

О Т З Ы В

официального оппонента на диссертацию Бейгуленко Дмитрия Владимировича «Синтез конъюгатов паклитаксела с биотином и исследование новых самособирающихся наноструктур на их основе», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.16. Медицинская химия

Получение и исследование новых конъюгатов противоопухолевых лекарственных препаратов с векторными молекулами, позволяющими направленно доставлять их в опухолевые клетки, минимизируя нежелательное воздействие на здоровые ткани, является важной задачей современной медицинской химии. Таксаны, и, в частности, паклитаксел, нашли значительное применение как агенты химиотерапии, однако они обладают значительными побочными токсическими эффектами, вследствие недостаточной избирательности действия по отношению к опухолевым клеткам. Кроме того, клиническое использование паклитаксела затрудняет его низкая водорастворимость, что делает важным получение его конъюгатов, содержащих гидрофильные фрагменты. В качестве векторного фрагмента для нацеливания на опухолевые клетки перспективным представляется использование витаминов, в том числе биотина – водорастворимого соединения, попадающего в клетки через натрийзависимый мультивитаминный транспортер, ввиду повышенной потребности быстро делящихся опухолевых клеток в этом витамине. Одновременное присутствие в конъюгатах биотина и таксанов гидрофильных и липофильных фрагментов может придавать им способность образовывать самособирающиеся наночастицы – перспективные лекарственные формы, во многих случаях не содержащие дополнительных компонентов помимо непосредственно конъюгатов, и дополнительно способных накапливаться в опухолевых клетках за счет EPR-эффекта. В то же время, к началу работ диссертанта не была решена проблема малой растворимости конъюгатов таксанов с

биотином. Учитывая это, открытие, разработка и подробное исследования новых паклитаксел-биотиновых амфифильных конъюгатов и возможности получения устойчивых наноформуляций на их основе является **актуальной** и важной задачей медицинской химии и обладает значительной научной **новизной**.

Целью диссертационной работы явилась разработка общих методов создания систем адресной доставки паклитаксела на основе коллоидно-стабильных наночастиц его конъюгата с биотином.

Во введении диссертации представлены общие сведения о работе, об актуальности темы исследований, степени её разработанности, научной новизне, теоретической и практической значимости. Сформулирована **цель** исследования, для достижения которой последовательно решались следующие **основные задачи**:

1. Синтез новых конъюгатов паклитаксела с биотином, отличающихся длиной и типом линкера.
2. Выявление принципиальной способности конъюгатов паклитаксела с биотином формировать самособирающиеся наночастицы.
3. Оптимизация условий получения НЧ на основе конъюгата и оценка перспективности разработанного прототипа лекарственной формы.
4. Установление влияния природы линкера в составе конъюгатов на их возможность самоорганизации в водной среде, а также на ключевые характеристики получаемых на их основе НЧ.
5. Синтез конъюгата со стимул-чувствительным линкером, а также получение наночастиц на его основе.
6. Выбор наиболее перспективного типа конъюгата паклитаксела с биотином и сравнение с коммерческой лекарственной формой паклитаксела.

Обзор литературы состоит из трёх основных разделов, посвященных паклитакселу и биотину, а также проблемам применения биотинилированных производных органических соединений в клинической практике. В обзоре представлены химические и биологические данные по получению конъюгатов и их характеристиках. Список цитируемой в обзоре литературы насчитывает 83 ссылки и дает полную картину современного состояния исследований по пакликаксел- и биотин-содержащим конъюгатам, а также о проблемах, стоящих в настоящее время перед исследователями. В конце обзора делается вывод о том, что конъюгаты паклитаксела и биотина обладают большим потенциалом в качестве химиотерапевтических средств, однако вопрос о возможности создания водосовместимых форм на основе таких соединений остаётся открытым и требует дальнейшего исследования, из чего логично вытекает постановка задачи диссертационного исследования.

Раздел «Обсуждение результатов» состоит из четырех подразделов, в соответствии со сформулированными задачами работы. Среди наиболее ярких **научно-практических достижений** диссертации можно выделить:

- Разработку новых общих методов получения конъюгатов паклитаксела с биотином, способных формировать устойчивые коллоидно-стабильные самособирающиеся наночастицы.

- Синтез нового паклитаксел-биотинового конъюгата, содержащего расщепляемый в условиях опухолевых клеток тиоэфирный линкер, разработка прототипа лекарственной формы на основе данного гибридного соединения.

- Реализованный впервые синтез серии конъюгатов паклитаксела с биотином, различающихся длиной и природой линкера в их составе, исследование способности серии таких конъюгатов формировать коллоидные структуры и различия свойств зависимости от длины и природы линкера.

Работа выполнена на высоком экспериментальном и теоретическом

уровне, с использованием комплекса современных физико-химических методов анализа как индивидуальных соединений, так и образуемых ими коллоидных структур. Данные в таблицах и на графиках представлены в виде среднего значения со среднеквадратическим отклонением (число повторений не менее трёх). Это подтверждает **достоверность** полученных результатов.

Основное содержание исследования изложено в 4 статьях в рецензируемых научных журналах и в ряде тезисов докладов на профильных научных конференциях.

Таким образом, на основании анализа текста работы и публикаций автора можно заключить, что **цель** работы, сформулированная в постановочной части, автором **достигнута**, а сопутствующие ей **задачи выполнены**. Представленные в работе **научные положения, выводы и рекомендации** являются обоснованными. Имеющиеся публикации и автореферат **полностью отражают** содержание диссертации.

Работа лишена серьезных методических и синтетических недостатков. Тем не менее, по диссертации имеются некоторые частные вопросы и замечания, не носящие принципиального характера:

1. При описании синтеза соединения **2с** реакцией амина с янтарным ангидридом (с. 31) не объясняется, с какой целью в реакции были использованы два различных основания (триэтиламин и диметиламинопиридин).
2. Почему в качестве гидрофильного линкера при синтезе конъюгатов, описанном в разделе 2.1, был выбран триэтиленгликольный, а не, например, ди- или тетраэтиленгликольный? Возможно, наличие в составе молекулы более короткого диэтиленгликольного гидрофильного фрагмента могло бы снизить склонность получаемого

конъюгата к гелеобразованию и позволило получить на его основе устойчивые наночастицы.

3. В литературном обзоре указывается (раздел 1.3), что свободная карбоксильная группа биотина необходима для его проникновения в клетку через транспортёр SMVT. В то же время, во всех полученных в работе целевых соединениях карбоксильная группа биотина использована для конъюгирования. Можно ли на основании полученных в работе данных сделать какие-то выводы о механизме интернализации и о том, действительно ли она происходит через мультивитаминный транспортёр?

Однако, указанные замечания не снижают общего очень благоприятного впечатления от работы.

В целом, диссертационное исследование Бейгуленко Дмитрия Владимировича «Синтез конъюгатов паклитаксела с биотином и исследование новых самособирающихся наноструктур на их основе» является законченной научно-квалификационной работой, в которой впервые разработаны и подробно исследованы новые системы адресной доставки паклитаксела на основе коллоидно-стабильных наночастиц его конъюгата с биотином. Работа соответствует паспорту специальности 1.4.16 «Медицинская химия» по направлениям 1. Поиск, структурный дизайн и синтез соединений-лидеров – потенциальных физиологически активных (лекарственных) веществ; 3. Оптимизация структуры соединения-лидера с целью повышения его активности и селективности; 4. Оптимизация структур химических веществ с целью улучшения их комплексных физико-химических, фармакокинетических и фармакодинамических характеристик; 6. Биологическое и физиологическое (*in vitro* и *in vivo*) тестирование сконструированных и синтезированных соединений. Работа соответствует требованиям, предъявляемым ВАК Минобрнауки РФ к диссертациям на соискание ученой степени кандидата химических наук, согласно пп. 9-14 «Положения

о порядке присуждения учёных степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г. (в действующей редакции), а её автор, Бейгуленко Дмитрий Владимирович, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.16. Медицинская химия.

Официальный оппонент:

доктор химических наук по специальности
1.4.3. (02.00.03) Органическая химия,
доцент, профессор кафедры органической химии
химического факультета федерального
государственного бюджетного образовательного
учреждения высшего образования
«Московский государственный университет
имени М.В. Ломоносова»

05 мая 2026 г.

Белоглазкина Елена Кимовна

Контактные данные: раб. тел.: +7(495)9391234; e-mail:
bel@org.chem.msu.ru

Адрес места работы: 119991, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 3.

Подпись Белоглазкиной Е.К. заверяю
И.о. декана химического факультета
МГУ имени М.В. Ломоносова
профессор РАН



Карлов С.С.