

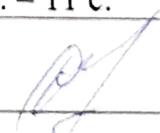
Председателю диссертационного
совета Д 220.038.07 на базе
ФГБОУ ВО Кубанский ГАУ
А.Ю. Шантыз

Сведения об официальном оппоненте
по диссертационной работе Соболева Владимира Александровича на тему
«Фармако-токсикологические свойства препарата эсвелан и его
эффективность при заболеваниях печени у собак», представленной на
соискание ученой степени кандидата ветеринарных наук по специальности
06.02.03 – ветеринарная фармакология с токсикологией

Фамилия, Имя, Отчество	Козлов Сергей Васильевич
Ученая степень (с указанием шифра специальности научных работников, по которому защищена диссертация)	Доктор ветеринарных наук, 06.02.01 – диагностика болезней и терапия животных, патология, онкология и морфология животных
Наименование диссертации	Новые методы фармакологической коррекции и профилактики заболеваний печени у сельскохозяйственных и мелких непродуктивных животных
Ученое звание	
Полное наименование организации в соответствии с уставом на момент представления отзыва	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный аграрный университет имени Н.И. Вавилова»
Наименование подразделения	Факультет ветеринарной медицины, пищевых и биотехнологий
Должность	Доцент кафедры «Болезни животных и ВСЭ»
Список основных публикаций в рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет (от 5 до 15 публикаций)	1. Volkov A.A., Staroverov S.A., Kozlov S.V. [et al.] Study of therapeutic properties of the prototype injection of a hepatoprotective drug based on flavolignans of silybummarianum //Biology and Medicine. – 2015. – V. 7. № 2. – P. 192-199. 2. Staroverov S.A., Fomin A.S., Mezhenyy P.V., Kozlov S.V. [et al.] The usage of phage mini-antibodies as a means of detecting ferritin concentration in animal blood serum //Journal of Immunoassay and Immunochemistry. – 2015. – T. 36. № 1. – С. 100-110.

3. Староверов С.А., Дыкман Л.А., Меженный П.В., Фомин А.С., Козлов С.В. и др. Получение наночастиц селена с использованием силимарина и изучение их цитотоксичности по отношению к опухолевым клеткам //Сельскохозяйственная биология. – 2017. – Том 52. – № 6. – С. 1206-1213.
4. Мариничев К.О., Волков А.А., Козлов С.В. и др. Оценка кумулятивных свойств нового ветеринарного препарата "рекоферон альфа" на лабораторных животных //Ветеринарная патология. – 2017. – № 4 (62). – С. 22-28.
5. Таранцова Е.А., Родионова Т.Н., Козлов С.В. Острая токсичность компонентов комбинаций прототипа препарата "Селенохромен" при внутрибрюшинном введении белым нелинейным мышам //Аграрный научный журнал. – 2016. – № 7. – С. 32-37.
6. Козлов С.В., Курилова А.А., Волков А.А. и др. Изучение некоторых фармакобиологических свойств препарата на основе коллоидного селена, конъюгированного с флавоноидами расторопши пятнистой //Научная жизнь. – 2015. – № 2. С. – 115-124.
7. Пат. 2645092 Гепатопротекторная инъекционная фармацевтическая композиция на основе силимарина и наночастиц селена /Староверов С.А., Волков А.А., Козлов С.В., Фомин А.С., Анфалов В.Э. //Опубл. 15.02.2018. – Бюл. № 5. – 11 с.

21 января 2020 г.


С.В. Козлов

Подпись доцента Козлова С.В. заверяю:
Ученый секретарь ученого совета



Е. Муравлев

ОТЗЫВ

официального оппонента

доктора ветеринарных наук, доцента Козлова Сергей Васильевича
на диссертационную работу Соболева Владимира Александровича на тему:
«Фармако-токсикологические свойства препарата эсвелан и его эффективность при заболеваниях печени у собак», представленную к защите в диссертационный совет Д 220.038.07 при ФГБОУ ВО «Кубанский государственный аграрный университет имени И. Т. Трубилина» на соискание ученой степени кандидата ветеринарных наук по специальности
06.02.03 – ветеринарная фармакология с токсикологией

1. Актуальность темы

Актуальность диссертационного исследования Соболева В.А. обусловлена высокой научной значимостью проблемы гепатопатий у животных. Болезни печени и желчевыводящей системы занимают ведущее место в общей структуре заболеваемости животных. Полифункциональность органа предполагает, что любые патологические процессы в организме, приводящие к нарушению обмена веществ, повлекут за собой изменение структуры и функции печени.

Поэтому разработка новых высокоэффективных препаратов, предназначенных для лечения и профилактики заболеваний печени, представляет собой актуальную задачу современной ветеринарной медицины. Следует учитывать, что наиболее успешной является терапия, направленная на улучшение метаболических процессов в печени, восстановление функций при различных повреждениях, повышение ее устойчивости к патогенным воздействиям. Одним из перспективных направлений в этой области может служить использование препарата, в состав которого входят вещества, действие которых направлено на повышение устойчивости гепатоцитов, нормализацию функциональной активности и стимуляцию регенерационных процессов в печени.

Таким образом, цель и задачи, поставленные Соболевым В.А. в настоящей диссертационной работе, представляют научный интерес и являются актуальными.

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

Научные положения выводов и рекомендаций, базирующихся на тщательном анализе большого теоретического и экспериментального материала, полученного автором в процессе проведения научных исследований, хорошо обоснованы и аргументированы.

Диссертантом подробно изучена степень разработанности изучаемой проблемы – основные направления, связанные с болезнями печени животных и разработкой современных гепатопротекторных средств.

Исследования проведены в отделе фармакологии Краснодарского научно-исследовательского ветеринарного института – обособленного структурного подразделения ФГБНУ «Краснодарский научный центр по зоотехнии и ветеринарии». Клинические исследования на собаках – в ветеринарных клиниках города-курорта Анапы Краснодарского края и города Советская Гавань Хабаровского края.

Анализ изложенного материала показывает, что высказанные автором научные и практические суждения по решению рассматриваемых вопросов аргументированы и вытекают из большого объема экспериментально-клинических исследований. Материал получен с использованием современных токсикологических, фармакологических, клинических, биохимических и инструментальных методов исследований. При этом научно-практические суждения автора не противоречат сложившимся в данном направлении науки представлениям, а являются значительным дополнением к ним.

Разработанная нормативная документация (инструкция по применению), подтверждает аргументированность и достоверность сделанных автором научных выводов и рекомендаций.

Полученные экспериментальные данные подвергнуты математической и биометрической обработке, что характеризует их высокую достоверность.

Диссертантом сформулированы 6 выводов и практические рекомендации, вытекающие из материалов собственных исследований.

3. Значимость результатов диссертационного исследования для науки и практики

Научная новизна и ценность, полученных результатов заключается в том, что диссертантом разработан препарат эсвелан, представляющий собой оригинальную композицию, состоящую из фосфолипидов, метионина, силимарина и дигидрохверцетина. Впервые на основании комплексных исследований теоретически и экспериментально обосновано применение эсвелана в ветеринарии. Успешно решены фармако-токсикологические и терапевтические задачи, позволившие предложить ветеринарной практике эффективное средство для лечения заболеваний печени у собак.

Сделанные автором выводы по результатам исследований обладают научной новизной и показывают перспективы использования препарата эсвелан в ветеринарной медицине.

Изложенные в диссертационной работе материалы могут быть использованы при составлении научно-информационной литературы, в учебном процессе сельскохозяйственных ВУЗов, а также в ветеринарной практике.

4. Оценка содержания и оформления диссертации

Представленная на защиту диссертационная работа Соболева Владимира Александровича является актуальным, самостоятельным трудом, имеющим теоретическую и практическую значимость.

Диссертация изложена на 161 странице компьютерного текста и состоит из разделов: введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, собственных исследований, заключения, выводов, практических предложений, списка литературы, приложения. Список использованной литературы включает 253 источника, в том числе иностранных – 75. Работа иллюстрирована 29 таблицами и 27 рисунками

По результатам исследований опубликовано 15 научных работ, в том числе 5 – в журналах, рекомендованных перечнем ВАК РФ и 1 статья, входящая в международную базу «Scopus».

В разделе «Введение» автор аргументировано обосновал необходимость проведения исследований по теме диссертационной работы, определил цель и задачи исследований, научную новизну и практическую ценность работы, представил основные положения, выносимые на защиту, сведения по 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 изложены сведения о биологических свойствах фосфолипидов, метионина, силимарина и дигидрокверцетина. В ней также описаны функции печени и ее заболевания, приведена классификация гепатопротекторов. Объем информации достаточен, текст последовательно и легко воспринимается.

В разделе «Материалы и методы исследований» подробным образом описаны основные методики исследований в области токсикологии, фармакологии, биохимии и др., а также структура постановки опытов.

Раздел «Собственные исследования» включает данные по распространению и структуре заболеваний печени у собак в ветеринарных клиниках, расположенных в умеренно-континентальной и умеренно-холодной климатических зонах. Установлено, что в структуре незаразной патологии у собак лидирующее место принадлежит болезням печени и органов пищеварения – от 49 до 52 %. Не зависимо от климатической зоны, отмечена положительная

тенденция к увеличению количества заболеваний печени у собак, при этом в структуре гепатопатий основная доля приходится на гепатоз.

К наиболее перспективным веществам, отвечающим требованиям современной гепатологии, можно отнести фосфолипиды и антиоксиданты, что и послужило основой при разработке нового гепатопротектора.

Как положительный момент можно отметить квалифицированно изложенное обоснование подбора компонентов препарата и технологическую схему получения.

В главе 4.3 проведенными исследованиями установлено, что эсвелан не токсичен для животных как в острых, так и в хронических экспериментах. Введение исследуемого образца препарата при определении параметров острой токсичности в дозах от 0,94 г/кг до 15,9 г/кг массы тела не вызывает гибели и выраженного токсикоза у животных, что классифицирует его как малотоксичный препарат и по ГОСТ 12.1.007-76 «Вредные вещества» он относится к 4-му классу опасности (малоопасные вещества). Результаты исследований при длительном введении эсвелана нелинейным крысам в дозах, составляющих 1/10, 1/20 и 1/50 от максимально испытанной в остром опыте, не выявили токсического воздействия препарата на организм лабораторных животных. При этом эсвелан оказывает опосредованное положительное действие на ряд биохимических показателей крови, стимулируя белковый и липидный обмен. Кроме того, препарат проявляет ростостимулирующее действие. Экспериментально доказано отсутствие у эсвелана местного раздражающего действия, а также эмбриотоксического и тератогенного эффекта.

В следующем разделе автором определены фармакодинамические свойства эсвелана на моделях лекарственно-индуцированного поражения печени лабораторных животных, вызванного введением крысам тетрациклина гидрохлорида, а также экспериментального тетрахлорметанового гепатита. Гепатозащитная активность препарата проявилась повышением сохранности и динамики массы тела животных, улучшением их клинического статуса, восстановлением нарушенной функциональной активности печени, снижением синдрома цитолиза гепатоцитов и процессов перекисного окисления липидов у опытных крыс.

В рамках проводимых исследований Соболевым В.А. изучалось состояние печени у собак при длительном применении преднизолона и оценка эффективности эсвелана при лекарственно-индуцированном поражении печени собак. По результатам данного этапа работ установлено, что лечение собак с преднизолоном и дополнительным применением гепатопротекторов предупреждает развитие патологических изменений в печени. Курсовое применение эсвелана собакам в дозе 0,2 мл на 1 кг массы

тела 1 раз в сутки в качестве средства сопровождения способно нивелировать побочное действие глюкокортикоидов.

Экспериментально доказано, что эсвелан является эффективным терапевтическим средством при жировом гепатозе у собак, что проявляется улучшением клинического статуса, оптимизацией гематологических и биохимических показателей крови, при улучшении протеинсинтетической, пигментообразовательной и детоксикационной функций печени, а также снижении цитолитического синдрома. Применение препарата обеспечивало снижение продолжительности болезни в среднем на $8,5 \pm 1,5$ дней.

В заключении подведены итоги научно-исследовательской работы и на основании полученных данных резюмированы выводы и практические предложения.

Диссертационная работа написана грамотно, легко читается, стиль изложения материалов исследований доступен и понятен.

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

Принципиальных замечаний по диссертации нет, однако вместе с общей положительной оценкой выполненной работы возникли некоторые вопросы и пожелания:

1. При выборе оптимального состава эсвелана использовался метод биотестирования на модели с *Paramecium caudatum*, но в тексте диссертации не указано какие фармакологические индикаторы (токсиканты) применялись при воспроизведении патологической модели повреждения мембраны клетки.

2. Насколько относится к теме диссертационного исследования, указанная в автореферате публикация «Экспертные системы в повышении эффективности диагностики заболеваний печени у животных»?

3. Где изготавливался разработанный препарат и какова его стоимость?

4. В таблице № 4 представлена графа «Наименование показателей качества эсвелана», в которой указано, что в 1 мл препарата содержится лецитин (в пересчете на фракцию PPh) и силимарин (в пересчете на силибинин). Каким образом проводился расчет, и входят ли в состав эсвелана другие флавоноиды расторопши?

5. С чем, на Ваш взгляд, связано различие в развитии лекарственно-индуцированного поражения печени у собак, длительный период получав-

ших преднизолон, приводящее к дистрофическому и в ряде случаев воспалительному характеру гепатопатии?

6. В списке литературы отсутствуют сведения о ряде авторов, заявленных по тексту диссертации.

5. Заключение

Диссертация Соболева В.А. на тему: «Фармако-токсикологические свойства препарата эсвелан и его эффективность при заболеваниях печени у собак» 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», предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор Соболев Владимир Александрович, заслуживает присуждения ученой степени кандидата ветеринарных наук по специальности 06.02.03 – ветеринарная фармакология с токсикологией.

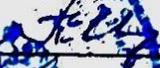
Официальный оппонент, доктор ветеринарных наук по специальности 06.02.01 - диагностика болезней и терапия животных, патология, онкология и морфология животных, доцент кафедры «Болезни животных и ВСЭ» ФГБОУ ВО «Саратовский государственный аграрный университет имени Н.И. Вавилова» (Гражданин Российской Федерации)


С.В. Козлов

410012, г. Саратов, Театральная пл, 1
ФГБОУ ВО «СГАУ имени Н.И. Вавилова»
Раб. Тел. 8(8452)-69-24-25
E-mail: kozlovsv12@yandex.ru

Подпись доктора ветеринарных наук
С.В. Козлова заверяю:
Ученый секретарь ученого совета
ФГБОУ ВО «Саратовский ГАУ»
05.03.2020




А.П. Муравлев

Сведения об официальном оппоненте
по диссертационной работе Соболева Владимира Александровича на тему
«Фармако-токсикологические свойства препарата эсвелан и его эффектив-
ность при заболеваниях печени у собак», представленной на соискание уче-
ной степени кандидата ветеринарных наук по специальности 06.02.03 – вете-
ринарная фармакология с токсикологией

Фамилия, Имя, Отчество	Никулин Иван Алексеевич
Ученая степень (с указанием шифра специальности научных работников, по которому защищена диссертация)	Доктор ветеринарных наук, 06.02.01 – диагностика болезней и терапия животных, патология, онкология и морфология животных
Наименование диссертации	«Метаболическая функция печени у крупного рогатого скота при силостно-концентратном типе кормления и ее коррекция гепатотропными препаратами»
Ученое звание	Профессор
Полное наименование организации в соответствии с уставом на момент представления отзыва	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный аграрный университет имени императора Петра I»
Наименование подразделения	Факультет ветеринарной медицины и технологии животноводства
Должность	Профессор кафедры терапии и фармакологии
Список основных публикаций в рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет (от 5 до 15 публикаций)	1. Volkov A.A., Staroverov S.A., Kozlov S.V., Kalyuzhnyi I.I., Domnitsky I.Yu., Nikulin I.A., Derezhina T.N. Study of therapeutic properties of the prototype injection of a hepatoprotective drug based on flavolignans of silybum marianum //Biology and Medicine. – 2015. – Т. 7. № 2. – С. 192-199. 2. Никулин И.А., Ратных О.А. Эффективность применения гомата калия при гепатозе лактирующих коров //Вестник Воронежского государственного аграрного университета. – 2017. – № 4 (55). – С. 50-57.

3. Никулин И.А., Ратных О.А. Результаты апробации гумата калия при гепатозе телят //Иновации в АПК: проблемы и перспективы. – 2017. – № 4 (16). – С. 147-152.
4. Никулин И.А., Ратных О.А. Эффективность гумата калия при гепатозе телят //Иновации в АПК: проблемы и перспективы. – 2017. – № 1 (13). – С. 129-135.
5. Никулин И.А., Самотин А.М., Ратных О.А., Корчагина О.С. Практическое пособие по применению гумата натрия и гумата калия для нормализации обмена веществ и функции у животных //Воронеж, 2017. – 26 с.
6. Козлов С.В., Жерлицын С.Н., Курилова А.А., Волкова А.П., Никулин И.А. Сравнительная эффективность методов инструментальной диагностики диффузных поражений печени у собак //Инфекционные болезни животных и антимикробные средства. – 2016. – С. 120-124.
7. Ковалев С.П., Курдеко А.П., Братушкина Е.Л., Волков А.А., Коваленок Ю.К., Копылов С.Н., Мурзагулов К.Х., Никулин И.А. и др. Клиническая диагностика внутренних болезней животных //Санкт-Петербург, 2019. Сер. Учебники для вузов. Специальная литература (3-е издание). – 540 с.
8. Ковалев С.П., Курдеко А.П., Братушкина Е.Л., Волков А.А., Коваленок Ю.К., Копылов С.Н., Мурзагулов К.Х., Никулин И.А. и др. Клиническая диагностика внутренних болезней животных //Санкт-Петербург, Москва, Краснодар, 2016. Сер. Учебники для вузов. Специальная литература (2-е издание) – 544 с.

Доктор ветеринарных наук,
профессор

И.А. Никулин
21.01.2020 г.



ОТЗЫВ

официального оппонента доктора ветеринарных наук, профессора Никулина И.А. на диссертацию Соболева Владимира Александровича «Фармако-токсикологические свойства препарата эсвелан и его эффективность при заболеваниях печени у собак», представленную к защите в диссертационный совет Д 220.038.07 при ФГБОУ ВО «Кубанский государственный аграрный университет имени И. Т. Трубилина» на соискание ученой степени кандидата ветеринарных наук по специальности 06.02.03 – ветеринарная фармакология с токсикологией

Актуальность темы диссертации

Являясь центральным органом гомеостаза, печень участвует более чем в 500 реакциях межклеточного обмена и поддержании иммунного баланса в организме животных. Нарушение ее функций влечет за собой каскад патологических изменений в органах и системах, которые ухудшают качество жизни животных, а нередко и приводят к их гибели.

Заболевания печени широко распространены у всех видов домашних животных. В частности, по результатам наших исследований в г. Воронеже и Воронежской области у собак в условиях питомников служебного собаководства гепатозы клинически проявляются у 42% животных и у 34,8% протекают в субклинической форме. Лечение болезней печени дает положительные результаты даже при поражении 70-75% гепатоцитов, так как печень обладает высокой регенеративной способностью.

С этих позиций изыскание и разработка новых безвредных и малотоксичных гепатотропных препаратов является приоритетной задачей ветеринарной науки, а диссертационная работа Соболева Владимира Александровича является актуальной.

Новизна исследований и полученных результатов

Автором на основании проведенного биофармацевтического скрининга разработан гепатопротекторный препарат – эсвелан, изучен комплекс его токсикологических показателей, позволивший выявить степень безопасности применения препарата.

На моделях острого поражения печени тетрахлолметаном и тетрациклином у лабораторных животных и в условиях ветеринарных клиник на собаках при хроническом гепатозе изучены гепатотропные свойства эсвелана. Научно обоснована схема и доза назначения эсвелана для лечения собак при жировом гепатозе, показана высокая терапевтическая эффективность его применения при данной патологии. Разработаны подходы к снижению гепатоповреждающего эффекта от длительного применения преднизолона собакам, основанные на применении гепатопротекторов.

На основании изучения клинических, гематологических и патоморфологических симптомов у животных расширено представление о патогенезе острого и хронического поражения печени у крыс и собак.

Значимость результатов диссертационного исследования для науки и практики состоит в том, что предложен и апробирован новый лекарственный препарат эсвелан, обладающий выраженными гепатопротекторными свойствами и расширяющий арсенал лекарственных средств для лечения гепатопатий у животных. На эсвелан разработана инструкция по применению препарата в ветеринарии.

Проведённые исследования содержат новое решение проблемы снижения побочных эффектов при длительном применении синтетических глюкокортикостероидов, заключающееся в мониторинге состояния печени у животных и дополнительном применении препаратов гепатопротекторного действия.

Результаты исследований и выводы диссертационной работы В.А. Соболева рекомендуется использовать в служебном собаководстве, ветеринарных клиниках, при написании научных работ по фармакологии, диагностике внутренних болезней животных, терапии; в учебном процессе при подготовке специалистов ветеринарного профиля.

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

Научные положения, выводы и практические предложения, сформулированные и представленные в диссертационной работе, обоснованы фактическим материалом, который включает в себя достаточное количество наблюдений и исследований, проведенных в соответствии с целью и задачами диссертации. При этом научно-практические суждения автора не противоречат сложившимся в данном направлении науки представлениям, а являются дополнением к ним.

Основные научные положения и практические рекомендации получили одобрение на 7 научно-практических конференциях различного уровня и являются обоснованными.

Методы, использованные автором в работе, адекватны поставленным задачам и отвечают современному научно-методическому уровню исследований. Цифровой материал сведен в таблицы, подвергнут математической обработке, а результаты работы проанализированы и обобщены.

Степень завершенности и качество оформления диссертации

Диссертационная работа изложена на 161 странице компьютерного текста и состоит из разделов: введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, собственных исследований, заключения, выводов, практических предложений, списка литературы, приложения. Список использованной литературы включает 253 источника, в том числе иностранных - 75. Работа иллюстрирована 29 таблицами и 27 рисунками

Во введении диссертант формулирует актуальность темы, цель и задачи исследования, обосновывает научную новизну, теоретическую и практическую значимость работы, описывает методологию и методы исследования, анализирует степень разработанности темы, подтверждает достоверность ре-

зультатов работы, указывает положения, выносимые на защиту, сведения об апробации работы, публикациях, структуре и объеме диссертации.

В обзоре литературы соискатель дал характеристику роли печени в организме, представил основные принципы терапии гепатопатий, проанализировал современную базу гепатопротекторных препаратов, описал механизм фармакологического действия фосфолипидов, расторопши, метионина и дигидрокверцетина. Обобщив данные литературных источников, автор пришел к выводу о необходимости использования этих компонентов при разработке гепатопротекторного препарата.

В целом обзор литературы оставляет положительное впечатление и свидетельствует о широкой эрудиции автора, глубоких и всесторонних знаниях по анализируемой проблеме, умении их систематизировать.

В главе «Материалы и методы исследования» подробно описана схема и место проведения экспериментов. Группы животных формировались по принципу парных аналогов с учетом пола, возраста и клинического статуса, а в ряде опытов методом рандомизации. Методика работы была комплексной и включала клинические, токсикологические, фармакологические, морфологические, биохимические, инструментальные методы исследований. Все использованные методы современны, информативны и адекватны поставленным задачам.

Собственные исследования проводились соискателем в отделе фармакологии Краснодарского научно-исследовательского ветеринарного института и в ветеринарных клиниках города-курорта Анапы Краснодарского края и города Советская Гавань Хабаровского края.

В разделе 4.1 автор приводит результаты анализа распространения и структуры заболеваний печени у собак в ветеринарных клиниках, расположенных в умеренно-континентальной и умеренно-холодной климатических зонах. В результате проведенных исследований диссертант установил, что у собак в структуре заболеваний печени независимо от климатической зоны преобладают гепатозы – до 54 %, а наиболее часто гепатопатии развиваются в возрасте от 8 лет и старше, при этом пик заболеваемости приходится на период 9-10 лет. Данные этого раздела являются объективными и имеют научную и практическую значимость.

Соискателем приведены данные об экспериментальном обосновании состава и технологии получения препарата эсвелан, в отношении которого проведено комплексное токсикологическое исследование. Доказано, что он относится к 4-му классу опасности (малоопасные вещества), не проявляет местно-раздражающего, эмбриотоксического и тератогенного действия.

При изучении фармакологических свойств эсвелана при экспериментальном поражении печени лабораторных животных тетрациклином и тетрахлорметаном соискатель установил, что препарат обладает высокой гепатопротекторной эффективностью, о чем свидетельствуют результаты клинических наблюдений, динамика морфологических и биохимических показателей крови.

Диссертант, обрабатывая оптимальную терапевтическую дозу эсвелана, получил наилучшие результаты при применении препарата в дозе 0,2 мл/кг массы тела.

Соискатель отмечает, что длительное лечение собак глюкокортикоидами приводит к лекарственно-индуцированному поражению печени. На этом фоне применение гепатопротекторов эсвелана и гептовета снижает побочное действие преднизолона.

При разработке показаний к применению эсвелана изучена его терапевтическая эффективность при хроническом жировом гепатозе у собак. Применение эсвелана приводит к снижению выраженности цитолитического, гепатодепрессивного и холестатического синдромов и обеспечивает более быстрое выздоровление собак (в среднем на $8,5 \pm 1,5$ дней) относительно препарата сравнения. На основании полученных результатов диссертант рекомендует для лечения собак при гепатозе применять эсвелан внутрь индивидуально один или два раза в день с общей суточной дозой 0,2 мл на 1 кг массы тела.

Завершается диссертация заключением, состоящим, в том числе, из 6 выводов и практических предложений. Выводы отражают результаты исследования диссертанта, достаточно аргументированы и объективны.

Таким образом, проведенные В.А. Соболевым научные исследования, анализ и интерпретация результатов свидетельствуют о том, что сформулированная в работе цель достигнута, а поставленные задачи в целом решены.

Работа аккуратно оформлена, проиллюстрирована таблицами и рисунками. Автореферат соответствует тексту диссертации и дает возможность вынести заключение о характере научных результатов и их достоверности.

Личный вклад соискателя

Владимир Александрович Соболев достаточно глубоко проанализировал научную литературу, что позволило ему сформулировать цель и задачи исследования, подобрать, освоить и применить соответствующие методики, выполнить необходимые экспериментальные исследования, систематизировать и представить полученные результаты, сформулировать выводы и дать практические предложения.

Подтверждение опубликованных основных результатов диссертации в научной печати

В автореферате указано, что основные научные результаты, выключенные в диссертацию, опубликованы в 15 печатных работах, в том числе 5 в периодических изданиях, входящих в перечень ведущих рецензируемых научных журналов, утвержденных ВАК Министерства образования и науки России и рекомендованных для публикации основных научных результатов диссертации на соискание ученой степени и одна работа, вошедшая в систему цитирования базы Scopus.

Материалы диссертации апробированы на научно-практических конференциях различного уровня в период 2016 – 2019 г.г.

Замечания, вопросы и пожелания

1. Какова методологическая основа выбора лекарственной формы эсвелана? И, соответственно, каким образом осуществляется дозирование и применение гепатопротектора в форме геля?
2. Поясните, каков механизм лекарственного взаимодействия при комбинированном использовании фосфолипидов и метионина, позволяющий обеспечить потенцирование фармакологического эффекта?
3. Поясните, почему собакам одной опытной группы (n=8) при изучении острой токсичности эсвелана вводили препарат в разных дозах (от 0,94 до 15,9 г/кг массы тела)?
4. Чем Вы можете объяснить, что при длительном применении (60 дней) эсвелана клинически здоровым крысам при изучении хронической токсичности препарата у животных опытных групп прирост массы тела был значительно выше, чем у крыс контрольной группы?
5. Общеизвестно, что токсическое воздействие четыреххлористого углерода на животных проявляется угнетением и анорексией. Автор констатирует аналогичную картину в диссертации на стр. 97. Уточните методику введения внутрь препарата эсвелан лабораторным животным при моделировании токсического поражения печени CCl_4 .
6. В выводе 1 диссертант указывает, что у 49-54% собак регистрируются гепатозы, у 30-33% гепатиты, у 4-11% очаговые заболевания печени, у 7-12% прочие патологии. Прошу расшифровать «Очаговые заболевания печени и прочие патологии».
7. По тексту диссертации (стр. 108) и автореферата (стр. 15) автор использует выражение «... в крови у этих животных наблюдались изменения, указывающие на гепатоцеллюлярную утечку», а в выводе 5 - «поражение печени с доминантой гепатоцеллюлярной формы при сочетании с холестатическим эффектом». Прошу пояснить эти понятия?
8. Из чего исходит автор, рекомендуя при гепатозе собак применять препарат эсвелан один или два раза в день?
9. Назовите разработчика и производителя препарата гепатовет.
10. В диссертации соискатель на стр. 119 и в автореферате на стр. 18 указывает «... отмечена прямая зависимость между содержанием белка и конечного продукта белкового обмена – мочевины...» без коэффициента корреляции.
11. Исходя из заявленной специальности и темы диссертации задачу «провести мониторинг распространенности и структуры заболеваний печени у собак ...» можно было бы без ущерба для качества проделанной работы убрать.
12. Из списка опубликованных работ автора статьи 10 и 13 можно было бы без ущерба убрать (опубликовано 15), так как в диссертации резуль-

