

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 24.1.092.01 НА БАЗЕ
ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО
УЧРЕЖДЕНИЯ НАУКИ ИНСТИТУТА ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ ИМ.
Н.Д. ЗЕЛИНСКОГО РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК
ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА
НАУК

Аттестационное дело № _____

Решение диссертационного совета от 13.03.2024 г. № 10

О присуждении Авдееву Дмитрию Викторовичу (гражданину Российской Федерации) ученой степени кандидата химических наук.

Диссертация «Новый подход к синтезу биологически активных пептидов с дисульфидными связями» по специальности 1.4.9 (Биоорганическая химия) принята к защите 27 декабря 2023 г., протокол № 36 диссертационным советом 24.1.092.01 на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института органической химии им. Н. Д. Зелинского Российской академии наук (ИОХ РАН), приказ ВАК №105/нк от 11 апреля 2012 года, деятельность совета возобновлена 24 сентября 2021 года в соответствии с приказом № 964/нк.

Соискатель Авдеев Дмитрий Викторович 1993 года рождения, в 2018 году окончил Высший химический колледж РАН при Российском химико-технологическом университете имени Д.И. Менделеева, диплом специалиста № 107718 0608637. В настоящее время работает младшим научным сотрудником в лаборатории синтеза пептидов в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. академика Е. И. Чазова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации («НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» МЗ РФ).

Диссертация выполнена в лаборатории синтеза пептидов в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. академика Е. И. Чазова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации («НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» МЗ РФ); научный руководитель — кандидат химических наук, Сидорова Мария Владимировна, руководитель лаборатории синтеза пептидов НИИЭК им. академика В. Н. Смирнова ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. академика Е. И. Чазова» МЗ РФ.

Официальные оппоненты:

Левашов Павел Андреевич (доктор химических наук, ведущий научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории мицеллярной энзимологии кафедры химической энзимологии, химического факультета Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова).

Рубина Алла Юрьевна (кандидат химических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории биологических микрочипов, руководитель группы белковых биочипов Федерального государственного бюджетного учреждения «Института молекулярной биологии им. В. А. Энгельгарда» Российской академии наук).

дали **положительные отзывы** на диссертацию.

Ведущая организация Федеральное государственное бюджетное учреждение "Государственный научный центр "Институт иммунологии" Федерального медико-биологического агентства (ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России) в своем **положительном заключении**, подписанном Андреевым Сергеем Михайловичем (кандидат химических наук, доцент, заведующий лабораторией пептидных иммуногенов ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России), указала, что диссертационная работа Д. В. Авдеева по новизне, практической значимости, достоверности результатов и обоснованности выводов полностью удовлетворяет 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, 26.10.2023 г. № 1786), а ее автор, Авдеев Дмитрий Викторович, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.9 – Биоорганическая химия.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается близостью тематик научных работ: диссертационная работа относится к области пептидного синтеза.

На автореферат поступило 3 положительных отзыва:

от к.х.н. Д.С. Есипова (доцент кафедры Биоорганической химии

Биологического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова), к.х.н., В.А. Палюлина (ведущий научный сотрудник химического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова), от к.х.н. Н.В. Коноваловой (доцент кафедры Химии и технологии биологически активных соединений, медицинской и органической химии имени Н.А. Преображенского Института тонких химических технологий имени М. В. Ломоносова ФГБОУ высшего образования «МИРЭА - Российского технологического университета»). Отзывы не содержат принципиальных замечаний.

В дискуссии приняли участие: чл.-корр. РАН Н.Э. Нифантьев (заведующий лабораторией химии гликоконъюгатов № 52), д.х.н., проф. В.В. Веселовский (заведующий лабораторией полинепредельных соединений № 7, д.х.н. А.Р. Хомутов (ведущий научный сотрудник «Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта» РАН), д.х.н., проф. С.З. Вацадзе (заведующий лабораторией супрамолекулярной химии № 2), д.х.н. Г.А. Газиева (ведущий научный сотрудник лаборатории азотсодержащих соединений № 19), чл.-корр. РАН. С.Г. Злотин (заведующий лабораторией тонкого органического синтеза им. И.Н. Назарова № 11), д.б.н., проф. С.Н. Покровский (руководитель лаборатории атеросклероза «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» МЗ РФ).

Соискатель имеет **41 научный труд** из них **7 работ опубликовано по теме диссертации**, из которых **3 статьи в рецензируемых журналах** и 4 тезисов докладов на всероссийских и международных конференциях.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

Статьи в рецензируемых журналах

1. **Авдеев Д.В.** Разработка оптимальной методики замыкания дисульфидной связи в синтезе Атозибана – антагониста окситоциновых рецепторов / **Д.В. Авдеев, М.В. Овчинников, У.С. Дудкина, А.С. Молокоедов, А.А. Азьмуко, М.Е. Палькеева, М.В. Сидорова** // Российский журнал биоорганической химии. – 2021. – Т. 47. – № 6. – С. 806-804. <https://doi.org/10.31857/S013234232106004X>

2. **Авдеев Д.В.** Препаративный твердофазный метод замыкания S–S-связи в дезаминоаналогах нейрогипофизарных гормонов / **Д.В. Авдеев, М.В. Овчинников, А.С. Молокоедов, М.В. Сидорова** // – Химико-фармацевтический журнал. – 2022. – Т. 56. – № 9 – С. 59-63. <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2022-56-9-59-63>

3. **Avdeev D.** Formation of a Disulfide Bridge on the Resin during Solid-Phase Synthesis of Terlipressin: Influence of Boc-protected and free N-terminal amino group / **D. Avdeev, M.V. Ovchinnikov, M.G. Medvedev, A.S. Molokoedov, M.V. Sidorova** // – Organic Process Research & Development. – 2023. – Т. 27. – № 9. – С. 1624-1630. <https://doi.org/10.1021/acs.oprd.3c0014>

ПОСТАНОВИЛИ:

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

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.

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-окреотэйт и DOTA-TATE.

Установлено влияние статуса N-концевой аминокислотной группы в линейном прекурсорном состоянии на качество и выход циклического продукта.

Создан методологический подход к замыканию внутримолекулярной дисульфидной связи в биологически активных пептидах.

Показано, что высокая чистота технических продуктов твердофазной циклизации (более 90 % по данным ВЭЖХ) позволяет легко получить препараты фармакопейного качества.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что

Создан методологический подход, при котором наблюдается полная корреляция теоретических данных, полученных с помощью молекулярного моделирования, и экспериментальных результатов, что может быть использовано для разработки эффективного метода синтеза биологически активных пептидов с дисульфидными связями.

Применительно к проблематике диссертации результативно (эффективно, то есть с получением обладающих новизной результатов) использованы

- высокоэффективная жидкостная хроматография;
- масс-спектрометрия;
- молекулярное моделирование;
- традиционные экспериментальные методики пептидного синтеза.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

Проведено масштабирование процесса циклизации с целью получения нейрогипофизарных гормонов, их аналогов и аналогов гормона соматостатина с высокими выходами.

Продемонстрирована применимость и эффективность разработанного подхода к замыканию внутримолекулярной дисульфидной связи, что позволило рекомендовать этот подход для синтеза любых аналогов нейрогипофизарных гормонов и аналогов гормона соматостатина.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

Экспериментальные работы выполнены на высоком уровне, анализ полученных соединений проводился на современном сертифицированном оборудовании. Для подтверждения строения и чистоты выделенных продуктов **использован** комплекс современных физико-химических методов анализа, таких как высокоэффективная жидкостная хроматография, масс-спектрометрия, молекулярное моделирование, проведённое в Maestro 10.6.

Личный вклад соискателя состоит в том, что соискатель самостоятельно проводил все химические эксперименты, включая выделение и очистку

соединений, и интерпретацию всех данных. Обсуждение результатов и сделанные выводы основаны на данных, полученных автором лично. Все статьи по материалам диссертации подготовлены автором лично.

Диссертационный совет пришёл к выводу о том, что диссертация представляет собой научно-квалификационную работу, содержащую решение актуальной проблемы создания нового высокоэффективного подхода к замыканию внутримолекулярной S-S связи, который может быть применим для синтеза аналогов нейрогипофизарных гормонов и гормона соматостатина, а также пептидных препаратов на их основе. В совокупности полученные результаты имеют важное значение для биоорганической и медицинской химии, а также фармацевтической промышленности.

Таким образом, диссертационная работа соответствует критериям, установленным в п. 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, и диссертационный совет принял решение присудить Авдееву Дмитрию Викторовичу учёную степень кандидата химических наук по специальности 1.4.9 — биоорганическая химия.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 16 человек, из них 6 докторов наук по специальности 1.4.9 – биоорганическая химия рассматриваемой диссертации, участвовавших в заседании, из 24 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за присуждение учёной степени 16, против присуждения учёной степени нет, недействительных бюллетеней нет.

Заместитель председателя
диссертационного совета

Заместитель Директора ИОХ РАН

Ученый секретарь
диссертационного совета



чл.-корр. РАН А.Д. Дильман

д.х.н. Г. А. Газијева

13 марта 2024 г.