УТВЕРЖДАЮ

И.о. генерального директора ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»
доктор фармацевтических наук, профессор
Дорофеев Владимир Львович

"07" сентября 2026 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий» (ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»)

Диссертация Деевой Ольги Алексеевны на тему «Молекулярное конструирование, синтез дипептидных лигандов транслокаторного белка (18кДа) и анализ связи «структура – активность» в их ряду» выполнена в лаборатории пептидных биорегуляторов отдела химии лекарственных средств.

В период подготовки диссертации соискатель Деева О.А. работала в должности научного сотрудника в лаборатории пептидных биорегуляторов отдела химии лекарственных средств ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий».

Деева О.А. в 2008 г. окончила химический факультет ФГБОУ ВО «МГУ имени М.В. Ломоносова» по специальности «Химия» и специализации «Медицинская химия».

Справка о сдаче кандидатского экзамена по дисциплине «1.4.16. Медицинская химия» выдана в 2023 г. ФГБОУ ВО «МГУ имени М.В. Ломоносова».

Удостоверение о сдаче кандидатских экзаменов по дисциплинам «История и философия науки» и «Английский язык» выдано в 2015 г. ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России.

Научный руководитель – Гудашева Татьяна Александровна, доктор биологических наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий лабораторией пептидных биорегуляторов отдела химии лекарственных средств, главный научный сотрудник ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий».

По итогам обсуждения диссертации принято следующее заключение:

Диссертация Деевой Ольги Алексеевны является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании проведенных автором исследований получены результаты, совокупность которых можно квалифицировать как решение научной задачи, заключающейся в создании новых химических структур дипептидной природы, лигандов 18 кДа транслокаторного белка (далее TSPO) в качестве потенциальных лекарственных препаратов для лечения тревожных и депрессивных расстройств.

Личный вклад соискателя в получение результатов, изложенных в диссертации.

Автор работы является основным исполнителем проведенного исследования на всех этапах: поиск и анализ литературных источников по теме диссертации, проведение экспериментальных работ (все синтетические эксперименты, очистка веществ и описание ЯМР спектров), анализ полученных результатов, проведение статистической обработки, формулирование выводов. При активном участии автора подготовлены публикации по результатам работы.

Степень достоверности и обоснованности результатов проведенных исследований определяется использованием современных взаимодополняющих методов физико-химического исследования: ЯМР ^{1}H, ^{13}C спектроскопии, элементный анализ. Использованы современные системы

сбора и обработки научно-технической информации: электронные базы данных Reaxys (Elsevier), SciFinder (Chemical Abstracts Service) и Web of Science (Thomson Reuters), а также полные тексты статей и книг, применены релевантные статистические методы интерпретации полученных результатов на основе анализа научной литературы за последние годы. Для теоретической оценки взаимодействия лиганд-рецептор использовали лицензионное программное обеспечение Glide (Schrodinger Release 2025-3) и AutoDock Vina 1.1.2; для определения площадей контактов сконструированных пептидов и TSPO применяли программу PISA (European Bioinformatics Institute); для моделирования молекулярной динамики использовали программу GROMACS 2021.2.

Научная новизна результатов, полученных соискателем

Впервые получены дипептидные лиганды 18 кДа транслокаторного белка (TSPO), обладающие нейростероидогенезным механизмом действия. Показано, что эти дипептиды обладают спектром фармакологической активности (анксиолитической, антидепрессивной и ноотропной), совпадающим с таковым у нейростероидных гормонов. Получены свидетельства в пользу существования эндогенного пептидного лиганда TSPO, содержащего трипептидный мотив -Phe-Trp-Leu-.

Теоретическая и практическая значимость работы

В результате выполнения диссертационного исследования с использованием оригинальной стратегии пептидного дизайна (Drug-Based Peptide Design) и молекулярного докинга была получена новая группа фармакологически активных лигандов TSPO, представляющих собой замещенные триптофансодержащие дипептиды, обладающие анксиолитической, антидепрессивной и ноотропной активностью. Ингибиторным фармакологическим анализом показано, что фармакологические эффекты дипептидных TSPO-лигандов зависят от взаимодействия с сайтом связывания белка TSPO и от нейростероидогенеза.

Среди синтезированных соединений наиболее активными оказались дипептиды Z-L-Trp-L-Ile-NH_2 (ГД-23) и $Ph(CH_2)_2C(O)$-L-Trp-L-Leu-NH_2 (ГД-102), они обладали выраженной анксиолитической активностью в поведенческих тестах на мышах при системном введении, включая пероральное, что может стать основой для создания нетоксичных быстродействующих анксиолитиков, обладающих положительной мнемотропной активностью. Для соединения $Ph(CH_2)_2C(O)$-L-Trp-L-Leu-NH_2 (ГД-102) проведена разработка и оптимизация схемы его синтеза.

Ценность научных работ соискателя

С использованием оригинальной стратегии пептидного дизайна (Drug-Based Peptide Design) и молекулярного докинга осуществлено конструирование нового класса фармакологически активных лигандов TSPO, представляющих собой замещенные триптофансодержащие дипептиды. Получен широкий ряд замещенных аналогов сконструированных дипептидов, отличающихся природой замещения по С- и N- концам, конфигурацией аминокислотных остатков (далее а.о.), дилетированным боковым радикалом а.о. и последовательностью а. о. Изучение связи «структура – анксиолитическая активность» в этом ряду аналогов показало важность L-конфигурации обоих аминокислотных остатков, оптимальность NH_2-группы при С-конце и фенилалканоильной группы при N-конце дипептида на расстоянии, равном 7 σ-связей от фенильного радикала до индольного радикала триптофана, а также важность Trp-Leu последовательности для проявления активности. Предложена структура трипептидной последовательности (-Phe-Trp-Leu-), возможного эндогенного пептидного лиганда TSPO.

Основные материалы диссертации опубликованы в 27 печатных работах, в том числе 11 статей, 10 из которых в научных изданиях, рекомендуемых ВАК Минобрнауки России, 12 тезисов в материалах российских и международных конференций и симпозиумов, 4 патента Российской Федерации.

Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на российских и международных конференциях в виде устных и стендовых докладов: на 33-м и 34-м Европейских пептидных симпозиумах (София-2014, Болгария и Лейпциг-2016, Германия), на 6-й Международной конференции «Биологические основы индивидуальной чувствительности и психотропным средствам (Московская область-2015), на 7-м и 8-м Российских симпозиумах «Белки и пептиды» (Новосибирск-2015, Москва-2017), на 23-м международном симпозиуме по медицинской химии Европейской федерации медицинской химии (Салерно-2015, Италия), на 3-й, 4-й, 5-й и 6-й Всероссийских конференциях по медицинской химии с международным участием (Новосибирск-2015, Екатеринбург-2019, Волгоград-2021 и Нижний Новгород-2024), на 6-м международном конгрессе по медицинской химии (Нанкин-2016, КНР), на 5-м съезде фармакологов России «Научные основы поиска и создания новых лекарств» (Ярославль-2018), на 2-й Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых «Проблемы разработки новых лекарственных средств» (Москва-2021), на 6-м съезде фармакологов России «Смена поколений и сохранение традиций, новые идеи – новые лекарства» (Москва-2023).

В научных работах, опубликованных соискателем, отражены основные результаты проведенных исследований.

Основные работы соискателя

Статьи:

1. Гудашева, Т.А. Первый дипептидный лиганд транслокаторного протеина, обладающий анксиолитической активностью / Т.А. Гудашева, **О.А. Деева**, Г.В. Мокров, С.А. Ярков, М.А. Яркова, С.Б. Середенин // «Доклады Академии наук». – 2015. – Т. 464, № 3. – С. 361-364.

2. Гудашева, Т.А. Зависимость аксиолитического действия дипептидного лиганда TSPO ГД-23 от биосинтеза нейростероидов / Т.А. Гудашева, **О.А. Деева**, М.А. Яркова, С.Б. Середенин // «Доклады Академии наук». – 2016. – Т. 464, № 3. – С. 361-364.

3. Поварнина, П.Ю. Дипептидный лиганд транслокаторного белка ГД-23 проявляет анксиолитическую и ноотропную активность / П.Ю. Поварнина, Т.А. Гудашева, **О.А. Деева**, С.А. Ярков, М.А. Яркова, С.Б. Середенин // «Acta Naturae». – 2015.- Т.7, №3. – С.120-125.

4. Gudasheva, T.A. Design, Synthesis and Anxiolytic Activity Evaluation of N-Acyl-tryptophanyl-Containing Dipeptides, Potential TSPO Ligands / Gudasheva T.A., **Deeva O.A.,** Mokrov G.V., Dyabina A.S., Yarkova M.A., Seredenin S.B. // «Medicinal Chemistry». – 2019. – Т. 15. – №. 4. – С. 383-399.

5. **Деева, О.А**. Новый дипептидный лиганд TSPO / **О.А. Деева**, А.С. Пантилеев, И.В. Рыбина, М.А. Яркова, Т.А. Гудашева, С.Б. Середенин // «Доклады Академии наук». – 2019. – Т. 484. – №. 2. – С. 228-232.

6. **Деева О. А**. Синтез и анализ зависимости анксиолитического эффекта от структуры лейцилтриптофановых лигандов 18 кДа транслокаторного белка / **О.А. Деева**, А.С. Пантилеев, А.Г. Ребеко, И.В. Рыбина, М.А. Яркова, Т.А. Гудашева, С.Б. Середенин // «Химико-фармацевтический журнал». – 2020. – Т. 54. – №. 6. – С. 24-34.

7. Gudasheva, T. A. The New Dipeptide TSPO Ligands: Design, Synthesis and Structure–Anxiolytic Activity Relationship / T.A. Gudasheva, **O.A. Deeva,** A.S. Pantileev, G.V. Mokrov, I.V. Rybina, M.A. Yarkova, S.B. Seredenin // Molecules. – 2020. – Т. 25. – №. 21. – С. 5132.

8. Mokrov, G. V. The Ligands of Translocator Protein: Design and Biological Properties / G.V. Mokrov, **O.A. Deeva**, T.A. Gudasheva // «Current Pharmaceutical Design». – 2021. – Т. 27. – №. 2. – С. 217-237.

9. **Деева, О.А.** Дипептидные лиганды TSPO / **О.А. Деева**, М.А. Яркова, Г.В. Мокров, Т.А. Гудашева, С.Б. Середенин // «Химико-фармацевтический журнал». – 2022. – Т. 56. – №. 9. – С. 14-23.

10. **Деева, О.А.** Разработка оптимальной схемы синтеза дипептидного лигандаTSPO, амида N-фенилпропионил-L-триптофанил –L-лейцина (ГД-102), потенциального анксиолитика / **О.А. Деева** // Фармакокинетика и фармакодинамика. – 2023. – № 4. – С. 83-94.

11. **Deeva, O.A.** Tripeptide Phe-Trp-Leu-NH_2 – a putative endogenous ligand of TSPO: molecular modeling, synthesis and pharmacological activity / **O.A. Deeva,** A.S. Pantileev, O.Y. Kravtsova, S.V. Nikolaev, N.A. Zefirov, P.U. Povarnina, T.A. Antipova, T.A. Gudasheva, V.L. Dorofeev // Mendeleev Communications. – 2024. – Т. 34 – №5. – С.682-684.

Патенты:

1. Пат. 2573823 Российская Федерация, МПК C07K 5/078, A61K 38/05, A61P 25/28. Замещенные дипептиды с нейропсихотропной активностью / Середенин С.Б., **Деева О.А.,** Гудашева Т.А., Мокров Г.В., Ярков С.А., Яркова М.А., Жердев В.П., Алексеев К.В., Дурнев А.Д., Незнамов Г.Г; заявитель и патентообладатель ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий» – № заявл. 2014111398, 26.03.2014; опубл. 27.01. 2016. Бюл. № 3.

2. Пат. 2756772 Российская Федерация, МПК C07K5/78, C07K5/62, A61K38/05, A61P25/22, A61P25/24. Дипептидные лиганды TSPO, обладающие нейропсихотропной активностью / Середенин С.Б., **Деева О.А.**, Гудашева Т.А., Яркова М.А., Поварнина П.Ю., Дурнев А.Д.; заявитель и патентообладатель ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий» – № заявл. 2018143150, 06.12.2018; опубл. 05.10.2021. Бюл. № 28.

3. Пат. 2757476 Российская Федерация, МПК C07K 5/062, A61K 38/05, A61P 25/00. Лейцилтриптофановые лиганды TSPO, обладающие анксиолитической активностью / Середенин С.Б., **Деева О.А.**, Яркова М.А., Гудашева Т.А.; заявитель и патентообладатель ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий» – № заявл. 2020113978, 14.04.2020, опубл.18.10.2021 Бюл. № 29.

4. Пат. 2823022 Российская Федерация, МПК C07K 5/08, 5/087, A61K 38/06. Трипептид, обладающий нейропсихотропной активностью / **Деева О.А.**, Мокров Г.В., Пантилеев А.С., Поварнина П.Ю., Антипова Т.А., Гудашева Т.А, Дорофеев В.Л.; заявитель и патентообладатель ФГБНУ «ФИЦ

оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий» – № заявл. 2023131687, 04.12.2023, опубл.17.07.2024 Бюл. № 20.

Тезисы конференций:

1. **Deeva, O.A.** Dipeptide Ligands of Translocator Protein / **O.A. Deeva,** S.A. Yarkov, **T.A. Gudasheva,** S.B. Seredenin // Journal of Peptide Science, Abstracts of 33rd European Peptide Symposium, Sofia (Bulgaria). – 2014. – V. 20, Issue 1. – P. 229.

2. **Deeva, O.A.** Design, Synthesis and Pharmacological Evaluation of Dipeptide Analogs of Alpidem, Potential Ligands of TSPO Receptor / **O.A. Deeva,** S.A. Yarkov, M.A. Yarkova, T.A. Gudasheva, S.B. Seredenin // Book of abstracts MedChem – 2015, Novosibirsk. – 2015. – P. 164.

3. **Деева, О.А.** Дизайн, синтез и изучение связи структура-анксилотическая активность в ряду потенциальных дипептидных лигандов TSPO / **О.А. Деева**, С.А. Ярков, М.А. Яркова, А.Г. Ребеко, Т.А. Гудашева // Материалы VII Российского симпозиума «Белки и пептиды», Новосибирск. – 2015. – С. 294

4. **Deeva, O.A.** Design and pharmacological profile of novel dipeptide TSPO receptor ligand / **O.A. Deeva,** G.V. Mokrov, S.A. Yarkov, M.A. Yarkova, P.Y. Povarnina, T.A. Antipova, T.A. Gudasheva, S.S. Seredenin // 23th National Meeting on Medicinal Chemistry, Salerno (Italy). – 2015. – P. 104.

5. **Deeva, O.A.** Design, synthesis and pharmacological activity of dipeptide TSPO ligands / **O.A. Deeva**, T.A. Gudasheva, M.A. Yarkova, S.B. Seredenin // Conference Abstract Book BIT's 6th Annual International Congress of Medichem – 2016, Nanjin (China). – 2016. – P. 417.

6. **Deeva, O.A.** Mechanism of anxiolytic-like effect of GD-23, the dipeptide TSPO ligand / **O.A. Deeva**, M.A. Yarkova, T.A. Gudasheva, S.B. Seredenin // J. of Peptide Science. Abstracts of 34rd European Peptide Symposium, Leipzig (Germany). – 2016. – V. 22, Issue 52. – S. 161.

7. **Деева, О.А.** Новый дипептидный лиганд TSPO: синтез и анксиолитическая активность / **О.А. Деева**, М.А. Яркова, Т.А. Гудашева,

С.Б. Середенин // Научные труды VIII Российского симпозиума «Белки и пептиды». Acta Naturae: спецвыпуск / Под ред. В.Т. Иванова, А.Г. Габибова.– Москва, изд-во Перо. – 2017. – С. 151.

8. **Деева О.А.** Дипептидные лиганды TSPO: дизайн, синтез и фармакологическая активность [Текст] / О.А. Деева, Е.С. Левицкая, П.Ю. Поварнина, М.А. Яркова, Т.А. Гудашева, С.Б. Середенин // Материалы V съезда фармакологов России. Экспериментальная и клиническая фармакология, приложение 2018. - Ярославль. - 2018. – С. 68.
9. **Deeva O.A**. Design, synthesis and the pharmacological properties study of the novel dipeptide TSPO ligand [Text] / **O.A. Deeva**, I.V. Rybina, M.A. Yarkova, T.A. Gudasheva // Abstract book 4th Russian Conference on Medicinal Chemistry. MedChem Russia 2019. – Ekaterinburg. - 2019. – P. 174
10. **Деева О.А.** Дипептидные лиганды TSPO как потенциальные анксиолитические препараты [Текст] / **О.А. Деева**, И.В. Рыбина, М.А. Яркова, Т.А. Гудашева, С.Б. Середенин. // Сборник тезисов 5 Российской конференции по медицинской химии с международным участием «МедХим-Россия 2021»– Волгоград: Издательство ВолгГМУ, 2021. – С. 190.
11. **Деева О.А.** Дипептидные лиганды TSPO: дизайн, синтез и фармакологическая активность [Текст] / **О.А. Деева**, М. А. Яркова, Т. А. Гудашева, С. Б. Середенин // Материалы VI съезда фармакологов России «Смена поколений и сохранение традиций. Новые идеи – новые лекарства» Экспериментальная и клиническая фармакология, приложение 2023 – С. 48.
12. **Деева О.А**. Дипептидные лиганды TSPO как потенциальные быстродействующие анксиолитики, свободные от побочных эффектов бензодиазепинов [Текст] / **О.А. Деева**, М. А. Яркова, Т. А. Гудашева, В. Л. Дорофеев // Сборник тезисов 6 Российской конференции по медицинской химии с международным участием «МедХим-Россия 2024» - Издательство «Адмирал-Принт», 2024 – С.133.

Соответствие диссертации специальности, по которой она представлена к защите.

Рассмотренные в диссертации Деевой О.А. вопросы соответствуют направлениям исследований, включенным в паспорт специальности 1.4.16. Медицинская химия: п. № 1 (а), п. № 2, п. № 3, п. № 6.

Вышеизложенное позволяет заключить: диссертация Деевой О.А. «Молекулярное конструирование, синтез дипептидных лигандов транслокаторного белка (18кДа) и анализ связи «структура – активность» в их ряду» по актуальности, новизне, уровню выполнения, объему научной и практической значимости полученных результатов полностью отвечает критериям, предъявляемым к кандидатским диссертациям Положением о присуждении ученых степеней, утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, и может быть представлена к защите на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.16. Медицинская химия.

Заключение принято на межлабораторной конференции структурных подразделений ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий».

Присутствовало на заседании 31 человек. Результаты голосования: «за» – 31, «против» – 0, «воздержалось» – 0. Протокол от 17 марта 2026 г. № 4.

Председатель заседания:
руководитель отдела химии лекарственных средств,
д-р хим. наук Мокров Г.В.

Секретарь заседания:
в.н.с. лаборатории молекулярной фармакологии,
канд. биол. наук Васильева Е.В.

Подпись Мокрова Г.В. заверяю:

ученый секретарь ФГБНУ «ФИЦ
оригинальных и перспективных биомедицинских
и фармацевтических технологий»,
канд. биол. наук Васильева Е.В.