



ИНСТИТУТ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ  
Федерального государственного бюджетного учреждения науки  
Федерального исследовательского центра  
проблем химической физики и медицинской химии  
Российской академии наук (ИФАВ РАН)

Северный проезд, д. 1, г. Черноголовка,  
г.о. Черноголовка, Московская обл., 142432  
Тел.: +7(49652) 4-26-50  
e-mail: ipac@ipac.ac.ru; http://www.ipac.ac.ru  
ОКПО 02699837460002, ОГРН 1035006100502,  
ИНН/КПП 5031007735/503145001

20.09.2028 №12108- и-09/321/09

На № \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_

Г

Председателю диссертационного  
совета Д 24.1.092.01 на базе  
ФГБУН Институт органической химии  
им. Н.Д. Зелинского  
Российской академии наук  
академику РАН Егорову М.П.

119991, г. Москва,  
Ленинский проспект, 47  
ИОХ им. Н.Д. Зелинского РАН

Глубокоуважаемый Михаил Петрович!

Институт физиологически активных веществ Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального исследовательского центра проблем химической физики и медицинской химии Российской академии наук (ИФАВ РАН) подтверждает согласие выступить в качестве ведущей организации по 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 в диссертационный совет Д 24.1.092.01, созданный на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук.

С уважением,  
и.о. директора ИФАВ РАН  
д.б.н.



А.А. Устюгов

## СВЕДЕНИЯ

### о ведущей организации

1. Полное наименование организации: Институт физиологически активных веществ Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального исследовательского центра проблем химической физики и медицинской химии Российской академии наук.
2. Сокращенное наименование организации: ИФАВ РАН.
3. И.о. директора – Устюгов Алексей Анатольевич, доктор биологических наук.
4. Адрес: 142432, Московская область, г. Черноголовка, Северный проезд, 1.
5. Телефон: +7(496)524–2650 Факс: +7(496)524–2650
6. Сайт: <https://www.ipac.ac.ru>
7. Электронная почта: [ipac@ipac.ac.ru](mailto:ipac@ipac.ac.ru)

### Список основных публикаций работников ведущей организации по специальности диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет:

1. Conjugation of Aminoadamantane and  $\gamma$ -Carboline Pharmacophores Gives Rise to Unexpected Properties of Multifunctional Ligands. S.O. Bachurin, G.F. Makhaeva, E.F. Shevtsova et al., *Molecules* 2021, 26, 5527. <https://doi.org/10.3390/molecules26185527>
2. Phosphine modification of proline-glycine-proline tripeptide and study of its neuroprotective properties / Vinyukov A.V., Dmitriev M.E., Andreeva L.A., Ustyugov A.A., Shevchenko V.P., Sidoruk K.N., Lednev B.V., Freyman V.M., Dobrovolskiy Yu.A., Ragulin V.V., Myasoedov N.F. // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. – 2021, V. 539, № 21, P. 15-19. DOI: 10.1016/j.bbrc.2020.12.087.
3. Перспективные молекулярные мишени для фармакологической коррекции нейродегенеративных патологий / Неганова М.Е. Александрова Ю.Р. Небогатиков В.О. Клочков С.Г. Устюгов А.А. // *Acta Naturae* – 2020, Т. 12, № 3, с. 60-80.
4. Эффект долговременной памяти в пространственных рядах модельных пептидов на основе глицина и аланина / Григорьев В.Ю., Григорьева Л.Д. // *Вестн. Моск. Ун-та. Сер. 2. Химия*. – 2019, Т. 60, № 5, с. 288-295.
5. Short peptide with an inhibitory activity on the NMDA/Gly-induced currents / D.S. Karlov, O.I. Barygin, M.Y. Dron, V.A. Palyulin, V.V. Grigoriev, M.V. Fedorov // *SAR and QSAR in Environmental research*. – 2019, V. 9, P. 1-13. DOI: 10.1080/1062936X.2019.1653965.
6. Applications of Multi-Target Computer-Aided Methodologies in Molecular Design of CNS Drugs. Raevsky OA, Mukhametov A, Grigorev VY, Ustyugov A, Tsay SC, Jih-Ru Hwu R, Yarla NS, Tarasov VV, Aliev G, Bachurin SO. // *Curr Med Chem*. 2018;25(39):5293-5314. doi: 10.2174/0929867324666170920154111
7. Phosphonic Aminocarboxylic acids / V.V.Ragulin. // *Russian Journal of General Chemistry*. – 2018, Т. 86, № 5, с. 159-187. DOI: 10.1134/S1070363218020019.

Ученый секретарь  
ИФАВ РАН  
Кандидат химических наук



Т.Н. Великохатко

«УТВЕРЖДАЮ»

И.о. директора Института  
физиологически активных веществ РАН  
ФГБУН ФИЦ Проблем химической  
физики и медицинской химии,  
доктор биологических наук



А.А. Устюгов

«...» октября 2022 года

## ОТЗЫВ

ведущей организации на диссертационную работу

**Тарасюка Алексея Валерьевича**

«Дизайн, синтез и изучение связи структуры и фармакологической активности дипептидных миметиков мозгового нейротрофического фактора»,  
представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности  
1.4.9 – биоорганическая химия.

*Актуальность.* Диссертационная работа Тарасюка Алексея Валерьевича посвящена актуальной задаче - получению низкомолекулярных (дипептидных) миметиков мозгового нейротрофического фактора (BDNF), которые могут стать основой для создания современных нейропротекторных препаратов и антидепрессантов. BDNF принимает участие в важных процессах развития и функционирования нервной системы. Он предупреждает дегенерацию большого числа различных типов нейронов, таких как мотонейроны, вовлеченные в боковой амиотрофический склероз, сенсорные нейроны, ответственные за сенсорные нейропатии, базальные холинергические нейроны переднего мозга, вовлеченные в болезнь Альцгеймера, дофаминергические нейроны черной субстанции, участвующие в болезни Паркинсона. Помимо этого, BDNF играет ключевую роль в патогенезе депрессии и сам обладает антидепрессантоподобными эффектами при центральном введении.

Основным препятствием для применения BDNF в клинике являются его неудовлетворительные фармакокинетические данные, а также наличие побочных эффектов. Эти препятствия можно преодолеть путем создания низкомолекулярных миметиков

нейротрофина. В то же время миметики на основе ксеногенных соединений потенциально обладают повышенной токсичностью. Пептидные миметики давно привлекают внимание исследователей как соединения, метаболизирующиеся до природных аминокислот, но развитые за рубежом пептиды, как правило, имеют все еще слишком большой молекулярный вес и, следовательно, неудовлетворительные фармакокинетические свойства. Очевидно, что наименьшую массу имеют дипептидные миметики, как раз и являющиеся предметом диссертации А.В. Тарасюка. Эти миметики просты в синтезе и недороги. Кроме того, эти миметики имитируют отдельные петли BDNF, которые могут различаться по фармакологической активности, что открывает возможность создание лекарственных препаратов, свободных от побочных эффектов полноразмерного нейротрофина. В связи со всем сказанным, диссертационная работа А.В.Тарасюка, безусловно, является актуальной.

***Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.***

А.В.Тарасюк впервые сконструировал и синтезировал мономерные и димерные дипептидные миметики 1,2 и 4 петель BDNF. Он первым показал, что BDNF - подобную активность можно проимитировать линейным димерным *N*-ацилзамещенным дипептидом, а также, что для проявления агонистической активности дипептидного миметика петель BDNF необходима димерная структура, так как мономерные дипептидные миметики обладали антагонистической активностью или были неактивны. Антидепрессивной активностью обладал только миметик наиболее экспонированной 4-й петли ГСБ-106. Изучение связи структуры и активности в ряду аналогов ГСБ-106 показало, что нейропротекторная активность последнего является стереоспецифичной (активностью обладал только L,L изомер) и минимальным фрагментом BDNF, проявляющим антидепрессивную активность, является *N*-ацетилзамещенный центральный дипептид бета-изгиба этой петли. Миметик 4-й петли BDNF ГСБ-106 был отобран для дальнейшего развития в качестве потенциального антидепрессанта с нейропротекторным компонентом действия. А.В.Тарасюк разработал оптимальную схему синтеза этого соединения, которая легла в основу лабораторного регламента, а также проект фармакопейной статьи предприятия на субстанцию ГСБ-106.

Выводы и рекомендации, сформулированные в диссертационной работе, также отражают новизну проведенных исследований.

### ***Научно-практическая значимость полученных результатов.***

Практическая значимость полученных А.В.Тарасюком результатов состоит в том, что на их основе могут быть созданы лекарственные препараты с принципиально новым нейротрофинергическим механизмом действия для лечения болезней большой социально-экономической значимости, как нейродегенеративной, так и депрессивной этиологии. Исследование А.В.Тарасюка охватывает широкий круг научно-практических задач, начиная от конструирования и синтеза димерных дипептидных миметиков отдельных петель BDNF, изучения связи структуры и активности, в том числе стереоспецифичности, позволившего выявить минимальный фармакофор, ответственный за антидепрессантоподобную активность полноразмерного белка BDNF, и заканчивая разработкой оптимальной схемы синтеза выбранного лидерного соединения ГСБ-106, а также фармакопейной статьей предприятия на фармакологически активную субстанцию.

### ***Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и заключений***

вытекает из использования современных методов исследования, таких как инструментальный анализ с помощью ЯМР, масс-спектрометрии, поляриметрии, ТСХ и ВЭЖХ, клеточных технологий и валидированного метода тестирования фармакологической активности *in vivo*, постановки всех необходимых контрольных экспериментов, применение адекватных статистических методов обработки данных.

Выводы диссертации научно обоснованы и полностью соответствуют задачам исследования.

### ***Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации***

Результаты и выводы диссертации А.В.Тарасюка могут быть использованы при создании нейропротективного препарата с новым механизмом действия. Рекомендуется расширенное изучение фармакологических эффектов гомодимерных дипептидных миметиков отдельных петель BDNF соединений ГСБ-214, ГТС-201 и ГСБ-106 как потенциальных препаратов для лечения нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера и амиотрофический латеральный склероз.

### ***Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом.***

Диссертация изложена на 181 странице и включает введение, обзор литературы, описание материалов и методов, описание результатов собственных исследований и их обсуждение, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений,

благодарности и список литературы (11 отечественных и 230 зарубежных источников). Работа иллюстрирована 54 рисунками и содержит 25 таблиц.

Во введении обосновывается актуальность исследования, описывается его разработанность, формулируются цель и задачи исследования, теоретическая и практическая значимость исследования, его научная новизна, связь темы с научными планами института, приводятся положения, выносимые на защиту, описывается личный вклад диссертанта, дается общее описание публикаций.

Глава «Обзор литературы» включает современные данные о мозговом нейротрофическом факторе (BDNF), включая данные о его физиологических функциях, его роли в патогенезе неврологических и психических заболеваний, в патофизиологии депрессии. Описываются современные данные о структуре BDNF, его рецепторах, в том числе нейротрофиновых тирозинкиназных TrkB рецепторах, их сигнальных путях. Приводится литература по клиническому исследованию BDNF, данные об известных на настоящий момент низкомолекулярных миметиках BDNF, в том числе циклических и линейных пептидных миметиках петель BDNF, о непептидных аналогах 2-й петли BDNF. Дается информация о пептидных агонистах и антагонистах TrkB на основе N-концевых участков BDNF и NT-4. Описываются результаты фармакологических исследований ди- и тригидроксифлавоновых агонистах TrkB рецепторов. Литературный обзор по своему содержанию связан с целью, задачами и методологией диссертационного исследования.

Глава «Результаты и обсуждение» содержит итоги проведенных Тарасюком А.В. экспериментальных исследований и состоит из шести разделов. В первом разделе автором описано конструирование миметиков на основе кристаллической структуры BDNF и их синтез. При конструировании путем визуального анализа определялись наиболее экспонированные участки петлеобразных структур. Центральный дипептидный фрагмент сохраняли, а предыдущий остаток заменяли на биоизостер. Синтез дипептидов проводили в растворе с использованием Z/BOC и BOC/Z стратегий защитных групп. Конденсацию проводили с использованием активированных сукцинимидных, пентафторфениловых эфиров, а также азидным методом. Структуру соединений подтверждали методом ЯМР и масс-спектрометрии. Хроматографическую гомогенность подтверждали ТСХ и ВЭЖХ. Второй и третий разделы посвящены выявлению нейропротекторной и антидепрессивной активностей у миметиков. По результатам исследования на этом этапе был отобран миметик 4-й петли ГСБ-106. Четвертый раздел посвящен синтезу диастереомеров и глициновых аналогов ГСБ-106, а также изучению связи структуры и активности в их ряду. Пятый раздел посвящен разработке оптимальной схемы синтеза ГСБ-106 и последний раздел – разработке фармакопейной статьи предприятия. Описанные результаты

экспериментальных исследований проанализированы и подкреплены ссылками на литературные источники, согласующиеся с теми или иными заключениями диссертанта.

В экспериментальной части представлены источники основных и вспомогательных реактивов, аналитические методы, такие как ВЭЖХ, ТСХ, ЯМР-спектроскопия, масс-спектрометрия, полярометрия. Подробно описаны методы синтеза миметиков и методики, входящие в фармакопейную статью на ГСБ-106. Приводятся методы изучения фармакологической активности миметиков BDNF – нейропротекторной активности *in vitro* и антидепрессивной активности *in vivo*, статистической обработки результатов.

Текст диссертации завершается заключением, в котором автором обобщаются полученные результаты.

В ходе диссертационного исследования А.В. Тарасюка успешно решены поставленные задачи. Сформулированные по полученным данным выводы и положения, выносимые на защиту, соответствуют задачам и обоснованы результатами проведенных исследований.

#### ***Публикация и апробация результатов исследования.***

Основные результаты проведенных диссертантом экспериментов отражены в опубликованных научных работах. По материалам диссертации А.В. Тарасюка опубликовано 25 печатных работ, в том числе 12 статей в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ, 2 статья в журнале, индексируемом в РИНЦ, 2 патента РФ и 9 тезиса в материалах и международных научных конференций.

Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации.

Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет.

#### **Заключение**

Диссертация Тарасюка Алексея Валерьевича «Дизайн, синтез и изучение связи структуры и фармакологической активности дипептидных миметиков мозгового нейротрофического фактора», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.9 -биоорганическая химия, является законченной научно-квалификационной работой, содержащей решение актуальной задачи по созданию низкомолекулярных миметиков отдельных петель BDNF, представляющих собой мономерные и димерные замещенные дипептиды, и изучению их нейропротекторной и антидепрессивной активности, выявлению лидерного соединения, выявлению зависимости его активности от конфигурации и природы аминокислотных остатков. В

совокупности полученные результаты имеют важное значение для развития биоорганической и медицинской химии.

Диссертационная работа Тарасюка Алексея Валерьевича по актуальности темы исследования, научной новизне, уровню проведенных исследований, научно-практической значимости результатов, полноте опубликованных результатов и оформлению соответствует требованиям ВАК, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук (п.9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 (ред. от 11.09.2021)). Автор диссертации Тарасюк Алексей Валерьевич заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.9- биоорганическая химия.

Отзыв на диссертационную работу А.В. Тарасюка заслушан и обсужден на заседании отдела медицинской и биологической химии ИФАВ РАН

Протокол № 1 от «27» октября» 2022 года.

Руководитель отдела медицинской и биологической химии ИФАВ РАН, академик РАН, доктор химических наук, профессор

«28» октября 2022 г.

Бачурин Сергей Олегович

142432, Московская область, г. Черноголовка, Северный проезд, 1;  
тел.: +7(496)524-2650; e-mail: bachurin@ipac.ac.ru

Подпись С.О. Бачурина заверяю

Ученый секретарь ИФАВ РАН  
Кандидат химических наук



Т.Н. Великохатко