

«УТВЕРЖДАЮ»

И.о. Первого проректора
ФГБОУ ВО «МПГУ»

академик РАО, доктор
географических наук, профессор
Дронов Виктор Павлович



« 27 »

2024 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский педагогический государственный университет»

Диссертация Кутяшевой Натальи Владимировны «Димерные производные циклодекстринов. Особенности синтеза и фармакологического действия» выполнена на кафедре органической химии Институт биологии и химии ФГБОУ ВО «МПГУ».

В период подготовки диссертации с 2017 по 2024 гг. Кутяшева Н.В. освоила программу подготовки научно-педагогических кадров в аспирантуре по направлению подготовки 04.06.01 Химические науки, по направленности Органическая химия по кафедре органической химии Институт биологии и химии ФГБОУ ВО «МПГУ», с 2017 по 2021 гг. обучалась в очной аспирантуре. Присвоена квалификация «Исследователь. Преподаватель-исследователь».

В 2015 г. окончила федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Челябинский государственный педагогический университет» по специальности 050101 Химия с дополнительной специальностью 050102 Биология. Присвоена квалификация учитель химии и биологии.

В 2017 г. с отличием окончила федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный гуманитарно-педагогический университет» по направлению подготовки 44.04.01 Педагогическое образование по направленности (профиль) образовательной программы: Эколого-биологическое образование. Присвоена квалификация магистр.

Научный руководитель – доктор химических наук, профессор Грачев Михаил Константинович, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский

педагогический государственный университет», Институт биологии и химии, кафедра органической химии, заведующий кафедрой.

По результатам рассмотрения диссертации «Димерные производные циклодекстринов. Особенности синтеза и фармакологического действия» принято следующее заключение.

1. Оценка выполненной соискателем работы

Диссертация Н.В. Кутяшевой «Димерные производные циклодекстринов. Особенности синтеза и фармакологического действия» является самостоятельной, завершенной и оригинальной научно-квалификационной работой. Автором впервые проведено систематическое исследование в области синтеза новых димерных производных циклодекстринов и его некоторым синтетическим производным; подобраны условия для получения монозамещенных по первичным гидроксильным группам циклодекстринов, на основе которых возможен дальнейший синтез новых функционально замещенных циклодекстринов; исследована возможность получения стабильных соединений включения циклодекстрина с «гостями», представляющих фармакологический интерес и рассмотрено влияние пространственного строения молекулы «гостя» на возможность образования соединений включения с β -циклодекстрином. При этом на основе разработанных подходов к направленной функционализации циклодекстринов возможно получение лекарственных препаратов и другого фармакологического действия. Вместе с тем, соискателем предложены практические пути получения разных по природе монозамещенных производных циклодекстринов на стороне первичных гидроксильных групп различными гликолями, представляющие интерес как потенциальные носители (соединения включения и конъюгаты) лекарственных средств для фармакологических исследований в разных направлениях. С использованием дикатионных производных β -циклодекстрина, получены конъюгаты, которые могут служить для точечной доставки действующего средства к цели. Кроме того, разработанные методики позволяют получать стабильные комплексы включения циклодекстринов с некоторыми нестероидными противовоспалительными соединениями и представляющими фармакологический интерес различными кислотами. Таким образом, на основе разработанных методик возможно создание лекарственных препаратов нового поколения, обеспечивающих высокоэффективную и точечную доставку лекарственных средств. Это дает основание Н.В. Кутяшевой выдвигать диссертацию на соискание ученой степени кандидата химических наук.

Тема диссертации «Димерные производные циклодекстринов. Особенности синтеза и фармакологического действия» утверждена приказом по МПГУ № 02-Д от 10.01.2018 г.

Диссертация выполнена в рамках научной темы кафедры. Номер государственной регистрации АААА-А16-1160225.10262-6.

2. Личное участие автора в получении результатов, изложенных в диссертационном исследовании

Изложенные в диссертационной работе результаты получены и предложены аспирантом лично в ходе анализа и обобщения теоретических трудов и проведения экспериментального исследования. Сделанные Н.В. Кутяшевой выводы определили основные положения, выносимые на защиту:

1. Впервые проведено систематическое исследование в области синтеза димерных производных β -циклодекстрина и исследована их возможность к образованию соединений включения.

2. Разработаны эффективные пути синтеза простых и сложных эфиров димерных производных β -циклодекстрина, представляющие интерес как потенциальные носители (соединения включения и конъюгаты) ряда лекарственных соединений для фармакологических исследований в разных направлениях.

3. Показана возможность образования простых эфиров по первичным гидроксильным группам β -циклодекстринов с рядом спиртов и диолов.

4. С использованием различных алкилендиаминов и моногалогензамещенных производных β -циклодекстрина получены димерные производные с различной длиной диаминового мостика между циклодекстриновыми фрагментами.

5. Найдено, что димерное дикатионное производное β -циклодекстрина благодаря кооперативному эффекту двух циклодекстриновых полостей образует более прочный комплекс включения с противоопухолевым соединением *Метотрексат*, чем с мономерным β -циклодекстрином.

6. При попытке получения соединений включения ряда монопроизводных β -циклодекстрина, содержащих сложные и простые эфиры с некоторыми алифатической и ароматическими карбоновыми кислотами, происходит гидролиз эфиров с образованием соединений включения типа «гость – хозяин» разного состава. Показано, что это результат предварительного включения «гостя» в полость β -циклодекстрина и является характерной реакционной особенностью многих превращений циклодекстринов.

7. Результаты фармакологических испытаний ряда синтезированных соединений показали перспективность дальнейшего развития этого направления.

3. Степень достоверности результатов проведенных исследований

Теоретические положения и выводы, сформулированные Н.В. Кутяшевой, являются научно обоснованными и достоверными. Высокая степень достоверности результатов исследования обеспечивается использованием ряда физико-химических методов: спектроскопии ЯМР ^1H , ^{13}C , двумерной спектроскопии ЯМР НОМОСОР $\{^1\text{H}-^1\text{H}\}$ и НЕТСОР $\{^1\text{H}-^{13}\text{C}\}$, съемкой в режиме ДЕПТ, элементного анализа, а также MALDI-TOF. Результаты исследования были выполнены в рамках гранта Российского

фонда фундаментальных исследований № 16-03-00444. Участие в международных конференциях таких как: «The Fifth International Scientific Conference «Advance in synthesis and complexing»» (RUDN, Moscow, 2019 г.), «XXI Менделеевский съезд по общей и прикладной химии: тезисы докладов в 6 томах» (МФК «Горный» - Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, 2019 г.), «VI Международная научно-практическая конференция Экология XXI века: синтез образования и науки» (Южно-Уральский государственный гуманитарно-педагогический университет, Челябинск, 2020 г.), «XII Всероссийская научная конференция с международным участием и школа молодых ученых. Химия и технология растительных веществ. Сателлитная конференция IV Всероссийского научно-практического форума «Утилизация и рециклинг отходов производства и потребления»» (на базе Научного совета по медицинской химии РАН Институт химии, ФИЦ «Коми научный центр Уральского отделения Российской академии наук», Киров, 2022 г.)

4. Научная новизна результатов исследования заключается в следующем:

— разработаны эффективные пути синтеза простых эфиров путем модификации первичных гидроксильных групп β -циклодекстрина одно- и двухатомными спиртами;

— исследованы возможности получения комплексов включения алкилированных по первичным гидроксильным группам производных β -циклодекстрина с «гостями» различной природы, представляющих фармакологический интерес;

— разработаны эффективные пути синтеза димерных производных β -циклодекстрина по вторичным гидроксильным группам;

— изучено поведение димерных производных β -циклодекстрина в реакциях образования комплексов включения с различными карбоновыми кислотами;

— проведены исследования фармакологического действия синтезированных конъюгатов и комплексов включения β -циклодекстрина и его производных. При этом на основе разработанных нами подходов к направленной функционализации циклодекстринов возможно получение лекарственных препаратов и другого фармакологического действия.

5. Практическая значимость работы

Предложены практические пути получения димерных (олигомерных) производных β -циклодекстрина, представляющих интерес как потенциальные носители (соединения включения и конъюгаты) лекарственных средств для фармакологических исследований в разных направлениях. Кроме того, разработанные методики позволяют получать стабильные комплексы включения циклодекстринов с некоторыми кислотами, имеющие лекарственную природу. Таким образом, на основе разработанных методик возможно создание димерных производных β -циклодекстрина и его

комплексов включения для получения новых форм препаратов, обеспечивающих высокоэффективную и точечную доставку лекарственных средств.

6. Соответствие диссертации требованиям п. 14 Положения о присуждении ученых степеней

В диссертации Н.В. Кутяшева ссылается на авторов и источники заимствования материалов. Оригинальный текст диссертации проверен системой «Антиплагиат». Оригинальность текста составляет 49,48 %. Самоцитирование 40,73% – фрагменты проверяемого текста, совпадающие или почти совпадающие с фрагментом текста источника, автором или соавтором которого является автор проверяемого документа. Оставшиеся 9,79 % – заимствования, совпадения, использование общепризнанной терминологии.

7. Научная специальность, которой соответствует диссертация

Содержание диссертации Кутяшевой Натальи Владимировны соответствует пунктам Паспорта научной специальности 1.4.3. Органическая химия (п. 1 – выделение и очистка новых соединений; п. 6 – развитие систем описания индивидуальных веществ; п. 7 – выявление закономерностей типа «структура – свойство» п. 8 – моделирование структур и свойств биологически активных веществ).

8. Ценность научных работ соискателя. Полнота изложения материала в диссертации в работах, опубликованных соискателем

Основное содержание работы отражено в 12 научных публикациях, в том числе 8 статьях в рецензируемых изданиях, рекомендованных Перечнем ВАК для размещения материалов диссертаций. Общий объем опубликованных работ автора по теме исследования составляет 6,4 п. л.

1. Kutyasheva, N.V. Cyclodextrin dimers connected with linkers through the secondary hydroxyl groups / N.V. Kutyasheva, M.K. Grachev, G.I. Kurochkina // *Mendeleev Communications*. — 2023. — Vol. 33. — P. 622–623. (0,125 п. л., авторство не разделено)

2. Kutyasheva, N.V. Behaviour peculiarities of some dimeric β -cyclodextrin derivatives under reaction with organic acids of various nature / N.V. Kutyasheva, G.I. Kurochkina, K.K. Ilinich, M.K. Grachev // *Macroheterocycles*. — 2022. — Vol. 15. — No. 2. — P. 123–127. (0,50 п. л., авторство не разделено)

3. Кутяшева, Н.В. Особенности образования комплексов включения монозамещенных производных β -циклодекстрина / Н.В. Кутяшева, Г.И. Курочкина, В.В. Глушко, М.К. Грачёв // *Журнал общей химии*. — 2021. — Том 91. — № 6. — С. 959–965. (0,71 п. л., авторство не разделено)

4. Кутяшева, Н.В. Прямая моноэтерификация первичных гидроксильных групп β -циклодекстрина / Н.В. Кутяшева, Г.И.

Курочкина, Е.А. Соломатин, М.К. Грачев // Журнал органической химии. — 2021. — Том 57. — № 1. — С. 121–126. (0,73 п. л., авторство не разделено)

5. Кутяшева, Н.В. Димерные (олигомерные) производные циклодекстринов как новый класс супрамолекулярных систем. Синтез и соединения включений на их основе / М.К. Грачев, И.В. Терехова, Д.А. Шипилов, Н.В. Кутяшева, Е.Ю. Емельянова // Биоорганическая химия. — 2020. — Том 46. — № 1. — С. 18–35. (1,32 п. л., авторство не разделено)

6. Kutyasheva, N.V. Dimeric diaminocationic β -cyclodextrin derivatives / N.V. Kutyasheva, D.A. Shipilov, G.I. Kurochkina, A.K. Akhlebinin, M.K. Grachev // *Macroheterocycles*. — 2019. — Vol. 12. — No. 1. — P. 94–97. (0,57 п. л., авторство не разделено)

7. Кутяшева, Н.В. Катионные производные β -циклодекстрина, содержащие остатки 2-(4-изобутилфенил)- и 2-(3-бензоилфенил)пропионовой кислот / Н.В. Кутяшева, Д.А. Шипилов, М.А. Маленковская, Г.И. Курочкина, А.А. Сергиевич, М.К. Грачев // Известия Академии наук. Серия химическая. — 2019. — Т. 68. — № 4. — С. 862–866. (0,86 п. л., авторство не разделено)

8. Kutyasheva, N.V. Selective binding of methotrexate to monomeric, dimeric and polymeric cyclodextrins / N.V. Kutyasheva, I.L. Kritskiy, R.S. Kumeev, T.V. Volkova, D.A. Shipilov, M.K. Grachev, I.V. Terekhova // *New Journal of Chemistry*. — 2018. — Vol. 42. — No. 17. — P. 14559–14567. (1,56 п. л., авторство не разделено)

9. Kutyasheva, N.V. Dimeric β -cyclodextrin derivatives as molecular containers for drugs / N.V. Kutyasheva, E.Y. Emelianova, S.A. Bulkin, D.A. Shipilov, G.I. Kurochkina, M.K. Grachev // The Fifth International Scientific Conference «Advance in synthesis and complexing»: Book of abstracts. — Moscow, April 22–26, 2019. — С. 173. Изд-во: Успехи синтеза и комплексообразования = *Advances in synthesis and complexing* : сборник тезисов пятой Международной научной конференции : в 2 ч. Москва, РУДН, 22-26 апреля 2019 г. - Москва : РУДН, 2019 г. Секция «Органическая химия» = *Organic Chemistry Section*. — 309 с. : ил. (0,08 п. л., авторство не разделено)

10. Кутяшева, Н.В. Синтез димерного производного β -циклодекстрина и соединения включения на его основе / Н.В. Кутяшева, Е.Ю. Емельянова, Д.А. Шипилов, Г.И. Курочкина, М.К. Грачев // XXI Менделеевский съезд по общей и прикладной химии: тезисы докладов в 6 томах. — Санкт-Петербург, 09–13 сентября 2019 г. — С. 360. Изд-во: XXI Менделеевский съезд по общей и прикладной химии. В 6 т. Т. 5: тез. докл. - Санкт-Петербург, 2019 г. — 360 с. (0,06 п. л., авторство не разделено)

11. Кутяшева, Н.В. Синтез конъюгата нового типа на основе β -циклодекстрина / Н.В. Кутяшева, Е.А. Соломатин, Г.И. Курочкина, М.К. Грачев // VI Международная научно-практическая конференция Экология XXI века: синтез образования и науки — Челябинск, 18–21 мая 2020 г. — С. 184–188. Изд-во ЮУрГГПУ, 2020 г. — 147 с. (0,37 п. л., авторство не разделено)

12. Кутяшева Н.В. Циклодекстрины и их производные как эффективные экстрагенты для некоторых продуктов при глубокой переработке

растительного сырья / Н.В. Кутяшева, Г.И. Курочкина, М.К. Грачев // XII Всероссийская научная конференция с международным участием и школа молодых ученых. Химия и технология растительных веществ. Сателлитная конференция IV Всероссийского научно-практического форума «Утилизация и рециклинг отходов производства и потребления» Киров, 29 ноября – 02 декабря 2022 г. — С. 104. Изд-во: Институт химии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН, 2022 г. – 272 с. (0,07 п. л., авторство не разделено)

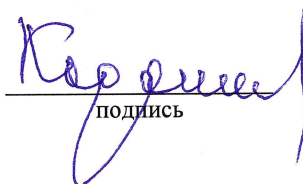
9. Рекомендации к защите

Диссертация «Димерные производные циклодекстринов. Особенности синтеза и фармакологического действия» Кутяшевой Натальи Владимировны рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата химических наук по научной специальности 1.4.3. Органическая химия.

Заключение принято на расширенном заседании кафедры органической химии Института биологии и химии ФГБОУ ВО «МПГУ». Присутствовало на заседании 15 человек, среди них 5 докторов химических наук, специалистов по профилю диссертации.

Результаты голосования: «за» – 10 чел., «против» – нет, «воздержалось» – нет. Протокол № 1 от «28» августа 2024 г.

Коротеев Михаил Петрович,
доктор химических наук,
профессор, ФГБОУ ВО «МПГУ»,
Институт биологии и химии,
кафедра органической химии,
профессор кафедры



М.П. Коротеев
расшифровка подписи

Коротеев Александр Михайлович,
кандидат химических наук,
доцент, ФГБОУ ВО «МПГУ»,
Институт биологии и химии,
кафедра органической химии,
доцент кафедры



А.М. Коротеев
расшифровка подписи



Кутяшева Н.В. Коротеев А.М.
И. П. КОРОТЕЕВ
И. Н. ПАВЛУШИНА
И.Н. Павлушина

