

## ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора ветеринарных наук, профессора, заведующего кафедрой терапии и фармакологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ставропольский государственный аграрный университет», Оробец Владимира Александровича, на диссертационную работу Алексеева Алексея Александровича «Фармакология и эффективность применения соединения на основе водного раствора фуллерена C<sub>60</sub> для кошек», представленную к защите в диссертационный совет 35.2.035.02 при ФГБОУ ВО «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 исследования**

Актуальной проблемой развития нанотехнологий является разработка новых материалов, основанных на создании гибридных наноструктур, для различных отраслей экономики. При изучении наноматериалов в настоящее время значительное место отводится наноуглеродным структурам, в том числе фуллеренам.

Установлено, что водорастворимые аддукты фуллеренов обладают широким спектром биологической активности и проявляют фотодинамическую, антибактериальную, про- и антиоксидантную активность и могут найти свое применение в ветеринарной медицине.

Исследования химических, физических и биологических свойств фуллеренов являются основой для дальнейшей перспективной работы в этой области. Их уникальная структура углеродного каркаса в сочетании с огромными возможностями для дериватизации делает фуллерены потенциальным терапевтическим агентом.

Фуллерены обладают структурой замкнутой поверхности с сильно развитой системой  $\pi$ -электронов. Они способны к реакциям присоединения, используя которые можно получить широкий спектр продуктов с разнообразными физико-химическими и биологическими свойствами. Однако применение соединений на основе наночастиц фуллеренов остается ограниченным. Поэтому разработка отечественных инновационных лекарственных соединений на основе фуллеренсодержащих наночастиц является одним из приоритетных направлений ветеринарной медицины, чему и посвящена диссертационная работа А.А. Алексева.

### **Научная новизна и достоверность полученных результатов**

Впервые в ветеринарной практике создана новая фармакологическая композиция на основе водного раствора фуллерена C<sub>60</sub>, ресвератрола и бетаина гидрохлорида. Обоснована возможность его применения животным. Дана токсикологическая характеристика данного соединения. Изучена фармакодинамика композиции на основе водного раствора фуллерена C<sub>60</sub>, ресвератрола и бетаина гидрохлорида. Дополнены сведения о влиянии нанопуллеренов на окислительно-восстановительные процессы в организме животных и систему крови.

Научная новизна работы подтверждена 2 патентами на изобретение РФ № 2770534 С1 «Гепатопротекторный и антиоксидантный препарат для животных на основе водного раствора фуллерена C<sub>60</sub>, ресвератрола и бетаина гидрохлорида» и № 2793128 «Препарат на основе водного раствора фуллерена C<sub>60</sub>, цинка, витамина D<sub>3</sub>, С и кверцетина для животных».

### **Практическая значимость результатов исследований и рекомендации по их использованию**

Теоретическая значимость работы состоит в том, что изучены некоторые особенности действия фармакологической композиции на основе водного раствора фуллерена C<sub>60</sub>, ресвератрола и бетаина гидрохлорида на организм животных. Определено влияние данных соединений на функциональные способности систем организма – кровеносную и антиоксидантную.

Практическая значимость работы заключается в том, что результаты исследований обосновывают применение данного соединения для лечения и профилактики свободнорадикальных патологий у мелких непродуктивных видов животных (кошек).

Результаты исследований внедрены в ветеринарных клиниках «Ветеринарная диагностика» г. Пензы и «Велес» г. Протвино.

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

### **Оценка содержания диссертационной работы, ее завершенность, замечания по оформлению работы.**

Диссертация автора изложена на 130 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследований, собственных исследований, заключения, списка литературы и приложения. Список литературы включает 217 источников, в том числе 118 - зарубежных авторов. Диссертация содержит 9 таблиц и 31 рисунок. Работа

написана в соответствии с требованиями национального стандарта по информации библиотечному и издательскому делу.

Во введении 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.

Обзор литературы представлен в 4 разделах (с. 9-35). В первом разделе (с. 9-14) представлены физико-химические свойства фуллеренов. Во втором разделе (с. 14-25) приведена информация о биологических свойствах соединений фуллеренов. Третий раздел (с. 25-32) посвящен токсикологическим свойствам фуллеренов. В четвертом разделе (с. 32-35) дан обзор опубликованных результатов применения соединений фуллеренов в различных отраслях экономики.

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. 36-40) представлена подробная схема экспериментов и использованные клинические, инструментальные, токсикологические, лабораторные методы исследований на лабораторных и целевых животных. опыты выполнены методически правильно и на достаточном количестве подопытных животных для объективного суждения о полученных результатах и формулировки обоснованных выводов.

Раздел «Собственные исследования» включает семь подразделов (с. 41-90).

В п. 3.1. (с. 41-42) представлены сведения по разработке соединения на основе водного раствора фуллерена  $C_{60}$  и описан механизм действия данного соединения.

В п. 3.2. (с. 42-51) описана токсикологическая характеристика соединения на основе водного раствора фуллерена  $C_{60}$ , с использованием различных методов исследований, определение острой и хронической токсичности, кожно-резорбтивного и аллергизирующего действий, конъюнктивальной пробы. По результатам исследований разработанное соединение на основе водного раствора фуллерена  $C_{60}$ , ресвератрола и бетаина гидрохлорида относятся к IV классу опасности и к группе малотоксичных веществ.

В п. 3.3. (с. 51-62) диссертант приводит результаты определения изменений белково-азотистого обмена у животных под влиянием соединения на основе водного раствора фуллерена C<sub>60</sub>. Отмеченные изменения выражались в повышении уровней общего белка, аммиака и мочевины в сыворотке крови животных на фоне снижения концентрации глутамина.

В п. 3.4 (с. 62-72) представлены результаты, свидетельствующие о выраженном действии исследуемой фармакологической композиции на мочевинообразовательную функцию печени, что подтверждается снижением процессов трансаминирования аминокислот.

В п. 3.5 (с. 72-80) А.А. Алексеевым дан анализ установленных изменений в системе крови животных под влиянием соединения на основе водного раствора фуллерена C<sub>60</sub>, ресвератрола и бетаина гидрохлорида.

В п. 3.6 (с. 81-88) автор описывает состояние про- и антиоксидантной системы защиты организма животных под влиянием соединения на основе водного раствора фуллерена C<sub>60</sub>, ресвератрола и бетаина гидрохлорида. Установлено ингибирование образования малонового диальдегида в органах и тканях организма на фоне повышения активности каталазы.

В п. 3.7 (с. 89-90) соискатель представляет данные анализа фармакологической эффективности соединения «Гепатопротекторный и антиоксидантный препарат для животных на основе водного раствора фуллерена C<sub>60</sub>, ресвератрола и бетаина гидрохлорида», описывая влияние данной композиции на внутренние системы животных.

Диссертация завершается заключением (с. 91), включающем 5 выводов. Выводы отражают результаты исследования диссертанта, достаточно аргументированы и объективны.

Таким образом, проведенные А.А. Алексеевым научные исследования, анализ и интерпретация результатов свидетельствуют о том, что сформулированная в работе цель достигнута, а поставленные задачи в целом решены. Дальнейшие исследования, автор предполагает с проведением дополнительных углубленных исследований по фармакологическому, физиологическому, технологическому и экономическому обоснованию применения нанофуллеренов для животных. Работа аккуратно оформлена, проиллюстрирована таблицами и рисунками.

#### **Соответствие автореферата основным положениям диссертации**

Автореферат диссертации Алексеева Алексея Александровича изложен на 18 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 присуждении ученых степеней».

### **Подтверждения опубликованных основных результатов диссертации в научной работе**

Результаты исследований представлены в 13 публикаций, в том числе 6 – в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ, получены 2 патента. Автореферат и тематика опубликованных работ отражают основные результаты исследований.

Оценивая работу А.А. Алексеева в целом положительно, хотелось бы в процессе публичной защиты получить разъяснения автора на некоторые вопросы:

1. Поясните технологию получения фармакологической композиции на основе водного раствора фуллерена  $C_{60}$  ресвератрола и бетаина гидрохлорида.

2. Чем обусловлен выбор доз соединения на основе водного раствора фуллерена  $C_{60}$  при внутримышечном и внутривенном введении белым лабораторным крысам при изучении параметров острой токсичности?

3. С чем вы связываете достоверное повышение активности каталазы после введения препарата на основе водного раствора фуллерена  $C_{60}$  в тканях организма белых крыс?

4. С чем связана способность водного раствора фуллерена  $C_{60}$  регулировать в живых организмах свободно-радикальные процессы?

5. При изучении раздражающего и кожно-резорбтивного действия были взяты несколько концентраций соединения на основе водного раствора фуллерена  $C_{60}$ , чем объясняется такой выбор?

6. В качестве практического предложения Вы рекомендуете новые формы наносоединений на основе водного раствора фуллерена  $C_{60}$ , ресвератрола и бетаина гидрохлорида для проведения лечебно-профилактических мероприятий при нарушениях обменных процессов. При каких конкретно заболеваниях животных?

В диссертации имеются отдельные орфографические и стилистические ошибки, а также неудачные выражения, которые не снижают высокую научную и практическую значимость работы, поэтому не могут отразиться на ее положительной оценке в целом.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Диссертационная работа Алексева Алексея Александровича на тему «Фармакология и эффективность применения соединения на основе водного раствора фуллерена  $C_{60}$  для кошек» является завершенной научно-

квалификационной работой, выполненной автором самостоятельно на высоком научном уровне. В работе представлены результаты, имеющие существенное значение в области ветеринарной патологии, фармакологии и токсикологии. Таким образом, диссертационная работа ««Фармакология и эффективность применения соединения на основе водного раствора фуллерена C<sub>60</sub> для кошек»» учитывая актуальность выполненных исследований, научную новизну и практическую значимость полученных результатов, отвечает требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (от 01.10.2018), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор Алексеев Алексей Александрович, заслуживает присуждения ученой степени кандидата ветеринарных наук по специальности 4.2.1. Патология животных, морфология, физиология, фармакология и токсикология.

Официальный оппонент:

доктор ветеринарных наук (03.02.11), профессор, заведующий кафедрой терапии и фармакологии Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный аграрный университет»

Оробец Владимир Александрович

Контактная информация: 355035, г. Ставрополь, пер. Зоотехнический, д. 12, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный аграрный университет». Тел.: +7 (8652) 35-22-82, 35-22-83, электронная почта: orobets@yandex.ru

Подпись доктора ветеринарных наук, профессора В.А. Оробец заверяю:

Проректор по научной работе и стратегическому развитию ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный аграрный университет», доктор экономических наук, профессор



 А.Н. Бобрышев

«30» ноября 2023 г.