**

12.04.2022