

Ответ на отрицательный отзыв на автореферат Ивановой К. от Леонтьевой Ирины Александровны

Мы хотим поблагодарить Ирину Александровну Леонтьеву за столь внимательное отношение к нашей работе. Позвольте дать разъяснения на вопросы, возникшие в ходе детального ее изучения.

Комментарий по пункту 1 «Недостоверность статистических данных»:

Статистически значимое различие уровня фосфора объясняется тем, что был использован тест Уилкоксона-Манна-Уитни, который чувствителен к мелким отклонениям при большом объеме данных. Так тест Уилкоксона-Манна-Уитни для непараметрических данных может выявить статсигн.

В таблице 2 для базофилов и миелоцитов указаны нулевые значения в обеих группах. Статистическая значимость может быть выявлена, если в одной из подгрупп значения отличаются в пределах стандартного отклонения.

При расчете показателя «лейкоциты» допущена методическая ошибка в выборе параметрического теста. Возможно правильнее было бы использовать другие корректуры (например, Коха) для малых выборок. В исходных данных в выявленных значениях ошибок нет.

Комментарий по пункту 2 «Биологическая и техническая несостоятельность»:

Рецензент отмечает, что по данным таблиц общее количество лейкоцитов в лейкограмме не достигает 100%. Однако в таблицах указано среднее значение математического ряда по всем экспериментальным животным, откуда и возникают данные числа. Если сложить отдельно лейкоциты в лейкограмме каждого животного, то мы получим 100% у каждого. Более того дисбаланс в сумме фракций может быть связан с округлением данных, особенно при использовании автоматических анализаторов. Современные гематологические системы допускают погрешность при подсчете редких клеток (например, базофилов).

В представленных данных ошибки нет.

Комментарий по пункту 3 «Математический тупик со стандартной ошибкой».

В первом замечании рецензент не обговаривает, в каком именно показателе невозможно получить ошибку 0,1 в выборке, из-за чего мы не можем дать ответ на данное замечание.

Во втором замечании рецензент указывает, что количество эозинофилов $1,00 \pm 0,02$ и $1,00 \pm 0,04$ у собак невозможно со стороны математики и физиологии. Однако рецензент не указывает единицы измерения, следуя из чего мы не можем понять, рецензент имел в виду абсолютное значение или % значение показателей. Тем не менее, исходя из научных данных, собаки могут иметь количество эозинофилов $1,00 \pm 0,02$ и $1,00 \pm 0,04$ как при исчислении в абсолютных значениях, так и в процентном значении. Более того, при переносе данных из рукописи в текст диссертации была допущена техническая опечатка,

нами указано абсолютное значение эозинофилов, а не процентное, мы не указали коэффициент $10^9/\text{л}$.

Комментарий по пункту 4 «Биохимический парадокс».

Рецензент указывает, что норма общего билирубина у крыс составляет 0,28-2,82 мкмоль/л, вероятнее всего рецензент перепутал единицы измерения общего билирубина. Необходимо упомянуть, что референсные значения различаются от анализатора и метода определения конкретного показателя крови. Нами были использованы референсные значения билирубина 1,1-10,6 мкмоль/л, использовался биохимический анализатор Seamaty smt-120vp, который определяет уровень билирубина в крови методом сухой химии на основе спектрофотометрии. Также стоит отметить, что у грызунов билирубин может быстро разрушаться в отобранной пробе крови. Более того определение общего билирубина не являлось ключевым показателем в нашем исследовании.

Рецензент указывает, что одна из крыс желтая, однако в ходе проведения исследования у нас не было крыс с пожелтением кожи, слизистых оболочек, что также видно на изображениях, представленных в тексте автореферата и диссертации.

Современная практика статистической обработки данных в биологии допускает использование как параметрических, так и непараметрических методов. Если выборка неоднородна, авторами могут быть применены непараметрические критерии (например, Манна-Уитни). Утверждение, что "использование параметрической статистики ошибочно", неоправданно, если не представлена критика самого выбора метода в диссертации.

Комментарий по пункту 5 «Физиологический парадокс (гемоглобин и эритроциты)».

Рецензент указывает, что группы исследуемых собак неоднородны и ссылается на разность показателей крови (эритроциты, гемоглобин и лейкоциты). Однако группы выбирались по раневым поражениям кожи, а не по анализам крови. Пробы для общего анализа крови были отобраны после формирования исследуемых групп. Также стоит отметить, что такие показатели общего анализа крови как гемоглобин, эритроциты и лейкоциты в обеих группах находятся в пределах референсных значений, что обозначает однородность групп и по показателям крови. Более того, мы отбирали пробы для общего анализа крови в первый и последний день опытов, чтобы выяснить, влияет ли лекарственное средство на показатели крови. Как показал опыт, наше средство никак не влияет на показатели, определяемые в общем анализе крови. Стоит отметить, что статистические различия в показателях крови могут быть физиологически и клинически незначимыми.

Комментарий по пункту 6 «Методологические ошибки».

Применение названия шкала «Бейтса-Дженсена» допустимо, так как шкала названа по фамилии автора, а фамилия склоняется.

Данная шкала разработана не только для оценки хронических ран (пролежней у людей), а также для оценки состояния и динамики заживления язв

и острых ран, т.е. данная шкала многофункциональна. Выбор данной шкалы обусловлен высокой доказательной базой для объективной оценки процесса заживления. Шкала позволяет провести исследование комплексно и детализировано, включает 13 ключевых параметров (размер, глубина, края, карманы, вид некротических тканей, площадь некротических тканей, вид экссудата, количество экссудата, цвет кожи вокруг раны, периферический отек тканей, уплотнение периферических тканей, грануляция, эпителизация). Более того важно отметить, что шкала Бейтса-Дженсена применялась в ветеринарии и до наших исследований (*исследование 2023 года «Effect of oxpeckers interactions on wounds healing process in calves at Federal University of Agriculture cattle production farm, Abeokuta, Southwest Nigeria» (Abakpa, S.A.V., Adeosun K.E., Akintunde G.O., et al.); исследование 2024 года «Comparative study of the healing process of disbudding wounds using Bepantheme or Cyclospray» (Gabriela Martins, George Stilwell)*).

В нашем случае глубина раны может быть оценена на 1 балл, а края на 3 и 4 балла. При оценке параметра «глубина» на 2-5 баллов, согласно шкале Бейтса-Дженсена, должен присутствовать некроз тканей. Некроза тканей не было ни в один день исследования. Таким образом у нас есть выбор между параметрами на 1 балл «не бледнеющая эритема на интактной коже» и параметрами с 2-5 баллов, когда должен быть некроз тканей. Показатель глубины не обязательно должен меняться, если рана поверхностная, какие и были в нашем исследовании. В параметре «глубина» есть недочеты со стороны самой шкалы, а не нашего исследования. Более того если оценка «глубины» раны равно «1» (интактная кожа с эритемой), то «края» интерпретируется как ранее воспалительное краевое утолщение. Это не противоречит определению интактности.

Комментарий по пункту 7 «Замечания о математическом несоответствии графического материала табличных данных».

Математических несоответствий в баллах по шкале Бейтса-Дженсена нет, все расчеты выполнены верно по всем показателям, что отражает динамику ранозаживления. Более того, результаты за каждый день наблюдения обозначен баллами на самом графике. Данные, представленные в графике полностью сходятся с данными, представленными в соответствующих таблицах, что представлено в тексте диссертации и первичной документации. Стоит отметить, что при переносе данных была техническая опечатка в масштабе оси ординат.

Комментарий по пункту 8 «Профанация микробиологического исследования и вопросы к соавторству».

Мы полностью доверяем Татьяне Федоровне Черных, доктору фармацевтических наук, профессору, заведующей кафедрой микробиологии ФГБОУ ВО СПбХФУ (Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет), в проведении исследования по определению чувствительности геля с октенидином дигидрохлоридом по отношению к стандартным штаммам микроорганизмов.

На фотографиях, приведённых в работе, действительно видны пальцы рук, но необходимо отметить, что на фотографиях запечатлен результат

исследования, а не само проведение исследования. Фотографии были сделаны вне непосредственного процесса работы с патогенными микроорганизмами, поэтому нельзя говорить о нарушении правил работы с микроорганизмами II-IV группы патогенности. Для проведения экспериментов использовались специализированные лабораторные условия, подтвержденные соответствующими актами и протоколами.

Также необходимо упомянуть, что фото для научной публикации не регламентируются нормативными документами, поэтому содержание фото никак не может девальвировать результаты исследования. Требования к фото в публикациях регламентирует конкретный научный журнал.

Рецензент утверждает, что в нашей работе отсутствует информация о точном диаметре лунок, диаметре чашек Петри, сведения о происхождении микроорганизмов. Однако данная информация представлена в тексте самой диссертации в разделах «материалы и методы исследования» и «результаты собственных исследований», поэтому замечание является ложным. Более того рецензент упоминает, что мы не указали, являются штаммы полевыми изолятами или штаммами АТСС. Данное утверждение также ложно – в тексте диссертации, автореферате, протоколе исследования, первичной документации отмечено, что нами использовались музейные штаммы АТСС.

Рецензент утверждает, что на фото не видны зоны задержки роста и диаметр лунок меньше указанного диаметра. Хотим отметить, что на каждом фото видны зоны задержки роста. Более того невозможно по фото определить точный диаметр зоны задержки роста, так как масштаб фотографии не всегда совпадает с параметрами снимаемого объекта. Данное утверждение автора носит полностью субъективный характер. Размер зон, указанный в таблице, основан на измерениях, выполненных с использованием специальных инструментов, и соответствует результатам, полученным при повторных экспериментах.

На рисунке 4 действительно есть трещина на агаре. Однако она возникла не во время проведения эксперимента и наличие данной трещины не говорит о нарушении техники проведения эксперимента. Трещина на агаре возникла после завершения эксперимента, при хранении чашек Петри с исследуемым материалом. Более того, на фото не видно, что исследуемый материал растекся от лунки по трещине, так как такого не было и данное утверждение носит субъективный и ложный характер.

Указанные замечания основаны на неправильном понимании условий проведения исследования и не отражают реального уровня организации и соблюдения требований лабораторной работы. Хотим отметить, что по завершению данного исследования, микробиологической лабораторией ФГБОУ ВО СПХФУ был выдан протокол, который прикреплен в приложении №5 текста диссертации.

Комментарий по пункту 9 «Научная новизна и практическая значимость».

Данное замечание является субъективным и ставит под сомнение компетентность Федерального института промышленной собственности, который выдал нам патент. Попытка оспорить патент на основании методических неточностей в автореферате является ошибочной с точки зрения

патентного права и доказательной медицины Утверждение о том, что лейкограмма в документе не суммируется в 100%, а статистика «сомнительна», не имеет под собой юридической базы для аннулирования патента. Более того, наш патент регистрирует новый состав лекарственного средства. Терапевтическое преимущество доказывает не патент, а исследования, приведенные в тексте диссертации. Мы не отрицаем, что на мировом рынке препараты с октенидина дигидрохлоридом известны более 20 лет, однако это препараты гуманной медицины, а не ветеринарной.

Комментарий по пункту 10 «игнорирование доказанной тканевой цитотоксичности действующего вещества».

Нами не было проигнорировано исследование о цитотоксичности октенидина дигидрохлорида, мы также знакомы со статьей, на которую ссылается рецензент. Однако мы не исследовали наше лекарственное средство при введении в глубокие раны и свищи. Мы исследовали ранозаживление на поверхностных кожных ранах. Мы не исследовали ранозаживление на поврежденной коже, как утверждает рецензент, так как это бессмысленно. Визуализацию ран можно увидеть по тексту автореферата и диссертации. Предложенная нами схема применения геля не может привести к ятрогенным осложнениям, поскольку мы не рекомендуем использовать гель для лечения глубоких ран. Для лечения глубоких ран более вероятно необходимо хирургическое лечение, а не консервативное.

Рецензент отмечает, что пропиленгликоль токсичен для кошек. Мы не знаем, почему данный факт упоминается, поскольку мы не исследовали наше лекарственное средство на кошках и соответственно не рекомендуем его использовать у данного вида животных.

Комментарий по пункту 11 «сомнительная новизна состава и спорное преимущество перед аналогами».

Рецензент утверждает, что компания Schülke und Mayr GmbH имеет такое же средство. Однако это не так. В нашей работе упоминается «Октенисепт» - лекарственное средство данной компании. Однако в составе Октенисепта два действующих вещества, один из которых такой же, как в нашем средстве – это октенидина дигидрохлорид; второе действующее вещество – феноксиэтанол, которое отсутствует в нашем лекарственном средстве. Тогда как декспантенол, который присутствует в нашем лекарственном средстве, отсутствует в препарате Октенисепт. Более того наши исследования начались в 2022 году, когда срок действия патента компании ещё не истек.

В практической ветеринарной медицине интенсивность ранозаживления значимо даже в пределах одного дня (сокращение срока заживления на 10-15%). Более того рецензент не упоминает, что у коров ранозаживление происходило быстрее на 2 дня, а не 1, что также имеет значение для практической ветеринарной медицины. Сокращение периода открытой раны на 24 часа существенно снижает риск вторичного инфицирования, уменьшает болевой синдром и сокращает период использования защитных повязок. В условиях

интенсивной ветеринарной практики это напрямую влияет на скорость реабилитации пациента.

Целью нашего исследования не стояло определение экономических затрат на регистрацию и маркетинг при запуске в производство нашего лекарственного средства. Экономическая целесообразность продукта определяется ценностью для конечного потребителя. Сокращение сроков лечения позволяет снизить общие затраты на комплексную терапию – меньшее количество процедур, перевязок, сопутствующих затрат.

Комментарий по пункту 12 «Отсутствие заявленного импортозамещения».

Мы не игнорировали факт о цитотоксичности свободного октенидина, мы не использовали свободный октенидин. Нами был использован октенидина дигидрохлорид в концентрации 0,1% на поверхностные кожные повреждения. Данная концентрация при подобных раневых повреждениях не имеет цитотоксического эффекта.

Рецензент утверждает, что в России нет заводов, которые производят октенидина дигидрохлорид. Это является ошибкой. В России октенидина дигидрохлорид производит ФГУП СКТБ «Технолог» (Федеральное государственное унитарное предприятие "специальное конструкторско-технологическое бюро «Технолог»), которое находится в г. Санкт-Петербург.

Экономические преимущества геля не отражены в тексте диссертации, так как у нас не было цели вычислять его экономическую эффективность.

Соискатель ученой степени
кандидата ветеринарных наук

К. Иванова

Председатель
диссертационного совета 35.2.034.02

Н. В. Зеленевский

Ученый секретарь
диссертационного совета 35.2.034.02

В. А. Хватов

15.06.2026

