

«УТВЕРЖДАЮ»

**Директор Научно-исследовательского
учреждения «Китайско- таджикского**

**инновационного центра
натуральных продуктов» НАНТ**

д.е.н. Нуъмонов С.Р.



ОТЗЫВ

ведущей организации на диссертационную работу Султонова Рауфджона Азизкуловича на тему: «Синтез, исследование и биологические свойства комплексов $Zn(II)$ и $Fe(II)$ с ацетилцистеином», представленной к защите в Разовом Диссертационном совете 6D.KOA-031 при ГОУ «Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино» на соискание учёной степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – Фармацевтическая химия, фармакогнозия

Актуальность темы исследования. Диссертационная работа Султонова Р.А. посвящена изучению синтеза, исследования и биологических свойств комплексов $Zn(II)$ и $Fe(II)$ с ацетилцистеином.

В последние годы опубликовано много работ, посвященных синтезу и исследованию комплексных соединений переходных металлов с биологически активными лигандами [Новикова Г. А. и соавт., 1988; Конева Е.А., 2010]. 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% [Бобиев Г.М., 2000; Иманкулова Е.А. и соавт., 2018]. Поэтому соединения этих биометаллов привлекают внимание не только химиков, но и биологов, фармакологов, медиков, а также специалистов других отраслей науки [Балышев А.В. 2005; Бобиев Г.М., 2012; Ничипоренко Ю. Д., 2015]. 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, что железо используют для повышения иммунной системы организма человека. Если в организме железо в достатке, то происходит синтез лизоцима, интерферона, которые обеспечивают бактерицидные свойства сыворотки крови. Наличие железа в составе ферментов пероксидаз усиливает антиоксидантные, метаболические свойства последних. [Степанов Ю.М. и соавт., 2012; Ланкин В.З. и соавт., 2013; Selvakumaretfl., 2013].

В литературе отсутствуют сведения о биокоординационных соединениях муколитических активных микроэлементов с ацетилцистеином. Исходя из этого исследование координационных соединений цинка (II) и железа (II) с ацетилцистеином актуально.

Связь работы с научными программами (проектами) темами. Диссертационное исследование осуществлялось в кафедре фармацевтической и токсикологической химии фармацевтического факультета (номер государственной регистрации № 0103 ТД 006), ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино и ГУ «Научно - исследовательский фармацевтический центр МЗ и СЗН РТ»

Научная новизна полученных результатов и выводов, сформулированных в диссертации.

Впервые методом оксрeдметрии с применением окислительной функции изучены процессы комплексообразования цинка (II) и железа (II) с ацетилцистеином.

Установлен состав, область существования и доминирования, а также максимальные выходы комплексов цинка (II) и железа (II) с ацетилцистеином.

Разработана методика объединения и осуществлён целенаправленный синтез координационных соединений цинка (II) и железа (II) с ацетилцистеином «Цинкас» и «Ферас».

Определён состав и изучена структура координационных соединений цинка (II) и железа (II) с ацетилцистеином с использованием методов элементного анализа, ИК-спектроскопии, молярной электрической проводимости, криоскопии, рентгенофазового анализа и спиновых меток на приборе ЭПР.

Выявлены механизмы образования, а также закономерности изменения устойчивости физико-химических свойств координационных соединений цинка (II) и железа (II) с ацетилцистеином.

Впервые изучены токсические (острые, хронические и эмбриотоксичность), аллергенные, раздражающие и патоморфологические свойства цинка (II) и железа (II) с ацетилцистеином «Цинкас» и «Ферас»,

проведен биохимический анализ и изучены антиоксидантные свойства методом спиновых меток на приборе ЭПР.

Проведено исследование муколитических свойств «Цинкаса» и «Фераса» с целью создания на их основе новых муколитических веществ, предназначенных для лечения болезней дыхательных путей.

Значимость для науки и практики, полученных автором диссертации результатов.

Разработанная оценка по процессу комплексообразования цинка (II) и железа (II) с ацетилцистеином могут быть использованы для освещения и предвидения аффинажа комплексообразования с участием цинка (II) и железа (II).

Выявленные итоги констант устойчивости цинка (II) и железа (II) с АЦЦ могут быть использованы, как справочный материал, заполняя имеющиеся пробелы в литературных источниках научного характера. Также вероятно задействование результатов исследования в научных целях, при проведении комплексообразования ионов d-переходных металлов с органическими лигандами для синтеза новых соединений в области координационной химии. Предлагается использование методики синтеза координационных соединений, разработанной в диссертации, при целенаправленном объединении новых координационных соединений других d-переходных металлов с серо- и азот содержащими лигандами.

Синтезированные муколитические вещества на основе координационных соединений цинка (II) и железа (II) с ацетилцистеином, называемые Цинкасом и Ферасом могут быть использованы для лечения болезней дыхательных путей - бронхоэктазии, пневмонии, бронхопневмонии, фиброзно-булёмной болезни, туберкулёза лёгких, поликистоза лёгких, абсцесса лёгких.

Полученные результаты могут быть использованы студентами кафедры фармацевтической и токсикологической химии, фтизопульмонологии, ЦНИЛ ГОУ «Таджикский государственный медицинский университет имени Абуали ибни Сино». Использование материалов исследования рекомендуется при чтении лекций по спецкурсам, при проведении научно-исследовательских работ аспирантами и соискателями, курсовых и дипломных работ - студентами ВУЗов химического и медицинского профиля.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

1. 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).
2. Полученные константы устойчивости цинка (II) и железа (II) с АЦЦ могут использоваться как справочный материал.
3. Разработана методика синтеза и осуществлён целенаправленный синтез координационных соединений цинка (II) и железа (II) с ацетилцистеином.
4. Результаты исследования могут быть использованы для студентов кафедры фармацевтической и токсикологической химии, фтизопульмонологии, ЦНИЛ ГОУ «Таджикский государственный медицинский университет имени Абуали ибни Сино», возможное применение при выполнении научных, исследовательских работ аспирантами и соискателями, студентами ВУЗов химического и медицинского профиля.
5. 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).
6. 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-булёмная болезнь, туберкулёз лёгких, поликистоз лёгких, абцесс лёгких).

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и заключений. Достоверность полученных результатов диссертации подтверждается комплексностью исследований, достаточным объемом материалов, применением информативно-доказанных методов изучения биологических свойств, использованных в работе вещества, а также статистической обработкой результатов исследований и публикациями.

Основные положения диссертационной работы автором доложены и обсуждены на 13 научно-практической конференции молодых учёных и студентов ГОУ ТГМУ им Абуали ибни Сино с международным участием, посвящённой «Году развития туризма и народных ремесел» (Душанбе, 2018); VI Международной конференции «Современные проблемы физики», посвященной 110-летию академика Академии наук Республики Таджикистан С.У. Умарова и 90-летию академика Академии наук Республики Таджикистан А.А. Адхамова (Душанбе, 2018); 66 годичной международной

научно-практической конференции ГОУ ТГМУ им Абуали ибни Сино с международным участием «Роль и место инновационных технологий в современной медицине» (Душанбе, 2018), IV международной научной конференции «Вопросы физической и координационной химии», посвященной форуму изобретателей Республики Таджикистан и памяти докторов химических наук, профессоров Якубова Хамида Мухсиновича и Юсуфова Зухуриддина Нуриддиновича, (Душанбе, 2019); 5 международной Все украинской научно-практической конференции (Харьков, 2019); 14 международной научно-практической конференции молодых учёных и студентов ГОУ ТГМУ им Абуали ибни Сино, посвящённой «Годам развития села.

Работа была допущена к защите на заседании межкафедрального экспертного совета (Протокол № 3 от 15.01.2021).

По теме диссертации опубликовано 22 научных работ, из них 9 статей в журналах, рекомендованных ВАК при Президенте Республики Таджикистан, 10 тезисов докладов в материалах международных, республиканских, региональных конференций, 2 малых патента РТ, 1 Евразийский патент, 2 проекта фармакопейной статьи субстанции лекарственного средства, а также 2-акта внедрения (прилагаются в приложении).

Оценка содержания диссертации, её завершённость в целом, замечания по оформлению.

Диссертационная работа изложена на 145 страницах компьютерного текста, состоит из введения, общей характеристики работы, обзора литературы, 5-тых глав, заключения, списка использованной литературы, включающего 143 источника (из них 95 отечественных и 48 зарубежных). Работа содержит 30 таблиц и 22 рисунков.

Вместе с тем по диссертационной работе можно сделать следующие замечания:

1. Обоснование актуальности темы диссертационной работы слишком развернуто. Его можно без ущерба основного содержания сократить за счет описания характеристики биоактивных комплексных соединений.
2. В главе 1.1. диссертационной работы сказано «Комплексные соединения переходных металлов с аминокислотами», однако практически рассмотрена роль соединения биометаллов при различных заболеваниях.
3. В главе 2 диссертационной работы называется «Экспериментальная часть», что является слишком общим, т.к. в тексте речь идет только о двух

формах комплексных соединений цинка (II) и железа (II), так называемые «Цинкас» и «Ферас».

4. В главе 3. «Физико-химические методы исследования координационных соединений цинка (II) и железа (II) с ацетилцистеином» в разделе 3.1 диссертационной работы (стр.49-51), в табл. 3.1-3.2 (стр.49-50) диссертации приведены результаты определения растворимости синтезированных комплексов. Однако эти данные носят качественный характер, т.е. без привлечения цифрового материала. Непонятно, по каким критериям определялась «хорошая» и «малая» растворимость или просто «растворимость» комплексов.

5. Желательно было бы предложенные структурные формулы синтезированных соединений подтвердить каким-либо физико-химическим методом исследования.

6. При определении антиоксидантных свойств комплексов цинк (II) и железо (II) с ацетилцистеином методом спиновых меток на приборе ЭПР нужно было бы более подробно остановиться на парамагнитных свойствах координационных соединений и связать антиоксидантные свойства комплексов с парамагнитностью комплексов железа (II).

7. В тексте диссертации и автореферате встречаются технические и грамматические ошибки.

Однако отмеченные недостатки носят частный характер и не влияют на общую положительную оценку диссертационной работы. Рассматриваемая диссертационная работа является законченным научно-исследовательским трудом, выполненным автором на высоком научном уровне. Полученные результаты являются значительным вкладом в химию комплексных соединений и фармации. Они опубликованы в профильных научных журналах, рекомендованных ВАК РТ, неоднократно обсуждались на различных международных, республиканских конференциях и получили одобрение специалистов.

Автореферат и опубликованные работы соответствуют основному содержанию диссертационной работы.

Практические рекомендации конкретны и ясно представлены.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Султонова Рауфджона Азизкуловича на тему: «Синтез, исследование и биологические свойства комплексов Zn(II) и

Fe(II) с ацетилцистеином», по специальности 14.04.02 – Фармацевтическая химия, фармакогнозия, является завершённой, обладающей полнотой профессиональной работой, в которой содержится решение актуальной задачи по изучению различных химических, биологических, химико-фармацевтических анализа синтезированных координационных соединений цинка (II) и железа (II) с ацетилцистеином.

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов диссертационная работа соответствует требованиям раздела 3 п. 31, 34 «Порядку присуждения учёных степеней» утвержденного постановлением Правительства Республики Таджикистан 30 июня 2021 года № 267, предъявляемых к диссертации на соискание учёной степени кандидата фармацевтических наук, а сам автор достоин присуждения учёной степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Отзыв на диссертационную работу Султонова Р.А. обсужден и единогласно одобрен на заседании Учёного совета Научно - исследовательского учреждения «Китайско-таджикского инновационного центра натуральных продуктов» НАНТ, протокол № 1 от « 20 » января 2023 года.

**Председатель Научно - исследовательского
учреждения «Китайско- таджикского
инновационного центра
натуральных продуктов» НАНТ
доктор естественных наук**



Нуъмонов С.Р.

**Эксперт,
старший научный сотрудник
к.фарм н.**

Гулмуродов И.С.

Контактная информация: Научно - исследовательское учреждение
«Китайско- таджикский инновационный центр натуральных продуктов»
НАНТ: 734063, Таджикистан, г. Душанбе, ул Айни 299/2 тел: 93-417-32-62