

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 стоящей перед системой здравоохранения и фармации.

Соединение N-ацетилцистеин относится к «скавенджерам» т.е. активным формам азота – оксида азота и пероксинитрита. По этой причине при использовании N-ацетилцистеина снижаются окислительные и нейтрализующие способности перечисленных активных форм азота. Если действие антиоксиданта является непрямой, тогда повышается свойство восстановленной формы глутатиона, который содержится внутри клеток. При использовании NO_2 выход продукции модулируется в сторону ее уменьшения, воздействуя на процессы внутриклеточной сигнализации. Координационное соединение с АЦЦ может действовать и влиять на процесс синтеза NO, выделяя из депонированных форм оксида азота. Тиосульфидные группы восстанавливаются с помощью сульфгидрильных групп. Они могут быть использованы в качестве антиоксидантов при интоксикации веществами-окислителями АЦЦ. 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. Установлено, что, переходные металлы с органическими лигандами являются важной частью живого организма и широко распространены в природе.

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

Материалы диссертации внедрены в учебном процессе на кафедрах фармацевтической и токсикологической химии ГОУ «Таджикского государственного медицинского университета 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.

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 гипополипидемических 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-буллезная болезнь, туберкулёз лёгких, поликистоз лёгких, абсцесс 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, сведения о комплексных соединениях переходных металлов с аминокислотами, современное состояние исследований биokoординационных соединений аминокислот, физико – химические методы исследования процессов комплексообразования, некоторые практические аспекты использования координационных соединений амино -, серо и неионизированных карбоксильных групп.

Во второй главе описана методика подготовки и проверка электродов: цинкового, калибровка стеклянных электродов, синтез и стандартизация необходимых исходных растворов; методика применения окислительной функции Юсупова З.Н. для расчетов констант образования ацетилцистеинатных комплексов цинка (II) и железа (II). Представлены и обсуждены данные по изучению процесса комплексообразования цинка (II) и железа (II) с ацетилцистеином в широком интервале рН и 308 К.

В третьей главе приведены данные по физико-химическим методам исследования координационных соединений цинка (II) и железа (II) с ацетилцистеином,

В четвертой главе диссертантом рассматривается химико-фармацевтический анализ синтезированных координационных соединений цинка (II) и железа (II) с ацетилцистеином. Приведены результаты общетоксических и алергизирующих свойств, биохимический анализ противомикробной активности комплексов цинка (II) и железа (II) с ацетилцистеином и выявлено, что синтезированные соединения являются малотоксичными, не проявляющими алергенные и раздражающие свойства,

не выражающими заметного эмбриотоксического и гепатотоксического эффекта. Впервые, методом спиновой метки на приборе электропарамагнитного резонанса (ЭПР) исследована концентрационная зависимость комплексов Цинкаса и Фераса в присутствии нитроксильного радикала. Установлено, что в присутствии комплексов Цинкаса и Фераса нитроксильный радикал полностью восстанавливается, что свидетельствует о сильном антиоксидантном свойстве комплексов Цинкаса и Фераса. Это даёт возможность судить об использовании синтезированных координационных соединений цинка (II) и железа (II) с ацетилцистеином, под государственным фармакопейным названием Цинкас и Ферас как антиоксидантные средства при терапии состояний гипоксии различного генеза. С использованием интегральных методов диагностики, на большом экспериментальном материале проведено сравнительное изучение защитных свойств печени, гипополидемических эффектов исследованных координационных соединений и металлов, в частности цинка (II) и железа (II) с ацетилцистеином на доклиническом этапе, с применением модели острого токсического поражения печени, вызванного введением CCl_4 . 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 - бронхоэктазии, пневмонии, бронхопневмонии, фиброзно - булёзной болезни, туберкулёза лёгких, поликистоза лёгких и абцесса лёгких.

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 «Таджикского государственного медицинского университета им. Абуали ибни Сино».

Такая большая по объёму и интересная по содержанию работа не может быть лишена и некоторых недостатков, к которым относятся:

1. Из текста диссертационной работы не понятно, как готовился использованный в работе окислительно-восстановительный электрод и принцип его работы.
2. По мнению оппонента, хорошим дополнением к приведенным в диссертации результатам могли бы стать результаты математического моделирования структур, расчет геометрических молекулярных характеристик выявленных координационных частиц. Сравнительный анализ этих данных для соединений различного состава, вероятно, позволил бы получить дополнительные весомые аргументы для обоснования причин различий в их свойствах, устойчивости и областях существования. Данное замечание может расцениваться в качестве рекомендации соискателю при выборе направлений дальнейших исследований.
3. В рукописях диссертации и автореферата имеется небольшое число грамматических ошибок.

Все перечисленные в отзыве замечания не носят принципиального характера и не снижают положительного впечатления от рецензируемой работы.

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.

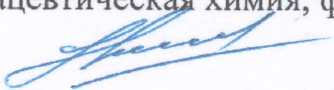
В целом диссертация производит хорошее впечатление, читается с интересом и заслуживает высокой оценки. Принципиальных замечаний нет.

Заключение


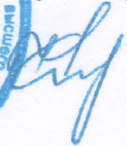
Таким образом, диссертационная работа Султонова Р.А. «Синтез, исследование и биологические свойства комплексов Zn(II) и Fe(II) с ацетилцистеином» является самостоятельным, квалифицированным научно-исследовательским трудом, содержащим важное направление в решении актуальной задачи фармацевтической химии по разработке методов синтеза и исследованию химических свойств цинка и железа с ацетилцистеином и изучению биологической активности полученных соединений.

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.

Заведующий кафедрой фармацевтической,
токсикологической и аналитической химии
федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Курский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
доктор фармацевтических наук,
(14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия)
доцент


Квачахия Лексо Лорикович

Подпись заведующего кафедрой фармацевтической, токсикологической и аналитической химии Квачахия Лексо Лориковича удостоверяю – начальник управления персоналом и кадровой политики ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России



Наталья Николаевна Сорокина

« 03 » 03 : 20 23 г.