

ОТЗЫВ официального оппонента

на диссертацию 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.KOA-080 на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4. - Химия (1.4.12. - Биоорганическая химия).

г. Душанбе, 2026 г., 10 стр.

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 разработке, синтезу и сравнительной оценке биологической активности координационных соединений иммунноактивных низкомолекулярных пептидов с ионами Ag(I), Cu(II) и Zn(II).

Актуальность исследования обусловлена необходимостью создания новых биокоординационных соединений с выраженной иммуномодулирующей, антибактериальной и антиоксидантной активностью,

обладающих низкой токсичностью и перспективных для применения в медицине и ветеринарии.

Современная биоорганическая химия активно развивается в направлении конструирования металлсодержащих биологически активных соединений, способных сочетать свойства органических биорегуляторов и ионов биометаллов. В этом контексте представленная работа полностью соответствует современным тенденциям науки и практическим задачам фармацевтической химии.

Исследование выполнено в рамках выполнения Государственной программы развития фармацевтической промышленности в Республике Таджикистан на 2021-2025 годы (Постановление Правительства Республики Таджикистан от 28 октября 2020 №569) – «Пункт 31. Производство (синтез) фармацевтических активных веществ и получение субстанции из отечественных лекарственных растений».

3. Степень научной новизны результатов диссертации и положения, выносимые на защиту. Научная новизна диссертационной работы определяется комплексным подходом к синтезу, физико-химической характеристике и биологическому исследованию координационных соединений иммунноактивных низкомолекулярных пептидов с ионами биогенных и биоцидных металлов.

Впервые синтезирован и систематически охарактеризован ряд координационных соединений аминокислот и дипептидов иммунорегуляторной направленности с ионами Ag(I), Cu(II) и Zn(II). Полученные комплексы исследованы с точки зрения их состава, предполагаемой координационной структуры и биологической активности, что позволило сформировать целостное представление о влиянии природы металла и строения лиганда на фармакологические свойства соединений.

В работе установлена зависимость антибактериальной активности от структуры С-концевой аминокислоты пептидного лиганда. Показано, что варьирование аминокислотного остатка в С-концевой позиции приводит к существенным изменениям антимикробной активности комплексов, что свидетельствует о существовании структурно-активных закономерностей. Данный результат имеет теоретическое значение, поскольку подтверждает возможность направленного конструирования координационных соединений с прогнозируемыми биологическими свойствами.

Установлено, что дипептидные комплексы в целом проявляют более выраженную антимикробную активность по сравнению с трипептидными аналогами. Это указывает на влияние молекулярной массы, пространственной конфигурации и доступности координационных центров на взаимодействие соединений с клеточными структурами микроорганизмов.

Выявленная закономерность углубляет понимание механизмов биологического действия металлсодержащих пептидных систем.

Впервые продемонстрирована высокая антиоксидантная активность ряда серебряных комплексов, установленная с применением общепринятых модельных тест-систем. Показано, что координация пептидного лиганда с ионом серебра может усиливать способность соединений нейтрализовать свободные радикалы, что открывает перспективы их использования при патологиях, сопровождающихся развитием окислительного стресса.

Экспериментально доказана терапевтическая эффективность синтезированных соединений при ряде патологических состояний, включая псориаз, токсический гепатит, конъюнктивит крупного рогатого скота, инфекционный ринотрахеит и диарею телят. Полученные данные свидетельствуют о выраженном противовоспалительном, иммуномодулирующем и антимикробном действии разработанных препаратов, что существенно расширяет сферу возможного применения координационных соединений пептидов.

Установлена иммуностимулирующая активность препаратов тимогин и тимогарг при вакцинопрофилактике инфекционного ринотрахеита, проявляющаяся в усилении гуморального и клеточного иммунного ответа. Данный результат имеет как теоретическое, так и практическое значение, поскольку подтверждает целесообразность использования металлсодержащих пептидных комплексов в качестве иммуномодуляторов и адъювантов.

Совокупность полученных результатов формирует новые представления о биологической активности координационных соединений пептидов с ионами металлов, выявляет закономерности взаимосвязи «структура – активность» и вносит вклад в развитие биорганической химии металлсодержащих биорегуляторов.

4. Степень изученности научной темы. К началу исследований уже выяснено, что биологические свойства пептидов складываются из биологических свойств составляющих их аминокислот, 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

иммунноактивных 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.

Диссертация логично структурирована, включает введение, три главы, заключение, выводы и список литературы.

Экспериментальная часть выполнена на хорошем методическом уровне. Представлены многочисленные таблицы, отражающие результаты исследований.

Следует отметить большой объем экспериментального материала.

Во введении на основании актуальности выбранной темы, определены цель, задачи, объект и предмет исследования, научная новизна, практическая значимость полученных результатов.

В первой главе «Литературный обзор» приведены данные по современным представлениям о роли иммунной, нервной и лимфоидной системах организма, применению тимусных пептидов и координационных соединений пептидов с ионами металлов в качестве лекарственных препаратов.

В частности, отдельно изложены данные по применению пептидов и их координационных соединений с биометаллами в качестве лекарственных препаратов, показаны результаты клинических испытаний тимусных пептидов в качестве препаратов при лечении различных заболеваний.

Во второй главе «Материалы и методы исследования» приведены методики исследования.

В частности, приведены использованные реактивы и приборы, методики исследований, использованных автором: 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 третьей главе приведены результаты и обсуждение результатов проведенного исследования.

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 Н-Ile-Trp-ОН 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 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 способствует нормализации биохимических показателей при инфекционном ринотрахеите (ИРТ), что свидетельствует о наличии у данных препаратов протекторных свойств. Как показали результаты исследования, к концу эксперимента наблюдалось улучшение клинических показателей у подопытных животных.

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 собственно заключения по результатам исследований, выводов и Рекомендаций по практическому применению результатов. В медицине рекомендовано применение тимоцина для лечения псориаза, включая комплексную терапию, а 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.

6. Научная, практическая, экономическая и социальная значимость диссертации. Научная значимость диссертационного исследования заключается в том, что изучены биологические свойства и терапевтическая эффективность новых препаратов на основе координационных соединений иммуноактивных аминокислот и пептидов при лечении различных заболеваний животных.

Тематика диссертационного исследования соответствует приоритетным направлениям научного и технологического развития Республики Таджикистан в области биотехнологии, фармацевтики, ветеринарной медицины, импортозамещения лекарственных средств и обеспечения биологической безопасности страны. Работа направлена на решение актуальных задач укрепления эпизоотического благополучия, повышения продуктивности животноводства и снижения экономических потерь от инфекционных заболеваний.

Практическая значимость работы заключается в разработке новых иммуномодулирующих препаратов с научно обоснованным составом и механизмом действия. Доказана возможность их эффективного применения в ветеринарной практике, а также подтверждена повышенная эффективность комплексной терапии инфекционных заболеваний у животных. Установлено сокращение сроков лечения и восстановления, что способствует улучшению сохранности молодняка сельскохозяйственных животных. Результаты исследования защищены патентом, получен малый патент Республики Таджикистан.

Разработанные препараты могут быть внедрены в практику ветеринарных учреждений и животноводческих хозяйств, а также использованы при промышленном производстве фармацевтической продукции.

Экономическая значимость исследования определяется:

- снижением затрат на лечение инфекционных заболеваний животных;
- путём уменьшения падежа и повышения сохранности молодняка;
- увеличением продуктивности сельскохозяйственных животных;
- сокращением сроков откорма и выращивания;

-возможностью организации отечественного производства иммуномодулирующих средств, что способствует импортозамещению; повышением конкурентоспособности национальной фармацевтической продукции.

Социальная значимость проведённого исследования обусловлена возможностью практического применения полученных результатов в медицине и ветеринарии. Разработанные иммуномодулирующие препараты способствуют повышению эффективности профилактики и лечения инфекционных заболеваний, укреплению иммунного статуса организма и снижению риска развития осложнений.

Таким образом, работа имеет прикладной характер, обладает научной новизной и практической ценностью, а её результаты могут быть использованы в фармацевтической промышленности, ветеринарной практике и системе агропромышленного комплекса Республики Таджикистан.

7. Публикация результатов исследования по теме диссертации.

Результаты проведённых исследований отражены в 19 публикациях автора. 4 - из них относятся к учебно-методическим разработкам, рекомендованным к публикации научно-методическим советом ГОУ «БГУ им. Н.Хусрава». 9 публикаций представляют собой научные статьи, опубликованные в рецензируемых журналах ВАК при Президенте Республики Таджикистан. 6 работ включают научные статьи и тезисы докладов, опубликованные в специализированных изданиях и материалах научных конференций. Кроме того, автор является обладателем одного малого патента Республики Таджикистан.

Степень обоснованности научных положений диссертации определяется комплексностью проведённых исследований, использованием современных аналитических подходов и достаточным объёмом экспериментального материала.

Достоверность результатов обеспечена применением современных физико-химических и аналитических методов, включая элементный анализ, позволивший подтвердить стехиометрический состав синтезированных координационных соединений и соответствие экспериментальных данных расчётным значениям. Это создаёт надёжную основу для интерпретации полученных биологических результатов.

Оценка антимикробной активности осуществлялась с использованием микробиологических методов определения минимальной ингибирующей концентрации (МИК) и минимальной бактерицидной концентрации (МБСК), что обеспечивает количественную и воспроизводимую характеристику антимикробных свойств исследуемых соединений. Применение стандартизированных методик повышает сопоставимость полученных данных с результатами других исследований.

Антиоксидантная активность оценивалась с использованием тест-систем DPPH и ABTS, широко применяемых в фармакологических и биохимических исследованиях для анализа способности соединений к нейтрализации свободных радикалов. Использование двух независимых модельных систем повышает объективность оценки антиоксидантных свойств и снижает вероятность методической погрешности.

Биохимические и гематологические исследования проводились с целью оценки влияния разработанных соединений на функциональное состояние организма животных. Анализ показателей крови, ферментативной активности и других биохимических параметров позволил объективно оценить терапевтический эффект и безопасность исследуемых препаратов.

Статистическая обработка данных выполнена с использованием программных пакетов MS Excel и Statistica 6.1 с применением методов вариационной статистики, что обеспечило корректную оценку достоверности различий между экспериментальными группами. Наличие контрольных групп и достаточного количества экспериментальных животных повышает репрезентативность выборок и надёжность полученных выводов.

Выводы диссертационной работы логично вытекают из совокупности представленных экспериментальных данных, согласуются с полученными количественными показателями и подтверждаются результатами независимых серий экспериментов. В целом проведённое исследование характеризуется высокой степенью методической обоснованности и достоверности, что позволяет считать сформулированные положения научно аргументированными и убедительными.

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)», представленной в диссертационный совет 6D.KOA-080 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 и орфографические ошибки, среди которых можно выделить следующие:

1. Для установления состава и структуры синтезированных соединений, не были использованы методы спектроскопии ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{15}N , масс-спектрометрии высокого разрешения.
2. Не были изучены связующие позиции синтезированных соединений с ферментами чтобы проанализировать возможной конформации соединений с ферментами.
3. Не во всех таблицах приведены показатели статистической значимости.
4. Отсутствуют исследования по изучению взаимосвязь «структура ингибирующая активность» синтезированных соединений с ферментами.
5. В ряде таблиц имеются технические погрешности оформления.
6. В тексте встречаются 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.

Диссертационная работа Раджабова Файзали Файзуллоевича представляет собой завершённое научно-квалификационное исследование, выполненное на современном научном уровне с использованием комплексного подхода к синтезу, физико-химической характеристике и биологической оценке координационных соединений иммунноактивных пептидов с ионами биогенных и биоцидных металлов. Работа содержит оригинальные научные результаты, подтверждённые комплексом аналитических, микробиологических, биохимических и гематологических методов, а также статистической обработкой данных, что обеспечивает их достоверность и воспроизводимость.

Представленные результаты обладают как теоретической, так и практической значимостью: они расширяют представления о закономерностях «структура-активность» металлсодержащих пептидных комплексов, демонстрируют их иммуномодулирующее, антибактериальное и антиоксидантное действие, а также подтверждают эффективность применения разработанных соединений в ветеринарной практике.

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:

Зав.лабораторией «Обогащение руд»,

Института химии им. В.И. Никитина

Национальной Академии наук Таджикистана,

доктор химических наук

Сафаров

Саифидин Шахобидинович



« 05 » марта 2026 года

Адрес: 734063, Таджикистан,

г. Душанбе, ул. Айни 299/2

Институте химии им. В.И. Никитина НАНТ

Тел: (+ 992) 90 002 24 42

E-mail: cafi@mail.ru

Подпись Сафарова С.Ш. подтверждаю:

Начальник Отдела кадров Института

Рахимова Ф.



Адрес: индекс

Район: Рудаки, улица к/с. Килаи,

зд к: Кулписга, д. 60

Тел: (+ 992) 900022442

E-mail: cafi@mail.ru

« 05 » марта 2026 года.