

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Авдеева Дмитрия Викторовича «Новый подход к синтезу биологически активных пептидов с дисульфидными связями», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.9 – «Биоорганическая химия»

В настоящее время описано несколько тысяч разнообразных природных пептидов. Многие из них, как и их синтетические аналоги, вызывают интерес с точки зрения медицины и фармацевтики. Важное место на фармацевтическом рынке пептидных препаратов занимают аналоги нейрогипофизарных гормонов окситоцина и вазопрессина и гормона соматостатина, представляющие собой соединения с внутримолекулярной дисульфидной связью (действующее начало лекарственных препаратов демокситоцин, трактоцил, десмопрессин, терлипрессин, октреотид).

Разработка технологии получения фармацевтических субстанций таких пептидных продуктов, прежде всего, на территории РФ, является актуальной задачей фармацевтической химии. В этой связи диссертация Дмитрия Викторовича Авдеева, посвященная разработке нового подхода к синтезу пептидов, содержащих в молекуле дисульфидный мостик, - это актуальное и практически значимое исследование. Следует отметить, что синтез пептидов с внутримолекулярными дисульфидными связями до сих пор является достаточно сложной задачей, в особенности при крупномасштабном синтезе подобных соединений. Д.В. Авдеевым предложен полностью твердофазный метод получения ряда аналогов окситоцина, вазопрессина и соматостатина, включающий одностадийное превращение защищенного линейного предшественника целевого пептида в циклический продукт непосредственно на полимерном носителе. Этот подход существенно упрощает процесс получения лабильных циклических дисульфидов, обладает воспроизводимостью, обеспечивает высокие выходы и чистоту целевых продуктов и пригоден для их крупномасштабного получения.

Автором изучены условия проведения твердофазной циклизации пептидов, влияние различных факторов (растворителя, температуры, избытка окислителя), определены оптимальные условия замыкания дисульфидной связи на полимерной матрице. Твердофазный метод впервые применен для получения десмопрессина и терлипрессина. Впервые в этой работе установлено влияние статуса N-концевой аминогруппы в линейном прекурсором на качество и выход циклического продукта. В этой части работы экспериментальные данные подтверждены данными компьютерного моделирования.

Диссертационная работа Д.В. Авдеева выполнена на высоком научном и экспериментальном уровне (аналитическая и препаративная ВЭЖХ, масс-спектрометрия, молекулярное моделирование), достоверность полученных результатов не вызывает сомнения.

По результатам исследования, изложенным в автореферате можно сделать заключение о несомненной научной новизне, практической и теоретической значимости работы Д.В. Авдеева. Работа Д.В. Авдеева прошла апробацию на научных российских и международных конференциях по профилю диссертационной работы. По материалам работы опубликованы 3 статьи в рецензируемых журналах, рекомендуемых ВАК Российской Федерации. Материал в автореферате логично и последовательно изложен, все этапы исследования хорошо описаны и проиллюстрированы.

Таким образом, по новизне, практической значимости, достоверности результатов и обоснованности выводов диссертационная работа Д.В. Авдеева удовлетворяет всем требованиям «Положения о порядке присуждения учёных степеней» (утверждено Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 с изменениями Постановлений Правительства РФ от: 21.04.2016 г. № 335; 02.08.2016 г. № 748; 29.05.2017 г. № 650; 20.03.2021 г. № 426), а её автор Дмитрий Викторович Авдеев заслуживает присуждения учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.9 – Биоорганическая химия.

Доцент кафедры Биоорганической химии
Биологического факультета МГУ им.М.В.Ломоносова,
кандидат химических наук
по специальности 02.00.10 – биоорганическая химия
Есипов Дмитрий Станиславович



ПОДПИСЬ
ЗАВЕРЯЮ

Документовед биологического факультета МГУ