

## 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

Большая и современная по уровню выполнения диссертационная работа соискателя ученой степени Бейгуленко Д. В. посвящена созданию таргетированной системы доставки паклитаксела на основе коллоидно-стабильных наночастиц его конъюгата с биотином.

Современные исследования в области медицинской химии всё чаще сосредоточены на создании лекарственных агентов нового поколения, включающих гибридные структуры и конъюгаты на основе природных биологически активных соединений.

В частности, в последнее время активно исследуется возможность конъюгации противоопухолевого препарата паклитаксела с различными молекулами. Такие конъюгаты характеризуются повышенной избирательностью и терапевтической активностью. Присоединение дополнительных фрагментов к молекуле паклитаксела позволяет одновременно увеличивать растворимость соединения, повысить селективность конъюгата к клеткам-мишеням и снизить вероятность побочных эффектов. Однако уже полученные конъюгаты паклитаксела все еще обладают рядом недостатков: хоть и повышенной, но все еще малой растворимостью, нестабильностью в физиологических условиях, низким высвобождением действующего вещества в клетках, сложностью и дороговизной синтеза, высокой молекулярной массой и другими.

Поэтому разработка и исследование новых конъюгатов паклитаксела и лекарственных форм на их основе является важной и актуальной задачей медицинской химии и обладает высокой научной новизной. Кроме того, стоит отметить, что диссертационное исследование Бейгуленко Д.В. было непосредственно связано с выполнением грантов РФФИ (№ 25-73-00018 и № 23-25-00194), то есть актуальность и новизна подтверждены большим количеством внешних экспертов.

При анализе научной литературы автор обоснованно выбрал конъюгирование паклитаксела с биотином и сформулировал следующую цель диссертационного исследования: создание таргетированной системы доставки паклитаксела на основе коллоидно-стабильных наночастиц его конъюгата с биотином. Для достижения цели работы были поставлены и решены следующие 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.

Диссертационная работа Бейгуленко Д.В. состоит из следующих разделов: «Введение», «Литературный обзор», «Обсуждение результатов», «Экспериментальная часть», «Основные результаты и выводы», «Список сокращений», «Список литературы» и «Приложения».

Во «Введении» автор формулирует актуальность и новизну исследования, лаконично ставит цель и задачи, приводит общие сведения о проделанной работе.

В обзоре литературы соискатель описывает подходы к созданию систем адресной доставки паклитаксела, исследует биотин как вектор для транспорта лекарственных веществ в опухоль и освещает проблемы применения биотинилированных производных лекарственных веществ в клинической практике. Обзор хорошо структурирован, содержит 83 ссылки и вводит читателя

в курс проблем, которые стоят перед исследователями и будут решаться в диссертационной работе.

«Обсуждение результатов» имеет четыре подраздела, соответствующие поставленным задачам. В данной главе соискатель вначале исследует принципиальную способность конъюгатов паклитаксела с биотином формировать самособирающиеся наночастицы. На основании полученных данных автор оптимизирует условия получения наночастиц на основе прямого конъюгата паклитаксела с биотином, далее оценивает возможность включения коротких гидрофобных линкеров в конъюгаты паклитаксела с биотином и, наконец, синтезирует конъюгат со стимул-чувствительным линкером, который хорошо образует наночастицы и обладает высокой противоопухолевой активностью. Таким образом, цель исследования и поставленные задачи полностью выполнены.

Несомненными научно-техническими достижениями диссертации являются:

-Разработка достаточно простого метода синтеза конъюгатов паклитаксела и биотина;

-Синтез конъюгата паклитаксела со стимул-чувствительным линкером, который является перспективным химиотерапевтическим средством и цитотоксичность которого на клетках карциномы поджелудочной железы значительно превышает цитотоксичность современного коммерчески доступного препарата «Абраксан®» на основе паклитаксела;

-Разработка прототипа инъекционной лекарственной формы на основе наночастиц конъюгата, содержащего стимул-чувствительный линкер.

В разделах «Экспериментальная часть» и «Приложения» автор приводит весь пул использованных им методов, которые включают в себя современные физико-химические методы анализа индивидуальных соединений и коллоидных структур. Работа выполнена на высоком экспериментальном и теоретическом уровне, что подтверждает достоверность полученных результатов.

Основное содержание диссертационной работы опубликовано в 4 статьях в рецензируемых научных журналах и в тезисах докладов на различных научных конференциях.

Вышеописанное приводит к выводу, что сформулированная цель исследования полностью достигнута, поставленные задачи выполнены, а приведенные в работе научные положения, выводы и рекомендации являются обоснованными. Автореферат и опубликованные статьи соискателя полностью отражают содержание диссертации.

Однако к работе имеются некоторые вопросы и замечания:

1. В тексте диссертации имеется некоторое количество пунктуационных ошибок и неудачных выражений. Например: выражение на стр. 5 «Высвободить активное начало»; на странице 15 из текста диссертации не понятно, что именно одобрено в Индии; вместо номера ссылки [42] в тексте даны фамилия автора и год публикации.
2. При исследовании цитотоксичности конъюгатов **5** и **8** в качестве контроля были использованы паклитаксел и его смесь с биотином. Почему смесь паклитаксела с биотином обладает настолько более низкой цитотоксичностью, чем чистый паклитаксел?
3. В работе описан механизм расщепления сульфидного мостика конъюгата **8** с образованием метаболита биотина. Не стоило ли данный метаболит использовать как еще один контроль, чтобы исключить его возможный вклад в общую цитотоксичность?
4. Были ли исследованы захват опухолевыми клетками конъюгата **8** и степень его расщепления?

Однако, данные замечания не снижают общего очень высокого научного уровня диссертационной работы.

Таким образом, диссертационное исследование Бейгуленко Дмитрия Владимировича «Синтез конъюгатов паклитаксела с биотином и исследование новых самособирающихся наноструктур на их основе» является законченной научно-квалификационной работой. 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:**

кандидат химических наук по специальности  
1.4.3. (02.00.03) Органическая химия,  
старший научный сотрудник, заведующий лабораторией  
Синтеза физиологически активных соединений ФГБНУ  
«Научно-исследовательский институт  
биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича»

19 мая 2026 г.

Золотцев Владимир Александрович

Контактные данные: раб. тел.: +7(499)2465820; e-mail: vazolottsev@mail.ru  
Адрес места работы: 119121, Россия, Москва, ул. Погодинская, д. 10, стр.8

Подпись Золотцева Владимира Александровича заверяю  
Ученый секретарь ИБМХ,  
Кандидат химических наук



Карпова Е. А.