

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

Пептиды являются важным классом соединений при разработке новых лекарственных веществ, и их применение в клинической практике постоянно растет. В отдельную важную группу биологически активных пептидов могут быть выделены многочисленные соединения, содержащие в своей структуре дисульфидный мостик. Пептиды этой группы принимают участие в регуляции обмена веществ, водно-солевого баланса, роста и дифференциации тканей и органов, гемодинамики и сердечной деятельности, секреции и моторики желудочно-кишечного тракта, функций центральной нервной системы и многих других физиологических процессов. Однако синтез пептидов с внутримолекулярными дисульфидными связями до сих пор является сложной задачей, поскольку на стадии замыкания дисульфидного мостика в пептиде выходы обычно низкие и приходится работать в условиях высокого разбавления, чтобы избежать образования побочных продуктов (димеров и олигомеров). Отметим, что до настоящего времени не существует универсальной, высокотехнологичной методики для крупномасштабного получения таких пептидов с высокими выходами, разработка которой является весьма актуальной задачей.

В связи с этим целью диссертационной работы Авдеева Д.В. являлась разработка нового высокоэффективного подхода к синтезу биологически активных пептидов с внутримолекулярными дисульфидными связями. Для решения этой задачи был разработан новый подход к замыканию внутримолекулярной дисульфидной связи в регуляторных пептидах на полимерном носителе, который отличается простотой проведения эксперимента, воспроизводимостью результатов, и может быть применим для получения фармакопейных препаратов в промышленных масштабах. Были изучены и оптимизированы условия замыкания S-S мостика на полимере для аналогов соматостатина и нейрогипофизарных гормонов: окситоцина, D-Arg8-вазопрессина, дезаминоокситоцина, атозибана, десмопрессина, терлипрессина, Tug3-окреотэйтa и DOTA-TATE. Было показано, что высокая чистота технических продуктов твердофазной циклизации (более 90 % по данным ВЭЖХ) позволяет легко получить препараты фармакопейного качества. С помощью молекулярного моделирования подтверждена предлагаемая схема замыкания внутримолекулярной S-S связи, что найдет применение при изучении любых аналогов соматостатина и нейрогипофизарных гормонов. И, наконец, проведено масштабирование процесса циклизации с целью получения нейрогипофизарных гормонов, их аналогов и аналогов гормона соматостатина с высокими выходами.

Следует подчеркнуть, что все экспериментальные исследования выполнены очень тщательно и на высоком уровне и подкреплены применением методов молекулярного моделирования. Полученные результаты отличаются высокой надежностью и несомненно

найдут важное практическое применение. По теме диссертации опубликованы 3 статьи в рецензируемых журналах, входящих в Перечень научных изданий, рекомендованных ВАК РФ, а результаты также доложены на крупных российских конференциях с международным участием.

Судя по автореферату, диссертационная работа Д.В.Авдеева по поставленным задачам, уровню их решения, актуальности, научной новизне и практической значимости безусловно соответствует критериям пунктов 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842, и представляет собой завершенную научно-квалификационную работу, а её автор Дмитрий Викторович Авдеев заслуживает присуждения искомой степени по специальности 1.4.9 – Биоорганическая химия.

Ведущий научный сотрудник
Химического факультета
Московского государственного университета
имени М.В.Ломоносова,
кандидат химических наук
по специальности 02.00.03 – Органическая химия

Палюлин Владимир Александрович



Капустина Т.А.