

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу Султонова Рауфджона Азизкуловича на тему: «Синтез, исследование и биологические свойства комплексов $Zn(II)$ и $Fe(II)$ с ацетилцистеином» на соискание учёной степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – Фармацевтическая химия, фармакогнозия

Актуальность темы исследования представленной диссертационной работы Султонова Рауфджона Азизкуловича является очевидной ввиду того, что она посвящена важной в настоящее время проблеме первостепенной важности, стоящей перед системой здравоохранения и фармации.

В последние годы опубликовано много работ, посвященных синтезу и исследованию комплексных соединений переходных металлов с биологически активными лигандами. Установлено, что, переходные металлы с органическими лигандами являются важной частью живого организма и широко распространены в природе. Необходимо также отметить, что комплексные химические соединения цинка и железа с биолигандами являются биологически активными веществами. Эффективность абсорбции цинка натошак варьирует от 40 до 90%. Поэтому соединения этих биометаллов привлекают внимание не только химиков, но и биологов, фармакологов, медиков, а также специалистов других отраслей науки. Активные сульфгидрильные группы, находящиеся в молекуле ацетилцистеина, разрывают дисульфидные связи кислых мукополисахаридов мокроты. В свою очередь, деполяризация макромолекулы способствует стимуляции кашлевого рефлекса, разжижению вязкой мокроты и легкому его выделению. Общеизвестно, железо используют для повышения иммунной системы организма человека. Если в организме железа в достатке, то происходит синтез лизоцима, интерферона, которые обеспечивают бактерицидные свойства сыворотки крови. Наличие железа в составе ферментов пероксидаз усиливает антиоксидантные, метаболические свойства последних.

Значимость для науки и практики полученных автором диссертации результатов. Диссертационная работа выполнена на высоком уровне с использованием широкого спектра методов. Материалы, использованные автором, соответствуют поставленным задачам, показывая глубину подхода диссертанта к изучаемой проблеме, что позволило ей получить важную информацию по ключевым вопросам.

Материалы диссертации внедрены в учебном процессе на кафедрах фармацевтической и токсикологической химии ГОУ «Таджикского государственного медицинского университетв им. Абуали ибни Сино».

Степень обоснованности научных положений, выводов и практических рекомендаций, полученных соискателем. Научные положения, выводы и рекомендации, изложенные в работе, достоверны, вытекают из данных проведенного исследования, подтверждены статистической обработкой с применением комплекса научных и объективных информативных методов исследования.

Проведено исследование комплексобразования цинка (II) и железа (II) с ацетилцистеином, установлен состав констант устойчивости и степень накопления координационных соединений цинка (II) и железа (II) с ацетилцистеином, с применением окислительной функции Юсупова, разработана на их основе методика синтеза координационных соединений для целенаправленного синтеза Цинкаса и Фераса. Методами элементного анализа, ИК-спектроскопии, молярной электрической проводимости, криоскопии, рентгенофазового анализа определены состав, строение и свойства новых координационных соединений. Изучены токсические (острые, хронические и эмбриотоксичные), аллергенные, раздражающие, патоморфологические, противомикробные и гепатопротекторные свойства Цинкаса и Фераса.

Выявлено, что синтезированные соединения являются малотоксичными, не проявляющими аллергенные и раздражающие свойства, не выражающими заметного эмбриотоксического и гепатотоксического

эффекта. Впервые с использованием интегральных методов диагностики на большом экспериментальном материале проведено сравнительное изучение защитных свойств печени и гипополидемических эффектов исследованных координационных соединений металлов, в частности цинка (II) и железа (II) с ацетилцистеином на доклиническом этапе, с применением модели острого токсического поражения печени, вызванного введением. С целью лечения органов дыхания больных с заболеваниями дыхательных путей (бронхоэктаз, пневмония, бронхопневмония, фиброзно - буллезная болезнь, поликистоз лёгких, абсцесс лёгких, трахеит, ларинготрахеит, туберкулёз лёгких и др.) с различными нозологическими формами, были разработаны муколитические вещества на основе раствора диацетилцистеинат цинка(II) - % (Цинкас) и диацетилцистеинат железа(II) - 1% (Ферас), введение которого способствует более быстрому регрессированию симптоматики бронхиальной обструкции. Достигнутые показатели по комплексообразованию цинка (II) и железа (II) с ацетилцистеином будут использованы для объяснения и прогнозирования процессов комплексообразования с участием цинка (II) и железа (II). Разработана методика синтеза и осуществлён целенаправленный синтез координационных соединений цинка (II) и железа (II) с ацетилцистеином. Синтезированные координационные соединения железа (II) с ацетилцистеином, под государственным фармакопейным названием Ферас могут быть использованы как антиоксидантные средства при терапии состояний гипоксии различного генеза (Патент РТ №ТJ.975. 15.02.2019 г, Заявка №1801251; Евразийский Патент № 037981, 18.06.2021 г. Заявка №201900132). Синтезированные муколитические вещества на основе координационных соединений цинка (II) с ацетилцистеином (Патент РТ №ТJ.913 09.07.2018 г Заявка №1801199.), которые названы Цинкасом могут быть использованы при лечении болезней дыхательных путей - (бронхоэктазия, пневмония, бронхопневмония, фиброзно-булёзная болезнь, туберкулёз лёгких, поликистоз лёгких, абцесс лёгких).

Объем и оценка содержания диссертации. Материалы диссертации Султонова Р.А. изложены на 146 страницах, включают введение, общую характеристику работы, обзор литературы, материал и методы исследования, 5 глав собственных исследований, обсуждение результатов, выводы, рекомендации по практическому использованию результатов, список литературы, перечень опубликованных работ по диссертации и приложения. Диссертация иллюстрирована 30 таблицами и 22 рисунками. Библиография состоит из 143 источников, из них 95 на русском и 48 на иностранных языках.

Введение отражает актуальность и необходимость выполнения настоящей работы, цель, задачи сформулированы ясно и четко, отражают вопросы, решаемые в работе, соответствуют выводам, полученным в результате проведенных исследований.

В первой главе приведен анализ литературных данных, аминокислоты являются структурными единицами пептидов и белков, в связи с чем процессы их комплексообразования можно рассматривать как модели, позволяющие оценить химическое сродство конкретных функциональных групп к определенным ионам металлов. В связи с этим, исследования, посвященные синтезу и образованию координационных соединений различных металлов с ацетилцистеином, имеют высокую теоретическую и практическую значимость.

Во второй главе рассчитаны константы образования максимальной степени накопления области доминирования и существования комплексов в изученных системах. На основании данных, полученных методом оксредметрии, синтезированы ацетилцистеинатные комплексы цинка (II) и железа (II).

В третьей главе представлены данные инфракрасной спектроскопии (ИК), криоскопии, элементного анализа, молярной электрической проводимости и рентгенофазового анализа, на основании

которых предположена структура, сингоний и высокая степень чистоты координационных соединений.

В четвертой главе диссертантом рассматривается химико-фармацевтический анализ синтезированных координационных соединений цинка (II) и железа (II) с ацетилцистеином. Показано, что комплексы Цинкас и Ферас проявляют сильное защитное действие при остром токсическом поражении печени, вызванном введением токсических веществ на примере CCl_4 , что говорит о дальнейшем создании лекарственного препарата гепатотоксического действия. Приведены результаты общетоксических и аллергизирующих свойств, биохимический анализ противомикробной активности комплексов цинка (II) и железа (II) с ацетилцистеином и выявлено, что синтезированные соединения являются малотоксичными, не проявляющими аллергенные и раздражающие свойства, не выражающими заметного эмбриотоксического и гепатотоксического эффекта. Применение комплексов при лечении заболеваний дыхательных путей и профилактика заболеваний органов дыхания с помощью воздушной среды, содержащей координационное соединение цинк (II) и железо (II) с ацетилцистеином, т.е. Цинкас и Ферас в модели (экз-виво) даёт возможность дальнейшего использования Цинкаса и Фераса при лечении болезней дыхательных путей.

Диссертация хорошо иллюстрирована таблицами, диаграммами, что позволило сделать более доступной и наглядной представленную работу. Полученные автором данные могут быть широко использованы в практике здравоохранения.

Выводы и практические рекомендации полностью вытекают из содержания работы, составлены в соответствии с задачами исследования.

Опубликованные материалы по теме диссертации используются в учебном процессе на профильных кафедрах ГОУ «Таджикский государственный медицинский университет имени Абуали ибни Сино».

Автореферат соответствует по своему содержанию диссертации и отражает её основные положения. Сопоставление целей и задач работы с выводами позволяет заключить, что эти основополагающие моменты диссертационного исследования достигнуты.

В целом диссертация производит хорошее впечатление, читается с интересом и заслуживает высокой оценки. Однако работа не лишена некоторых недостатков:

1. Следовало бы более подробно остановиться на результатах ИК-спектров и хроматографического исследования координационных соединений,
2. На стр. 48 приведено реакций образования координационных соединений, железа (II) с ацетилцистеином и не указано через какие донорные атомы происходит координация металл железа (II) с ацетилцистеином
3. Следовало бы объединить и уменьшить число выводов
4. В тексте диссертации имеются некоторые грамматические и стилистические ошибки.

Отмеченные недостатки не умаляют научной и практической ценности диссертационного исследования, не снижают его актуальность и грамотно аргументированы.

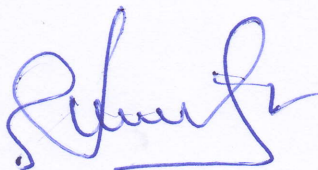
Заключение

Таким образом, диссертационная работа Султонова Р.А. «Синтез, исследование и биологические свойства комплексов Zn(II) и Fe(II) с ацетилцистеином» является самостоятельным, квалифицированным научно-исследовательским трудом, содержащим важное направление в решении актуальной задачи – выявления распространенности и эффективности.

Работа Султонова Р.А. по своей актуальности, научной новизне, объёму и уровню проведённых исследований, практической значимости полученных результатов отвечает требованиям раздела 3, п. 31, 34 «Порядка присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Республики Таджикистан от 30 июня 2021 г., № 267,

предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор достоин присвоения учёной степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

**К.фарм.н., заведующие кафедрой
фармацевтической технологии
и фармакологии Таджикского
национального университета**



Шарифов Х.Ш.

Контактная информация:

Республика Таджикистан, г. Душанбе,
Таджикского национального университета
Республики Таджикистан»

Адрес: 734025, Проспект Рудаки, 17

(+992 -37) 221-62-25; (+992 -37) 227 -15-10 ; Факс: (+992-37) 227-15-10 ;

Email: info@tnu.tj

04. 03. 2023 г.

