

ОТЗЫВ

официального оппонента кандидата биологических наук, доцента Кляпнева Андрея Владимировича на диссертационную работу **Лекомцевой Киры Федоровны** на тему: **«Клинико-фармакологическая оценка эффективности соединений на основе водного раствора фуллерена C₆₀ для телят»**, представленную в диссертационный совет 35.2.035.02 на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный университет генетики, биотехнологии и инженерии имени Н.И. Вавилова» на соискание ученой степени кандидата ветеринарных наук по специальности 4.2.1 Патология животных, морфология, физиология, фармакология и токсикология

Актуальность темы диссертации. В настоящее время исследования в области нанотехнологий являются перспективными в различных отраслях науки, в том числе в фармакологии. Наноразмерные лекарственные средства отличаются особыми физико-химическими, биологическими, фармакокинетическими свойствами. Эти свойства могут использоваться для обеспечения адресной доставки препаратов, пролонгирования их эффекта, уменьшения побочного действия и пр. В фармакологии большой интерес у исследователей вызывают наноуглеродные соединения – фуллерены. Они, обладая свойствами донора и акцептора, способны связывать свободные радикалы, образующиеся при окислительном стрессе, который является следствием различных патологий – аллергий, воспалений, травм. Производные фуллеренов способны нарушать цепи ДНК при облучении в присутствии кислорода, что позволяет использовать их в качестве противовирусных средств. Заполнение полости фуллерена лекарственным веществом позволит целенаправленно доставлять антибиотики, витамины и гормоны к пораженным клеткам. Спектр применения наноразмерных лекарственных средств в ветеринарии достаточно велик. В этих условиях клинико-фармакологическая оценка эффективности соединений на основе водного раствора фуллерена C₆₀ для телят является актуальной темой исследования.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Научные положения, представленные к защите в диссертационном совете, выводы и рекомендации сформулированы автором на основании проведенных экспериментальных исследований на белых мышах и крысах, телятах черно-пестрой породы. Исследования проведены в условиях 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». Все международные и национальные руководящие принципы по уходу и использованию животных были соблюдены. Экспериментальные данные получены с использованием фармакологических, токсикологических,

гематологических, биохимических и статистических методов исследования. Исследования проведены на современном, сертифицированном оборудовании. Цифровой материал сведен в таблицы и подвергнут статистической обработке. Заключение, выводы и практические рекомендации диссертационной работы, аргументированно отражающие ее основные научные положения, являются обоснованными и достоверными.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций. Автором 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} . Полученные диссертантом научные результаты, репрезентативны и достоверны, статистически обработаны. Экспериментальные результаты получены с помощью современных методик и на сертифицированном оборудовании.

Ценность для науки и практической деятельности, проведенной соискателем работы. Теоретическая ценность данной работы заключается в исследовании автором определенных характеристик воздействия соединений на основе водного раствора фуллерена C_{60} 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. Березока). 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». Материалы диссертации доложены, обсуждены и одобрены на международных и национальных конференциях и конгрессах (Саратов, 2022; Оренбург, 2024; Санкт-Петербург, 2024; Улан-Удэ, 2024), что свидетельствует об их достаточной апробации.

Соответствие диссертации и автореферата критериям «Положения о присуждении ученых степеней» и паспорту научной специальности. Автореферат отражает основные разделы диссертации, содержит заключение, предложения производству, перспективы дальнейшей разработки темы, раскрывает ее научные положения. Диссертация и автореферат в полной мере соответствуют критериям «Положения о присуждении ученых степеней». Диссертационная работа соответствует паспорту научной специальности 4.2.1 «Патология животных, морфология, физиология, фармакология и токсикология», а именно пунктам: 18.

«Скрининг, фармацевтическая разработка и исследование механизмов действия лекарственных веществ, кормовых добавок и дезинфектантов на животных, органах и тканях, культурах клеток», 19. «Токсикологическая оценка лекарственных средств и их форм в условиях острых и хронических экспериментов, специфических видов токсичности и проявлений нежелательных побочных эффектов», 20. «Изучение фармакодинамики и фармакокинетики лекарственных средств, их совместимости. Установление связей между химической структурой, дозами, концентрациями и эффективностью. Исследование биоэквивалентности».

Оценка оформления, содержания и завершенности работы.

Диссертационная работа Лекомцевой Киры Федоровны изложена на 122 страницах компьютерного текста и включает в себя: введение (6 с.), обзор литературы (22 с.), материалы и методы исследования (9 с.), собственные исследования (45 с.), заключение (2 с.), практические предложения (1 с.), перспективы дальнейшей разработки темы (1 с.), список сокращений (1 с.), список литературы (28 с.). Список литературы содержит 197 источников, из них 25 зарубежных. Работа иллюстрирована 5 таблицами и 28 рисунками.

Во «Введении» (С. 4-10), которое повторяется на С. 3-6 автореферата, даны сведения об актуальности темы исследования; степени разработанности темы; цели и задачах исследований; научной новизне; теоретической и практической значимости работы; методологии и методах исследования; основных положениях, выносимых на защиту; степени достоверности и апробации результатов; публикациях; структуре и объеме диссертации. Цель и вытекающие из нее задачи четко сформулированы, полностью реализованы в работе и нашли своё отражение в положениях, выносимых на защиту, а также в заключении диссертации.

Обзор литературы (С. 10-31) содержит данные отечественных и зарубежных исследователей по теме диссертации, в частности о физико-химических и токсикологических свойствах нанотрубок и наночастиц, также дана подробная характеристика фуллеренам и их биологической роли в организме животных. Представленный материал раскрывает широкую научную эрудицию автора, вводит читателя в курс изучаемой проблемы и определяет актуальность темы.

В разделе диссертации «Материалы и методы исследований» (С. 32-40) описаны условия, место проведения опытов, дана общая схема исследований. Подробно описаны применяемые в работе соединения фуллерена. Автор определяла острую токсичность водного раствора фуллерена C₆₀, L-карнозина, янтарной кислоты и фукоксантина в разных дозах на 24 беспородных белых мышах и 36 крысах по методу пробит-анализа. Оценивались гематологические показатели крыс и телят. Исследование фармакокинетических показателей композиции на основе водного раствора фуллерена C₆₀, цинка, витаминов D₃, С и кверцетина проводилось на 6 белых крысах. Автор определяла уровень цинка в сыворотке крови, периферический объем распределения, клиренс, полную площадь под кривой «концентрация-время», период полувыведения и период полуэлиминации.

Автором проведен производственный опыт по определению влияния соединений фуллерена C_{60} на биохимические показатели крови, процессы перекисного окисления липидов и активность антиоксидантной системы, а также состояния нитроксидэргической системы организма телят чернопестрой породы. Автор четко и конкретно описывает применяемые методы исследований и способы статистической обработки результатов. Этот раздел свидетельствует о достаточном количестве экспериментального материала, адекватности выбранных методик для решения поставленных задач исследования.

Раздел «Собственные исследования» (С. 41-86) автор начинает с описания состава и способа получения нового соединения на основе водного раствора фуллерена C_{60} , L-карнозина, янтарной кислоты и фукоксантина. По результатам исследования установлено, что созданное соединение относится к 4-му классу опасности и причисляется к группе малотоксичных веществ. Эта композиция не проявляет кожно-резорбтивного эффекта и не обладает аллергизирующим действием.

По результатам исследований автор установила, что 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.

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.

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.

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.

Заключение (С. 86-87) диссертации вытекает из данных собственных исследований, 5 выводов и 4 практические предложения являются логичными ответами на поставленные задачи. Практические предложения и перспективы дальнейшей разработки научно-обоснованы и являются логическим завершением работы. Диссертация написана хорошим литературным языком, почти не содержит стилистических и иных ошибок. Автореферат диссертации (объемом 1 усл. печ. л.) достаточно полно отражает основное содержание диссертационной работы.

Публикации по теме работы. По материалам диссертационных исследований опубликовано 8 научных работ, в том числе 4 статьи – в журналах, входящих в список изданий, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ.

Оценивая диссертационную работу Лекомцевой Киры Федоровны положительно, хотелось бы получить ответы на вопросы, возникшие в ходе ознакомления с диссертацией и авторефератом:

1. Как проводилось определение фармакокинетических параметров – периода полувыведения и периода полуэлиминации композиции на основе водного раствора фуллерена C_{60} , цинка, витаминов D_3 , C и кверцетина для животных?

2. Чем обусловлен выбор телят именно 4-х месячного возраста?

3. О чем свидетельствует повышение количества базофилов в крови телят после применения соединений фуллерена C_{60} ?

Приведенные вопросы не снижают научной и, особенно, практической ценности диссертационной работы, которая написана хорошим литературно-профессиональным языком, аккуратно оформлена и удачно завершена по замыслу и результатам.

Заклучение

Диссертационная работа Лекомцевой Киры Федоровны на тему «Клинико-фармакологическая оценка эффективности соединений на основе водного раствора фуллерена C_{60} для телят» является целостным, завершенным научным исследованием, выполненным автором самостоятельно, на высоком методическом уровне, с применением современных методов исследований. Она является важной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных исследований содержится решение актуальной для ветеринарии, фармакологии и токсикологии научной задачи – разработка и исследование

По своей актуальности, научной новизне, объему проведенных исследований, достоверности и обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, публикациям, в которых изложены основные научные результаты, теоретической и практической значимости работы диссертация Лекомцевой Киры Федоровны на тему «Клинико-фармакологическая оценка эффективности соединений на основе водного раствора фуллерена C₆₀ для телят» отвечает критериям п.9 «Положение о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842, предъявляемых к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата ветеринарных наук по специальности 4.2.1 Патология животных, морфология, физиология, фармакология и токсикология.

21.03.2025 г.

Кляпнев Андрей
Владимирович

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Нижегородский государственный агротехнологический университет имени Л.Я. Флорентьева» (ФГБОУ ВО Нижегородский ГАТУ им. Л.Я. Флорентьева); 603107, Россия, Нижегородская область, г. Нижний Новгород, пр. Гагарина, 97; Тел. 8 (831) 214 33 49; E-mail: a_klyarnev@mail.ru.

Подпись Кляпнева А.В. заверяю:
В.П. Гуцыно, зав. канцелярией

