

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Кутяшевой Натальи Владимировны «Димерные производные циклодекстринов. Особенности синтеза и фармакологического действия» на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия

Диссертационная работа Кутяшевой Натальи Владимировны посвящена актуальной и практически важной проблеме современной органической химии: разработке методов синтеза димеров циклодекстринов, способных образовывать соединения включения с активными фармацевтическими ингредиентами и биомолекулами.

Кутяшевой Н.В. синтезирован ряд димеров бета-циклодекстрина, соединенных линкерами по первичным и вторичным гидроксильным группам. В качестве линкеров были применены как гидрофобные ароматические остатки, так и гидрофильные положительно заряженные тетраметил- и гексаметилендиаминовые фрагменты. Показано, что модификация циклодекстрина с образованием простых эфиров протекает в том случае, если полость циклодекстрина не занята и может связывать гидроксилсодержащий модификатор. С помощью метода ЯМР было доказано образование соединений включения с участием синтезированных димеров бета-циклодекстрина, где во внутреннюю полость хозяина связаны лекарственные вещества парацетамол, ибупрофен и аспирин, а также биомолекулы таксифолин, аскорбиновая кислота и холестерин. Также впервые было изучено комплексообразование димеров бета-циклодекстрина с активным фармацевтическим ингредиентом метотрексатом. С помощью методов фазовой растворимости, ЯМР-спектроскопии и капиллярного электрофореза было показано, что метотрексатом образует с дикатионным димером бета-циклодекстрина, связанным линкером гексаметилендиамином, более прочные комплексы, чем с мономерным бета-циклодекстрином, комплексы которого с этим лекарством, в свою очередь, являются значительно более прочными, чем у альфа- и гамма-циклодекстрина. Изучено влияние модификации бета-циклодекстрина с образованием мономерного монокатионного и его дикатионных димеров с линкерами тетраметилдиамином и гексаметилендиамином на цитотоксичность их комплексов даунорубицином. Показано, что наивысшей цитотоксичностью по отношению к опухолевым клеткам обладает дикатионный димер бета-циклодекстрина с линкером гексаметилендиамином. Исследование биологической активности комплексов даунорубицина показало, что его комплекс с димером бета-циклодекстрина эффективнее угнетает деление опухолевых клеток, чем другие изученные комплексы что делает перспективным его дальнейшие испытания как противоракового средства.

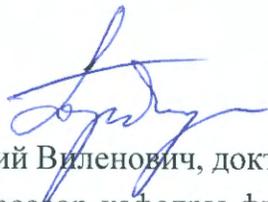
Выводы диссертационной работы являются достоверными и обоснованными. По автореферату есть замечание:

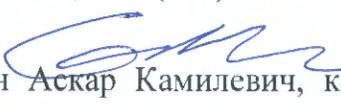
– в диссертационной работе желательнее было рассмотреть возможность агрегации изученных комплексов с образованием коллоидных растворов, особенно для комплексов димеров бета-циклодекстрина с ароматическими линкерами, что может заметно влиять на наблюдаемую эффективную константу устойчивости

Результаты диссертационной работы опубликованы в 8 статьях в изданиях, рекомендованных ВАК для размещения материалов диссертаций. Работа апробирована на всероссийских и международных научных конференциях.

На основании вышеизложенного можно заключить, что по своей актуальности, новизне, объему и достигнутым результатам диссертационная работа Кутяшевой Н. В. отвечает требованиям, установленным в пп. 9-11, 13, 14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденном постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в действующей редакции), и является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, методы, подходы по синтезу димеров бета-циклодекстрина — эффективных эксципиентов для создания лекарственных препаратов с улучшенными фармакологическими характеристиками. Результаты работы вносят существенный вклад в развитие страны. Автор работы, Кутяшева Наталья Владимировна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

10.01.2025


Горбачук Валерий Виленович, доктор химических наук (02.00.04 – физическая химия), профессор, профессор кафедры физической химии Химического института им. А.М. Бутлерова КФУ, тел. (843)2337309, vgorbatc@kpfu.ru.


Гатиатулин Аскар Камилевич, кандидат химических наук (02.00.04 – физическая химия), доцент кафедры физической химии Химического института им. А.М. Бутлерова КФУ, тел. (843)2337309, agatiatu@kpfu.ru

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет» 420008, Россия, г. Казань, ул. Кремлевская, 18; тел. +7 (843)233-71-09. E-mail: public.mail@kpfu.ru.

