



«УТВЕРЖДАЮ»

Профессор РХТУ им. Д.И. Менделеева,
Профессор химического факультета
Ирина Александровна Мажуга

И. А. Мажуга

1 » апрель 2021 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация на тему: «Химическая модификация макролидного антибиотика олигомицина А и изучение связи структура-активность» по научной специальности 02.00.03 Органическая химия направления 04.06.01 Химические науки выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева» и в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков имени Г.Ф. Гаузе».

В процессе подготовки диссертации Омельчук Ольга Александровна, «30» августа 1993 года рождения, была в 2016-2020 гг. аспирантом кафедры органической химии факультета естественных наук РХТУ им. Д.И. Менделеева очной формы обучения и младшим научным сотрудником лаборатории химической трансформации антибиотиков ФГБНУ «НИИНА» (2016-н.в.).

Удостоверение о сдаче кандидатских экзаменов (диплом об окончании аспирантуры) выдано РХТУ им. Д.И. Менделеева в 2020 году.

Научный руководитель: д.х.н. по специальности 02.00.03 Органическая химия, профессор РАН, заведующий кафедрой органической химии факультета естественных наук РХТУ им. Д.И. Менделеева, директор ФГБНУ «НИИНА» Щекотихин Андрей Егорович. Тема диссертационной работы Омельчук Ольги Александровны утверждена на заседании ученого совета факультета естественных наук 14 ноября 2019 г. (протокол №2).

По результатам рассмотрения диссертации на тему: «Химическая модификация макролидного антибиотика олигомицина А и изучение связи структура-активность» принято следующее заключение.

Актуальность темы диссертационной работы обусловлена тем, что постоянное обновление арсенала лекарственных средств является центральной задачей медицинской химии, поскольку и злокачественные клетки, и штаммы патогенных микроорганизмов постоянно эволюционируют, приобретая лекарственную устойчивость к препаратам, применяемым в клинической практике. Химическая модификация олигомицина А с целью улучшения его фармакологических свойств является перспективным направлением, поскольку данный антибиотик обладает ценными терапевтическими свойствами и способен преодолевать многие механизмы резистентности.

Научная новизна заключается в следующем:

В литературе встречаются примеры химической модификации олигомицина, которые в полной мере отражены в обзоре литературы. В проведенной научно-исследовательской работе предложены новые методы химической модификации данного антибиотика, исследованы ранее неизвестные химические свойства и реакционная способность молекулы олигомицина, а также получен ряд новых производных олигомицина. Стоит отметить, что впервые проведенные модификации позволили получить высокоактивные полусинтетические олигомицины, менее токсичные *in vitro*, чем исходный антибиотик.

Практическая ценность работы состоит в высоком потенциале полусинтетических олигомицинов (высокая терапевтическая активность, преодоление лекарственной устойчивости и сниженная токсичность), позволяющий предположить перспективность дальнейшей разработки лекарственных препаратов на их основе. Результаты работы также могут быть использованы при чтении курсов по органической химии в качестве примера применимости существующих методов для модификации сложных органических молекул, а также рассмотрения влияния структурных элементов молекулы на реакционную способность ее функциональных групп.

Работа характеризуется логичностью построения, аргументированностью основных научных положений и выводов, а также четкостью изложения.

Основные положения диссертации получили полное отражение в 10 публикациях в рецензируемых изданиях, из них 6 статей в журналах, индексируемых в международных базах данных Web of Science и Scopus.

Результаты диссертации представлены на международных и всероссийских конференциях: Dombay Organic Conference Cluster DOCC-2016 (Домбай, Карачаево-Черкесская респ., Россия, 2016), Кластер конференций по органической химии «ОргХим-2016» (Санкт-Петербург, Россия, 2016), Solutions for Drug-Resistant Infections conference 2017 «SDRI-2017» (Brisbane, Australia, 2017), 42, 43 и 44 FEBS Congresses (Jerusalem, Israel, 2017; Prague, Czech Republic, 2018; Krakow, Poland, 2019), VIII и IX научные конференции молодых ученых «Инновации в химии: достижения и перспективы» (Москва, Россия, 2017 и 2018), The IV and V International Scientific Conference «Advances in Synthesis and Complexing» (Москва, Россия, 2017 и 2019), 3rd Russian Conference on Medicinal Chemistry (Казань, Россия, 2017), XV Всероссийская научно-практическая конференция имени А.Ю. Барышникова "Новые отечественные противоопухолевые препараты и медицинские технологии: проблемы достижения, перспективы" (Москва, Россия, 2018), VIII EFMC International Symposium on Advances in Synthetic and Medicinal Chemistry (Афины, Греция, 2019), Научная конференция с международным участием "Вакцинология как ответ биологическим угрозам" (Москва, Россия, 2019).

Публикации по теме диссертации:

1. Lysenkova L.N., Saveljev O.Y., Omelchuk O.A., Zatonsky G.V., Korolev A.M., Grammatikova N.E., Bekker O.B., Danilenko V.N., Dezhenkova L.G., Mavletova D.A., Scherbakov A.M., Shchekotikhin A.E. Synthesis, antimicrobial and antiproliferative properties of epi-oligomycin A, the (33S)-diastereomer of oligomycin A // Nat. Prod. Res. 2020. Vol. 34(21). P. 3073-3081.
2. Омельчук О.А., Лысенкова Л.Н., Белов Н.М., Королев А.М., Деженкова Л.Г., Грамматикова Н.Э., Беккер О.Б., Даниленко В.Н., Щекотихин А.Е. Синтез и биологические свойства 7(7,11)-гидропроизводных олигомицина А // Макрогетероциклы. 2018. Т. 11. С. 322-328.
3. Омельчук О. А., Белов Н. М., Цветков В. Б., Королев А.М., Деженкова Л.Г., Грамматикова Н.Э., Лысенкова Л.Н., Беккер О.Б., Даниленко В.Н., Щекотихин А.Е. Синтез и биологические свойства 16,17-дигидро-16(S),17(R)-дигидрокси-16,33-О,О-диформилолигомицина А и 33-О-формилолигомицина А // Макрогетероциклы. 2018. Т. 11. С. 181-192.

4. Lysenkova L.N., Saveljev O.Y., Grammatikova N.E., Tsvetkov V.B., Bekker O.B., Danilenko V.N., Dezhenkova L.G., Bykov E.E., Omelchuk O.A., Korolev A.M., Shchekotikhin A.E. Verification of oligomycin A structure: synthesis and biological evaluation of 33-dehydrooligomycin A // *J. Antibiotics*. 2017. Vol. 70. P. 871-877.
5. Лысенкова Л.Н., Савельев О.Ю., Королев А.М., Даниленко В.Н., Беккер О.Б., Мавлетова Д.А., Ватлин А.А., Омельчук О.А., Щекотихин А.Е. Синтез 33-(R,S)-бромо-33-дезоксиполигомицина А // *Макрогетероциклы*. 2016. Т. 9(3). С. 307-313.
6. Омельчук О.А., Белов Н.М., Цветков В.Б., Грамматикова Н.Э., Лысенкова Л.Н., Королев А.М., Беккер О.Б., Даниленко В.Н., Щекотихин А.Е. Синтез и биологические свойства 2,3,16,17,18,19 – гексагидроолигомицина А // *Макрогетероциклы*. 2016. Т. 9. С. 453-461.
7. Патент РФ № 2623087. Способ получения 2,3,16,17,18,19-гексагидроолигомицина А и его применение для ингибирования роста дрожжей рода *Candida* / Омельчук О.А., Щекотихин А.Е., Лысенкова Л.Н., и др. / Заявл. 03.11.16; опубл. 22.06.17, Бюл. №18.
8. Omelchuk O., Nesterov S., Lysenkova L., Dezhenkova L., Shchekotikhin A. Inhibition of oxidative phosphorylation by semisynthetic oligomycins in rat liver mitochondria // *FEBS Open Bio*. 2019. Vol. 9(S1). P. P-07-011. DOI: 10.1002/2211-5463.12675.
9. Omelchuk O.A., Mavletova D.A., Koshenko T.A., Lysenkova L.N., Bekker O.B., Vatlin A.A., Danilenko V.N., Shchekotikhin A.E. ATP-synthase inhibition by semi-synthetic oligomycin A derivatives // *FEBS Open Bio*. 2018. Vol. 8(S1) P. 487.
10. Omelchuk O.A., Tsvetkov V.B., Dezhenkova L.G., Grammatikova N.E., Lysenkova L.N., Bekker O.B., Shchekotikhin A.E. Searching for new oligomycin A derivatives with improved selectivity against malignant cells // *FEBS J*. 2017. Vol. 284. P. P.5.2-042.
11. Омельчук О.А., Лысенкова Л.Н., Деженкова Л.Г., Щекотихин А.Е. Поиск производных олигомицина, селективно ингибирующих опухолевый рост (Тез. докл.) // *РБЖ*. Т. 16. С. 59.

По тематике, методам исследования, предложенным новым научным положениям диссертация соответствует паспорту специальности научных

работников 02.00.03 Органическая химия в части решения задачи по исследованию реакционной способности органических соединений и области исследований по п. 1. Выделение и очистка новых соединений и по п. 7. Выявление закономерностей типа «структура – свойство».

Автореферат отражает основное содержание диссертации.

Диссертация Омельчук Ольги Александровны является завершенной научно-квалификационной работой, содержащей результаты, полученные на основании исследований, проведенных на высоком научном и техническом уровне с применением современных методов исследования. Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные автором, теоретически обоснованы и не вызывают сомнений. Представленные в работе результаты принадлежат Омельчук О.А.; они оригинальны, достоверны и отличаются научной новизной и практической значимостью.

С учетом научной зрелости автора, актуальности, научной новизны и практической значимости работы, а также ее соответствия требованиям Положения о порядке присуждения ученых степеней в федеральном государственном бюджетном учреждении высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева», предъявляемым к подобным работам, диссертация на тему: «Химическая модификация макролидного антибиотика олигомицина А и изучение связи структура-активность» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 Органическая химия.

Диссертация рассмотрена на заседании кафедры органической химии факультета естественных наук, состоявшемся «26» февраля 2021 года, протокол № 12. В обсуждении приняли участие: зав. кафедрой Щекотихин А.Е., доц. Пожарская Н.А., доц. Иванов И.В., доц. Тевяшова А.Н., д.х.н. проф. Олсуфьева Е.Н., доц., к.х.н. Ощепков М.С., ст. п. Тихомиров А.С., ассистент Васин А.Г., ассистент Литвинова В.А., ассистент. Надысев Г.Я.

Принимало участие в голосовании 31 человек. Результаты голосования: «За» - 31 человек, «Против» - 0 человек, воздержались - 0 человек, протокол № 12 от «26» февраля 2021 г.

Зав. кафедрой органической хим



А.Е. Щекотихин

Секретарь заседания



И.О. Акчурин