



УТВЕРЖДАЮ

И.о. первого проректора

ФХТУ им. Д.И. Менделеева

Р.А. Козловский

«16» марта 2026 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация на тему: «Синтез конъюгатов паклитаксела с биотином и исследование новых самособирающихся наноструктур на их основе» по научной специальности 1.4.16 Медицинская химия (химические науки) выполнена на кафедре химии и технологии биомедицинских препаратов федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева».

В процессе подготовки диссертации Бейгуленко Дмитрий Владимирович, 4 апреля 1998 года рождения, являлся аспирантом кафедры химии и технологии биомедицинских препаратов федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева» по направлению подготовки 02.00.03 Органическая химия. Срок обучения в аспирантуре – с 1 сентября 2022 г. по 31 августа 2026 г.

Справка о сдаче дополнительного кандидатского экзамена в соответствии со специальностью подготовленной диссертации 1.4.16 Медицинская химия (химические науки) выдана в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки «Федеральный исследовательский центр проблем химической физики и медицинской химии Российской академии наук» (ФИЦ ПХФ и МХ) в 2025 году.

Бейгуленко Дмитрий Владимирович работает в Российском химико-технологическом университете им Д.И. Менделеева в должности ассистента с 20.09.2022 г. по настоящее время на кафедре Аналитической химии.

Научный руководитель – Кочетков Константин Александрович, доктор химических наук по специальности 1.4.3 Органическая химия, профессор кафедры химии и технологии биомедицинских препаратов федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева», заведующий лабораторией гомолитических реакций элементоорганических соединений федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова Российской академии наук» (ИНЭОС РАН).

По результатам рассмотрения диссертации на тему: «Синтез конъюгатов паклитаксела с биотином и исследование новых самособирающихся наноструктур на их основе» принято следующее заключение.

Актуальность темы обусловлена тем, что в современной медицинской химии одними из приоритетных задач являются разработка и усовершенствование лекарственных веществ (ЛВ), предназначенных для борьбы с онкологическими заболеваниями. Так, паклитаксел (РТХ), являющийся ингибитором митоза и нашедший широкое применение в качестве химиотерапевтического агента, обладает высокой клинической эффективностью, однако его практическое применение ограничено токсическими эффектами (нейтропения, артралгия, мукозит, гепатотоксичность и др.) вследствие недостаточной избирательности по отношению к опухолевым клеткам. Он также обладает низкой растворимостью в водных средах, поэтому с целью её повышения в состав существующих коммерческих форм РТХ и других таксанов вводят органические растворители и солюбилизаторы, которые способны вызывать нежелательные побочные эффекты, например, аллергические реакции. Конъюгация РТХ с гидрофильной молекулой, принимающей участие в метаболических процессах опухолевых клеток, может повысить селективность его действия. Биотин, являющийся водорастворимым витамином (В₇/Н), принимает участие в глюконеогенезе, метаболизме аминокислот и биосинтезе жирных кислот, в связи с чем быстро пролиферирующие опухолевые клетки испытывают острую потребность в данном соединении. Как следствие, системы транспорта биотина гиперэкспрессированы в ряде опухолей человека (аденокарцинома молочной железы, лёгкого, толстой кишки, карцинома печени, шейки матки, яичников и др.). Эти особенности позволяют рассматривать биотин в качестве избирательного вектора, способного повысить селективность доставки РТХ в клетки злокачественных новообразований и, тем самым, привести к его более рациональному использованию в качестве химиотерапевтического агента. Помимо активного нацеливания на опухоль присоединение биотина к паклитакселу будет способствовать тому, что его конъюгат будет обладать способностью образовывать в воде самособирающиеся наночастицы (НЧ), что является перспективной лекарственной формой, потенциально лишённой необходимости применения в её составе различных солюбилизаторов и органических растворителей. Кроме того, наночастицы могут пассивно накапливаться в тканях злокачественного новообразования за счёт эффекта повышенной проницаемости и удерживания (*англ.* enhanced permeability and retention, EPR), что дополнительно повышает шансы попадания терапевтического агента непосредственно в опухоль.

Научная новизна заключается в том, что несмотря на активное развитие подходов к направленной доставке ЛВ, современные пути увеличения растворимости и селективности таксанов (в частности, паклитаксела), основанные на включении в состав наноразмерных полимерных (или иных) носителей и синтезе конъюгатов с макромолекулами (антитела, пептиды, аптамеры) имеют ряд недостатков, связанных с ограниченной биодоступностью, высокой стоимостью и сложностью производства,

иммуногенностью (для антител) и ограниченной стабильностью в крови (макромолекулы могут подвергаться деградации в кровотоке). По сравнению с полимерными НЧ и макромолекулярными конъюгатами, конъюгаты с биотином представляются более простой и экономически выгодной стратегией, сочетающей эффективную доставку через активно экспрессируемые в опухолевых клетках транспортёры биотина, а также потенциально низкую токсичность благодаря избирательному накоплению в опухоли вместе с отсутствием потенциальной ассоциированной с материалом-носителем токсичности. В рамках настоящего исследования были получены новые конъюгаты паклитаксела с биотином и была впервые продемонстрирована их принципиальная способность формировать самособирающиеся наночастицы. Впервые были получены коллоидно-стабильные наноразмерные структуры, образованные конъюгатами паклитаксела с биотином и оптимизирован способ их получения. Была впервые получена серия конъюгатов паклитаксела с биотином, различающихся длиной используемого линкера, исследована их способность формировать коллоидные структуры и свойства. Поскольку внедрение линкера не помешало конъюгатам с гидрофобным фрагментом образовывать НЧ в воде, то в дальнейшем впервые синтезирован конъюгат, содержащий стимул-чувствительный тиоэфирный линкер, потенциально способный расщепляться под действием активных форм кислорода (АФК) и высвобождать РТХ внутри опухолевой клетки. В итоге разработан прототип лекарственной формы (ЛФ) на основе представленного гибридного соединения.

Теоретическая и практическая значимость работы обусловлена тем, что полученные в рамках исследования результаты обеспечат дальнейшее развитие систем адресной доставки ЛВ с использованием низкомолекулярных векторов для повышения эффективности химиотерапии и снижения побочных эффектов её применения. Разработанные в настоящей работе НЧ конъюгатов при сравнительной простоте получения могут послужить основой для дальнейшего создания новых лекарственных форм для химиотерапии онкологических заболеваний. Такие конъюгаты, ввиду своей потенциальной способности избирательно накапливаться в опухолях, клетки которых гиперэкспрессируют системы транспорта биотина, выделяются высокой избирательностью действия. Работа характеризуется логичностью построения, аргументированностью основных научных положений и выводов, а также четкостью изложения.

Достоверность результатов достигнута применением современных физико-химических методов анализа как соединений, так и коллоидных структур, полученных на их основе. Данные в таблицах и на графиках представлены в виде среднего значения со среднеквадратическим отклонением (число повторений не менее трёх). Материалы диссертационной работы опубликованы в российских и иностранных научных журналах и представлены на XXX и XXXII Международных научных конференциях студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2023» и «Ломоносов-2025» (МГУ им. М. В. Ломоносова), а также на III, IV и V Школах молодых учёных с

международным участием «Химия и технология биологически активных веществ для медицины и фармации» (РХТУ им. Д. И. Менделеева).

Основные положения диссертации получили полное отражение в 4 научных статьях в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России и входящих в международные базы данных.

Публикации в рецензируемых научных изданиях:

- 1) **D. V. Beigulenko**, E. S. Kazakova, T. S. Kovshova, K. A. Kochetkov. Development and examination of self-assembled nanoformulation of biotinylated paclitaxel derivative // *Mendeleev Communications*. — 2026. — Vol. 36, no. 3. — (принята к печати) (Scopus, WoS, **Белый список Уровень 1, ВАК**).
- 2) **D. V. Beigulenko**, V. O. Orlov, E. S. Kazakova et al. Synthesis and self-assembly behavior investigation of paclitaxel-riboflavin conjugates for targeted drug delivery to tumor cells // *Nano-Structures & Nano-Objects*. — 2025. — Vol. 45. — 101588 (Scopus, **Белый список Уровень 1, ВАК**).
- 3) **D. V. Beigulenko**, A. Y. Belyaeva, E. S. Kazakova et al. Evaluation of self-assembling properties of paclitaxel-biotin conjugates // *Nano-Structures & Nano-Objects*. — 2024. — Vol. 40. — 101375 (Scopus, **Белый список Уровень 1, ВАК**).
- 4) **Д. В. Бейгуленко**, Н. Ю. Шепета, К. А. Кочетков, С. Э. Гельперина. Витамин В12 как вектор для транспорта лекарственных веществ в опухоль // *Макрогетероциклы*. — 2022. — Т. 15, № 1. — С. 6–17 (Scopus, WoS, **Белый список Уровень 1, ВАК**).

Публикации в прочих изданиях:

1. **Бейгуленко Д.В.**, Казакова Е.С., Ковшова Т.С., Кочетков К.А. Синтез конъюгатов паклитаксела с биотином и исследование самособирающихся коллоидных структур на их основе // Материалы Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2025», секция «Химия». — М.: Издательство «Перо», 2025. — С. 593.

2. Казакова Е.С., **Бейгуленко Д.В.**, Ковшова Т.С. Получение и изучение свойств наноразмерных форм на основе конъюгата паклитаксела с биотином // Химия и технология биологически активных веществ для медицины и фармации. V Школа молодых ученых: тезисы докладов. — М.: РХТУ им. Д.И. Менделеева, 2025. — С. 79.

3. Беляева А.Ю., Казакова Е.С., **Бейгуленко Д.В.** и др. Синтез биологически ориентированных конъюгатов паклитаксела с биотином // Химия и технология биологически активных веществ для медицины и фармации. IV Школа молодых ученых: тезисы докладов. — М.: РХТУ им. Д.И. Менделеева, 2024. — С. 104.

4. Беляева А.Ю., **Бейгуленко Д.В.**, Ковшова Т.С. и др. Синтез биологически ориентированного конъюгата этопозиды с биотином // Химия и технология биологически активных веществ для медицины и фармации. III Школа молодых ученых: тезисы докладов. — М.: РХТУ им. Д.И. Менделеева, 2023. — С. 95.

5. Бейгуленко Д.В., Казакова Е.С., Ковшова Т.С., Кочетков К.А. Синтез конъюгатов паклитаксела с биотином и исследование самособирающихся коллоидных структур на их основе // Материалы Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2023», секция «Химия». — М.: Издательство «Перо», 2023. — С. 518.

По тематике, методам исследования, предложенным новым научным положениям диссертация соответствует паспорту специальности научных работников 1.4.16 Медицинская химия в части:

п. 1. Поиск, структурный дизайн и синтез соединений-лидеров – потенциальных физиологически активных (лекарственных) веществ, на основе: а) знания структурных параметров биомишени или особенностей патогенеза; б) анализа и модификации структур известных активных соединений; в) синтеза и биологического тестирования широкого разнообразия химических соединений;

п. 4. Оптимизация структур химических веществ с целью улучшения их комплексных физико-химических, фармакокинетических и фармакодинамических характеристик. Использование для этих целей таких приемов, как изменение баланса липофильных и гидрофильных групп в структуре соединения-лидера, создание пептидомиметиков, создание пролекарств, введение/устранение метаболизируемых групп, создание модифицированных систем доставки и др.

Автореферат отражает основное содержание диссертации.

Диссертация Бейгуленко Дмитрия Владимировича является завершённой научно-квалификационной работой, содержащей результаты, полученные на основании исследований, проведенных на высоком научном и техническом уровне с применением современных методов исследования. Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные автором, теоретически обоснованы и не вызывают сомнений. Представленные в работе результаты принадлежат Бейгуленко Дмитрию Владимировичу; они оригинальны, достоверны и отличаются научной новизной и практической значимостью.

С учетом научной зрелости автора, актуальности, научной новизны и практической значимости работы, а также ее соответствия требованиям ВАК при Минобрнауки России, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, согласно пунктам 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 № 842 (в действующей редакции), диссертация Бейгуленко Д.В. на тему: «Синтез конъюгатов паклитаксела с биотином и исследование новых самособирающихся наноструктур на их основе» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.16 Медицинская химия.

Диссертация рассмотрена на заседании кафедры химии и технологии биомедицинских препаратов, состоявшемся 23 января 2026 года, протокол №4. В обсуждении приняли участие: заведующий кафедрой, д.х.н. Ощепков М. С., д.х.н., профессор Коваленко Л. В.; д.х.н., профессор Офицеров Е. Н.; д.х.н.,

профессор Кочетков К. А.; д.х.н., профессор Гельперина С. Э.; к.х.н., доцент Поливанова А. Г.; к.х.н., доцент Калистратова А. В.; к.х.н., доцент Ткаченко С. В.; к.х.н., доцент Крыщенко Ю. К.; к.х.н., доцент Ермоленко Ю. В.; асс., к.х.н. Ульянова Ю. В.; асс., к.фарм.н. Ковшова Т. С.

Принимало участие в голосовании 12 человек. Результаты голосования: «За» – 12 человек, «Против» – 0 человек, «Воздержались» – 0 человек, протокол № 4 от 23 января 2026 г.

Заведующий кафедрой ХТБМП,
доцент, д.х.н.

М.С. Ощепков

Секретарь заседания,
доцент кафедры ХТБМП, к.х.н.

А.Г. Поливанова