

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА
РХТУ.02.02 РХТУ им. Д.И. Менделеева
по диссертации на соискание ученой степени кандидата наук

аттестационное дело № 5/21
решение диссертационного совета
от 04.06.2021 г. № 2

О присуждении ученой степени кандидата химических наук Омельчук Ольге Александровне, представившей диссертационную работу на тему «Химическая модификация макролидного антибиотика олигомицина А и изучение связи структура-активность» по научной специальности 02.00.03 – Органическая химия (химические науки).

Принята к защите 23 апреля 2021 г., протокол № 1 диссертационным советом РХТУ.02.02 РХТУ им. Д.И. Менделеева.

Состав диссертационного совета утвержден в количестве 13 человек приказом ректора РХТУ им. Д.И. Менделеева № 39 ОД от 1 июня 2020 г.

Соискатель Омельчук Ольга Александровна 1993 года рождения, в 2016 году окончила Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева», диплом серия 107718 номер 0608771, дата выдачи 1 февраля 2016 года.

В 2020 году окончила аспирантуру Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева», диплом серия 107718 номер 1137902, дата выдачи 6 июля 2020 года.

Соискатель работает младшим научным сотрудником лаборатории химической трансформации антибиотиков в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков имени Г.Ф. Гаузе».

Диссертация выполнена на кафедре органической химии РХТУ им. Д.И. Менделеева и в лаборатории химической трансформации антибиотиков ФГБНУ «НИИНА».

Научный руководитель – заведующий кафедрой органической химии РХТУ им. Д.И. Менделеева профессор РАН, д.х.н. Щекотихин Андрей Егорович.

Официальные оппоненты:

профессор РАН, д.х.н., доцент Федоров Алексей Юрьевич – заведующий кафедрой органической химии химического факультета ННГУ им. Н.И. Лобачевского;

к.х.н., доцент Сумбатян Наталия Владимировна – старший научный сотрудник лаборатории химии белка кафедры химии природных соединений химического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова.

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «МИРЭА – Российский технологический университет».

Основные положения и выводы диссертационного исследования в полной мере изложены в 11 научных работах, опубликованных соискателем, в том числе в 9 публикациях в изданиях, индексируемых в международных базах данных, и в 1 публикации в рецензируемом издании (RSCI). Материалы работы апробированы на 9 международных и 5 российских конференциях. Научные статьи (6 статей общим объемом 51 стр. и дополнительные материалы к ним объемом 111 стр.) и тезисы докладов (3 тезиса объемом 3 стр.), опубликованные в журналах, индексируемых в международных базах данных WOS и Scopus, содержат информацию о проведенных модификациях олигомицина, установлении строения полусинтетических производных и исследовании их биологической активности. Тематика опубликованных работ разделена по типу проводимых превращений. Все работы выполнены в соавторстве, в 7 публикациях соискатель является первым автором. Личный

вклад соискателя состоит в проведении синтеза производных олигомицина, их выделении и очистке, установлении строения по данным спектроскопии ЯМР и масс-спектрометрии, регистрации УФ-спектров, проведения ВЭЖХ-анализа, а также в подготовке текста рукописи, ответа рецензентам и редактировании статьи, принятой к печати.

Наиболее значимые работы 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 (3*S*)-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-*O,O*-диформилолигомицина А и 33-*O*-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-дезоксидолигомицина 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.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы:

1. Отзыв официального оппонента, доктора химических наук, профессора РАН, доцента Федорова Алексея Юрьевича, заведующего кафедрой органической химии химического факультета ННГУ им. Н.И. Лобачевского. В отзыве отмечается актуальность проведенного исследования, дана положительная рецензия содержанию диссертации, отмечена научная новизна и значимость работы, дана положительная оценка научной обоснованности положений, выносимых на защиту, результатов и выводов, а также их достоверности. Отзыв положительный, к работе имеются следующие замечания:

1) В литературном обзоре в разделе 1.4. «Особенности механизма действия и биологической активности олигомицина А и других макролидных ингибиторов АТФ-синтазы» для доступности повествования не хватает иллюстративного материала.

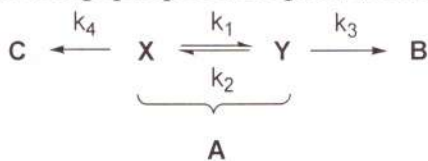
2) В чем причина различной региоселективности реакций олигомицина А с трифторуксусным и с янтарным ангидридами?

3) Какие основания с точки зрения медицинской химии в выборе в качестве диенофилов бензохинона и малеимидов?

4) При описании квантово-химических расчетов [4+2] циклоприсоединения бензохинона и малеимидов к олигомицину А указаны только названия используемых методов, а параметры расчетов отсутствуют как в обсуждении результатов, так и в экспериментальной части.

5) В диссертации хотелось бы увидеть более подробные обоснования и объяснения, почему для установления строения продуктов **8**, **12a,b** и **14a** использовался принцип

Кёртина-Гаммета, устанавливающий соответствие между конформационными равновесиями быстро взаимопревращающихся конформеров и их реакционной способностью,



где X и Y – конформеры одного и того же соединения A; B и C – продукты реакций; $k_1 - k_4$ – константы скорости реакции, при условии, что k_1 и $k_2 \gg k_3$ и k_4 .

На стр. 104 диссертации (Рис. 2.4) изображено равновесие *S-цис* и *S-транс* конформеров олигомицина A с соотношением заселенностей (стр. 103) *S-цис*/*S-транс*, составляющей $1 : 3.4 \times 10^5$, что не противоречит принципу Кёртина-Гаммета. При этом, *S-цис* конформер, способный вступать в реакции Дильса-Альдера, судя по всему, сам находится в состоянии многочисленных конформационных трансформаций. Вопросы: Какая кинетическая модель использовалась авторами для реализации принципа Кёртина-Гаммета? Как контролировалось выполнение условий « k_1 и $k_2 \gg k_3$ и k_4 »? Не проводились ли исследования с применением низкотемпературной ЯМР-спектроскопии для «фиксации» *S-цис*/*S-транс* конформеров? На рис. 2.7 (стр. 113), полагаю, следует оперировать не геометриями переходных состояний, а свободными энергиями переходных состояний.

6) Структура аддуктов олигомицина A с бензохиноном и малеимидами отражена не очень удачно, т.к. невозможно понять, какова стереохимия положений 41, 46 у соединения 8, и положений 41, 51 у соединений 12a,b и 14a,b.

7) В биологической части работы отсутствует информация о том, какие методы использовались для исследования биологической активности; соответствующие методики отсутствуют и в экспериментальной части.

8) Полагаю, что следовало обобщить открытые закономерности SAR с использованием иллюстративного материала.

9) В диссертации есть несколько опечаток и неудачных выражений: «снятие защитных групп» (лучше – удаление); «минорный продукт»; стр. 52 – хлорангидрид метансульфо кислоты не соответствует таковому на схеме 1.9; стр. 52 – [1+3] циклоприсоединение, которое на самом деле [3+2], хотя и является 1,3-диполярным; «реакция Микаяма» (реакция Мукаяма); стр. 59 «конденсация по Ведсворсу-Эммонсу (реакция Хорнера-Вадсворта-Эммонса); стр. 104 «выход составляет около 15%», а на схеме 2.6 – 20%; стр. 115 «SnN2»; вполне возможно, что правила оформления списка литературы в диссертациях позволяют не указывать всех авторов, НО, полагаю, что не попавшие в список литературы авторы огорчились бы, узнав, что их зовут теперь et al.

Оппонент отмечает, что указанные вопросы не принципиальны и не влияют на общую высокую оценку работы, достоверность и значимость результатов, диссертационное исследование полностью соответствует установленным требованиям, а Омельчук О.А. заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

2. Отзыв официального оппонента, кандидата химических наук, доцента Сумбатьян Наталии Владимировны, старшего научного сотрудника лаборатории химии белка кафедры химии природных соединений химического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова. Отзыв содержит положительную оценку актуальности проведенного исследования, анализ структуры диссертации и оценку содержания основных ее разделов, в нем отмечена научная новизна исследования и его значимость, достоверность и обоснованность положений, результатов и выводов по работе, а также высокий уровень профессиональных компетенций соискателя. Отзыв положительный, к работе имеются следующие замечания:

1) Работа написана грамотным и понятным языком, легко читается, практически не содержит опечаток, однако есть некоторые не совсем удачно сформулированные фразы (стр. 31, 1-3 строчки; стр. 33, 5-9 строчки; стр. 122: в заключительной фразе говорится о

«геометрических» изомерах, образование которых в этой части ранее не обсуждалось; стр. 125, первая фраза: по-видимому, пропущено слово «ангидридами»), небольшие неточности в терминологии (стр. 41: употреблен термин «оксидативный» вместо «окислительный»; стр. 77: «метильный» и «бензойный» эфиры» вместо «метиловый» и «эфир бензойной кислоты») и отдельные недостаточно информативные подписи к рисункам. Так, в подписях к рисункам 2.4 (стр. 104) и 2.7(стр. 113) желательнее было бы отразить, что изображенные трехмерные структуры при возможных конформациях C16-C19 диеновых связей (рис. 2.4) и переходных состояний при циклоприсоединении (рис. 2.7) являются результатом молекулярного моделирования. Было бы также удобнее для читателя, если бы рисунок 3.1, представляющий нумерацию атомов в молекуле олигомицина А, был расположен в начале Обсуждения результатов перед таблицами с расшифровкой данных ЯМР-спектров, где эта нумерация используется.

2) Как уже отмечалось, обзор литературы посвящен макролидным антибиотикам, механизм действия которых связан с ингибированием АТФ-синтазы, логично построен и хорошо и подробно написан, однако в работе отсутствует его название. При обсуждении взаимодействия олигомицина А с АТФ-синтазой (глава 1.4, стр. 31 и сл.), было бы более наглядно, если бы эти взаимодействия были бы приведены на рисунке, отражающем трехмерную структуру комплекса.

3) Вызывает сожаление, что в экспериментальной части не описаны производные малеимида, полученные автором, которые применялись в реакциях [4+2]циклоприсоединения (глава 2.3, стр. 105-106).

4) Обсуждение данных молекулярного моделирования на стр. 112, которое проводилось для соединений **8**, **12a**, **12b** и **14a**, было бы более наглядным, если бы присутствовала таблица значений торсионных углов и расстояний между пространственно сближенными атомами по данным ЯМР и молекулярного моделирования.

5) Хотелось бы отметить искусное селективное ацилирование гидроксильной группы в положении 9 олигомицина А при введении аминокислотных остатков с целью получения возможно более растворимых в водных средах производных (глава 2.5, стр. 128 и сл.) и пожелать автору в будущем объяснить механизм такого селективного введения при одновременном применении с этой целью защищенного сукцинимидного эфира глицина и конденсирующего агента РувОР в присутствии диазабициклоундецена.

Оппонент отмечает рекомендательный характер замечаний, высокий уровень исследования и его соответствие установленным требованиям и считает, что Омельчук О.А. заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

3. Отзыв ведущей организации Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «МИРЭА – Российский технологический университет». Отзыв подготовил заведующий кафедрой химии и технологии биологически активных соединений, медицинской и органической химии имени Н.А. Преображенского, профессор, д.х.н. Грин Михаил Александрович. Диссертационная работа рассмотрена на заседании кафедры химии и технологии биологически активных соединений, медицинской и органической химии имени Н.А. Преображенского РТУ МИРЭА, протокол № 11 от 20 мая 2021 г. В отзыве отмечается актуальность исследования, рассмотрена структура и содержание диссертации, обсуждена научная новизна работы, а также даны рекомендации по практическому применению результатов исследования. Существенных недостатков работы не отмечено, обоснованность и достоверность результатов не вызвали сомнений. Отзыв положительный, к работе имеются следующие замечания:

1) Растворимость биологически активных соединений в физиологических средах является одной из наиболее распространенных проблем при разработке новых лекарственных препаратов. При планировании химических модификаций олигомицина А в исследовании практически не уделено внимания данной проблеме, и не поставлена задача

введения заместителей, повышающих гидрофильность антибиотика, хотя низкая растворимость олигомицина в воде самим автором отмечена как одна из серьезных проблем, ограничивающих потенциал его практического применения. Тем не менее, три полученных полусинтетических производных олигомицина могут образовывать солевые формы, и только одно из них получено в виде гидрохлорида. Получение солевых форм полусинтетических олигомицинов и обсуждение их растворимости гармонично дополнило бы данное диссертационное исследование.

2) Проводилось ли попытки раскрытия эпоксидного цикла 16,17-эпоксиолигомицина в других условиях? Выбор муравьиной кислоты не совсем удачен, так как в этом случае протекает побочный процесс формилирования гидроксильной группы боковой цепи антибиотика.

3) При описании разработки методов ацилирования олигомицина А автор упоминает об апробации более ранних методик ацилирования олигомицина А для введения различных ацильных фрагментов в молекулу антибиотика и отмечает их низкую эффективность и практическую непригодность. Однако, в обзоре литературы приведены сведения об ацильных производных олигомицина В, тогда как в практической части работы апробации этих методов не упоминается. В чем принципиально новое отличие разработанных автором способов ацилирования олигомицина А от описанных ранее для олигомицина В?

4) Хотя свойства полученных соединений детально исследованы широким набором спектральных методов, в описании новых веществ отсутствуют данные об углах вращения и спектрах кругового дихроизма (КД). Угол вращения и спектры КД являются важными характеристиками оптически активных органических веществ, особенно природных соединений со сложной структурой. Особый интерес представляет сравнение углов вращения и спектров кругового дихроизма природного олигомицина и его эписмера по положению 33.

5) В ^1H спектрах ЯМР наблюдается несоответствие в J константах вицинальных протонов (например, в таблице 2.1. (δ , м.д., J , Гц) для производного 2 δH 3.65, тkv (6.3, 4.7); δH 3.02, дkv (6.9, 6.7), для производного 3 δH 2.45, тkv (9.9, 6.5); δH 3.83, дд (10.4, 1.0) и т.п.).

6) Поскольку выполненная работа очень логично вписывается в тематику направления медицинской химии, напрашивается вопрос – почему предварительным докинггом в сайты связывания с субъединицей АТФ-синтазы нельзя было предсказать непродуктивные модификации и не реализовывать их в работе. Например, автор пишет «Так, циклоприсоединение к диеновым связям олигомицина фрагментов бензохинона и малеимидов привело к потере противогрибковой активности и значительному (в 20-40 раз) снижению антипролиферативной активности». Чем руководствовался автор, проводя эти модификации?

В отзыве отмечается, что сделанные замечания не снижают научной значимости исследования и не влияют на достоверность, а также на основные выводы, сделанные в работе, диссертационное исследование полностью соответствует установленным требованиям, а Омельчук О.А. заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

4. Отзыв кандидата химических наук Буравлева Евгения Владимировича, с.н.с. лаборатории органического синтеза и химии природных соединений Института химии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН. В отзыве приведена краткая характеристика проведенного исследования и положительно оценены основные научные результаты, а также даны замечания рекомендательного характера:

1) В представленных на рисунках 2.7 (страница 113 диссертации) переходных состояниях В) и С) изображены фрагменты малеимида, тогда как в обсуждении идет речь о продуктах взаимодействия с бензилмалеимидом (соединения 12a/12b), который имеет иное пространственное строение.

2) В работе сообщается, что в результате реакции 33-*O*-мезилолигомицина с галогенсодержащими реагентами (страница 120 диссертации и страница 11 автореферата) образуется бромпроизводное в виде рацемической смеси, что является терминологически неправильным. Данное обстоятельство вызывает искреннее недоумение, поскольку в посвященной обсуждаемому соединению работе (DOI: 10.6060/mhcl60422s) применяется стереохимически верный термин – смесь диастереомеров.

3) В главе 3 диссертации для названий ряда соединений, в частности, для продуктов реакции Дильса-Альдера, отсутствует информация о конфигурации новых хиральных центров, т.е. не представлены *R/S*-дескрипторы.

Отзыв положительный, рецензентом подтверждено соответствие диссертации установленным требованиям на соискание ученой степени кандидата химических наук.

5. Отзыв кандидата химических наук Годовикова Ивана Александровича, в.н.с. лаборатории ЯМР ИНЭОС РАН. В отзыве отмечается актуальность исследования, приводится краткая характеристика исследования и выделяются достоинства работы с точки зрения новизны, теоретической и практической значимости научных результатов. Отзыв положительный, к работе имеются следующие замечания:

1) Химические свойства карбонильных групп довольно широки и разнообразны, почему автор в своем исследовании ограничился только их восстановлением? Тем более, что была показана различная реакционная способность карбонильных групп в 7 и 11 положениях, что позволило бы проводить региоселективные превращения только одной карбонильной группы.

2) При выборе тех или иных фрагментов для введения их в молекулу олигомицина (диенофилов в реакциях [4+2] циклоприсоединения, ангидридов кислот в реакциях ацилирования) проводилось ли предварительное моделирование связывания предполагаемых производных с мишенью? Чем обоснован выбор из множества вариантов только, например, трифторуксусного и янтарного ангидридов?

3) Биологическая часть в автореферате представлена довольно сжато, и данные о том, на каких штаммах грибов и линиях клеток были проведены исследования биологической активности, в явном виде не представлены.

Отмечается, что вопросы имеют дискуссионный характер и не влияют на качество выполненной работы и достоверность результатов и выводов. Работа соответствует установленным требованиям, а Омельчук О.А. заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

6. Отзыв кандидата химических наук Седишева Игоря Павловича, доцента кафедры биотехнологии и промышленной фармации РТУ МИРЭА. Отзыв положительный, в нем отмечена актуальность работы, сложность поставленных диссертантом задач и успешность их решения, дана положительная оценка новизне и значимости полученных результатов и отмечена их достоверность. По работе имеются следующие замечания:

1) Замещение мезильной группы на гидроксильную по SN2 механизму специфично катализируют только карбамат/тиокарбамат? Изучалась ли подробнее роль мочевины в данном превращении?

2) С какой целью вводился атом брома в положении 33? Исследовалась ли биологическая активность этого производного?

3) Выбор тест-систем (штаммы грибов и клеточные линии) для определения биологической активности олигомицина А и его производных автором никак не поясняется, а также не указываются методы, которыми были проведены исследования противогрибковой и антипролиферативной активности.

Автором отмечено, что замечания не снижают научной значимости исследования и не влияют на достоверность, а также на основные выводы, сделанные в работе. Работа соответствует установленным требованиям, а Омельчук О.А. заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

7. Отзыв доктора химических наук Аксеновой Инны Валерьевны, профессора кафедры органической и аналитической химии Химико-фармацевтического факультета СКФУ. В отзыве отражена актуальность работы, выделена новизна исследования, теоретическая и практическая значимость результатов и дана положительная оценка их достоверности. Отзыв положительный, рецензентом отмечены следующие недостатки:

1) Из содержания автореферата не ясно, как автором была решена проблема гидрофобности производных олигомицина, и была ли она решена вообще? Возможно, эти подробности освещены в соответствующей главе диссертации.

2) В пункте «Апробация результатов исследования» говорится о том, что материалы работы были представлены в виде постерных и устных докладов на 14 международных и российских конференциях, однако в перечне работ эти материалы отсутствуют (хотя их можно было и привести).

В отзыве указывается, что замечания не снижают общего хорошего впечатления от работы, диссертация соответствует установленным требованиям, а ее автор (Омельчук О.А.) заслуживает присуждения степени кандидата химических наук.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации основан на тематике диссертационного исследования, посвященного химической модификации природного вещества с ценной биологической активностью. Официальные оппоненты являются признанными учеными в области органической химии и высококвалифицированными специалистами в области химии природных соединений, что подтверждается публикациями их научных трудов по тематике, близкой к теме диссертации, в ведущих российских и зарубежных журналах. Химическая модификация природных биоактивных соединений является одним из ключевых научных направлений структурного подразделения ведущей организации – кафедры химии и технологии биологически активных соединений, медицинской и органической химии имени Н.А. Преображенского, соответствующие компетенции и высокая квалификация сотрудников кафедры подтверждаются публикациями их научных трудов по тематике, близкой к теме диссертации.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований: **разработаны** новые методы химической модификации макролидного антибиотика олигомицина А, с помощью которых было **получено** 17 новых полусинтетических производных данного антибиотика, доказано их строение и исследована связь структура-активность. На основании полученных данных было **предложено** перспективное направление химической модификации олигомицина А для улучшения его свойств и разработки лекарственного препарата на его основе.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что: **изучена** реакционная способность основных функциональных групп олигомицина А в различных типах химических реакций и **показана** возможность его регио- и стереоселективной модификации за 1-2 стадии без использования защитных групп. Применительно к проблематике диссертации результативно **раскрыты** новые закономерности связи структура-активность, анализ которых позволил **определить** влияние структурных элементов молекулы олигомицина на спектр его биологической активности.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что: **синтезировано** 5 полусинтетических производных олигомицина, *in vitro* высокоактивных в отношении опухолевых клеток (а 3 из них – и в отношении штаммов грибов) и меньшую токсичность в отношении неопухолевых клеток человека в сравнении с исходным антибиотиком. Тип химической модификации, по которым получены данные производные (а именно модификация С9 и С33 гидроксильных групп) **предложен** в качестве целесообразного направления дальнейшей оптимизации структуры олигомицина А с целью создания лекарственного препарата на его основе.

Оценка достоверности результатов исследования выявила: для экспериментальных

работ методики проведения синтезов, выделения и очистки продуктов приведены в полном объеме, указаны источники используемых реагентов и растворителей и описана их подготовка (если необходимо), указаны условия проведения физико-химических анализов и используемое оборудование, что обеспечивает возможность их воспроизведения. Экспериментальная работа выполнена на высоком научном уровне с использованием современных методов органического синтеза и современного высокоточного оборудования. Структуры новых производных олигомицина однозначно доказаны методами спектроскопии ЯМР, масс-спектрометрии, а также (при необходимости) методами молекулярной динамики и квантово-химических расчетов, а их индивидуальность и чистота определены методом ВЭЖХ-анализа. Теория исследования основана на хорошо известных литературных данных в области органической, биоорганической и медицинской химии; диссертационная работа спланирована и выполнена в рамках традиционного подхода к оптимизации структур природных соединений с ценной биологической активностью. Идея проведения химической модификации олигомицина обоснована тщательным анализом литературы по соответствующей тематике, в результате которого были отмечены высокий потенциал олигомицина А как противоопухолевого антибиотика и недостатки, препятствующие его использованию в качестве лекарственного препарата, рассмотрены структуры всех известных к настоящему времени антибиотиков семейства олигомицинов и близких к ним по строению антибиотиков – ингибиторов АТФ-синтазы, а также обобщен существующий научный задел по химической модификации олигомицина А и родственных антибиотиков. Планирование экспериментальной работы логично и последовательно, оно опирается на существующий научный опыт и не повторяет ранее опубликованные работы.

Научные положения, результаты и выводы по работе являются обоснованными и не противоречат устоявшимся закономерностям органической химии.

Личный вклад соискателя состоит в проведении анализа литературы и оценке существующего научного задела, формировании целей и задач исследования, проведения синтеза, выделения и очистки полусинтетических производных олигомицина, интерпретации результатов исследований методами масс-спектрометрии и ЯМР-спектроскопии для установления их строения, анализе чистоты образцов методом ВЭЖХ и регистрации УФ-спектров, анализе связи структура-активность по результатам биологических испытаний полученных производных, а также в подготовке рукописей статей к публикации и подготовке тезисов докладов с последующим выступлением на конференциях с постерным или устным докладом.

Диссертационная работа на тему «Химическая модификация макролидного антибиотика олигомицина А и изучение связи структура-активность» по тематике, методам исследования, предложенным новым научным положениям соответствует паспорту специальности научных работников 02.00.03 – Органическая химия в области исследований по п. 1. Выделение и очистка новых соединений и по п. 7. Выявление закономерностей типа «структура – свойство»; по актуальности, научной новизне, обоснованности и достоверности научных положений, выводов и результатов, а также теоретической и практической значимости исследования соответствует всем требованиям п. 2 «Положения о порядке присуждения учёных степеней в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева»» (утвержденном Приказом ректора РХТУ им. Д.И. Менделеева № 82ОД от 14.11.2019).

На заседании диссертационного совета РХТУ.02.02 4 июня 2021 года принято решение о присуждении ученой степени кандидата химических наук Омельчук Ольге Александровне.

Присутствовало на заседании 11 членов диссертационного совета, в том числе 10 докторов наук по научной специальности, отрасли науки рассматриваемой диссертации 02.00.03 – Органическая химия, в том числе в режиме видеоконференции 2.

При проведении голосования члены диссертационного совета по вопросу присуждения ученой степени проголосовали.

Результаты тайного голосования:

«за» - 9,

«против» - нет,

«воздержались» - нет.

Проголосовали 2 члена диссертационного совета, присутствовавшие на заседании в режиме видеоконференции:

«за» - 2,

«против» - нет,

«воздержались» - нет.

Итоги голосования:

«за» - 11,

«против» - нет,

«воздержались» - нет.

Председатель
диссертационного совета



профессор, д.х.н. Травень В.Ф.

Ученый секретарь
диссертационного совета



к.х.н. Чепцов Д.А.



«4» июня 2021 г.