



**МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта
Российской академии наук
(ИМБ РАН)**

Вавилова ул., д. 32, ГСП-1, В-334, Москва, 119991; Для телеграмм: Москва ИМБ РАН В-334,
тел. 8-499-135-23-11, 8-499-135-11-60; факс 8-499-135-14-05, E-mail: isinfo@eimb.ru
ОКПО 02699501, ОГРН 1037736018066, ИНН/КПП 7736055393/773601001

Иск от 19.05.2026 № 12312-13/136



«УТВЕРЖДАЮ»

Директор ИМБ РАН

д.б.н., профессор, академик РАН

С.Г. Георгиева **С.Г. Георгиева**

19 мая **2026 г.**

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертационной работы Бейгуленко Дмитрия Владимировича «Синтез конъюгатов паклитаксела с биотином и исследование новых самособирающихся наноструктур на их основе», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.16 – Медицинская химия

Актуальность работы

Одной из приоритетных задач современной медицинской химии являются разработка методов адресной доставки биологически активных веществ как таковых, или в форме пролекарств, в органы и клетки, включая злокачественные. Решения этой задачи важны как для терапии, так и для диагностики – в последнем случае используются маркеры различной природы, включая и изотопно-меченные соединения.

Таксаны представляют собой природные алкалоиды, обладающие достаточно широким спектром противоопухолевой активности. Паклитаксел, который является одним из наиболее известных и изученных таксанов, был выделен из экстрактов коры тихоокеанского тиса в начале 70-х годов прошлого века. Достаточно быстро были разработаны полусинтетические методы получения паклитаксела, которые сделали этот алкалоид доступным и обеспечили его широкое клиническое применение, несмотря на целый спектр побочных эффектов. Паклитаксел плохо растворяется в воде и водных средах и поэтому его первая лекарственная форма (Таксол®) содержала в качестве солюбилизатора полиэтоксилированное касторовое масло. В дальнейшем на

рынке появились наночастицы различной природы с включенным в них паклитакселом, например, Абраксан®, и липосомальные формы паклитаксела, например, Lipusu®, которая показала высокую эффективность при немелкоклеточном раке лёгких.

Соответственно, синтез конъюгатов РТХ с направляющей молекулой, которая важна для метаболизма опухолевых клеток, или эффективно узнается ими, и получение наночастиц на основе подобных конъюгатов представляет собой перспективное и актуальное направление исследований. В качестве направляющей молекулы Д.В. Бейгуленко выбрал биотин (витамин В7/Н), который служит коферментом важных карбоксилаз, а системы транспорта биотина гиперэкспрессированы в различных типах многих злокачественных клеток. В литературе описано лишь несколько примеров конъюгатов биотина с паклитакселом по гидроксильной группе, находящейся в 7-ом положении таксана.

Таким образом, диссертационное исследование Д.В. Бейгуленко, посвященное синтезу новых конъюгатов биотина с паклитакселом по гидроксильной группе, находящейся в 2-положении таксана, изучению возможности получения самособирающихся в водных растворах наночастиц на основе синтезированных конъюгатов и исследованию биохимического потенциала подобных наноконструкций безусловно весьма актуально.

Научная новизна результатов исследования

Все положения, выносимые на защиту, являются новыми, отличаются актуальностью и отражают основные тенденции развития области. В частности:

1. Синтезирован новый конъюгат паклитаксела с биотином, присоединенным по 2'-гидроксильной группе таксола, и показано, что он способен формировать самособирающиеся наночастицы. Оптимизирован способ получения таких коллоидно-стабильных наноразмерных структур.
2. Получен набор неизвестных ранее конъюгатов паклитаксела с биотином, различающихся длиной и природой спейсера, соединяющего 2'-гидроксильную группу паклитаксела и карбоксильную группу биотина. Исследована способность этих конъюгатов образовывать наноструктуры и изучены их свойства.
3. Впервые синтезирован конъюгат паклитаксела с биотином, содержащий тиоэфирный линкер, который после окисления в сульфоксид способен расщепляться с образованием паклитаксела со свободной 2'-гидроксильной группой.
4. Показано, что цитотоксичность конъюгата с расщепляемым сульфид-содержащим линкером в отношении двух типов клеток карциномы простаты превосходит на порядок активность Абраксана® и активность конъюгата со сложноэфирной связью, образованной 2'-гидроксильной группой паклитаксела и карбоксильной группой биотина.

Степень достоверности результатов проведенных исследований

Основная цель настоящей диссертационной работы заключалась в создании системы направленной

доставки коллоидно-стабильных наночастиц, образованных на основе конъюгатов паклитаксела с биотином.

Для достижения этой цели было поставлено шесть задач, решение которых потребовало использования современных методов тонкого органического синтеза, коллоидной химии и физико-химического анализа, которые в полном объеме изложены в экспериментальной части диссертации. Структуры синтезированных соединений однозначно доказаны, а для целевых соединений в Приложении приведены оригинальные ЯМР-спектры. Полученные наноструктуры также исчерпывающе охарактеризованы с использованием современных методов физико-химического анализа. Сформулированные в работе выводы соответствуют поставленным целям и задачам и подтверждаются результатами экспериментов, степень достоверности которых не вызывает сомнения. Диссертация логично изложена и содержит ссылки на литературные источники, относящиеся к предмету исследования.

Результаты диссертационной работы, опубликованы в четырех статьях, опубликованных в рецензируемых журналах, которые индексируются в WoS, Scopus и PubMed, а также были представлены на российских и международных конференциях.

Общая оценка работы

Диссертационная работа Д.В. Бейгуленко изложена на 149 страницах и содержит введение, литературный обзор (обзор литературы), обсуждение результатов, экспериментальную часть, основные результаты и выводы, список сокращений, список литературы и приложения. Текст диссертации содержит 32 рисунка, 9 схем и 16 таблиц. Библиографический указатель включает в себя 141 источник, относящий к предмету диссертационного исследования. Диссертация хорошо написана, но содержит много англицизмов и не всегда необходимых сокращений, что несколько затрудняет чтение. Имеется небольшое количество ошибок и опечаток, которые не мешают пониманию излагаемого в работе материала.

Во «**Введении**», изложенном на 6 страницах, автор обосновывает актуальность выбранной темы исследования и ее разработанность; формулирует цель и задачи исследования; доказывает научную новизну работы, ее практическую и теоретическую значимость; описывает методологию и перечисляет методы исследования; представляет положения, выносимые на защиту; подчеркивает степень достоверности полученных результатов. В заключение этой части работы автор раскрывает личный вклад в выполнение работы.

Раздел «**Литературный обзор**» занимает 20 стр., логично построен, хорошо оформлен, органически связан с темой диссертационной работы и состоит из четырех глав. Используемая Д.В. Бейгуленко схема изложения последовательно подводит читателя к, собственно, диссертационному исследованию и позволяет оценить новизну проделанной автором работы. К очевидным достоинствам следует отнести то, что автор не только творчески и критически

описывает литературные данные, но и, анализируя их, намечает перспективные направления исследований в данной области.

Раздел «**Результаты и обсуждение**» также состоит из четырех подразделов:

Первый подраздел посвящен синтезу биотинилированных по 2'-положению производных паклитаксела, в котором карбоксильная группа биотина этерифицирована паклитакселем (конъюгат **1**), так и соединения с гидрофильным линкером. Оказалось, что лишь конъюгат **1** способен формировать самособирающиеся наночастицы в условиях наноосаждения и показано, что использование поливинилового спирта (9–10 кДа) стабилизирует наночастицы, которые после лиофилизации могут быть ресуспендированы с образованием стабильной дисперсной системы.

Второй подраздел посвящен исследованию свойств наночастиц на основе «прямого конъюгата» паклитаксела с биотином (конъюгат **1**). Оказалось, что почти весь биотин в составе конъюгата **1** был доступен для взаимодействия с авидином. Исследование морфологии наночастиц с помощью ПЭМ подтвердило образование сферических нанообъектов, окружённых оболочкой из стабилизатора. Наночастицы оказались достаточно стабильны в растворах, моделирующих культуральную среду и плазму крови, а гемолитические активности конъюгата **1** и для коммерческого препарата Паклитаксел-Эбеве® были сопоставимы.

Третий подраздел посвящен синтезу конъюгатов паклитаксела с биотином, содержащих короткие гидрофобные линкеры, и изучению их свойств. Эти конъюгаты паклитаксела и биотина с линкерами различной длины были синтезированы в высокими суммарными выходами и полностью охарактеризованы. На их основе методом наноосаждения с использованием поливинилового спирта (9-10 кДа) в качестве стабилизатора были получены наночастицы. Оказалось, что включение гидрофобных линкеров, содержащих до 17 линейно связанных атомов, в состав конъюгатов не влияет на их самоорганизацию в водной среде, а также на ключевые характеристики соответствующих наночастиц. Полученные наночастицы, подобно наночастицам, образованным конъюгатом **1**, имели сферическую форму, узкое распределение по размерам, были стабильны в растворах, моделирующих культуральную среду и плазму крови и обладали умеренной гемолитической активностью.

Успешная реализация предыдущих частей исследования позволила Д.В. Бейгуленко перейти к **четвертому подразделу** работы – созданию конъюгата паклитаксела с биотином с сульфидсодержащим линкером (конъюгат **8**). Автор обоснованно предположил, что сульфоксид в β-положении к сложноэфирной связи (образуется из легко окисляемого сульфида, в том числе и в клетках с высоким содержанием активных форм кислорода) должен способствовать ее гидролизу и высвобождению из конъюгата паклитаксела со свободной 2'-гидроксильной группой, которая важна для продуктивного связывания с тубулином. Цитотоксичность конъюгата **8** в отношении клеток карциномы поджелудочной железы была сопоставима с активностью паклитаксела и была

на порядок лучше активности конъюгата паклитаксела с биотином, содержащего линкер аналогичной длины, но без сульфидной связи, что косвенно подтверждало гипотезу Д.В. Бейгуленко. Свойства наночастиц, полученных на основе конъюгата **8**, были изучены по общей схеме, использованной в случае наночастиц, образованных конъюгатом **1** и конъюгатами с гидрофобными линкерами различной длины.

В разделе «**Экспериментальная часть**» автором подробно описаны методики синтеза различных конъюгатов паклитаксела с биотином, получение наночастиц на их основе и изучения их свойств и активности. Эти исследования выполнены на высоком уровне с использованием современных методов анализа.

В разделе «**Основные результаты и выводы**» автор суммирует ключевые данные, полученные в ходе выполненных исследований, и подчеркивает их научную и возможную практическую значимость.

В разделе «**Приложения**» автор приводит оригинальные ЯМР спектры целевых конъюгатов паклитаксела с биотином. Качество спектров впечатляет и позволяет однозначно отнести сигналы всех атомов в этих соединений сложного строения, что свидетельствует о высоком экспериментальном искусстве и профессионализме Д.В. Бейгуленко

Вопросы и замечания, возникшие при прочтении диссертации, которые не снижают хорошего впечатления от диссертационного исследования Д.В. Бейгуленко.

✓ В автореферате отсутствует подраздел «Структура и объем диссертации», который обычно завершает раздел «Общая характеристика работы».

✓ стр.16 диссертации

«Базовая структура РТХ состоит из четырёх ненасыщенных циклов А–D» – *ненасыщенных циклов два*

✓ стр.23 диссертации

«Пируваткарбоксилаза участвует в превращении пирувата в оксалат в цикле трикарбоновых кислот» – *пируват превращается не в оксалат, а в оксалоацетат (щавелевоуксусная кислота).*

✓ стр.23 диссертации

«Пропионил-КоА карбоксилаза играет роль в превращении метилмалонил-КоА в пропионил-КоА» – *эта карбоксилаза превращает пропионил-КоА в метилмалонил-КоА, а не наоборот*

✓ стр. 31 и стр. 59-60 диссертации

Выход двухстадийного синтеза 1,2-бис-(2-азидоэтокси)этана, исходя из триэтиленгликоля через соответствующий бис-тозилат, составил 99%, что представляется завышенным (в этом случае выход на каждую стадию должен составлять 99.5%). *По-видимому, продукт был не полностью досушен – экстракция метил-трет-бутиловым эфиром (4 × 25 мл) целевого диазида из 40 мл 25% раствора ацетона в воде должна привести к 100 мл раствора, содержащего, как минимум,*

2 мл воды. Маловероятно, что высушивание только Na_2SO_4 без предварительной промывки насыщенным раствором NaCl позволит быстро и полностью убрать такое кол-во воды

✓ стр. 40, 49 и 54 диссертации

Почему гемолитическая активность наночастиц на основе конъюгатов **1** и **8** при 250 мкг/мл выше чем у Паклитаксел-Эбеве (Рис. 12, 17 и 22), а при 500 мкг/мл наблюдается обратная зависимость?

✓ стр. 98-99 диссертации и стр. 22-23 автореферата

Раздел «Основные результаты и выводы» написан не очень убедительно. Результаты соответствуют задачам, а выводы весьма пространны. Обычно, первый вывод глобальный и отражает успешную реализацию цели исследования, и далее выводы идут «по нисходящей». Было бы целесообразным воспроизвести в «Результатах и выводах» ряд положений из раздела «Научная новизна», который неплохо написан и отражает основные достижения диссертанта.

✓ стр. 54 диссертации (Табл. 8) и стр. 22 автореферата (Табл. 5)

Действующие концентрации наночастиц конъюгатов **8** и **5**, а также Абраксана®, который представляет собой комплекс паклитаксела и сывороточного альбумина, в соответствующих таблицах приведены в наноМ. Как определялся мол.вес? Если IC_{50} относятся к концентрациям в пересчете на активное вещество, то нужно пояснение.

Рекомендации по использованию результатов диссертации

Результаты работы могут быть использованы и развиты в исследованиях, посвященных созданию оригинальных подходов к адресной доставке лекарственных средств и биологически активных соединений, которые проводятся в Институте молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН, Институте биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Научно-исследовательском институте физико-химической биологии МГУ им. М.В. Ломоносова, Химическом и Биологическом факультетах МГУ им. М.В. Ломоносова, Институте биохимии им. А.Н. Баха РАН, Российском химико-технологическом университете им. Д.И. Менделеева, Институте физиологически активных веществ РАН и Институте химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН.

Заключение

Диссертационная работа Д.В. Бейгуленко «Синтез конъюгатов паклитаксела с биотином и исследование новых самособирающихся наноструктур на их основе» является научно-квалификационной работой высокого уровня. Работа представляет собой цельное и хорошо спланированное исследование. В рамках сформулированной цели успешно решены все поставленные задачи, достоверность результатов не вызывает сомнений, а выводы достаточно полно отражают существо полученных результатов. Автореферат соответствует содержанию диссертации. По своей актуальности, новизне, объему выполненных исследований и практической

значимости представленная работа полностью соответствует требованиям п. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842 (включая все последующие дополнения и изменения), а ее автор, Дмитрий Владимирович Бейгуленко, безусловно заслуживает присуждения искомой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.16 – Медицинская химия.

Диссертация и отзыв были заслушаны и утверждены на межлабораторном семинаре Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта Российской академии наук. На семинаре присутствовало 14 человек, результаты голосования «за» – “14”, «против» – “нет”, «воздержалось» – “нет”. Протокол № 3 от 10.04.2026 г.

Отзыв на диссертационную работу Д.В. Бейгуленко подготовлен ведущим научным сотрудником лаборатории молекулярных основ действия физиологически активных соединений ИМБ РАН, доктором химических наук Хомутовым Алексеем Радиевичем.

Ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярных основ действия физиологически активных соединений Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта Российской академии наук, доктор химических наук по специальности 03.01.03 – Молекулярная биология

Подпись д.х.н. Хомутова А.Р. удостоверяю
Ученый секретарь ИМБ РАН, к.ф.-м.н.



 А.Р. Хомутов

 Е.В. Коновалова

«19» мая 2026 г.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта Российской академии наук.

119991, г. Москва, ул. Вавилова, д. 32.

+7 (499) 135-23-11, +7 (499) 135-11-60, isinfo@imb.ru, www.imb.ru