



Федеральная служба по ветеринарному и фитосанитарному надзору  
(РОССЕЛЬХОЗНАДЗОР)

Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Федеральный центр охраны здоровья животных»  
(ФГБУ «ВНИИЗЖ»)



Региональная референтная лаборатория МЭБ по ящуру. Центр МЭБ по сотрудничеству в области диагностики и контроля болезней животных для стран Восточной Европы, Центральной Азии и Закавказья.  
Референтный центр ФАО по ящуру для стран Центральной Азии и Западной Евразии

## ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора биологических наук, профессора Пронина Валерия Васильевича 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 на соискание ученой степени доктора ветеринарных наук в диссертационный совет Д 220.061.01 при ФГБОУ ВО «Саратовский государственный аграрный университет имени Н.И. Вавилова», по специальности 06.02.01 - диагностика болезней и терапия животных, патология, онкология и морфология животных.

### Актуальность избранной темы

Печень занимает центральное место в процессах углеводного, белкового, липидного, пигментного метаболизма, а также в процессах детоксикации многочисленных веществ, попадающих в организм, как извне, так и из кишечника и, в частности, путем их окисления, конъюгирования, декарбоксилирования.

Ксенобиотики в печени подвергаются биотрансформации с образованием менее токсичных метаболитов, которые в дальнейшем переносятся транспортными белками и элиминируются из организма. Таким образом, печень участвует в поддержании биохимического гомеостаза всего организма, обеспечивая слаженную работу метаболического конвейера. При дезорганизации функциональной активности гепатоцитов неизбежно происходит нарушение различных звеньев метаболизма. Разнообразные по клиническим проявлениям патологические изменения печени вызывают промышленные токсиканты, природные токсины, лекарственные средства, гепатотропные вирусы и ряд других факторов. Несмотря на всю полиэтиологичность поражений печени, основные звенья патогенеза по большей части универсальны. Это позволяет использовать достаточно близкую патогенетическую терапию поражений гепатобилиарной системы,

основу, которой могут составлять лекарственные средства с направленным действием на печеночные клетки.

Таким образом, рецензируемая работа Козлова С.В. посвященная проблеме патологий печени у животных и поиску перспективных подходов их фармакологической коррекции является актуальной задачей ветеринарной науки и практики.

**Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации,** не вызывает сомнений. В тексте диссертации поэтапно представлены результаты решения задач, сформулированных в соответствии с целью диссертационной работы. Основной целью проведенных автором исследований являлась разработка и клиничко-экспериментальное обоснование эффективности новых методов фармакологической коррекции и профилактики заболеваний печени у сельскохозяйственных и мелких непродуктивных животных. В соответствии с поставленной в диссертационной работе целью диссертантом сформулированы и решены следующие задачи: разработан комплекс лечебно-профилактических мероприятий при патологиях гепатобилиарной системы у животных с использованием новых лекарственных гепатопротективных препаратов силимарина (на основе коллоидных частиц и полимерных матриц), а также препаратов, стимулирующих процесс регенерации и витаминных кормовых добавок. Изучены физико-химические и биодинамические свойства разработанных, новых гепатопротективных препаратов силимарина на основе коллоидных частиц (селена и золота) и полимерных матриц (мицелл). Обоснована безопасность их применения по результатам клиничко-экспериментальных (доклинических) исследований. Проведена сравнительная оценка гепатопротективной активности новых лекарственных препаратов силимарина в экспериментах на изолированных гепатоцитах (*in vitro*) и лабораторных животных (*in vivo*). Изучен характер морфологических изменений, возникающих в ткани печени под воздействием разработанных новых лекарственных препаратов силимарина и установлена роль наночастиц селена и золота в усилении гепатопротективных свойств силимарина при дистрофических поражениях печени у животных. Изучена специфическая гепатопротективная активность разработанных препаратов при патологии печени у крупного рогатого скота. Определена лечебно-профилактическая эффективность новых лекарственных средств при патологии печени у молодняка свиней и плотоядных (собак).

Представленный автором клиничко-экспериментальный материал, выполненный на основании общепринятых критериев, свидетельствует о методически грамотно проведенном исследовании. Достоверность результатов клинических, биохимических и морфологических анализов, патологоанатомических и гистологических исследований, подтверждена применением адекватных и достаточных для решения поставленным задачам

методами, выполненными на сертифицированном оборудовании. Апробация результатов исследования с отражением основных результатов диссертационной работы и их обсуждением была проведена на всероссийских и международных научно-практических конференциях, в опубликованных автором 69 научных трудах, в том числе 13 из них в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК РФ. Кроме того, диссертантом по выбранной тематике получено 8 патентов РФ. Опубликованные работы отражают практически все основные научные результаты диссертационного исследования.

Все вышесказанное позволяет сделать заключение, что 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 исследований. Положения, выносимые на защиту, отражают только сведения, полученные лично автором.

**Достоверность научных положений, выводов и рекомендаций,** сформулированных в диссертации, подтверждаются значительным объемом фактического материала, полученного с применением современных методов исследований на сертифицированном оборудовании с последующей статистической обработкой полученных цифровых данных.

Все результаты исследований, проводимые автором, обработаны с помощью известных, высокоинформативных методов статистики, что подтверждает объективность оценки и анализа данных. Также необходимо отметить логичное построение анализа собственных исследований и обоснованность интерпретации их научного и практического значения. Логическим результатом проведенной работы являются выводы и рекомендации производству, которые являются обоснованными и достоверными.

### **Новизна научных положений, выводов и рекомендаций**

В представленной диссертантом работе впервые представлены данные по созданию и апробации новых лекарственных форм силимарина на основе полимерных матриц и наночастиц селена и золота для лечения заболеваний печени у животных. Новизна разработанных препаратов подтверждена патентами РФ (Пат. № 2504347, Пат. № 2557987, Пат. № 2645092). Впервые экспериментально доказана роль наночастиц селена и золота, в усилении гепатопротективных свойств силимарина при поражениях печени у животных (Пат. 2549494). Научно обосновано гепатопротективное действие новых лекарственных форм силимарина в экспериментах на культурах,

изолированных гепатоцитов (*in vitro*) и лабораторных моделях (*in vivo*), а также установлен характер морфологических изменений, возникающих в ткани печени под воздействием разработанных лекарственных средств. Научно обоснована терапевтическая эффективность новых инъекционных лекарственных форм силимарина на основе полимерных матриц (мицелл), а также наночастиц селена и золота, при лечении собак больных гепатитом, поросят с токсической дистрофией печени и при гепатозе у коров. На основании проведенных исследований автором впервые разработан комплекс лечебно-профилактических мероприятий патологий гепатобилиарной системы у продуктивных животных с применением новых лекарственных форм силимарина, а также препаратов, стимулирующих процесс регенерации и витаминных кормовых добавок (в создании которых автор принимал непосредственное участие).

### **Теоретическая и практическая значимость**

Результаты исследований, представленные в работе Козлова С.В., имеют значительную теоретическую и практическую ценность.

Теоретическая значимость работы состоит в том, что в работе была изучена роль коллоидных частиц и полимерных матриц, как носителей лекарственных веществ к органам мишеням (Пат. 2485964, Пат. 2549495, Пат. 2541121). Изучена роль наночастиц селена и золота в формировании биодинамики лекарственного вещества, предложено использование комплекса наночастиц конъюгированных с силимарином в прерывании патологического процесса.

Практическая значимость работы состоит в том, что для лечения патологий печени, автором предложены новые гепатопротективные инъекционные лекарственные формы силимарина на основе мицелл и наночастиц селена и золота. А также схемы применения разработанных им лекарственных форм силимарина, что позволило рекомендовать их к применению в животноводстве и клинической практике лечения мелких домашних животных.

### **Оценка содержания диссертации и автореферата**

Козловым С.В. опубликовано 69 научных работ, из них 13 статей в рецензируемых научных журналах, включённых в Перечень ВАК Минобрнауки РФ, 5 - в изданиях, включенных в базу данных Scopus и Web of Science. На основании результатов научных исследований выданы 8 патентов РФ на изобретения.

Анализ публикаций по материалам диссертации показал, что в них изложен достаточный объём материала для формирования объективного представления о представленной работе. Публичную апробацию результаты исследований прошли в рамках всероссийских и международных

конференций.

Диссертационная работа изложена на 362 страницах и включает «Введение» (С. 5- 14). «Обзор литературы» (С. 15-84), «Методология, материал и методы исследования» (С. 85-104). «Результаты исследований и их анализ» (С. 105-279). «Обсуждение полученных результатов» (С. 280-291). «Заключение» (С. 292-296). «Рекомендации производству» (С. 295-296), «Рекомендации и перспективы разработки темы» (С. 296). «Список сокращений» (С. 297), «Список литературы» (С. 298-340) и приложения (С. 341-362). Список литературы насчитывает 402 источника, в том числе 174 иностранных авторов, иллюстрирована 88 таблицами, 45 рисунками и 19 приложениями.

Во введении, согласно общепринятым правилам, автор обосновывает актуальность проблемы, характеризует степень научной разработанности темы, определяет цель и задачи исследований, формулирует положения, выносимые на защиту, приводит сведения о степени достоверности и апробации результатов.

В обзоре литературы соискатель анализирует накопившиеся сведения о распространенности патологий печени у животных, причинах и механизмах дисфункции гепатобилиарной системы. Детально рассматривает современные сведения о средствах коррекции и профилактики гепатопатий. На основании анализа степени изученности и перспективных направлений дальнейшего поиска поставлены логически обоснованные цели и задачи исследований. Козловым С.В. проанализирован значительный объем публикаций отечественных и зарубежных ученых по теме диссертационной работы, изучены материалы научных форумов, периодические научные издания, монографии, авторефераты, нормативные документы, справочная литература.

В разделе 3.1 «Методология, материал и методы исследования» представлены: место проведения опытов, характеристика объекта исследования, подробная схема экспериментальных исследований, используемые методы исследования, а также подробно описаны методы статистического анализа, используемого в работе. Объем представленных материалов достаточен для выполнения намеченной цели и решения задач исследований.

Раздел 3.2 посвящен результатам и анализу исследований. Данный раздел содержит восемь подразделов в которых последовательно представлены все этапы проводимых исследований. В этом разделе приводятся подробные сведения о создании новых гепатопротективных препаратов, содержащих силимарин в качестве активноедействующего вещества. Представлены их физико-химические свойства и результаты оценки безопасности разработанных лекарственных средств, проведенные на лабораторных и целевых животных. Логически корректно, после изучения

безопасности, представлены данные о специфической гепатопротективной активности новых лекарственных средств вначале на культурах изолированных гепатоцитов, а затем на лабораторных животных с индуцированным тетрахлорметаном гепатитом. В последующих подразделах приводятся сведения по изучению гепатопротективной активности при гепатозе у коров, токсической дистрофии печени у поросят и постинвазионном гепатите у собак. Логическим продолжением являются подразделы, в которых представлены сведения по разработке комплексной лечебно-профилактической схемы с применением новых гепатопротекторов, а также препаратов, стимулирующих процесс регенерации и витаминных кормовых добавок. В завершении данного раздела представлены объективные данные экономической целесообразности применения разработанной лечебно-профилактической схемы при патологиях печени у животных.

В разделе «Обсуждение результатов исследований» представлен расширенный анализ полученных данных. Логическим завершением работы являются «Заключение» и «Рекомендации производству» в которых отражены основные положения исследований и практический вариант их применения.

Наряду с этим, для усиления практической значимости работы, С.В. Козлов приводит данные, посвященные реализации и перспективам использования результатов исследования.

К достоинствам работы также можно отнести качество изложенного материала, который подан последовательно, логично и аргументировано. Каждая глава посвящена отдельным этапам исследования и заканчивается кратким подведением итогов. Работа аккуратно оформлена, проиллюстрирована таблицами и рисунками.

Автореферат соответствует тексту диссертации и дает возможность вынести заключение о характере научных результатов и их достоверности.

Несмотря на то, что диссертация Козлова С.В., несомненно, заслуживает положительной оценки, имеется ряд замечаний и вопросов.

1. Встречаются опечатки, орфографические и стилистические погрешности, неудачные выражения ( ...«субхроническое введение препарата...», стр. 136; ...» не вызывает ответной реакции со стороны лейкограммы...», стр. 136)

2. Отмечены ли отличия у самцов и самок крыс при оценке острой токсичности препаратов?

3. Имелись ли сертификаты на корма, подстил, так как запрещено использовать опилки хвойных пород для крыс?

4. На основании каких данных сделано заключение об отсутствии эмбриотоксического действия препаратов?

5. Выводы о регенерирующем и антифиброзирующем действии препаратов желательнее подкрепить морфологическими (гистологическими)

исследованиями.

6. Каким образом, в условиях производства, автор рекомендует применять с водой витаминный комплекс «Волстар» в дозе 0,5 мл/10 кг.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Козлова Сергея Васильевича является завершенной научно-квалификационной работой, выполненной автором самостоятельно на высоком научно-методическом уровне. В диссертации содержится решение задач, связанных с разработкой и клиническим испытанием новых гепатопротективных препаратов для коррекции и профилактики заболеваний печени у сельскохозяйственных и мелких непродуктивных животных, имеющих существенное значение для ветеринарной гепатологии.

Таким образом, диссертационная работа «Новые методы фармакологической коррекции и профилактики заболеваний печени у сельскохозяйственных и мелких непродуктивных животных», учитывая актуальность выполненных исследований, научную новизну и практическую значимость полученных результатов, полностью соответствует критериям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», предъявляемым к докторским диссертациям, а её автор Козлов Сергей Васильевич, заслуживает присуждения ученой степени доктора ветеринарных наук по специальности 06.02.01 - диагностика болезней и терапия животных, патология, онкология и морфология животных.

#### Официальный оппонент:

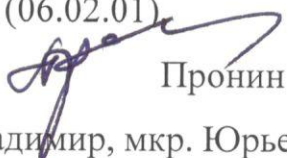
Руководитель центра доклинических исследований

федерального государственного бюджетного

учреждения «Федеральный центр охраны здоровья животных»,

доктор биологических наук (06.02.01)

профессор

Пронин Валерий Васильевич

(ФГБУ «ВНИИЗЖ»), г. Владимир, мкр. Юрьевец,

8(4922) 26-15-12, доб. 20-24

89038785022, [proninvv63@mail.ru](mailto:proninvv63@mail.ru), [pronin@arriah.ru](mailto:pronin@arriah.ru)

Подпись Пронина В.В. заверяю

Ученый секретарь,

доктор ветеринарных наук

Русалеев Владимир Сергеевич

19.10.2018 г.

