



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.И. ПИРОГОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет)

ул. Островитянова, д. 1, стр. 6. г. Москва, 117513
ИНН 7728095113 | КПП 772801001 | ОГРН 1027739054420
Тел./факс: +7 495 434 0329, +7 495 434 6129 | E-mail: rsmu@rsmu.ru

«УТВЕРЖДАЮ»
Ректор ФГАОУ ВО РНИМУ
им. Н.И. Пирогова
Минздрава России
(Пироговский Университет)

Лукиянов С.А.

М.П.

16.01.2025 г.



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертации 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.

АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Диссертация Кутяшевой Н.В. выполнена в весьма перспективной области химии циклодекстринов, представляющих собой циклические олигосахариды. Интерес к такого рода структурам вызван в первую очередь тем, что они обладают гидрофобной полостью, способной к включению подходящих по размеру «гостей» с образованием достаточно прочных соединений включения. Именно это обстоятельство в последнее время и определило то, что циклодекстрины и их многочисленные производные нашли самое широкое применение в пищевых технологиях, в фармацевтике, косметической промышленности, биотехнологических продуктах, а также в других областях науки и техники. Циклодекстрины находят применение в качестве эксципиентов для различных фармакологически важных соединений с целью повышения их водорастворимости, для защиты лекарственных соединений от биоразложения, для повышения их направленного действия и, в целом, для повышения их эффективности как лекарственных препаратов. Особое место, как справедливо отмечает соискатель, занимают димерные производные циклодекстринов, благодаря их повышенной способности к включению гидрофобных

«гостей». Однако, химическая модификация циклодекстринов является непростой в экспериментальном отношении задачей. И это связано как с большим количеством разных по природе гидроксильных групп, так и (это окажется важным!) особым «супрамолекулярным» влиянием циклодекстриновой полости, что в ряде случаев приводит к неожиданным результатам. Действительно, как справедливо отмечает диссертант, простой перенос синтетических приемов химии сахаридов на циклодекстрины часто бывает невозможен. При этом следует отметить, что именно β -циклодекстрин является наиболее доступным и, поэтому, наиболее часто применяемым из набора 3-х циклодекстринов (альфа, бета и гамма). В связи со сказанным, обозначенные цели диссертационного исследования Кутяшевой Натальи Владимировны – исследование и разработка эффективных подходов к получению регионаправленно замещенных димерных производных β -циклодекстринов и комплексов включения с некоторыми лекарственными соединениями – безусловно актуальны и имеют важное практическое значение.

СТЕПЕНЬ ОБОСНОВАННОСТИ НАУЧНЫХ ПОЛОЖЕНИЙ, ВЫВОДОВ И ПРАКТИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ

Для реализации поставленных целей диссертантом были четко сформулированы задачи исследования, которые успешно решены в процессе выполнения диссертационного исследования. Основные сводились к разработке эффективных путей синтеза простых эфиров циклодекстринов, получению димерных производных, содержащих разные по природе линкеры, изучение их свойств, применительно к образованию соединений включения и исследование фармакологического действия ряда комплексов включения с некоторыми противоопухолевыми соединениями. Решение таких задач несомненно имеет как теоретический, так и практический интерес.

Выдвинутые научные положения, сделанные выводы и практическая значимость диссертации Кутяшевой Н.В., не вызывают сомнений, достоверны и обоснованы. Дизайн и выполнение экспериментов и фармакологических исследований корректны и понятны. Степень достоверности полученных результатов соответствует стандартным критериям, обычно используемым в органической химии. Примененные синтетические подходы полностью адекватны поставленным задачам. Выводы и практические рекомендации основаны на полученных экспериментальных данных диссертационного исследования, четко доказаны и логично вытекают из анализа данных, полученных диссертантом.

ОЦЕНКА СОДЕРЖАНИЯ ДИССЕРТАЦИИ, ЕЕ ЗАВЕРШЕННОСТЬ В ЦЕЛОМ

Диссертационная работа Кутяшевой Н.В. оформлена в соответствии с Национальным стандартом Российской Федерации ГОСТ Р 7.0.11-2011, изложена на 161 странице машинописного текста, состоит из введения, 3 глав, заключения и приложения. Текст содержит 35 схем, 73 рисунка и 17 таблиц. Список литературы включает 208 источников.

В литературном обзоре (глава 1, стр. 9 - 52) достаточно подробно рассматриваются особенности химической функционализации циклодекстринов. Среди множества работ по подобной тематике, соискатель выбрала основные, посвященные различным вариантам селективной модификации, главным образом моно- и перзамещение по различным по природе гидроксильным группам, что представляется вполне разумным. Во второй части

литературного обзора (раздел 1.5 стр. 28-52) рассмотрены вопросы синтеза и практического применения димерных производных циклодекстринов, как главных объектов последующего исследования, где достаточно объективно представлены и обсуждены проблемы, связанные с функционализацией такого рода производных. В целом литературный обзор включает достаточное количество литературных ссылок и передает современное состояние дел в этой области.

Центральная часть диссертации - обсуждение собственных полученных результатов (глава 2, стр. 53 – 101), как раз и посвящена дизайну новых димерных производных циклодекстринов и многочисленным соединениям включения на их основе. В начале (раздел 2.1) предложен удобный в практическом отношении метод образования простых эфиров по первичным гидроксильным группам β -циклодекстрина. Здесь можно согласиться с выводом автора о том, что это является результатом предорганизации «гостя» в циклодекстриновой полости. На основе этой реакции далее соискатель получила большой набор димерных производных, соединенных линкерами разной природы как по первичным, так и по вторичным гидроксильным группам, хотя с линкером по вторичным гидроксильным группам диссертантом получено значительно меньше димерных производных. На основе изучения некоторых реакций, связанных с гидролизом связывающего линкера сделан важный вывод о том, что димерные производные, связанные линкером по вторичным гидроксильным группам, существенно устойчивее к гидролизу, чем димерные производные, связанные линкером по первичным гидроксилам. Среди исследованных димерных производных особую значимость имеют диаминодикатионные производные, т.к. они устойчивы к гидролизу и представляют собой ионные структуры, обладающие повышенной водорастворимостью а, следовательно, более высокой способностью к включению и удержанию гидрофобных «гостей». Именно по этой причине эти производные были подробно изучены как «хозяева» для большого набора фармакологически важных соединений, например, Парацетамол, Ибупрофен, Аскорбиновая кислота и т.д. Здесь следует отметить тщательное доказательство диссертантом строения этих соединений с помощью использования различных вариантов спектроскопии ЯМР ^1H и ^{13}C . Интерес представляют и данные по изучению комплексообразования димерного производного **47** (здесь и далее нумерация соединений дана как в автореферате) с противоопухолевым соединением Метотрексат в сравнении с комплексообразованием с природным β -циклодекстрином и его оксипропильным производным. Следует отметить, что константа устойчивости полученного комплекса с димерным производным **47** оказалась существенно выше, чем с нативным циклодекстрином. Экспериментальную часть работы завершает изучение особенностей образования соединений включения различных димерных производных циклодекстринов с фармакологически важными ароматическими монокарбоновыми кислотами. Оказалось, что такие «включения» сопровождаются гидролизом простых и сложных эфирных связей. При этом важно, что это является результатом включения «гостя» в полость β -циклодекстрина. И это опять отражает особые свойства циклодекстринов, связанные с наличием внутренней полости. В заключении работы проведено сравнительное исследование цитотоксичности *in vitro* комплексов β -циклодекстрина и его некоторых димерных производных с

противоопухолевым соединением Даунорубицин. Исследования выполнены первичным скринингом (МТТ-тест) на четырех линиях раковых клеток. И здесь оказалось, что комплексы Даунорубицина с димерными производными **88** и **89** эффективно угнетают деление раковых клеток, что делает их (исследованные комплексы) потенциальными антипролиферативными агентами.

Экспериментальная часть диссертации (глава 3, стр. 102 – 135) содержит достаточно подробные описания синтеза всех полученных соединений, комплексов и все необходимые физико-химические данные, подтверждающие строения этих соединений.

Диссертация написана хорошим научным языком, достаточно хорошо иллюстрирована, выполнена на самом высоком экспериментальном уровне с привлечением современных инструментальных методов исследования, например, различных вариантов спектроскопии ЯМР на ядрах ^1H и ^{13}C , в том числе двумерной, масс-спектрометрии и др. Выводы логично вытекают из представленных результатов работы, а приведенные публикации (индексируемые в базе данных Web of Science, Scopus и РИНЦ) подтверждают высокий научный уровень полученных результатов. Автореферат полностью отражает основное содержание диссертации. Достоверность и новизна выдвинутых научных положений, выводов и рекомендаций не вызывают сомнений.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА ИССЛЕДОВАНИЯ, ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ, ВЫВОДОВ И РЕКОМЕНДАЦИЙ

Диссертантом впервые проведено систематическое исследование методов синтеза димерных производных β -циклодекстрина и исследовано образование соединений включения с соединениями, представляющими фармакологический интерес. Исследовано влияние внутренней циклодекстриновой полости на ход и результат некоторых превращений димерных производных циклодекстринов. Изучен цитотоксический эффект ряда комплексов включения β -циклодекстрина и его некоторых димерных производных с противоопухолевым соединением Даунорубицин.

ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ И ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ

Работа имеет высокую теоретическую и практическую значимость, т.к. содержит описание практических путей получения достаточно сложных димерных производных β -циклодекстрина, представляющих интерес в качестве потенциальных эксципиентов лекарственных соединений для фармакологических исследований в разных направлениях.

СОДЕРЖАНИЕ АВТОРЕФЕРАТА

Автореферат диссертации в достаточной мере соответствует содержанию диссертационной работы, полностью отражает цели, задачи, научную новизну, теоретическую и практическую значимость работы, положения, выносимые на защиту, заключения, основные результаты и выводы проведенного диссертационного исследования.

ЗАМЕЧАНИЯ

Принципиальных замечаний по диссертации Кутяшевой Н.В. не возникло. Значимость работы для развития научных исследований в области супрамолекулярной и органической

химии сомнений не вызывает. Вместе с тем имеются некоторые вопросы для обсуждения.

1. В тексте диссертации, кроме димерных циклодекстринов, упоминаются и олигомерные производные, которые в реальности отсутствуют. Известно, что помимо бета-циклодекстрина ещё применяются альфа- и гамма-циклодекстрины, но, к сожалению, в работе они никак не обсуждаются.
 2. Имеются ли у диссертанты объяснения почему в одних случаях комплексы с циклодекстрином образуются состава 1:1, тогда как в других – 2:1?
 3. В руках у диссертанта мощнейший современный физико-химический метод изучения тонких особенностей структуры химических соединений – спектроскопия ЯМР, причем и в двумерном исполнении. По нашему мнению, уникальные результаты, полученные диссертантом с помощью 2D импульсной последовательности ЯМР ^1H ROESY являются не «дополнительным подтверждением образования комплексов включения», как утверждается в работе, а напротив – ОСНОВНЫМ, четким, экспериментальным подтверждением такого включения. Сильнопольные сдвиги сигналов циклодекстрированных колец, о чем говорится на стр. 16 автореферата и в тексте самой диссертации лишь следствие такого включения. Было бы целесообразно отразить это в выводах.
 4. Отдельной важной частью диссертационного исследования является исследование комплексообразования синтезированных соединений с противоопухолевым препаратом Метотрексат. Диссертант упоминает о том, что димерный циклодекстрин **47** образует более прочные комплексы с Метотрексатом по сравнению с мономерным циклодекстрином. При этом критерии, по которым определялась прочность комплексообразования не приведены.
 5. Нельзя объять необъятное, тем не менее очень жаль, что в работе отсутствуют данные по изучению противоопухолевой активности комплексов с Метотрексатом. Это можно рассматривать в качестве пожелания диссертанту на будущее с целью получения практически важных результатов для отечественной медицинской и фармацевтической отраслей.
- К числу более мелких замечаний можно отнести следующие:
6. Подписи к спектрам соединений, представленные как в самой диссертации, так и в автореферате малоинформативны: отсутствуют интегральные интенсивности, не указана рабочая частота спектрометра, в ряде случаев не указан растворитель. Например, на Рис. 3 (стр. 14 автореферата) представлен спектр гетероядерной корреляции. В подписи к нему указано, что структура и состав полученных продуктов **53-56** проанализированы, как это писано выше. При этом никакого описания не приводится.
 7. «Гидролиз соединений **68** и **69** подтверждается исчезновением в спектрах ЯМР ^{13}C слабополюсных сигналов ...» (стр. 19 автореферата). Кажется, что речь должна идти не только об исчезновении сигналов, но и о появлении новых.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ИСПОЛЬЗОВАНИЮ РЕЗУЛЬТАТОВ
ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ

Представленные в диссертационной работе результаты, сформулированные выводы и практические наработки, могут быть рекомендованы:

- для использования в работе исследователей, работающих в области тонкого органического синтеза, биомедицинской и супрамолекулярной химии;
- для применения в фармакологических исследованиях при разработке новых биологически активных соединений и для фармакологических исследований в разных направлениях;
- для создания новых форм лекарственных препаратов, обеспечивающих высокоэффективную и точечную доставку лекарственных соединений.

Материалы диссертации могут быть внедрены в учебную программу образовательных учреждений высшего образования для студентов-органиков, медиков и фармакологов.

С материалами диссертации следует ознакомить ИОХ РАН им Н.Д.Зелинского, ИНЭОС РАН им. А.Н.Несмеянова, ИБХ РАН им. Академиком М.М.Шемякина и Ю.А.Овчинникова, Химический факультет МГУ им. М.В.Ломоносова, ФГАОУ ВО Казанский (Приволжский) федеральный университет, ГосНИИОХТ, РХТУ им. Д.И.Менделеева.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Кутяшевой Н.В. является завершённым научным исследованием, сочетающее высокий теоретический и экспериментальный уровень, в котором разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как существенное развитие перспективного направления в органической химии (специальность 1.4.3).

Основное содержание работы отражено в 12 научных публикациях, в том числе 8 статьях в изданиях, рекомендованных ВАК для размещения материалов диссертаций, и 4 тезисах докладов на отечественных и международных конференциях.

Считаю, что по своей актуальности, научной новизне, практической значимости, достоверности результатов и обоснованности выводов проведенное диссертационное исследование «Димерные производные циклодекстринов. Особенности синтеза и фармакологического действия» соответствует требованиям, установленным пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней» (Постановление Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842, с изменениями от 25.03.2024 г.), а её автор, Кутяшева Наталья Владимировна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Настоящий отзыв заслушан и одобрен на заседании Отдела медицинской химии и токсикологии Института фармации и медицинской химии Пироговского университета и Научно-испытательного центра Института фармации и медицинской химии Пироговского университета (протокол № 1 от 16 января 2025 г.). Присутствовало 17 человек (категории научный персонал).

Негребецкий Вадим Витальевич, доктор химических наук (специальность "органическая химия" – шифр "02.00.03"), профессор РАН, директор Института фармации и медицинской химии ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский Университет) e-mail: negrebetsky1@rsmu.ru, телефон +7 916 853 71 13.

Я, Негребецкий Вадим Витальевич, согласен на включение моих персональных данных в документы, связанные с работой диссертационного совета 24.1.108.03, и их дальнейшую обработку.

Директор Института фармации и медицинской химии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», Минздрава России (Пироговский Университет), заведующий кафедрой химии, доктор химических наук, доцент, профессор РАН

 Негребецкий Вадим Витальевич

Полное название образовательной организации: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Сокращенное название образовательной организации: ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет)

Адрес: 117513, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1, стр. 6, тел.: +7(495)434-22-66, e-mail: rsmu@rsmu.ru

Личную подпись доктора химических наук, доцента, профессора РАН Негребецкого Вадима Витальевича заверяю.

Ученый секретарь ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский Университет)



 Демина Ольга Михайловна