

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора биологических наук, доцента Киреева Ивана Валентиновича на диссертационную работу Зайцева Владимира Владимировича на тему «Фармако-токсикологические свойства и эффективность соединений на основе наночастиц кобальта и меди при гипомикроэлементозах», представленную в диссертационный совет 35.2.035.02 при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Саратовский государственный университет генетики, биотехнологии и инженерии имени Н.И. Вавилова» на соискание ученой степени кандидата ветеринарных наук по специальности 4.2.1. Патология животных, морфология, физиология, фармакология и токсикология

Актуальность избранной темы. Нарушения метаболического статуса у животных повсеместно распространены и являются значимой проблемой для ветеринарной медицины в частности и агропромышленного комплекса в целом. От постоянства внутренней среды организма во многом зависит здоровье животных, а соответственно и их продуктивные качества, показатели воспроизводства, сроки эксплуатации. Абсолютное большинство заболеваний у животных или развивается на фоне нарушений обмена веществ, или протекают с развитием данного патогенетического фактора. Следовательно, понимание о состоянии, перманентный контроль и при необходимости применение различных методов коррекции обмена веществ в организме продуктивных животных являются важными этапами достижения благополучия сельскохозяйственного производства.

Одной из важнейших составляющих метаболических процессов в организме является поступление минеральных веществ в количестве, соответствующем нормальному функционированию, и их включение в определенные реакции. Гипомикроэлементозы у животных имеют полиэтиологичный характер и могут развиваться по причине недостаточного содержания тех или иных химических веществ в кормах, а также в следствие нахождения их в недоступном для организма состоянии. Крайне важным фактором представляется содержание микроэлементов в почве, из которой они мигрируют в растения, используемые для приготовления кормов, и в последующем в организм. Учитывая то, что некоторые регионы являются биогеохимическими провинциями с низким или повышенным содержанием ряда минералов в почвах, регуляция их уровня у сельскохозяйственных

животных возможна только путем дополнительного введения в составе ветеринарных препаратов и кормовых добавок.

Экономический ущерб, наносимый продуктивному животноводству гипомикроэлементозами, огромен и исчисляется миллиардами рублей. Он складывается из снижения продуктивности и качества продукции, высокой заболеваемости животных, нарушения их роста и развития, уменьшения репродуктивного потенциала, гибели и выбраковки животных, сокращения сроков эксплуатации и значительных затрат на лечение. Недостаток или избыток даже одного микроэлемента может критически отразиться на состоянии всего организма животного и повлиять на реализацию его жизненно важных функций. Отечественный агропромышленный комплекс на сегодняшний день остро нуждается в разработке и внедрении инновационных научных решений данной проблемы.

Одними из эссенциальных микроэлементов являются медь и кобальт. Их функции в организме весьма разнообразны и крайне важны. Известно, что медь встречается в составе большого количества белков и ферментов, во многих из которых она входит в состав активных центров и ее недостаток кардинальным образом меняет их функциональную активность. Кобальт, по данным научной литературы, участвует в кроветворении и ряде ферментативных реакций, его недостаток негативно отражается на состоянии нервной системы и печени. Многие регионы нашей страны эндемичны по данным химическим элементам и их недостаток в организме животных представляется возможным восполнить только путем фармакологической коррекции.

В последние десятилетия проведено множество исследований связанных с изучением свойств различных наноматериалов. Доказано, что размер частиц действующих веществ в составе лекарственных средств может оказывать влияние на их активность и доступность. Во многих случаях подтверждено, что применение ветеринарных препаратов, содержащих микроэлементы в наноразмерном состоянии, является более эффективным и выгодным и при этом достигаются эффекты снижения токсичности. В связи с этим перспективной представляется идея создания лекарственных средств ветеринарного назначения, содержащих медь и кобальт в форме наночастиц.

Следовательно, актуальными задачами ветеринарной науки являются изучение содержания меди и кобальта в различных географических зонах и разработка новых фармакологических средств профилактики и терапии гипомикроэлементозов, связанных с недостаточностью этих химических веществ в организме сельскохозяйственных животных и оценка их

фармакологических и токсикологических свойств, а также изыскание методов их применения в схемах лечебно-профилактических мероприятий в условиях продуктивного животноводства.

Поэтому работа Зайцева В.В., посвященная изучению фармако-токсикологических свойств и эффективности соединений на основе наночастиц кобальта и меди при гипомикроэлементозах, является актуальной для ветеринарной науки и практики.

Достоверность, новизна исследований, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации. Автором диссертационной работы разработаны новые соединения на основе наночастиц меди и кобальта. Впервые в ветеринарной практике обоснована возможность его применения в продуктивном животноводстве. Получены экспериментальные данные о фармако-токсикологических свойствах новых инъекционных форм нанопорошков металлов на основе меди и кобальта. Изучено влияние данных соединений на процессы кроветворения и морфологический состав крови, показатели системы антиоксидантной защиты организма и процессы перекисного окисления липидов. Зайцев В.В. в диссертации приводит новые данные и их анализ, касающиеся содержания меди и кобальта в почве, растениях и тканях крупного рогатого скота в Астраханской области.

Изложенные в диссертации выводы и практические рекомендации позволяют планировать и применять в научных исследованиях и практической ветеринарии новые подходы в фармакологической коррекции гипомикроэлементозов крупного рогатого скота, связанных с недостатком кобальта и меди.

Достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе Зайцева Владимира Владимировича, не вызывает сомнения и подтверждается фактическим объемом представленного материала научных исследований, его статистической обработкой, апробацией в рамках конференций и опубликованием в ведущих периодических изданиях, рецензируемых в Российской Федерации.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. В диссертационной работе Зайцева В.В. определена значимая для науки и практики цель, поставлены и реализованы актуальные задачи для ее достижения.

Диссертантом произведен обзор отечественной и зарубежной литературы, а также выполнены научные исследования, результаты которых представляют значительный интерес. На защиту автором работы выносятся три положения, которые обоснованы материалом, изложенным в диссертации. Они соответствуют и подтверждаются шестью выводами и двумя практическими предложениями, основанными на анализе проведенных научных изысканий.

Значение полученных результатов для науки и практики. Полученные в ходе исследования результаты подтверждают, что Астраханская область является биогеохимической провинцией с низким содержанием меди и кобальта в почвах, а, соответственно, и в растениях и организме крупного рогатого скота. Этим обусловлена необходимость коррекции уровня данных микроэлементов путем их введения в составе ветеринарных препаратов. Данные диссертационной работы позволяют оценить и уточнить динамику некоторых лабораторных показателей крови, в том числе касающихся антиоксидантного статуса, у крупного рогатого скота на фоне недостаточности меди и кобальта, а также при использовании нового соединения на основе наночастиц данных химических элементов.

Основные положения диссертации внедрены и используются в практической деятельности крестьянско-фермерского хозяйства Ахмедовой Х.М. и государственного бюджетного учреждения Астраханской области «Приволжская районная ветеринарная станция», а также в учебном процессе в ФГБОУ ВО «Саратовский государственный университет генетики, биотехнологии и инженерии имени Н.И. Вавилова» и ФГБОУ ВО «Астраханский государственный университет им. В.Н. Татищева».

Личный вклад соискателя в разработку научной проблемы. При рецензировании диссертационной работы и анализе ее содержания не возникает сомнений в том, что она выполнена лично Зайцевым Владимиром Владимировичем. Соискателем лично запланированы и осуществлены научные исследования, проанализированы, изложены и оформлены их результаты. Автором самостоятельно сформулированы основные положения, выносимые на защиту, выводы и практические предложения.

Оценка содержания диссертации и её завершенность. Диссертация изложена на 155 страницах компьютерного текста, иллюстрирована 22 таблицами и 35 рисунками. Состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследований, собственных исследований, заключения

и приложений. Список литературы включает в себя 203 источника, из них 51 – иностранных.

Во «Введении» (стр. 4-8) диссертантом определены актуальность темы исследования и степень разработанности проблемы, представлены цель и задачи исследования, отражена научная новизна работы и ее теоретическая и практическая значимость, обозначена методология и методы исследований, приведены положения, выносимые на защиту, представлены сведения о апробации результатов проведенных исследований, о публикации результатов исследований, а также об объеме и структуре работы.

Обзор литературы (стр. 9-39) содержит 3 пункта («Распространение меди и кобальта в окружающей среде», «Биологическое значение меди и кобальта», «Токсичность меди и кобальта»), посвященных изложению современного состояния исследуемой проблемы.

В разделе «Материалы и методы исследований» (стр. 40-46) проведено описание объектов, материалов и методов исследований и схемы проведенных экспериментов. При выполнении экспериментов были применены актуальные методики, которые адекватны задачам диссертации.

В разделе Собственных исследований «Биогенная миграция микроэлементов в условиях Астраханской области» (стр. 47-55) представлены сведения о результатах изучения уровня микроэлементов (селен, кобальт, медь, цинк, йод, марганец) в экосистеме (почва, растения, корма, органы и ткани крупного рогатого скота) Астраханской области.

В разделе Собственных исследований «Разработка инъекционной формы нанопорошков меди и кобальта» (стр. 55-56) представлены сведения о новых лекарственных формах на основе соответствующих химических элементов, включающие данные о способе их получения, составе и свойствах.

Раздел Собственных исследований «Токсикологическая характеристика нанопорошков металлов» (стр. 57-69) содержит данные об изучении токсикологических параметров инъекционных форм на основе нанопорошков меди и кобальта. В результате проведенных исследований установлено, что данные лекарственные формы являются нетоксичными в испытанном диапазоне, что позволяет отнести их к IV классу опасности в соответствии с ГОСТ 12.1.007-76.

В разделе Собственных исследований «Фармакокинетическая характеристика нанопорошков меди и кобальта для животных» (стр. 69-81) отражены данные по исследованию закономерностей накопления, распределения и выведения действующих веществ новых лекарственных

форм, содержащих наноразмерные частицы меди и кобальта, в организме лабораторных животных и крупного рогатого скота.

Раздел Собственных исследований «Фармакологическое действие инъекционных форм нанопорошков меди и кобальта на морфологические показатели крови белых крыс» (стр. 81-87) отражает сущность проведения и результаты экспериментов по определению влияния новых лекарственных форм, содержащих наночастицы кобальта и меди, на динамику гематологических показателей (количество эритроцитов и лейкоцитов, уровень гемоглобина) лабораторных животных, которые подтверждают наличие положительного эффекта.

Данные раздела Собственных исследований «Фармакологическое влияние инъекционных форм нанопорошков меди и кобальта на биохимические показатели крови белых крыс» (стр. 87-90) отражают динамику биохимических показателей сыворотки крови (активность аминотрансфераз, лактатдегидрогеназы, щелочной фосфатазы и концентрация холестерина, мочевины, альбуминовой фракции и общего белка, глюкозы) белых крыс на фоне подкожного введения новых лекарственных форм, содержащих медь и кобальт в наноразмерном состоянии, в различных дозах.

В разделе Собственных исследований «Особенности свободнорадикальных процессов у белых крыс под воздействием инъекционных форм нанопорошка меди и кобальта» (стр. 90-101) изложены результаты исследования воздействия новых лекарственных форм на основе наночастиц кобальта и меди при их отдельном и совместном применении белым крысам на показатели антиоксидантной системы и перекисного окисления липидов. При этом установлена динамика уровня диеновых конъюгатов в сыворотке крови, концентрации малонового диальдегида и активности каталазы в различных тканях и органах (сыворотка крови, печень, почки, сердце, легкие, головной мозг, скелетные мышцы, желудок, кишечник).

Раздел Собственных исследований «Анализ динамики накопления и распределения минеральных соединений в организме крыс при введении им терапевтических доз инъекционных форм нанопорошков меди и кобальта» (стр. 101-104) посвящен оценке концентрации микроэлементов (медь, кобальт) в различных тканях и органах белых крыс (сыворотка крови, печень, почки, сердце, легкие, головной мозг, скелетные мышцы, желудок) в зависимости от дозы действующего вещества вводимой из расчета на единицу массы тела.

В разделе Собственных исследований «Фармакологическое действие инъекционных форм нанопорошков меди и кобальта на организм крупного рогатого скота» (стр. 104-110), содержатся три подраздела: «Фармакологическое действие инъекционных форм нанопорошков меди и кобальта на морфологические показатели крови крупного рогатого скота», «Фармакологическое действие инъекционных форм нанопорошков меди и кобальта на биохимические показатели крови коров» и «Фармакологическое действие инъекционных форм нанопорошков меди и кобальта на процессы перекисного окисления липидов и активности антиоксидантной системы крови коров». Представлены данные, которые подтверждают, что комбинированное внутримышечное применение исследуемых лекарственных форм крупному рогатому скоту положительно отражаются на динамике эритроцитов и гемоглобина, некоторых показателей лейкоцитарной формулы, уровне общего белка и глюкозы, а также способствует нормализации антиоксидантного статуса животных, что выражается в достоверном снижении концентрации диановых конъюгатов и малонового диальдегида и увеличении активности каталазы.

Раздел Собственных исследований «Экономическая эффективность применения минеральных наносоединений на основе меди и кобальта» (стр. 110-113) содержит сведения о расчетах экономической эффективности применения новых лекарственных форм, разработанных в процессе выполнения диссертационной работы. Автор установил, что экономический эффект, полученный в результате проведения профилактических мероприятий с их использованием при гипомикроэлементозах крупного рогатого скота составляет 32670 рублей (в расчете на десять животных), а экономическая эффективность ветеринарных мероприятий на 1 рубль затрат при этом равна 2,52 рублей.

В «Заключении» (стр. 114-123) представлен обобщенный анализ результатов собственных исследований, а также изложены шесть выводов. «Практические предложения» (стр. 124) содержат четыре пункта, отражающие рекомендации по использованию основных результатов диссертационной работы в ветеринарии и животноводстве и их внедрение на различном уровне. В работе изложены «Перспективы дальнейшей разработки темы» (стр. 125).

Также, в диссертации представлены «Список сокращений» (стр. 126), «Список литературы» (стр. 127-150) и «Приложения» (стр. 151-155).

Диссертация выполнена на хорошем методическом уровне, грамотно изложена, легко читается и хорошо иллюстрирована.

Апробация результатов научных исследований и подтверждение их опубликования в научной печати. Материалы диссертации доложены и обсуждены на четырех научно-практических конференциях различного уровня, где получили признание и одобрение. По материалам исследований, составивших основу диссертационной работы, опубликовано шесть научных работ, в том числе три статьи в журналах, входящих в Перечень российских рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук.

Соответствие содержания автореферата содержанию диссертации. Автореферат изложен на 20 страницах, отражает в полной мере суть проведенных исследований и их анализ, полностью соответствует содержанию диссертации и критериальным требованиям «Положения о порядке присуждения ученых степеней». Основные положения, выносимые на защиту, цель, задачи, заключение, выводы, практические предложения, перспективы дальнейшей разработки темы в автореферате и диссертации идентичны.

Рекомендации по использованию основных результатов диссертации. Результаты, полученные Зайцевым В.В. в ходе проведения научной работы и отраженные в диссертации, могут быть использованы в ветеринарной практике и животноводстве при планировании лечебно-профилактических мероприятий, диагностике, профилактике и лечении заболеваний крупного рогатого скота, связанных с недостаточностью кобальта и меди, а также при проведении научными работниками научных исследований в области разработки новых средств и методов осуществления лечебно-профилактических мероприятий, направленных на устранение гипомикроэлементозов у животных. Результаты работы целесообразно использовать при подготовке кадров в области ветеринарии в образовательных организациях высшего и среднего-профессионального образования.

Вопросы и замечания по диссертации. Оценивая рецензируемую работу, следует отметить логичность и научный стиль в изложении материала. Несмотря на, безусловно, положительную оценку работы к автору возникли вопросы и замечания:

1. Что послужило основанием для назначения дозы и сроков введения новых лекарственных форм, содержащих наночастицы меди и кобальта, при изучении хронической токсичности?

2. На сколько целесообразно относить новые инъекционные формы наночастиц меди и кобальта к IV классу опасности и к группе малотоксичных веществ в соответствии с ГОСТ 12.1.007-76 при условии, что максимальная исследованная доза данных препаратов не превышала 50 мг/кг массы тела?

3. В связи с чем были выбраны дозы наноразмерных форм меди и кобальта 2 и 3 мг/кг массы тела при изучении влияния их инъекционного введения на различные показатели организма белых лабораторных крыс и крупного рогатого скота?

4. С чем вы связываете достоверное повышение активности лактатдегидрогеназы и щелочной фосфатазы в сыворотке крови крупного рогатого скота после внутримышечного введения инъекционных форм нанопорошков меди и кобальта в дозе 2 и 3 мг/кг массы тела?

5. Общепринятым является размещение данных о публикациях основных научных результатов автора диссертации в списке литературы и ссылка на них по тексту представленной работы.

Указанные вопросы и замечания не оказывают существенного влияния на восприятие, целостность и ценность представленной Зайцевым В.В. работы и не снижают положительной оценки диссертации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Зайцева Владимира Владимировича на тему: «Фармако-токсикологические свойства и эффективность соединений на основе наночастиц кобальта и меди при гипомикроэлементозах» представляет собой законченную научно-квалификационную работу, выполненную самостоятельно автором, в которой содержится решение важной научной задачи – созданы новые инъекционные лекарственные формы на основе наночастиц меди и кобальта, проведена их фармако-токсикологическая оценка и изучение эффективности применения при гипомикроэлементозах крупного рогатого скота.

По своей актуальности, научной новизне, объему проведенных исследований, достоверности и обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, публикациям, в которых изложены ее основные научные результаты, теоретической и практической значимости диссертация соответствует паспорту специальности 4.2.1. Патология животных,

морфология, физиология, фармакология и токсикология и требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней» утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 года № 842 (в ред. постановлений Правительства Российской Федерации № 355 от 21.04.2016 года, № 748 от 02.08.2016 года), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата наук, а ее автор Зайцев Владимир Владимирович заслуживает присуждения искомой степени кандидата ветеринарных наук по специальности 4.2.1. Патология животных, морфология, физиология, фармакология и токсикология.

Официальный оппонент:

Профессор кафедры терапии и фармакологии
Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего
образования «Ставропольский государственный
аграрный университет», доктор биологических
наук (06.02.01, 06.02.03), доцент

**Киреев
Иван Валентинович**

Контактные данные:

355017, город Ставрополь, переулок Зоотехнический, 12, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный аграрный университет»
тел. (8652) 28-67-38, e-mail: kireev-iv@mail.ru

Подпись И.В. Киреева – заверяю:

Проректор по научной и инновационной работе
Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего
образования «Ставропольский государственный
аграрный университет», доктор экономических
наук, профессор



**Бобрышев
Алексей Николаевич**

355017, город Ставрополь, переулок Зоотехнический, 12, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный аграрный университет»
тел. (8652) 35-22-82, e-mail: inf@stgau.ru

10 февраля 2023 г.