

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы

**Кутяшевой Натальи Владимировны**

«Димерные производные циклодекстринов. Особенности синтеза и фармакологического действия»,

представленной на соискание ученой степени

**кандидата химических наук**

**по специальности 1.4.3. Органическая химия**

Циклодекстрины являются уже достаточно хорошо известными циклическими олигомерами глюкозы, использующимися в фармацевтике, косметологии, пищевой индустрии и технологиях разделения. Все основные направления практического применения циклодекстринов в качестве солюбилизаторов, стабилизаторов и систем доставки лекарственных и биологически активных соединений базируются на их хорошей биосовместимости, низкой токсичности и способности к образованию комплексов включения. Комплексообразующие и физико-химические свойства природных циклодекстринов можно варьировать за счет введения в структуру заместителей разной природы и синтеза димерных и полимерных производных. По сравнению с большим набором модифицированных циклодекстринов, количество димерных циклодекстринов является ограниченным. В связи с этим, не вызывает сомнений **актуальность** диссертационной работы Кутяшевой Н.В., цель которой состоит в разработке эффективных подходов к получению регионаправленно замещенных по гидроксильным группам димерных производных  $\beta$ -циклодекстрина с последующим изучением супрамолекулярных комплексов на их основе, представляющих интерес для фармацевтики.

**Научная новизна и значимость** данного диссертационного исследования состоят в том, что автором были предложены методики синтеза простых эфиров  $\beta$ -циклодекстрина по первичным гидроксильным группам; циклодекстриновых димеров, соединенных различными линкерами по первичным и вторичным гидроксильным группам; соединений включения диаминокатионных производных циклодекстринов с некоторыми фармакологически важными соединениями. Состав синтезированных циклодекстринов подтвержден с привлечением MALDI-TOF масс-спектрометрии, различных вариантов спектроскопии ЯМР и элементного анализа. Регионаправленность замещения и корректность отнесения сигналов всех полученных соединений была дополнительно подтверждена анализом двумерных ЯМР-спектров гетероядерной корреляции и регистрацией в режиме DEPT. Сопоставлена устойчивость комплексов бензойной кислоты с димерными производными  $\beta$ -циклодекстрина, связанными линкером по первичным и вторичным гидроксильным группам. Проведено сравнительное исследование комплексообразования димерных и мономерного  $\beta$ -циклодекстринов с метотрексатом в растворе. С привлечением ЯМР спектроскопии установлено, что при получении соединений включения с алифатическими и ароматическими кислотами следует принимать во внимание возможность гидролиза эфиров циклодекстрина, при этом димерные дикатионные производные остаются в этом отношении более устойчивыми.

**Практическая значимость** работы определяется тем, что синтезированы новые димерные производные  $\beta$ -циклодекстрина, имеющие потенциал использования в качестве носителей и систем доставки ряда лекарственных соединений. На примере нескольких синтезированных циклодекстринов показано, что их комплексы с противораковым соединением даунорубицином демонстрируют цитотоксичный эффект сравнимый с самим лекарством, а в некоторых случаях более эффективно угнетают деление опухолевых клеток.

При ознакомлении с авторефератом возник **вопрос** о возможности получения димерных производных на основе  $\alpha$ - и  $\gamma$ -циклодекстринов, которые упоминаются на стр.6 автореферата.

Результаты работы опубликованы автором в **8 статьях** в ведущих российских и зарубежных научных журналах, представлены на четырех конференциях разного уровня. Автореферат оформлен аккуратно и отражает суть работы, которая по своему содержанию полностью **соответствует паспорту специальности 1.4.3. Органическая химия.**

По своей актуальности, новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности сделанных выводов диссертационная работа на тему «Димерные производные циклодекстринов. Особенности синтеза и фармакологического действия» соответствует всем требованиям, установленным в пп. 9-14 Положения ВАК «О порядке присуждения ученых степеней» (Постановление Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. №842 в действующей редакции), а ее автор, Кутяшева Наталья Владимировна, заслуживает присуждения ей ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – Органическая химия.

Мамардашвили Нугзар Жораевич

заместитель директора по научной работе,  
заведующий научно-исследовательским отделом 2 «Химия и практическое применение макроциклических соединений» Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института химии растворов им. Г.А. Крестова РАН  
доктор химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия  
профессор по специальности «органическая химия»

153045 г. Иваново, ул. Академическая, д.1  
Тел. +7 (4932) 336990, E-mail: [ngm@isc-ras.ru](mailto:ngm@isc-ras.ru)

03 февраля 2025 г.

