

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора ветеринарных наук, главного научного сотрудника лаборатории фармацевтических технологий и биоаналитики отдела экспериментальной фармакологии и функционирования живых систем федерального государственного бюджетного научного учреждения «Всероссийский научно-исследовательский ветеринарный институт патологии, фармакологии и терапии» Ческидовой Лилии Валерьевны на диссертационную работу Лекомцевой Киры Федоровны «Клинико-фармакологическая оценка эффективности соединений на основе водного раствора фуллерена C_{60} для телят», представленную к защите в диссертационный совет 35.2.035.02 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Саратовский государственный университет генетики, биотехнологии и инженерии имени Н.И. Вавилова» на соискание ученой степени кандидата ветеринарных наук по специальности 4.2.1 Патология животных, морфология, физиология, фармакология и токсикология.

Актуальность темы диссертационной работы. Достижения в области нанотехнологий способствовали разработке многих наноматериалов. Такие соединения как фуллерены весьма перспективны для использования не только в ветеринарии, но и в медицине, биологии и многих других областях.

Установлено, что перекисное окисление липидов, непосредственно связанное со свободными радикалами, оказывает существенное влияние на развитие многих патологий. Фуллерен C_{60} и его производные, обладающие антиоксидантным эффектом, были бы незаменимы при терапии заболеваний, связанных с окислительным стрессом. В настоящее время активно ведутся исследования по созданию водорастворимых производных наносоединений, имеющих высокую биосовместимость и биологическую активность. Возможно применение фуллеренов для адресной доставки лекарств. Однако вещества в наноформе могут обладать иным токсическим действием, чем в обычном физико-химическом состоянии. Вопросы токсичности фуллеренов, их транспорта и распределения внутри клеток, а также накопления в органах и выведения из организма требуют дальнейших экспериментальных исследований.

Имеющиеся фундаментальные исследования по доклинической токсикологической оценке лекарственных нанопрепаратов скудны и не дают представления об общетоксическом действии фармакологических веществ и средств, в состав которых входят наночастицы. В связи с этим, работа Лекомцевой Киры Федоровны, посвященная разработке фармакологической композиции, а также определению её фармако-токсикологических свойств,

изучению действия соединений на основе водного раствора фуллерена C_{60} на гематологические и биохимические показатели крови животных, свободнорадикальные процессы, состояние антиоксидантной и нитроксидергической системы организма, а также воздействие изучаемых соединений на рост и развитие телят, является актуальной.

Научная новизна заключается в том, что впервые фармакологически обоснована возможность применения препаратов на основе соединений фуллерена C_{60} крупному рогатому скоту. Изучено влияние нанофуллеренов на организм подопытных животных, гематологические показатели, биохимические процессы и состояние системы ПОЛ-АОЗ. Разработана схема применения соединений на основе фуллерена C_{60} телятам для стимулирования обменных процессов в их организме.

Теоретическая и практическая значимость результатов исследований и рекомендации по их использованию. Теоретическая ценность данной работы заключается в расширении представлений о биологическом действии соединений на основе водного раствора фуллерена C_{60} на организм лабораторных и целевых животных. Дополнены данные о влиянии этих соединений на функциональные возможности систем организма, включая антиоксидантную и нитроксидергическую.

Дано научное обоснование целесообразности применения исследуемого соединения фуллерена C_{60} для активизации обменных процессов у телят.

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

Материалы исследований используются в учебном процессе в ФГБОУ ВО «Саратовский государственный университет генетики, биотехнологии и инженерии имени Н.И. Вавилова» и ФГБОУ ВО «Астраханский государственный университет им. В.Н. Татищева».

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Основные научные положения, выводы и практические предложения, сформированные в диссертации, отвечают целям и задачам работы. Экспериментальные исследования выполнены с помощью современного оборудования на достаточном количестве животных. Достоверность результатов подтверждена статистической обработкой данных, полученных в ходе многочисленных экспериментов.

Результаты диссертационной работы доложены и обсуждены на Международной научно-практической конференции «Современные научные

тенденции в ветеринарии» (Саратов, 2022); Национальной научно-практической конференции с международным участием «Инновационные достижения в ветеринарии, зоотехнии, биотехнологии и экологии» (Оренбург, 2024); VI Международном конгрессе «Эффективные и безопасные лекарственные средства в ветеринарии» (Санкт-Петербург, 2024); Международной научно-практической конференции, посвященной 85-летию доктора ветеринарных наук, профессора, заслуженного деятеля науки Российской Федерации Тарнуева Ю.А. «Инновационные достижения ветеринарной науки и практики» (Улан-Удэ, 2024).

Подтверждения опубликованных основных результатов диссертации в научной работе. По материалам диссертационного исследования опубликовано 8 работ, в том числе 4 – в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ, которые отражают основные результаты исследований.

Оценка содержания диссертационной работы, её завершенность, замечания по оформлению работы. Диссертация автора изложена на 122 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследований, собственных исследований, заключения, списка литературы и приложения. Список литературы включает 197 источников, в том числе 25 - зарубежных авторов. Диссертация содержит 5 таблиц и 28 рисунков. Работа написана в соответствии с требованиями национального стандарта Российской Федерации.

Во введении (с. 4-9) автор формулирует актуальность темы, цель и задачи исследования, обосновывает научную новизну, теоретическую и практическую значимость выбранной темы, описывает методологию и методы исследования, анализирует степень разработанности темы, подтверждает достоверность результатов работы, указывает положения, выносимые на защиту, сведения об апробации работы, публикациях, структуре и объеме диссертации.

Раздел «Обзор литературы» представлен тремя подразделами (с. 10-31). В первом подразделе (с. 10-16) описана история открытия фуллеренов и физико-химические свойства наноуглеродных соединений. Во втором подразделе (с. 16-23) приведена подробная информация о токсикологических свойствах соединений фуллеренов. Третий подраздел (с. 23-31) посвящен биологической роли фуллеренов, их использованию в ветеринарии и медицине в качестве антиоксидантов, а также в других областях.

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

В разделе «Материалы и методы исследований» (с. 32-40) представлена

подробная схема опыта с описанием клинических, токсикологических, фармакологических, гематологических, биохимических и статистических методов, используемых при проведении работы. Опыты выполнены на достаточном количестве лабораторных и целевых животных для объективного суждения о полученных результатах и формулирования обоснованных выводов.

Раздел «Собственные исследования» включает десять подразделов (п. 3.1-3.10, с. 41-87).

В п. 3.1 (с. 41-42) представлены сведения по разработке соединения на основе водного раствора фуллерена C_{60} , L-карнозина, янтарной кислоты и фукоксантина.

В п. 3.2 (с. 43-48) приводятся результаты оценки острой токсичности соединения на основе водного раствора фуллерена C_{60} . По результатам исследований разработанное соединение на основе водного раствора фуллерена C_{60} , L-карнозина, янтарной кислоты и фукоксантина автор относит к IV классу опасности и к группе малоопасных веществ.

В п. 3.3 (с. 48-53) дается фармакокинетическая характеристика водного раствора фуллерена C_{60} , цинка, витаминов D_3 и С и кверцетина на белых крысах.

В п. 3.4 (с. 53-61) отмечается положительное воздействие соединения на основе водного раствора фуллерена C_{60} , L-карнозина, янтарной кислоты и фукоксантина на гематологические показатели крыс и телят (регистрируется повышение уровня эритроцитов, лейкоцитов, трансферрина).

В п. 3.5 (с. 61-66) изложены результаты анализа минерального обмена, показывающие статистически значимое увеличение концентрации кальция, фосфора и натрия в организме телят, при применении соединений фуллерена C_{60} .

В п. 3.6 (с. 66-73) оцениваются данные о воздействии соединений фуллерена C_{60} на биохимические показатели крови белых крыс и телят. Согласно полученным результатам, изучаемые соединения не оказывают негативного воздействия на организм животных.

В п. 3.7 (с. 73-78) описано состояние про- и антиоксидантной системы защиты организма целевых животных после введения соединений на основе водного раствора фуллерена C_{60} . Установлено снижение концентрации диеновых конъюгатов и малонового диальдегида, а также повышение активности каталазы на 14-16,5%.

В п. 3.8 (с. 78-81) приведены данные о влиянии соединений фуллерена C_{60} на активность нитроксидергической системы животных. У подопытных телят отмечено снижение концентрации оксида азота в сыворотке крови на 8,9-9,8%

относительно контроля, при этом регистрируется повышение активности нитрат- и нитрит-анионов на 15,5%-19,3%.

В п. 3.9 (с. 81-84) рассмотрено действие соединений фуллерена C_{60} на рост и развитие телят. Однократное внутримышечное введение изучаемых соединений в дозе 5 мл на теленка повышает массу тела на 15,5–16,8% относительно контроля.

В п. 3.10 (с. 84-85) представлен расчет экономической эффективности применения водного раствора фуллерена C_{60} , L-карнозина, янтарной кислоты и фукоксантина телятам по «Методике определения экономической эффективности ветеринарных мероприятий».

Диссертация завершается заключением (с. 86-87), включающем 5 выводов. Соискателем представлены перспективы дальнейшей разработки темы (с. 89). Все выводы и практические рекомендации (с. 88) отражают результаты исследования, достаточно аргументированы и объективны.

Таким образом, проведенные К.Ф. Лекомцевой научные исследования, анализ и интерпретация результатов свидетельствуют о том, что сформулированная в работе цель достигнута, а поставленные задачи в целом решены. Работа аккуратно оформлена, проиллюстрирована таблицами и рисунками. Все перечисленное придает работе целостный и заверченный характер.

Соответствие автореферата основным положениям диссертации. Автореферат диссертации Лекомцевой Киры Федоровны изложен на 22 печатных страницах, оформлен методически правильно, содержит все разделы и подразделы диссертации и раскрывает ее основные положения. Выводы и практические предложения в автореферате и диссертации идентичны. Диссертация и автореферат соответствуют критериям «Положения о порядке присуждения ученых степеней...».

Оценивая работу К.Ф. Лекомцевой в целом положительно, хотелось бы в процессе публичной защиты получить разъяснения автора на некоторые вопросы:

1. В материалах и методах при определении острой токсичности белым мышам 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 аналогичный раствор в дозе 2 мл, третья - 3 мл. В связи с тем, что максимально вводимый объем внутривенно белым мышам составляет 1 мл, опишите подробнее методику введения и массу животных в этом опыте.

2. Почему при изучении фармакокинетики композиции на основе водного раствора фуллерена C₆₀, цинка, витамина D₃, витамина С и кверцетина Вы определяли только цинк, ведь витамины D₃ и С, кверцетин и, возможно, сам фуллерен C₆₀ являются действующими веществами? Какой методикой Вы пользовались для определения фармакокинетического профиля данного соединения?

3. Что послужило основанием для испытания дозы 5 мл при проведении производственного опыта по определению влияния соединений фуллерена C₆₀ на процессы перекисного окисления липидов и активность антиоксидантной системы?

4. В пункте 1 «Заключение» Вы пишете, что «соединение на основе водного раствора фуллерена C₆₀, L-карнозина, янтарной кислоты и фукоксантина» ... «не проявляет кожно-резорбтивного эффекта и не обладает аллергизирующим действием». На основании каких экспериментов сделан вывод?

5. В связи с тем, что увеличение NOx отражает адекватную эндогенную продукцию NO, чем можно объяснить, что при изучении влияния соединений фуллерена C₆₀ на активность нитроксидазной системы животных уровень оксида азота у телят всех групп после введения изучаемых соединений снижался, а активность нитрат- и нитрит-анионов повышалась (п. 4 «Заключение»)?

6. В диссертационной работе в п. 3.10 (стр. 84) приводится расчет экономической эффективности применения соединения на основе фуллерена C₆₀, L-карнозина, янтарной кислоты и фукоксантина, следовательно, есть данные по стоимости препарата. С учётом того, что средство не зарегистрировано, и, следовательно, не производится, какова цена препарата и на основании чего она была определена?

7. В своей работе Вы приводите литературные данные, указывающие на негативное воздействие фуллерена C₆₀ на структуру, стабильность и биологические функции ДНК, его способность удерживаться клетками и накапливается в тканях. Насколько Вы считаете обоснованным его использование в ветеринарной медицине, с точки зрения безопасности для людей животноводческой продукции, полученной после его использования?

Следует также сказать о том, что в тексте диссертации встречаются неудачные выражения, стилистические ошибки и опечатки. Указанные выше вопросы и замечания не имеют принципиального значения, не затрагивают существо работы и не снижают общей положительной оценки диссертации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Лекомцевой Киры Федоровны «Клинико-фармакологическая оценка эффективности соединений на основе водного раствора фуллерена C_{60} для телят» является завершенной научно-квалификационной работой, выполненной автором самостоятельно на высоком методическом уровне, в которой содержится решение актуальной задачи для ветеринарной медицины. По своей актуальности, научной новизне, объёму проведённого исследования, глубине анализа полученных данных и их доказательности, научной и практической значимости диссертация соответствует критериям, установленным в п. 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней...», утверждённого постановлением Правительства Российской Федерации 24.09.2013 г. № 842, а её автор заслуживает присуждения искомой учёной степени кандидата ветеринарных наук по специальности 4.2.1 Патология животных, морфология, физиология, фармакология и токсикология.

Официальный оппонент:

доктор ветеринарных наук (06.02.03), главный научный сотрудник лаборатории фармацевтических технологий и биоаналитики отдела экспериментальной фармакологии и функционирования живых систем федерального государственного бюджетного научного учреждения «Всероссийский научно-исследовательский ветеринарный институт патологии, фармакологии и терапии»



Ческидова Лилия Валерьевна

Контактная информация: 394087, г. Воронеж, ул. Ломоносова, д. 1146, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Всероссийский научно-исследовательский ветеринарный институт патологии, фармакологии и терапии», тел.: 8 (473) 253-65-94, электронная почта: LVCheskidova@yandex.ru.

Подпись доктора ветеринарных наук, главного научного сотрудника лаборатории фармацевтических технологий и биоаналитики отдела экспериментальной фармакологии и функционирования живых систем Л.В. Ческидовой заверяю:

Ученый секретарь федерального государственного бюджетного научного учреждения «Всероссийский научно-исследовательский ветеринарный институт патологии, фармакологии и терапии», кандидат биологических наук, доцент, 394087, г. Воронеж, ул. Ломоносова, д. 1146, тел. 8 (473) 253-65-94



Ермакова Татьяна Игоревна

02 апреля 2025 г.