

Отзыв

**официального оппонента на диссертационную работу
Самандарова Насрулло Юсуповича на тему: «Синтез и биологическая
активность ряда производных холановых кислот»,
представленную на соискание учёной степени кандидата
химических наук по специальности 02.00.03- органическая химия.**

Стероидные соединения по разнообразию биологической активности занимают одно из важных мест среди других классов органических соединений. Это относится к производным холановых кислот, изучение биологической активности которых и внедрение их в медицинскую практику является одной из важных и актуальных проблем современной науки.

Решающее значение в этиологии болезней печени имеет нарушение нормального метаболизма холестерина и его производных, в частности, холановых кислот. С другой стороны, те же самые кислоты и их аналоги могут, в ряде случаев, служить лечебными средствами. Всё это заставляет обратить серьезное внимание на развитие глубоких исследований по химии холановых кислот, включая методы их трансформации и определения. Проблема желчнокаменной и других болезней печени в медицине стала одной из важнейших задач, которая может быть решена путём постоянного контроля изменения содержания холановых кислот в желче и в сыворотке крови и в организме, в целом. В настоящее время, судя по анализу имеющейся литературы, сведения о химических свойствах холановых кислот недостаточно изучены. В связи с этим, тема диссертационной работы Самандарова Н.Ю. представляет особый интерес для органической и фармацевтической химии, а разработка удобных методов синтеза сложных эфиров, ацилпроизводных, метокси, этокси-оксиаминопропиловых эфиров, тозилоксиэфиров и пропан-1,2-диоловых эфиров, а также методов определения содержания холановых и высших жирных кислот в сыворотке крови у больных стеатозом печени на различных стадиях и стеатогепатитом с получением новых биологически активных веществ, является актуальной задачей.

**Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций,
сформулированных в диссертации.**

Обоснованность полученных результатов достаточно высока и всесторонне доказана большим объемом экспериментального материала, критическим анализом

существующей по данному направлению литературы (в том числе и зарубежной), применением современных и надежных методов физико-химического анализа, организацией и личным выполнением лабораторных исследований.

Автором выполнено комплексное экспериментально-теоретическое исследование, вносящее существенный вклад в развитие органической, фармацевтической химии и медицины, посвященное изучению поведения холановых кислот в реакциях различного характера, использованию карбоксильных, гидроксильных и глицидных групп в полученных сложных эфирах, ацилпроизводных, метокси, этоксиаминопропиловых эфиров, тозилоксиэфиров и пропан-1,2-диоловых эфиров, что позволило синтезировать новые биологически активные соединения с комплексом практически ценных свойств.

Работа имеет большой экспериментальный объём, выполнена на высоком научном уровне, выводы достаточно полно и правильно отражают основные результаты, полученные в ходе выполнения данного исследования.

Достоверность и новизна, полученных результатов.

Диссертантом получены новые научные результаты:

1. Автором освоены методы синтеза новых производных холановых кислот на примере различных эфиров, ацетоксипроизводных, тозилоксиэфиров и пропан-1,2-диоловых эфиров, а также модификации их структуры с целью получения новых биологически активных соединений.

2. Автором было правильно выбрано направление работы, определены цель и задачи, начиная от синтеза сложных эфиров на основе $3\alpha, 7\beta$ -дигидрокси- 5β -холановой кислоты.

3. Изучено поведение гидроксильных групп углерода C- 3α и C- 7β в молекулах сложных эфиров $3\alpha, 7\beta$ -дигидрокси- 5β -холановой кислоты в реакциях ацилирования, а также определена сравнительная реакционная способность OH-групп в этих положениях и показано, что выход продуктов ацилирования повышается при использовании метилового и этилового эфиров соответствующей кислоты;

4. Найдены наиболее приемлемые условия взаимодействия глицидного эфира $3\alpha, 7\alpha, 12\alpha$ -тригидрокси- 5β -холановой кислоты со сложными эфирами различных аминокислот и пептидов, получен ряд метокси, этокси оксиаминокислотных и дипептидных эфиров $3\alpha, 7\alpha, 12\alpha$ -тригидрокси- 5β -холановой кислоты;

5. Разработаны способы направленного синтеза тозилоксиэфиров и пропан-1,2-диоловых эфиров различных производных холановых кислот;

6. Впервые установлено содержание холановых и высших жирных кислот в сыворотке крови больных стеатозом печени на различных стадиях, а также стеатогепатитом и выявлено их диагностическое значение.

Достоверность результатов работы несомненна, т.к. состав, строение, чистота полученных соискателем соединений подтверждены методами ИК-и ПМР-спектроскопии, методом встречного синтеза, а для определения содержания холановых и высших жирных кислот, а также для выявления индивидуальности вещества была использована ГЖХ.

Теоретическая и практическая значимость полученных автором результатов.

Теоретическая значимость диссертационная работы Самандарова Н.Ю. состоит в изучении физико-химических свойств и структурных особенностей исходных и конечных продуктов реакций ацилирования, тозилирования, получения сложных эфиров метокси, этоксиоксиаминопропиловых и пропан-1,2-диоловых эфиров, а также в разработке альтернативных путей их получения (встречные синтезы).

Дана качественная и количественная оценка содержания холановых и высших жирных кислот в желчи и в сыворотке здоровых и больных стеатозом печени на различных стадиях и стеатогепатитом методом ГЖХ. При этом установлен механизм влияния пропан-1,2-диола 3 α , 7 β -дигидрокси-5 β -холановой кислоты на характер изменения содержания холестерина и холановых кислот методом ГЖХ.

Практическая значимость работы состоит в том, что синтезированы сложные эфиры 3 α ,7 β -дигидрокси-5 β -холановой кислоты, которые можно использовать как исходные соединения для синтеза различных гепатопротекторов, катионных амфифилов, а также в качестве эталонных образцов с целью определения концентрации холановых кислот в биологических жидкостях методом ГЖХ;

С целью усиления биологической активности, в частности, бактериостатического эффекта, автором осуществлён синтез тозилоксиэфиров некоторых производных холановых кислот на основе исходных метиловых эфиров соответствующих кислот.

Синтезированная 12 α -тозилоксиэфир-3 α ,7 α -диацетоксиметил-5 β -холановая кислота проявляет низкую токсичность и выраженную антимикробную активность.

Автором тщательно изучены методы синтеза препаратов, растворяющих холестериновые камни желчного пузыря и желчных протоков, на основе некоторых стероидов типа холановых кислот, полученных автором. При этом были разработаны оптимальные условия получения пропан-1,2-диоловых эфиров холановых кислот исходя из натриевых солей соответствующих кислот и α -монохлоргидринов глицерина.

Полученное новое соединение пропан-1,2-дионового эфира 3 α , 7 β -дигидрокси-5 β -холановой кислоты проявляет наибольшую литолитическую, гипохолестеринимическую, желчегонную, а также гепатопротективную активность по сравнению с известными средствами аналогичного назначения.

Автором была модифицирована методика определения содержания холановых и высших жирных кислот в сыворотке крови у здоровых и у больных с различным характером патологии печени с использованием метода ГЖХ. Результаты этих исследований можно использовать при диагностике и эффективном лечении различной патологии печени и желчевыделительной системы.

Оценка содержания диссертации, её завершённость

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, изложения полученных результатов и их обсуждения, вывода, списка литературы, содержащего 164 источника. Диссертация изложена на 126-страницах компьютерного набора, содержит 14 рисунков и 12 таблиц.

Во введении всесторонне обоснована актуальность проблемы, сформулированы цель и задачи исследования, показана научная новизна, практическая ценность полученных результатов исследования и приведены положения, выносимые на защиту. Также представлены сведения об апробации работы, о публикациях и личном вкладе автора.

В первой главе автором представлен литературный обзор, в котором приведен анализ литературы, отражающий свойства холановых кислот в реакциях различного характера, газохроматографического определения содержания холановых кислот в биологических объектах и основные области применения важнейших производных холановых кислот.

Во второй главе содержится экспериментальная часть, в которой автором приведены данные по материалам и методам исследования, использованным в ходе экспериментов.

Третья глава посвящена обсуждению полученных в ходе экспериментов данных, в которых подробно проанализированы исследования, проведенные диссертантом. При этом проведено исследование поведения холановых кислот и некоторых производных в различных реакциях, протекающих по -COOH, -OH и глицидным группам. В результате были получены соответствующие сложные эфиры, ацилпроизводных, метокси-, этоксиаминопропиловых эфиров, тозилоксиэфиров и пропан-1,2-диоловых эфиров холановых кислот, установлении строения синтезированных соединений различными методами.

Четвёртая глава содержит предложения и данные по поиску возможностей практического использования результатов, полученных диссертантом.

Диссертация написана четко и профессионально, приведенные в ней рисунки, хроматограммы и таблицы, позволяют глубоко и наглядно ознакомиться с обсуждаемыми результатами. Выводы достаточно полно и правильно отражают основные результаты, полученные в ходе выполнения данного исследования.

По представленной работе, можно сделать следующие замечания:

1. В экспериментальной части не приведены методики синтеза исходных соединений, используемые при проведении встречного синтеза, стр. 44, 48, 63.
2. В работе недостаточно проанализированы результаты, полученные методом ПМР – спектроскопии.
3. Имеются грамматические и стилистические ошибки.
4. В тексте диссертации в некоторых местах не соответствуют номера синтезированных соединений.

Однако отмеченные недостатки и погрешности не умаляют достоинства работы и не влияют на значимость полученных научных и практических результатов.

Публикации автора

Полученные диссертантом результаты прошли апробацию на 8 конференциях, им опубликовано 19 научных работ, в том числе 5 в журналах рекомендуемых ВАК, получено 6 патентов Республики Таджикистан.

Соответствие автореферата основному содержанию диссертации.

Автореферат адекватно отражают основное содержание диссертации.

Соответствие диссертации и автореферата требованиям ГОСТ Р 7.0.11-2011. Структура, содержание, а также оформление списка цитируемой литературы, за исключением небольших погрешностей, соответствует ГОСТу Р 7.0.11-2011 «Си-

стема стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Диссертации и автореферат диссертации. Структура и правила оформления. М.: Стандартинформ. -2012».

Дополнительно отмечаю, что диссертация Самандарова Н. Ю. соответствует паспорту специальности 02.00.03 органическая химия, которые отражены пунктах 3.1.Получение некоторых сложных эфиров 3 α ,7 β -дигидрокси-5 β -холановой кислоты, 3.2. Синтез ацилпроизводных сложных эфиров 3 α , 7 β -дигидрокси-5 β -холановой кислоты, 3.3. Некоторые реакции глицидного эфира 3 α ,7 α ,12 α -тригидрокси -5 β -холановой кислоты, 3.4. Синтез тозилоксиэфиров некоторых производных холановых кислот, 3.5. Получение пропан-1,2-диоловых эфиров холановых кислот, 3. 6. Изучение строения некоторых производных 3 α ,7 β -дигидрокси-5 β -холановой кислоты. Всё это приведено в разделе III. Синтез, свойства и биологическая активность некоторых производных ряда холановых кислот. Это дает основание присудить соискателю ученую степень по специальности 02.00.03 органическая химия. Диссертация соответствуют паспорта специальности 02.00.03-органическая химия, которая охватывает пунктах развитие рациональных путей синтеза сложных молекулы, моделирование структур и свойств биологически активных веществ и развитие систем описания индивидуальных веществ, а также выявление закономерностей типа структура-свойство.

Заключение

Диссертация «Синтез и биологическая активность ряда производных холановых кислот», представленная на соискания ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03-органическая химия написана Самандаровым Н.Ю. самостоятельно, обладает внутренним единством, содержит новые научные и практические результаты и положения, выдвигаемые для публичной защиты, и свидетельствует о личном вкладе Самандарова Н.Ю. в органическую химию. В диссертационной работе содержится ряд рекомендаций по практическому применению полученных результатов при профилактике желчнокаменной болезнью, а также в диагностике жировых болезней печени, особенно при стеатозе печени на различных стадиях и стетогепатите. Все газохроматографические результаты по определению содержания холановых и высших жирных кислот можно использовать для дифференциации различных патологий печени.

Диссертационная работа Самандарова Н.Ю. соответствует требованиям пункта п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24-сентября 2013г. №842

Основные научные результаты диссертационной работы Самандарова Н.Ю. опубликованы в рецензируемых научных изданиях, и полученных 6-патентов, что соответствует требованиям пункта 11 «Положения о присуждении ученых степеней».

В диссертационной работе Самандарова Н.Ю. цитирование оформлено корректно, ссылки на авторов, соавторов, оформлены в соответствии с критериями, установленными пунктом 14 «Положения о присуждении ученых степеней».

Диссертация Самандарова Насрулло Юсуповича «Синтез и биологическая активность ряда производных холяновых кислот», представленная на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03-органическая химия, является завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи в области химии стероидных соединений, синтеза новых производных холяновых кислот, изучения свойств, определения и выявления биологической активности полученных соединений, имеющей существенное значение для органической химии, и медицины, что соответствует требованиям пункта 9 Положения о присуждении ученых степеней, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03-органическая химия.

Заведующий лабораторией по контролю и безопасности пищевых продуктов и продовольственного сырья государственного научно-исследовательского института питания Республики Таджикистан
кандидат химических наук



Джураев Хисори Шарипович

734013, Республика Таджикистан г. Душанбе,
ул. Мирзо Турсунзаде 25.

Телефон: +99291553052923

Государственный научно-исследовательский
институт питания Республики Таджикистан

Подпись Джураева Х. Ш. заверяю

Начальник отдела кадров

ГНИИ питания РТ.

Набиева Ф.