

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию Салимова Аминджона Мухуддиновича «Исследование терпеновых углеводов 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

Масла растительного происхождения в том числе эфирные масла используются человечеством с древних времен. На данное время на основе эфирных масел производится значительное количество лекарственных средств, пищевых ароматизаторов, ароматические композиции и ряд биологических активных веществ. В связи с этим тематика исследования обладает большой актуальностью, а именно для приготовления лекарственных средств.

Выявлено что некоторые эфирные масла обусловлен широким спектром биологической активности этих масел (антибактериальная, противовирусная, противовоспалительная, противоопухолевая, антиоксидантная и др.), что, в свою очередь, определяет необходимость расширения сырьевой базы, биохимических исследований новых перспективных эфиромасличных растений, изучения сезонной и возрастной динамики накопления ими биологически активных веществ.

Здесь следует отметить, что исследование химического состава эфирных масел, произрастающих в Таджикистане, имеют большую теоретическую и практическую значимость для науки и производства республики в связи с тем, что в нашей флоре произрастают около 1500 видов лекарственных растений, большинство из которых составляют эфирноносные растения. Не смотря на такое богатство до сих пор детально не изучено большинство представителей этих видов растений.

Также среди опубликованных работ, посвященных изучению химического состава и биологической активности эфирных масел, отсутствуют данные о составе эфирных масел других эфирноносов Таджикистана, что обуславливает актуальность выделения этих веществ, исследований их безвредности и спектра биологической активности для широкого применения в парфюмерии, косметике, фармацевтике, пищевой, лакокрасочной и других отраслях промышленности.

Вышеизложенное определяет теоретико-практическую значимость исследований химического состава и биологической активности эфирных масел полыни однолетней (*Artemisia annua* L.) и полыни эстрагон (*Artemisia dracuncululus* L.), произрастающих в Таджикистане.

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

Объект и предмет диссертационного исследования определены достаточно точно, а достижению цели – исследование содержания артемизинина, химического состава и биологической активности эфирных масел *A. annua* L. и *A. dracuncululus* L., произрастающих в Таджикистане, для создания на основе этих масел фармацевтической наноэмульсии – способствуют корректно поставленные задачи.

Материал диссертации изложен достаточно четко и логично, большая часть используемых понятий дана ясно и не допускает двусмысленности. Соискатель владеет научным стилем изложения результатов исследования, текст диссертационного исследования читается легко.

В целом, диссертационная работа отражает основные результаты проведенных автором исследований и включает введение, три главы, заключение, выводы, список литературы и приложение.

В первой главе диссертации сделан современный литературный обзор, посвященный терпеновым углеводородам и их производным, классификации компонентов эфирных масел, присутствию артемизинина в растениях рода *Artemisia*, химическому составу эфирных масел из растений этого рода, токсичности этих эфирных масел, их антиоксидантной активности, антибактериальным свойствам эфирных масел из растений рода *Artemisia*, применении наноносителей в фармации. По материалам этой главы сделаны обоснованные заключения.

Во второй главе диссертации описаны материалы и методология исследования.

В третьей главе изложены результаты диссертационного исследования, включающие биологическую характеристику рода *Artemisia*; выделение и определение выхода артемизинина из *A. annua* L. и *A. dracuncululus* L.; синтез и идентификацию дигидроартемизинина и ацетата дигидроартемизинина; выделение, определение выхода, физико-химических свойств и химического состава эфирных масел *A. annua* L. (с. 70–92) и *A. dracuncululus* L.; физико-химические свойства основных компонентов эфирных масел *A. annua* L. и *A. dracuncululus* L.; иерархический кластерный анализ композиций этих эфирных масел; токсичности и гемолитической активности, антиоксидантным и антимикробным свойствам эфирных масел *A. annua* L. и *A. dracuncululus* L.; *in silico* скрининг антиоксидантной и противобактериальной активности основных компонентов этих эфирных масел; разработку и изучение наноэмульсии на основе эфирного масла *A. annua* L. Заключения, сделанные по материалам этой главы, обоснованы.

В заключении и выводах обоснована новизна и значимость диссертационного исследования.

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.

Степень обоснованности научных положений, выносимых соискателем на защиту, выводов и рекомендаций диссертационной работы, подтверждается репрезентативностью информационной базы, включающей труды ведущих ученых, аналитические материалы, опубликованные в научных изданиях. Список использованной литературы содержит 167 наименований.

Научная новизна результатов исследования

В диссертационной работе системно решается ряд важнейших для органической химии теоретико-методологических задач:

- выделить из *A. annua* L. и *A. dracuncululus* L. артемизинин и эфирные масла, определить их выход;
- исследовать химический состав, определив основные группы веществ, и установить физико-химические свойства этих эфирных масел;
- определить токсичность и гемолитическое действие эфирных масел *A. annua* L. и *A. dracuncululus* L.;
- исследовать биологическую (антиоксидантную и антимикробную) активность эфирных масел *A. annua* L. и *A. dracuncululus* L.;
- провести *in silico* скрининг антиоксидантных и антибактериальных свойств основных компонентов этих эфирных масел;
- для нацеленной доставки эфирного масла *A. annua* L. создать наноэмульсию, определить стабильность физико-химических и антимикробных свойств этой лекарственной формы.

Впервые доказано наличие артемизинина в *A. annua* L. и *A. dracuncululus* L., произрастающих в Таджикистане, причем выход гексановых экстрактов составил соответственно 5,8 и 3,8%: обнаружены соответственно 83 и 100 компонентов при содержании артемизинина в пересчете на сухую массу соответственно 0,45 и 0,07%. После обработки экстракта *A. annua* L. силикагелем количество пиков на хроматограмме сократилось с 83 до 47, а содержание артемизинина увеличилось с 5,8 до 10,2 мг/г. Из *A. annua* L. методом колоночной хроматографии 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).

В эфирном масле *A. annua* L. (выход – 0,55 – 0,9%) впервые идентифицированы 40 соединений: 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), представленные в основном монотерпенами и их оксигенизированными производными. Основными компонентами образцов этого эфирного масла являются камфора, 1,8-цинеол, камфен и α -пинен. В эфирном масле *A.*

dracunculus L. (выход – 0,4%) впервые 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. dracunculus* L. относится к сабиненовому подкластеру (из пяти) пятого смешанного кластера (из семи).

При определении токсичности эфирных масел *A. annua* L. и *A. dracunculus* L. среднесмертельная доза составила соответственно 0,21 и 0,55 мг/мл.

В результате изучения гемолитической активности эфирных масел *A. annua* L. и *A. dracunculus* L. полумаксимальная ингибирующая концентрация составила 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. составили соответственно 6,5 и 3,5 мг/мл, а эфирного масла *A. dracunculus* L. – 1,15 и 0,17 мг/мл.

Результаты изучения противобактериальных свойств в отношении грамотрицательных и грамположительных бактерий свидетельствуют о высокой соответствующей активности эфирного масла *A. annua* L. в сравнении с проявляющим такие свойства эфирным маслом душицы мелкоцветковой и противобактериальным препаратом гентамицином.

При *in silico* скрининге впервые установлено, 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.

Разработанная противобактериальная наноэмульсия (типа масло в воде) на основе эфирного масла *A. annua* L. стабильна по физико-химическим и биологическим свойствам, что подтверждено при хранении в естественных условиях и центрифугическом стрессе.

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

Теоретическая и практическая значимость полученных результатов

Теоретическую значимость имеют полученные диссертантом данные о содержании и выходе артемизинина и эфирных масел из *A. annua* L. и *A. dracuncululus* L.; химическом составе, основных группах веществ, физико-химических свойствах, токсичности, гемолитическом действии, биологической (антиоксидантной и антимикробной) активности этих эфирных масел, антиоксидантных и антибактериальных свойствах (*in silico*) их основных компонентов.

Практически значимым результатом исследования явилось создание фармацевтической наноэмульсии для нацеленной доставки эфирного масла *A. annua* L., причем испытание выявило стабильность физико-химических и биологических свойств новой лекарственной формы.

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

Основные теоретические и методические положения, практические результаты и выводы работы были апробированы в работе научно практических конференций, а также опубликованы в научной литературе. Ключевые результаты исследования отражены в публикациях: из 10 научных работ 7 – в изданиях, входящих в перечень ВАК при Президенте РФ.

Автореферат соответствует содержанию диссертации и отвечает требованиям ВАК при Президенте РФ.

Замечания по диссертации

Давая положительную оценку рассматриваемой диссертации с точки зрения актуальности ее тематики, новизны, теоретической и практической значимости, необходимо сделать несколько замечаний.

1. В диссертации отсутствует сравнительный анализ оптимального выхода исследуемого эфирного масла по сравнению с литературными данными, а также с другими существующими методами относящихся к аналогам применяемого метода?

2. В работе необходимо было сравнить концентрацию идентифицированных компонентов, относящихся к терпеновым углеводородам и их производных с аналогичными эфирными маслами растения полыни, произрастающих в других странах. На основе этого сравнительного анализа можно было характеризовать качество и преимущество эфирного масла

3. Недостаточно характеризованы идентифицированные компоненты, из состава эфирного масла которые обладают антимикробной активностью?

4. При выполнении поставленных задач необходимо было провести ряд исследований относящихся к устойчивости полученного эфирного масла к окислению, а также её устойчивость от влияния различных факторов, таких как температура, солнечное освещение и другие?

5. В ходе экспериментального исследования относящихся к исследованию токсичности изучаемого эфирного масла не применен сравнительный позитивный контроль?

Впрочем, эти замечания не снижают высокого качества исследования, не влияют на главные теоретические и практические результаты диссертации, описанные выше. Результаты довольно оригинальны, обладают научной новизной и практически значимы, демонстрируют вклад автора в области выделения и очистки новых соединений, развития систем описания индивидуальных веществ, поиска новых молекулярных систем с высокоспецифическими взаимодействиями между молекулами, определения зависимости между химической структурой и биоактивностью. Это характеризует соискателя как вполне сложившегося исследователя, умеющего самостоятельно ставить и решать сложные задачи органической химии.

Заключение. Соответствие работы требованиям, предъявляемым к диссертациям

Новые научные результаты, полученные диссертантом, имеют существенное значение для таджикской науки и практики в области органической химии, а сама диссертация является законченной научно-квалификационной работой, отвечающей требованиям Положения о порядке присуждения ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Республики Таджикистан, соответствующая специальности 02.00.03 – органическая химия по пунктам:

- выделение и очистка новых соединений,
- развитие систем описания индивидуальных веществ,
- поиск новых молекулярных систем с высокоспецифическими взаимодействиями между молекулами,
- зависимость между химической структурой и биоактивностью.

Таким образом, соискатель Салимов Аминджон Мухуддинович заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Официальный оппонент:
доктор химических наук,
профессор кафедры переработки энергоносителей
и нефтегазового сервиса
Таджикского технического университета
им. академика М. С. Осими



Иброҳимзода Дилшод Эмом

17.01.2025

Контактные данные:

тел.: 905-22-44-75, e-mail: ibrogimzoda75@mail.ru

Специальность, по которой официальным оппонентом защищена диссертация: 02.00.03 (органическая химия)

Адрес места работы: проспект акад. Раджабовых 10
тел.: 221-35-11, e-mail: ttu mail.ru