

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.

Диссертационная работа Омельчук О.А. относится к прикладным поисковым научным исследованиям, проводимых с целью решения актуальных задач по созданию новых противомикробных и противоопухолевых лекарственных средств. Механизм биологического действия олигомицина А, выбранного автором в качестве исходного субстрата для химических модификаций, хорошо изучен – его активность связана с ингибированием окислительного фосфорилирования путем блокировки работы митохондриальной F_0F_1 АТФ-синтазы эукариотических клеток. Соответственно, олигомицин А не проявляет активности в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, а также довольно токсичен для млекопитающих. Тем не менее, автором приводятся убедительные данные о его достоинствах как противоопухолевого антибиотика, поэтому работы по оптимизации структуры олигомицина А, направленные на снижение его токсичности для неопухолевых клеток, целесообразны и имеют потенциал для создания новых противоопухолевых средств.

Автором исследования грамотно спланирован и успешно реализован ряд химических модификаций олигомицина А как по макроциклическому лактону антибиотика, так и по боковой гидроксипропильной цепи. Полусинтетические производные олигомицина полностью охарактеризованы с использованием современных методов физико-химического анализа, проведено первичное исследование их биологической активности и впервые систематически исследована связь структура-активность.

В своем исследовании автору удалось получить производные олигомицина с более высокой селективностью действия в отношении опухолевых клеток, чем у исходного антибиотика. Все эти производные были получены путем модификации гидроксильных групп в положениях 9 и 33 антибиотика, что позволило автору выделить данный тип химической модификации как наиболее перспективный путь оптимизации структуры олигомицина А. Восстановлением всех двойных С-С связей было синтезировано соответствующее производное, *in vitro* менее токсичное для клеток млекопитающих, чем исходный олигомицин А, и сохраняющее высокую специфическую активность в отношении дрожжеподобных грибов рода *Candida* (на способ модификации и само производное был получен патент РФ). Разработанные способы модификации также представляют теоретический интерес для органика-синтетика как пример применения хорошо известных методов органического синтеза в нетривиальных случаях модификации высокозамещенных и лабильных молекул.

Из всего выше сказанного, можно заключить, что Омельчук Ольгой Александровной получены результаты, несомненно имеющие теоретическую и практическую значимость. Основные положения диссертации отражены в 11 публикациях, из них 10 - в научных журналах, индексируемых в международных базах данных WoS и Scopus.

В процессе ознакомления с работой не было выявлено недостатков или спорных моментов, существенно влияющих на качество выполненной работы и достоверность результатов и выводов. Тем не менее, возникли несколько вопросов и замечаний к автору работы, носящих дискуссионный и рекомендательный характер.

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.

Судя по автореферату, диссертационная работа Омельчук Ольги Александровны на тему «Химическая модификация макролидного антибиотика олигомицина А и изучение связи структура-активность» представляет собой завершённое научно квалификационное исследование, отвечающее п.1. и п.7 паспорта специальности 02.00.03 – Органическая химия и полностью соответствует 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), предъявляемым к диссертациям, а ее автор – Омельчук Ольга Александровна заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

К.х.н., ведущий научный сотрудник
лаборатории ЯМР ФГБУН ИНЭОС РАН
119991 Москва, ул. Вавилова 28
Тел: +7499-1355085
Email: pr0vider@ineos.ac.ru

Годовиков И.А.

«20» мая 2021 г.

Подпись Годовикова И.А. удостоверяю
Ученый секретарь диссертационного
совета Д 002.250.01 при ФГБУН
ИНЭОС РАН, к.х.н.
119991 Москва, ул. Вавилова 28.



Ольшевская В.А.