

В диссертационный совет 6D.КOA-038 при
Таджикском национальном университете
(734025, Республика Таджикистан,
г.Душанбе, проспект Рудаки, 17)

Отзыв

официального оппонента на диссертацию Раджабова Файзали Файзуллоевича на тему «Сравнительная оценка терапевтической эффективности координационных соединений иммуноактивных низкомолекулярных пептидов с ионами серебра, меди (II) и цинка (II)», представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.04 – Биохимия

За последнее время разработано заметное количество синтетических лекарственных средств пептидной природы. Большую часть среди них занимают иммуномодулирующие препараты, в том числе на основе пептидов тимусного происхождения. Наиболее эффективны препараты, содержащие в качестве действующих веществ пептиды, аналогичные или обладающие активностью тимусных гормонов. В экстрактах тимуса содержатся триптофан - и лизинсодержащие дипептиды, обладающие иммуностропной активностью. Эти пептиды оказывали самое сильное активирующее действие на выработку Т-хелперов, но не влияли на выработку Т-супрессоров, кроме дипептида Н-Ile-Trp-OH. Многие пептиды послужили основой для разработки на их основе новых иммуномодулирующих препаратов, оказывающих модулирующее влияние на различные звенья иммунитета и, вследствие этого оказавшиеся высокоэффективными при лечении различных заболеваний. Примерами таких препаратов являются тимоген (Н-Glu-Trp-OH), вилон (Н-Lys-Glu-OH), тимогар (Н-Ile-Trp-OH). Новым направлением в разработке иммуномодулирующих препаратов является получение координационных соединений иммуноактивных аминокислот и пептидов с металлами, играющими важную роль в функционировании иммунной системы, одними из которых являются железо и цинк. У таких комплексов отмечается более высокая специфическая активность и появляются новые виды биологической активности, обусловленные суммарной активностью пептидов и металлов.

С использованием координационных соединений дипептида Н-Ile-Trp-OH, обладающего иммуномодулирующей активностью, с ионами железа и цинка были разработаны иммуномодулирующие препараты тимофер и

тимоцин, соответственно, обладающие повышенной в 2-8 раз иммуностимулирующей активностью по сравнению с исходным дипептидом.

На основании результатов исследований последних десятилетий установлено, что биологическая активность пептидов обусловлена активностью входящих в их состав аминокислот.

Установлено, что иммуномодулирующими свойствами обладают аминокислоты глицин, лизин, аргинин, триптофан, глутаминовая кислота и их смеси. Лизин и триптофан, кроме этого, проявляют также и некоторую нейротропную активность. Однако сведения о биологической активности комплексных соединений этих аминокислот с серебром, медью и цинком в научной литературе до сих пор отсутствуют.

Поэтому исследование процессов комплексообразования лизина, триптофана и глутаминовой кислоты с ионами серебра и исследование иммунологической активности указанных координационных соединений является актуальным и имеет большое практическое значение.

Именно решению этой задачи и посвящена диссертация Раджабова Ф.Ф. Целью исследования являлось изучение сравнительной эффективности координационных соединений иммуноактивной аминокислоты аргинина и триптофансодержащего дипептида изолейцил-триптофан с ионами цинка, меди и серебра при различных иммунодефицитных состояниях.

Диссертационная работа изложена на 161 страницах компьютерного текста и состоит из введения, трех глав, заключения, выводов списка цитируемой литературы. Работа содержит 26 таблиц и 14 диаграмм. Список литературы включает 233 работ.

В «Введении» обосновывается актуальность, цель и задачи исследования.

В первой главе диссертации представлен обзор литературы, дан анализ существующих данных в роли тимуса о организме, функции, связи иммунной и нервной систем.

Во второй главе диссертации описаны методы проведения исследований.

Третья глава посвящена результатам исследований.

Целью первого этапа исследований было изучение эффективности тимоцина при включении его в схему лечения больных псориазом.

В обеих группах лечение прошло без осложнений. Результаты лечения показали, что введение тимоцина в схему лечения больных псориазом приводит к повышению его эффективности с 26,7 до 53,3%.

Эффект лечения не был достигнут у 3 (10%) больных с тяжелыми распространенными наследственно обусловленными бляшечно-крупнобляшечными формами псориаза.

Применение тимоцина способствовало нормализации всех нарушенных иммунологических показателей, кроме ЦИК. При традиционном лечении большинство иммунологических показателей (6 из 9) оставались нарушенными.

Таким образом, эксперимент показал преимущества комплексного лечения псориаза по сравнению с традиционным.

Следующим этапом исследований было изучение тимоцина на изменение биохимических показателей крови кроликов при экспериментальном токсическом гепатите, вызванном четыреххлористым углеродом.

После введения четыреххлористого углерода у кроликов отмечались признаки токсического гепатита: повышение содержания билирубина, активности АЛАТ и АСАТ, креатинина и сахара. Заниженным было только содержание холестерина. Остальные показатели находились в пределах физиологической нормы.

Применение тимоцина способствовало положительной динамике биохимических показателей.

Диссертантом был изучен терапевтический эффект соединений на основе координационных соединений ионов меди, серебра с аргинином и тимогаром при лечении конъюнктивита крупного рогатого скота

При исследовании острой токсичности комплексов на белых мышях показало, что общее состояние и поведение экспериментальных животных не отличались от контрольных групп. В течение 14 суток смертности среди подопытных мышей не отмечалось.

Диссертантом также разработаны оптимальные дозы применяемого комплекса, равное 0.03мл (2 капли).

Также было проведено лечение животных, больных гнойным конъюнктивитом, комплексами А и Б, и изучены гематологические, биохимические и иммунологические показатели крови животных, в результате которых комплексы А и Б показали нормализующее действие.

Выздоровление больных животных острым катаральным конъюнктивитом отмечалось: при лечении комплексом А в течение 4-5 дней, а комплексом Б на 6-7-й дни после начала лечения, а больных гнойным конъюнктивитом: комплексом А на 18-20 дни после лечения, а комплексом Б – на 20-21 день. Здесь необходимо отметить, что при традиционном лечении

острого катарального конъюнктивита лечение длится 1.5-2 недели, а при гнойном конъюнктивите – месяц-полтора.

Диссертантом показано, что препараты на основе комплексов аргинина с медью и серебром, тимогара с медью и серебром для лечения конъюнктивита животных являются эффективными, позволяют значительно сократить сроки лечения.

Целью данного этапа исследования является изучение влияния тимоцина и тимоарга на биохимические показатели крови животных при экспериментальном гепатите.

Применение тимоцина и тимоарга способствовало нормализации содержания билирубина, сахара, холестерина и активности АЛАТ и АСАТ, что свидетельствует о наличии у тимоарга и тимоцина гепатопротекторных свойств.

В инфекционной патологии КРС ведущая роль принадлежит ряду альфагерпесвирусов. Одним из таких вирусов является герпесвирус КРС 1-го типа - возбудитель ИРТ.

Диссертантом была также изучена эффективность применения координационных соединений серебра и дипептида Н-Ile-Trp-ОН (изолейцил-триптофан) при лечении герпесвирусной инфекции у крупного рогатого скота.

Титры антител после лечения в обеих группах снижались более сильно в тех подгруппах, где применяли комплекс дипептида изолейцил-триптофан и серебра: через 35 дней после лечения они снизились до уровня 1:000-1: 50.

Данные биохимических анализов показали, что лучшая степень нормализации показателей крови отмечалась в тех подгруппах, в которых применяли комплекс дипептида изолейцил-триптофан и серебра. Вероятно, это связано с тем, что кроме иммуностимулирующего действия за счет дипептида, этот препарат оказывает также противовирусное действие за счет серебра.

Таким образом, применение тимоцина и тимоарга при вакцинации телят против инфекционного ринотрахеита способствовало увеличению титра антител в 1,8 и 1,75 раза. Применение тимоарга более эффективно при инфекционном ринотрахеите, чем тимоцина.

Еще одним аспектом борьбы с ИРТ является разработка эффективных схем лечения.

Диссертантом изучено влияние тимоарга и тимоцина на эффективность лечения телят при диарее, которые также оказались эффективными.

По результатам исследований было сделано 5 выводов, которые соответствуют задачам.

Научная новизна диссертационного исследования состоит в том, что впервые получены координационные соединения аргинина и дипептида изолейцил-триптофан с цинком, серебром и медью. Показано, что они обладают иммунологической активностью и могут применяться при лечении различных заболеваний вирусной и бактериальной природы.

Практическая значимость исследования состоит в том, что показана возможность применения комплексов пептидных аминокислот с ионами серебра и меди (II) при лечении различных заболеваний животных, что показывает пути их применения в ветеринарии.

Однако, следует отметить следующие замечания:

1. В материалах и методах в оглавление не указаны методы проведения экспериментов, где проводилось обследование и лечение больных псориазом.
2. На странице 55, при экспериментальном токсическом гепатите, до и после введения тимоцина, в сыворотке крови определяли показатели, характеризующие функции печени, однако не указаны какие?
3. Щелочная фосфатаза локализуется в желчных путях, и повышается в сыворотке крови при их поражении. Как объяснить гиперферментемию при токсическом гепатите?
4. В таблице 12 представлен большой диапазон норм биохимических показателей крови, поэтому, не понятно, при токсическом гепатите повышение в сыворотке крови содержания креатинина, мочевины, мочевой кислоты и ЛПВП.
5. Желательно было бы раскрыть структуру комплексов А и В и привести данные по токсичности тимоарга.
6. В работе имеются некоторые стилистические погрешности и отпечатки.

Но приведенные замечания не снижают научной и практической значимости работы.

Таким образом, диссертация Раджабова Файзали Файзуллоевича «Сравнительная оценка терапевтической эффективности координационных соединений иммуноактивных низкомолекулярных пептидов с ионами серебра, меди (II) и цинка (II)» соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям и может быть представлена к защите на соискание ученой степени кандидата наук по специальности 03.01.04 – Биохимия, является законченной научно-исследовательской работой, имеет научную новизну, содержит достоверные научно-обоснованные результаты, имеют существенное значение для науки и практики. Диссертация обладает внутренним единством, все разделы диссертации взаимосвязаны и

направлены на раскрытие цели и содержания диссертации. Автореферат правильно отражает основное содержание диссертации.

Считаем, что диссертационная работа подготовлена в соответствии с критериями «Порядка присвоения ученых степеней и ученых званий (доцент, профессор)» (Постановление Правительства №267 от 30.06.2021), соответствует всем требованиям Высшей аттестационной комиссии при Президенте Республики Таджикистан, а её автор Ф.Ф. Раджабов, безусловно, заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.04 – Биохимия.

Доктор биологических наук, профессор
кафедры биохимии ГОУ «Таджикский
государственный медицинский
университет имени Абуали
ибни Сино»

Сабурова Анна
Мухаммадиевна

Адрес: 734003, Республика Таджикистан,
г. Душанбе, р. Сино, ул. Сино 29-31;
Тел.: (+992) 446-600-3977, 2-35-34-96;
Факс: 2-24-36-87;
E-mail: info@tajmedun.tj
Web-site: www.tajmedun.tj

Подпись Сабурова А.М., заверяю,
Начальник УРК ГОУ
«ТГМУ им. Абуали ибни Сино»



Сафаров.Б.И.