ОТЗЫВ

на автореферат

диссертационной работы **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**

Работа А.В. Тарасюка посвящена решению важной проблемы биоорганической химии – созданию новых лекарственных средств пептидной природы. В качестве объекта исследования был выбран мозговой нейротрофический фактор (BDNF), являющийся одним из представителей нейротрофинов – семейства белков, необходимых для выживания нейрональных клеток и осуществления их функций. Сложность разработки на основе BDNF лекарственных средств заключается в том, что это соединение обладает плохими фармакокинетическими характеристиками, а также проявляет полифункциональность действия.

Целью диссертационного исследования А.В. Тарасюка являлось создание низкомолекулярных миметиков BDNF и изучение связи структура-фармакологическая активность в их ряду. На первом этапе были сконструированы *N*-ацилдипептиды, как мономерные, так и димеризованные с помощью олигометилендиаминовых линкеров. Дизайн *N*-ацилдипептидных миметиков основывался на структуре отдельной петли (1-й, 2-й или 4-й) нейротрофина, в которой выбирали центральный дипептидный фрагмент бета-изгиба, предшествующий аминокислотный остаток заменяли его биоизостером (*N*-ацильный радикал), С-конец дипептида в случае мономерного миметика амидировали, а в случае димерного миметика мономер превращали в симметричный олигометилендиамид. Соединения получали классическими методами пептидного синтеза в растворе, используя преимущественно метод активированных эфиров. Для защиты функциональных групп использовали Boc/Z- и Z/Boc-стратегии. Строение и состав полученных соединений подтверждены автором диссертации с помощью ЯМР-спектроскопии, масс-спектрометрии. Определены их физико-химические характеристики. Фармакологическая активность миметиков продемонстрирована в тестах *in vitro* и *in vivo*, установлены нейропротекторные и антидепрессивные свойства миметиков. Впервые в мире показана возможность применения низкомолекулярных, а именно дипептидных соединений в качестве нейропротекторов с антидепрессант-подобными свойствами. Для лидерного соединения ГСБ-106, обладающего указанными выше фармакологическими свойствами, проведена фармацевтическая разработка и разработан лабораторный

регламент получения субстанции потенциального лекарственного средства - антидепрессанта. Таким образом, по имеющимся результатам исследования можно сделать заключение о несомненной научной новизне, практической и теоретической значимости работы А.В. Тарасюка.

Работа А.В. Тарасюка прошла апробацию на профильных научных российских и международных научных конференциях. По материалам работы опубликованы 12 статей в рецензируемых журналах, рекомендуемых ВАК РФ, имеются 2 патента РФ.

Материал в автореферате изложен логично и последовательно, описаны все стадии исследования.

Диссертационная работа Тарасюка Алексея Валерьевича 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

Главный научный сотрудник
Лаборатории внесинаптической передачи
Федерального государственного бюджетного
учреждение науки Институт биоорганической химии
им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А.Овчинникова РАН,
доктор химических наук,
профессор О.М.Вольпина

Подпись О.М.Вольпиной заверяю
Ученый секретарь Института,
доктор физико-математических наук В.А.Олейников

24.10.2022