

ОТЗЫВ

официального оппонента кандидат ветеринарных наук, доцента кафедры хирургии и терапии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Курский государственный аграрный университет имени И. И. Иванова» Толкачёва Владимира Александровича на диссертационную работу Ивановой Марины на тему «Фармацевтическая разработка и экспериментальное исследование нового ранозаживляющего средства на основе октенидина дигидрохлорида», представленную в диссертационный совет 35.2.034.02 на базе ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины» на соискание ученой степени кандидата ветеринарных наук по специальности 4.2.1. Патология животных, морфология, физиология, фармакология и токсикология.

Актуальность темы диссертации. В настоящее время проблема раневого травматизма как высокопродуктивных сельскохозяйственных животных, так и мелких домашних животных – компаньонов не теряет своей актуальности. Этому способствует множество предрасполагающих факторов, в числе которых не только многочисленные нарушения норм и правил хозяйственно - продуктивной эксплуатации животных, но и спонтанная или случайная (бытовая) травматизация мелких домашних питомцев. Для лечения последствий раневого травматизма современный ветеринарный фармакологический рынок предлагает большой арсенал различных лекарственных средств и форм, относящихся к группе бигуанидинов, в частности на основе хлоргексидина, высокие антисептические свойства которого бесспорны. Однако, для ветеринарной практики лечения открытых механических повреждений не менее важно не только высокий противовоспалительный и антимикробный эффект, но и ранозаживляющая способность препарата.

В связи с этим возрастает актуальность исследований по поиску и разработке ранозаживляющих средств на новой фармакологической основе, обеспечивающей высокую скорость ранозаживления, при условии минимального применения антибактериальных препаратов. По этой причине, выбранная тематика диссертационных исследований соискателем Ивановой Мариной, по разработке нового ранозаживляющего лекарственного средства на основе октенидина дигидрохлорида и изучению его ранозаживляющей активности, следует считать весьма актуальной, особенно в рамках современных концепций противодействия возникновению антибиотикорезистентности отдельных рас условно – патогенной микрофлоры, минимизации содержания антибиотиков в животноводческой продукции и импортозамещения на рынке лекарственных средств для ветеринарного применения.

Новизна исследования и полученных результатов диссертации. Научная новизна исследований автора заключается в том, что впервые для отечественного фармакологического рынка разработан и предложен новый лекарственный препарат на основе октенидина дигидрохлорида, который представляет собой гель для наружного применения, без запаха, со степенью мутности IV и рН=5,0, относящийся к V классу токсичности и обладающий ранозаживляющим и анти-

септическим действием. При этом, автором получены новые фармако - токсикологические характеристики разработанного ранозаживляющего средства и предложена новая схема его применения с учетом биологии раневого процесса у животных. Кроме этого, научная новизна исследований автора подтверждена патентом на изобретение №2857591 «Ранозаживляющий гель на основе октенидина дигидрохлорида», зарегистрированным в Федеральной службе по интеллектуальной собственности от 04.03.2026.

Значимость для науки и практики полученных результатов. Полученные автором сведения о компонентном составе, разработанного ранозаживляющего геля и его токсикологических свойств, имеют высокую теоретическую значимость для ветеринарной фармакологической науки, так как открывают широкие перспективы по разработке и апробации новых лекарственных средств и форм на основе октенидина дигидрохлорида. Одновременно с этим, полученные автором работы новые сведения о ранозаживляющей способности, предложенного фармакологического средства у лабораторных животных, собак и коров, обладают высокой практической значимостью, так как позволяют научно – практически обосновать способ и технологию его применения в практике лечения раневых тканевых дефектов.

Обоснованность и достоверность основных научных положений, результатов, выводов и заключений, сформулированных в диссертации. Научные положения, результаты, выводы и практические предложения, сформулированные в диссертационной работе соискателя Ивановой Карины, являются научно – практически обоснованными и в высокой степени достоверными.

Научно - практическая обоснованность полученных результатов обусловлена задействованной автором работы строго регламентированной методологии исследования, включающей в себя комплекс взаимодополняющих лабораторных, экспериментальных и клинических методик исследования. Так, экспериментальные исследования на моделях *in vivo* осуществлены в строгом соответствии с международными нормами Европейской конвенции о защите позвоночных животных, а фармакологические и токсикологические исследования выполнены в строгом соответствии с ГОСТами испытания по воздействию химической продукции на организм человека (острая пероральная токсичность; острая токсичность при кожном поступлении; токсичность при повторном/многократном кожном поступлении, оценка кожной сенсibilизации). В тоже время клинические, гематологические и биохимические исследования выполнены по общепринятым и легко воспроизводимым протоколам с использованием современного сертифицированного лабораторно – диагностического оборудования и инструментария, гарантирующих объективность и сопоставимость полученных результатов.

Высокая степень достоверности полученных результатов обусловлена широкой репрезентативностью выборок (токсикологические исследования и исследования ранозаживляющей активности выполнены на 40 лабораторных животных, а клинические испытания ранозаживляющей активности на 40 особях собак и на 30 голов крупного рогатого скота), а также корректной статистической обра-

боткой полученного цифрового материала. При этом, клинические испытания организованы на сопоставимых группах животных, сформированных по принципу пар-аналогов.

Основные научные положения, выносимые на защиту, подтверждены результатами комплексных научно – прикладных исследований, выводы соответствуют ранее сформулированным целевым научно – практическим задачам исследования, отражают конкретный результат их решения и не содержат внутренних противоречий, практические предложения логически вытекают из полученных результатов исследований, аргументированы и научно обоснованы.

Оценка содержания и оформления диссертации. Диссертационная работа изложена на 142 страницах машинописного текста, иллюстрирована 22 таблицами, 35 рисунками, содержит 6 приложений и список литературы из 158 источников, в числе которых 115 отечественных и 43 иностранных. Диссертация оформлена по общепринятой форме и включает в себя следующие разделы: оглавление, введение, обзор литературы из 4 - х разделов, основную часть, состоящую из двух частей – материалы и методы исследования, результаты собственных исследований, заключение из обсуждения результатов исследования и выводов, практические предложения, список литературы и приложения.

Во «Введении» (стр. 4...стр.9) автор работы, в соответствии с требованиями ГОСТа, предъявляемым к оформлению диссертации и автореферата, обосновала актуальность темы исследований и степень её разработанности, сформулировала цель и задачи исследований, изложила научную новизну, теоретическую и практическую значимость работы, представила методологию и методы исследований, а также основные положения, выносимые на защиту и сведения о степени достоверности и апробации результатов, о публикациях результатов исследований, о личном вкладе в разработку проблемы, о соответствии работы паспорту научной специальности, отразила объем и структуру диссертации.

В первой главе «Обзор литературы» (стр. 10...стр. 33), состоящей из 4 -х разделов, автор работы представила глубокий критический анализ имеющейся научно – технической информации по вопросам этиопатогенеза повреждений кожи, фармакокоррекции повреждений кожи, роли вспомогательных компонентов в ранозаживляющих лекарственных препаратах, четвертичных аммониевых соединений. Глубина выполненного соискателем Ивановой Мариной критического анализа современных источников научно – технической информации по выбранной тематике, отражающая способность автора вести научную дискуссию, подтверждается обширным списком использованной литературы, включающим 158 источников, в числе которых 115 единицы являются русскоязычными, а 43 единицы зарубежными. При этом стоит отметить, что автор работы в аналитическом обзоре информационных источников по выбранной тематике исследований, особое детализированное внимание уделила роли вспомогательных компонентов ранозаживляющих лекарственных средств и четвертичным аммониевым соединениям в качестве действующих веществ.

Вторая глава «Основная часть» (стр.34...стр.103) включает в себя два основных раздела. В первом разделе «Материалы и методы исследования»

(стр.34...стр.42) соискатель подробно изложила методологическую основу и инструментальную базу исследований. Так, она представила исчерпывающие сведения о задействованных фармацевтических, токсикологических, фармакологических, клинических, гематологических, биохимических и патологоанатомических методиках исследований. При этом, заслуживает особого внимания тот факт, что представленная соискателем Ивановой Мариной методология исследований соответствует современным нормативно – техническим и этическим требованиям, предъявляемым к экспериментальным работам на позвоночных животных, а также требованиям ГОСТов испытания по воздействию химической продукции на организм человека и предполагает использование современного сертифицированного лабораторно – диагностического инструментария и оборудования, позволяющего получить высоко достоверные результаты.

Второй раздел «Результаты собственных исследований» стр. 43....стр. 103, состоящий из 6 подразделов, занимает основной объем общего печатного текста диссертационной работы, в которой последовательно и детально раскрываются результаты собственных исследований, полученных лично соискателем. Так, автор в первом подразделе «Фармацевтические исследования геля с октенидином дигидрохлоридом» научно – практически обосновала оптимальный фармакологический состав разработанного ранозаживляющего геля на основе октенидина дигидрохлорида и показала, что новое лекарственное средство без запаха, представляет собой вязкий непрозрачный гель с $pH=5,0$ и степенью мутности IV, который стабилен при длительном хранении в течении 6 месяцев при температуре $+20...+22^{\circ}C$. Во втором подразделе «Исследование антимикробной активности геля с октенидином дигидрохлоридом» автор установил, что разработанный лекарственный препарат обладает широким спектром антимикробного действия и активен как в отношении грамположительных, так и грамотрицательных бактерий, а также в отношении грибов рода *Candida*.

В третьем подразделе, результатов собственных исследований «Токсикологические исследования геля с октенидином дигидрохлоридом» соискатель убедительно обосновала, что разработанное ранозаживляющее средство не обладает острой токсичностью и является безопасным при случайном поедании животными, т.е. относится по классификации ГОСТа к химическим веществам с 5 – м классом токсичности. В дальнейшем автор, проведя несколько серий опытов на лабораторных животных, показала, что предлагаемый ранозаживляющий гель при накожном нанесении не влияет на рост и физиологический набор массы, не приводит к макроскопическим изменениям внутренних органов, т.е. является безопасным при наружном применении. Кроме этого, соискатель, осуществив ряд доклинических испытаний разработанного ранозаживляющего средства доказала, что лекарственное средство не обладает кожной субхронической токсичностью и сенсибилизирующей активностью.

В следующем четвертом подразделе результатов собственных исследований «Исследование ранозаживляющей активности на лабораторных животных» автор, используя современную шкалу оценки состояния индуцированных ран Бейтса – Дженсена, научно – практически доказала, что лекарственное средство

на основе октенидина дигидрохлорида имеет более выраженный ранозаживляющий эффект в сравнении с препаратом прототипом промышленного производства, содержащий декспантенол, который способствует сокращению сроков заживления ран на 1,0 сутки. Кроме этого, в пятом и шестом подразделах, а именно «Исследование ранозаживляющей активности на собаках» и «Исследование ранозаживляющей активности на коровах», автор работы по результатам клинических испытаний обосновано приходит к выводу, что гель с октенидином дигидрохлоридом имеет более выраженный ранозаживляющий эффект, чем аналоговые препараты, сокращая сроки лечения ран у собак на 1,0 сутки, а у коров на 2,0 суток соответственно.

В третьей главе «Заключение» стр. 104, автор первоначально в подразделе «Обсуждение результатов исследования» представляет сведения о сопоставлении результатов собственных исследований с современными научными представлениями и состоянием отечественного фармакологического рынка, свидетельствующие об отсутствии критических противоречий с фундаментальными знаниями и накопленным арсеналом лекарственных средств и форм для наружного применения в лечении ран кожных покровов. В дальнейшем в подразделе «Выводы» стр.110, автор приводит 5 выводов, которые сформулированы четко и лаконично, полностью соответствуют поставленным задачам и отражают конкретный результат их решения.

«Практические предложения» стр.112 конкретны, основаны на результатах собственных исследований соискателя и легко применимы в ветеринарной практике лечения открытых механических повреждений кожных покровов животных.

«Рекомендации и перспективы дальнейшей разработки темы» стр.113 обоснованы комплексом лично проведенных соискателем исследований и имеют весьма высокую степень актуальности для ветеринарной науки и практики.

«Список сокращений и условных обозначений» стр.114 в полном объеме отражает задействованные автором в основном содержании диссертационной работы условные обозначения.

«Список литературы» стр.115...стр. 136 оформлен в соответствии с требованиями ГОСТа и включает 158 источников, в числе которых 115 русскоязычных и 43 иностранных.

«Приложения» стр.137...стр. 142 содержат акты, подтверждающие производственные клинические испытания разработанного ранозаживляющего геля на травмированных собак и коровах, а также факт внедрения результатов исследования в учебный процесс подготовки специалистов зооветеринарного профиля, патент на изобретение.

Подтверждение опубликования основных результатов диссертации в научной печати. По материалам диссертации опубликовано 7 печатных работ, из которых 2 работы опубликованы в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования РФ для опубликования основных результатов диссертации на соискание ученой степени доктора наук и кандидата наук; 4 работы в региональной печати и 1 работа представляет

собой патент на изобретение № 2857591 «Ранозаживляющий гель на основе октенидина дигидрохлорида».

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации. Автореферат изложен на 23 страницах оформлен в соответствии требованиям ГОСТа, а его основное содержание полностью идентично основному содержанию диссертационной работы. Заключение, выводы, практические рекомендации и перспективы дальнейшей разработки темы в автореферате и диссертации идентичны.

Критические замечания и предложения. В целом диссертационная работа и автореферат соискателя написаны на профессиональном уровне, хорошо оформлены, изложены доступным и понятным стилем, критических и принципиальных замечаний по содержанию и оформлению не имеют. Однако, при рассмотрении диссертационной работы Ивановой Марины в качестве научной дискуссии возникли следующие вопросы, требующие пояснения:

1. В первом разделе «Материалы и методы исследования» на стр. 40. Вами указана методика индукционной и провокационной экспозиции при изучении сенсibiliзирующей активности препарата, однако не совсем понятно какой вид животных – экспериментальных моделей Вами был использован? Дайте пояснение.

2. В третьем подразделе результатов собственных исследований «Токсикологические исследования геля с октенидином дигидрохлоридом» на стр. 60 в таблице 8, Вы приводите сведения о массе тела четырех голов крыс (двух из контрольной группы и двух из подопытной группы). Как, по вашему мнению, этого достаточно для объективной оценки острой и субхронической токсичности препарата при пероральном введении?

3. По каким критериям Вы проводили визуализацию эпителизации, согласно представленной Вами шкале оценки ран Бейтса – Дженсена, при клинических испытаниях разработанного геля на собаках и крупном рогатом скоте?

4. Согласно Вашим сведениям на фоне аппликаций разработанного геля заживление ран у крупного рогатого скота наступало на двое суток раньше, чем при использовании традиционного лечения с применением присыпок сложных антисептических порошков. В связи с этим поясните, оказывает ли влияние на сроки заживления ран лекарственная форма препарата? Если да, то какая, по вашему мнению форма более предпочтительная в лечении ран у животных?

5. Поясните, с какой целью в протокол биохимических исследований как лабораторных животных на стадии доклинических испытаний препарата, так и на стадии его клинических испытаний на собаках Вы включали определение таких биокomпонентов крови как; «Глюкоза», «Амилаза», «Кальций» и «Фосфор»?

Одновременно с этим, при рассмотрении диссертационной работы, в качестве несущественных замечаний хотелось бы отметить следующее:

1 Отсутствие в тексте работы результатов гистоморфологических и классических планиметрических исследований, позволяющих более точно оценить ранозаживляющее действие, разработанного препарата.

2 Наличие в тексте работы небольшого количества опечаток и стилистических ошибок.

В свою очередь, вышеуказанные замечания не снижают качество работы, а вопросы не снижают научной и практической значимости проведенных исследований и носят главным образом дискуссионный характер, не влияют на основные положения диссертации и общую положительную оценку исследований.

Конкретные рекомендации по использованию результатов диссертационной работы. Диссертационная работа соискателя носит прикладной характер. При этом, автором разработано новое ранозаживляющее средство, не имеющее аналогов на отечественном фармакологическом рынке, и получены новые сведения о его фармако-токсикологических и ранозаживляющих свойствах. Эти сведения в отдаленной перспективе могут быть успешно использованы для получения в промышленных масштабах новых экологически чистых и безопасных лекарственных средств на основе октенидина дигидрохлорида, которые позволят существенным образом расширить уже имеющийся арсенал ранозаживляющих средств в ветеринарии, в условиях массовых ограничений использования антибиотиков в животноводстве и импортозависимости отечественной фармакологической отрасли от зарубежных субстанций. В свою очередь, предложенный автором ранозаживляющий гель на основе октенидина дигидрохлорида, с научно – обоснованными антимикробными, ранозаживляющими и противовоспалительными свойствами является весьма перспективным для применения в повседневной ветеринарной практике лечения раневого травматизма у продуктивных сельскохозяйственных и непродуктивных мелких домашних животных и заслуживает более широкого внедрения.

Личный вклад соискателя в разработку научной проблемы. Личный вклад соискателя в разработку научной проблемы прослеживается на всех этапах ее решения, а именно в обосновании степени актуальности выбранного направления исследований, в постановке цели и задач исследований, в выборе необходимых методик исследования, в проведении основного объема экспериментальных доклинических и клинических исследований, в получении результатов исследований, в объективной оценке и соответствующей интерпретации полученных результатов исследований, в опубликовании их в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК РФ, доля участия автора работы в которых составляет 90 %.

Заключение

Диссертация Ивановой Карины является завершенной научно-квалификационной работой. По своему содержанию работа соответствует паспорту специальности 4.2.1 – Патология животных, морфология, физиология, фармакология и токсикология в частности п.18, п.19, п.21. По степени актуальности, научной новизне, обоснованности и достоверности основных положений, выносимых на защиту, выводов и практических рекомендаций, а также по ценности полученных результатов для науки и практики диссертация Ивановой Карины полностью соответствует требованиям п. п. 9-14 постановления Правительства РФ от 24.09.2013 N 842 «О порядке присуждения ученых степеней», предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук. В представленной ра-

боте содержится решение научно – практической задачи, имеющей важное значение для агропромышленного комплекса России, в частности для импортозамещения лекарственных средств ветеринарного назначения отечественными экологически чистыми и безопасными фармакологическими препаратами, а ее автор, Иванова Карина, заслуживает присуждения ученой степени кандидата ветеринарных наук по специальности 4.2.1 – Патология животных, морфология, физиология, фармакология и токсикология.

Официальный оппонент:
кандидат ветеринарных наук
(06.02.04 – ветеринарная хирургия)
доцент кафедры хирургии и
терапии федерального государственного
бюджетного образовательного учреждения
высшего образования «Курский
государственный аграрный университет
имени И.И. Иванова»



Толкачев Владимир Александрович



Подпись Т.Т. Толкачев В.Н.
Удостоверяю
Специалист ОК *С.В. Рощенко*
29" 05 2026г.