

ОТЗЫВ

на автореферат кандидатской диссертации Тарасюка Алексея Валерьевича
«Дизайн, синтез и изучение связи структуры и фармакологической активности дипептидных миметиков мозгового нейротрофического фактора»,
представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.9 – биоорганическая химия

Депрессия – распространенное расстройство, которым страдают миллионы людей во всем мире. Это серьезное заболевание резко снижает трудоспособность и приносит страдание, как самому больному, так и его близким. В современном мире имеется четкая тенденция к росту депрессии с каждым годом, и, по прогнозам, ее распространенность будет расти. Имеющиеся на сегодняшний день препараты для лечения депрессии не в полной мере удовлетворяют требованиям клиники. В связи с этим исследователями ведется активный поиск молекул, обладающих новыми механизмами антидепрессивного действия.

Целью работы А.В. Тарасюка являлось создание соединений с антидепрессивными и нейропротекторными свойствами на основе низкомолекулярных пептидных миметиков мозгового нейротрофического фактора BDNF. Сам белок BDNF является перспективной терапевтической мишенью, и он имеет доказанную антидепрессивную активность, однако использование полноразмерного BDNF ограничивается его нестабильностью в биологических жидкостях и низкой способностью проникать через ГЭБ.

В ходе выполнения работы А.В. Тарасюком был сконструирован и синтезирован ряд мономерных и димерных миметиков 1-й, 2-й и 4-й петель BDNF. Показано, что димерные миметики, подобно полноразмерному белку BDNF, обладали нейропротекторной активностью, в то время как мономерные миметики были неактивными или обладали нейродегенеративным эффектом. Установлено что в ряду дипептидных миметиков BDNF с нейропротекторной активностью только димерный миметик 4-й петли, соединение ГСБ-106, обладает антидепрессивной активностью. Для оценки связи «структура-активность» был получен большой ряд различных производных ГСБ-106: L,D и D,L-диастереомеры

и глициновые аналоги. Установлено, что минимальным фармакофором 4-й петли BDNF по антидепрессивной активности является фрагмент Ac-L-Ser-L-Lys.

В рамках диссертационного исследования А.В. Тарасюком был разработан и оптимизирован метод синтеза лидерного соединения ГСБ-106, а также была разработана фармакопейная статья на субстанцию ГСБ-106.

Все эти результаты свидетельствуют о несомненной актуальности, новизне, практической и научной значимости работы А.В. Тарасюка.

По материалам диссертации опубликовано 12 статей в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ и 2 патента РФ. Работа была широко представлена в материалах российских и международных конференций (9 тезисов).

Таким образом, диссертационная работа А.В. Тарасюка по поставленным задачам, уровню их решения, актуальности и научной новизне, удовлетворяет требованиям ВАК РФ, предъявляемым к кандидатским диссертациям (п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. №842 и приказу Минобрнауки РФ № 1093 от 10 ноября 2017 г.), а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.9 – биоорганическая химия

Кандидат химических наук, доцент кафедры медицинской химии и тонкого органического синтеза химического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова».

Радченко Евгений Валерьевич

119991, Россия, Москва, Ленинские горы, д. 1 стр.3.

e-mail: genie@qsar.chem.msu.ru

21.11.22

