

В диссертационный совет 6D.КОА-080 при
Институте химии им. В.И. Никитина НАНТ
734063, Таджикистан, г. Душанбе, ул. Айни 299/2

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертационное исследование Раджабова Файзали
Файзуллоевича на тему: «Сравнительная оценка терапевтической
эффективности координационных соединений иммунноактивных
низкомолекулярных пептидов с ионами серебра, меди (II) и цинка (II)»,
представленной в диссертационный совет 6D.КОА-080 на соискание
ученой степени кандидата химических наук по специальности

1.4. - Химия (1.4.12. - Биоорганическая химия).

г. Душанбе, 2026 г, 10стр.

1. Соответствие темы диссертации паспорту научной специальности. Диссертация Раджабова Файзали Файзуллоевича на тему: «Сравнительная оценка терапевтической эффективности координационных соединений иммунноактивных низкомолекулярных пептидов с ионами серебра, меди (II) и цинка (II)» на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4. - Химия (1.4.12. - Биоорганическая химия) соответствует следующим пунктам Паспорта номенклатуры специальностей в области химических наук Высшей Аттестационной комиссии при Президенте Республики Таджикистан по специальности 1.4. – Химия (1.4.12– Биоорганическая химия):

– пункт 4. Проблемы нейро- и иммунохимии, связанные с особенностями строения компонентов соответствующих биологических систем.

– пункт 5. Выделение и синтез молекулярных ансамблей, моделирующих функции природных живых систем (например, фотосинтез, передача нервного импульса, лиганд-рецепторные взаимодействия и др.).

– пункт 6. Низкомолекулярные биорегуляторы; пептиды, нуклеотиды, пептидные и стероидные гормоны, витамины, липиды, простагландины, лейкотриены и другие метаболиты арахидоновой кислоты, алкалоиды и другие химические соединения из микроорганизмов, грибов, водорослей, растений и животных, их синтетические аналоги, а также синтетические биологически активные вещества (лекарства, пестициды).

2. Актуальность темы исследования. Диссертационная работа посвящена синтезу, физико-химической характеристике и сравнительному изучению биологической активности координационных соединений

иммунноактивных низкомолекулярных пептидов с ионами Zn(II), Cu(II) и Ag(I).

Актуальность темы обусловлена необходимостью разработки новых эффективных и малотоксичных биологически активных соединений, способных сочетать иммуномодулирующие, антибактериальные и антиоксидантные свойства. Современная биоорганическая химия активно развивает направление конструирования металлосодержащих биорегуляторов, что придает работе несомненную научную и практическую значимость.

Тема диссертации соответствует профилю специальности 1.4.12 – Биоорганическая химия и направлена на решение актуальной научной задачи.

Исследование выполнено в рамках реализации Государственной программы развития фармацевтической промышленности в Республике Таджикистан на 2021–2025 годы, утверждённой Постановлением Правительства Республики Таджикистан от 28 октября 2020 года № 569.

Работа соответствует положениям пункта 31 указанной Программы — «Производство (синтез) фармацевтических активных веществ и получение субстанций из отечественных лекарственных растений» — и направлена на развитие научных основ создания отечественных фармацевтических субстанций, расширение сырьевой базы и внедрение результатов научных исследований в промышленное производство.

Полученные в диссертации результаты способствуют решению задач импортозамещения, развитию национальной фармацевтической отрасли и повышению научно-технологического потенциала Республики Таджикистан.

3. Степень научной новизны результатов диссертации и положения, выносимые на защиту. Научная новизна работы заключается в следующем:

- получены КСИАА аргинин с цинком, серебром и медью;
- показано, что они обладают иммунологической активностью и могут применяться при лечении различных заболеваний человека и животных;
- впервые проведено сравнительное исследование биологической активности синтезированных КСИАА, что позволило выявить зависимость между структурой комплекса, типом центрального иона и выраженностью биологического эффекта.

Положения, выносимые на защиту, заключаются в разработке и экспериментальном обосновании методов получения координационных соединений цинка (II) с аминокислотами и низкомолекулярными пептидами, а также комплексов аргинина и дипептида H-Ile-Trp-OH с ионами серебра и меди (II), обладающих устойчивыми и воспроизводимыми физико-

химическими характеристиками, что подтверждает возможность целенаправленного синтеза биokoординационных соединений иммуноактивной направленности.

Обоснована их приемлемая токсичность и выраженная антиоксидантная, антибактериальная и фармакологическая активность, сопровождающаяся нормализацией биохимических показателей крови при экспериментальных моделях патологических состояний у животных.

Установлена высокая терапевтическая эффективность тимоцина, тимоарга и координационных соединений дипептида H-Ile-Trp-OH с ионами серебра и цинка при лечении воспалительных, инфекционных и вирусных заболеваний, а также при вакцинопрофилактике, что подтверждает перспективность их применения в ветеринарной и экспериментальной медицине.

4. Степень изученности научной темы. В научной литературе широко представлены исследования, посвящённые иммуноактивным низкомолекулярным пептидам и их роли в регуляции врождённого и адаптивного иммунитета, противовоспалительных процессах и антимикробной защите. Основные механизмы биологической активности и иммуномодулирующих свойств пептидов отражены во многих работах. Одновременно активно развивается направление, связанное с изучением координационных соединений биологически активных молекул с ионами терапевтически значимых металлов. Показано, что комплексообразование с ионами металлов способно существенно изменять фармакологические свойства пептидов, включая их стабильность, биодоступность и биологическую активность. Отдельные исследования посвящены комплексам пептидов с ионами серебра, меди (II) и цинка (II), обладающими антимикробными и иммуномодулирующими свойствами. Однако большинство работ носит фрагментарный характер и не содержит системного сравнительного анализа терапевтической эффективности таких соединений. Недостаточно изучены вопросы сопоставления их иммуномодулирующего действия, стабильности и безопасности в единых экспериментальных условиях. В связи с этим проблема сравнительной оценки терапевтической эффективности координационных соединений иммуноактивных низкомолекулярных пептидов с ионами серебра, меди (II) и цинка (II) остаётся недостаточно разработанной, что определяет актуальность, цели и задачи настоящего исследования.

5. Объем и структура диссертации. Диссертационная работа представлена в виде рукописи, изложенной на 180 страницах компьютерного текста, содержит 50 таблиц и 18 диаграмм и рисунков. Нумерация таблиц

является единой для всех разделов диссертации. Список литературы содержит 125 наименований.

Диссертационная работа выполнена на должном научно-теоретическом и методическом уровне и отличается логически выстроенной структурой, обеспечивающей последовательное раскрытие поставленной цели и задач исследования. Структура работы включает введение, обзор литературы, главы, посвящённые экспериментальной части и обсуждению полученных результатов, заключение, выводы и список использованных источников.

Во введении обоснована актуальность темы, чётко сформулированы цель и задачи исследования, отражены научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы

В главе 1 «Литературный обзор» приведен аналитический характер, демонстрирует владение автором современным состоянием проблемы и содержит критическое осмысление отечественных и зарубежных источников по тематике координационных соединений биологически активных пептидов и их фармакологического потенциала.

В частности, в отдельных разделах описано применение в качестве лекарственных препаратов координационных соединений иммуноактивных пептидов с цинком и железом, приведены результаты клинических исследований тимусных пептидов в качестве лекарственных препаратов и показана их терапевтическая эффективность при лечении различных заболеваний.

В главе 2 «Материалы и методы исследования» экспериментальная часть изложена достаточно полно, с описанием применённых методик синтеза, условий проведения реакций и методов анализа полученных соединений. Представленные данные позволяют оценить корректность и воспроизводимость выполненных исследований.

Использованы новые аналитические гематологические анализаторы «Mindry-20S», Mindry 5150S. Для оценки биохимических показателей крови использовался современный анализатор *Dirui-7000D* (Китай), в комплекте с диагностическими наборами, произведенными ЗАО «Эколаб» и ОАО «Витал Девелопмент Корпорейшн» (Россия).

В частности, существенным достоинством работы является значительный объём экспериментального материала, полученного лично автором.

В главе 3 обсуждены результаты, характеризующие последовательность изложения и стремление автора к интерпретации выявленных закономерностей. Проведён сравнительный анализ биологической активности синтезированных комплексов, выявлены

структурно-функциональные взаимосвязи, что свидетельствует о самостоятельности научного мышления соискателя.

В частности, в первой части описан синтез пептидов и комплексных соединений, их биологическая активность. Координационные соединения триптофансодержащих дипептидов с ионом цинка, положительно влияли на биохимические показатели крови у кроликов с экспериментально вызванным токсическим гепатитом. Приведены результаты применения координационных соединений триптофансодержащего дипептида изолейцил-триптофан с цинком на эффективность лечения псориаза. Показано, что они повышают эффективность лечения, положительно влияют на биохимические показатели крови больных и приводят к лучшим результатам лечения. В следующей части приведено влияние координационных соединений аминокислоты аргинина и изолейцил-триптофана с ионами меди, серебра при конъюнктивите крупного рогатого скота. Препараты оказались нетоксичными, их антибактериальная активность находилась в пределах 1,56-6,26 мкг/мл. Их применение способствовало повышению эффективности и сокращению сроков лечения катарального конъюнктивита. На следующем этапе исследования было проведено изучение воздействия тимоцина на биохимические показатели крови кроликов с экспериментально вызванным токсическим гепатитом. Применение тимоцина и тимоарга способствовало положительным изменениям биохимических параметров крови: снижению содержания связанного и свободного билирубина, активности АЛАТ, АСАТ, сахара и повышению содержания холестерина до значений физиологической нормы. Эти изменения были статистически достоверными ($P < 0.05$). Применение тимоцина способствовало положительным изменениям биохимических параметров крови: снижению содержания связанного и свободного билирубина, активности АЛАТ, АСАТ, сахара и повышению содержания холестерина до значений физиологической нормы. Эти изменения были статистически достоверными ($P < 0.05$). Затем были изучены терапевтические свойства координационных соединений серебра и дипептида H-Ile-Trp-OH при лечении герпесвирусной инфекции крупного рогатого скота. Биохимические анализы показали, что лучшая нормализация показателей крови отмечалась там, где использовали тимоарг. Вероятно, это объясняется тем, что вместе с иммуностимулирующим действием дипептида, этот препарат оказывает также противовирусное действие за счет серебра. Потом было проведено сравнительное изучение влияния и на эффективность вакцинопрофилактики тимоцина и тимоарга на эффективность вакцинопрофилактики и лечения инфекционного ринотрахеита телят. Применение тимоцина а и тимоарга при вакцинации телят против инфекционного ринотрахеита привело к увеличению титра антител в 1,8 и

1,75 раза соответственно. Иммуностимулирующая активность этих препаратов была почти одинаковой. Применение тимоцина и тимоарга нормализует биохимические показатели при ИРТ, что свидетельствует о наличии протекторных свойств, а также из полученных результатов можно сделать вывод, что при применении изолейцил-триптофана и серебра, по сравнению с ом, более эффективно при лечении ИРТ. Как видно из полученных результатов, к концу эксперимента клинические показатели улучшались. Лучшая динамика отмечалась у животных тех групп, которым в качестве иммуномодулирующих препаратов применяли и тимоарг. Применение при лечении диареи телят иммуномодулирующих препаратов тимоцина и тимоарга приводит к повышению эффективности лечения и сохранности животных.

Заключение состоит из заключения, выводов и рекомендаций по практическому применению результатов.

Выводы сформулированы чётко, логично и адекватно отражают основные результаты проведённых исследований. Они соответствуют поставленным целям и задачам и основаны на представленных экспериментальных данных.

В рекомендациях по практическому применению результатов рекомендуется применять результаты в медицине рекомендовать применение тимоцина для лечения псориаза, включая комплексную терапию. В ветеринарии – применять тимоарг при вакцинопрофилактике и лечении инфекционного ринотрахеита (ИРТ) у крупного рогатого скота и использовать данные препараты для лечения диареи телят, вызванной вирусами.

Оформление диссертации в целом соответствует установленным требованиям. Табличный и иллюстративный материал способствует наглядному восприятию результатов и дополняет текстовую часть работы. Список использованных источников отражает достаточный охват научной литературы по теме исследования.

6. Научная, практическая, экономическая и социальная значимость диссертации. Научная значимость диссертационного исследования заключается в том, что

- синтезирован ряд координационных соединений иммуноактивных аминокислот и дипептидов с ионами $Zn(II)$, $Cu(II)$ и $Ag(I)$;
- проведена их сравнительная оценка по показателям антибактериальной и антиоксидантной активности;
- установлена зависимость биологической активности от структуры лиганда и природы металла;

- выявлено преимущество дипептидных комплексов в отношении антимикробной активности;
- показана высокая антиоксидантная активность серебряных комплексов;
- экспериментально подтверждена терапевтическая эффективность разработанных соединений при ряде патологических состояний у животных.

Полученные результаты обладают элементами научной новизны и расширяют представления о взаимосвязи «структура – активность» в ряду металлосодержащих пептидных соединений

Практическая значимость диссертации заключается в разработке новых биокоординационных соединений, обладающих выраженной иммуномодулирующей и антимикробной активностью, что открывает перспективы их использования в ветеринарной практике и фармацевтической промышленности.

Полученные результаты могут быть использованы при создании новых лекарственных средств, а также в научных исследованиях в области биоорганической химии и координационной химии биологически активных соединений. Наличие охранного документа подтверждает прикладную направленность исследования.

Экономическая значимость диссертации заключается в сокращении сроков лечения и повышения его эффективности, что выразится в снижении стоимости препаратов и расходов на лечение. В частности, при проведении комплексной терапии псориаза отмечено сокращение длительности лечения в среднем на 3,9 дня, а также уменьшение срока госпитализации пациентов на 3,4 дня.

Выздоровление больных животных острым катаральным конъюнктивитом отмечалось: при лечении комплексом А 4-5 дней, а комплексом Б на 6-7-й а больных гнойным конъюнктивитом: комплексом А на 18-20 дни после лечения, а комплексом Б – на 20-21 день. Обычное лечение составляло в среднем 4-6 недель. Такое сокращение сроков лечения значительно сокращает расходы на лечение и содержание животных и людей, что говорит об экономической эффективности лечения.

Социальная значимость проведённого исследования обусловлена тем, что исследование направлено на решение важных медицинских и ветеринарных проблем.

7. Публикация результатов исследования по теме диссертации. Результаты проведённых исследований нашли отражение в 19 публикациях автора, из которых 4 являются учебно-методическими разработками, рекомендованными к печати научно-методическим советом ГОУ «БГУ им. Носира Хусрава». 9 публикаций относятся к научным статьям, опубликованным в журналах, рецензируемых ВАК при Президенте

Республики Таджикистан, а 6 - к научным статьям и тезисам докладов, опубликованным в других изданиях и материалах научных конференций. Кроме того, автор получил 1 малый патент Республики Таджикистан.

Обоснованность сформулированных в диссертационной работе научных положений определяется системным подходом автора к решению поставленных задач, логически выстроенной методологией исследования и комплексным характером проведённых экспериментальных работ.

Достоверность полученных результатов обеспечена применением апробированных и воспроизводимых методик синтеза координационных соединений, соответствующих современным требованиям координационной и биоорганической химии. Процедуры получения комплексов выполнены с соблюдением контролируемых условий, что позволило обеспечить стабильность состава и воспроизводимость характеристик синтезированных соединений.

Физико-химическая идентификация и оценка свойств полученных соединений проведены с использованием комплекса взаимодополняющих методов анализа, включая элементный анализ, спектральные и другие инструментальные методы, что позволило подтвердить состав, предполагаемую структуру и индивидуальность синтезированных комплексов. Применение совокупности аналитических подходов существенно повышает степень достоверности интерпретации полученных данных.

Биологическая активность исследуемых соединений оценивалась с использованием современных микробиологических, биохимических и фармакологических методик, соответствующих общепринятым экспериментальным моделям. Выбор тест-объектов и показателей исследования является обоснованным и адекватным поставленным целям работы. Объём экспериментального материала является достаточным для получения статистически значимых и репрезентативных результатов.

Статистическая обработка экспериментальных данных проведена с применением стандартных методов вариационной статистики, что позволило оценить достоверность выявленных различий и минимизировать влияние случайных факторов. Представленные в работе количественные показатели характеризуются внутренней согласованностью и воспроизводимостью.

Следует отметить, что результаты отдельных серий экспериментов демонстрируют устойчивую повторяемость, что подтверждает корректность выбранной методологии и надёжность полученных данных.

Таким образом, совокупность использованных методических подходов, объём и качество экспериментального материала, а также логическая взаимосвязь полученных результатов с поставленными задачами

свидетельствуют о высокой степени обоснованности научных положений и достоверности выводов диссертационной работы. Сформулированные автором выводы аргументированы, экспериментально подтверждены и адекватно отражают содержание проведённого исследования.

8. Соответствие диссертации требованиям Высшей аттестационной комиссии при Президенте Республики Таджикистан. По содержанию и по форме изложения диссертация Раджабова Файзали Файзуллоевича на тему: «Сравнительная оценка терапевтической эффективности координационных соединений иммунноактивных низкомолекулярных пептидов с ионами серебра, меди (II) и цинка (II)», на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4. - Химия (1.4.12. - Биоорганическая химия) соответствует требованиям, предъявляемым к научно-квалификационным работам на соискание учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4. - Химия (1.4.12. - Биоорганическая химия) согласно Порядку присуждения учёных степеней (Приложение 2 к постановлению Правительства Республики Таджикистан от 26 июня 2023 года, №295).

Автореферат диссертации соответствует требованиям Порядка присуждения учёных степеней, утвержденного постановлением Правительства Республики Таджикистан от 30 июня 2021 года, №267.

Несмотря на это, в диссертации имеются некоторые недостатки, спорные положения, статистические ошибки, грамматические орфографические ошибки, среди которых можно выделить следующие:

1. В работе недостаточно подробно рассмотрены координационные особенности взаимодействия металлов с функциональными группами пептидов (отсутствует углубленный спектроскопический анализ).
2. Механизм иммуномодулирующего действия синтезированных комплексов представлен в ограниченном объеме, что не позволяет полноценно оценить все аспекты их воздействия.
3. В некоторых таблицах не указаны показатели статистической достоверности различий, что ограничивает возможность объективной оценки представленных данных.
4. Недостаточно полно представлено сопоставление полученных результатов с современными зарубежными исследованиями.
5. В тексте встречаются отдельные стилистические и редакционные неточности.

Указанные замечания и недостатки, в целом, не снижают качество и положительную научную оценку данной диссертации и не оказывают отрицательного влияния на её научный уровень.

В целом, диссертация Раджабова Файзали Файзуллоевича на тему: «Сравнительная оценка терапевтической эффективности координационных соединений иммунноактивных низкомолекулярных пептидов с ионами серебра, меди (II) и цинка (II)», представленная на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4. - Химия (1.4.12. - Биоорганическая химия) выполнена на высоком научно- методическом уровне, соответствует требованиям п. 31, 33, 34 и 35 Порядка присуждения учёных степеней, утвержденного постановлением Правительства Республики Таджикистан от 30 июня 2021 года, №267, а её автор Раджабов Файзали Файзуллоевич заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4. - Химия (1.4.12. - Биоорганическая химия)

Официальный оппонент:

Ведущий сотрудник лаборатории

«Химия и технология лекарственных

растений» Научно-исследовательского

института Таджикского национального

университета, кандидат химический наук



Кабирзода З. О.

« 11 » марта 2026 года

Адрес: 734025, Республика Таджикистан,

г. Душанбе, пр. Рудаки 17

Тел: (+ 992985866106)

E-mail: kabirzoda_z_o@mail.ru

Подпись Кабирзода З.О. подтверждаю:

Начальник ОК ИИТНУ



Рахматуллоева З.Х.

Домашний адрес

Адрес: индекс,

Район: Сино, улица Кахорова, зд. А, кв. 30

Тел: (+ 992985866106)

E-mail: kabirzoda_z_o@mail.ru

« 11 » марта 2026 года.