

## Отзыв

официального оппонента **Офицера Евгения Николаевича**  
на диссертационную работу **Кутяшевой Натальи Владимировны**  
«Димерные производные циклодекстринов. Особенности синтеза и фармакологического действия», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности **1.4.3. Органическая химия.**

### Актуальность темы диссертации

Диссертационная работа Кутяшевой Натальи Владимировны посвящена исследованию процессов комплексообразования биологически активных соединений с химически модифицированными циклодекстринами с целью увеличения биологической доступности субстанций за счет увеличения их растворимости. Работа является развитием направления, разрабатываемого зав. кафедрой органической химии МПГУ проф. М.К. Грачёвым с сотрудниками в течение последних двадцати лет. Увеличение биодоступности плохо или мало растворимых субстанций новых, так и действующих лекарств всегда было актуально, и для решения проблемы доступности в течение последних десяти лет было отработано несколько привлекательных подходов, в том числе и включение в циклические каркасные системы типа циклодекстринов, чем, собственно, и занимается группа М.К. Грачёва, достигнув в этом направлении обнадеживающих результатов, подтвержденных рядом патентов. Поэтому дальнейшее развитие данного направления, безусловно является актуальной задачей. Мне хотелось бы отразить другую проблему, на которую научный мир обращает мало внимания, хотя она представляется так же важной при решении указанных выше задач. Большинство из нас обоснованно полагают, что введение второго изолированного от первого реакционного центра в механизм принципиально нового внести не может, - как была энтальпия реакции, так она и сохранит своё значение относительно каждого центра. Однако, характер реакции, её термодинамические параметры (энтропия и свободная энергия) при введении второго центра в молекулу должны претерпеть существенные изменения, что должно так же существенно сказаться и на характере процесса, его химизме в целом.

Таким образом, можно констатировать, что тематика, которой посвящена диссертация Кутяшевой Натальи Владимировны, направленная на решение проблемы не только повышения растворимости, но и исследованию результатов влияния кооперативных взаимодействий, затрагивающих энтропийную составляющую при комплексообразовании биологически активных веществ с субстратами, на процесс комплексообразования, является актуальной.

Отражая актуальность исследования, необходимо упомянуть ещё об одном аспекте работы.

При удвоении исходной структуры возникает ещё одна проблема – соотношение образования продуктов комплексообразования состава 1 : 2 и 1: 1 при реализации пинцерового действия «двухкорзиночной» структуры, синтезируемой диссертантом.

### **Объем и структура работы и значимость полученных результатов.**

Диссертационная работа изложена на 161 странице машинописного текста: состоит из введения, литературного обзора (глава 1), обсуждения результатов собственных исследований (глава 2), экспериментальной части (глава 3), заключения и приложения, содержит 35 схем, 73 рисунка и 17 таблиц. Список цитируемой литературы включает 208 наименований, исключительно англоязычных работ.

Работа хорошо оформлена, написана доступным языком без больших стилистических погрешностей, имеющиеся мелкие недочёты отмечены в диссертации. Имеющиеся данные по химии циклодекстринов достаточно полно представлены в литературном обзоре.

Списка используемой литературы, кстати, нет в оглавлении варианта представленного экземпляра диссертации оппоненту.

Целью работы является «Исследование и разработка эффективных подходов к получению регионаправленно замещенных по гидроксильным группам димерных (олигомерных) производных  $\beta$ -циклодекстрина и комплексов включения на их основе по типу *гость–хозяин* с некоторыми лекарственными соединениями для создания новых форм лекарственных средств на их основе.» (относительно формулировки цели в соответствующем разделе будут высказаны замечания)

В ходе выполнения диссертационного исследования при достижении цели работы были получены следующие значимые результаты:

- получены данные, указывающие на стабилизирующее действие второго цикла циклодекстрина в молекуле на прочность образующихся комплексов включения;
- разработаны эффективные методы простых эфиров путем модификации первичных гидроксильных групп  $\beta$ -циклодекстрина двухатомными спиртами;
- исследованная возможность получения комплексов включения алкилированных по первичным гидроксильным группам производных  $\beta$ -циклодекстрина с *гостями* различной природы позволила установить вероятность энтропийной стабилизации образующихся конъюгатов;
- полученные амфифильные диаминовые дикатионные производные  $\beta$ -циклодекстрина (*болаамфифилы*) и их комплексы включения с рядом соединений представляют несомненный фармакологический интерес в целях практического использования;

В итоге, исследование фармакологического действия синтезированных конъюгатов и комплексов включения  $\beta$ -циклодекстрина и его производных показало преимущество двойных производных циклодекстринов по сравнению с ранее описанными мономерами, что подтверждает

отмеченные в литературе данные о том, что благодаря наличию в одной молекуле двух и более внутренних циклодекстриновых полостей, их пространственной сближенности и ряду других особенностей, димерные (олигомерные) производные циклодекстринов обладают повышенным, так называемым *кооперативным* эффектом по отношению к включению многочисленных *гостей*.

#### **Научная новизна:**

Проведенное диссертантом систематическое исследование в области синтеза димерных производных  $\beta$ -циклодекстрина и исследованная их способность к образованию соединений включения показали научную новизну в следующих аспектах знания:

✓ разработаны эффективные пути синтеза монозамещенных по первичным и вторичным гидроксильным группам циклодекстринов, на основе которых возможен дальнейший синтез новых функционально замещенных циклодекстринов, что существенно расширяет возможности последующей модификации и получения новых соединений;

✓ впервые исследованы условия получения соединений включения циклодекстрина с *гостями*, представляющих фармакологический интерес;

✓ найдены новые зависимости структуры и свойств, так димерные производные  $\beta$ -циклодекстрина, связанные линкером по вторичным гидроксильным группам, в плане образования соединений включения существенно устойчивее димеров, соединенных линкером по первичным гидроксильным группам, что расширяет их возможности применения как молекулярных контейнеров для решения ряда практических задач в области фармацевтики и биомедицины;

✓ экспериментами с адамантаном подтверждено предположение о первоначальной координации циклодекстрина и используемого спирта, что обуславливает специфику взаимодействия в изучаемом ряду;

✓ изучен цитотоксический эффект некоторых комплексов включения и конъюгата  $\beta$ -циклодекстрина с противоопухолевым препаратом *Даунорубицин*, при этом найдено, что некоторые соединения включения обладают ярко выраженной антипролиферативной активностью в отношении ряда опухолевых клеток.

#### **Практическая значимость:**

Наиболее важные достижения соискателя, имеющие практическую значимость сводятся к следующему:

Предложенные доступные методы синтеза получения димерных производных  $\beta$ -циклодекстрина представляют несомненный интерес в качестве потенциальных носителей (соединения включения и конъюгаты) лекарственных субстанций для фармакологических исследований в разных направлениях, что нашло подтверждение в синтезе стабильных комплексов включения циклодекстринов с некоторыми кислотами, нашедшими применение в фармакологии. Таким образом, на основе предложенных методик возможно создание других, многочисленных комплексов димерных производных  $\beta$ -циклодекстрина для получения новых форм лекарственных

препаратов, обеспечивающих повышенную биодоступность, высокоэффективную и точечную доставку лекарственных средств.

**Степень достоверности результатов.** Достоверность полученных результатов проведенных исследований подтверждается надёжным установлением структуры с использованием различных вариантов спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , в том числе двумерной спектроскопии ЯМР НОМОСОР  $\{^1\text{H}-^1\text{H}\}$  и НЕТСОР  $\{^1\text{H}-^{13}\text{C}\}$ , масс-спектрами MALDI-TOF, а состав также методами элементного анализа. Необходимо отметить, что в последние десятилетия исследователи практически, как и автор данного сочинения, не используют метод ИК-спектроскопии, считая его малоинформативным, хотя в данном исследовании он мог сослужить несомненную пользу, в частности характеристики ОН-групп и изменения структуры карбоксильных групп при их переходе от димерного состояния в комплекс. Действительно, метод ЯМР позволяет надёжно установить механическую структуру новых соединений, но он мало информативен в прояснении электронной и, в частности, стереоэлектронной, структуры молекул, которая имеет решающее значение в реализации химических свойств и биологической активности. Данный пассаж скорее можно отнести к пожеланиям на будущее, чем в разряд критических замечаний.

**Апробация работы.** Результаты диссертационной работы были представлены и обсуждались на V международной научной конференции Advance in synthesis and complexing (Москва, 22–26 апреля 2019 г.), XXI Менделеевском съезде по общей и прикладной химии (Санкт-Петербург, 09–13 сентября 2019 г.), VI Международной научно-практической конференции Экология XXI века: синтез образования и науки (Челябинск, 18–21 мая 2020 г.), XII Всероссийской научной конференции «Химия и технология растительных веществ» (Киров, 29 ноября – 02 декабря 2022 г.).

#### **Достоверность результатов и обоснованность выводов**

Научные положения, сформулированные в диссертационной работе, в достаточной степени обоснованы и подтверждены экспериментальным материалом, а также корректно обсуждены с позиции современных знаний по химии и биохимии и не вызывают сомнений в достоверности.

Основные научные результаты исследований прошли апробацию на отечественных и зарубежных конференциях, опубликованы в 12 научных публикациях, в том числе 8 статьях в изданиях, рекомендованных ВАК для размещения материалов диссертаций, и 4 тезисах докладов.

Диссертационная работа Кутяшевой Натальи Владимировны соответствует паспорту специальности 1.4.3. - «органическая химия» в пунктах, касающихся направлений синтеза и выделения новых биологически активных соединений.

## Замечания по диссертационной работе

При прочтении диссертационной работы возникли следующие вопросы и замечания:

Относительно цели: Исследование и разработка эффективных подходов к получению регионаправленно замещенных по гидроксильным группам димерных (олигомерных) производных  $\beta$ -циклодекстрина и комплексов включения на их основе по типу *гость-хозяин* с некоторыми лекарственными соединениями для создания новых форм лекарственных средств на их основе. Полагаю, что целью работы является все же синтез высокоактивных соединений, а создание подходов и методов синтеза – задачами:

- разработать эффективные пути синтеза простых эфиров путем модификации первичных гидроксильных групп  $\beta$ -циклодекстрина одно- и двухатомными спиртами;
- предложить удобные пути синтеза димерных производных  $\beta$ -циклодекстрина, содержащих связывающие линкеры по первичным и вторичным гидроксильным группам; Эти задачи по мнению оппонента, совпадают.

Автор установил, что в случае бутандиола-1,4 образуется только мономерное производное, тогда как в случае гександиола-1,6 гидрохинона, бисфенола и дигидроксинафталина образуются соответствующие димерные производные циклодекстрина, соединенные линкером по первичным гидроксильным группам. В этом случае также происходит образование простых эфиров по первичным гидроксильным группам  $\beta$ -циклодекстрина, тогда как при классическом синтезе простых эфиров из первичных спиртов, обычно требуются более жесткие условия и специфические катализаторы. Автор считает, что это является результатом предварительного включения дигидроксилсодержащих соединений во внутреннюю полость благодаря особым *супрамолекулярным* свойствам циклодекстрина. Возникает вопрос, а почему так не ведет себя бутандиол-1,4?

По Рис.1. автореферата? Неясна нумерация атомов углерода в спектре, так как на рисунках циклодекстрина отсутствует нумерация атомов углерода цикла.

Так же трудно определить в разделе «Основные результаты и выводы», что является результатами, а что выводами. В основном, это перечисление полученных результатов.

Высказанные вопросы и замечания касаются лишь оформления и некоторых аспектов обсуждения результатов и носят дискуссионный характер, но не относятся к сути работы и не влияют на положительную оценку данной диссертационной работы. Главный результат сводится к тому, что анализ данных по цитотоксичности показывает, что комплексы с димерными циклодекстринами **88** и **89** более эффективно угнетают деление опухолевых клеток по сравнению с комплексами на основе мономерных циклодекстринов. Другими словами, димерные циклодекстрины отличаются не только химическими свойствами, но и биологической активностью.

## Заключение

Диссертационная работа Кутяшевой Натальи Владимировны «Димерные производные циклодекстринов. Особенности синтеза и фармакологического действия» является оригинальным исследованием, в котором решена научная проблема в области химии, биохимии, фармакологии, связанная с выявлением причин образования комплексов различного соотношения циклодекстринов – субстрат в зависимости как от функциональных групп вещества субстанции, так и строения лигандирующего соединения. Полученные автором димерные дикатионные производные циклодекстринов могут представлять интерес для практического применения в различных областях супрамолекулярной химии, биомиметической и фармацевтической химии, биохимических исследованиях и в ряде других междисциплинарных направлениях. Прогресс в развитии этих направлений во многом определяется нашими знаниями о возможностях синтеза таких структур и их способностей к образованию соединений включения. Можно надеяться, что изучение димерных (олигомерных) производных циклодекстринов стимулирует новые исследования в этой области.

Считаю, что по актуальности, научной новизне, методическому уровню, практической значимости результатов и объему проведенных исследований данная диссертация полностью соответствует требованиям, установленным пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней» (Постановление Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, с изменениями от 26.10.2023 г. № 1786), а ее автор, Кутяшева Наталья Владимировна, безусловно, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Официальный оппонент

**Офицеров Евгений Николаевич**

доктор химических наук, профессор,  
профессор кафедры химии и технологии  
биомедицинских препаратов ФГБОУ ВО  
«Российский химико-технологический  
университет имени Д.И. Менделеева»

подпись Е.Н.Офицера заверяю

Адрес: г. Москва, Миусская площадь, 9; +7 (499) 978-61-32

