

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 002.102.02,
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ НАУКИ ИНСТИТУТА ФИЗИОЛОГИЧЕСКИ
АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК, ПО ДИССЕРТАЦИИ
НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело № _____
решение диссертационного совета от 17.04.2018 г., № 7

О присуждении Шипилову Дмитрию Алексеевичу, гражданину Российской Федерации, ученой степени кандидата химических наук.

Диссертация «Новые производные β -циклодекстрина как потенциальные носители лекарственных средств. Особенности синтеза и фармакологического действия» по специальности 02.00.03 (органическая химия) принята к защите 14.02.2018 г., протокол № 4, диссертационным советом Д 002.102.02 на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института физиологически активных веществ Российской академии наук (ИФАН РАН), ведомственная принадлежность Федеральное агентство научных организаций (ФАНО), адрес 142432, г. Черноголовка Московской обл., Северный проезд, д. 1, утвержден приказом Минобрнауки РФ № 1235/нк от 19.12.2017 г.

Соискатель Шипилов Дмитрий Алексеевич, 1990 года рождения, в 2013 г. окончил Институт естествознания и экономики ФГБОУ ВПО «Оренбургский государственный педагогический университет» по специальности «Химия». С 2013 по 2017 г. обучался в очной аспирантуре ФГБОУ ВО «Московский педагогический государственный университет», в настоящее время работает в должности лаборанта кафедры органической химии Института биологии и химии ФГБОУ ВО «Московский педагогический государственный университет».

Диссертация выполнена на кафедре органической химии Института биологии и химии ФГБОУ ВО «Московский педагогический государственный университет» (МПГУ). Научный руководитель – доктор химических наук, профессор Грачев Михаил Константинович, заведующий кафедрой органической химии МПГУ.

Официальные оппоненты: Белоглазкина Елена Кимовна, доктор химических наук, профессор кафедры органической химии Химического факультета Московского

государственного университета им. М.В.Ломоносова», и Орлова Анна Витальевна, кандидат химических наук, научный сотрудник лаборатории химии углеводов им. Н.К.Кочеткова ФГБУН Института органической химии им. Н.Д.Зелинского Российской академии наук, дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация ФГБОУ ВО «Российский химико-технологический университет им. Д.И.Менделеева» (г. Москва), в своем положительном заключении, подписанном доктором химических наук, профессором Коваленко Леонидом Владимировичем, заведующим кафедрой химии и технологии биомедицинских препаратов, указала, что диссертационная работа «соответствует п. 9 Положения о порядке присуждения ученых степеней ... Автор работы Дмитрий Алексеевич ШИПИЛОВ несомненно заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия».

Соискатель имеет 22 опубликованные работы, в том числе по теме диссертации 8 научных статей в рецензируемых научных изданиях (авторский вклад 60%) общим объемом 3.5 печатных листа и 6 тезисов докладов на всероссийских и международных конференциях. Недостоверные сведения об опубликованных работах отсутствуют.

Наиболее значительные работы по теме диссертации:

1. **Д.А.Шипилов**, Г.И.Курочкина, Е.Н.Расадкина, Л.К.Васянина, Н.О.Соболева, М.К.Грачев. Прямая этерификация первичных гидроксильных групп β -циклодекстрина некоторыми ароматическими монокарбоновыми кислотами // Журнал общей химии. 2015. Т. 85. Вып. 11. С. 1864–1867.

2. **Д.А.Шипилов**, Г.И.Курочкина, И.И.Левина, М.А.Маленковская, М.К.Грачев. Синтез монокатионных производных β -циклодекстрина // Журнал органической химии. 2017. Т. 53. Вып. 2. С. 290–294.

3. **D.A.Shipilov**, G.I.Kurochkina, A.A.Sergieievich, M.K.Grachev. Synthesis of nanosized monocationic β -cyclodextrin conjugates containing residues of pharmacologically important acids // *Macroheterocycles*. 2017. Vol. 10. No. 2. P. 238–242.

На автореферат диссертации поступило 8 отзывов, которые подписали:

1) д.х.н. П.В.Слитиков, профессор кафедры химии ФГБОУ ВО «Московский государственный технический университет им. Н.Э.Баумана» (г. Москва), – с вопросами по очистке соединения от побочного продукта и образованию изомеров;

2) д.х.н. В.В.Горбачук, профессор кафедры физической химии Химического

института им. А.М.Бутлерова ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет» (г. Казань), – с редакторским замечанием и вопросом о выборе молекулы-«гостя» для образования комплекса включения с β -циклодекстрином;

3) к.х.н. С.В.Бахарева, доцент кафедры химии и методики преподавания химии Института естествознания и экономики ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный педагогический университет» (г. Оренбург), – с вопросом по очистке продукта и замечанием по отсутствию данных фармакологических испытаний;

4) к.х.н., доцент А.А.Сутягин, зав. кафедрой химии, экологии и методики обучения химии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный гуманитарно-педагогический университет» (г. Челябинск), – с вопросами о спектре ЯМР комплекса включения и хроматографической подвижности свободного β -циклодекстрина;

5) д.х.н., доцент И.В.Терехова, вед. науч. сотр. лаборатории Физической химии лекарственных соединений ФГБУН Института химии растворов им. Г.А.Крестова РАН (г. Иваново), – с замечанием об отсутствии данных фармакологических испытаний;

6) к.х.н., н.с. Е.В.Шмендель и д.х.н., профессор М.А.Маслов, кафедра Химии и технологии биологически активных соединений и органической химии Института тонких химических технологий им. М.В.Ломоносова ФГБОУ ВО «Московский технологический университет» (г. Москва);

7) д.х.н., проф. И.А.Бабичева, и.о. зав. кафедрой химии ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный аграрный университет» (г. Оренбург);

8) к.х.н. А.К.Ахлебинин, доцент кафедры химии ФГБОУ ВО «Калужский государственный университет им. К.Э.Циолковского» (г. Калуга).

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается близостью исследовательских тематик.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных исследований: **разработаны** новые синтетические подходы к β -циклодекстринам, регионаправленно замещенным по первичным гидроксильным группам, как потенциальным носителям лекарственных препаратов и к комплексам включения «гость–хозяин» с «гостями», представляющими фармакологический интерес;

предложены эффективные пути синтеза наноразмерных катионных производных β -циклодекстрина (соединений включения и конъюгатов), способных выступать в качестве носителей лекарств и предназначенных для фармакологических

исследований различного направления;

подобраны оптимальные условия получения альдегида β -циклодекстрина как одного из наиболее подходящих субстратов для превращения в новые функциональные производные;

получены мостиковые производные β -циклодекстрина различной природы, предназначенные для синтеза конъюгатов и соединений включения на их основе;

рассмотрено влияние длины углеводородного заместителя, а также пространственного строения молекулы «гостя» на возможность образования соединений включения с β -циклодекстрином;

проведены фармакологические испытания ряда синтезированных комплексов включения и конъюгатов, показавшие перспективность таких соединений.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

раскрыты особенности супрамолекулярного влияния циклодекстриновой полости на ход и направление реакций функционализации;

найденно, что моноэтерификация β -циклодекстрина определяется влиянием циклодекстриновой полости, т.е. акту ацилирования предшествует предварительная организация кислоты («гостя») в гидрофобной полости циклодекстрина («хозяина»).

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

разработаны методики синтеза разных по природе монокатионных аминиевых производных циклодекстринов, имеющих положительный заряд на стороне первичных гидроксильных групп; соединения включения и конъюгаты на их основе рассматриваются в качестве потенциальных носителей лекарственных средств;

получены конъюгаты β -циклодекстрина и его полусинтетических аналогов с ароматическими моно- и дикарбоновыми кислотами, а также производными пропионовой кислоты из группы нестероидных противовоспалительных средств, обладающими болеутоляющим и жаропонижающим действием, которые могут служить для точечной доставки действующего вещества к биологической мишени;

предложены методики синтеза стабильных комплексов включения циклодекстринов с различными «гостями», обеспечивающих высокоэффективную и точечную доставку лекарственных препаратов нового поколения.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

экспериментальные данные получены на сертифицированном оборудовании, показаны сходимость и воспроизводимость результатов;

теория построена на известных представлениях о химии циклодекстринов и согласуется с опубликованными экспериментальными данными;

идея базируется на анализе публикаций зарубежных и отечественных коллективов, работающих в области синтеза регионаправленно замещенных производных циклодекстринов;

установлено качественное совпадение авторских результатов с результатами, представленными в независимых источниках по данной тематике, в тех случаях, когда такое сравнение являлось обоснованным и необходимым.

Достоверность полученных результатов обеспечивается их хорошей воспроизводимостью, а также использованием современных физико-химических методов исследования, в том числе спектроскопии ЯМР ^1H и ^{13}C , двумерной спектроскопии ЯМР НОМОСОР $\{^1\text{H}-^1\text{H}\}$ и НЕТСОР $\{^1\text{H}-^{13}\text{C}\}$, регистрацию спектра образца в режиме DEPT, а также элементного и хроматографического анализа.

Личный вклад соискателя состоит в постановке целей и задач исследования, проведении синтеза целевых соединений, анализе полученных результатов, непосредственном участии в проведении физико-химических исследований синтезированных соединений, обобщении и интерпретации экспериментальных данных, в подготовке статей к печати и апробации результатов исследования.

На заседании 17 апреля 2018 года диссертационный совет принял решение присудить Шипилову Дмитрию Алексеевичу ученую степень кандидата химических наук. При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 14 человек, из них 6 докторов наук по специальности 02.00.03 органическая химия, участвовавших в заседании, из 21 человека, входящих в состав совета, проголосовали: за 14, против 0, недействительных бюллетеней 0.

Председатель

диссертационного совета

Ученый секретарь

диссертационного совета

18.04.2018 г.

Подписи С.О. Бачурина и С.В. Афанасьевой заверяю.

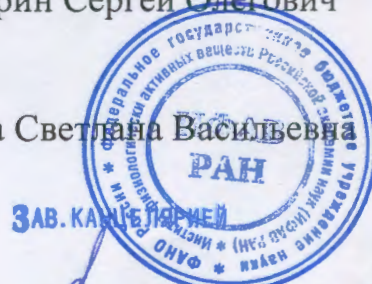


Бачурин

Бачурин Сергей Олегович

Афанасьева

Афанасьева Светлана Васильевна



Терентьева
ТЕРЕНТЬЕВА И.И.