

ОТЗЫВ

Шмендель Елены Васильевны и Маслова Михаила Александровича
на автореферат диссертации Шпилова Дмитрия Алексеевича «Новые производные β -циклодекстрина как потенциальные носители лекарственных средств. Особенности синтеза и фармакологического действия» на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 — Органическая химия

В последние годы в связи с потребностью создания новых лекарственных форм, повышающих биологическую доступность лекарственных препаратов и увеличивающих время их действия, значительно возросла актуальность разработки «контейнеров» для инкапсулирования лекарств. В диссертационной работе Шпилова Д.А. исследована возможность регионаправленной модификации β -циклодекстрина по первичным гидроксильным группам с целью создания новых молекул, способных образовывать комплексы включения с известными лекарственными агентами, например, с нестероидными противовоспалительными препаратами из группы производных пропионовой кислоты и представляющими фармакологический интерес дикарбоновыми кислотами.

Для синтеза модифицированных производных β -циклодекстрина проводили регионаправленное монотозилирование β -циклодекстрина и дальнейшее замещение тозилльной группы на галоген. Алкилирование аминов различной природы полученными галогенпроизводными позволило получить с высокими выходами 19 новых монокатионных производных β -циклодекстрина, которые могут рассматриваться в качестве транспортных средств лекарственных агентов. Наличие положительного заряда увеличит способность соединений проникать через плазматические мембраны клеток, а также может быть использовано для доставки в эукариотические клетки терапевтических нуклеиновых кислот. В дальнейшем автором получен 6-моноальдегид β -циклодекстрина и на его основе осуществлен синтез трех иминопроизводных. Прямая этерификация β -циклодекстрина и производных карбоновых кислот позволяет создать новые лекарственные формы нестероидных противовоспалительных средств пролонгированного действия. Следует отметить универсальность разработанных подходов, которые позволили получить 13 новых незаряженных и 3 катионных производных β -циклодекстрина. Полученные конъюгаты были более эффективны по своей биологической активности, чем известные препараты сравнения.

Помимо мономерных производных β -циклодекстрина в работе Шпилова Д.А. осуществлен синтез димерных структур, которые, как ожидается, будут обладать высокой связывающей способностью и проявлять лучшую молекулярную селективность в отношении низкомолекулярных лигандов. Следует отметить что структура всех синтезированных соединений подтверждена данными гомоядерной и гетероядерной

спектроскопии ЯМР, которая позволила соотнести сигналы протонов и углеродов в синтезированных соединениях.

На заключительном этапе работы проводилось нековалентное конъюгирование производных β -циклодекстрина с лекарственными соединениями и дикарбоновыми кислотами. Полученные комплексы включения оказались стабильными и проявляли больший противовоспалительный эффект по сравнению с препаратами сравнения.

Таким образом, в результате выполнения диссертационной работы Шипиловым Д.А. были получены новые производные β -циклодекстрина как потенциальные носители лекарственных средств. Полученные результаты имеют однозначную практическую значимость, поскольку они закладывают основу для дальнейшего доклинического исследования полученных комплексов с противовоспалительными препаратами.

Результаты диссертационной работы прошли апробацию на российских и международных конференциях и опубликованы в виде 8 статей в ведущих отечественных и международных журналах.

Диссертационная работа Шипилова Д.А. по актуальности, объему, уровню выполнения, новизне и значимости полученных результатов соответствует требованиям Положения «О присуждении ученых степеней» и является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задач органической, биоорганической химии по созданию новых соединений с потенциальной фармакологической активностью. Автор работы заслуживает присуждения учёной степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Кандидат химических наук,
научный сотрудник кафедры ХТБАСМиОХ
ИТХТ им. М.В. Ломоносова
Московского технологического университета

Шмендель Е.В.

Доктор химических наук,
профессор кафедры ХТБАСМиОХ
ИТХТ им. М.В. Ломоносова
Московского технологического университета

Маслов М.А.

119571, г. Москва, пр. Вернадского, 86
тел.: +7 (495) 246-05-55 (доб. 202), e-mail: maslov@phph.ru

28.03.2018

Подпись Маслова М.А., Шмендель Е.В.
ЗАБЕРЯЮ



Первый проректор
Московского технологического университета

Прокопов Н.И.