

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

эксперта диссертационного совета

Д 03.23.680 при Институте биотехнологии НАН КР и Институте горной физиологии и медицины НАН КР Асанакунова Бактыбека Ашымовича к.б.н., старшего научного сотрудника. лаборатории биохимии и биотехнологии Института биотехнологии НАН КР, по диссертации Ивановой Людмилы Николаевны на тему «Характеристика воздействия иодсодержащего комплекса ФС-1 на вирус гриппа птиц А и совершенствование технологии применения противогриппозных препаратов», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.06 – биотехнология. Рассмотрев представленную соискателем Ивановой Л.Н. диссертацию, пришел к следующему заключению:

1. Соответствие работы специальности, по которой дано право диссертационному Совету, принимать диссертации к защите.

Представленная кандидатская диссертация на тему «Характеристика воздействия иодсодержащего комплекса ФС-1 на вирус гриппа птиц А и совершенствование технологии применения противогриппозных препаратов» заслуживает положительной оценки и отвечает всем требованиям профиля диссертационного совета. В данной работе автор показала, что иодсодержащее лекарственное средство ФС-1 обладает выраженной противогриппозной активностью, снижая размножение вируса на всех этапах репликации и комбинированном применении лекарственного средства на противовирусные препараты, оказывая высокое синергетическое действие, усиливая их фармакологическую активность, как потенциатор удешевляет и сокращает сроки проведения терапии, сохраняя поголовье птиц. Значительное усиление терапевтической эффективности противовирусных препаратов под воздействием ФС-1 может быть использовано в практической медицине и ветеринарии, как с лечебной, так и с профилактической целью. Подход автора соответствует требованиям паспорта специальности 03.01.06 – биотехнология.

Данная диссертационная работа представляет методику проведения исследований *in vitro*, *in ovo*, *in vivo*, хранения клеточных культур, хранение вируса, определение безопасности и эффективности лекарственных средств на клеточных культурах, куриных эмбрионах, на лабораторных животных и цыплятах, заражение исследуемого материала вирусом гриппа, оценку определения безопасности и эффективности в экспериментах. Работа основана на продуманных исследованиях, анализе литературы, что подтверждает качество выполненной работы.

Работа актуальна, имеет практическую ценность, результаты обоснованы и достоверны.

Автором поставлена цель и задачи работы, подробно описаны методические исследования, сделаны выводы, основанные на полученных данных. Это позволяет рассматривать работу как научный вклад в развитие биотехнологии и медицины.

Одной из главных сторон данной диссертационной работы является ее практическая значимость. Иодсодержащее лекарственное средство ФС-1, обладает выраженной противогриппозной активностью, снижая размножение вируса на всех этапах репликации и комбинированном применении лекарственного средства на противовирусные препараты, оказывая высокое синергетическое действие, усиливая их фармакологическую активность. Результаты данной диссертационной работы могут быть рекомендованы как потенциатор удешевляющий и сокращающий сроки проведения терапии в борьбе с вирусной инфекцией. И для применения в ветеринарной практике с профилактической целью для сохранения поголовья птиц.

2. Цель диссертации посвящена совершенствованию технологии применения противогриппозных препаратов путем комбинированного действия с иодсодержащим лекарственным соединением, обладающим противовирусным действием, сочетающего в себе низкую токсичность и оказывающего благоприятное воздействие на макроорганизм. Цель была достигнута решением следующих задач:

1. Провести скрининг иодсодержащих лекарственных соединений, обладающих противовирусной активностью с определением безвредности и токсичности.

2. Определить противовирусную активность иодсодержащего лекарственного соединения на примере разных штаммов вируса гриппа птиц А в эксперименте *in vitro*, *in ovo* и *in vivo* на лабораторных животных.

3. Определить эффективность иодсодержащего лекарственного соединения при сочетанном применении с противовирусными препаратами: осельтамивир, римантадин, рибазол и амиксин.

Диссертация представляет обширное исследование, основанное на использовании физико-химических, фармакологических, вирусологических и молекулярно-генетических методов. Методы исследования подобраны в соответствии с целями диссертационной работы.

Подготовлены стандартные операционные процедуры, рабочие инструкции, предназначенные для использования в лабораторной практике работы с вирусом гриппа птиц А.

В результате исследований установлено, что иодсодержащее лекарственное средство ФС-1 проявляет противовирусную активность, обладает высоким синергетическим

действием при совместном применении с препаратами римантадином, осельтамивиром, рибазолом и амиксином, повышением фармакологической активности, и усилением ингибирующего воздействия на возбудителя вируса гриппа птиц А. Уникальное сочетание компонентов в составе разработанного иодсодержащего лекарственного соединения ФС-1 обеспечивает такой широкий спектр действия и высокую эффективность против вируса гриппа птиц А.

Подобраны и разработаны стандартные операционные процедуры, рабочие инструкции, предназначенные для использования в лабораторной практике иодсодержащих лекарственных соединений с культурами клеток и вирусом гриппа. Подготовлены и изданы методические рекомендации «Методы проведения исследований иодсодержащих соединений на противовирусную активность в отношении гриппа птиц».

3. Актуальность темы диссертации:

Разработка новых лекарственных препаратов для лечения вирусных заболеваний, таких как грипп, представляет собой значительную задачу, учитывая разнообразие вирусов, их способность к мутациям и изменениям, а также необходимость в эффективных и безопасных средствах. Вирусы гриппа имеют высокий уровень генетической изменчивости, что позволяет им быстро адаптироваться и сопротивляться существующим противовирусным препаратам и вакцинам. Это требует постоянного мониторинга и обновления препаратов. Существующие противовирусные препараты, такие как осельтамивир (Тамифлю) и занамивир (Реленза), действуют на определенные этапы жизненного цикла вируса, например, препятствуя его репликации. Однако эффективность этих средств часто снижается из-за развития устойчивых штаммов. Разработка новых лекарств требует поиска альтернативных мишеней для воздействия. Например, исследуются ингибиторы различных ферментов, важных для жизненного цикла вируса (таких как нейраминидаза, протеаза), а также подходы, связанные с иммуномодуляцией и использованием моноклональных антител. Разработка методов, которые усиливают иммунный ответ против вируса, включая вакцины нового поколения, активные противовирусные антитела, и применяемые в сочетании с другими терапиями. Необходимость в проведении клинических испытаний для оценки эффектов новых препаратов, их безопасности и потенциальных побочных эффектов. Необходимость обеспечить доступность новых препаратов, поскольку высокие затраты на исследование и разработку могут ограничивать возможности применения новых лекарств в развивающихся странах. Таким образом, проблемы, связанные с вирусными заболеваниями гриппа, требуют комплексного подхода, включающего как исследовательские, так и клинические усилия, для разработки эффективных и доступных лекарственных средств.

В АО «Научный центр противинфекционных препаратов» синтезирован иодсодержащий комплекс против лекарственно устойчивых вариантов возбудителей вирусных инфекций. Лекарственный препарат создан на основе применения новой формы соединения иода, обладающего выраженными противомикробными свойствами и не вызывающего резистентность у возбудителя инфекции. Иодсодержащее лекарственное средство – это комплекс декстрин-полипептидных лигандов с иодом, стабилизированных координационными связями между матрицей органических молекул с три иодидом, отрицательными ионами иода и хлорида, положительными ионами лития и магния.

Проведенной работой в рамках данного исследования установлено усиление ингибирующего действия противогриппозных препаратов на возбудителя инфекции путем комбинированного применения иодсодержащего лекарственного средства ФС-1, что повышает фармакологическую активность и терапевтический эффект.

Выше изложенное позволяет заключить, что результаты данной диссертационной работы актуальны, имеют научную и практическую значимость.

4. Научные результаты

В данной работе представлены новые научно обоснованные результаты, актуальные для биотехнологии, медицины и ветеринарии:

1. Впервые установлена противовирусная активность иодсодержащего лекарственного соединения ФС-1 в отношении вирусов гриппа птиц А разных штаммов (А/FPV/Rostock/34/H7N1, А/FPV/Waybrige/78/H7N7, А/черноголовый хохотун/Атырау/744/04/H13N6) в т. ч. резистентных (вируса гриппа птиц штамм А/FPV/Waybrige/78/H7N7 и вируса свиного гриппа штамм А/Swine/Iowa/30/H1N1);

2. Впервые показано снижение токсичности противовирусных препаратов ремантадина, осельтамивира при комбинированном применении с иодсодержащим лекарственным соединением ФС-1 в эксперименте *in vitro* на культуре клеток MDCK;

3. Впервые в экспериментах *in vitro*, *in ovo*, *in vivo* разработана технология комбинированного применения иодсодержащего лекарственного соединения ФС-1, с противогриппозными препаратами повышающая фармакологическую активность путем усиления ингибирующего воздействия на вирус гриппа. Данная разработка защищена патентом на полезную модель № 7196, 2021 г. в Республиканском государственном предприятии «Национальный институт интеллектуальной собственности» Министерства юстиции Республики Казахстан.

4. Данная работа соответствует биологическим наукам по специальности 03.01.06 – биотехнология.

5. Практическая значимость полученных результатов

В кандидатской диссертации Ивановой Л.Н. были получены новые результаты, вносящие практический вклад в дальнейшее развитие соответствующих областей современной биотехнологии, медицины и ветеринарии.

- экспериментальными исследованиями доказано, что лекарственное средство ФС-1 обладает выраженным терапевтическим и вирусингибирующим действием против штаммов гриппа птиц А.

- комбинированное применение лекарственного средства ФС-1 с противовирусными препаратами, снижающее токсичность и усиливающее терапевтическую активность может быть использовано в медицине и ветеринарии, как с лечебной, так и профилактической целью.

Данный способ повышения фармакологической активности противогриппозных препаратов защищен Патентом РК на полезную модель (2021).

Разработаны и выпущены Методические Рекомендации: «Методы проведения исследований иодсодержащих соединений на антивирусную активность в отношении гриппа птиц» с включением новых методов исследования, отдельно рекомендуемых наряду с широко распространенными методами исследований иодсодержащих лекарственных соединений для работающих в области клеточной биологии, микробиологии и биотехнологии. В методических рекомендациях показана последовательность (порядок) проведения исследований физико-химических характеристик, безопасности и эффективности иодсодержащих лекарственных соединений, что позволит повысить эффективность проводимых исследований иодсодержащих противовирусных препаратов, добиться воспроизводимости, сопоставимости и правильной интерпретации полученных результатов исследований.

6. Соответствие автореферата содержанию диссертации

Автореферат соответствует содержанию, цели и задачам, указанным в диссертации. В структуре автореферата имеется идентичное резюме на трех языках (кыргызском, русском и английском).

7. Замечания:

В диссертационной работе были обнаружены ошибки оформления, которые были устранены соискателем в ходе обсуждения работы. В тексте встречаются стилистические ошибки, которые не затрудняют понимание изложенной работы и не снижают достоинство проведенного исследования.

8. Предложения:

Предлагаю по диссертации Ивановой Людмилы Николаевны на тему «Характеристика воздействия иодсодержащего комплекса ФС-1 на вирус гриппа птиц А и совершенствование технологии применения противогриппозных препаратов», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.06 – биотехнология назначить:

- **в качестве ведущей организации** – Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии имени К.И.Скрябина, где работают доктора и кандидаты биологических наук по специальности 03.01.06 – биотехнология.

- **первым официальным оппонентом** – доктора биологических наук, заведующую лабораторией биотехнологии растений Института биотехнологии Национальной академии наук Кыргызской Республики Умралину Анару Рустамовну (основная 03.01.04 – биохимия, смежная 03.01.06 – биотехнология), которая имеет труды близкие к проблеме исследования:

1. Патент № 019010 В1 Евразийское патентное ведомство. Штамм культуры каллусной ткани шлемника андраховидного (*ScutellaAndrachnoidesVved.*) – SCUT. ANDR. (TC) – продуцент вонозида и актеозида: № 201200749.: заявл. 2012.04.25 : опубл. 2013.12.30 / И.Н. Кузовкина, М.Ю. Прокофьева (RU), А.Р. Умралина, Т.П. Чернышева (KG); заявитель и патентовладелец Федеральное Государственное Бюджетное учреждение науки Институт Физиологии растений им. К.А. Темиряева Российской Академии наук (RU); Институт Биотехнологии Национальной Академии наук Киргизской Республики (KG).

2. Умралина, А.Р. Биотехнология сохранения ex-situ эндемиков и редких видов растений Кыргызстана. - Бишкек, 2012. - 124 с.

3. Получение быстрорастущих штаммов трансформированных корней фармакологически перспективных видов эндемиков и редких растений Кыргызстана для создания лекарственного сырья нового поколения [Текст] // А.Р. Умралина, Т.П. Чернышева, Б.А. Асанакунунов // Известия НАН КР. – 2011. – №1. – С. 103–107.

- **вторым официальным оппонентом** – доктора ветеринарных наук, профессора, академика Казахстанской Национальной академии естественных наук, академик международной академии информатизации, главного научного сотрудника лаборатории бактериологии Казахского Научно-Исследовательского Ветеринарного Института Айтжанова Батырбека Доскожановича по специальности 06.00.03 - Ветеринарная микробиология, вирусология, эпизоотология, микология с микотоксикологией и иммунология, который имеет труды близкие к проблеме исследования:

1. Ryskeldinova.S., Zinina.N., KydyrbayevZh., YespembetovB., KozhamkulovY., InkarbekovD., AssanzhanovaN., MailybayevaA., BuggybayevaD., SarmykovaM., KhairullinB.,

Tabynov K., Bulashev A., Aitzhanov B., et al. Registered Influenza Viral Vector Based Brucella abortus Vaccine for Cattle in Kazakhstan: Age-Wise Safety and Efficacy Studies / Front. Cell. Infect. Microbiol. 11:669196. doi: 10.3389/fcimb.2021.669196.

2. Bizhanov A.B., Karatayev B.Sh., Aitzhanov B.D., Sembina F.E., Kanatov B., Yusupov M.R. Study of allergic reaction to somatic antigen made from a live plague vaccine of the EV strain // Herald of Science of S.Seifullin Kazakh Agrotechnical Research University: Veterinary Sciences. – Astana: S. Seifullin Kazakh Agrotechnical Research University, 2024. – № 3 (007). – P. 70-78. – ISSN 2958-5430, ISSN 2958-5449. doi.org/ 10.51452/kazatuvc.2024.3(007).1735.

3. Nurpeissova R, Yergazina M, Ryspekova S, Buralkhiyev B, Aitzhanov B, Muratbaev A, Bagdat A and Ussenbekov Y, 2024. Associative effects of the Il-8 and Il-17a genes on reproductive function and the occurrence of lethal mutations in cows. International Journal of Veterinary Science x(x): xxxx. <https://doi.org/10.47278/journal.ijvs/2024.242>.

8. Рекомендации:

После устранения замечаний экспертов по работе рекомендовать к защите.

9. Заключение:

На основании вышеизложенного считаю, что представленная Ивановой Л.Н. диссертационная работа на тему «Характеристика воздействия иодсодержащего комплекса ФС-1 на вирус гриппа птиц А и совершенствование технологии применения противогриппозных препаратов», является законченной научно-исследовательской работой, которая имеет научную актуальность, практическую значимость и соответствует современным требованиям биотехнологии.

10. Эксперт диссертационного совета, рассмотрев представленные документы, рекомендует диссертационному совету Д 03.23.680 при Институте биотехнологии НАН КР и Института горной физиологии и медицины НАН КР принять диссертационную работу на тему «Характеристика воздействия иодсодержащего комплекса ФС-1 на вирус гриппа птиц А и совершенствование технологии применения противогриппозных препаратов», на соискание ученой степени кандидата биологических наук по шифру специальности: 03.01.06 – биотехнология.

Эксперт

Кандидат биологических наук

Подпись

эксперта ДС
ученой секретарь



Б. Асанакунов

А.А. Казыбекова
11.12.2024г.