

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

экспертной комиссии диссертационного совета

Комиссия диссертационного совета 24.1.092.01 по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата химических наук при ИОХ РАН в составе член-корр РАН Нифантьев Н.Э. (председатель), д.х.н. Хомутов А.Р., д.х.н., проф. Ракитин О. А., рассмотрев диссертацию и автореферат диссертации **Авдеева Дмитрия Викторовича «Новый подход к синтезу биологически активных пептидов с дисульфидными связями»**, (научный руководитель – к.х.н., Сидорова М.В.), представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.9.- биоорганическая химия, установила:

Диссертационная работа Авдеева Д. В. “Новый подход к синтезу биологически активных пептидов с дисульфидными связями” посвящена решению задач, представляющих несомненный научный и практический интерес.

**Актуальность работы.** Пептидная терапия играет заметную роль в медицинской практике с момента появления инсулинотерапии. В настоящее время более 60 пептидных препаратов зарегистрированы FDA в США и на других крупных фармацевтических рынках. Будучи эндогенными лигандами для ряда мишеней, пептиды являются естественной отправной точкой для создания лекарств и продолжают устойчивыми темпами входить в клиническую практику. Фармацевтический рынок пептидных лекарств довольно многообразен: за последние 20 лет он увеличился вдвое и ежегодно пополняется новыми молекулами.

Отдельную группу среди биологически-активных пептидов и пептидных лекарств представляют соединения, содержащие в своей структуре дисульфидный мостик. Это гормоны и рилизинг-факторы (окситоцин, вазопрессин, инсулин, кальцитонин, соматостатин и др.), натрийуретические пептиды и эндотелины сердечно-сосудистой системы и др. Пептиды этой группы принимают участие в регуляции всех видов обмена



веществ: водно-солевого баланса, роста и дифференциации тканей и органов, гемодинамики и сердечной деятельности, секреции и моторики ЖКТ, функций ЦНС и многих других физиологических процессов.

Хорошо известными примерами зарегистрированных препаратов с дисульфидными связями являются атозибан, терлипрессин и октреотид. Эти молекулы демонстрируют высокий потенциал благодаря повышенной химической и ферментативной стабильности, рецепторной избирательности и улучшенным фармакокинетическими и фармакодинамическим свойствам. В последние годы наблюдается рост числа молекул с дисульфидной связью – потенциальных кандидатов для терапии новых и редких заболеваний.

В настоящее время подавляющее большинство пептидных терапевтических препаратов получают химическим синтезом. Химический синтез пептидов с внутримолекулярными дисульфидными связями до сих пор является достаточно сложной задачей. Это обусловлено тем, что на стадии замыкания внутримолекулярного дисульфидного мостика в пептиде, во избежание образования побочных димеров и олигомеров, приходится работать в условиях высокого разбавления. Рабочие концентрации пептидов при циклизации, как правило, составляют  $10^{-4}$  –  $10^{-5}$  М (т.е. 0.1 – 1 мг/мл) и выходы целевых продуктов колеблются от 10 до 30 % , что неэкономично при крупномасштабном синтезе циклических соединений такой структуры. Несмотря на высокий интерес к теме пептидной фармацевтики в течение последних 70 лет и увеличивающееся с каждым годом количество пептидных препаратов с дисульфидной связью, до сих пор не существует универсальной, высокотехнологичной методики для крупномасштабного получения таких пептидов с высокими выходами. Поэтому разработка высокоэффективного способа получения циклических пептидов такой структуры является актуальной задачей фармацевтической химии.

**Новизна работы:** В ходе настоящего исследования разработан универсальный высокоэффективный полностью твёрдофазный подход к синтезу пептидов с одной внутримолекулярной дисульфидной связью,



отличающийся простой обработкой, удобным методом выделения и очистки, применимый как в лабораторных, так и промышленных масштабах. Впервые экспериментально и с помощью молекулярного моделирования показано влияние свободной и Вос-защищённой N-концевой аминоконцепции на выход продукта при I<sub>2</sub>-опосредованной циклизации за счёт прямой конверсии Trt-защищённого предшественника в циклический дисульфид.

**Практическая значимость:** Разработанная методология, сочетающая преимущества твёрдофазного синтеза с замыканием дисульфидной связи прямой конверсией защищённых тиолов в цикл, может быть применима для синтеза циклических дисульфидов, в том числе включая пептиды, содержащие чувствительные к окислению тирозин и триптофан. Также метод пригоден для синтеза циклических пептидов, конъюгированных с соединениями непептидной природы: хелаторами, хромофорами и т.п., которые находят широкое применение в медико-биологических исследованиях. Разработанные методы могут быть использованы в органической, биоорганической, медицинской химии и фармацевтической промышленности.

**Степень достоверности обеспечивается** тем, что экспериментальные работы и спектральные исследования синтезированных соединений выполнены на современном сертифицированном оборудовании, обеспечивающем получение надежных данных. Состав и структура соединений, обсуждаемых в диссертационной работе, подтверждены данными масс-спектрометрии (ESI+), высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Используются современные системы сбора и обработки научно-технической информации: электронные базы данных Reaxys (Elsevier), SciFinder (Chemical Abstracts Service) и Web of Science (ThomsonReuters), а также полные тексты статей и книг.

**Личный вклад соискателя** заключается в проведении всего объёма синтетической работы, физико-химических исследований и интерпретации полученных результатов. Автором проанализирован массив данных, полученных в ходе экспериментальной и теоретической работы,



сформулированы цель, задачи и выводы работы, а также подготовка и написание научных статей.

**Диссертация отвечает требованиям, предъявляемым ВАК к работам на соискание степени кандидата химических наук, и может быть представлена к защите по специальности 1.4.9. – биоорганическая химия.** Таким образом, соискатель имеет 41 печатный труд, в том числе 7 по теме диссертации. Из них **3 статьи в журналах, рекомендованных ВАК**, и 4 тезиса докладов на всероссийских и международных конференциях по теме диссертации.

Исходя из вышеизложенного, можно утверждать, что по актуальности, объему, уровню выполнения, новизне полученных результатов диссертационная работа «Новый подход к синтезу биологически активных пептидов с дисульфидными связями» Авдеева Д.В. соответствует критериям пункта 9 Положения о порядке присуждения ученых степеней, утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, является научно-квалификационной работой. Экспертная комиссия рекомендует диссертационную работу Авдеева Д.В. к защите на диссертационном совете 24.1.092.01 ИОХ РАН по присуждению ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.9. – биоорганическая химия.

Рекомендуемые официальные оппоненты (д.х.н., Левашов Павел Андреевич, в.н.с. кафедры химической энзимологии МГУ им. М. В. Ломоносова и к.х.н., Рубина Алла Юрьевна, руководитель группы белковых биочипов Института молекулярной биологии им. В. А. Энгельгарда) и ведущая организация (Федеральное государственное бюджетное учреждение Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства России) выбраны соответственно профилю диссертационной работы.

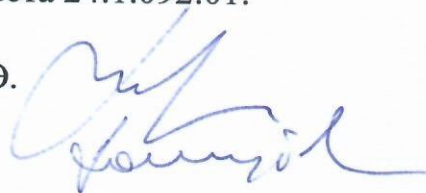
Решение диссертационного совета о приеме к защите кандидатской диссертации Авдеева Д. В. по теме «Новый подход к синтезу биологически

активных пептидов с дисульфидными связями» принято 27 декабря 2023 года на заседании диссертационного совета 24.1.092.01.

член-корр РАН Нифантьев Н.Э.

д.х.н. Хомутов А.Р.

д.х.н., проф. Ракитин О. А.



Подписи Нифантьев Н.Э., Хомутова А.Р., Ракитина О.А. заверяю

Ученый секретарь ИОХ РАН, к.х.н.



И. К. Коршевец

27 декабря 2023

