

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Саратовский государственный университет генетики,
биотехнологии и инженерии имени Н.И. Вавилова»

На правах рукописи

Лекомцева Кира Федоровна

**КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ
СОЕДИНЕНИЙ НА ОСНОВЕ ВОДНОГО РАСТВОРА ФУЛЛЕРЕНА C₆₀
ДЛЯ ТЕЛЯТ**

4.2.1 Патология животных, морфология, физиология, фармакология
и токсикология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата ветеринарных наук

Научный руководитель:
доктор биологических наук,
профессор Пудовкин Николай
Александрович

Саратов 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	4
1 Обзор литературы	10
1.1 Физико-химические свойства наноуглеродных соединений.....	10
1.2 Токсикологические свойства наноуглеродных соединений.....	16
1.3 Фуллерены и их биологическая роль в организме животных.....	23
2 Материалы и методы исследований	32
3 Собственные исследования	41
3.1. Разработка соединения на основе водного раствора фуллерена C ₆₀ ..	41
3.2. Определение острой токсичности соединения на основе водного раствора фуллерена C ₆₀ , L-карнозина, янтарной кислоты и фукоксантина.....	43
3.3. Фармакокинетическая характеристика водного раствора фуллерена C ₆₀ , цинка, витамина D ₃ , с и кверцетина для животных.....	48
3.4. Воздействие соединения на основе водного раствора фуллерена C ₆₀ на гематологические показатели животных.....	53
3.5. Гомеостаз минералов в сыворотке крови телят под влиянием соединений фуллерена C ₆₀	61
3.6. Влияние соединений фуллерена C ₆₀ на биохимические показатели крови животных.....	66
3.7. Влияние соединений фуллерена C ₆₀ на процессы перекисного окисления липидов и активность антиоксидантной системы в организме телят.....	73
3.8. Влияние соединений фуллерена C ₆₀ на активность нитроксидергической системы животных.....	78
3.9. Влияние соединений фуллерена C ₆₀ на рост и развитие телят.....	81
3.10. Экономическая эффективность применения соединения на основе фуллерена C ₆₀	83
Заключение	86

Практические предложения	88
Перспективы дальнейшей разработки темы	89
Список сокращений.....	90
Список литературы.....	91
Приложение 1.....	119
Приложение 2.....	120
Приложение 3.....	121
Приложение 4.....	122

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследований. Нанотехнологии – одно из перспективных современных научных направлений, которое позволит в значительной степени повысить эффективность различных отраслей промышленности и сельского хозяйства. Это подтверждается тем, что количество фундаментальных и прикладных исследований углеродных наноструктур постоянно растет. Большой интерес у ученых вызывают наноуглеродные соединения. В настоящее время наиболее перспективными являются углеродные наноматериалы, такие как фуллерены, углеродные нанотрубки, графит и графен. Их рассматриваю в качестве многообещающих компонентов для разработки фармацевтических средств [147, 152].

Особое место в научных исследованиях отводится фуллеренам. Они представляют собой особый класс аллотропных молекул углерода, имеющих форму выпуклых, замкнутых многогранников, построенных из трех связанных атомов углерода [98, 158, 162].

В медицинских и биологических исследованиях активно используются водорастворимые производные фуллеренов. Фуллерены являются уникальными соединениями, которые благодаря свойствам донора и акцептора могут связываться со свободными радикалами. Это открывает новые возможности для применения водорастворимых производных фуллерена C_{60} в лечении аллергических реакций, акне, восстановлении кожи при травмах и других воспалительных заболеваниях, связанных с окислительным стрессом, которые сопровождаются образованием активных форм кислорода, свободных радикалов и оксида азота [129, 157].

Безусловно, фуллерены не способны полностью заменить существующие методы лечения различных заболеваний, но могут существенно их дополнить благодаря своим уникальным свойствам. Например, производные фуллеренов могут разрывать цепи ДНК при облучении в присутствии кислорода, что открывает возможности для их

использования в качестве противовирусных агентов [59, 106, 121]. Кроме того, заполнение полости фуллерена лекарственным веществом позволит целенаправленно доставлять антибиотики, витамины и гормоны к пораженным клеткам [17, 85].

Таким образом, поиск инновационных методов применения новых углеродных нанокompозитов приобретает особую актуальность. Сегодня внимание ученых привлекает изучение взаимодействия наноматериалов с живыми организмами. Однако количество исследований, касающихся воздействия наноуглеродных соединений на организм животных, остается ограниченным. Поэтому необходимы глубокие научные эксперименты в этом направлении.

Степень разработанности темы. Нанотехнологии – перспективное направление в науке и технике, активно развивающееся в последние десятилетия [6, 81, 127, 175]. В 1973 г. советские ученые Д.А. Бочвар и Е.Г. Гальперн провели первые теоретические квантово-химические расчеты фуллерена и подтвердили его стабильность [49, 164]. Интерес к углероду в России, включая стабильность молекулы фуллерена C_{60} , появился в конце 1960-х годов [145, 183]. В 1985 г. исследователи Р. Керла, Г. Крото и Р. Смолли открыли новую форму углерода C_{60} [18, 40, 61, 67, 95, 114, 122, 165]. Активное изучение фуллеренов российскими учеными началось с 1990-х гг. [144].

Следует отметить российских ученых, работающих над водорастворимыми производными фуллерена. Это Н. Л. Базякина, В. Л. Карнацевич, В. В. Кутырева, И. К. Лялина, С. Г. Макаров, Л. Д. Раснецов, Б. Е. Раснецова, О. Н. Суворова, Я. Ю. Шварцман, Е. А. Щупак. Они являются авторами патента на способ получения водорастворимых аминокислотных производных фуллерена [103]. Разработали методику получения аминокислотных и пептидных производных фуллерена C_{60} и продемонстрировали их заметную биологическую активность такие ученые,

как А. С. Егоров, Н. Д. Зубарева, Ю. Г. Колягин, Д. В. Курилов, Л. М. Кустов, В. С. Романова, И. А. Ямсков, О. В. Ямскова [142].

В настоящее время производство и синтез препаратов, имеющих в своем составе наноуглеродные соединения в комплексе с другими веществами, являются актуальными вопросами в ветеринарии. Разработка нового лекарственного средства, способного активировать метаболические процессы в организме животных, стала основной темой данного исследования.

Цель и задачи исследований. Цель работы – дать клинико-фармакологическую оценку эффективности соединений на основе водного раствора фуллерена C_{60} для телят.

Для достижения заданной цели были поставлены следующие задачи.

1. Разработать фармакологическую композицию на основе водного раствора фуллерена C_{60} , L-карнозина, янтарной кислоты и фукоксантина, установить ее фармако-токсикологическую характеристику для лабораторных животных.

2. Изучить действие соединений на основе водного раствора фуллерена C_{60} на гематологические и биохимические показатели крови животных.

3. Дать оценку влияния соединений фуллерена C_{60} на свободнорадикальные процессы и состояние антиоксидантной системы организма животных.

4. Установить изменения активности нитроксидергической системы организма телят под влиянием соединений на основе фуллерена C_{60} .

5. Изучить влияние соединений фуллерена C_{60} на рост и развитие телят.

Научная новизна. Впервые обоснована возможность применения соединений на основе фуллерена C_{60} крупному рогатому скоту. Изучено влияние нанофуллеренов на окислительно-восстановительные, биохимические процессы, гематологические показатели, активность нитроксидергической системы организма крупного рогатого скота. Разработана схема применения соединений на основе фуллерена C_{60} телятам.

Теоретическая и практическая значимость работы. Теоретическая ценность данной работы заключается в исследовании определенных характеристик воздействия соединений на основе водного раствора фуллерена C₆₀ на организм телят. Дополнены данные влияния этих соединений на функциональные возможности систем организма, включая кровеносную, антиоксидантную и нитроксидергическую.

Практическая значимость работы состоит в том, что ее результаты подтверждают целесообразность использования исследуемого соединения для активизации обменных процессов у телят.

Результаты исследований внедрены в УНПО «Муммовское» (Аткарский район, д. Ершовка) и ООО «Березовское» (Энгельсский район, с. Березовка).

Полученные данные включены в учебный процесс в ФГБОУ ВО «Саратовский государственный университет генетики, биотехнологии и инженерии имени Н.И. Вавилова» и ФГБОУ ВО «Астраханский государственный университет им. В.Н. Татищева»

Методология и методы исследований. Методологическим подходом к решению поставленных задач явилось системное изучение объектов исследования, анализ и обобщение полученных результатов. Объект исследований – фармакологические композиции на основе водного раствора фуллерена C₆₀.

При проведении научно-производственных исследований руководствовались современными фармакологическими, токсикологическими, клиническими, биологическими методами, применяли статистический анализ. Производственный опыт проводили на телятах черно-пестрой породы в условиях УНПО «Муммовское».

Использовали современное аттестованное и проверенное лабораторное оборудование и реактивы; проводили статистический и логический анализ, интерпретацию полученных результатов.

Основные положения, выносимые на защиту.

1. По токсикологическим свойствам фармакологическая композиция на основе водного раствора фуллерена C_{60} , L-карнозина, янтарной кислоты и фукоксантина относится к малоопасным веществам и не вызывает раздражающего и аллергического действия.

2. Влияние соединений на основе водного раствора фуллерена C_{60} на функциональные способности систем организма – кровеносную, антиоксидантную и нитроксидазную.

3. Соединения на основе водного раствора фуллерена C_{60} оказывает положительное влияние на рост и развитие организма телят.

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность результатов данной работы подтверждается достаточным объемом исследований, а также современными методами анализа, которые соответствуют поставленным целям и задачам. Научные положения, выводы и практические рекомендации, представленные в диссертации, опираются на фактические данные, отображенные в приведенных таблицах и рисунках. Достоверность исследований достигается благодаря применению методов анализа и математической обработки полученных результатов, выполненных с использованием современного оборудования.

Материалы диссертации доложены, обсуждены и одобрены на Международной научно-практической конференции «Современные научные тенденции в ветеринарии» (Саратов, 01 декабря 2022 г.); Национальной научно-практической конференции с международным участием «Инновационные достижения в ветеринарии, зоотехнии, биотехнологии и экологии» (Оренбург, 26–27 апреля 2024 г.); VI Международном конгрессе «Эффективные и безопасные лекарственные средства в ветеринарии» (Санкт-Петербург, 15–17 мая 2024 г.); Международной научно-практической конференции, посвященной 85-летию доктора ветеринарных наук, профессора, заслуженного деятеля науки Российской Федерации Тарнуева

Юрия Абогоевича, «Инновационные достижения ветеринарной науки и практики» (Улан-Удэ, 14–16 июля 2024 г.).

Публикации. По материалам диссертационных исследований опубликовано 8 научных работ, в том числе 4 статьи – в журналах, входящих в список изданий, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для публикации материалов докторских и кандидатских диссертаций. Общий объем публикаций составляет 2,42 п. л., из которых 1,6 п. л. принадлежат лично соискателю.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 122 страницах и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследований, собственных исследований, заключения и 4 приложений. Список литературы включает в себя 197 источников, из них 25 – иностранных. Работа иллюстрирована 5 таблицами и 28 рисунками.

1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Физико-химические свойства наноуглеродных соединений

Достижения в области нанотехнологий способствовали разработке многих наноматериалов, включая наноразмерный кремнезем, частицы, наночастицы диоксида титана и углеродные наноматериалы [171].

Открытие фуллеренов в науке XX столетия, бесспорно, является одним из важнейших.

Фуллерены были открыты в сентябре 1985 года группой англо-американских ученых (Гарольдом Крото, Робертом Кёрли и Ричардом Смолли). Предшествовали данному открытию длинные углеродные цепочки, обнаруженные в 1970-х годах Гарольдом Крото путем спектрального анализа данных из космоса. Но возможность воспроизвести их в лабораторных условиях у ученого появилась лишь в сентябре 1985 г. (лаборатория университета Райс). Для этого был использован изобретенный Р. Смолли в 1980-х гг. инструмент для изучения молекул и атомных кластеров путем лазерного облучения твердого графита [2, 119, 176, 194, 197].

Коллектив исследователей, проводя анализ масс-спектров паров графита, полученных при лазерном воздействии на твердые образцы, зафиксировала пики, равные массам 720 и 840. Было выдвинуто предположение, что данные пиковые значения соответствуют отдельным молекулам C_{60} и C_{70} . Также было высказано мнение, что молекула C_{60} принимает структуру усеченного икосаэдра, тогда как C_{70} обладает более вытянутой эллипсоидной структурой. Эти новоявленные аллотропные формы углерода были названы «фуллерены». В 1996 г. Роберт Кёрл, Гарольд Крото и Ричард Смолли были удостоены Нобелевской премии по химии за открытие фуллеренов [18, 40, 110, 137, 158].

С момента открытия первого способа выделения молекулы C_{60} было получено большое количество производных, обладающих высокой

биологической активностью, характеризующейся противоопухолевым, антивирусным, антимикробным, антиоксидантным, нейропротективным и другими действиями. Из этого следует, что фуллерен представляет собой многообещающее соединение для фармацевтической промышленности. Однако возможность использования фуллеренов в фармакологии усугубляется трудоемкостью их получения и, как следствие, высокой стоимостью [137, 161, 176].

Фуллерен C_{60} образуется в результате электродугового пиролиза графита в атмосфере инертного газа. Молекула C_{60} состоит из 60 углеродных атомов, которые формируют симметричную замкнутую фигуру, обладающую особыми свойствами, с диаметром 0,714 нм [18, 101, 148]. Фуллерены состоят полностью из атомов углерода, объединенных чередующимися одинарными и двойными связями в сферические каркасы. Присутствие комбинации одинарных и двойных связей в молекулах фуллеренов придает им псевдоароматические свойства, которые обуславливают способность этих молекул участвовать в различных реакциях присоединения. Фуллерен выполняет функцию связующего звена между органическими и неорганическими соединениями [13, 153, 166, 188, 195].

Фуллерены входят в подкласс полиэдранов – замкнутых каркасных структур, имеющих в составе трехкоординированные атомы углерода и обладающих 12 пятиугольными ($p/2 - 10$) и 20 шестиугольными гранями (где $p > 20$) [13, 14, 27, 91, 92, 134, 184, 194, 197].

В структуре каждой молекулы фуллерена углеродные атомы связываются с двумя шестиугольниками и одним пятиугольником, что приводит к их эквивалентности. Каждый шестиугольник соединяется с тремя другими шестиугольниками и тремя пятиугольниками, в то время как каждый пятиугольник граничит исключительно с шестиугольниками. Равенство атомов подтверждается данными спектроскопии ядерного магнитного резонанса (ЯМР) изотопа ^{13}C , на основании которых фуллерен проявляется в виде одного пика. [10, 27, 60, 98, 158, 185, 196].

Можно сказать, что фуллерены представляют собой химические соединения из одинаковых молекул, в то время как другие углеродные наноструктуры являются материалами [104, 126, 174].

Обнаружено, что фуллерены встречаются в природе в геологической среде Шунга в Карелии, России [32, 86, 87, 153, 177]. Они широко применяются в химической промышленности и производстве полупроводников [68, 95]. Однако биологические исследования фуллеренов затруднены из-за их гидрофобной природы. Для преодоления проблем, связанных с нерастворимостью фуллеренов C_{60} в водных растворах, было предпринято несколько стратегий. Они включают в себя дериватизацию водорастворимыми фрагментами или образование комплексов с циклодекстрином, липосомами и поливинилпирролидоном [110, 126, 179].

Исследуя химические, физические и биологические свойства наноуглеродных соединений, был сделан вывод о перспективности их дальнейшего использования. Фуллерены как неорганические наночастицы отличаются высоким уровнем биодоступности за счет своих малых размеров. Уникальная структура углеродной клетки в сочетании с возможностями дериватизации делает фуллерены потенциально ценным терапевтическим средством. У фуллерена C_{60} большие перспективы, касающиеся применения в различных областях, таких как электроника, промышленность, медицина и ветеринария, включая использование в качестве радиопротекторного агента и противоопухолевых препаратов в соединениях с металлами [11, 73, 119, 140, 148, 197]. Для подобного соединения характерна высокая антиоксидантная и противовирусная активность, способность к поглощению свободных радикалов. Еще одно возможное применение фуллеренов – адресная доставка лекарств [24, 96, 99].

Фуллерены склонны к химическим взаимодействиям, которые идентичны двойной связи, включая нуклеофильные реакции, радикальные процессы и циклоприсоединение. Следует отметить, что в реакцию взаимодействия с сильными электрофильными реагентами они вступают

достаточно редко. Данные химические процессы считаются подходящими для получения различных производных фуллерена, так как большая часть образующихся аддуктов имеет достаточную стабильность, тем самым открывая возможность для последующих химических модификаций с целью образования новых биологически активных веществ [34, 62, 170].

Реакции нуклеофильного присоединения. Электрофильные двойные связи в фуллерене C_{60} достаточно свободно и интенсивно взаимодействуют с разнообразными нуклеофилами и радикалами. Этот вид присоединения был первым, который выявили из различных химических трансформаций C_{60} . Реакции присоединения аминов в основном характеризуются высокой сложностью и неоднозначностью. Многие исследования показывают, что данный процесс протекает по типу радикального механизма, а присутствие кислорода приводит к окислительным реакциям фуллерена [15].

Циклоприсоединение является одной из наиболее часто встречающихся реакций в химии фуллеренов. В органической химии этот процесс известен как диеновый синтез, при котором C_{60} неизменно играет роль диенофила. Взаимосвязь с разнообразными диенами чаще всего приводит к формированию моноаддуктов. Многогранность данной реакции позволяет вводить в структуру C_{60} фактически любые функциональные группы [135].

Радикальное присоединение фуллеренов представляет собой процесс, в ходе которого к фуллерену примыкают атомы или свободные радикалы. Эти радикалы не имеют аналогов в органической химии и занимают промежуточное положение между планарными и тетраэдрическими формами. Фуллерены, содержащие ценные фотофизические свойства, находят широкое применение в синтезе полимеров [190].

Существуют разнообразные типы производных фуллеренов: экзоэдральные, в которых лиганд присоединяется к наружной поверхности фуллерена; эндоэдральные, где лиганд располагается в молекуле фуллерена; гомофуллерены, которые образуются в результате разрыва одной или

нескольких связей в структуре фуллеренового каркаса; фуллериды, представляющие собой сложные комплексы с переносом заряда. Особый научный и практический интерес вызывает наличие внутреннего объема в молекулах фуллеренов и их способность образовывать эндоэдральные соединения [170].

Экзоэдральные фуллерены представляют собой ключевую область ковалентной химической функционализации, направленной на создание растворимых и технологически применимых структур с измененными свойствами. Среди всех типов фуллеренов наиболее значимыми и универсальными являются экзоэдральные фуллерены и их производные, представляющие собой молекулы, формирующиеся в результате химической реакции между фуллеренами и другими химическими группами. Эти производные так же известны как функционализированные фуллерены [181, 195].

Благодаря наличию сопряженной π -электронной системы на поверхности фуллерена могут происходить два типа первичных химических реакций: реакции присоединения и окислительно-восстановительные реакции. Эти процессы ведут к образованию экзоэдральных аддуктов с ковалентными связями и солей соответственно. Поскольку фуллерены нерастворимы в воде, то было синтезировано множество производных, обладающих улучшенными характеристиками растворимости [181, 195].

Благодаря своей электроотрицательной природе фуллерен способен формировать разнообразные соединения с различными структурами. Один из наиболее значительных типов фуллеренов – производное клеточной структуры, которое может захватывать атом металла внутри своей клетки, образуя специфический эндоэдральный фуллерен, известный как металлофуллерен. Основным свойством эндоэдрального металлофуллерена является его высокая стабильность при инкапсуляции потенциально нестабильных металлических ионов или кластеров, что находит применение в области терапии и диагностики. В данном случае между атомами металла и

углеродной клеткой не возникает ковалентной или координационной связи; атомы металла физически удерживаются внутри клетки. Металл, расположенный в центре фуллерена, не подвержен замене, например, трансметаллированию эндогенными ионами, что делает его значительно более стабильным и инертным по сравнению с традиционными металлическими хелатами [161].

Гомофуллерены отличаются от исходных фуллеренов изоэлектронностью своей структуры. С одной стороны, небольшое количество гомофуллеренов связано с их пониженной стабильностью. Эти изомеры могут термически, электрохимически и фотохимически превращаться в более стабильные закрытые изомеры, что часто происходит во время реакций. С другой стороны, разделение смесей изомеров не всегда возможно, поэтому для достижения наиболее стабильного изомера реакционные смеси часто обрабатываются различными методами [135].

Фуллеридами называются химические соединения, образующиеся при взаимодействии фуллеренов с другими атомами или молекулами. Фуллериды щелочных металлов получают путем обработки пленок или поликристаллических образцов фуллерена парами металлов при температуре, достигающей нескольких сотен градусов Цельсия. Процесс обычно включает в себя выдержку в течение 80 дней при температуре 260 °С. Исследователей привлекают фуллеридные соединения металлов из-за их способности к высокотемпературной сверхпроводимости: при охлаждении до крайне низких температур некоторые из них демонстрируют сверхпроводящие свойства [167].

Важно отметить, что фуллерены обладают магнитными, адсорбционными, фотолюминесцентными и фотохромными свойствами, что может быть использовано на практике в системах генерации и передачи электроэнергии, включая электрокатализ, а также в различных химических аккумуляторах. В медицине фуллерены применяются в качестве носителей для доставки лекарств и в нанотерапии благодаря своим уникальным

способностям взаимодействовать с клеточными мембранами. Это обуславливает их ценность в борьбе с раковыми заболеваниями и другими патологиями. Исследования фуллеренов активно продолжаются. Это перспективное направление, новые открытия в этой области способны обеспечить настоящий прорыв в различных сферах науки и техники.

1.2 Токсикологические свойства наноуглеродных соединений

Анализ токсикологических свойств наноуглеродных материалов позволит выявить различия в их негативных влияниях, которые зависят от химического состава вещества и наноразмеров тестируемого материала. В первую очередь необходимо учитывать высокую стабильность наночастиц, благодаря которой они не поддаются биотрансформации и, согласно имеющимся литературным данным, не выводятся из клеток, что вызывает стресс и приводит к их разрушению [45].

Наночастица – это частица вещества диаметром от 1 до 100 нанометров (нм). В основном наночастицы представлены в виде сфероидальной формы.

Наноматериалы – это материалы, произведенные на основе наночастиц и/или посредством нанотехнологий. Они имеют редчайшие свойства, предопределенные наличием этих частиц в материале [109, 136].

В настоящее время наноуглеродные соединения находят широкое применение в таких областях, как косметология, электроника и наномедицина. Это связано с их исключительными характеристиками: высокая электроотрицательность, возможность переноса электронов, антиоксидантные свойства и эффективность в нейтрализации свободных радикалов. Корректно преобразованные наночастицы фуллеренов отличаются биосовместимостью, антиоксидантными и противоопухолевыми свойствами, что открывает новые возможности их применения в биомедицине [191]. Установлено, что понимание механизмов действия

антиоксидантных и противоопухолевых свойств наноуглеродных соединений важно для разработки новых противоопухолевых средств, обладающих низкой токсичностью и высокой целенаправленностью [58].

Основной аспект, открывающий возможность широкого применения наноматериалов и нанотехнологий в промышленности и медицине, – их безопасность для здоровья. Однако на сегодняшний день информация о биосовместимости, биотрансформации и транслокации их в органах и тканях, а также механизм поступления наноматериалов в организм, элиминация и токсичность остается недостаточно изученной [51, 149].

Учитывая особенности проникновения наноуглеродных соединений в организм, основными органами-мишенями становятся ткани дыхательной, интерстициальной, иммунной и кожной систем. Одни из самых серьезных последствий влияния наночастиц – изменения в головном и костном мозге, а также негативное воздействие на репродуктивные и выделительные органы [21, 50, 51, 143, 169].

В связи с этим возникает необходимость применения новых биомедицинских методов анализа воздействия наноматериалов на организм. Ограниченность их использования обосновывается недостатком единой системы оценки безопасности, в том числе и невозможностью применения традиционных токсикологических и гигиенических критериев для наноразмерных структур [21, 50, 51, 143, 169].

Наночастицы, имеющие размер от 1 до 100 нм, характеризуются особыми физико-химическими качествами, механизмами воздействия и потенциальными направлениями применения в области биомедицины [73]. Это связано с тем, что значительное число атомов расположено на межфазной и внешней поверхности частиц, что создает новые квантово-механические закономерности, представляющие огромный интерес для медиков и биологов. Как следствие, возникают уникальные электромагнитные, спектральные, физико-химические и биологические процессы, определяющие такие характеристики, как высокая проницаемость

для мембран, антимикробная активность и влияние на регуляторные механизмы живых клеток, включая генетические аспекты, а также выдающаяся механическая прочность наноструктур [21, 50, 51, 83, 173].

В настоящее время наноуглеродные соединения используются в косметических средствах, например, в зубных пастах с отбеливающим эффектом, отражающих материалах, используемых в солнцезащитных кремах. Серебряные наночастицы применяются в антисептических покрытиях. В том числе их применяют в фармацевтических препаратах, вводимых через кожные покровы, легкие или непосредственно в пораженные участки организма. Эти новые свойства открывают значительные возможности для применения нанотехнологий, однако вызывает опасение безопасность использования наночастиц [21, 51, 155]. Наноуглеродные соединения несут вероятные угрозы, как для здоровья человека, так и для окружающей среды.

Применяя полимерные частицы в технологиях доставки, стоит отметить их значительное преимущество, связанное непосредственно с хорошей биodeградацией, а также высокой биосовместимостью и функциональной совместимостью. Они состоят из полимолочной и полигликолевой кислот, полиэтиленгликоля, поликапра lactона и их различных сополимеров [115, 173].

Одним из ярких примеров особого типа полимеров с разветвленной архитектурой являются дендримеры. Стабильность, а также способность к контролю размеров и характеристик поверхности делают их перспективными кандидатами на роль носителей для лекарственных средств [62, 66, 172].

К наиболее известным наноуглеродам относят нанотрубки и фуллерены. В свою очередь фуллерены аналогичны таким веществам, как алмаз, графит, уголь и карбин [60, 92]. Свойства нанотрубок схожи с липидами, они открывают возможности для их использования в качестве инструментов для доставки вакцин и генетического материала к органам и тканям [94, 173].

Активно ведутся исследования, направленные на выяснение возможных действий фуллеренов и дендримеров в качестве лекарственных средств, используемых для борьбы со СПИДом, гриппом, раком и другими заболеваниями [36]. Наноструктурированные микрокапсулы имеют значительные перспективы для пациентов с диабетом 1-го типа, обеспечивая доставку в клетки поджелудочной железы животного, заблаговременно выделяя инсулин, оставаясь при этом незаметными для иммунной системы [113].

Большое внимание привлекают наночастицы на основе цинка, титана и железа. Их использование в области медицины не только позволяет эффективно транспортировать активные молекулы через различные физиологические барьеры, включая кожный и гематоэнцефалический, но и меняет механизмы действия фармацевтических препаратов [89, 93, 173].

Супермагнитные наночастицы обладают значительной токсичностью. Будучи покрытыми золотом, они могут функционировать в качестве контрастных средств в магнитно-резонансной томографии, существенно повышая разрешающую способность этого диагностического метода [146, 159, 173, 186].

Полимерные мицеллы – это наноразмерные коллоидные структуры с гидрофобным внутренним ядром и гидрофильной оболочкой. Лекарственные вещества могут либо заключаться в липидном ядре мицеллы, либо ковалентно связываться с ее поверхностью. Это делает их привлекательными для доставки гидрофобных лекарственных препаратов [112].

Липосомы представляют собой наночастицы с округлой формой, имеющие двойную липидную мембрану, внутри которой содержится водная среда. Активные ингредиенты могут находиться как в центральной части липосомы, что характерно для водорастворимых соединений, так и в липидной мембране, что соответствует жирорастворимым веществам [33, 55, 62].

Использование нанотехнологий в медицинской практике вызывает серьезные опасения, непосредственно связанные с недостатком данных об их воздействии на организм. Это касается не только фуллеренов и нанотрубок, но и широко используемых в косметических материалах диоксидов титана. К тому же, перспективные, с точки зрения медицины, частицы серебра представляют потенциальную угрозу, связанную с их токсичностью. Во время имплантации и протезирования часто используют керамику и алюминий, которые могут служить источником наночастиц в организме. Эти наночастицы способны накапливаться в тканях и вызывать аллергические реакции, а также васкулиты [43, 128, 173].

По некоторым данным, наноуглеродные соединения, попадая в организм, могут вызывать нарушения в регуляции клеточных процессов, воздействуя на биомембраны и нарушая функции биомолекул. Кроме того, при нахождении в организме они способны вызывать образование свободных радикалов и взаимодействовать с нуклеиновыми кислотами, что может стать причиной воспалительных процессов в различных органах и тканях, а также приводить к иммунному дефициту [28, 77, 173].

Вследствие того, что наноуглеродные соединения не идентифицируются и не уничтожаются иммунной системой, происходит их накопление в растениях, организме человека и животных [169, 187].

Считается, что фуллерены и их производные являются эффективными электрокатализаторами для восстановления кислорода. В этой связи их влияние на организм проявляется в индукции оксидативного стресса, который возникает из-за образования активных форм кислорода. Среди этих форм наибольшее значение имеют синглетный кислород, супероксидный анион-радикал, перекись водорода и гидроксильные радикалы. Также отмечается, что отрицательное действие наноуглеродных соединений на организм способно иметь отсроченный характер [97, 116, 160].

Известно, что молекулы фуллерена рассредоточиваются по всему организму, аккумулируясь в почках, костях, селезенке и печени, и

накапливают в органах и тканях пестициды и радионуклиды, синтетические красители и полиароматические углеводороды, а также повышают их токсичность. Период полувыведения молекулы C_{60} из живого организма достаточно затяжной, достигает 4–6 месяцев и более [97].

В некоторых исследованиях представлены доказательства негативного воздействия фуллерена C_{60} на структуру, стабильность и биологические функции ДНК. Наночуглеродные соединения и их производные вызывают двухцепочечные разрывы в ДНК и хромосомах, что увеличивает частоту генетических мутаций в организме [53].

В определенных условиях фуллерен C_{60} может спровоцировать лизис эритроцитов в зависимости от дозы и времени воздействия. Этот процесс можно остановить с помощью К-ацетил-Ь-цистеина, что свидетельствует о роли активных форм кислорода в данном явлении. Введение C_{60} оказывает влияние на токсические свойства других микропримесей. Свойства азотсодержащих соединений фуллерена могут резко варьироваться в зависимости от их молекулярной структуры, вплоть до высокой токсичности. Присоединение пиридинов и пиримидинов к фуллеренам C_{60} улучшает их специфическую нейротропную активность и повышает общую токсичность в 3–5 раз [51, 160].

Проводятся активные исследования производных фуллеренов, преобразованных различными аминокислотами, в том числе и карбоксифуллеренов. Например, цистин- C_{60} , действуя против супероксид-анион- и гидроксильных радикалов, показал хорошую результативность антиоксидантного действия, предотвращая H_2O_2 -индуцированный апоптоз клеток феохромоцитомы крыс. Также установлено, что в ходе гидрофобных взаимодействий множественные производные свободно сходятся в сферические комплексы. При этом форма созданных агрегатов существенно влияет как на цитотоксичность, так и на цитопротективное действие этих соединений против апоптоза, индуцированного H_2O_2 [119, 160].

Фуллеролы привлекают особое внимание благодаря заявленному отсутствию явной токсичности и уникальным физико-химическим свойствам [160].

Гидроксированный водорастворимый $C_{60}(C_{60}H_nF_n)$ обладает антиоксидантными свойствами, что позволяет ему препятствовать выработке матричных металлопротеиназ MMP-1, MMP-3 и MMP-13, вызванной стрессом. Кроме того, он предотвращает апоптоз и замедляет процессы преждевременного старения клеток человеческих хондроцитов, демонстрирует новые возможности в качестве защиты от остеоартрита. При наличии определенных условий высокогидроксированные фуллерены могут существенно снижать накопление жировой ткани и формирование активных форм кислорода [160].

Согласно материалам ряда исследований за исключением общетоксического воздействия на организм при ингаляционном и пероральном пути поступления углеродные нанотрубки (УНТ) могут избирательно повреждать органы-мишени, удаленные от места их внедрения в организм. Так, при пероральном введении УНТ мышам в максимальной дозе для изучения их воздействия на мужскую репродуктивную систему было зафиксировано увеличение количества микроядер в спермогенном эпителии гонад, а также двукратное увеличение числа деформированных сперматозоидов. В случае внутривенного введения функционализированных аминогруппами и полиэтиленгликолем углеродных нанотрубок беременным мышам был отмечен тератогенный эффект: из 10 самок 5 эмбрионов имели дефекты развития, также наблюдалось нарушение структуры плаценты. Углеродные нанотрубки были обнаружены в значительных количествах в плаценте и желточном мешке, но не в эмбрионах. Более высокая доза, превышающая в 10 раз, не приводила к негативным последствиям, что связывают с высокой скоростью агрегации наноматериалов [31].

В настоящее время знания о длительном воздействии молекул фуллерена на организм остаются достаточно ограниченными и в основном

получены в условиях *in vitro*. Вопросы токсичности фуллеренов для человека, их транспорта и распределения внутри клеток, а также накопления в органах и выведения из организма требуют дальнейших длительных экспериментальных исследований. Реакционная способность и квантово-химические характеристики фуллеренов могут оказывать неожиданные эффекты на клетки многих органов. Следует подчеркнуть, что производные фуллеренов могут являться более токсичными по сравнению с исходными молекулами. Для уменьшения рисков, связанных с использованием наноматериалов, необходимо разрабатывать такие наноматериалы, которые будут стабильно циркулировать в крови, взаимодействовать исключительно с клетками-мишенями благодаря высокой избирательности, а также обладать способностью полностью распадаться в организме после выполнения своей функции [97, 123].

1.3 Фуллерены и их биологическая роль в организме животных

Развитие современных нанотехнологий непосредственно связано с разработкой новых материалов на гибридной основе, которые будут востребованы в медицине и ветеринарии. Нанотехнологии позволили значительно продвинуться во многих областях науки, включая фармакологию. Фуллерены как наноуглеродные структуры являются одним из важных наноматериалов. В настоящее время активно ведутся исследования по созданию водорастворимых производных фуллеренов, имеющих высокую биосовместимость и биологическую активность [40, 96, 158].

С помощью уникальной структуры и физико-химических свойств фуллерен и его производные могут действовать как анти- и прооксиданты, использоваться в качестве лекарственных средств.

Препараты на основе наноуглеродных соединений используются для терапии различных заболеваний, таких как рак, склероз, а также вирусные и

бактериальные инфекции. Данные свыше 200 научных публикаций свидетельствуют о применении фуллеренов в лечении множества недугов, включая менингит, ВИЧ, повышенное образование тромбов, туберкулез, остеопороз и др. [47, 158, 176].

Исследование нанодисперсных систем является достаточно перспективным направлением, так как их можно рассматривать в качестве потенциальных носителей для многих лекарственных средств. Хотя лекарственные препараты на основе наноуглеродных соединений используются сравнительно недавно, уже накоплено достаточно много данных, полученных в ходе предклинических и клинических исследований. Наночастицы могут служить контейнерами для доставки активных веществ непосредственно к целевым органам и «клеткам-мишеням». Усовершенствованная транспортировка лекарственных препаратов к зоне патологического процесса значительно повышает эффективность терапии [55, 88].

Липофильность представляет собой способность легко проникать во внеклеточные области, что играет не последнюю роль в биологическом значении фуллереновых структур. Поскольку фуллерены представляют собой высоколипофильные вещества, проникая в мембрану клетки, они остаются в ней, не распределяясь по всему организму, как следствие, приводя к накоплению молекул в жировых клетках. Какие-либо отклонения в липофильности могут повлиять на распределение вещества в организме и его биологическое действие. Молекулы фуллерена выполняют особую роль, так как при введении небольших высоколипофильных веществ в молекулу изменяются ее функции, позволяя проникать в клеточные органеллы и т.д. При создании структурных комплексов на основе фуллеренов с терапевтическими веществами улучшается доступность последних и открывается новая возможность для создания систем адресной доставки лекарственных препаратов [27].

В нанофармакологии разрабатываются эффективные препараты для борьбы с болезнью Альцгеймера [130]. Разнообразие методов получения фуллеренов и их производных открывает перспективы для расширения области применения наночастиц в качестве лекарственных препаратов. Исследования показали, что фуллерены являются гидрофобными частицами, но в последующем был сделан акцент на их гидрофилизацию путем модификации поверхности с помощью группы ОН-.

Было определено, что на одной молекуле фуллерена C_{60} может находиться до 40 ОН-групп. Также, по данным совместной работы ученых Санкт-Петербургского политехнического и технологического институтов, водные растворы фуллеренолов обладают свойствами, способствующими антиаллергической и противоожоговой активности. Анализ физико-химических свойств нанодисперсных систем с фуллеренолами, а также их реакция на изменение таких условий, как состав раствора, температура, процессы старения, приводит к прогрессу в сфере физической химии биологических систем и решению всевозможных прикладных задач, в том числе таких, как разработка новых антиаллергических лекарственных средств и фармпрепаратов против ожогов [19].

Благодаря особой структуре углеродного скелета фуллерены обладают донорно-акцепторными, липофильными и мембранотропными свойствами, а также способностью передавать энергию фотовозбуждения и тем самым переводить кислород из триплетного состояния в синглетное. Это вызывает интерес ученых к разработке нового класса лекарственных соединений на их основе [116].

Отмечено, что механизм перекисного окисления липидов (ПОЛ), непосредственно связанный со свободными радикалами, и его подавление с помощью биоантиоксидантов оказывают существенное влияние на развитие многочисленных патологий. Среди них можно выделить регуляцию клеточного размножения, рост определенных бактерий и вирусов. По данным многих исследований, фуллерены имеют способность эффективно

захватывать и нейтрализовать как супероксидные анионрадикалы, так и гидроксильные радикалы в условиях *in vivo* и *in vitro* [8, 9, 158].

С точки зрения использования фуллеренов в качестве регуляторов свободнорадикальных процессов представляет интерес изучение конъюгатов фуллерена с молекулами, вовлеченными в метаболические процессы биологических систем, включая протеиногенные аминокислоты и аминокислоты, имеющие значение как нейромедиаторы. Конъюгаты фуллерена с аминокислотами обладают уникальными свойствами, способствующими более эффективному воздействию на свободные радикалы и процессы окисления в организме. В частности, глутаминовая кислота или тирозин, способны взаимодействовать с фуллереном, усиливая его свойства антиоксиданта. Кроме того, конъюгаты фуллерена с аминокислотами, выполняющими роль нейромедиаторов, такими как серотонин или дофамин, обладают потенциалом для регулирования процессов, связанных с нейротрансмиттерами в организме. Это открывает перспективы для создания новых антиоксидантов с улучшенным биологическим действием [8].

В 1991 г. в журнале *Science* была опубликована статья о способности фуллеренов и их производных к нейтрализации свободных радикалов кислорода. Авторы описали фуллерен C_{60} как материал, способный поглощать свободные радикалы благодаря своим электрон-акцепторным свойствам, обусловленным его псевдоароматической структурой [2, 166].

В ходе различных биохимических процессов внутри клетки, а также при воздействии определенных внешних факторов возникают активные формы кислорода. Эти формы появляются в результате неполного восстановления кислорода, что приводит к образованию нестабильных связей -О-О. Активные формы кислорода способны вызывать окислительные повреждения, включая торможение процесса производства энергии митохондриями [2, 157]. Моделирование этого процесса с использованием метода молекулярной динамики в работе В.А. Чистякова и его коллег позволило предложить следующий механизм. Молекулы фуллерена C_{60}

проникают в пространство между внутренней и внешней мембранами митохондрий, где избыток протонов образуется в результате работы дыхательной цепи. В этой области молекулы фуллерена C_{60} накапливают протоны, что придает им положительный заряд, распределенный по их поверхности. Нагруженные зарядом частицы могут перемещаться через внутреннюю мембрану митохондрий за счет разницы потенциалов, создаваемой этой мембраной. Этот процесс осуществляется с применением электрохимического механизма, который был подробно описан В.П. Скулачевым. При этом трансмембранный потенциал снижается, что ведет к значительному уменьшению производства супероксидных анионов [2].

Фуллерен C_{60} и его производные обладают антиоксидантным эффектом. Производные фуллерена C_{60} в составе липосом эффективно проникают через кожные покровы, действуя в качестве сильного антиоксиданта без выраженной токсичности. Это следует рассматривать как ловушки для свободных радикалов на поверхности клеток кожи, предотвращая повреждение митохондрий и разрушение ДНК [2].

Антиоксидантные свойства фуллеренов широко известны. Свободные радикалы способствуют развитию многих заболеваний, включая нейродегенеративные. Фуллерены представляют собой уникальные каркасные структуры, обладающие множеством сопряженных двойных связей, что придает им высокую реакционную активность, особенно во взаимодействии с биомолекулами. Эта особенность позволяет им эффективно взаимодействовать со свободными радикалами. Ядро фуллерена имеет способность к взаимодействию со свободными радикалами, принимая и передавая электроны через 20 бензольных колец, расположенных по его поверхности [157, 158].

Введение водного раствора фуллерена C_{60} приводит к активации антиоксидантной защиты организма, что, в свою очередь, содействует снижению образования малонового диальдегида в тканях и органах, а кроме того активизирует работу каталазы, отвечающей за антиоксидантную защиту

в организме [121]. Изучение антиоксидантной и антирадикальной активности водорастворимых аминокислотных производных фуллерена C_{60} (АПФ) показало, что эти соединения обладают указанными свойствами.

В первую очередь ученые акцентируют внимание на стереоселективность антиоксидантных свойств энантиомеров АПФ, а также на взаимосвязь между процессом перекисного окисления липидов в клетке и возникновением цитомегаловирусной инфекции. Одним из эффективных ингибиторов данной инфекции является антиоксидант, относящийся к производным аминокислот фуллерена C_{60} и демонстрирующий высокий химиотерапевтический индекс. Это позволяет рекомендовать его в качестве перспективного средства для лечения данного заболевания [9].

Отмечено, что производные фуллерена могут положительно влиять на лечение сахарного диабета 2-го типа и его осложнения. Исследования показали, что пентааминокислотный производный фуллерена C_{60} (ППФ-7), способствует нормализации различных морфологических и функциональных показателей, включая уровень глюкозы в крови, важные биохимические параметры, а также структуру печени и поджелудочной железы. Эти результаты указывают на значительный потенциал ППФ-7 в борьбе с диабетом [7].

Апоптоз – это контролируемый процесс запланированной гибели клетки, в результате которого она разлагается на отдельные апоптотические тельца, окруженные плазматической мембраной. Остатки умершей клетки обычно быстро поглощаются макрофагами или соседними клетками, минуя развитие воспалительного ответа. Исследование показало, что наночастицы C_{60} ($C(COOH_2)_2$) замедляют разрушение поли(АДФ-рибоза)-полимеразы и выпуск митохондриального цитохрома C, что приводит к эффективному подавлению апоптоза, вызванного окислительным стрессом. C_{60} ($C(COOH_2)_2$) способны сдерживать апоптоз, вызванный TNF-а в клетках HeLa, за счет стабилизации лизосом. При поглощении клетками C_{60} ($C(COOH_2)_2$) происходит увеличение молекулярного шаперона Hsp70, что способствует

выживанию клеток путем предотвращения проникновения в них лизосомальных мембран [159].

Частью ведущих направлений современного материаловедения является создание композиционных полимерных материалов, которые применяются в биологии, медицине и фармакологии. Особое внимание уделяется полимерам, содержащим фуллерены и объединяющим уникальные характеристики фуллеренов и полимеров.

При изучении взаимодействия фуллерена и полистирола было выявлено, что концентрация фуллеренов в нанокompозитах оказывает влияние на процесс окисления липидов в сыворотке крови *in vitro*. Установлено, что в зависимости от количества наночастиц фуллерена полимерные композиты могут, как стимулировать, так и подавлять процессы свободнорадикального окисления липидов в сыворотке крови. Предполагается, что добавление наночастиц фуллерена в полистирол приводит к возникновению нековалентного взаимодействия между полимерной макромолекулой в роли донора и молекулой фуллерена в роли акцептора в композитной пленке. Исследования показали, что полимерные нанокompозиты могут как способствовать, так и препятствовать процессам окисления липидов сыворотки крови *in vitro* в зависимости от концентрации наночастиц углерода [5].

Фуллерен C_{60} является типичным акцептором электронов в радикальных реакциях и стабилизирующим веществом при образовании анион-радикальных интермедиатов. Для стимуляции антиоксидантной и восстановительной способности фуллерена C_{60} используют его видоизмененную, путем введения разнообразных заместителей, форму. Структура заместителя в молекуле производного влияет на размер наночастиц, формирующихся в процессе. Однако недавние исследования показали отсутствие взаимосвязи между размером наночастиц в растворе и проявляемыми ими антиоксидантными свойствами, что связано как с химическим строением соединений, так и с их структурной организацией в

растворе. Вместе с тем, электронные эффекты заместителей способны влиять на восстановительные свойства аминокислотных производных фуллерена [8].

Г.В. Андриевский и коллеги выявили в 2004 г., что некоторые производные фуллерена C_{60} , действуя как катализатор, обладают способностью имитировать функцию супероксиддисмутазы (СОД) – фермента, который непосредственно участвует в устранении супероксидного аниона радикала, токсичного продукта клеточного обмена. В целом, как в условиях *in vivo*, так и *in vitro*, фуллерены способны нейтрализовать супероксидный, гидроксидный анион-радикалы и синглетный кислород. Таким образом, была предложена совершенно новая концепция антиоксидантного действия для гидратированного фуллерена C_{60} (HyFn), базированная на том, что адсорбция, концентрация и самонейтрализация свободных радикалов возникают за счет упорядоченных водных структур, окружающих C_{60} . Этот метод действия отличает HyFn от других антиоксидантов [26, 105].

Эксперименты с HyFn продемонстрировали отсутствие токсичности, иммунного ответа, аллергических реакций, а также положительную биологическую активность, обусловленную их способностью регулировать свободно-радикальные реакции в организме, нейтрализуя лишь избыточные радикалы, не затрагивая необходимое их количество для нормального функционирования биологической системы [26].

Также известно, что раствор фуллерена C_{60} в оливковом масле обладает антиоксидантным и ДНК-протекторным действием, что, вероятно, обуславливает его геропротекторные свойства. Принимая во внимание потенциал фуллерена проникать через биологические мембраны, служить переносчиком протонов и взаимодействовать со свободными радикалами, а также выводиться из организма млекопитающих в течение продолжительного времени, он может быть рассмотрен как антиоксидант, ориентированный на митохондрии [38].

Таким образом, в контексте вышесказанного фуллерены представляют собой весьма перспективный материал для использования в различных областях, таких как ветеринария, медицина, биология и многих других. Их высокая твердость позволяет создавать фуллеритовые микро- и наноинструменты для работы с самыми прочными материалами, в том числе с алмазами. Фуллерены также могут найти применение в качестве материалов в электрооптике. Соединения на основе фуллеренов представляют собой многообещающие материалы для создания наноструктур, например, фуллереновые пленки могут быть использованы для производства двухмерных фотонных кристаллов. Кроме того, фуллерены и их производные часто сочетаются с полупроводниковыми полимерами для создания солнечных элементов. В области фармации фуллерены нашли применение для разработки новых лекарств.

Недавно открытые фуллерены и углеродные нанотрубки обладают уникальными свойствами, которые позволяют создавать новые материалы и устройства. Многие аспекты возможного действия этих молекулярных форм углеродов еще предстоит изучить, сложно предсказать все потенциальные области их применения на практике. Можно лишь сказать, что в ближайшем будущем фуллерены будут оставаться в центре внимания научных исследований, посвященных изучению процессов старения и поиску средств для его замедления. Возможно, эти микроскопические «шарики» окажутся ключом к увеличению продолжительности жизни и улучшению качества жизни в целом.

2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Исследования выполняли в лаборатории кафедры «Морфология, патология животных и биология» Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный университет генетики, биотехнологии и инженерии имени Н. И. Вавилова», УНПО «Муммовское». Работу проводили с 2022 по 2024 г.

Объектом исследования являлись соединения на основе водного раствора фуллерена C_{60} . Средства были разработаны на кафедре «Морфология, патология животных и биология» ФГБОУ ВО Вавиловский университет. Соединение 1 - на основе водного раствора фуллерена C_{60} , ресвератрола и бетаина гидрохлорида. Соединение 2 - на основе водного раствора фуллерена C_{60} , цинка, а также витаминов D_3 , С и кверцетина. Соединение 3 - на основе водного раствора фуллерена C_{60} , L-карнозина, янтарной кислоты и фукоксантина.

Предметом для исследования послужили клинически здоровые телята черно-пестрой породы в возрасте 4 месяцев, интактные белые крысы и белые мыши.

Общая схема исследований представлена на рисунке 1.

Острую токсичность соединения изучали на 24 беспородных белых мышках и 36 белых крысах по методу пробит-анализа. Это тип регрессии, используемый для анализа биномиальных переменных отклика. Результаты биопроб обычно представляют собой процент смертности при соответствующих дозах (концентрациях). Ответ всегда является биномиальным (например, смерть/отсутствие смерти), а связь между откликом и различными концентрациями всегда является сигмоидной.

Этапы исследования	Изучаемые показатели	Объект исследования	Предмет исследования	
Токсикологическая характеристика соединения	Острая и хроническая токсичность	Соединение 3	Белые крысы (n=36) Белые мыши (n=24)	Выводы и предложения
Фармакологическая характеристика соединения	Фармакокинетика	Соединение 2	Белые крысы (n=12)	Выводы и предложения
Изучение влияния соединения на гематологические показатели	RBC, HCT, HGB, MCV, MCH, MCHC, RDW, WCB, PLT, ERS, лейкоформула	Соединение 3	Белые крысы (n=36) Телята (n=24)	Выводы и предложения
Изучение влияния соединений на биохимические показатели	Na, Ca, K, P, Общий белок, альбумин, глобулин, мочевины, холестерин, глюкоза, АСТ, АЛТ, ЛДГ, ЩФ	Соединение 1 Соединение 2 Соединение 3	Белые крысы (n=24) Телята (n=24)	Выводы и предложения
Изучение влияния соединений на ПОЛ и АОС организма	МДА ДК Каталаза	Соединение 1 Соединение 2 Соединение 3	Телята (n=24)	Выводы и предложения
Изучение влияний соединений на нитроксидергическую систему	NO, NO _x	Соединение 1 Соединение 2 Соединение 3	Телята (n=24)	Выводы и предложения
Изучение влияния соединений на рост и развитие животных	Морфофизиологические показатели	Соединение 1 Соединение 2 Соединение 3	Телята (n=24)	Выводы и предложения

Рисунок 1 – Общая схема исследований

Пробит-анализ действует как преобразование из сигмоиды в линейную, а затем запускает регрессию по этой связи. После запуска регрессии исследователь может использовать выходные данные пробит-анализа для сравнения количества химического вещества, необходимого для создания того же отклика в каждом из различных химических веществ. Существует много конечных точек, используемых для сравнения различий в дозах-реакциях, но LD_{50} являются наиболее широко используемыми результатами современных экспериментов по дозе-реакции. LD_{50} представляет собой дозу, при которой погибает 50 % популяции.

В данном исследовании были введены различные дозы водного раствора фуллерена C_{60} , L-карнозина, янтарной кислоты и фукоксантина белым мышам внутрижелудочно и крысам подкожно, с целью оценки их воздействия на организм животных. Первой группе белых мышей и крыс вводили 1 мл раствора, содержащего 1 мг действующего вещества, L-карнозин в дозе 50 мг, янтарную кислоту – 10 мг и фукоксантин – 15 мг. Вторая группа животных получала 2 мл раствора с дозами, удвоенными по сравнению с первой группой (фуллерен C_{60} – 2 мг, L-карнозин – 100 мг, янтарная кислота – 20 мг, фукоксантин – 30 мг). Третьей группе испытуемых было введено 3 мл раствора, содержащего 3 мг фуллерена C_{60} , 150 мг L-карнозина, 30 мг янтарной кислоты и 45 мг фукоксантина. В четвертой и пятой группах, состоящих только из белых крыс, дозы аналогично повышали – 4 и 5 мл соответственно. Концентрация компонентов в четвертой группе составила 4 мг фуллерена C_{60} , 200 мг L-карнозина, 40 мг янтарной кислоты и 60 мг фукоксантина; в пятой группе – 5 мг фуллерена C_{60} , 250 мг L-карнозина, 50 мг янтарной кислоты и 75 мг фукоксантина. Шестая группа, состоящая из белых мышей, служила контролем, концентрация действующего вещества составила 3 мг, а общий объем введенного раствора 3 мл.

Исследование фармакокинетических показателей (ФК) проводили при подкожном введении белым крысам (6 животных) композиции на основе

водного раствора фуллерена C₆₀, цинка, витаминов D₃, С и кверцетина. Объем вводимого раствора составил 1 мл, концентрация компонентов: 1 мг действующего вещества, 12 мг цинка, 500 МЕ витамина D₃, 90 мг витамина С, 10 мг кверцетина.

Цель проведения клинических фармакокинетических исследований заключалась в определении оптимальных схем дозирования препаратов, оценке эффективности лекарственной терапии, выявлении возможных нежелательных побочных реакций и проведении терапевтического лекарственного мониторинга.

Кроме того, установление оптимальных ФК параметров способствует разработке лекарственных форм с усовершенствованными фармакокинетическими характеристиками, учитывающими скорость и степень всасывания, а также величину биодоступности и энзиматической стабильности.

Параметры фармакокинетики для животных рассчитывали из зарегистрированных профилей «концентрации – времени» с использованием некомпартментных методов, периода полувыведения или скорости элиминации. Экспоненциальный спад используется для подгонки параметров ФК. Фармакокинетические показатели определяли на средних кривых «времени – концентрации». Данные представляют собой среднее значение ± стандартная ошибка.

Для определения влияния соединений фуллерена C₆₀ на активность нитроксидергической системы животных было сформировано 4 группы телят по 6 животных в каждой.

Производственный опыт по определению влияния соединений фуллерена C₆₀ на процессы перекисного окисления липидов и активность антиоксидантной системы, а также их воздействия на нитроксидергическую систему животных проводили на телятах черно-пестрой породы.

Животные содержались в условиях УНПО «Муммовское» в соответствии с санитарными нормами (Рисунок 2).



Рисунок 2 – Условия содержания телят в УНПО «Муммовское»

Для проведения исследований были сформированы четыре группы телят (по 6 гол. в каждой) в возрасте 4 месяцев по принципу пар-аналогов. Соединения вводили подкожно, общий объем раствора, вводимого животным раствором, составил 5 мл.

Первая группа животных – контрольная, был введен водный раствор фуллерена.

Животным второй группы вводили препарат, обладающий гепатопротекторными и антиоксидантными свойствами, созданный на основе водного раствора фуллерена C_{60} , ресвератрола и бетаина гидрохлорида (1 соединение).

Третья группа получала соединение, включающее водный раствор фуллерена C_{60} , цинк, а также витамины D_3 , С и кверцетин (2 соединение).

Телятам четвертой группы вводили композицию на основе водного раствора фуллерена C_{60} , L-карнозина, янтарной кислоты и фукоксантина (3 соединение). Введение телятам данного соединения показано на рисунке 3.



Рисунок 3 – Введение телятам соединения на основе фуллерена C_{60} , L-карнозина, янтарной кислоты и фукоксантина

Кровь для исследования брали на 7-е и 14-е сутки.

Содержание малонового диальдегида (МДА) в сыворотке крови и тканях внутренних органов определяли спектрометрическим измерением окрашенного в розовый цвет аддукта МДА с 2-тиобарбитуровой кислотой, который дает максимальную абсорбцию при 532–535 нм.

Процедура определения уровня диеновых конъюгатов в тканях включала в себя экстракцию с помощью гептана и изопропанола, последующую очистку и измерение спектрофотометрической экстинкции в спиртовой фракции при длине волны 232–234 нм [138, 139].

Активность каталазы определяли методом УФ-спектрофотометрии, который основан на мониторинге изменения поглощения в 240 нм при высоких уровнях раствора перекиси водорода (≥ 30 мМ) [64].

Оксид азота определяли спектрофотометрическим методом. Он основан на опосредованной оксидом азота нитрозативной модификации сульфаниловой кислоты, которая реагирует с дигидрохлоридом N-(1-нафтил) этилендиамина, образуя окрашенный в оранжевый цвет продукт. Кровь на эндогенные нитриты и нитраты собирали после ночного голодания (за исключением ограниченного количества воды). Образцы брали утром между 8:00 и 10:00 ч. Пробирка с цельной кровью оставалась неподвижной на столе в течение 50 мин, после чего сыворотка выделялась из крови центрифугированием при 4000 g в течение 5 мин при комнатной температуре.

Морфологические и биохимические показатели определяли на автоматических анализаторах Mindray BC-2800 Vet (Китай) и MNCIP Pointcare V5. (Китай), рисунки 4, 5.

Обмен железа в организме животных изучали с помощью лабораторных тестов.

Ферритин отражает запасы железа в организме. Концентрация ферритина в крови пропорциональна общим запасам железа в организме. Ферритин количественно определяли с помощью иммуноферментного анализа.

Трансферрин является основным транспортным белком восстановленного железа в организме.



Рисунок 4 – Изучение биохимических показателей



Рисунок 5 – Изучение гематологических показателей

Общая железосвязывающая способность (ОЖСС) измеряет количество железа, которое может быть перенесено в кровотоке трансферрином. ОЖСС (мкмоль/л) = трансферрин (г/л) $\times 25$ или ОЖСС (мг/л) = трансферрин (г/л) $\times 1,395$.

Коэффициент насыщения трансферрином железа рассчитывали по следующей формуле: (%) = сывороточное железо (мкмоль/л)/ОЖСС (мкмоль/л).

Полученные результаты выражены как среднее значение \pm стандартное отклонение. Различия между исследуемыми группами оценивали с использованием независимых выборочных t-тестов. Анализ данных проводили с использованием пакета программного обеспечения SPSS, версия 19.0 для Microsoft Windows. Результаты сравнений с $P < 0,05$ – статистически значимые различия.

3 СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Разработка соединения на основе водного раствора фуллерена C₆₀

Фуллерены – это класс веществ с мощными антиоксидантными свойствами. Фуллерен C₆₀ – один из самых сильных нейтрализаторов активных форм кислорода и свободных радикалов, что связано с его высоким сродством к электрону. Именно это свойство делает его привлекательным веществом при изготовлении препаратов для лечения острых и хронических заболеваний.

Состав полученного соединения на основе водного раствора фуллерена C₆₀ для профилактики и лечения свободнорадикальной патологии животных: водный раствор фуллерена C₆₀ – 1 мл, 1 мг по действующему веществу, L-карнозин – 50 мг, янтарная кислота – 10 мг и фукоксантин – 15 мг.

С целью предотвращения формирования агрегатов среди компонентов, после тщательного смешивания всех составляющих, колбу с полученным раствором помещали в ультразвуковую ванну на 20–30 мин.

Полученный водный раствор, содержащий фуллерен (коллоидные дисперсии), красно-коричневого цвета. В растворе молекулы фуллерена всегда организованы в гидратированные отрицательно заряженные кластеры, размеры которых зависят от конкретной технологии (диапазон от 5 до 1000 нм), рисунки 6, 7.

Соединения для подкожного и внутримышечного введения должны быть стерильными. Поэтому их готовят либо в асептических условиях, либо они стерилизованы в готовом виде. Основными методами стерилизации являются автоклавирование и асептическая фильтрация. Мы использовали стерилизацию автоклавированием.

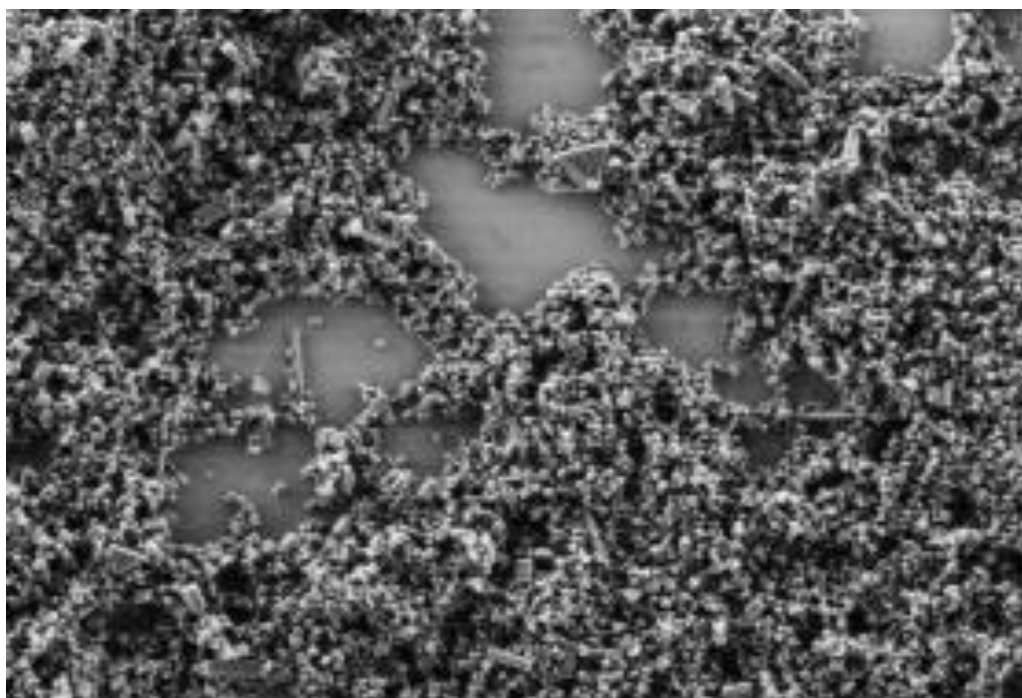


Рисунок 6 – Электронная микроскопия соединения на основе водного раствора фуллерена C_{60} , L-карнозина, янтарной кислоты и фукоксантина, (опытный образец)



Рисунок 7 – Соединение на основе водного раствора фуллерена C_{60} , L-карнозина, янтарной кислоты и фукоксантина (опытный образец)

3.2 Острая токсичность соединения на основе водного раствора фуллерена C₆₀, L-карнозина, янтарной кислоты и фукоксантина

В работе была проведена оценка острой токсичности соединения на основе водного раствора фуллерена C₆₀, L-карнозина, янтарной кислоты и фукоксантина. Для осуществления исследования были сформированы группы из 24 белых мышей и 36 белых крыс. Крысы-самцы и самки-альбиносы массой 250–270 г и возрастом около 90 дней содержались в пропиленовых клетках (32 × 40 × 18 см) при контролируемой температуре (22–24 °С) при 12-часовом освещении и 12-часовом затемнении с неограниченным доступом к корму и воде.

В качестве контроля был использован водный раствор фуллерена C₆₀ – 5 мл (5 мг действующего вещества). Исследуемое соединение вводили белым крысам – подкожно, а белым мышам - внутривентрикулярно. «Доза-эффект» применения соединения для белых мышей и крыс показана на рисунках 8, 9.

Физические параметры общего поведения оценивали ежедневно. Наблюдали за основными произвольно определенными поведенческими действиями (обнюхивание, опускание головы, тыкание носом, стойка). Целью этих исследований являлось изучение продолжительности и последовательности действий соединений фуллеренов на поведение лабораторных животных.

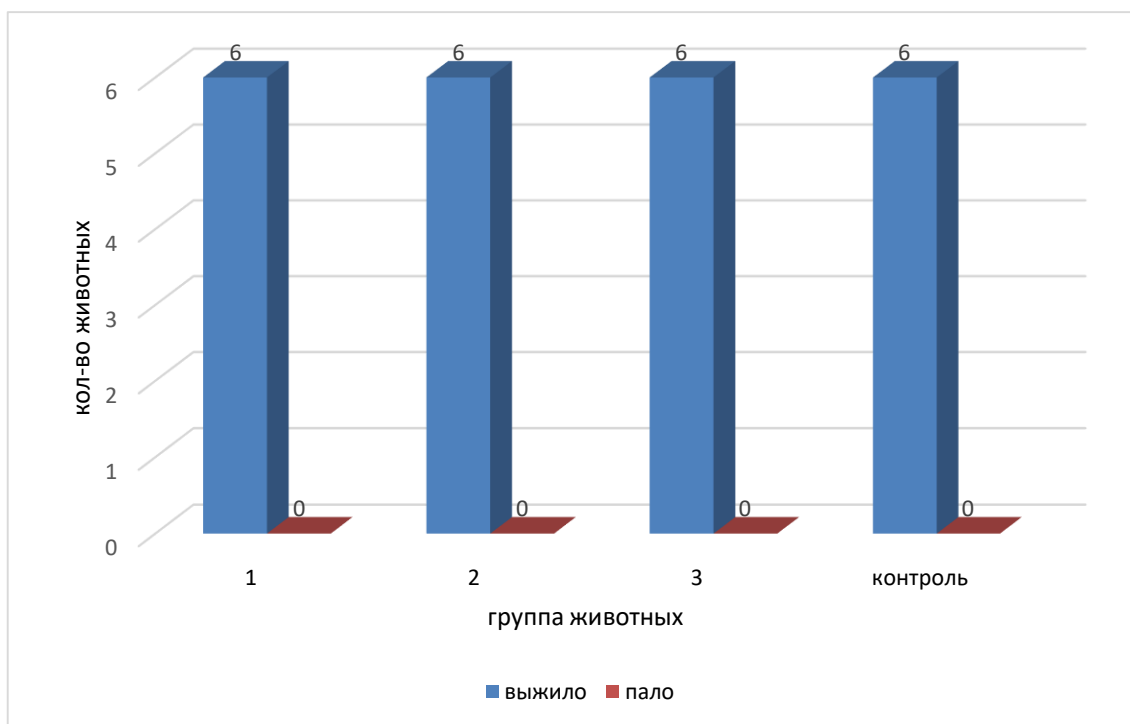


Рисунок 8 – «Доза-эффект» применения соединения фуллерена C_{60} для белых мышей ($M \pm m$; $n = 24$)

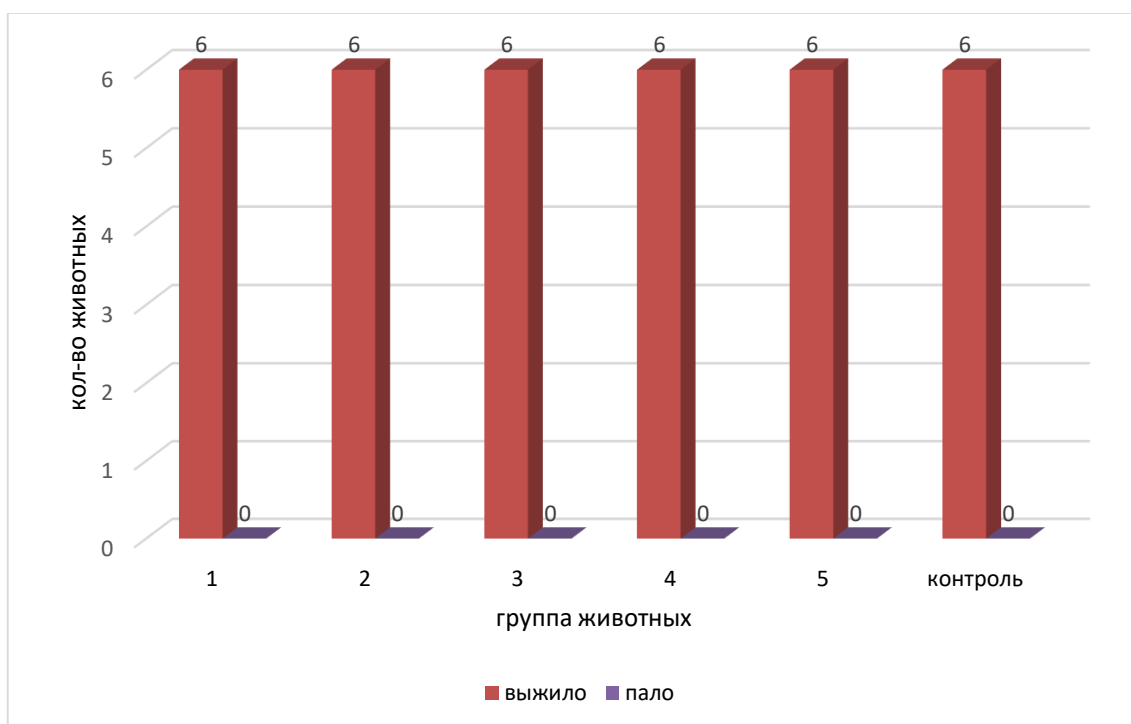


Рисунок 9 – «Доза-эффект» применения соединения фуллерена C_{60} для белых крыс ($M \pm m$; $n = 36$)

Изучение поведенческих реакций проводили тестом «Открытое поле» (Рисунок 10).

Установка открытого поля представляла собой устройство круглой арены диаметром 96 см, окруженной стеной высотой 25 см, выкрашенной в серый цвет и разделенной на 25 частей белыми полосками. во время экспериментов установка освещалась лампочкой белого цвета мощностью 40 Вт, расположенной на высоте 72 см, которая обеспечивала непрерывное освещение арены.



Рисунок 10 – Белая крыса в установке «Открытое поле»

Для оценки продолжительности поведенческих реакций, таких как локомоция (количество пересеченных квадратов), частота и продолжительность стоек животных (сколько раз животное вставало на задние лапы) и неподвижность (общее время без спонтанных движений) использовали портативные счетчики и секундомеры.

Крыс помещали индивидуально в центре открытой арены и изучали параметры поведения в течение 3 мин.

Чтобы свести к минимуму возможное влияние циркадных изменений в поведении, в установке «Открытое поле» контрольных и

экспериментальных крыс чередовали. Перед помещением животных устройство очищали водным раствором 5%-го спирта, чтобы исключить возможное изменение в поведении, вызванное запахами, оставленными предыдущими крысами.

Контрольных и опытных животных не менее 90 мин содержали в комнатах доступа в тех же условиях, что и в испытательной комнате.

Крысы контрольной группы в течение всего периода наблюдения были активными, не отказывались от корма и воды. Средняя масса тела контрольных животных составляла $178,50 \pm 7,47$ г до начала эксперимента и достоверно не изменилась в течение 14 дней (Таблица 1).

Таблица 1 – Сравнение массы тела контрольных и опытных крыс, г ($M \pm m$; $n = 36$)

Начало эксперимента		
Контроль	$188,33 \pm 6,87$	
Опыт	$182,97 \pm 10,63$	
Конец эксперимента		
Контроль	$193,02 \pm 11,84$	Различия с контрольной группой до эксперимента не были статистически значимыми
Опыт	$173,09 \pm 12,96$	Различия с опытной группой до эксперимента были статистически значимыми ($p \leq 0,05$)

У экспериментальных животных, получавших максимальные дозы, отмечали изменения поведенческой активности, физических параметров. У крыс 5-й группы после подкожного введения водного раствора фуллерена C_{60} по сравнению с контрольными животными в течение первых суток наблюдали несвязанные действия: обнюхивание, опущение головы, прыжки, кружение, вращение, петлеобразование (кувыркание с вершины

клетки) и плетение (ходьба взад и вперед по одной и той же точке, с частыми попячиваниями назад).

Тест «Открытое поле» показал, что у подопытных крыс снизилась двигательная частота за 120-минутный сеанс по сравнению с контрольной группой. Уменьшение двигательной частоты и частоты подъема на задние лапки сопровождалось увеличением количества времени, проведенного в неподвижном состоянии. Никаких значительных различий в продолжительности нахождения в центре установки между контрольной и опытной группами не установлено. Это указывает на то, что животные обеих групп знали о границах установки и могли видеть окрестности. Тест разворота приземляющихся на лапы крыс показал, что опытные крысы приземлялись на больший угол стопы, чем контрольные.

При внутрижелудочном введении препарата на основе водных растворов фуллерена C_{60} белым мышам 3-й группы отмечали различную степень легкой интоксикации и изменения в поведении. Мыши стали гиперактивны сразу после введения соединения. В последующие дни животные выглядели вялыми, отказывались от корма.

Признаки токсичности также наблюдали у белых крыс 5-й группы после введения соединения. Было зафиксировано слюноотделение и хореоатетоз. Отмечали статистически значимое снижение массы тела, что могло произойти из-за гиперактивности, повышенного слюноотделения, потери аппетита, диареи.

На вторые сутки после введения препарата восстановились пищевые и питьевые привычки, а также реакции на внешние раздражители у животных всех исследуемых групп.

В течение 14 дней эксперимента не было зарегистрировано случаев гибели опытных животных. Объем вводимого раствора достиг максимальных значений для данных видов животных, что не позволило определить LD_{50} .

Таким образом, в наших исследованиях использовались различные пути и дозы введения соединений на основе фуллерена C_{60} . После введения

максимальных доз у животных было установлено изменение частоты локомоций (пройденного расстояния, неподвижности, времени отдыха). Уменьшение или отсутствие движения в тесте «Открытое поле» обычно указывает на снижение возбуждения. Наше исследование показало снижение двигательной активности, но не изменение координации движений. Отсутствие влияния на координацию движений животных подтверждает гипотеза о том, что фуллерен C_{60} не влияет на двигательную функцию.

3.3 Фармакокинетическая характеристика водного раствора фуллерена C_{60} , цинка, витаминов D_3 , C и кверцетина для животных

Исследования острой и хронической токсичности, на мышах показало, что соединение фуллерена C_{60} не оказывает острого токсического действия при нанесении на кожу мышей. Также при исследовании острой токсичности на мышах и белых крысах путем внутрижелудочного и подкожного введения данного соединения отмечали низкую токсичность препаратов [104, 193].

В настоящее время водорастворимые фуллерены C_{60} и C_{70} являются единственными, активно изучаемыми в биологических исследованиях [104, 126, 174]. Однако до сегодняшнего дня не сообщалось об исследованиях, касающихся фармакокинетических характеристик вводимого соединения фуллерена C_{60} .

Фармакокинетика изучает закономерности перемещения инородных веществ в организме. Основная задача фармакокинетических исследований – установить показатели, количественно отражающие процессы, происходящие с лекарственными средствами в организме. Прежде всего, это возможность определить, как лекарственное вещество распределяется, метаболизируется и выводится из организма. Исследование фармакокинетики помогает оптимизировать дозировку лекарств и предотвратить возможные нежелательные эффекты. Анализ токсикологических и фармакокинетических свойств лекарственных соединений является важным этапом доклинических

испытаний. Получение неудовлетворительных результатов может привести к проблемам с дальнейшей разработкой препарата. В настоящее время обязательным является проведение фармакокинетических исследований при создании новых лекарственных препаратов и форм [12, 117].

После введения изучаемого фармакологического соединения выявлено, что уровень цинка в сыворотке крови белых крыс достоверно повысился через 6 ч (+8,2 %), 24 ч (+25,5 %), 48 ч (+22,9 %), 72 ч (+26,5 %), 144 ч (+29,7 %) и 240 ч (+22,9 %). Он составил $5,3 \pm 0,02$; $5,9 \pm 0,27$; $5,9 \pm 0,33$; $6,2 \pm 0,83$; $6,1 \pm 0,58$; $5,9 \pm 0,25$ мкмоль/мл соответственно (при $p \leq 0,05$). В первые 3 ч после введения соединения достоверных различий в концентрации цинка в сыворотке крови не установлено. В ходе исследований максимальный уровень цинка был зафиксирован на 72–144-й ч после введения соединения (Рисунок 11).

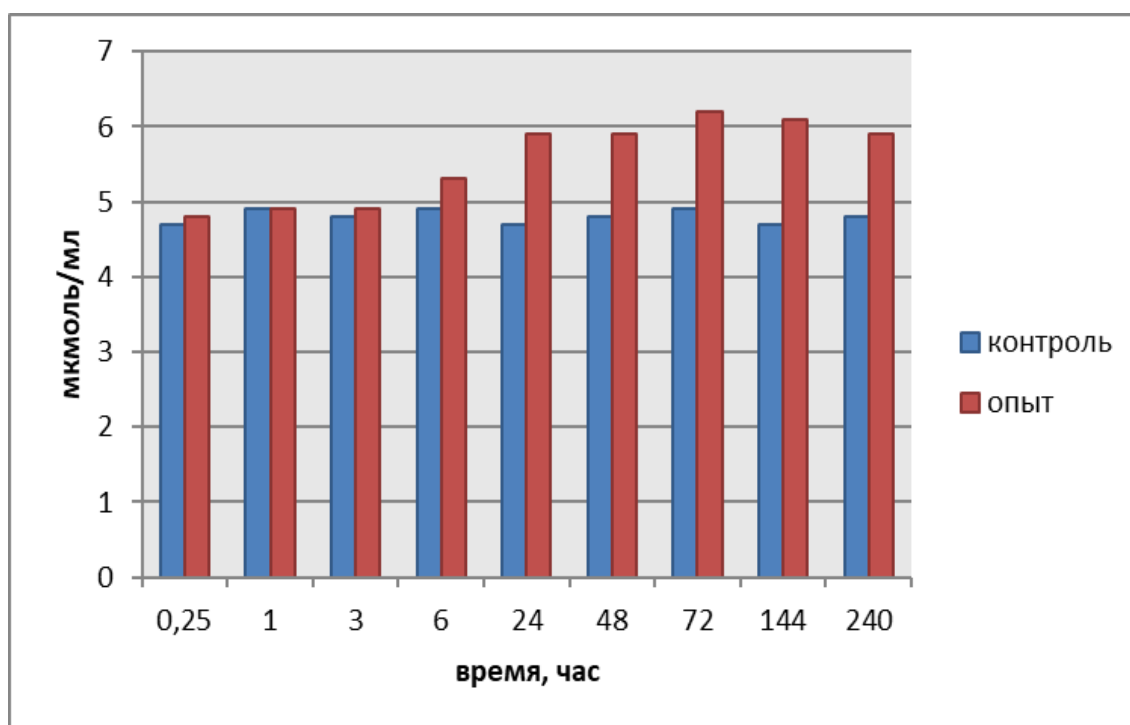


Рисунок 11 – Содержание цинка в сыворотке крови белых крыс, мкмоль/мл ($M \pm m$; $n = 12$)

Цинк – микроэлемент, который необходим для структурных и биохимических функций, как на клеточном, так и на субклеточном уровне.

Являясь катализатором для более 300 ферментов, цинк играет важную роль в синтезе и деградации ДНК и РНК, синтезе белка, клеточном иммунитете, росте и дифференцировке клеток, экспрессии генов.

Концентрация цинка в сыворотке крови не является надежным показателем для диагностики предельного дефицита этого элемента. Его количество в сыворотке составляет лишь небольшую часть от общего содержания цинка в организме и может быть связано с такими факторами, как недавний прием пищи или физическая работа. Однако, несмотря на эти особенности, концентрация цинка в сыворотке крови остается наиболее широко используемым биохимическим маркером для оценки статуса цинка в популяции [164].

Фармакокинетические параметры изучаемого соединения представлены на рисунке 12.

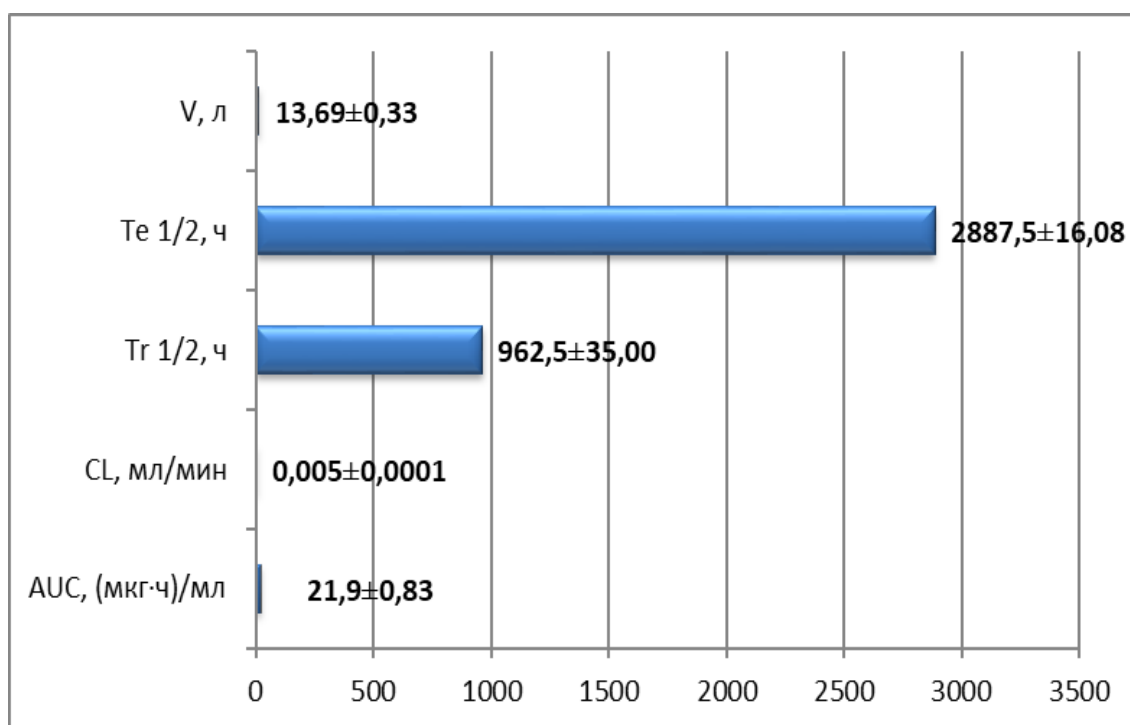


Рисунок 12 – Фармакокинетические параметры композиции на основе водного раствора фуллерена C₆₀, цинка, витаминов D₃, С и кверцетина для крыс (M ± m; n = 12)

Установлено, что периферический объем распределения (V) изучаемого соединения после его введения составил $13,69 \pm 0,33$ л (Рисунок 12). V представляет собой фармакокинетический параметр, отражающий склонность отдельного лекарственного средства либо оставаться в плазме, либо перераспределяться в других тканевых компартментах. Периферический объем распределения отражает собой константу пропорциональности, которая связывает общее количество лекарства в организме с его концентрацией в плазме в данный момент времени. По результатам исследований периферический объем распределения имеет достаточно высокий уровень, что свидетельствует о достаточно высокой биологической активности соединения.

Клиренс (CL) составил 0,005 мл/мин. Термин «клиренс цинка» указывает на объем сыворотки или плазмы, из которого полностью удаляется цинк в единицу времени. CL является одним из основных факторов, лежащих в основе зависимости фармакокинетических профилей [193]. Установлена взаимосвязь между клиренсом цинка и концентрацией цинка в плазме.

Регулирование почечной экскреции цинка является вторичным гомеостатическим механизмом, который возникает при остром экстремально низком или высоком поступлении цинка или при длительном маргинальном поступлении. Регуляция экскреции цинка с мочой плохо изучена. Одним из возможных механизмов является регулировка почечного канальцевого клиренса.

Период полувыведения означает время, необходимое для снижения концентрации препарата в плазме крови на 50 %. Период полувыведения зависит от константы скорости, которая связана с периферическим объемом распределения и клиренсом. Период полувыведения составил $2887,5 \pm 16,08$ ч.

Период полуэлиминации представляет собой количество времени, необходимое для снижения концентрации в плазме крови на 50 % в течение фазы распределения. Установлен период полуэлиминации – $962,5 \pm 35,00$ ч.

После введения соединения многие кривые зависимости концентрации в плазме со временем снижаются, что наиболее точно объясняется математически множественными экспоненциальными членами. Данное явление устанавливает различия в скорости, с которой препарат разносится по определенным тканевым резервуарам до достижения равновесия между тканями и его последующего распада в результате процесса выведения. Данный процесс характеризуется показателем полная площадь под кривой «концентрация – время» (AUC). При изучении фармакологической композиции на основе водного раствора фуллерена C₆₀, цинка, витаминов D₃, С и кверцетина для животных установлено, что AUC составило 21,9±0,83 (мкг·ч)/мл. Процесс распределения относится к перемещению лекарственного средства между внутрисосудистыми (кровь/плазма) и внесосудистыми (внутриклеточными и внеклеточными) отделами организма. В каждом компартменте тела лекарство находится в равновесии между связанной с белком или свободной формой. Со временем лекарства в кровотоке будут метаболизироваться и выводиться из организма печенью и почками.

Следовательно, фармакокинетические характеристики препарата, включающего водный раствор фуллерена C₆₀, цинка, витаминов D₃, С и кверцетина, подчиняются двухкамерной модели. При двухфазном распаде фармакологического соединения организм функционирует так, словно имеет два отдела: центральный, всасывающий лекарства из места их введения, и периферический, в который лекарства поступают по мере выхода из центрального отдела и переносятся в периферический компартмент в соответствии с константами полувыведения (2887,5±16,08 ч) и полуэлиминации (962,5±35,00 ч.). Фаза распределения продолжается до тех пор, пока между двумя отсеками не будет достигнуто устойчивое состояние – периферический объем распределения (13,69±0,33 л).

Этот процесс позволяет обеспечить оптимальное распределение активных компонентов по всему организму животного и эффективное

воздействие препарата. Благодаря двухкамерной модели фармакокинетики и характеристикам распределения композиция на основе водного раствора фуллерена C₆₀, цинка, витаминов D₃, С и кверцетина может быть более точно дозирована и применена для достижения желаемого терапевтического эффекта у животных.

3.4 Воздействие соединения на основе водного раствора фуллерена C₆₀, L-карнозина, янтарной кислоты и фукоксантина на гематологические показатели животных

С момента открытия фуллерена C₆₀ его функции привлекают повышенный интерес ученых. Из-за превосходных физических и химических свойств фуллерена, он стал одним из самых многообещающих наноматериалов и широко используется в фармацевтической промышленности [71, 142, 195].

In vivo молекулы фуллеренов могут проникать через клеточные мембраны головного мозга благодаря своей липофильности [71].

Установлено, что наноматериалы, состоящие из производных фуллеренов, могут стабилизировать иммунные эффекторные клетки, а также ингибировать высвобождение провоспалительных медиаторов, что делает их потенциальными кандидатами для лечения ряда заболеваний, включая астму, артрит и рассеянный склероз [71, 108].

Таким образом, фуллерен может быть использован для доставки лекарств *in vivo* благодаря высокой стабильности и способности проникать через клеточную структуру [2]. Однако в настоящее время использование соединений фуллерена в ветеринарной медицине ограничено из-за недостаточной изученности их влияния на организм животных.

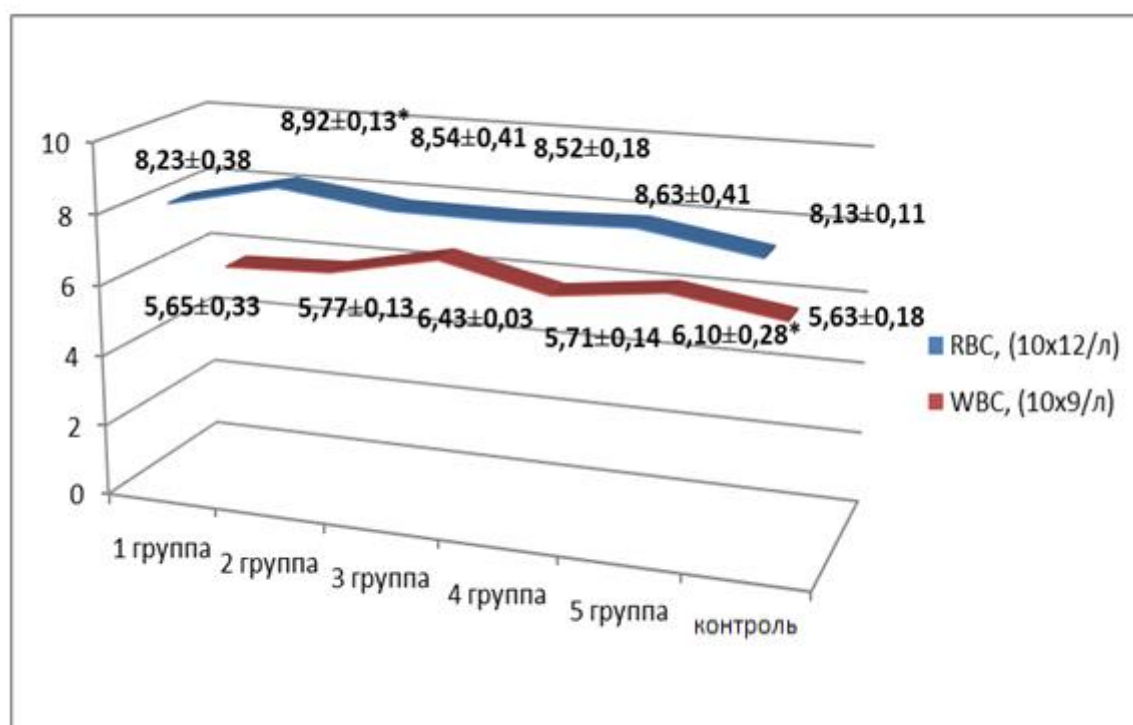
Мы провели анализ воздействия соединения на основе водного раствора фуллерена C₆₀, L-карнозина, янтарной кислоты и фукоксантина для

профилактики и лечения свободнорадикальной патологии животных на их гематологические показатели.

Гематологические исследования проводили по общепринятым методикам. В периферической крови определяли количество эритроцитов и эозинофилов, уровень гемоглобина, общее число лейкоцитов, лейкоцитарную формулу.

Для проведения эксперимента было создано 6 групп белых крыс по принципу аналогов (по 6 животных в группе), препарат вводили подкожно. Декапитацию животных проводили на 14-й день.

После применения изучаемого соединения отмечали достоверное повышение содержания эритроцитов и лейкоцитов у животных 2-й группы на 9,7 и 8,1 % соответственно по сравнению с контролем (6-я группа), рисунок 13. В остальных группах животных достоверных различий не установлено.



* $p \leq 0,05$ – достоверность различий относительно контроля

Рисунок 13 – Содержание эритроцитов и лейкоцитов в крови белых крыс после введения изучаемого соединения ($M \pm m$; $n = 36$)

Эритроциты представляют собой красные кровяные тельца, синтезируемые костным мозгом. Увеличение числа эритроцитов и повышенное содержание гемоглобина в крови являются благоприятными показателями. Красные кровяные клетки, будучи ключевыми компонентами респираторной системы, выполняют функцию переноса кислорода от легочных альвеол к тканям организма и, наоборот, переноса углекислого газа от тканей к легким, который реализуется с участием гемоглобина, представляющего собой железосодержащий пигмент крови, вырабатывающийся в эритроцитах [44, 65, 68, 71]. Также эритроциты с помощью гемоглобина выполняют буферную функцию. Другие функции красных кровяных телец – питательная и защитная. Кроме того, они принимают участие в гуморальной регуляции адаптационных процессов и в гемостазе [150, 189].

Количество лейкоцитов после введения соединения достоверно повысилось у животных 3-й и 5-й групп на 14,2 и 8,3 % соответственно относительно контроля (6-я группа), см. рисунок 13.



* $p \leq 0,05$ – достоверность различий относительно контроля

Рисунок 14 – Уровень гемоглобина в крови белых крыс после введения изучаемого соединения ($M \pm m$; $n = 36$)

В ходе исследований установлено, что соединение на основе водного раствора фуллерена C₆₀, L-карнозина, янтарной кислоты и фукоксантина оказывает положительное влияние на гематологические показатели крови белых крыс. Наибольшее влияние на уровень гемоглобина оказала доза препарата, соответствующая 2 мл водного раствора фуллерена C₆₀. После её введения зафиксировано увеличение уровня гемоглобина на 4,3 %, по сравнению с контрольными показателями (Рисунок 14).

Лейкоциты представляют собой клеточные элементы крови, известные как белые кровяные тельца. Они отличаются разнообразием форм и функций и играют ключевую роль в иммунной системе организма. Эти клетки, как и эритроциты, синтезируются в красном костном мозге. Их главная задача заключается в защите организма от инфекций и восстановлении поврежденных тканей. Лейкоциты подразделяются на гранулоциты (нейтрофилы, эозинофилы, базофилы) и агранулоциты (лимфоциты и моноциты). Типы лейкоцитов имеют несколько разные функции, но выполняют одну задачу – поддерживают работу иммунной системы. Например, эозинофилы выполняют антитоксическую функцию, обезвреживая и разрушая токсины белкового происхождения. Моноциты участвуют в регенерации тканей, противоопухолевой защите организма. Базофилы поддерживают кровоток в мелких сосудах, а также рост новых капилляров, участвуют в аллергических реакциях, антипаразитарном иммунитете, обеспечивают миграцию других лейкоцитов [71, 102, 141].

Следует отметить, что соединение на основе водного раствора фуллерена C₆₀, L-карнозина, янтарной кислоты и фукоксантина оказывает положительное влияние на гематологические показатели крови белых крыс. Наибольшее влияние на показатели эритроцитов и гемоглобина оказала доза препарата, соответствующая 2 мл водного раствора фуллерена C₆₀.

При введении крысам 3 мл соединения количество лейкоцитов увеличилось на 14,25 %, при применении 5 мл соединения – на 8,3 % относительно контроля.

В ходе исследований изучали влияние изучаемого соединения (на основе водного раствора фуллерена C₆₀, L-карнозина, янтарной кислоты и фукоксантина) на организм телят при профилактике и лечении свободнорадикальной патологии.

Таблица 2 – Лейкоцитарная формула телят после применения соединения фуллерена C₆₀ (M±m; n = 24)

Показатель	1-я группа (контроль)	2-я группа	3-я группа	4-я группа
Лейкоциты, ×10 ⁹	9,56±0,64	10,33±0,77	11,35±0,84*	11,66±0,98*
Лимфоциты, ×10 ⁹	5,13±0,13	5,88±0,23*	5,97±0,14*	6,01±0,24*
Лимфоциты, %	53,66±4,03	56,9±2,96	52,60±3,13	51,54±2,33
Нейтрофилы, ×10 ⁹	3,63±0,09	3,71±0,14	3,82±0,21	3,90±0,31
Нейтрофилы, %	37,90±3,87	35,91±2,01	33,65±2,05*	33,44±3,94*
Моноциты, ×10 ⁹	0,66±0,03	0,59±0,02*	0,87±0,04*	0,92±0,05*
Моноциты, %	6,90±0,66	5,71±0,54*	7,66±0,72*	7,89±0,61*
Эозинофилы, ×10 ⁹	0,09±0,01	0,09±0,01	0,10±0,02*	0,10±0,01*
Эозинофилы, %	0,94±0,01	0,87±0,04	0,88±0,03	0,86±0,06
Базофилы, ×10 ⁹	0,05±0,01	0,06±0,01*	0,05±0,01	0,09±0,01*
Базофилы, %	0,52±0,01	0,58±0,05*	0,44±0,03*	0,77±0,09*

* $p \leq 0,05$ – достоверность различий относительно контроля

Установлено, что у животных 2, 3 и 4-й групп количество лейкоцитов повысилось на 8,1; 18,7 и 22,0 % относительно 1-й группы (Таблица 2). Количество лимфоцитов у животных контрольной группы (1-я группа) составило 5,13±0,13 ×10⁹. После введения изучаемого соединения этот

показатель у животных 2, 3 и 4-й групп возрос на 14,6; 16,4 и 17,2 % соответственно по сравнению с 1-й группой. При этом достоверных различий в процентном соотношении лимфоцитов не выявлено.

Количество нейтрофилов в процентном соотношении понизилось на 12,6 % (3-я группа) и 13,3 % (4-я группа) относительно контрольной группы. В остальных случаях значимых изменений не обнаружено.

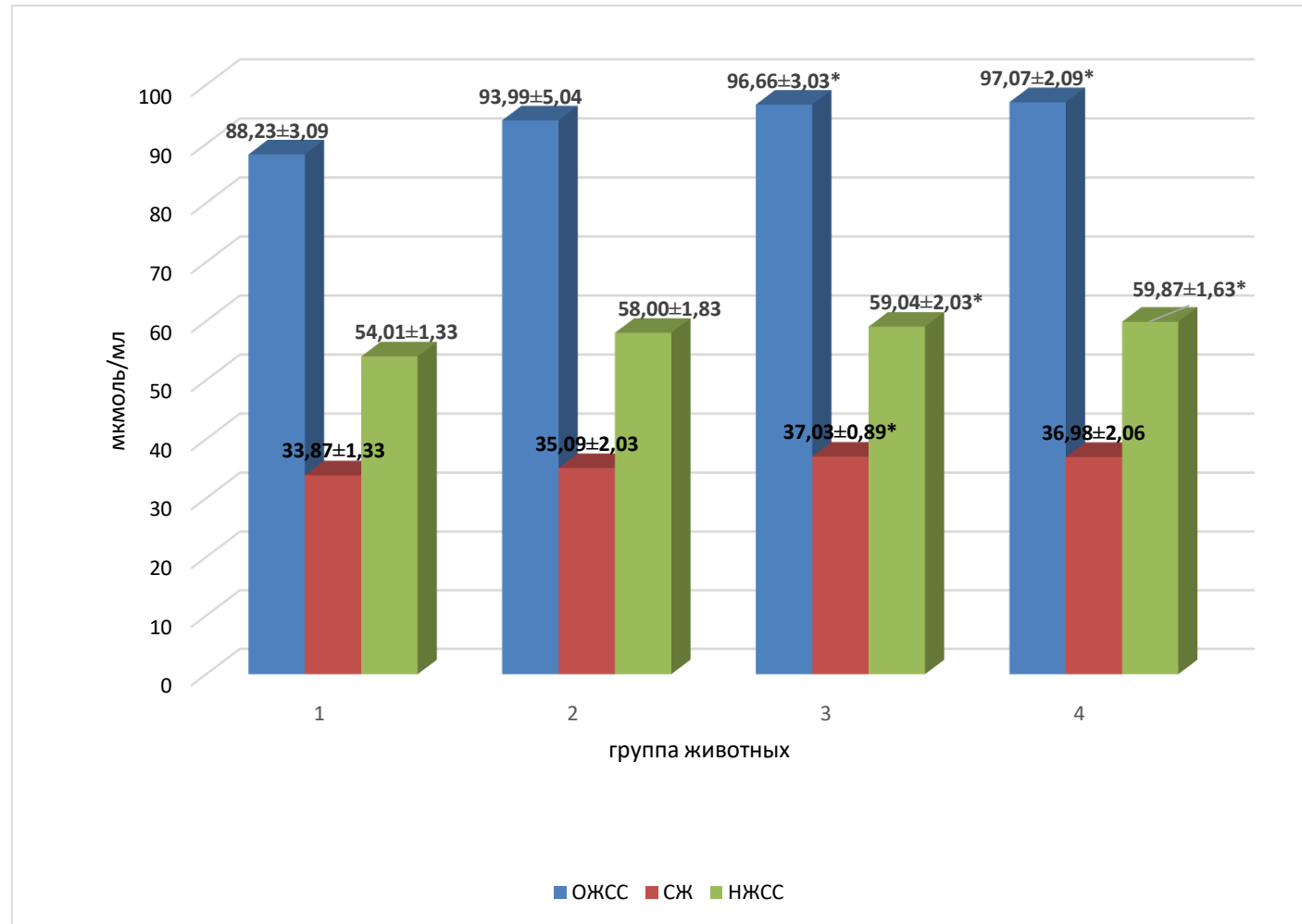
Количество моноцитов у животных 2-й группы снизилось на 11,9 %, тогда как в 3-й и 4-й группах возросло на 31,8 и 39,4 % соответственно по отношению к 1-й группе. В процентном соотношении этот показатель составил -20,8 %, +11,0 % и +14,4 % у животных 2, 3 и 4-й групп по сравнению с контролем.

Уровень эозинофилов у животных 3-й и 4-й групп увеличился на 11,1 % по сравнению с 1-й группой. В других случаях существенных различий не выявлено.

Количество базофилов повысилось у телят 2-й и 4-й групп на 20,0 и 80 % относительно 1-й группы. В процентном соотношении у животных 2-й и 4-й групп количество базофилов повысилось на 20,0 и 48,1 %, у животных 3-й группы понизилось на 31,8 % по сравнению с 1-й группой.

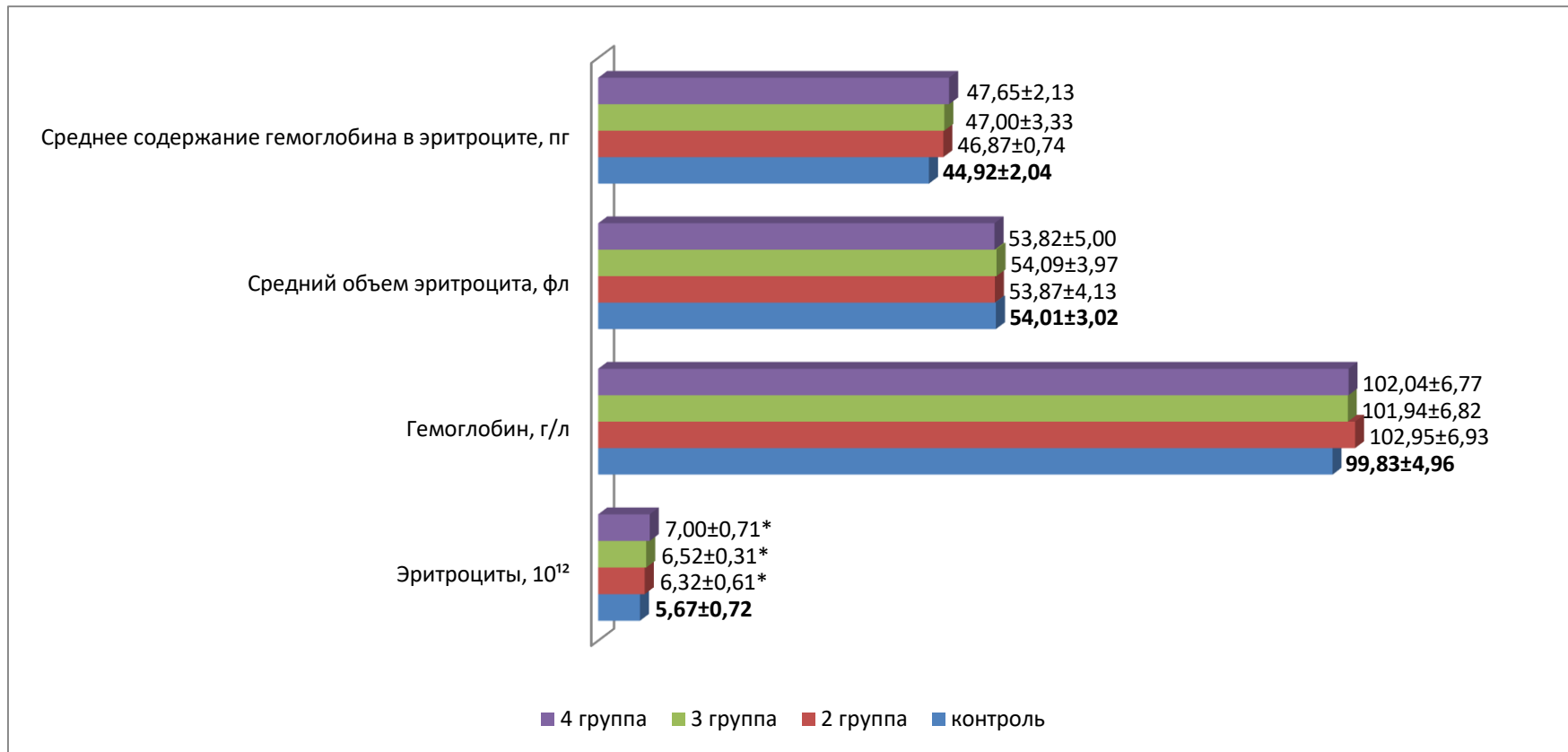
Количество эритроцитов у животных 1-й группы составило $5,67 \pm 0,72 \times 10^9$. У телят 2, 3 и 4-й групп количество эритроцитов повысилось на 11,5; 15,0 и 23,5 % соответственно относительно 1-й группы (Рисунок 15).

Уровень гемоглобина, средний объем красных кровяных клеток и уровень гемоглобина в эритроцитах оставались статистически неизменными во всех исследуемых группах животных (Рисунки 15, 16).



* $p \leq 0,05$ – достоверность различий относительно здоровых животных

Рисунок 15 – Состояние обмена железа в сыворотке крови телят после введения соединения на основе водного раствора фуллерена C_{60} ($M \pm m$; $n = 24$)



* $p \leq 0,05$ – достоверность различий относительно контроля

Рисунок 16 – Гематологические показатели телят после применения соединения фуллерена C_{60} ($M \pm m$; $n = 24$)

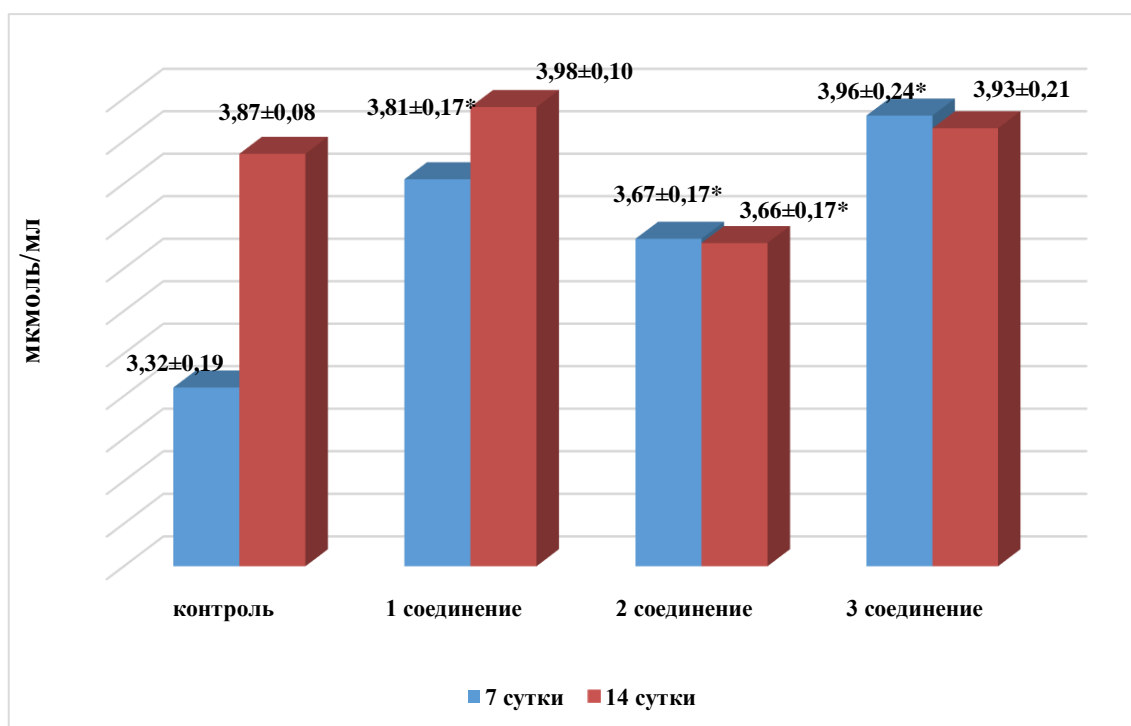
Следовательно, соединение, созданное на основе фуллерена, оказывает значительное влияние на кроветворные параметры у телят, что выражается в повышении количества эритроцитов и лейкоцитов. Это может указывать на стимуляцию кроветворения и улучшение иммунной системы животных под воздействием соединений фуллерена [74]. Дополнительные исследования могут помочь лучше понять механизмы, лежащие в основе этих изменений, и определить их потенциальные преимущества или риски для здоровья животных.

3.5 Гомеостаз минералов в сыворотке крови телят под влиянием соединений фуллерена C₆₀

В работе был дан анализ гомеостаза минералов в сыворотке крови телят при воздействии соединений фуллерена C₆₀.

Отклонения уровня сывороточного натрия от нормального диапазона (диснатриемия) – одни из наиболее частых нарушений электролитного баланса, наблюдаемых среди обменных патологий у животных. Эти отклонения часто связывают с повышенной заболеваемостью и смертностью. В нашем исследовании уровень натрия после применения изучаемых соединений не выходил за пределы физиологической нормы [72, 76, 182].

После семи дней (от начала эксперимента) введения изучаемых композиций было зафиксировано увеличение уровня натрия в сыворотке крови: соединение 1 – на 14,7 %, соединение 2 – на 10,5 % и соединение 3 – на 19,2 % по сравнению с контрольной группой. На 14-й день статистически значимых различий между группами не выявлено (Рисунок 17).

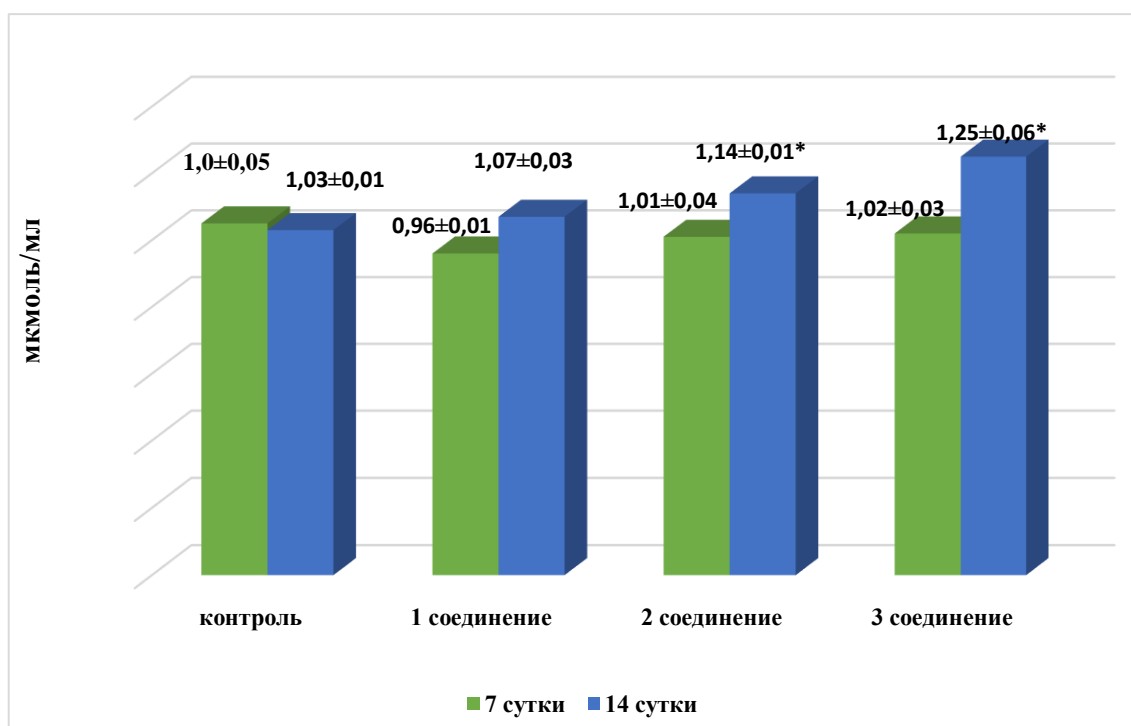


* $p \leq 0,05$ – достоверность различий относительно контроля

Рисунок 17 – Содержание натрия в сыворотке крови телят, мкмоль/мл
($M \pm m; n = 24$)

Фосфор является основным внутриклеточным анионом у млекопитающих. Он образует клеточные мембраны и преобразует деятельность митохондрий, ДНК, РНК и различных нуклеотидов. Кроме того, регулирует возможность переноса кислорода в клетки за счет своей роли в регуляции уровня 2,3-дифосфоглицериновой кислоты и принимает участие в ферментативных реакциях, включая гликолиз, аммиагенез и 1,25-гидроксивитамин D₃ гидроксилазу [41, 72, 163].

На 14-е сутки исследования наблюдали повышение уровня фосфора в сыворотке крови телят, получивших соединения 2 и 3, на 10,7 и 21,3 % соответственно в сравнении с контролем (Рисунок 18). В иных случаях достоверных различий не выявлено.

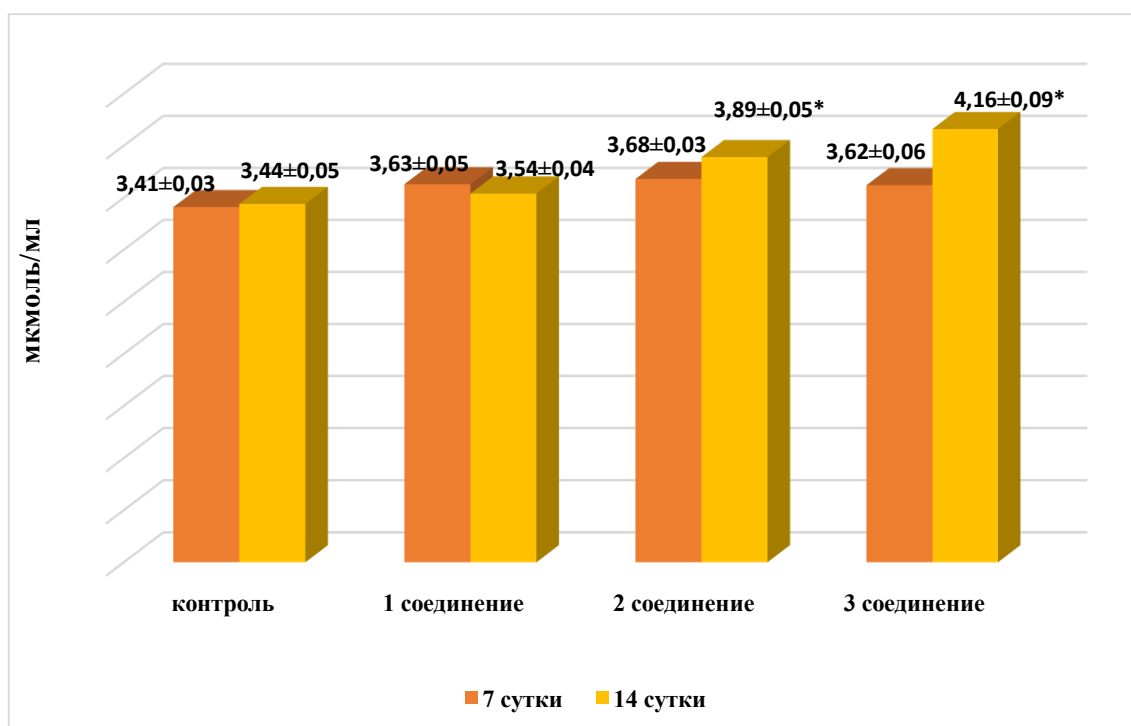


* $p \leq 0,05$ – достоверность различий относительно контроля

Рисунок 18 – Содержание фосфора в сыворотке крови телят, мкмоль/мл
($M \pm m$; $n = 24$)

Весь кальций в организме ионизирован и взаимодействует с белками крови. Около 90 % связанного с белками кальция соединено с альбумином, а остальные 10 % присоединяются к различным глобулинам. На каждой молекуле альбумина имеется 12 связей с кальцием, только от 10 до 15 % используются в нормальных условиях. Все это обеспечивает гомеостаз кальция в организме [30, 72, 107].

После использования исследуемых препаратов на 7-й день не наблюдали существенных различий в уровне кальция в сыворотке крови телят. На 14-й день концентрация его значительно возросла после введения соединения 2 – на 13,1 %, соединения 3 – на 20,9 % относительно контроля (Рисунок 19).



* $p \leq 0,05$ – достоверность различий относительно контроля

Рисунок 19 – Содержание кальция в сыворотке крови телят, мкмоль/мл
($M \pm m$; $n = 24$)

Калий представляет собой важный диетический минерал и электролит, необходимый для корректного функционирования всех живых клеток. Этот элемент можно найти как в растительных, так и животных тканях. Адекватное управление его уровнем как внутри, так и снаружи клеток крайне важно для нормального функционирования организма. Калий играет значительную роль в контроле электрических импульсов организма (поддержании клеточной полярности, передаче сигналов нервных клеток, передаче сердечных импульсов и сокращении мышц), транспорте питательных веществ и метаболитов, а также активации ферментов [158].

В ходе применений изучаемых композиций не обнаружено существенных различий в уровне калия в сыворотке крови телят (Рисунок 20).

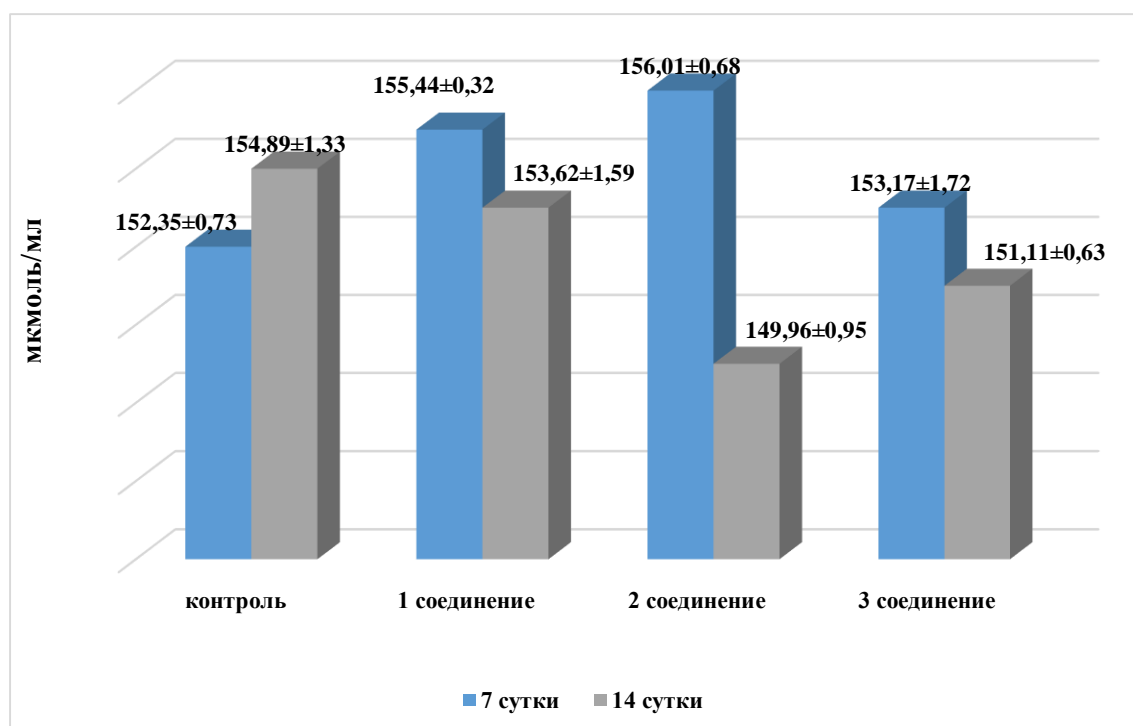


Рисунок 20 – Содержание калия, (мкмоль/мл), в сыворотке крови телят (M±m; n=24)

В результате данного исследования было выявлено, что уровень натрия в крови телят увеличился после введения всех трех исследуемых соединений. Повышение концентрации натрия было наиболее значительным после введения соединения 3.

Анализ содержания фосфора в сыворотке крови также показал увеличение уровня этого элемента после введения соединений 2 и 3. Это свидетельствует о влиянии этих соединений на обмен фосфора в организме.

Введенные соединения также влияли на концентрацию кальция в крови телят, увеличивая ее на 14-й день эксперимента, что указывает на воздействие их на кальциевый обмен в организме.

Результаты исследований влияния анализируемых соединений на содержание натрия, фосфора и кальция в крови телят являются важными для понимания фармакокинетических свойств этих соединений и их влияния на гомеостаз в организме. Дальнейшие исследования в этой области помогут

полнее раскрыть механизмы воздействия данных соединений на организм животных и их потенциальные возможности для применения в ветеринарии.

3.6 Влияние соединений фуллерена C₆₀ на биохимические показатели крови животных

Фуллерен C₆₀ – один из наиболее перспективных наноматериалов благодаря его уникальным химическим и физическим свойствам [73]. Это чрезвычайно стабильное соединение, состоящее из 60 атомов углерода, диаметром примерно 0,7 нм [73]. Соединение используется в косметике для снижения окислительного стресса кожи. Водорастворимые производные фуллерена C₆₀ перспективны для лечения различных заболеваний, включая рак, склероз, вирусные и бактериальные инфекции [36]. Опубликовано более 200 научных работ, описывающих исследования по применению фуллеренов в лечении широкого спектра заболеваний, включая менингит и ВИЧ, туберкулез и остеопороз, повышенное тромбообразование и др. Тем не менее, исследований о биобезопасности данных веществ в настоящее время недостаточно, результаты их разрознены, в некоторых случаях – противоречивы. Для подобного соединения характерна высокая антиоксидантная и противовирусная активность, способность к поглощению свободных радикалов. Еще одним возможным применением фуллеренов считается адресная доставка лекарств [47, 96, 99, 110, 158]. Для широкого применения соединений фуллеренов необходимы всесторонние исследования их биологических и фармакологических свойств.

Результаты исследований влияния соединений фуллерена на биохимические показатели крови белых крыс представлены в таблице 3.

В ходе эксперимента было установлено, что концентрация билирубина в сыворотке крови животных 3-й и 4-й групп увеличилась на 10,2 и 34,5 % соответственно относительно контроля. У белых крыс 2-й группы достоверных различий с контролем не установлено (Таблица 3).

Таблица 3 – Биохимические показатели крови белых крыс под влиянием соединений фуллерена C₆₀ (M±m; n = 24)

Показатель	1-я группа (контроль)	2-я группа опытная	3-я группа опытная	4-я группа опытная
Билирубин общий, мкмоль/л	2,84±0,11	3,00±0,65	3,13±0,13*	3,82±0,34*
АСТ, Ед/л	78,33±6,29	80,98±4,98	81,94±5,93	79,43±3,84
АЛТ, Ед/л	66,00±3,01	67,34±3,93	65,95±4,12	66,33±2,91
Альбумин, г/л	32,58±2,63	34,98±2,91	35,94±1,94*	35,95±1,83*
Общий белок, г/л	69,83±3,95	74,09±5,03	75,98±6,23	75,82±6,01
Амилаза, Ед/л	479,98±21,09	487,98±33,93	501,96±27,61	498,99±29,81
Глюкоза, ммоль/л	4,68±0,66	5,98±1,43*	5,15±0,66*	5,40±0,23*
Креатинин, мкмоль/л	49,32±3,94	53,09±3,91	53,82±2,33*	54,03±2,56*
Мочевина, ммоль/л	7,00±0,41	7,87±0,15*	7,91±0,12*	7,54±1,04
Щелочная фосфатаза, Ед/л	547,99±29,94	587,92±35,01	591,09±19,92	577,92±42,01

* $p \leq 0,05$ – достоверность различий относительно контроля

Окислительный стресс, воспаление и эндотелиальная дисфункция участвуют в патогенезе различных заболеваний. Сообщалось, что добавление антиоксидантов и противовоспалительных продуктов, таких как ресвератрол и альфа-липоевая кислота, оказывает положительное влияние на почки крыс, имеющих патологии [73].

Билирубин является основным физиологическим антиоксидантом, который может защищать клетки от 10 000-кратного избытка оксидантов.

Билирубин, по-видимому, ингибирует окислительный стресс. Также экспериментальные данные показали противовоспалительные свойства билирубина [73, 132]. Установлено, что умеренное повышение концентрации билирубина может снизить уровень воспалительных цитокинов.

Концентрация альбумина и общего белка в сыворотке крови белых крыс 3-й и 4-й групп повысилась на 10,3 и 8,5 % соответственно относительно 1-й группы.

Повышение альбумина в сыворотке крови экспериментальных животных является благоприятным признаком. Альбумин – это любой из многочисленных простых водорастворимых белков, встречающихся в плазме или сыворотке крови [73].

Функции альбумина как белка плазмы включают в себя поддержание осмотического давления, кислотно-щелочного баланса в организме, поскольку он имеет много электрически отрицательных зарядов.

Альбумин способен выполнять функции антиоксиданта, подавляя выработку свободных радикалов [73, 151].

Концентрация глюкозы у белых крыс контрольной группы составила $4,68 \pm 0,66$ ммоль/л, у животных 2, 3 и 4-й групп этот показатель повысился на 27,7; 10,0 и 15,3 % соответственно.

Уровень креатинина у белых крыс 2, 3 и 4-й групп повысился на 7,6; 9,1 и 9,5 % соответственно относительно контроля ($49,32 \pm 3,94$ мкмоль/л). Достоверное повышение концентрации мочевины в сыворотке крови установлено у животных 2-й (+12,4 %) и 3-й (+11,3 %) групп относительно контроля.

Результаты исследований показали незначительное повышение мочевины и креатинина. Мочевина является относительно инертной молекулой. Однако недавно экспериментальные данные показали, что она вызывает биохимические изменения с потенциальным влиянием на клинические результаты. Из-за небольшого размера молекул креатинин и мочевина фильтруются клубочками. Креатинин не реабсорбируется и

выводится из организма, однако примерно 40–50 % мочевины реабсорбируется в почках. При почечной недостаточности уровни мочевины и креатинина в сыворотке обычно повышаются пропорционально прогрессирующему снижению функции почек [73].

По другим анализируемым показателям значительных различий у животных опытных групп с контролем не установлено (Таблица 3).

Таким образом, все изучаемые композиции на основе фуллерена благотворно влияют на организм животных, вызывая повышение уровня общего белка, альбумина. Структурные и электронные особенности молекулы фуллерена C_{60} позволяют ей претерпевать различные типы химических превращений. В результате получаются водорастворимые фуллерены с широким спектром биологической активности [82].

Фуллерен C_{60} обладает сильной антиоксидантной активностью [158], способен расщеплять двухцепочечную ДНК, обладает гепатопротекторным, антиапоптотическим, радиозащитным, антибактериальным и вируцидным действием, а также может вызывать рост и ингибирование в нескольких клеточных линиях и ингибирование различных ферментов [42].

Исследования *in vitro* и *in vivo* подтверждают, что фуллерены могут удерживаться клетками и накапливаются в тканях [17].

Таким образом, фуллерены являются перспективными соединениями в ветеринарной фармакологии, могут использоваться в качестве компонентов при разработке лекарственных веществ или в качестве средств доставки лекарств. Однако использование этих соединений в ветеринарной медицине все еще ограничено.

Мы изучили влияние соединений фуллерена C_{60} на биохимические показатели крови телят.

Установлено, что уровень α -глобулинов у животных 2-й группы повысился на 14,5 % относительно контроля (Таблица 4).

Таблица 4 – Биохимические показатели крови телят под влиянием соединений фуллерена C₆₀, (M±m; n = 24)

Показатель	Контроль	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Общий белок, г/л	76,72±2,87	78,79±3,03	81,91±2,12	76,95±1,99
Альбумины, г/л:	38,98±1,66	38,91±2,06	40,00±3,92	38,01±1,98
α-глобулины	12,96±0,32	13,92±0,28	13,94±1,63	12,84±0,54
β-глобулины	11,87±1,03	12,96±0,32	13,00±0,77	13,02±0,34
γ-глобулины	13,08±1,14	14,00±1,03	14,98±0,74*	13,08±0,43
Щелочная фосфатаза, Ед/л	156,98±7,09	160,04±6,93	159,02±9,00	161,00±7,03
АСТ, Ед/л	109,84±6,06	110,84±4,92	112,04±7,03	110,86±4,75
АЛТ, Ед/л	22,98±0,82	21,07±0,51	23,00±1,00	21,74±0,42
γ-ГТ, Ед/л	15,95±0,51	16,09±0,59	16,93±0,73	15,98±0,52
Мочевина, ммоль/л	4,03±0,87	3,96±0,13	5,36±0,51*	5,13±0,41*
Креатинин, мкмоль/л	128,65±3,96	118,04±8,73	120,84±9,62	119,73±2,95
Билирубин, мкмоль/л	3,83±0,14	3,54±0,56	3,21±0,31	3,77±0,41
Глюкоза, ммоль/л	3,87±0,32	4,11±0,05	4,87±0,16*	4,91±0,32*
Лактат, ммоль/л	1,03±0,15	0,84±0,06*	0,91±0,27*	0,84±0,02*
Пируват, мкмоль/л	56,98±3,92	76,01±5,92*	71,94±5,02*	72,01±6,82*
Общие липиды, г/л	2,96±0,18	3,01±0,01	3,33±0,21*	3,19±0,21
Триглицериды, ммоль/л	0,43±0,02	0,21±0,04*	0,21±0,12*	0,34±0,09*
Холестерин, ммоль/л	2,01±0,13	2,93±0,09*	2,66±0,03*	2,09±0,04
Общий кальций, ммоль/л	2,74±0,51	2,80±0,11	2,64±0,17	2,59±0,06
Фосфор неорганический, ммоль/л	2,09±0,02	2,98±0,16*	2,65±0,15*	2,49±0,04*

$p \leq 0,05$ – достоверность различий относительно контроля

Исходная концентрация мочевины в сыворотке крови составила $4,03 \pm 0,87$ ммоль/л. После введения изучаемых соединений уровень мочевины у животных 2-й и 3-й групп повысился на 33,0 и 27,3 % соответственно относительно контроля. Мочевина является основным азотистым продуктом метаболизма и приводит к образованию белка. Концентрация мочевины в сыворотке отражает баланс между выработкой ее в печени и выделением почками с мочой. Повышение уровня мочевины в сыворотке крови может быть вызвано усилением ее выработки и снижением выведения или комбинацией этих двух факторов [4, 100].

Вследствие введения исследуемых композиций уровень глюкозы у животных 1-й группы достоверно не изменился. В то же время у животных 2-й и 3-й групп наблюдали увеличение концентрации глюкозы на 25,8 и 26,9 % соответственно по сравнению с контрольной группой.

Уровень лактата в сыворотке крови понизился у животных 1-й группы на 22,6 %, 2-й – на 13,2 % и 3-й – на 22,6 % относительно контроля.

Концентрация пирувата повысилась на 26,3 % (2-я и 3-я группы) и 33,4 % (1-я группа) относительно контроля.

Лактат вырабатывается большинством тканей организма, хотя основным местом его образования являются мышцы. Он производится из пирувата, который является конечным продуктом гликолиза. В аэробных условиях пируват входит в цикл Кребса, минуя выработку лактата. Тем не менее, в анаэробных условиях лактатдегидрогеназа превращает его в лактат в цитоплазме. Лактат используется для производства клеточной энергии с помощью различных механизмов. Во-первых, при его производстве образуется никотинамидадениндинуклеотид (НАД⁺), который используется для гликолиза; во-вторых, он является субстратом глюконеогенеза посредством цикла Кори в печени и, наконец, он служит важным энергетическим субстратом в мозге посредством челнока от клетки к клетке [46, 100].

Уровень общих липидов в сыворотке крови у контрольных животных составил $2,96 \pm 0,18$ г/л. После введения соединений на основе фуллерена C_{60} у животных 1-й и 3-й групп достоверных изменений не установлено, у животных 2-й группы концентрация общих липидов в сыворотке крови повысилась на 12,5 % относительно контроля.

У телят 2-й группы наблюдали увеличение уровня холестерина на 45,8 %, а у животных 3-й группы этот показатель возрос на 32,3 % по сравнению с контролем.

Незначительное повышение концентрации общих липидов и холестерина в сыворотке крови может указывать на наличие неблагоприятных признаков. Это связано с тем, что процесс синтеза общих липидов стартует с образования и высвобождения липопротеинов низкой плотности, причем триглицериды являются наиболее распространенными липидами в этих липопротеинах. Основным липидным компонентом липопротеинов низкой плотности является холестерин, метаболизм которого происходит в печени. Липопротеины, которые синтезируются печенью и кишечником, транспортируют холестерин из периферических тканей в печень, а повышение их уровня может привести к атеросклерозу [39, 100].

Содержание триглицеридов в сыворотке крови животных 2-й и 3-й групп понизилось в 2 раза, третьей группы – на 26,5 % относительно контроля. Понижение уровня триглицеридов в сыворотке крови является благоприятным признаком, поскольку считается, что при этом увеличивается окисление жирных кислот, что подавляет липогенез в печени и последующую выработку свободных радикалов [48, 100].

Концентрация фосфора в сыворотке крови телят повысилась на 42,5 % (2-я группа), 26,8 % (3-я группа) и 19,1 % (4-я группа) относительно контрольного значения. Первоначально уровень фосфора считался индикатором минеральных заболеваний костей и предиктором переломов позвонков. Однако, по некоторым недавним исследованиям, фосфор не коррелирует с минеральной плотностью костной ткани. Фосфор является

жизненно важным питательным веществом, но нарушения гомеостаза фосфора играют центральную роль в развитии хронических заболеваний почек и минеральных нарушений в организме [56, 100, 192].

В иных рассматриваемых показателях значительных различий у животных опытных групп с контрольной группой не установлено. Таким образом, соединения на основе фуллерена благоприятно влияют на организм, вызывая повышение уровня некоторых биохимических показателей. Все изучаемые композиции оказывают положительный эффект на организм животных.

3.7 Влияние соединений фуллерена C₆₀ на процессы перекисного окисления липидов и активность антиоксидантной системы в организме телят

Свободнорадикальное окисление (СРО) является одним из ключевых процессов в обменных реакциях живого организма, который играет важную роль в регулировании работы физиологических систем. Оно также выступает в качестве триггера окислительного стресса, связанного с действием свободных радикалов. Реакции перекисного окисления представляют собой важный источник энергии, нужной для правильного функционирования всех органов и систем, а также служат показателем устойчивости метаболических превращений в организме. Формирование, накопление и утилизация продуктов, образующихся в результате СРО, находятся под контролем антиоксидантной системы организма [1, 57, 120, 125].

Одним из последствий СРО является перекисное окисление липидов (ПОЛ), которое представляет собой процесс окисления мембранных структур, инициируемый продуктами неполного метаболизма кислорода. В любом живом организме непрерывно происходят реакции ПОЛ, в ходе которых образуется активная форма кислорода, известная как свободные радикалы [79, 131].

Свободнорадикальные реакции в организме происходят в результате действия реактивных форм и радикалов кислорода. В результате образуются первичные, вторичные и конечные продукты перекисного окисления липидов – перекисные радикалы.

Первичные радикалы образуются в организме постоянно, они служат средством защиты от вирусов, бактерий, чужеродных, а также раковых клеток. Образуются первичные радикалы фагоцитами, для этого они сначала быстро поглощают кислород, а затем используют его для образования активных форм кислорода [22, 133].

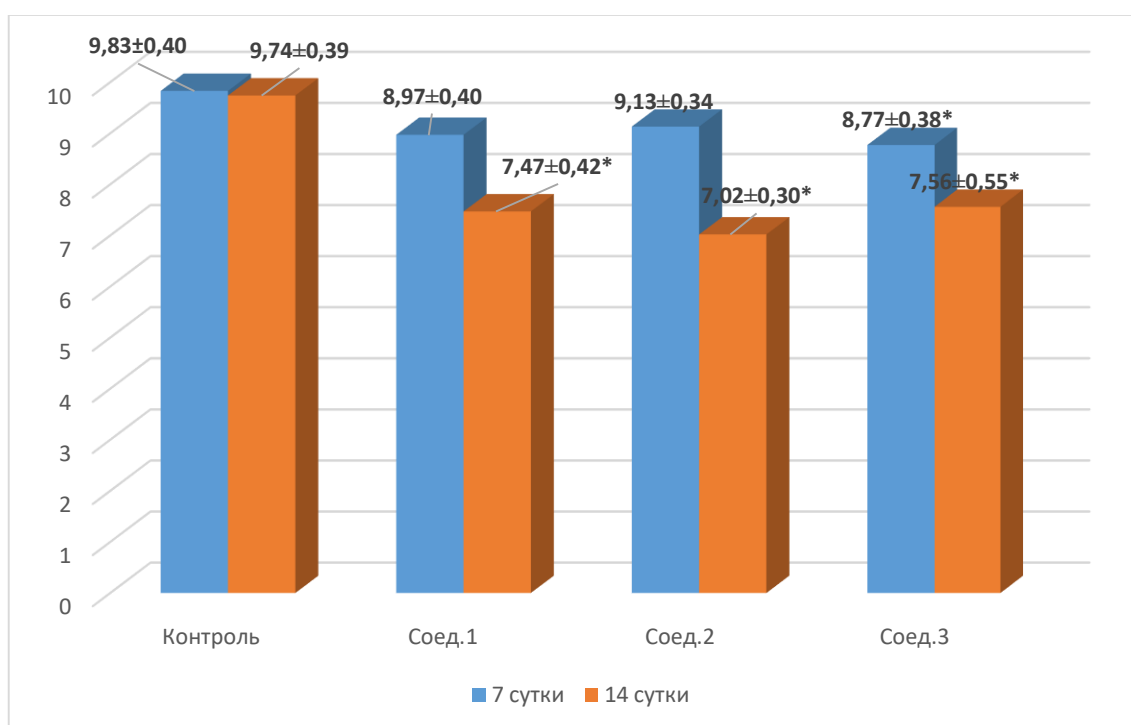
Основным отличием вторичных радикалов от первичных является то, что они не выполняют никаких физиологически важных функций, напротив, наносят вред клеточным структурам. Они стремятся забирать электроны у молекул, что провоцирует образование новых свободных радикалов, превращая предварительно «полноценную» молекулу в третичный радикал, который, как правило, не способен на разрушающие действия. Именно наличие вторичных радикалов в организме ведет к развитию патологических процессов [22].

Свободные радикалы (СР) участвуют в переносе электронов, изменении проводимости клеточных мембран [75].

Свободнорадикальным процессам в организме противостоит антиоксидантная система, она регулирует степень окисления, необходимую для нормального протекания окислительных процессов. Представлена антиоксидантная система в первую очередь антиоксидантами. Это соединения, имеющие способность сдерживать и замедлять интенсивность СРО, нейтрализовать СР, меняя свой атом водорода на кислород свободных радикалов [20].

С продуктами перекисного окисления липидов также происходят процессы пролиферации и апоптоза. Принято считать, что включение свободных радикалов в эти процессы возникло как результат адаптации живых организмов к дыханию кислородом [138, 154].

Таким образом, свободнорадикальное окисление влияет на все уровни организации организма, начиная с молекулярного. Сдвиг баланса между процессами свободнорадикального окисления и антиоксидантной системой защиты запускает в организме патологические реакции, приводящие к развитию заболеваний [70]. Для их профилактики в настоящее время применяют различные антиоксиданты. Одно из таких веществ – углеродные фуллерены, которые характеризуются замкнутой поверхностной структурой и хорошо развитыми π -электронными системами. Для них свойственны реакции присоединения, что открывает возможности для синтеза разнообразных продуктов, обладающих различными физико-химическими и биологическими характеристиками [70, 108]. Однако влияние фуллеренов на процессы перекисного окисления до конца не изучено.



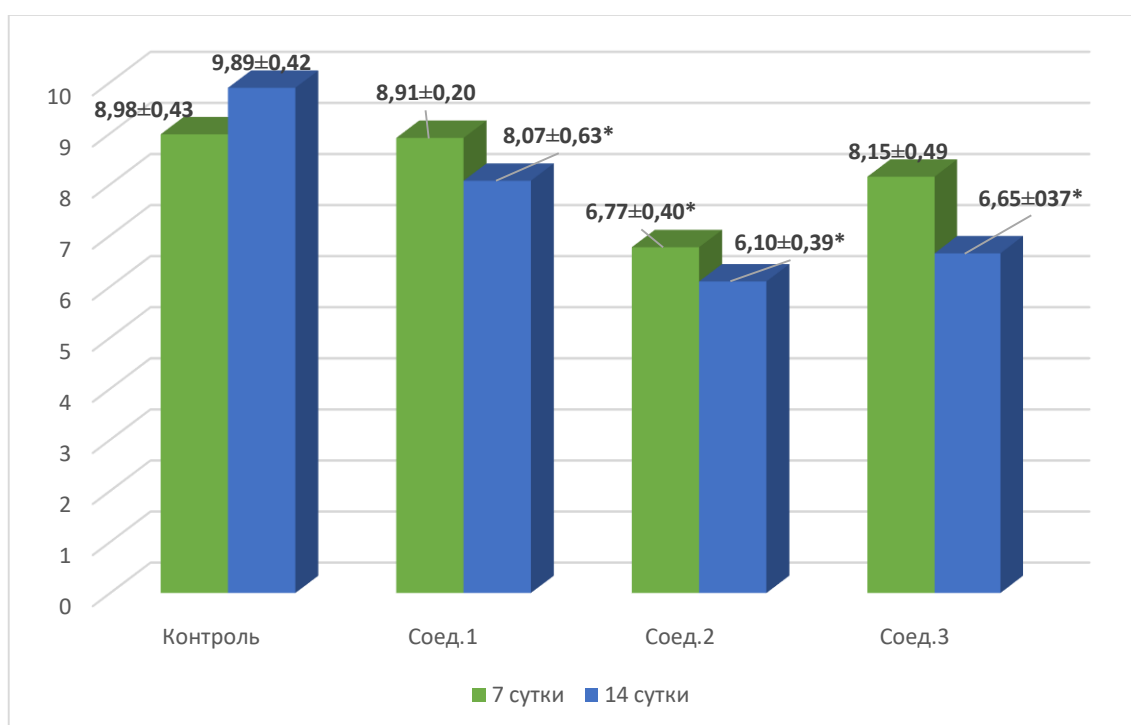
* $p \leq 0,05$ – достоверность различий относительно контроля

Рисунок 21 – Содержание диеновых конъюгатов в сыворотке крови телят после введения соединений фуллерена, мкмоль/мл ($M \pm m$; $n = 24$)

Мы рассмотрели влияние соединений фуллеренов на увеличение количества диеновых конъюгатов (ДК) в сыворотке крови телят.

Зафиксировано, что концентрация диеновых конъюгатов в сыворотке крови телят на 7-й и 14-й дни была на уровне $9,83\pm 0,40$ и $9,74\pm 0,39$ мкмоль/мл соответственно. После введения соединений 1 и 2 уровень ДК на 7-й день остался без значительных изменений, однако на 14-й день снизился на 30,4 и 40,0 % соответственно. При введении соединения 3 содержание диеновых конъюгатов на 7-й и 14-й дни уменьшилось на 12,1 и 28,8 % соответственно по сравнению с контрольной группой (Рисунок 21).

Малоновый диальдегид (МДА) является конечным продуктом окисления полиненасыщенных жирных кислот. Таким образом, он служит надежным оксидантным маркером перекисного окисления липидов, опосредованного окислительным стрессом [70, 180].



* $p\leq 0,05$ – достоверность различий относительно контроля

Рисунок 22 – Содержание малонового диальдегида в сыворотке крови телят после введения соединений фуллерена, мкмоль/г ($M\pm m$; $n = 24$)

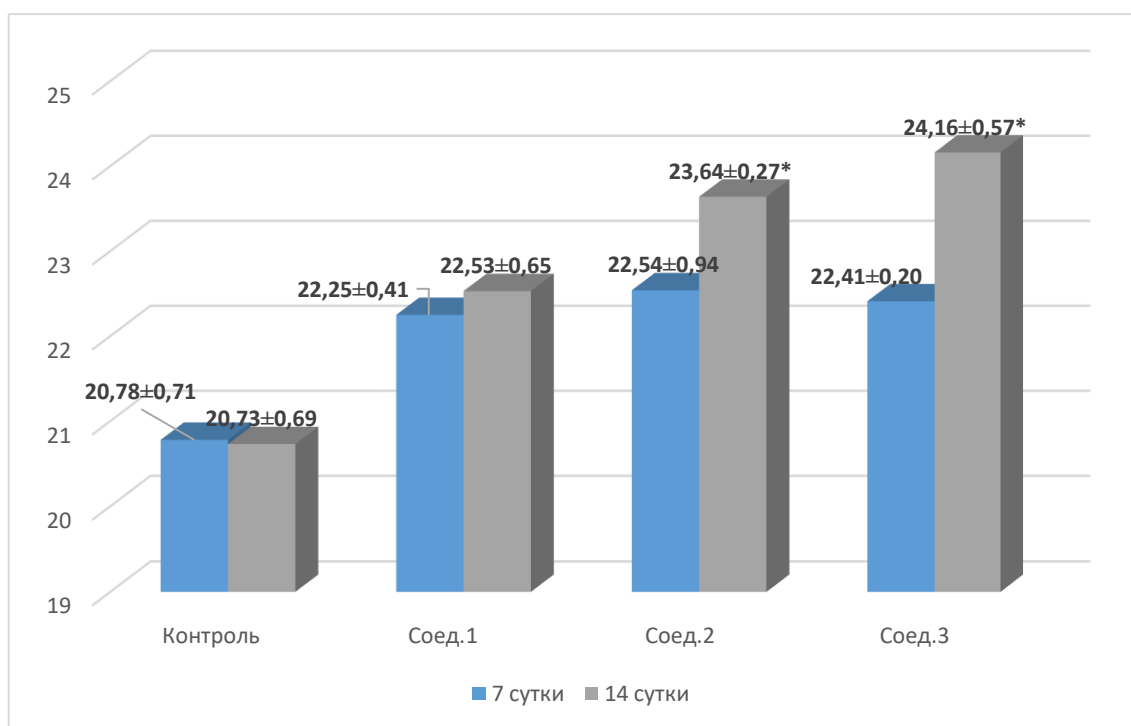
Мы изучили влияние соединений фуллерена на концентрацию МДА в сыворотке крови телят. Установлено, что на 14-е сутки после введения

соединений 1 и 3 уровень МДА достоверно понизился на 25,6 и 48,7 % соответственно относительно контроля. После введения соединения 2 на 7-е и 14-е сутки отмечали понижение уровня МДА на 32,6 и 62,2 % соответственно относительно контроля (Рисунок 22).

Малоновый диальдегид представляет собой один из основных продуктов перекисного окисления липидов, обладающих высокой реакционной способностью [70]. С увеличением его содержания в организме наступают структурные и функциональные нарушения. МДА модифицирует структуру нуклеиновых кислот, увеличивает проницаемость кальциевых каналов, ингибирует митохондриальные ферменты и стимулирует высвобождение цитохрома С из митохондрий [180].

Антиоксидантная защита осуществляется многокомпонентной системой, включающей в себя ферментативные и неферментативные связи. Каталаза входит в защитное ферментативное звено [70, 90]. Она является ферментом, удаляющим пероксид водорода (H_2O_2) и защищающим от побочных продуктов перекисного окисления липидов и липопротеинов клеточной стенки [52]. Повышение его активности наблюдается при ряде заболеваний как компенсаторная реакция. Снижение активности может быть связано с некоторыми патофизиологическими процессами заболеваний.

Мы установили, что после введения изучаемых соединений активность каталазы достоверно повысилась только на 14-е сутки на 14,0 % (соединение 2) и 16,5 % (соединение 3). В остальных случаях достоверных различий не установлено (Рисунок 23).



* $p \leq 0,05$ – достоверность различий относительно контроля

Рисунок 23 – Активность каталазы в сыворотке крови телят после введения соединений фуллерена, мкмоль/мл ($M \pm m$; $n = 24$)

Результаты исследований показали, что соединение 2 отличается наибольшей эффективностью. На 14-й день после его введения была зафиксирована максимальная степень действия, что выразилось в снижении концентрации ДК и МДА в сыворотке крови, а также в увеличении активности каталазы.

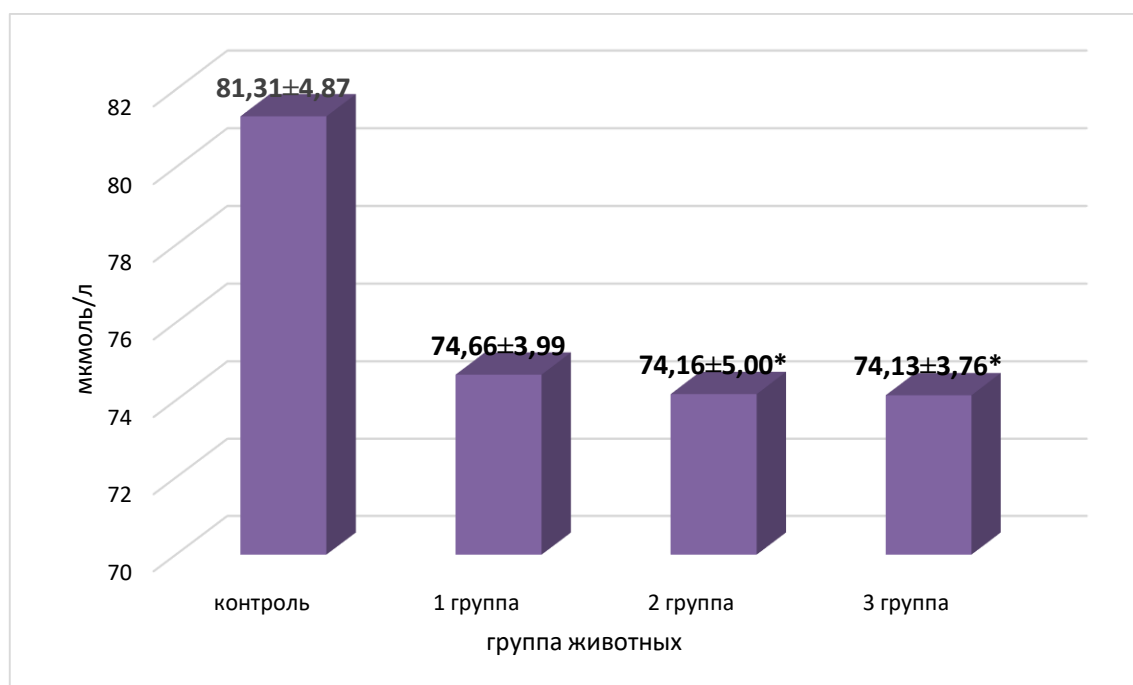
3.8 Влияние соединений фуллерена C_{60} на активность нитроксидергической системы животных

Оксид азота (NO) повсеместно распространен в окружающей среде и биологических системах, играя важную роль в физиологических процессах и клеточной сигнализации, что способствует его широкому использованию в различных областях науки [124, 168].

В окружающей среде он образует комплекс оксидов азота (NO_x), влияющих на загрязнение воздуха и образование смога. Однако в биологических системах это сигнальная молекула, играющая значительную роль во многих физиологических и патологических процессах. У животных и людей NO синтезируется семейством ферментов, называемых синтазами оксида азота, и участвует в нескольких физиологических процессах, включая регуляцию артериального давления, нейротрансмиссию, иммунный ответ на патоген и воспаление [35, 54, 111].

Когда фуллерен C_{60} и NO реагируют друг с другом, молекула NO может быть присоединена к поверхности молекулы фуллерена C_{60} , образуя стабильный комплекс. Этот нитрозилированный фуллереновый комплекс может иметь ряд интересных свойств, позволяющих применять его в различных областях, включая биомедицину и нанотехнологии.

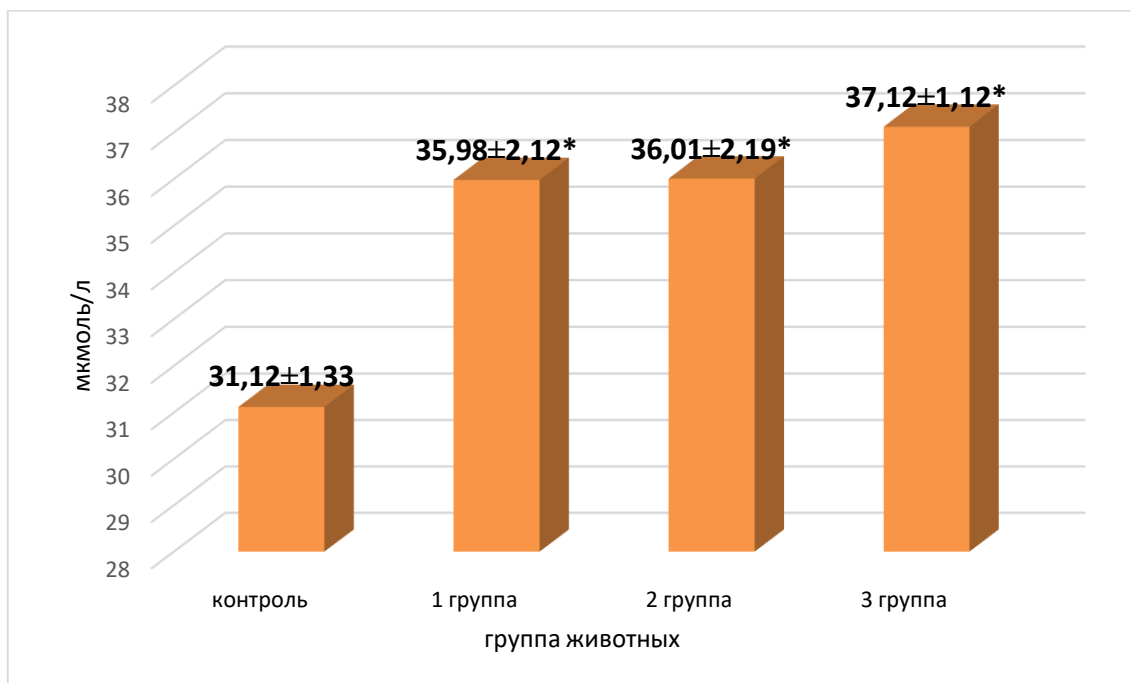
Мы изучили влияние соединений на основе фуллерена C_{60} на активность нитроксидергической системы животных (Рисунки 24, 25).



* $p \leq 0,05$ – достоверность различий относительно контроля

Рисунок 24 – Уровень оксида азота в сыворотке крови телят после введения соединений на основе фуллерена C_{60} , мкмоль/л ($M \pm m$; $n = 24$)

Установлено, что после введения изучаемых соединений уровень оксида азота в сыворотке крови телят 1-й группы понизился на 8,9 %, 2-й – на 9,7 %, 3-й – на 9,8 % относительно контроля.



* $p \leq 0,05$ – достоверность различий относительно контроля

Рисунок 25 – Уровень нитрат- и нитрит анионов, в сыворотке крови телят после введения соединений на основе фуллерена C_{60} , мкмоль/л ($M \pm m$; $n = 24$)

NO синтезируется конститутивной эндотелиальной NO-синтазой (cNOS) в нейронах и эпителиальных клетках, а также индуцибельной NO-синтазой (iNOS) в мезангиальных клетках, макрофагах и лейкоцитах. Небольшое количество NO, вырабатываемое cNOS в эпителиальных клетках, способствует расслаблению окружающих гладких мышечных волокон и препятствует прилипанию лейкоцитов и тромбоцитов к эндотелию, а также оказывает противовоспалительное действие. Однако избыточное производство NO связано с повреждением тканей и нарушением регуляции иммунной системы [63, 84].

По нашим данным, концентрация оксида азота в сыворотке крови снижалась у животных всех групп, что является благоприятным признаком.

Установлено, что у контрольных телят уровень активности нитрат- и нитрит анионов в сыворотке крови составил $31,12 \pm 1,33$ мкмоль/л, после введения изучаемых соединений показатель повысился у животных всех групп на 15,5 % (1-я группа), 15,7 % (2-я группа) и 19,3 % (3-я группа) относительно контроля.

Метаболиты NO (NO_x) в сыворотке состоят из нитрита и нитрата. Уровень NO_x долгое время считался биомаркером NO, учитывая, что NO трудно измерить напрямую из-за его короткого периода полураспада. Уровень NO_x в сыворотке зависит от многих факторов, включая рацион, метаболизм азота и функцию почек, а NO_x вырабатывается не только из эндотелиальной NO-синтазы, но и из NO, вырабатываемого iNOS. Влияние этих факторов затрудняет интерпретацию клинического значения NO_x [80].

В стабильных условиях NO играет защитную роль в организме. Широко распространено мнение, что увеличение NO_x отражает адекватную эндогенную продукцию NO из эндотелия и является доброкачественным признаком [78].

Результаты наших исследований свидетельствуют о том, что разработанные соединения снижают активность метаболитов NO и ПОЛ, что может предотвратить чрезмерное производство NO_x .

Таким образом, соединения на основе фуллерена C_{60} оказывают благоприятное воздействие на активность оксида азота в сыворотке крови животных, вызывая его снижение.

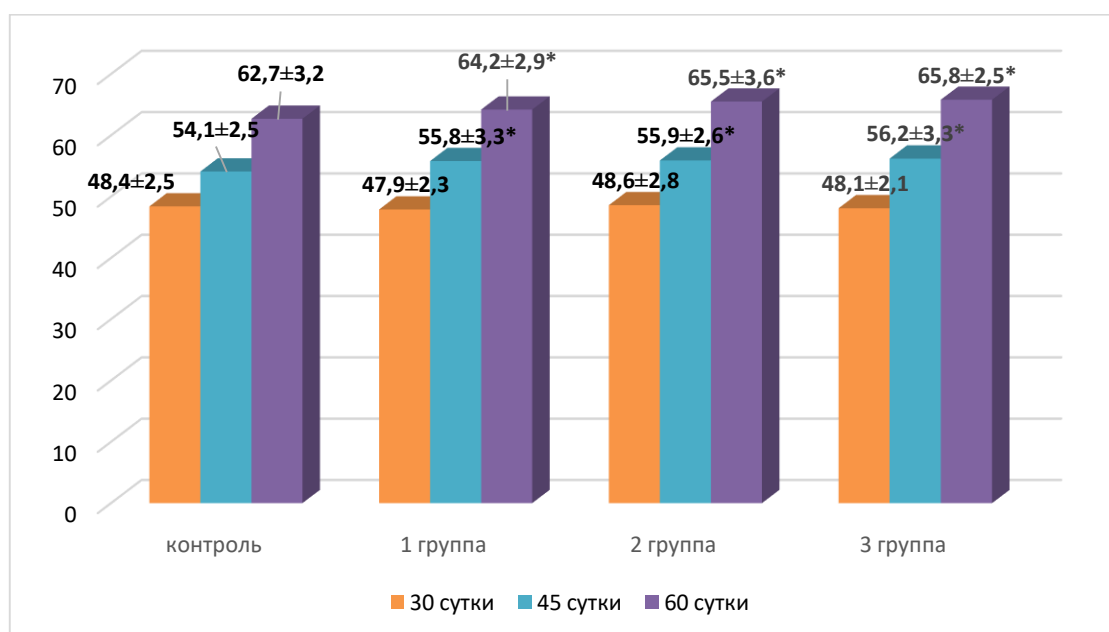
3.9 Влияние соединений фуллерена C_{60} на рост и развитие телят

Наночуглеродные соединения, обладая особыми свойствами, могут стать идеальным средством для лечения ряда заболеваний, проникая в клетки через защитные барьеры. Их применение позволит улучшить усвоение и

биодоступность питательных веществ, а также повысить безопасность кормовых продуктов. Нанотехнология находится на стадии активного развития, открывает все большие возможности для повышения эффективности различных отраслей промышленности и сельского хозяйства, в том числе и животноводства. Однако, несмотря на быстрый прогресс в области нанотехнологий, в животноводческой практике еще недостаточно исследований, касающихся эффективности наноуглеродов, их биодоступности и влияния на показатели роста, развития и иммунитет животных [23, 118, 156].

В нашем исследовании рассмотрено влияние соединений фуллерена на рост и развитие телят. Изучаемые соединения вводили однократно животным 30-суточного возраста. Результаты исследований отмечали на 30-е, 45-е и 60-е сутки (Рисунки 26–28).

По нашим данным, уровень выживаемости телят в каждой группе достигал 100 %. На 45-й день после применения соединений, содержащих фуллерен C₆₀, масса тела телят в 1-й группе повысилась на 15,5 %, во 2-й группе – на 16,4 % и в 3-й – на 16,8 % относительно контроля.



* $p \leq 0,05$ – достоверность различий относительно контроля

Рисунок 26 – Динамика живой массы телят, кг ($M \pm m$; $n = 24$)

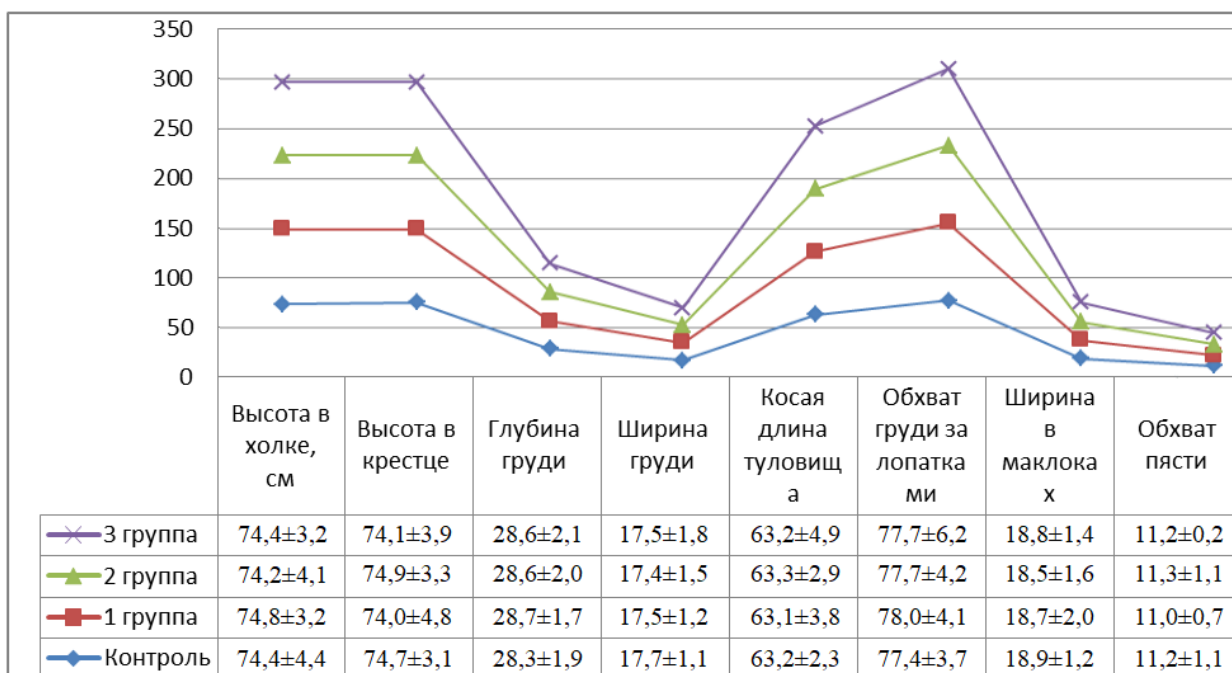


Рисунок 27 – Основные параметры статей тела телят на 30-е сутки, см
($M \pm m$; $n = 24$)

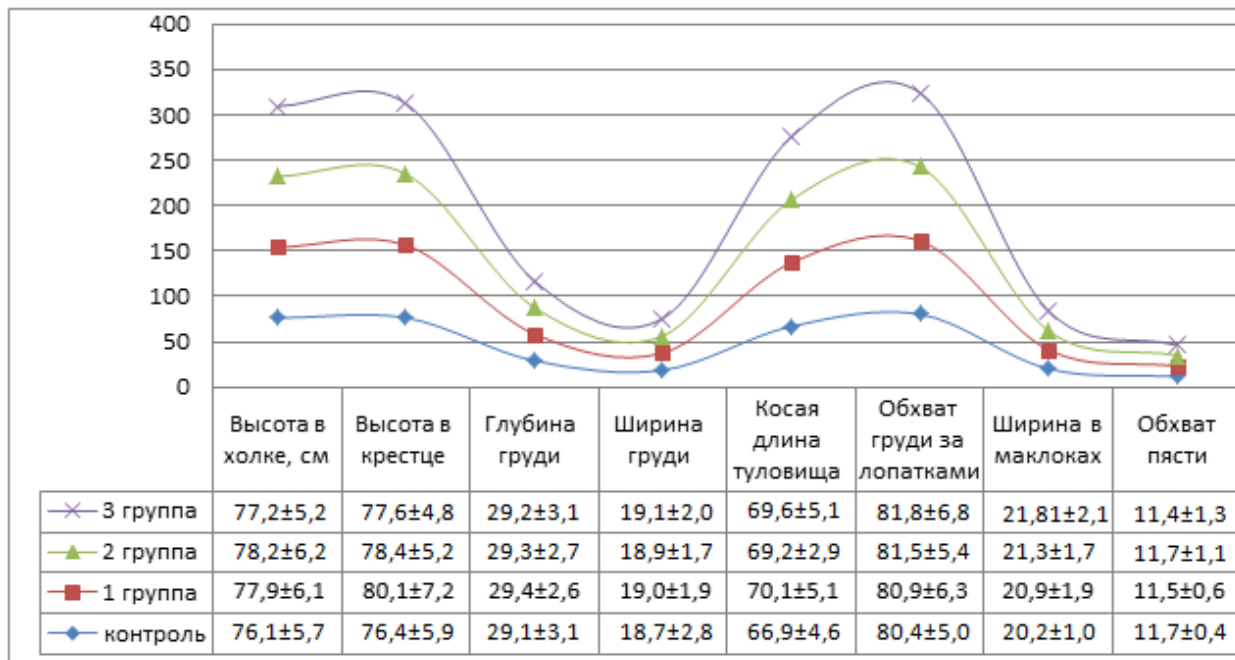


Рисунок 28 – Основные параметры статей тела телят на 45-е сутки, см
($M \pm m$; $n = 24$)

Установлено, что после введения изучаемых соединений у животных произошло незначительное изменение параметров тела. Все показатели повысились на 1–5 см к 45-м суткам по сравнению с контролем, что говорит о положительном влиянии изучаемых соединений.

3.10 Экономическая эффективность применения соединения на основе фуллерена C₆₀, L-карнозина, янтарной кислоты и фукоксантина

Анализ экономической эффективности фармакологического соединения на основе водного раствора фуллерена C₆₀, L-карнозина, янтарной кислоты и фукоксантина проводили по «Методике определения экономической эффективности ветеринарных мероприятий», утвержденной Департаментом ветеринарии Минсельхозпрода РФ 21.02.1997.

На начальном этапе выполняли расчет предотвращенного ущерба (ПУ), для этого применили формулу, где предотвращенный ущерб равен произведению разности среднего уровня продуктивности опытных (Воп) и контрольных (Вкон) животных с общим количеством исследуемых животных (М), стоимостью продукции за 1 кг (ТЦ) и продолжительностью исследований в днях.

$$ПУ = М * (Воп - Вкон) * ТЦ * \text{продолжительность исследования,}$$
где ПУ составил 50 803 руб.; М = 24; Воп = 0,9 кг; Вкон = 0,7 кг; ТЦ = 756 руб.; продолжительность исследований = 14 дней.

На следующем этапе осуществляли расчет экономического эффекта (ЭП), полученного в результате проведения ветеринарных мероприятий, путем вычисления разницы между предотвращенным ущербом (ПУ) и затратами на ветеринарные мероприятия (ЗВ). Затраты на ветеринарные услуги составили 14 100 руб., что позволило вычислить ЭП:

$$50\ 803 - 14\ 100 = 36\ 703 \text{ руб.}$$

Далее рассчитали экономическую эффективность ветеринарных мероприятий на 1 руб. затрат (ЭМ). Она равна разнице между экономическим

эффектом, полученным в результате проведения ветеринарных мероприятий (ЭП), и затратами на ветеринарные мероприятия.

$$\text{ЭМ} = 36\,703 / 14\,100 = 2,6 \text{ руб.}$$

В результате применения рассматриваемого соединения получили экономический эффект в размере 50 803 руб. Экономический эффект от проведенных ветеринарных мероприятий составил 36 703 руб. Уровень эффективности данных мероприятий, рассчитанный на 1 руб., составил 2,6 руб. (таблица 5).

Таблица 5 – Экономическая эффективность применения фармакологического соединения на основе водного раствора фуллерена C₆₀, L-карнозина, янтарной кислоты и фукоксантина

Показатель	Расчет	Результат
Предотвращенный экономический ущерб, руб.	$24 (0,9-0,7) \cdot 756 \cdot 14$	50 803
Экономический эффект, при проведении ветеринарных мероприятий, руб.	$50\,803 - 14\,100$	36 703
Экономическая эффективность на 1 руб. затрат, руб.	$36\,703 / 14\,100$	2,6

В ходе расчетов, проведенных в производственных условиях, было установлено, что профилактические мероприятия с применением разработанного препарата на основе водного раствора фуллерена C₆₀ представляют собой экономически выгодное решение для ферм и племенных хозяйств. На каждый рубль, вложенный в профилактические мероприятия, предприятие получает 2,6 руб. прибыли.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Созданное соединение на основе водного раствора фуллерена C₆₀, L-карнозина, янтарной кислоты и фукоксантина относится к 4-му классу опасности и причисляется к группе малотоксичных веществ. Эта композиция не проявляет кожно-резорбтивного эффекта и не обладает аллергирующим действием.

2. Изучаемые соединения, полученные на основе фуллерена, оказывают значительное влияние на кроветворные параметры телят, что выражается в повышении количества эритроцитов, лейкоцитов. Установлено повышение общей железосвязывающей способности и концентрации трансферрина. Выявлено, что после введения всех трех соединений увеличивались концентрации натрия, фосфора, кальция. Не установлено статистически значимых различий в содержании калия в сыворотке крови телят. Обнаружено увеличение концентрации общего белка и его фракций в сыворотке крови животных, что свидетельствует о положительном воздействии исследуемых соединений на физиологическое состояние телят.

3. Концентрация диеновых конъюгатов в сыворотке крови телят на 14-е сутки после применения соединений 1 и 2 снизилась на 30,4 и 40,0 % соответственно в сравнении с группой контроля. После введения соединения 3 содержание диеновых конъюгатов на 7-й и 14-й дни снижалось на 12,1 и 28,8 % соответственно по отношению к контрольной группе. На 14-е сутки после введения соединений 1 и 3 уровень МДА достоверно понизился на 25,6 и 48,7 % соответственно относительно контроля. После введения соединения 2 на 7-е и 14-е сутки отмечали снижение уровня МДА на 32,6 и 62,2 % соответственно относительно контроля. Установлено, что после введения изучаемых соединений активность каталазы достоверно повысилась только на 14-е сутки на 14,0 % (соединение 2) и 16,5 % (соединение 3). В остальных случаях достоверных различий не выявлено. Таким образом, все изучаемые соединения оказались ингибиторами перекисного окисления липидов,

наиболее высокая эффективность проявлялась на 14-й день после введения соединений.

4. У телят всех групп произошло снижение концентрации оксида азота в сыворотке крови, что является благоприятным признаком. Уровень оксида азота после введения изучаемых соединений в сыворотке крови телят 1-й группы снизился на 8,9 %, 2-й – на 9,7 %, 3-й – на 9,8 % относительно контроля. Активность нитрат- и нитрит анионов повысилась у животных на 15,5 % (1-я группа), 15,7 % (2-я группа) и 19,3 % (3-я группа) относительно контроля.

5. Однократное внутримышечное введение соединений в дозе 5 мл на теленка повышает массу тела телят на 15,5–16,8 % относительно контроля. Отмечены изменения в основных параметрах на 1–5 см по сравнению с контролем к 45-м суткам, что свидетельствует о положительном влиянии изучаемых соединений.

ПРАКТИЧЕСКИЕ ПРЕДЛОЖЕНИЯ

1. Внедрение соединений на основе фуллерена C₆₀ в ветеринарную практику позволит улучшить обменные процессы у телят, что в свою очередь повысит прирост их живой массы.

2. Использование фармакологической композиции на основе раствора фуллерена C₆₀ в лечебно-профилактических целях рекомендуется для стимулирования обменных процессов в организме телят. Разработанное соединение вводится животным внутримышечно в объеме до 5 мл.

3. Полученные данные включены в учебный процесс в ФГБОУ ВО «Астраханский государственный университет имени В.Н. Татищева» и ФГБОУ ВО «Саратовский государственный университет генетики, биотехнологии и инженерии имени Н.И. Вавилова».

4. Результаты исследований внедрены в производство в УНПО «Муммовское».

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Выполненные исследования позволили более детально изучить механизмы обменных процессов в организме животных и оценить влияние на них различных соединений на основе фуллерена C₆₀.

Внедрение данных инновационных фармакологических соединений создаст дополнительные перспективы для лечения многих заболеваний, связанных с метаболическими расстройствами и процессом перекисного окисления липидов, а также функционированием нитроксидергической системы, как у продуктивных, так и мелких непродуктивных животных.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АПФ – аминокислотные производные фуллерена C₆₀
- ДК – диеновые конъюгаты
- МДА – малоновый диальдегид
- ОЖСС – общая железосвязывающая способность
- ПОЛ – перекисное окисление липидов
- ППФ-7 – пентааминокислотный производный фуллерена C₆₀
- СОД – супероксиддисмутазы
- СР – свободные радикалы
- СРО – свободнорадикальное окисление
- УНТ – углеродные нанотрубки
- ФК – фармакокинетические показатели
- ЩФ – щелочная фосфатаза
- ЯМР – ядерный магнитный резонанс
- AUC – полная площадь под кривой «концентрация – время»
- CL – клиренс
- eNOS – эндотелиальная NO-синтаза
- HyFn – гидратированный фуллерен C₆₀
- iNOS – индуцибельная NO-синтаза
- NO – оксид азота
- NO_x – комплекс оксидов азота
- V – объем распределения

Список литературы

1. Абакумова, Ю. В. Свободнорадикальное окисление при атеросклерозе как патогенный фактор / Ю. В. Абакумова, Н. А. Ардаматский // Вестник новых медицинских технологий. – 2000. – Т. 7, № 3-4. – С. 66-71. – EDN YSGNXN.
2. Аверьянова, М.О. Перспективы применения фуллеренов и их производных как антиоксидантов / М.О. Аверьянова, Г.Ф. Куракин, Н.П. Лопина, Г.Е. Бордина // Modern Science. - 2019. - № 6-3. - С. 11-14.
3. Алексеев, А. А. Влияние соединения на основе водного раствора фуллерена C₆₀ на гематологические показатели белых крыс / А. А. Алексеев, Н. А. Пудовкин, С. Д. Клюкин // Аграрный научный журнал. – 2023. – № 4. – С. 40-43. – DOI 10.28983/asj.y2023i4pp40-43. – EDN EOMKCW.
4. Алексеев, А. А. Состояние глюконеогенной функции печени белых крыс под влиянием нанокompозитного водного раствора фуллерена C₆₀ / А. А. Алексеев, Н. А. Пудовкин, В. В. Салаутин, С. Д. Клюкин // Международный вестник ветеринарии. – 2022. – № 2. – С. 58-64. - DOI: 10.52419/issn2072-2419.2022.2.58. - EDN AQDFJW.
5. Исследование антиоксидантной активности нанокompозитов на основе полистирола / О. В. Алексеева, Н. А. Багровская, О. Г. Ситникова, С. Б. Назаров // Жидкие кристаллы и их практическое использование. – 2011. – № 3(37). – С. 90-96. – EDN OITYWR.
6. Алиев, А. А. Разработка и применение нанотехнологий в аграрном секторе: состояние и перспективы / А. А. Алиев, Т. И. Дабуев, З. А. Гериханов // Тенденции развития науки и образования. – 2023. – № 98-10. – С. 176-179. – DOI 10.18411/trnio-06-2023-578. – EDN WJRTPN.
7. Антидиабетическое действие пентаминокислотных производных фуллерена C₆₀ / Ю. В. Солдатова, А. В. Жиленков, Д. А. Арешидзе [и др.] // Медицинская физика (ТКМФ-7): Сборник тезисов VII Троицкой конференции с международным участием, Москва, 19–21 октября 2020 года.

– Москва: Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 2020. – С. 93-94. - EDN VBZIDW.

8. Антиоксидантные свойства аминокислотных производных фуллерена C₆₀ / В.А. Волков, О.В. Ямскова, Н.Э. Шепель [и др.] // Журнал физической химии. - 2019. - Т. 93. - № 11. - С. 1674-1680.

9. Антиоксидантные свойства водорастворимых аминокислотных производных фуллеренов и их роль в ингибировании герпесвирусной инфекции / Р. А. Котельникова, И. И. Файнгольд, Д. А. Полетаева [и др.] // Известия Академии наук. Серия химическая. – 2011. – № 6. – С. 1146. – EDN ТОЕРWF.

10. Балужева, К.Н. Фуллерены и нанотрубки / К.Н. Балужева, О.А. Петухова // Юный ученый. - 2017. - № 4 (13). - С. 44-46.

11. Белицкий, Г.А. Механизмы канцерогенного действия наноматериалов / Г.А. Белицкий, К.И. Кирсанов, Е.А. Лесовая, М.Г. Якубовская // Успехи молекулярной онкологии. - 2022. - Т. 9. - № 4. - С. 8-23. - DOI: 10.17650/2313-805X-2022-9-4-8-23.

12. Белолипецкая, В. Г. Фармакокинетические исследования и практическая медицина / В. Г. Белолипецкая, Я. В. Суханов // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. - 2005. - Т. 1. - № 2. - С. 43-47.

13. Белоусова, И. М. Из истории создания лазеров / И. М. Белоусова // Научно-технический вестник информационных технологий, механики и оптики. – 2014. – № 2(90). – С. 1-16. – EDN SAGVIL.

14. Химия фуллеренов. I. общая характеристика, получение и физические свойства / Ю. Н. Биглова, Н. Н. Сигаева, Р. Ф. Талипов, Ю. Б. Монаков // Вестник Башкирского университета. – 2004. – Т. 9. - № 1. – С. 24-30. – EDN PXYPGB.

15. Биглова, Ю. Н. Химия фуллеренов. II. Химические свойства / Ю. Н. Биглова, Н. Н. Сигаева, Р. Ф. Талипов, Ю. Б. Монаков // Вестник Башкирск. ун-та. - 2004. - Т. 9. - № 2. - С. 38-54.

16. Биологическая активность фуллеренов - реалии и перспективы / М.А. Думпис, Д.Н. Николаев, Е.В. Литасова [и др.] // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* - 2018. - Т. 16. - № 1. - С. 4-20.
17. Биомедицинское использование наноконъюгатов на основе оксида графена и фуллеренов с цитостатическими препаратами / А. В. Протас, Е. А. Попова, О. В. Миколайчук [и др.] // *Трансляционная медицина.* – 2023. – Т. 10. - № 5. – С. 402-411. - DOI: 10.18705/2311-4495-2023-10-5-402-411. - EDN IHCXOQ.
18. Бирюкова Е.В., Кущенко Л.С. Фуллерит, шаг вперед // *I Всероссийская научно-практическая конференция с участием студентов «Перспективы развития и использования радиосвязи» Нижний Новгород, 2022.* С. 12-17.
19. Васюков, Г.Ю. Поверхностно модифицированные магнитные наночастицы для медико-биологического применения / Г.Ю. Васюков, И.В. Митрофанова, В.В. Иванова, В.Д. Прокопьева // *Бюллетень сибирской медицины.* - 2014. - Т. 13. - № 6. - С. 33-40.
20. Величко, Т. И. Свободнорадикальные процессы и возможное проявление оксидативного стресса в условиях физических нагрузок / Т. И. Величко // *Вестник Волжского университета им. В.Н. Татищева.* – 2015. – № 4(19). – С. 286-293. – EDN VBWКСN.
21. Верещагин, А.Л. Специфическая токсичность наночастиц (обзор) / А.Л. Верещагин, Е.А. Морозова // *Южно-Сибирский научный вестник.* - 2022. - № 1 (41). - С. 76-88.
22. Владимиров, Ю. А. Свободные радикалы и клеточная хемилюминесценция / Ю. А. Владимиров, Е. В. Проскурнина // *Успехи биологической химии.* – 2009. – Т. 49. – С. 341-388. – EDN VLVFJH.
23. Влияние биологически активных веществ при выращивании молодняка крупного рогатого скота / Н. И. Хайруллина, Н. Г. Фенченко, Д. Х. Шамсутдинов [и др.] // *Эффективное животноводство.* – 2021. – № 2(168). – С. 58-60. – DOI 10.24412/cl-33489-2021-2-58-60. – EDN QXNNKS.

24. Влияние фуллерена и комплекса фуллерен-хитозан на рост проростков ячменя в присутствии тяжелых металлов / О. В. Молчан, Е. Н. Ермола, А. С. Курнушко [и др.] // Ботаника. Исследования. – 2020. – № 49. – С. 291-299. – EDN QYUONI.

25. Воздействие 6-гидрокси-2,2,4-триметил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин на интенсивность свободнорадикальных процессов в тканях крыс при ротенон-индуцированной болезни паркинсона / А.А. Максимов, А.О. Свистунова, В.И. Родионова [и др.] // Сборник материалов XIV Международной научно-практической конференции. – Москва, 2022. – С. 12-16.

26. Войнилович, С.В. Место фуллеренов и их производных в качестве антиоксидантов в патогенетической терапии бронхиальной астмы / С.В. Войнилович, Л.В. Васильченко // Авиценна. - 2017. - № 8. - С. 12-17.

27. Гибридные наноструктуры на основе фуллеренов для применения в медицине / А.И. Котельников, Р.А. Котельникова, Г. Н. Богданов [и др.] // Альманах клинической медицины. - 2008. - №. 17-2. - С. 340-343.

28. Гирина, Л. В. Нанобиобезопасность в области медицины и фармации / Л. В. Гирина, Н. В. Зобкова // Студенческий научный форум - 2018, Москва, 15–20 февраля 2018 года. – Москва: ООО "Научно-издательский центр "Академия Естествознания", 2018. – С. 2018003213. – EDN PGLSMP.

29. ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ SIPНК и невирусные системы их доставки / К. В. Глебова, А. В. Марахонов, А. В. Баранова, М. Ю. Скоблов // Молекулярная биология. – 2012. – Т. 46. - № 3. – С. 371. – EDN NLCVTT.

30. Глумчер, Ф.С. Возможности применения альбумина в терапии критических состояний: современное состояние проблемы / Ф.С. Глумчер // Медицина неотложных состояний. - 2014. - № 2 (57). - С. 65-73.

31. Гмошинский, И.В. Токсичность углеродных нанотрубок: специальные и отдалённые эффекты воздействия, сценарии экспозиции, оценка риска (обзор литературы) / И.В. Гмошинский, В.А. Шипелин, С.А.

Хотимченко, Д.Б. Никитюк // Гигиена и санитария. - 2017. - Т. 96. - № 8. - С. 770-779.

32. Голубев, Е. А. АСМ-исследование агрегатов углеродных наночастиц из водных коллоидных растворов шунгитов и фуллеренов / Е. А. Голубев, Н. Н. Рожкова, В. Н. Филиппов // Поверхность. Рентгеновские, синхротронные и нейтронные исследования. – 2007. – № 10. – С. 47-51. – EDN IBARCB.

33. Горбик, В.С. Липосомы как система таргетной доставки лекарственных средств (обзор) / В.С. Горбик, З.С. Шпрах, Ж.М. Козлова, В.Г. Салова // Российский биотерапевтический журнал. - 2021. - Т. 20. - № 1. - С. 33-41.

34. Горюнков, А.А. Методы синтеза, строение и реакционная способность полигалоген [60] фуллеренов / А.А. Горюнков, Н.С. Овчинникова, И.В. Трушков, М.А. Юровская // Успехи химии. - 2007. - Т. 76. - № 4. - С. 323-347.

35. Гуманова, Н. Г. Оксид азота, его циркулирующие метаболиты NOx и их роль в функционировании человеческого организма и прогнозе риска сердечно-сосудистой смерти (часть I) / Н. Г. Гуманова // Профилактическая медицина. – 2021. – Т. 24, № 9. – С. 102-109. – DOI 10.17116/profmed202124091102. – EDN VOEXBV.

36. Дементьев, Д. Д. Биологически активные соединения фуллеренов / Д. Д. Дементьев // Forcipe. – 2023. – Т. 6. - № S2. – С. 638. – EDN НТВХNQ.

37. Елисеева, Т. Калий (K, potassium) – описание, влияние на организм, лучшие источники / Т. Елисеева, А. Мироненко // Журнал здорового питания и диетологии. - 2020. - №13.

38. Емельянцева, С. А. Использование генномодифицированных бактерий для оценки биологических свойств углеродных наночастиц / С. А. Емельянцева, Е. В. Празднова // Генетика - фундаментальная основа инноваций в медицине и селекции : Материалы VIII научно-практической конференции с международным участием, Ростов-на-Дону, 26–29 сентября

2019 года. – Ростов-на-Дону - Таганрог: Издательство Южного федерального университета, 2019. – С. 120-121. - EDN DJPZUR.

39. Еременко, В. И. Динамика общих липидов и холестерина в крови нетелей разных пород / В. И. Еременко, А. Е. Сидоров // Вестник Курской государственной сельскохозяйственной академии. – 2022. – № 1. – С. 56-60. - EDN FHWGIK.

40. Ермолаев, И.С. Перспективы применения фуллеренов в медицине / И.С. Ермолаев, Т.В. Попова // В сборнике: Сборник научных статей по итогам международного научного фестиваля молодёжного проектирования-2020. - 2020. - С. 170-174.

41. Ермоленко, В. М. Физиология и патофизиология транспорта фосфата / В. М. Ермоленко, Н. А. Михайлова, С. Батэрдэнэ // Нефрология. – 2007. – Т. 11, № 3. – С. 12-20. – EDN IBQWAN.

42. Жаровин, В. В. Гидроксильированные фуллерены как перспективные вещества в ВИЧ-терапии / В. В. Жаровин, Р. Р. Захаров // Forcipe. – 2020. – Т. 3. - № S1. – С. 435. - EDN GUFXLX.

43. Жилинский, Е. В. Нанотехнологии в здравоохранении - оценка рисков и стратегия безопасности / Е. В. Жилинский // Власть. - 2017. - Т. 25. - № 3. - С. 79-86.

44. Завьялова, Д.А., Состав и свойства крови, факторы, влияющие на её показатели / Д.А. Завьялова, А.Б. Саткеева // В сборнике: Сборник материалов Всероссийской (национальной) научно-практической конференции, посвященной 15-летию со дня образования Института биотехнологии и ветеринарной медицины «Актуальные вопросы развития аграрной науки». - 2021. - С. 137-144.

45. Захаренко, В.А. Нанофитосанитария - научное направление, объединяющее нанотехнологию и современную защиту растений. Часть 3. Биобезопасность наноматериалов и нанотехнологий в нанофитосанитарии / В.А. Захаренко // Агрохимия. - 2011. - № 5. - С. 3-8.

46. Ибрагимов, И. Б. Динамика уровня лактата в сыворотке крови экспериментальных животных при долгосрочной адаптации к условиям высокогорья на фоне применения милдроната / И. Б. Ибрагимов, М. Т. Таалайбекова // Актуальные научные исследования в современном мире. – 2021. – № 10-11(78). – С. 7-10. - EDN PXNARU.

47. Исследование пределов цитотоксичности хлорсодержащего производного фуллерена C₆₀ на культуре клеток ФЛЭЧ / И. В. Родионов, Е. В. Проскурнина, Е. С. Ершова [и др.] // IX Международная конференция молодых ученых: вирусологов, биотехнологов, биофизиков, молекулярных биологов и биоинформатиков : Сборник тезисов, Новосибирск, 27–30 сентября 2022 года. – Новосибирск: Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, 2022. – С. 639-640. - EDN JFTGSU.

48. Исследование процессов липогенеза и воспаления при неалкогольной жировой болезни печени на модели стеатоза с использованием клеток HEPG2 / Е. С. Щербакова, Т. С. Салль, А. М. Ищенко [и др.] // Известия Санкт-Петербургского государственного технологического института (технического университета). – 2019. – № 50(76). – С. 92-96. – EDN MODTFA.

49. История развития nano технологий как отдельной науки / М. Мухаммедов, О. Чарыев, А. Бабаньязов, С. Гараджаев // Символ науки: международный научный журнал. – 2024. – Т. 2, № 4-2. – С. 83-85. – EDN PXBBRD.

50. Каркищенко, Н. Н. Альтернативы биомедицины / Н. Н. Каркищенко. Том 1. – Москва: Межакадемическое издательство ВПК, 2007. – 319 с. - EDN SOPUYN.

51. Каркищенко, Н.Н. Нанобезопасность: новые подходы к оценке рисков и токсичности наноматериалов / Н.Н. Каркищенко // Биомедицина. - 2009. - № 1. - С. 5-27.

52. Каталаза биологических сред организма человека и ее клинико-биохимическое значение в оценке эндотоксикоза / Н. В. Безручко, Г. К. Рубцов, Н. Б. Ганяева [и др.] // Вестник ТГПУ. - 2012. - № 7 (122). - С. 94-99.

53. Кацев, А.М. Оценка биотоксического и повреждающего ДНК действий комплексов цисплатина с фуллереном C_{60} с использованием морских люминесцентных бактерий и рекомбинантных lux-биосенсоров / А.М. Кацев, М.П. Евстигнеев, В.А. Сало, Э.Т. Шарипов // Ученые записки Крымского федерального университета имени В. И. Вернадского. Биология. Химия. - 2019. - Т. 5 (71). - № 1. - С. 234-242.

54. Кинетика механоиндуцированной выработки оксида азота в желудочковых кардиомиоцитах крысы / А. Л. Шим, В. М. Митрохин, Л. Р. Горбачева [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2017. – Т. 163, № 5. – С. 532-535. – EDN YRSVDB.

55. Климкина, Е.А. Разработка геля с фуллеренолом для лечения ран и ожогов / Е.А. Климкина, И.Б. Дмитриева, П.Н. Цунтимагомедова, А.Р. Назипова // Известия Российской военно-медицинской академии. - 2020. - Т. 39. - № S3-4. - С. 158-161.

56. Клюкин, С. Д. Воздействие водного соединения на основе водного раствора фуллерена C_{60} на минеральный состав крови кошек / С. Д. Клюкин, Н. А. Пудовкин // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана. – 2024. – Т. 257, № 1. – С. 110-114. – doi: 10.31588/2413 4201 1883 1 257 101. – EDN YJEQJI.

57. Клюкин, С. Д. Состояние про-и антиоксидантной системы организма телят под влиянием водного раствора фуллерена C_{60} , цинка, витаминов D₃, С и кверцетина для животных / С. Д. Клюкин, Н.А. Пудовкин // Вестник Бурятской государственной сельскохозяйственной академии им. В.Р. Филиппова. - 2023. - № 2 (71). - С. 56-61.

58. Клюкин, С.Д. Токсикологическая характеристика фармакологической композиции на основе водного раствора фуллерена C_{60} , цинка, витамина D₃, С и кверцетина для животных / С.Д. Клюкин, Н.А.

Пудовкин // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана. - 2023. - Т. 255. - № 3. - С. 202-206.

59. Ковылкова, С. Ю. Влияние фуллера C_{60} на профиль экспрессии генов цитокинов дифференцированных клеток линии ТНР-1 / С. Ю. Ковылкова, В. Е. Брылина, Н. Н. Шершакова // Биология и биотехнология на службе охраны здоровья животных и человека: Материалы Национальной научно-практической конференции молодых ученых, аспирантов и студентов, Москва, 21 октября 2022 года. – Москва: Сельскохозяйственные технологии, 2022. – С. 22-29. – EDN НЕКВРУ.

60. Кожитов, Л.В. / Перспективные наноматериалы на основе углерода / Л.В. Кожитов, И.В. Запороцкова, В.В. Козлов // Вестник Волгоградского государственного университета. Серия 10: Инновационная деятельность. - 2010. - № 4. - С. 63-85.

61. Козяева, Е. А. Фуллерены / Е. А. Козяева, А. Е. Азаренко, В. В. Сильванович // Поколение будущего: Взгляд молодых ученых- 2021: Сборник научных статей 10-й Международной молодежной научной конференции. В 4-х томах, Курск, 11–12 ноября 2021 года / Отв. редактор А.А. Горохов. Том 4. – Курск: Юго-Западный государственный университет, 2021. – С. 57-60. – EDN JTWNTU.

62. Колесник, В. А. Достижения нанотехнологий в фармакологии / В. А. Колесник, Д. С. Брачкова // Международный студенческий научный вестник. – 2014. – № 2. – С. 18. – EDN TALXZB.

63. Кондратьева, Е. И. Гены синтаз оксида азота (NOS) в патогенезе сахарного диабета и его осложнений / Е. И. Кондратьева, Т. В. Косянкова // Проблемы эндокринологии. – 2002. – Т. 48, № 2. – С. 33-38. – DOI 10.14341/probl11505. – EDN GGQHTB.

64. Королюк, М.А. Метод определения активности каталазы / М.А. Королюк, Л.И. Иванова, И.Г. Майорова, В.Е. Токарев // Лабораторное дело. - 1988. - № 1. - С. 16-19.

65. Кривенцев, Ю. А. Гемоглобины человека / Ю. А. Кривенцев, Р. А. Бисалиева, А. И. Носков // Вестник Астраханского государственного технического университета. – 2007. – № 6(41). – С. 34-41. – EDN KVGRHX.

66. Кузнецов, А.А. Синтез разветвленных полиимидов разной топологической структуры / А.А. Кузнецов, А.Е. Солдатова, А.Ю. Цегельская, Г.К. Семенова // Высокомолекулярные соединения. Серия С. - 2020. - Т. 62. - № 2. - С. 122-144.

67. Лабораторный практикум по курсу "Основы технологической подготовки": Учебно-методическое пособие / А. Н. Сергеев, А. Е. Гвоздев, Н. Н. Сергеев [и др.]. – Тула: Тульский государственный университет, 2019. – 204 с. – EDN MVIVNE.

68. Лавриненко, В.А. Физиология крови для студентов КРИ: учебно-методическое пособие / В.А. Лавриненко, А.В. Бабина // Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: История, филология, 2015. - С. 116.

69. Латыпов, З. З. Фуллерены и углеродные нанокластеры / З. З. Латыпов, Л. Н. Галль // Научное приборостроение. – 2005. – Т. 15, № 2. – С. 82-87. – EDN HRVEAF.

70. Лекомцева, К. Ф. Влияние соединений фуллерена C_{60} на процессы перекисного окисления липидов и активность антиоксидантной системы в организме телят / К. Ф. Лекомцева, Н. А. Пудовкин, В. В. Салаутин // Аграрный научный журнал. – 2024. – № 3. – С. 82-86. – DOI 10.28983/asj.y2024i3pp82-86. – EDN CZNNTI.

71. Лекомцева, К. Ф. Влияние соединения на основе водного раствора фуллерена C_{60} , L-карнозина, янтарной кислоты и фукоксантина на гематологические показатели белых крыс / К. Ф. Лекомцева, С. Д. Клюкин, Н. А. Пудовкин // Вестник Курской государственной сельскохозяйственной академии. – 2023. – № 5. – С. 90-94. – EDN WRMJWO.

72. Лекомцева, К. Ф. Гомеостаз минералов в сыворотке крови телят под влиянием соединений фуллерена C_{60} / К. Ф. Лекомцева, Н. А. Пудовкин,

С. Д. Клюкин // Эффективные и безопасные лекарственные средства в ветеринарии: материалы VI Международного конгресса, Санкт-Петербург, 15–17 мая 2024 года. – Санкт-Петербург: Издательство ЛЕМА, 2024. – С. 66-68. – EDN GTKPIХ.

73. Лекомцева, К. Ф. Изменение биохимических показателей крови белых крыс под влиянием соединений фуллерена C_{60} / К. Ф. Лекомцева, Н. А. Пудовкин, К. А. Букин // Инновационные достижения ветеринарной науки и практики : Материалы международной научно-практической конференции, посвященной 85-летию доктора ветеринарных наук, профессора, заслуженного деятеля науки Российской Федерации Тарнуева Юрия Абогоевича, Улан-Удэ, 14–16 июля 2024 года. – Улан-Удэ: Бурятская государственная сельскохозяйственная академия им. В.Р. Филиппова, 2024. – С. 64-68. – EDN JRNХZS.

74. Лекомцева, К. Ф. Показатели крови телят под воздействием водных растворов фуллерена C_{60} / К. Ф. Лекомцева, Н. А. Пудовкин, К. А. Букин // Инновационные достижения в ветеринарии, зоотехнии, биотехнологии и экологии: Материалы национальной научно-практической конференции с международным участием, Оренбург, 26–27 апреля 2024 года. – Оренбург: ООО "Типография "Агентство Пресса", 2024. – С. 24-27. – EDN PХКСZE.

75. Листов, М. В. Спектроскопия особенностей переноса электрона свободными радикалами в норме и патологии / М. В. Листов, А. И. Мамыкин, А. А. Рассадина // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2017. – № 2. – С. 259-266. – EDN ZBADVT.

76. Литвицкий, П. Ф. Нарушения ионного обмена / П. Ф. Литвицкий // Вопросы современной педиатрии. - 2015. - Т. 14. - № 3. - С. 349-357.

77. Малков, С.М. Нанотехнологии как социальный проект материалы круглого стола / С.М. Малков // Человек. - 2014. - № 1. - С. 68-80.

78. Манухина, Е. Б. Роль оксида азота в развитии и предупреждении дисфункции эндотелия / Е. Б. Манухина, И. Ю. Малышев // Вестник

Витебского государственного медицинского университета. – 2003. – Т. 2, № 2. – С. 5-17. – EDN OXLICV.

79. Меньщикова, Е.Б. Современные подходы при анализе окислительного стресса, или как измерить неизмеримое / Е.Б. Меньщикова, Н.К. Зенков // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. - 2016. - Т. 1. - № 3-2 (109). - С. 174-180.

80. Метаболиты оксида азота в тканях, сыворотке крови, мононуклеарных и мезенхимальных стволовых клетках / А. А. Чеботарева, И. А. Комаревцева, Р. М. С. Юсуф [и др.] // Курский научно-практический вестник Человек и его здоровье. – 2016. – № 2. – С. 90-95. – DOI 10.21626/vestnik/2016-2/17. – EDN WDNGIH.

81. Милинский, А. Ю. О перспективах наполнения раздела Механика школьного курса физики сведениями о нанотехнологиях / А. Ю. Милинский // Проблемы современного педагогического образования. – 2023. – № 80-2. – С. 228-230. – EDN BNGYQM.

82. Миронов, Г. И. Физико-химические свойства золотых фуллеренов / Г. И. Миронов, М. В. Соколов // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Физико-математические науки. – 2019. – № 2(50). – С. 60-74. – DOI: 10.21685/2072-3040-2019-2-6. – EDN AQIHJS.

83. Модификация поверхности двустенных углеродных нанотрубок фуллереном C₆₀ / А. Р. Караева, Е. А. Жукова, С. А. Урванов [и др.] // Известия высших учебных заведений. Серия: Химия и химическая технология. - 2016. - Т. 59. - № 8. - С. 12-20. – EDN WYXEGF.

84. Модуляция активности различных синтаз оксида азота в качестве подхода к терапии эндотелиальной дисфункции / Д. В. Куркин, Е. Е. Абросимова, Д. А. Бакулин [и др.] // Фармация и фармакология. – 2022. – Т. 10. - № 2. – С. 130-153. – DOI 10.19163/2307-9266-2022-10-2-130-153. – EDN EMPVWW.

85. Молекулярные механизмы транспорта веществ через гематоэнцефалический барьер как мишени для фармакологического воздействия. Часть 2. Современные способы доставки фармакологических агентов в центральную нервную систему / М. В. Литвинова, А. Н. Трофимов, П. Д. Шабанов [и др.] // *Формулы фармации*. – 2022. – Т. 4. - № 3. – С. 82-96. – DOI 10.17816/phf120109. – EDN QSCSBH.

86. Мосин, О. В. Применение природного фуллеренсодержащего минерала шунгита в строительстве и строительных технологиях / О. В. Мосин, И. Игнатов // *Нанотехнологии в строительстве: научный интернет-журнал*. – 2012. – Т. 4. - № 6. – С. 22-34. – EDN PJTYED.

87. Мосин, О. В. Природный фуллеренсодержащий минеральный сорбент шунгит в водоподготовке и водоочистке / О. В. Мосин, И. Игнатов // *Чистая вода: проблемы и решения*. – 2012. – № 3-4. – С. 109-115. – EDN PVDYSX.

88. Мосин, О. В. Состав и структурные свойства природного фуллеренсодержащего минерала шунгита / О. В. Мосин, И. Игнатов // *Биотехносфера*. - 2013. - № 1 (25). - С. 29-33.

89. Наумова, Г.А. Использование электрохимического способа мицеллирования водно-солевого раствора ионами металлов 1-й и 2-й групп для создания основы противоопухолевых препаратов / Г.А. Наумова, В.Т. Фомичев, Я.А. Борисанова, Ю.Ю. Синельникова // *Вестник Волгоградского государственного университета. Серия 10: Инновационная деятельность*. - 2016. - № 1 (20). - С. 51-63.

90. Никитина, О. А. Система антиоксидантной защиты: регуляция метаболических процессов, генетические детерминанты, методы определения / О. А. Никитина, М. А. Даренская, Н. В. Семёнова, Л. И. Колесникова // *Сибирский научный медицинский журнал*. - 2022. - Т. 42. - № 3. - С. 1-17.

91. Никитина, Ю. Н. Бакминстерфуллерен: структура, свойства, получение / Ю. Н. Никитина // *Современная наука: актуальные вопросы и*

перспективы развития: Материалы Международной (заочной) научно-практической конференции, София, Болгария, 23 декабря 2017 года / под общей редакцией А.И. Вострецова. – София, Болгария: Научно-издательский центр "Мир науки" (ИП Вострецов Александр Ильич), 2017. – С. 27-31. – EDN XWMNZG.

92. Никитина, Ю. Н. Структура и физические свойства фуллерена - C₆₀ / Ю. Н. Никитина, А. В. Зотова, З. А. Ягафарова // Научно-методический электронный журнал "Концепт". – 2017. – № Т 2. – С. 37–39. – EDN YRVJLR.

93. Никифоров, В.Н. Биомедицинские применения магнитных наночастиц / В.Н. Никифоров // Наука и технологии в промышленности. - 2011. - № 1. - С. 94.

94. Никифоров, В.Н. Медицинские применения магнитных наночастиц / В.Н. Никифоров // Известия Академии инженерных наук им. А.М. Прохорова. - 2013. - № 1. - С. 23-34.

95. Новиков, Н. Б. Нейроны аналогии - это нейроны памяти, возбуждающиеся на основе фазовой синхронизации / Н. Б. Новиков // Аллея науки. – 2021. – Т. 1, № 10(61). – С. 94-115. – EDN MFDZGT.

96. О создании стандартных образцов состава водных дисперсий фуллеренов / И.В. Михеев, И.Е. Кареев, В.П. Бубнов [и др.] // Журнал аналитической химии. - 2018. - Т. 73. - № 9. - С. 651-662.

97. О токсичности фуллеренов и их производных / С.Ю. Загинайченко, И.С. Чекман, Д.В. Щур [и др.] // Международный научный журнал Альтернативная энергетика и экология. - 2016. - № 7-8 (195-196). - С. 69-92.

98. Осовецкий, Б.М. Актуальные проблемы наноминералогии / Б.М. Осовецкий // Проблемы минералогии, петрографии и металлогении. Научные чтения памяти П.Н. Чирвинского. - 2022. - № 25. - С. 188-198.

99. От углеродных наноструктур к высокоэффективным сорбентам для хроматографического разделения и концентрирования / В.Н. Постнов,

О.В. Родинков, Л.Н. Москвин [и др.] // Успехи химии. - 2016. - Т. 85. - № 2. - С. 115-138.

100. Оценка влияния соединений фуллерена C_{60} на некоторые биохимические показатели крови телят / К. Ф. Лекомцева, Н. А. Пудовкин, С. Д. Клюкин [и др.] // Вестник Бурятской государственной сельскохозяйственной академии им. В.Р. Филиппова. – 2024. – № 3(76). – С. 52-57. – DOI 10.34655/bgsha.2024.76.3.007. – EDN PEJМОС.

101. Палица, Л. М. Фуллерены C_{60} усиливают токсический эффект толуола на состояние ферментативной системы биотрансформации ксенобиотиков / Л. М. Палица, М. М. Корда // Sciences of Europe. - 2018. - № 31-2(31). - С. 11-14. – EDN YBCBVJ.

102. Парахонский, А.П. Участие моноцитов-макрофагов в регенерации тканей / А.П. Парахонский // Sciences of Europe. - 2018. - № 29-1 (29). - С. 51-60. - EDN XWDMРR.

103. Патент № 2213049 С1 Российская Федерация, МПК С01В 31/02, С07С 229/06, С07F 9/10. Способ получения водорастворимых аминокислотных производных фуллерена: № 2002118286/04: заявл. 08.07.2002: опубл. 27.09.2003 / Л. Д. Раснецов, Я. Ю. Шварцман, И. К. Лялина [и др.]; заявитель Закрытое акционерное общество "Деско". – EDN VPVQJL.

104. Патент № 2770534 С1 Российская Федерация, МПК А61К 31/00, А61К 33/44, А61К 36/00. Гепатопротекторный и антиоксидантный препарат для животных на основе водного раствора фуллерена C_{60} , ресвератрола и бетаина гидрохлорида: № 2020137577 : заявл. 16.11.2020 : опубл. 18.04.2022 / Н. А. Пудовкин, В. В. Салаутин, А. А. Алексеев, А. Ю. Струговщиков; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Саратовский государственный аграрный университет имени Н.И. Вавилова".

105. Перспективы использования фуллеренов в качестве антиоксидантов в патогенетической терапии бронхиальной астмы / С. В.

Ширинкин, М. И. Чурносков, Г. В. Андриевский, Л. В. Васильченко // Клиническая медицина. – 2009. – Т. 87, № 5. – С. 56-58. – EDN KUFYWX.

106. Перспективы применения водорастворимых производных легких фуллеренов в медицине / О. Н. Кукалия, А. А. Мещеряков, Г. О. Юрьев [и др.] // Трансляционная медицина. – 2023. – Т. 10, № 6. – С. 507-521. – DOI 10.18705/2311-4495-2023-10-6-507-521. – EDN JTTUSS.

107. Пигарова, Е. А. Физиология обмена кальция в почках / Е. А. Пигарова // Ожирение и метаболизм. - 2011. - Т. 8. - №4. – С. 3-8.

108. Пиотровский, Л. Б. Фуллерены в дизайне лекарственных веществ / Л. Б. Пиотровский // Российские нанотехнологии. - 2007. - Т. 2. - № 7-8. - С. 6-18.

109. Пиотровский, Л.Б. "Нанотехнология", "нанонаука" и "нанообъекты": что значит "нано"? / Л.Б. Пиотровский, Е.А. Каи // Экология и жизнь. - 2010. - № 9. - С. 12-21.

110. Пиотровский, Л.Б. Зачем нам сегодня нужны фуллерены? / Л.Б. Пиотровский, Е.В. Литасова, М.А. Думпис // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. - 2019. - Т. 17. - № 2. - С. 5-15.

111. Пожилова, Е. В. Синтаза оксида азота и эндогенный оксид азота в физиологии и патологии клетки / Е. В. Пожилова, В. Е. Новиков // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2015. – Т. 14, № 4. – С. 35-41. – EDN VNVYFZ.

112. Полимерные мицеллы для адресной доставки лекарств (обзор) / О.И. Гулий, С.А. Староверов, А.С. Фомин [и др.] // Прикладная биохимия и микробиология. - 2022. - Т. 58. - № 6. - С. 578-591.

113. Получение магнитных наночастиц для медицинского применения / В. М. Шкинев, Р. Х. Дженлода, О. Б. Моходоева [и др.] // Нанотехнологии в современных материалах технологического и биомедицинского назначения: Материалы научно-практического семинара, Севастополь, 19–21 сентября 2018 года. – Севастополь: Федеральное государственное автономное

образовательное учреждение высшего образования "Севастопольский государственный университет", 2018. – С. 39-42. – EDN XZXXNWP.

114. Пономаренко, А. Е. Аллотропная модификация углерода: фуллерен / А. Е. Пономаренко, В. А. Вихорь, Р. И. Шалимов // Техника и технология современных производств: Сборник статей IV Всероссийской научно-практической конференции, Пенза, 12–13 мая 2023 года / Под научной редакцией В.А. Скрябина, А.Е. Зверовщикова. – Пенза: Пензенский государственный аграрный университет, 2023. – С. 338-341. – EDN HDIFIP.

115. Постнов, В. Н. Наноразмерные носители для доставки лекарственных препаратов / Н.В. Постнов, Е. Б. Наумышева, Д.В. Королев, М.М. Галагудза // Биотехносфера. - 2013. - № 6 (30). - С. 16-27.

116. Преобразование солнечной энергии в лазерное излучение с использованием фуллерен-кислород-йодного лазера с солнечной накачкой / А. А. Мак, И. М. Белоусова, В. М. Киселев [и др.] // Оптический журнал. – 2009. – Т. 76 - № 4. – С. 4-24. – EDN KVZZFN.

117. Прогноз *in silico* токсикологических и фармакокинетических характеристик лекарственных соединений / П.М. Васильев, А.В. Голубева, А.Р. Королева [и др.] // Безопасность и риск фармакотерапии. - 2023. - Т. 11. - № 4. - С. 390-408.

118. Продуктивность телят до 75-дневного возраста при использовании наночастиц хрома / А. И. Козинец, О. Г. Голушко, Т. Г. Козинец [и др.] // Актуальные проблемы интенсивного развития животноводства. – 2020. – № 23-1. – С. 128-135. – EDN АНКФАВ.

119. Производные фуллерена как нанодобавки для полимерных композитов / А.В. Пенькова, S.F. Asquah, Л.Б. Пиотровский [и др.] // Успехи химии. - 2017. - Т. 86. - № 6. - С. 530-566.

120. Пудовкин, Н. А. Ретроспективный анализ развития теории и методологии свободнорадикального окисления / Н. А. Пудовкин, К. Ф. Лекомцева // Агрофорсайт. – 2023. – № 1(44). – С. 21-29. – EDN FDWVWU.

121. Пудовкин, Н.А. Влияние водного раствора фуллерена на процессы про- и антиоксидации в организме белых крыс / Н.А. Пудовкин, С.Д. Клюкин, А.А. Алексеев, В.В. Салаутин // Вестник Бурятской государственной сельскохозяйственной академии им. В.Р. Филиппова. - 2022. - № 2 (67). - С. 102-108.

122. Разработка технологии выделения фуллеренов из фуллеренсодержащей сажи / К. И. Брилев, Р. Т. Усманов, Д. С. Чепенко, А. С. Поздняков // Перспективы развития, совершенствования и автоматизации высокотехнологичных производств: Материалы XIV Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, Иркутск, 24–26 апреля 2024 года. – Иркутск: Иркутский национальный исследовательский технический университет, 2024. – С. 134-138. – EDN DHRDAF.

123. Риски использования наноматериалов в биологии и медицине и пути их минимизации / И. В. Шугалей, М. А. Илюшин, А. П. Возняковский, А. М. Судариков // XVII Вишняковские чтения. Вузовская наука: условия эффективности социально-экономического и культурного развития региона: материалы международной научной конференции, Бокситогорск, 28 марта 2014 года. Том XVII. – Бокситогорск: Ленинградский государственный университет им. А.С. Пушкина, 2014. – С. 184-189. – EDN XBIZJD.

124. Роль оксида азота в регуляции работы миокарда цикл оксида азота и по-синтазные системы в миокарде / В. П. Реутов, Е. А. Гоженко, В. Е. Охотин [и др.] // Актуальные проблемы транспортной медицины. – 2007. – № 4(10). – С. 089-112. – EDN RYCRKJ.

125. Роль свободнорадикального окисления в развитии сердечно-сосудистых осложнений при хронической почечной недостаточности / Ф.С. Дзгоева, Т.М. Гатагонова, Ф.С. Дзугкоева [и др.] // Терапевтический архив. - 2010. - Т. 82. - № 1. - С. 51-56.

126. Савинова, Е. А. Влияние новых водорастворимых производных фуллерена C₆₀, имеющих одинаковые заместители и одну замену CL→ME на экспрессию генов и активность транскрипционных факторов NRF2 и

NFkB / Е. А. Савинова, Е. С. Ершова, И. В. Родионов // Медицинская генетика. - 2020. - Т. 19. - № 11(220). - С. 58-60.

127. Сакаева, Л. Р. Роль нанотехнологий в научном дискурсе английского языка / Л. Р. Сакаева, М. А. Яхин // Информационные технологии в исследовательском пространстве разноструктурных языков: Сборник статей I Международной интернет-конференции молодых ученых, Казань, 05 декабря 2016 года. – Казань: Казанский (Приволжский) федеральный университет, 2017. – С. 24-27. – EDN YLSNOT.

128. Самсонова, М.В. Наномедицина: современные подходы к диагностике и лечению заболеваний, вопросы безопасности / М.В. Самсонова // Пульмонология. - 2008. - № 5. - С. 5-14.

129. Саранцева, С. В. Фуллерены и их производные в биомедицинских исследованиях / С. В. Саранцева, О. И. Большакова, В. Т. Лебедев // Молекулярные, мембранные и клеточные основы функционирования биосистем: Тезисы докладов 16-й Международной научной конференции, Минск, 25–27 июня 2024 года. – Минск: Белорусский государственный университет, 2024. – С. 298. – EDN XDEWOP.

130. Саркисян, З. М. Биологически активные соединения фуллеренов / З. М. Саркисян // Журнал общей химии. – 2020. – Т. 90, № 10. – С. 1522-1532. – DOI 10.31857/S0044460X20100078. – EDN LTEXEL. 2

131. Свободнорадикальное окисление липидов и белков – универсальный процесс жизнедеятельности организма / М. А. Луцкий, Т. В. Куксова, М. А. Смелянец, Ю. П. Лушникова // Успехи современного естествознания. – 2014. – № 12. – С. 24-28. – EDN SZTNXL.

132. Синдром Жильбера как модель изучения эффектов билирубина / Е.В. Лошкова, И.В. Дорошенко, Г.Н. Янкина [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - 2022. - № 10 (206). - С. 126-141. - DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-206-10-126-141.

133. Синтез производных 3,5-ди-трет-бутил-1,2-дигидроксибензола и их влияние на свободнорадикальное окисление гексана и

кислородактивирующую способность нейтрофилов / Г.А. Ксендзова, Н.И. Островская, Г.Н. Семенкова [и др.] // Журнал общей химии. - 2019. - Т. 89. - № 3. - С. 357-365.

134. Синтез фуллеренов (C_{60} , C_{70}) и модификация фуллеренами портландцемента для создания морозоустойчивых бетонов / Б. О. Цыренов, Н. Н. Смирнягина, Д. Э. Дашеев [и др.] // Вестник Бурятского государственного университета. Химия. Физика. – 2017. – № 2-3. – С. 60-65. – DOI 10.18101/2306-2363-2017-2-3-60-65. – EDN YLHHVZ. 4

135. Синяшин, О.Г. Органические акцепторы на основе производных [60] фуллерена / О.Г. Синяшин, И.П. Романова // Вестник Российского фонда фундаментальных исследований. - 2004. - № 4 (38). - С. 30-66.

136. Соколов, Ю. И. Риски высоких технологий / Ю. И. Соколов; Всероссийский научно-исследовательский институт по проблемам гражданской обороны и чрезвычайных ситуаций МЧС России. – Москва: Всероссийский научно-исследовательский институт по проблемам гражданской обороны и чрезвычайных ситуаций МЧС России, 2009. – 312 с. - ISBN - 978-5-93970-039-2. - EDN MQQNNT.

137. Сорокина, Т. П. История открытия фуллерена / Т.П. Сорокина, О.П. Квашнина // Вестник КрасГАУ. - 2008. - № 3. - С. 283-287.

138. Стальная, И. Д. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты / И.Д. Стальная, Т.Г. Гаришвили // Современные методы в биохимии. – М.: Медицина, 1977. – С. 66–67.

139. Стальная, И. Д. Методы определения диеновой конъюгации ненасыщенных высших жирных кислот / И. Д. Стальная, Т. Г. Гаришвили // Современные методы в биохимии. – М.: Медицина, 1977. – С. 67–68.

140. Структура FАВ-фрагментов антител к фуллерену C_{60} : структурные детерминанты связывания фуллерена / Е. М. Осипов, О. Д. Гендриксон, Т. В. Тихонова [и др.] // Acta Naturae (русскаяязычная версия). – 2019. – Т. 11, № 1(40). – С. 58-65. – EDN FXKOBJ.

141. Тарасова, И.В. Базофилы, тучные клетки и тромбоциты как иммунные и эффекторные клетки / И.В. Тарасова // Аллергология и иммунология в педиатрии. - 2010. - № 1 (20). - С. 32-36.

142. Твердотельный ЯМР аминокислотных производных фуллерена C₆₀ / О. В. Ямскова, Ю. Г. Колягин, В. С. Романова [и др.] // Журнал физической химии. – 2019. – Т. 93, № 2. – С. 266-268. – DOI 10.1134/S004445371902033X. – EDN RFVJNL.

143. Терегулов, И.И. Ультраструктурные характеристики двенадцатиперстной кишки белых крыс на фоне хронического воздействия наночастиц магния / И.И. Терегулов, А.М. Федорова // Доклады Башкирского университета. - 2020. - Т. 5. - № 3. - С. 168-173.

144. Терехов, А. И. О перспективах развития нанотехнологии: "углеродное" направление / А. И. Терехов // Экономические стратегии. – 2009. – Т. 11, № 7(73). – С. 72-77. – EDN PDJOOT.

145. Терехов, А. И. Исследования и разработки в области фуллеренов в России: опыт наукометрического анализа / А. И. Терехов, А. А. Терехов // Российский химический журнал. – 2006. – Т. 50. - № 1. – С. 114-118. – EDN HTUUNZ.

146. Тимербулатов, Ш.В. Нанобиомедицинские технологии в хирургии / Ш.В. Тимербулатов, Р.З. Валиев, М.В. Тимербулатов // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. - 2018. - № 1. - С. 90-98.

147. Титова, О. П. Биологически активные производные фуллерена C₆₀ / О. П. Титова, Н. Ю. Логинова // Week of Russian science (WeRuS-2024): Сборник материалов XIII Всероссийской недели науки с международным участием, посвященной Национальному дню донора, Саратов, 16–19 апреля 2024 года. – Саратов: Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского, 2024. – С. 434-436. – EDN NECFLY.

148. Токсиколого-гигиеническая характеристика фуллерена C₆₀ при его введении в желудочно-кишечный тракт крыс / В. А. Шипелин, Е. А.

Арианова, Э. Н. Трушина [и др.] // Гигиена и санитария. - 2012. - Т. 91. - № 2. - С. 90-94.

149. Томилина, И.И. Мальформации структур ротового аппарата личинок *chironomus riparius* (diptera, chironomidae) при действии металлсодержащих наночастиц / И.И. Томилина, Л.П. Гребенюк // Зоологический журнал. - 2020. - Т. 99. - № 2. - С. 165-177.

150. Трошкина, Н. А. Эритроцит: строение и функции его мембраны / Н. А. Трошкина, В. И. Циркин, С. А. Дворянский // Вятский медицинский вестник. – 2007. – № 2-3. – С. 32-40. – EDN РСХХFB.

151. Туркина, А.А. Особенности строения и функций сывороточного альбумина в норме и у пациентов с циррозом печени / А.А. Туркина, М.В. Маевская, М.С. Жаркова, В.Т. Ивашкин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2022. - Т. 32. - № 4. - С. 7-16. - DOI: 10.22416/1382-4376-2022-32-4-7-16.

152. Умарализода, М. У. Влияние «фуллерена-60» на изменение теплоемкости о-ксилола при различных температурах и давлениях / М. У. Умарализода, Г. Н. Неъматов, М. М. Сафаров // Вестник Бохтарского государственного университета имени Носира Хусрава. Серия естественных наук. – 2023. – № 2-4(117). – С. 50-58. – EDN HJZWFG.

153. Фармакокинетическая характеристика водного раствора фуллерена C₆₀, цинка, витамина D₃, С и кверцетина для животных / С. Д. Клюкин, Н. А. Пудовкин, К. Ф. Лекомцева, П. В. Смутнев // Вестник Курской государственной сельскохозяйственной академии. – 2023. – № 7. – С. 114-118. – EDN OYPCPN.

154. Фармакологическое действие инъекционных форм нанопорошков меди и кобальта на процессы перекисного окисления липидов активности антиоксидантной системы крови коров / В. В. Зайцев, Н. А. Пудовкин, С. Д. Клюкин [и др.] // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана. - 2023. - Т. 253. - № 1. - С. 102-106.

155. Федоров, В.Е. Наноматериалы в потребительских продуктах (получение, применение, токсикология, экология) / В.Е. Федоров, П.П. Самойлов // Экология. Серия аналитических обзоров мировой литературы. - 2018. - № 107. - С. 1-78. - EDN YUNGCL.

156. Фирсов, А.А. Фармакокинетические методы в биофармации: оценка биодоступности и пресистемная элиминация лекарственных средств / А.А. Фирсов, В.К. Пиотровский // Итоги науки и техники. Фармакология. Химиотерапевтические средства. - М.: ВИНТИ, 1984. - Т.14 - С.114 – 224.

157. Фуллереновые комплексы в медицине / А. С. Надыкто, Е. Д. Меньщикова, И. В. Горин [и др.] // Экологические проблемы региона и пути их разрешения: Материалы XVI Международной научно-практической конференции, Омск, 12–13 мая 2022 года. – Омск: Омский государственный технический университет, 2022. – С. 314-318. – EDN CMINUK.

158. Фуллерены в ветеринарии / Н.А. Пудовкин, С.Д. Клюкин, В.В. Салаутин [и др.]. - Саратов: Общество с ограниченной ответственностью "Амирит", 2023. – 196 с. – ISBN 978-5-00207-432-7. – EDN OEEXZB.

159. Фуллерены и апоптоз / М. А. Орлова, Т. П. Трофимова, А. П. Орлов [и др.] // Онкогематология. - 2013. - Т. 8. - № 1. - С. 65-71.

160. Фуллерены и оксидативный стресс / М. А. Орлова, Т. П. Трофимова, А. П. Орлов [и др.] // Онкогематология. - 2012. - Т. 7. - № 4. - С. 11-16.

161. Фуллерены: биомедицинский аспект / С. М. Андреев, Е. Н. Башкатова, Д. Д. Пургина [и др.] // Иммунология. - 2015. - Т. 36. - № 1. - С. 57-61.

162. Харитоновна, А. А. Влияние фуллерена на организм человека / А. А. Харитоновна // Прикладная электродинамика, фотоника и живые системы - 2023: Материалы X Международной молодежной научно-технической конференции молодых ученых, аспирантов и студентов, Казань, 13–15 апреля 2023 года. – Казань: ИП Сагиев А.Р., 2023. – С. 407-408. – EDN EXVTNS.

163. Чагина, Е.А. Патогенетическая роль нарушений обмена фосфора в жизнедеятельности организма / Е.А. Чагина, Е.П. Турмова, А.Е. Баштовая, М.В. Посадская // Международный журнал гуманитарных и естественных наук. - 2022. - № 12-5 (75). - С. 45-50.

164. Шейбак, В. М. Биологическая роль цинка при алкогольном и вирусном поражениях печени (обзор литературы) / В. М. Шейбак, М. В. Горецкая, А. Ю. Павлюковец // Проблемы здоровья и экологии. - 2013. - № 2(36). - С. 14-20.

165. Ширинкин, С. В. Фуллерены. История открытия и использования / С. В. Ширинкин // Энергия: экономика, техника, экология. – 2013. – № 10. – С. 63-66. – EDN RKRUF.

166. Ширинкин, С.В. Перспективы использования фуллеренов в качестве антиоксидантов в патогенетической терапии бронхиальной астмы / С.В. Ширинкин, М.И. Чурносков, Г.В. Андриевский, Л.В. Васильченко // Клиническая медицина. - 2009. - Т. 87. - № 5. - С. 56-58.

167. Шпилевский, Э. Фуллерены — новые молекулы для новых материалов / Э. Шпилевский // Наука и инновации. - 2006. - №5 (39).

168. Шумило, М. В. Разработка конъюгатов наночастиц серебра с оксидом азота / М. В. Шумило, Д. В. Королев // Наука настоящего и будущего. – 2022. – Т. 1. – С. 158-163. – EDN HMAZVG.

169. Экологическая и токсикологическая опасность углеродных нанотрубок: обзор российских публикаций / Н.В. Саяпина, А.А. Сергиевич, Т.А. Баталова [и др.] // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. - 2014. - Т. 16. - № 5-2. - С. 949-953.

170. Электронные и физико-химические свойства фуллеренов / А. Е. Воробьев, М. З. Мадаева, А. А. Хаджиев, Г. К. Кожоголова // Наука, общество, технологии: проблемы и перспективы взаимодействия в современном мире: Сборник статей IX Международной научно-практической конференции, Петрозаводск, 09 марта 2023 года. – г. Петрозаводск:

Международный центр научного партнерства «Новая Наука» (ИП Ивановская И.И.), 2023. – С. 35-40. – EDN NSLQMR.

171. Юрьев, Г. О. Нанокompозиты на основе кремнезема и водорастворимых производных фуллерена C₆₀ / Г.О. Юрьев, В. Н. Постнов, В. А. Кескинов, Л. И. Кильдиярова // Известия Санкт-Петербургского государственного технологического института (технического университета). - 2019. - № 51(77). - С. 51-55. – DOI: 10.36807/1998-9849-2019-51-77-51-55. – EDN UUFСYN.

172. Яббаров, Н. Г. Мультифункциональные дендритные молекулы: перспективы применения в медицине и биологии / Н. Г. Яббаров, Г. А. Посыпанова, Е. А. Воронцов // Молекулярная медицина. – 2012. – № 6. – С. 37-45. – EDN PUABOJ.

173. Abaeva, L.F. Nanoparticles and nanotechnologies today and beyond / L.F. Abaeva, V.I. Shumsky, E.N. Petritskaya, [et. al.] // Almanac of Clinical Medicine. - 2010. - № 22. - P. 10-16.

174. Afreen, S. Functionalized fullerene (C₆₀) as a potential nanomediator in the fabrication of highly sensitive biosensors / S. Afreen, K. Muthoosamy, S. Manickam, U. Hashim // Biosensors and Bioelectronics. - 2015. - Vol. 63. - P. 354-364.

175. Amirova, G. G. History of nanotechnology: concepts and scientists / G. G. Amirova // Вестник Казанского технологического университета. – 2014. – Vol. 17, No. 20. – P. 349-352. – EDN SYAIAT.

176. Bakry, R. Medicinal applications of fullerenes / R. Bakry, R.M. Vallant, M. Najam-ul-Haq [et. al.] // Int J Nanomedicine. – 2007.- Vol. 2(4). – P. 639-649. – PMID 18203430. – PMCID PMC2676811.

177. Buseck, P. R. Fullerenes from the geological environment / P. R. Buseck, S. J. Tsipursky, R. Hettich // Science. - 1992. - Vol. 257. - P. 215–217.

178. Draize, J.H. Methods for the study of irritation and toxicity of substances applied topically to the skin and mucous membranes J. Pharmacol. / J.H. Draize, G. Woodard, H.O. Calvery // Exp. Ther.- 1944. - №2.- P. 377-390.

179. Ershova, E. S. Toxic and DNA damaging effects of a functionalized fullerene in human embryonic lung fibroblasts / E. S. Ershova, V. A. Sergeeva, A. I. Chausheva // *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen.* - 2016. - Vol. 805. - P. 46-57.
180. Experimental evidence for the interaction of C₆₀ fullerene with lipid vesicle membranes / J. Zupanc, D. Drobne, B. Drasler [et al.] // *Carbon.* - 2012. - V. 50. - N3. - P. 1170 - 1178.
181. Filippone, S. Exohedral Fullerenes / S. Filippone, N. Martín // *Encyclopedia of Polymeric Nanomaterials.* Springer, Berlin, Heidelberg. – 2014. – P. 1-16. – DOI: 10.1007/978-3-642-36199-9_332-1.
182. Joergensen, D. Acute Dysnatremias - a dangerous and overlooked clinical problem / D. Joergensen, K. Tazmini, D. Jacobsen // *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* – 2019. - N 27. - P. 58.
183. Lemanov, V. V. Fullerenes in Russia / V. V. Lemanov, S. Kozyrev, S. V. Kidalov, A. Vul // *Fullerene Science and Technology.* – 1998. – Vol.6. – P. 361-374. – DOI: 10.1080/10641229809350208.
184. Levi, N. C₆₀-Fullerenes: detection of intracellular photoluminescence and lack of cytotoxic effects / N. Levi, R. R. Hantgan, M. O. Lively [et. al.] // *Journal of nanobiotechnology.* – 2006. - Vol. 4. – P. 14.
185. Li, H. The isolated-pentagon rule and nice substructures in fullerenes / H. Li, H. Zhang // *Ars Mathematica Contemporanea.* – 2018. - Vol. 15. - P. 487-497. – DOI: 10.26493/1855-3974.1359.b33.
186. Nowak-Jary, J. Pharmacokinetics of magnetic iron oxide nanoparticles for medical applications / J. Nowak-Jary, B. Machnicka // *Journal of nanobiotechnology.* – 2022. - Vol. 20. – P. 305. – DOI: 10.1186/s12951-022-01510-w.
187. Porter, A. E. Uptake of C₆₀ by human monocyte macrophages, its localization and implications for toxicity: studied by high resolution electron microscopy and electron tomography / A. E. Porter, K. Muller, J. Skepper [et. al.]

// Acta biomaterialia. – 2006. - Vol. 2(4). – P. 409-419. – DOI: 10.1016/j.actbio.2006.02.006.

188. Postolachi, O. Viability and phenotypic heterogeneity of Rhodococcus Rhodochrous CNMN-AC-05 in the presence of fullerene C₆₀ / O. Postolachi, I. Rastmisina, V. Josan // One Health & Risk Management. – 2021. – Vol. 2, No. 3. – P. 4-9. – DOI 10.38045/ohrm.2021.3.01. – EDN DBTYNK.

189. Pretini, V. Red Blood Cells: Chasing Interactions. / V. Pretini, M.H. Koenen, L. Kaestner // Front. Physiol. – 2019. - Vol. 10. – DOI: 10.3389/fphys.2019.00945.

190. Radical Reactions of Fullerenes and their Derivatives / B. Tumanskii, O. Kalina. – 2001. - Vol. 2. – DOI:10.1007/0-306-47634-7.

191. Romanova, V. S. Mono(amino acid) derivatives of fullerenes, hybrid structures on their basis and their biological activity / V. S. Romanova, N. Yu. Shepeta // INEOS OPEN. – 2022. – Vol. 5, No. 4. – P. 91-98. – DOI 10.32931/io2217r. – EDN ZCPSLC.

192. Serum Phosphorus and Calcium as Biomarkers of Disease Status in Acromegaly / N. Sawicka-Gutaj, A. Derwich-Rudowicz, A. Biczysko [et. al.] // Biomedicines. – 2023. - № 11. - P 3278. – DOI: 10.3390/biomedicines11123278.

193. Smith, D.A. Volume of Distribution in Drug Design / D.A. Smith, K. Beaumont, T.S. Maurer, L. Di // J Med Chem. - 2015. - Vol. 58(15). - P. 5691-5698.

194. Thakral, S. Fullerenes: An introduction and overview of their biological properties / S. Thakral, R. Mehta // Indian Journal of Pharmaceutical Sciences. - 2006. - N 68(1). - P. 13-19. – DOI: 10.4103/0250-474X.22957.

195. Thakral, S. Fullerenes: Introduction and Overview of Their Biological Properties / S. Thakral, R.M. Mehta // Indian Journal of Pharmaceutical Sciences. – 2006. - Vol. 68. – DOI: 10.1002/chin.200637226.

196. Yadav, B. Structure, properties and applications of fullerene / B. Yadav, R. Kumar // International Journal of Nanotechnology and Applications. – 2008. - №1. – P. 15-24.

197. Kroto, H.W. C₆₀: Buckminsterfullerene / Kroto H.W., Heath J.R., O'Brien S.C., Curl R.F., Smalley R.E. // Nature. – 1985. - № 318. – P. 162-163.

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по образовательной
деятельности и цифровизации
ФГБОУ ВО «Астраханский
государственный университет им.
В.Н. Татищева



_____/ Станкевич Г.В.
«18» Октября 2024 г.


АКТ

**о внедрении результатов научно-исследовательской работы по теме
диссертации в учебный процесс**

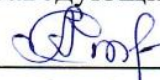
Результаты научно-исследовательской работы по теме диссертации Лекомцевой Киры Федоровны выполненной на базе кафедры «Морфология, патология животных и биология» ФГБОУ ВО «Саратовский государственный университет генетики, биотехнологии и инженерии имени Н. И. Вавилова» внедрены в учебный процесс ФГБОУ ВО «Астраханский государственный университет им. В.Н. Татищева».

Полученные результаты используются при чтении лекций и проведении лабораторных занятий по курсам «Внутренние незаразные болезни животных и птиц», «Ветеринарная фармакология. Токсикология», «Физиология и этология животных» и «Гематология домашних, продуктивных животных и птиц» (специальность 36.05.01 – Ветеринария). Протокол заседания кафедры ветеринарной медицины №2 от 03.10.2024 г.

Декан АБФ


_____/ Касимова С.К./
«16» октября 2024 г.

Заведующий кафедрой


_____/ Стрельцова А.С./
«16» октября 2024 г.

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по учебной работе
ФГБОУ ВО Вавиловский
университет

/  / Макаров С.А.
«11» ноября 2024 г.

**АКТ**

**о внедрении результатов научно-исследовательской работы по теме
диссертации в учебный процесс**

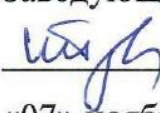
Результаты научно-исследовательской работы по теме диссертации Лекомцевой Киры Федоровны выполненной на базе кафедры «Морфология, патология животных и биология» ФГБОУ ВО Вавиловский университет внедрены в учебный процесс и используются при чтении лекций и проведении лабораторных занятий по курсам «Патологическая физиология» и «Патологическая анатомия животных» (специальность 36.05.01 – Ветеринария). Протокол заседания кафедры «Морфология, патология животных и биология» №3 от 07.11.2024 г.

Директор ИВМиФ

 / Ларионова О.С./

«07» ноября 2024г.

Заведующий кафедрой

 / Пудовкин Н.А./

«07» ноября 2024г.



АКТ О ВНЕДРЕНИИ

Выдан аспиранту кафедры «Морфология, патология животных и биология» Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный университет генетики, биотехнологии и инженерии им. Н.И. Вавилова» Лекомцевой Кире Федоровне в том, что результаты ее научных исследований по клинико-фармакологической оценке эффективности соединений на основе водного раствора фуллерена C₆₀ выполнены и внедрены в практическую деятельность в ООО «Березовское». А также используются во время проведения лечебно-профилактических мероприятий при лечении телят.

Директор
 ООО «Березовское»



Гришанов

Гришанов В.В.

АКТ О ВНЕДРЕНИИ

Выдан аспиранту кафедры «Морфология, патология животных и биология» Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный университет генетики, биотехнологии и инженерии им. Н.И. Вавилова» Лекомцевой Кире Федоровне в том, что результаты ее научных исследований по клинико-фармакологической оценке эффективности соединений на основе водного раствора фуллерена C₆₀ выполнены и внедрены в практическую деятельность в УНПО «Муммовское». А также используются во время проведения лечебно-профилактических мероприятий при лечении телят.

Директор
УНПО «Муммовское»



Бушкин С.И.

21.10.2024г.