

«УТВЕРЖДАЮ»



Ректор
ГОУ «Таджикский
государственный педагогический
университет имени Садриддина
Айни» доктор исторических наук,
профессор _____
Ибодуллозода А.И.

« 6 » апреля 2024г.

ОТЗЫВ

**ведущей организации 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 значительное 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, 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-ОН. 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-ОН), вилон (Н-Lys-Glu-ОН), тимогар (Н-Ile-Trp-ОН). 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. Именно это является целью данного исследования.

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.

Для достижения поставленной цели было необходимо решить следующие задачи:

- изучить эффективность применения тимодина при псориазе;
- установить биологическую активность полученных новых комплексных соединений аминокислот с ионами серебра и меди(II);
- сопоставить биологическую активность препаратов на основе координационных соединений аминокислот с ионами серебра, меди (II) и цинка.

Диссертация изложена на 161 страницах компьютерного текста, набранного с использованием текстового процессора Microsoft Word, содержит 26 таблиц и 14 диаграмм. Нумерация таблиц является общей для всех разделов диссертации. Список литературы содержит 233 наименований.

Во введении приведена актуальность темы, цель и задачи исследований.

В главе 1 «Современное состояние данных о строении и роли тимуса в организме» приведены данные научной литературы о строении и функциях тимуса, взаимодействии иммунной и нервной систем, тимусных гормонов и применении тимусных гормонов в качестве лекарственных препаратов.

Анализ данных литературы свидетельствует о том, что полностью роль тимуса до настоящего времени до конца не выявлена. Сейчас тимус считается одновременно лимфатическим и эндокринным органом. Таким образом, тимус является единственным органом, выполняющим две функции. Одна из основных функций тимуса заключается в производстве зрелых Т-лимфоцитов. Клетки, выходящие из костного мозга, попадают в тимус, в котором разделяются на две группы. Первая часть клеток является самореактивными Т-клетками, которые распознают и уничтожают аутоантигены и после выполнения этой функции умирают. Не участвовавшие в уничтожении аутоантигенов самореактивные Т-клетки уничтожаются вырабатываемыми тимусом Т-регуляторными (T-reg) клетками. Вторая часть клеток уничтожает чужеродные антигены, остается живой и участвует вместе с В – клетками в адаптивном иммунитете. Считается, что таким путем в тимусе осуществляет взаимосвязь иммунной и нейроэндокринной систем.

В последние годы функционирование лимфоидной и иммунной систем рассматриваются вместе. До сих пор не разработана общая теория развития и функционирования лимфоидных органов.

Взаимодействие нервной и иммунной систем происходит во всех органах, в которых есть компоненты этих систем, в том числе и в тимусе.

Иммунная система после активации антигеном, регулирует активность ЦНС путем выработки цитокинов, которые связываются с рецепторами, расположенными на нервных окончаниях блуждающего нерва, симпатических нервных терминалях, а также непосредственно внутри ЦНС и в области гемато-энцефалического барьера. В свою очередь ЦНС сообщается с иммунной системой путем активации симпатических нервных волокон и гипоталамо-гипофизарной системы и надпочечников, в результате которой вырабатываются норадреналин и кортикостероидный гормон. Была установлена значимая роль нервной системы в регуляции функций костного мозга как источника стволовых кроветворных клеток, из которых развиваются иммунокомпетентные клетки. Взаимосвязь в тимусе нервных, иммунных и эндокринных компонентов обеспечивает адаптацию иммунной системы организма к гормональным воздействиям.

Во второй главе «Материалы и методы» приведены исследуемые соединения композиции иммуностимулирующего препарата тимогар с серебром и медью (комплекс А), аргинина с серебром и медью (комплекс Б), водные растворы, получены путем электролиза серебра (10^{-8}), меди (10^{-6}) в 1 литре, добавления аргинина, препарата тимогар в дозе 100 мкг в 1 л; водный раствор КС дипептида изолейцил-триптофан с серебром с концентрацией действующего вещества 158,3 мкг/мл при концентрации дипептида 100 мкг/мл (тимоарг).

В третьей главе «Результаты и обсуждение» приведены результаты исследований.

В первой части приведены результаты изучения эффективности тимоцина при включении его в схему лечения больных псориазом.

В основном, в обеих группах лечение прошло без осложнений. Результаты лечения показали, что введение тимоцина в схему лечения больных псориазом приводит к повышению его эффективности.

У больных отмечалось значительное снижение активности лимфоцитов, снижение количества Е-РОК, Т-супрессоров, повышая соотношение Т-хелперов к Т-супрессорам. У больных псориазом определяется повышение активности гуморального иммунитета в виде увеличения уровней ЕАС-РОК и сывороточных IgM и IgG (соответственно в 1,4 и 1,5 раза). Содержание ЦИК у больных псориазом было почти в 1,4 раза выше, чем у здоровых людей. Применение

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

На втором этапе исследований было изучено изменение биохимических показателей крови кроликов при экспериментальном токсическом гепатите, вызванном четыреххлористым углеродом после применения тимоцина.

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

Применение тимоцина способствовало положительной динамике биохимических показателей.

На следующем этапе было проведено экспериментальное изучение терапевтического эффекта соединений на основе координационных соединений ионов меди, серебра с аргинином и тимогаром при лечении конъюнктивита крупного рогатого скота.

Первоначально изучали токсикологические характеристики выбранных комплексных соединений.

Изучение повреждающего действия исследуемых комплексов на слизистую оболочку глаз кроликов показало, что они почти одинаково влияют на слизистые оболочки глаз кроликов, проявляя умеренно раздражающее действие.

При исследовании острой токсичности комплексов на белых мышах при дозе 5000 мг/кг не было обнаружено летального исхода, то по ГОСТ 12.1.007-76 комплексы могут быть отнесены к 6 классу опасности (относительно безвредно) [Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности: ГОСТ 12.1.007-76.2].

Результаты определения антибактериальной активности комплекса *A in vitro* показали, что МБсК для грамположительных бактерий находилась в пределах 1.56-6.26 мкг/мл. Наиболее чувствительными к комплексу были *Streptococcus pneumoniae* и *Staphylococcus epidermidis*, имеющие МБсК 1.61-3.14 мкг/мл. Для музейных и полевых культур *Staphylococcus aureus* и *Staphylococcus cowan* МБсК комплекса *A* составляла 3.14-6.26 мкг/мл.

Таким образом, комплекс *A* проявляет высокую активность против микроорганизмов, наиболее часто вызывающих бактериальные конъюнктивиты.

При лечении катарального конъюнктивита комплексом А уменьшение гиперемии конъюнктивы, отека век, слизисто-гнойного экссудата начинается с 4-5 суток после начала лечения. На 13-15 сутки признаки заболевания становились незначительными. На 15-16 сутки от начала лечения общее состояние животных приходило в норму.

Данные биохимических и иммунологических показателей сыворотки крови в основном находясь в пределах физиологических норм, имеют более благоприятные значения.

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.

Таким образом, 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.

На следующем этапе было проведено сравнительное изучение влияния тимоцина и тимоарга на биохимические показатели крови животных при экспериментальном гепатите.

Введение четыреххлористого углерода кроликам способствовало развитию у них гепатита. После применения обоих препаратов нормализовались содержание общего билирубина, активность АЛАТ и АСАТ, холестерина сахара.

Таким образом, 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.

На данном этапе исследования была изучена эффективность применения координационных соединений серебра и дипептида Н-Пеп-Трп-ОН (изолейцил-триптофан) при лечении герпесвирусной инфекции у крупного рогатого скота.

Результаты сравнительной оценки влияния комплекса дипептида изолейцил-триптофан и серебра и тимоцина на показатели крови показали, что до лечения титр антител в группе «А» был выше, чем в группе «В». 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.

Применение тимоцина и тимоарга при вакцинации телят против инфекционного ринотрахеита способствовало увеличению титра антител в 1,8 и 1,75 раза. Иммуностимулирующая активность препаратов была почти одинаковой.

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

Результаты сравнительной оценки влияния комплекса дипептида изолейцил-триптофан и серебра и тимоцина на показатели крови показали, что до лечения титр антител в группе «А» был выше, чем в группе «В». Титры антител после лечения в обеих группах снижались более сильно в тех подгруппах, где применяли комплекс тимогара 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 тимогара и серебра. Вероятно, это связано с тем, что кроме иммуностимулирующего действия, этот препарат оказывает также противовирусное действие за счет серебра.

Применение тимоцина и тимоарга нормализует биохимические показатели при ИРТ, что свидетельствуют о наличии протекторных свойств, а также из полученных результатов можно сделать вывод, что применение тимоарга более эффективно при лечении ИРТ, чем применение тимоцина.

Была поставлена задача изучить влияние тимоарга и тимоцина на эффективность лечения телят при диарее. Показателей крови телят в начале эксперимента показали снижение количества эритроцитов и лейкоцитов, содержания гемоглобина, СОЭ.

К концу эксперимента клинические показатели улучшались. Лучшая динамика отмечалась у животных тех групп, которым в качестве иммуномодулирующих препаратов применяли тимоцин и тимоарг.

До лечения у животных отмечалось повышение содержания билирубина и глобулинов, снижение содержания кальция, общего белка и альбуминов, бактерицидной активности сыворотки крови и

фагоцитарной активности нейтрофилов. После лечения иммунобиохимические показатели крови телят приближались к показателям крови здоровых животных, причем наиболее близкими были показатели животных третьей и четвертой групп, где применяли изученные препараты.

Научная новизна диссертационного исследования состоит в том, что впервые получены координационные соединения иммуноактивной аминокислоты аргинин 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 показана возможностью применения комплексов аминокислот с ионами серебра и меди (II) при лечении различных заболеваний животных, что показывает пути их применения в ветеринарии.

Однако к представленной диссертации имеются следующие замечания:

1. В табл.7 надо указать, что за величины ФАЛ и ФЧ.
2. В табл.16 указано изменение препарата при введении препарата, а указаны значения самого параметра. Нужно точнее давать названия граф в таблице.
3. В таблице 15 «Влияние на сравнительный показатель титр герпесвирусов первой группы «А» и второй группы «В» указано титр герпесвирусов, а определяется только титр антител к герпесвирусам. Какой титр определялся: титр герпесвирусов или титр антител?
4. Следовало бы объединить разделы, посвященные ИРТ.
5. Следовало раскрыть состав и структуру комплексов А и Б.
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.

Отзыв подготовлен по результатам обсуждения диссертации на расширенном заседании кафедры анатомии и физиологии Государственного общеобразовательного учреждения «Таджикский государственный педагогический университет имени Садриддина Айни» от 4 апреля 2024 года, протокол №10.

Эксперт: кандидат биологических наук,
и.о. доцента, заведующей кафедрой анатомии
и физиологии

Иронова С. Ш.

Председатель заседания: кандидат биологических
наук, и.о. доцента кафедры анатомии
и физиологии

Вахобов А.А.

Секретарь: старший преподаватель
кафедры анатомии и физиологии

Сафаров А.Н.

Заверяю подписи Ироновой С. Ш.,
Вахобова А.А., Сафарова А.Н.
Начальник УК и ОД,
ТГПУ им. С.Айни



Мустафозода А.

Адрес: 735003, Республика Таджикистан,
г.Душанбе, проспект Рудаки, 121.
Тел.: (+992) 2-24-13-83
E-mail: info@tgpu.tj,
<https://www.tgpu.tj/>