

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию Салимова Аминджона Мухуддиновича «Исследование терпеновых углеводородов и их производных в составе двух видов полыни, произрастающих в Таджикистане», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия

Актуальность темы исследования

Значительный рост интереса к относительно технологически дешевым лекарственным препаратам растительного происхождения обуславливает в настоящее время актуальность поиска новых нетоксичных соединений, обладающих широким спектром биологической активности, причем эфиромасличные растения являются наиболее значимыми сырьевыми источниками действующих веществ таких препаратов, а широкий спектр биологической активности эфирных масел определяет повышенный спрос на лекарственные средства на их основе.

Около 1500 видов лекарственных растений произрастают в Таджикистане, в том числе 49 видов полыней, состав эфирных масел которых изучен только у трех (метельчатой, горькой и рутолистной). Исследования химического состава у небольшого числа лекарственных растений Таджикистана в основном проведены до развития и широкого применения хроматографических методов (газовой, высокоэффективной жидкостной) и новых видов детекторов, в том числе масс-спектрометрических, что определяет точность и значимость полученных результатов. Поэтому исследования с применением этих методов химического состава и биологической активности эфирных масел полыни однолетней (*Artemisia annua* L.) и полыни эстрагон (*Artemisia dracuncululus* L.), произрастающих в Таджикистане, имеют теоретическую и практическую значимость.

Широко используемые в различных отраслях промышленности эфирные масла имеют особую значимость среди сложной смеси биологически активных соединений лекарственных растений. Повышенный спрос на эфирные масла и лекарственные средства на их основе обусловлен спектром биологической активности этих масел и определяет необходимость расширения сырьевой базы, биохимических исследований новых перспективных эфиромасличных растений, изучения сезонной и возрастной динамики накопления ими биологически активных веществ.

Антимикробную активность проявляют входящие в состав эфирных масел ациклические и ароматические терпеноиды, фенолы и непредельные альдегиды, которые не нарушают естественный баланс внутренней среды организма. Противомикробное действие гидрофобных эфирных масел распространяется практически на все группы микроорганизмов в результате соединения с липидами клеточной мембраны бактерий и митохондрий, нарушения клеточных структур из-за повышения их проницаемости, что приводит к гибели бактериальной клетки из-за значительной потери критически важных молекул и ионов, а некоторые соединения модулируют лекарственную устойчивость.

Логика и структура, степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Существенный рост интереса к относительно дешевым технологически лекарственным препаратам растительного происхождения, себестоимость которых повышает их долю на фармацевтическом рынке, обуславливает актуальность поиска новых нетоксичных соединений, обладающих противовоспалительной, бактерицидной, вирусоцидной, регенераторной и другими видами биологической активности, в рамках которого Салимов А.М. выполнил диссертационную работу с целью исследования содержания артемизинина, химического состава и биологической активности эфирных масел *A. annua* L. и *A. dracuncululus* L., произрастающих в Таджикистане, для создания на основе этих эфирных масел фармацевтической наноэмульсии.

Отражающая основные результаты проведенных автором исследований диссертация изложена на 148 страницах и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследований, результатов собственных исследований, обсуждения результатов, заключения, выводов, практических предложений, списка литературы и приложения. Текст диссертации иллюстрирован 16 таблицами, 54 рисунками.

Первая глава – современный литературный обзор о:

- терпеновых углеводородах и их производных;
- классификации компонентов эфирных масел;
- присутствию артемизинина в растениях рода *Artemisia*;
- химическом составе эфирных масел из растений этого рода;
- токсичности этих эфирных масел,
- их антиоксидантной активности;
- антибактериальных свойствах эфирных масел из растений рода *Artemisia*;
- применении наноносителей в фармации;

По материалам этой главы сделаны обоснованные заключения.

Вторая глава диссертации посвящена материалам и методологии исследования;

Третья глава – результаты диссертационного исследования:

- биологическая характеристика рода *Artemisia*;
- выделение и определение выхода артемизинина из *A. annua* L. и *A. dracunculoides* L.
- синтез и идентификация дигидроартемизинина и ацетата дигидроартемизинина ;
- выделение, определение выхода, физико-химических свойств и химического состава эфирных масел *A. annua* L. и *A. dracunculoides* L.
- физико-химические свойства основных компонентов эфирных масел *A. annua* L. и *A. dracunculoides* L.
- иерархический кластерный анализ композиций этих эфирных масел;
- изучение их токсичности и гемолитической активности;
- антиоксидантные и антимикробные свойства эфирных масел *A. annua* L. и *A. dracunculoides* L.;
- *in silico* скрининг антиоксидантной и противобактериальной активности основных компонентов этих эфирных масел ;
- разработка и изучение наноэмульсии на основе эфирного масла *A. annua* L.

Заключения, сделанные по материалам этой главы, обоснованы.

Новизна и значимость диссертационного исследования обоснованы в заключении и выводах;

Сформулированные в диссертации теоретические положения, обобщения, выводы и практические рекомендации основаны на методах, изложенных в известных академических и периодических изданиях. В работе отсутствуют предположения и заключения, противоречащие обоснованным выводам других исследователей.

При подготовке материала автор использовал проверенные данные, опубликованные в различных научных изданиях, с указанием источников информации. В работе отсутствуют численные результаты или авторские исходные данные, источники которых были бы неизвестны.

Автор на достаточно высоком научном уровне использует различные подходы и методы обоснования полученных результатов, выводов и рекомендаций, изучаются и критически анализируются известные достижения и теоретические положения других авторов. Результаты и выводы обоснованы и достоверны, так как опираются на существующую теоретико-методологическую базу и анализ обширного статистического материала.

Список использованной литературы (труды ведущих ученых, аналитические материалы) включает 167 источников (36 – на русском, 131 – на английском языках).

Работа базируется на достаточном числе исходных данных, примеров и расчетов. Она написана доходчиво, грамотно и аккуратно оформлена.

Автореферат отражает основное содержание диссертации и соответствует требованиям ВАК при Президенте РТ.

Научная новизна результатов исследования

К наиболее значимым результатам диссертационного исследования, обладающим признаками научной новизны, относятся:

1) результаты выделения из *A. annua* L. и *A. dracunculoides* L. артемизинина и эфирных масел, определения их выхода;

2) химический состав, основные группы веществ, физико-химические свойства этих масел;

3) токсичность и гемолитическое действие эфирных масел *A. annua* L. и *A. dracunculoides* L.;

4) результаты *in silico* скрининга антиоксидантных и антибактериальных свойств основных компонентов этих масел;

5) биологическая (антиоксидантная и антимикробная) активность эфирных масел *A. annua* L. и *A. dracunculoides* L.;

б) результаты изучения физико-химических и антимикробных свойств созданной для нацеленной доставки эфирного масла *A. annua* L. наноэмульсии, стабильность этой лекарственной формы.

В 2023 г. автор получил малый патент РТ (ТJ 1338) «Наноэмульсия типа масло в воде, обладающая антибактериальной активностью».

Достоверность полученных результатов обоснована / обеспечена применением современных физико-химических методов исследований, статистической обработкой результатов, исправностью (по результатам калибровок) научного оборудования, воспроизводимостью результатов экспериментов, сходимостью ряда значений с литературными данными; публикацией основного экспериментального материала и обсуждением результатов в научных изданиях, рецензируемых ВАК при Президенте РТ.

Научные положения, вынесенные на защиту, выводы и рекомендации, сделанные в работе, базируются на полученных диссертантом экспериментальных данных, представляются аргументированными, вполне обоснованными и не противоречащими данным других авторов.

Теоретическая и практическая значимость полученных результатов

Теоретическую значимость имеет доказанное наличие артемизинина в *A. annua* L. и *A. dracuncululus* L., произрастающих в Таджикистане, при выходе гексановых экстрактов соответственно 5,8 и 3,8% и содержании артемизинина в пересчете на сухую массу, соответственно 0,45 и 0,07%; обнаружены соответственно 83 и 100 компонентов. Количество пиков на хроматограмме после обработки экстракта *A. annua* L. силикагелем сократилось с 83 до 47, что привело к увеличению содержания артемизинина с 5,8 до 10,2 мг/г. Методом колоночной хроматографии из *A. annua* L. выделен чистый артемизинин (выход – 95%), из которого боргидридом натрия в метаноле синтезирован дигидроартемизинин, а из последнего в пиридине с помощью уксусного ангидрида получен ацетат дигидроартемизинина (ИК-спектры соответствуют литературным данным).

Впервые в эфирном масле *A. annua* L. (выход – 0,55 – 0,9%) идентифицированы 40 соединений (в основном монотерпенов и их оксигенизированных производных): 38 в образцах из Варзобского р-на, 22 – р-на Рудаки и 28 – г. Гиссара (соответственно 99,9; 99,3 и 98,7% от общего количества масла). Основные компоненты образцов этого эфирного масла – камфора, 1,8-цинеол, камфен и α -пинен. Впервые в эфирном масле *A. dracuncululus* L. (выход – 0,4%) идентифицированы 28 соединений (99,9% от общего количества масла), причем в составе преобладают монотерпены и фенилпропаноиды; основные компоненты – сабинен, эстрагол, лимонен, мирцен и (E)- β -оцимен.

Впервые на основе иерархического кластерного анализа к кластеру (из трех) камфоры / 1,8-цинеола отнесены образцы эфирного масла *A. annua* L. из Варзобского р-на, а к кластеру камфоры – образцы из р-на Рудаки и г. Гиссара. Показано, что эфирное масло *A. dracuncululus* L. относится к сабиненовому подкластеру (из пяти) пятого смешанного кластера (из семи).

Установлена (определение токсичности), что среднесмертельная доза эфирных масел *A. annua* L. и *A. dracuncululus* L. составляет соответственно 0,21 и 0,55 мг/мл.

Полумаксимальная ингибирующая концентрация (изучение гемолитической активности) эфирных масел *A. annua* L. и *A. dracuncululus* L. составляет соответственно 0,25 и 0,94 мг/мл.

При исследовании антиоксидантной активности по захвату свободных радикаловДФПГ (2,2-дифенил-1-пикрилгидразил) и АБТС (2,2'-азинобис 3-этилбензо-тиазолин-6-сульфонат) полумаксимальные ингибирующие концентрации эфирного масла *A. annua* L. составляет соответственно 6,5 и 3,5 мг/мл, а эфирного масла *A. dracuncululus* L. – 1,15 и 0,17 мг/мл.

Установлено, что противобактериальные свойства в отношении грамотрицательных и грамположительных бактерий эфирного масла *A. annua* L. выше, чем соответствующая активность эфирного масла душицы мелкоцветковой и противобактериального препарата гентамицин.

Впервые установлено (*in silico* скрининг), что ациклические монотерпены (мирцен и оцимен) имеют низкие антиоксидантные и антибактериальные свойства; циклические монотерпены (α -пинен, камфен, сабинен, γ -терпинен, лимонен) и монотерпеноиды (терпинен-4-ол, 1,8-цинеол, эстрагол и камфора) активны умеренно; сесквитерпен кариофиллен и сесквитерпеновый лактон артемизинин оказывают сильное антиоксидантное и антибактериальное действие, которое у дигидроартемизинина и ацетата дигидроартемизинина умеренное.

Практически значимым результатом исследования является создание стабильной (подтверждено при хранении в естественных условиях и центрифугическом стрессе) по физико-химическим и биологическим свойствам противобактериальной наноэмульсии (типа масло в воде) на основе эфирного масла *A. annua* L.

Практическая ценность результатов диссертации обусловлена наличием прикладных рекомендаций, сформулированных автором по итогам проведенного исследования.

Ключевые результаты исследования (теоретические и методические положения, практические результаты и выводы) апробированы на научно-практических конференциях и отражены в 10 публикациях, 7 из которых – в изданиях, входящих в перечень ВАК при Президенте РФ.

Замечания по диссертации

Положительно оценивая актуальность тематики, новизну, теоретическую и практическую значимость диссертационной работы, необходимо сделать несколько замечаний, не снижающих высокого качества исследования.

1. Возможно ли выделение артемизинина и эфирных масел из *A. annua* L. и *A. dracunculoides* L. соответственно после перегонки эфирных масел и экстракции артемизинина?

2. Как согласуются результаты изучения биологической активности эфирных масел *A. annua* L. и *A. dracunculoides* L. с традициями народной медицины?

3. Как различали *cis*- и *trans*-изомеры (геометрические), присутствующие в составе исследованных эфирных масел?

**Заключение. Соответствие работы требованиям,
предъявляемым к диссертациям**

В работе, выполненной автором самостоятельно на высоком научном уровне, приведены результаты, позволяющие ее квалифицировать как разработку научно обоснованных решений, внедрение которых вносит значительный вклад в ускорение социально-экономического роста Таджикистана.

Диссертация соответствует нескольким пунктам паспорта специальности 02.00.03 – органическая химия: а) выделение и очистка новых соединений, б) развитие систем описания индивидуальных веществ, в) поиск новых молекулярных систем с высокоспецифическими взаимодействиями между молекулами, г) зависимость между химической структурой и биоактивностью.

Таким образом, диссертационная работа отвечает требованиям Положения о порядке присуждения ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Республики Таджикистан, а ее автор, Салимов Аминджон Мухуддинович заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

Официальный оппонент:

**кандидат химических наук, доцент,
заведующий кафедрой фармацевтической химии
и управления и экономика фармации
фармацевтического факультета
Таджикского национального университета**

Юсуфзода Ахлиддин Джаъфаридин

Адрес: 734025, Республика Таджикистан, Душанбе, пр. Рудаки, 17. кафедрой фармацевтической химии и управления и экономика фармации фармацевтического факультета Таджикского национального университета.

тел: +992201719797,

E-mail: ahliddin2491@mail.ru

Подпись к.х.н., доцента Юсуфзода А. Дж.

заверяю:

24.09.2025

Начальник УК и СЧ

ТНУ



Тавкиев Э. Ш.