

## ОТЗЫВ НА АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ

Омельчук Ольги Александровны на тему «Химическая модификация макролидного антибиотика олигомицина А и изучение связи структура-активность», представленной в диссертационный совет РХТУ.02.02 ФГБОУ ВО «Российский химико-технологический университет» на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия

Несмотря на достижения современной медицины и фармацевтики, онкологические заболевания по-прежнему занимают лидирующие позиции по смертности в мире (около 1 млн человек в 2020 году). Недостаточная эффективность существующих химиотерапевтических препаратов, особенно при поздней диагностике, стимулируют постоянный поиск новых биоактивных соединений для лечения злокачественных опухолей, который проводится множеством научных групп по всему миру. Наиболее многообещающий подход к разработке лекарственных препаратов заключается в направленном дизайне структур, обладающих таргетным действием на какую-либо известную биологическую мишень в опухолевой клетке, или же, что более предпочтительно, одновременно на несколько мишеней. Зачастую, основой для направленного дизайна лекарственных препаратов являются природные соединения с известным механизмом действия. Одними из таких объектов являются олигомицины – группа макролидов, которые синтезируются актинобактериями из рода *Streptomyces*. Так олигомицин А ингибирует работу  $F_0F_1$  АТФ-синтазы, которая в ряде работ отмечается в качестве перспективной мишени для разработки новых противоопухолевых средств. Достоинствами олигомицина А как противоопухолевого антибиотика являются его селективное действие на опухолевые линии клеток в сравнении с неопухолевыми на панели линий клеток человека NCI-60 и преодоление лекарственной устойчивости опухолевых клеток. В своем диссертационном исследовании Омельчук О.А. ставит целью химическую модификацию олигомицина А и изучение связи структура-активность.

Структура антибиотика, очевидно, довольно лабильна и содержит ряд различных реакционных центров, что существенно осложняет работу по получению его полусинтетических производных, содержащих точечные изменения структуры. Тем не менее, автору удалось успешно решить ряд синтетических задач по модификации функциональных групп олигомицина. Впервые были проведены реакции региоселективного восстановления С-С связей и карбонильных групп, исследованы возможности эпоксицирования антибиотика и его вовлечения в реакции [4+2] циклоприсоединения, найдены способы эимеризации и окисления гидроксильной группы боковой цепи олигомицина А, а также разработаны способы региоселективного ацилирования.

Синтезированные автором полусинтетические производные полностью охарактеризованы современными методами физико-химического анализа

(спектроскопия ЯМР, масс-спектрометрия, УФ- и ИК-спектроскопия, анализ чистоты методом ВЭЖХ). Для установления строения циклоаддуктов олигомицина А использовались методы молекулярной механики и квантово-химических расчетов. Для новых производных была проведена оценка их противогрибковой и антипролиферативной активности с последующим анализом связи структура-активность. Автором были найдены интересные закономерности изменения спектра противогрибковой активности в зависимости от модификаций двойных связей макроцикла олигомицина, а также отмечены фармакофорные положения в структуре антибиотика, модификация которых приводила к снижению чувствительности неопухолевых клеток к действию соответствующих производных, обладающих высокой антипролиферативной активностью в отношении опухолевых линий клеток, в т.ч. лекарственно-устойчивых. Данные полусинтетические олигомицины представляют интерес для дальнейшего исследования спектра их биологических свойств, а также *in vivo* испытаний на моделях опухолей.

В процессе ознакомления с работой возникли следующие вопросы дискуссионного характера:

1. Замещение мезильной группы на гидроксильную по  $SN_2$  механизму специфично катализируют только карбамат/тиокарбамат? Изучалась ли подробнее роль мочевинов 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.

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

Таким образом, диссертационная работа Омельчук Ольги Александровны характеризуется актуальностью и научной новизной, а полученные результаты имеют теоретическую и практическую значимость. Положения, выносимые автором на защиту, научно обоснованы, отражают суть проведенного исследования и находят достоверное подтверждение в изложенном материале.

Основные положения диссертации отражены в 10 публикациях в журналах, рецензируемых международными базами данных, из них 6 - в виде научных статей и 4 - в виде тезисов докладов. Автором получен 1 патент РФ. Диссертационная работа прошла апробацию на 14 международных и российских конференциях.

Диссертационная работа Омельчук Ольги Александровны на тему «Химическая модификация макролидного антибиотика олигомицина А и изучение связи структура-активность» представляет собой завершённое

исследование, выполненное в соответствии п.п. 1 и 7 паспорта специальности 02.00.03 – органическая химия и полностью соответствующее 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). Ее автор, Омельчук Ольга Александровна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия

Доцент, к.х.н.  
Доцент кафедры Биотехнологии и  
промышленной фармации Института тонких  
химических технологий имени М.В.  
Ломоносова ФГБОУВО «МИРЭА –  
Российский технологический университет»  
РТУ МИРЭА

Адрес : 1119571, Москва, пр-т Вернадского,  
д.86, ИТХТ РТУ МИРЭА, каф. БТиПФ, ком.  
Т-303

Телефон: +7 (499) 215 65 65 769 или 702

(последние цифры);

email : sedishev@mirea.ru

Седишев Игорь Павлович



«25» мая 2021 г.

Подпись доц. Седишева И.П. удостоверяю

