

УТВЕРЖДАЮ
Первый проректор

ФГБОУ ВО «МИРЭА –

Российский технологический
университет»




Н.И. Прокопов

« 20 » мая 2021 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

на диссертационную работу

Омельчук Ольги Александровны

**ХИМИЧЕСКАЯ МОДИФИКАЦИЯ МАКРОЛИДНОГО
АНТИБИОТИКА ОЛИГОМИЦИНА А И ИЗУЧЕНИЕ
СВЯЗИ СТРУКТУРА-АКТИВНОСТЬ,**

представленную на соискание учёной степени кандидата химических
наук по специальности 02.00.03 Органическая химия

Рассмотрев диссертационную работу О.А. Омельчук «Химическая модификация макролидного антибиотика олигомицина А и изучение связи структура-активность» в соответствии с п. 3.18 «Положения о порядке присуждения ученых степеней в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева», отмечаем следующее.

Актуальность темы исследования. Диссертационная работа О.А. Омельчук посвящена разработке способов химической модификации природного антибиотика олигомицина А, ингибитора АТФ-синтазы. Высокая противогрибковая активность и избирательность антипролиферативного действия в отношении опухолевых клеток у антибиотиков семейства

олигомицинов отмечалась еще в 80-х годах XX века, однако ни один представитель данного семейства не был введен в клиническую практику вследствие значительной токсичности и крайне низкой растворимости в физиологических средах. На протяжении более чем полувека научный интерес к олигомицину А сохранялся как к высокоспецифичному ингибитору митохондриальной F_1F_0 АТФ-синтазы, с помощью которого изучались аспекты ее строения и функционирования. Наличие большого числа функциональных групп, ассиметрических центров и лабильность структуры значительно затрудняли ранние работы по химической модификации олигомицина А, однако современный уровень развития методов тонкого органического синтеза, физико-химических методов качественного и количественного анализа, а также методов очистки органических веществ позволяет успешно проводить подобные химические превращения и получать новые производные природных соединений сложной структуры с хорошим выходом и чистотой. Кроме того, в рамках борьбы с лекарственной устойчивостью востребованы биоактивные вещества с механизмом действия, отличным от механизмов действия уже существующих противоопухолевых и антимикробных агентов. Согласно современным литературным данным, АТФ-синтаза является одной из перспективных биомишеней для разработки таргетных лекарственных препаратов, прежде всего, для химиотерапии опухолей. С учетом вышесказанного, тематика данного диссертационного исследования актуальна, как с точки зрения исследования возможностей современного органического синтеза для модификации сложных лабильных структур, так и для решения прикладных задач, связанных с поиском менее токсичных полусинтетических производных олигомицина А с улучшенной биодоступностью.

Структура диссертации и ее содержание. Диссертационная работа, изложенная на 170 страницах, написана по традиционному плану и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения полученных результатов, экспериментальной части, выводов, списка литературы, насчитывающего 168

наименований. Работа содержит 14 таблиц, 44 схемы и 24 рисунка. Во введении автором обоснована актуальность темы работы, ее научная новизна и практическая значимость. Цели и задачи емко сформулированы и дают ясное представление о направлениях выполненного исследования.

В *литературном обзоре* обстоятельно и логично обобщены существующие к настоящему времени литературные данные, касающиеся тематики работы. Первые несколько глав литературного обзора посвящены выделению и установлению структуры олигомицинов и родственных макролидов, ингибирующих митохондриальную АТФ-синтазу. Следующая глава дает представление о механизме связывания олигомицина А с его биомишенью, а также приводятся данные о его противоопухолевой активности и о некоторых других биологических свойствах. В последних главах описаны известные примеры химической модификации макролидных антибиотиков – олигомицинов (в основном, олигомицина А), апоптолидинов и манделаидов. Информация, изложенная в литературном обзоре, тесно связана с темой диссертации и дает представление о состоянии исследований в данной области.

Обсуждение результатов состоит из 7 глав, в 5 из которых изложены методы химических модификаций олигомицина А, разделенных по типу проводимых превращений. Шестая глава обсуждения результатов посвящена результатам исследования противогрибковой и антипролиферативной активности полусинтетических производных олигомицина А и анализу связи структура-активность. В последней главе подведены итоги проведенной работы и даны рекомендации по возможному дальнейшему использованию полученных результатов.

Экспериментальная часть работы выполнена на высоком научном уровне с использованием современного оборудования, содержит полное описание методик получения всех полусинтетических производных олигомицина, а также их физико-химических и спектральных характеристик.

Выводы диссертации завершают исследовательскую часть работы и являются не просто констатацией фактов, но и критическим анализом информации, полученной в результате выполнения диссертационного исследования.

Диссертационная работа выполнена в рамках одного из традиционных направлений медицинской химии и, несомненно, обладает **научной новизной**. Впервые проведено всестороннее исследование возможностей модификации различных функциональных групп олигомицина А, а также получены новые данные о связи структура-биологическая активность. Проводимые реакции отличаются доступностью используемых реагентов и растворителей и простотой дизайна синтеза: автору удалось избежать использования многостадийных схем, серьезно снижающих выход целевого продукта, а значит, и практическую ценность методов получения производных олигомицина.

Практическое значение диссертации определяется установлением фармакофорных групп олигомицина А, модификация которых может приводить к снижению токсичности при сохранении высокой биологической активности. Несколько полусинтетических олигомицинов, полученных автором, имеют перспективы для дальнейшего исследования, прежде всего, на моделях *in vivo*. Полученные результаты также вносят вклад в развитие представлений о возможностях химической модификации природных макроциклических антибиотиков поликетидного строения.

Диссертационная работа характеризуется логичным изложением материала, хорошо читается. Автореферат полностью отражает содержание диссертации. Материал опубликованных автором работ и текст рукописи соответствуют друг другу. Научные и практические результаты диссертации представлены в 6 статьях и 4 тезисах докладов, опубликованных в российских и зарубежных журналах, индексируемых в WoS и Scopus, а также в 1 патенте РФ на изобретение. Работа прошла апробацию на Международных и Российских конференциях.

Обоснованность положений, полученных результатов, выводов и рекомендаций основана на высоком теоретическом уровне подготовки диссертационного исследования, отраженном во введении и литературном обзоре, и грамотном использовании существующего научного задела при постановке задач и выборе типов и методов проводимых химических превращений. Их **достоверность** обусловлена привлечением современных физико-химических методов исследования строения органических соединений: ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии высокого разрешения для идентификации полученных веществ (и даже методов квантово-химических расчетов в особо сложных случаях), ИК- и УФ-спектроскопии. Для установления чистоты индивидуальных соединений использован анализ методом ВЭЖХ.

В целом, по сформулированным положениям, выносимым на защиту, научной новизне работы и ее практической значимости существенных недостатков не отмечено. В ходе рассмотрения работы возник ряд следующих вопросов и замечаний:

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** $\delta_{5\text{H}}$ 3.65, ткв (6.3, 4.7); $\delta_{6\text{H}}$ 3.02, дкв (6.9, 6.7), для производного **3** $\delta_{4\text{H}}$ 2.45, ткв (9.9, 6.5); $\delta_{5\text{H}}$ 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 докингом в сайты связывания с субъединицей АТФ-азы 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?

Тем не менее, отмеченные замечания не снижают научной значимости исследования и не влияют на достоверность, а также на основные выводы, сделанные в работе.

Заключение

Диссертационная работа Омельчук Ольги Александровны является законченным исследованием, которое представляет собой научный задел для дальнейшей направленной химической модификации олигомицина А и других природных макролидных антибиотиков поликетидного строения с целью получения новых высокоактивных ингибиторов митохондриальной АТФ-синтазы. По поставленным задачам, уровню их решения, полученным результатам, их научной новизне и практической значимости, по количеству и уровню публикаций, а также по паспорту специальности 02.00.03 - Органическая химия по формуле и областям исследования по п. 1 "Выделение и очистка новых соединений", и по п. 7 "Выявление закономерностей типа «структура - свойство» полностью соответствует требованиям к диссертациям на соискание ученой степени кандидата химических наук, установленным в 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), а ее автор, Омельчук Ольга Александровна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

Отзыв и диссертационная работа Омельчук Ольги Александровны рассмотрены, обсуждены и одобрены 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. На заседании присутствовало 10 чел. В обсуждении приняли участие: проф. Грин М.А., проф. Себякин Ю.Л., проф. Миронов А.Ф., доц. Гроза Н.В., доц. Ларкина Е.А., асс. Суворов Н.В.

Председатель заседания,
заведующий кафедрой химии и
технологии биологически активных
соединений, медицинской и органической
химии имени Н.А. Преображенского
РТУ МИРЭА
профессор, доктор химических наук
по спец. 02.00.10 – биоорганическая химия
E-mail: michael_grin@mail.ru



Грин Михаил Александрович

Ученый секретарь кафедры химии и
технологии биологически активных
соединений, медицинской и органической
химии имени Н.А. Преображенского
доцент, кандидат химических наук



Гроза Наталья Викторовна

Подписи Грина М.А. и Грозы Н.В. заверяю
Начальник отдела Управления кадров



Сазикова В.В.



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "МИРЭА - Российский технологический университет" (РТУ МИРЭА).

119454 г. Москва, проспект Вернадского, дом 78. Email: mirea@mirea.ru, Тел. +7 499 215-65-65 доб. 1140