

ОТЗЫВ НАУЧНОГО РУКОВОДИТЕЛЯ

на диссертацию О.А. Омельчук на тему «Химическая модификация макролидного антибиотика олигомицина А и изучение связи структура-активность», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 Органическая химия

Диссертационная работа Омельчук Ольги Александровны содержит все необходимые сведения. Представленная на рецензию работа удовлетворяет в части используемой научной терминологии, химической номенклатуры, классификации и единиц измерения общепринятым международным требованиям.

Характеристика работы

1. Краткое описание проблемы, которой посвящена работа:

Одной из традиционных проблем медицинской химии является совершенствование природных соединений, обладающих ценной терапевтической активностью, но неприемлемыми фармакологическими свойствами для их непосредственного использования в медицинской практике. Традиционно такое природное соединение используется в качестве скаффолда для поиска его полусинтетических или синтетических аналогов с улучшенным фармакологическим профилем. Данное исследование посвящено получению полусинтетических производных олигомицина А, макролидного антибиотика с ценной терапевтической активностью, главным недостатком которого является высокая токсичность. В рамках исследования проводилось изучение связи структура-активность и поиск менее токсичных олигомицинов.

2. Степень актуальности работы:

Онкологические и инфекционные заболевания являются одними из главных социально-экономических угроз для общества, занимая лидирующие позиции по DALY (сумма лет жизни, прожитых с нетрудоспособностью, и потерянных лет жизни, недожитых до среднего возраста смерти). Совершенствование арсенала лекарственных средств необходимо в силу развития лекарственной устойчивости как злокачественных клеток, так и патогенных штаммов микроорганизмов. К настоящему времени мировое научное сообщество выделяет АТФ-синтазу и митохондрию как перспективные биомишени для создания лекарственных препаратов нового поколения. Так, противотуберкулезный препарат бедаквилин, одобренный FDA, является ингибитором АТФ-синтазы и эффективно преодолевает широкую лекарственную устойчивость. Препарат AZD3965 препятствует процессу окислительного метаболизма в митохондриях и проходит I фазу клинических испытаний для терапии опухолей, образованных стволовыми злокачественными клетками, против которых неэффективны многие существующие противоопухолевые препараты, мишенью которых являются процессы пролиферации. Основной биологической мишенью олигомицина А является митохондриальная F_0F_1 АТФ-синтаза. Цитостатическое действие антибиотика характеризуется избирательностью в отношении ряда линий опухолевых клеток, а также ряд исследований указывает на способность

олигомицина преодолевать несколько механизмов лекарственной устойчивости. Таким образом, химическая модификация олигомицина как начальный этап разработки лекарственного препарата на его основе является актуальной задачей.

3. Научная новизна, практическая значимость выполненного исследования:

Впервые разработан ряд химических модификаций олигомицина, селективно затрагивающих отдельные фрагменты молекулы и получен ряд новых полусинтетических олигомицинов в виде оптически чистых индивидуальных соединений. Существенно дополнены и впервые систематизированы данные о влиянии строения различных участков молекулы олигомицина на его биологическую активность и предложены перспективные направления химической модификации данного антибиотика для улучшения его фармакологических свойств. Исследованные возможности химических трансформаций олигомицина могут быть востребованы для модификации молекул сложной поликетидной структуры (например, других макролидных антибиотиков – ингибиторов АТФ-синтазы). Несколько производных олигомицина оказались менее токсичны *in vitro*, чем исходный антибиотик, что позволяет их выделить для дальнейшего углубленного исследования.

4. Достоверность полученных результатов:

Результаты исследования подробно изложены, а также проведен критический анализ полученных данных. Работа выполнена на высоком методологическом уровне: методики синтеза полусинтетических олигомицинов описаны достаточно подробно для их воспроизведения, указаны источники используемых материалов и реактивов. Регистрация физико-химических параметров новых соединений проводилась с использованием современного оборудования, методики проведения экспериментов указаны в полном объеме. Материалы работ опубликованы в журналах, индексируемых в WoS и Scopus, а также представлены на международных и российских конференциях, в т.ч. симпозиумах Европейской Федерации Медицинской Химии и конгрессах Федерации Европейского Биохимического Общества. Таким образом, достоверность полученных научных результатов не вызывает сомнений.

Краткая характеристика соискателя

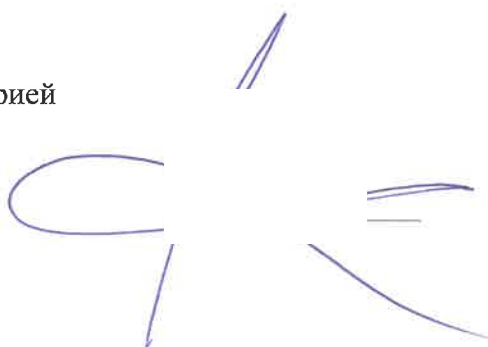
Свою научную деятельность Омельчук Ольга Александровна начала в 2014 году в лаборатории химической трансформации антибиотиков НИИНА. В 2016 году окончила с отличием факультет химико-фармацевтических технологий РХТУ им. Менделеева с присуждением квалификации инженер по специальности «Химическая технология синтетических биологических активных веществ». В 2016-2020 она обучалась в аспирантуре на кафедре органической химии РХТУ им. Менделеева по направлению 02.00.03 Органическая химия.

За время выполнения диссертационного исследования Омельчук Ольга Александровна показала себя как дисциплинированный и ответственный научный исследователь с хорошим

уровнем теоретических знаний и высокой степенью самостоятельности при планировании и выполнении научной работы. У Ольги Александровны полностью сформированы навыки написания научных статей и тезисов, что подтверждается высоким публикационным уровнем (6 научных статей и 3 тезиса докладов, индексируемых в WoS и Scopus, 1 патент РФ). Кроме того, Ольга Александровна имеет опыт успешного исполнения гранта РФФИ (15-15-00141 в течение 5 лет), а также активно принимает участие в научных мероприятиях для апробации своих исследований в научном сообществе (14 докладов на конференциях, два призовых диплома за участие в молодежных конференциях). Омельчук Ольга Александровна успешно выполнила диссертационное исследование и приобрела необходимые компетенции и навыки, что позволяет охарактеризовать ее как готового научного специалиста в области органической химии.

Считаю, что диссертационная работа полностью соответствует требованиям Положения о порядке присуждения ученых степеней в федеральном государственном бюджетном учреждении высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева», а Омельчук Ольга Александровна заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 Органическая химия.

Научный руководитель
д.х.н., профессор РАН, заведующий
кафедрой органической химии
РХТУ им. Д.И. Менделеева
Директор, заведующий лабораторией
химической трансформации
антибиотиков ФГБНУ НИИНА



Щекотихин А.Е.