

**ОТЗЫВ официального оппонента
на диссертацию на соискание ученой степени
кандидата химических наук Полякова Владислав Сергеевича
на тему: «Производные диспироиндолинонов — потенциальные
молекулы выборочного протеолиза белка (PROTAC)»
по специальности 1.4.3. Органическая химия**

Актуальность работы Полякова В.С. не вызывает сомнений, поскольку исследование направлено на создание эффективных методов синтеза новых производных диспироиндолинонов, структура которых сконструирована в соответствии с концепцией PROTAC, представляющей собой новый подход к дизайну высокоактивных активаторов выборочного гидролиза белковых молекул. Такие активаторы могут являться потенциальными противораковыми средствами, а онкологические заболевания остаются одной из главных медицинских проблем человечества.

Новизна рассматриваемой работы заключается в дизайне ранее неизвестных структурных типов молекул гомо-PROTAC и гетеро-PROTAC; синтезе широкой серии таких соединений на основе диспиро-тиоимидазолон-пирролидин-индолинонов; разработке оригинальных методик синтеза бис-диспироиндолинонов на основе 5-арилиден-2-тиогидантоинов, соединённых между собой полиметиленовыми линкерами, и несимметричных конъюгатов диспиро-тиоимидазолон-пирролидин-индолинонов и glutarimida с амид- и триазол-содержащими линкерами между функциональными фрагментами; выявлении отдельных закономерностей соотношения «структура-свойство» для цитотоксической активности полученных соединений.

Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений и обусловлена использованием надёжных синтетических методов и набора физико-химических методов анализа структуры и индивидуальности органических соединений, включая спектроскопию ЯМР ^1H , ^{13}C , масс-спектрометрию высокого разрешения и рентгеноструктурный анализ. Для исследования цитотоксичности *in vitro* использовался общепринятый МТТ-тест.

Научная и практическая значимость диссертационной работы заключается в разработке методов синтеза новых биологически активных молекул в рамках концепции PROTAC, включая бис-диспиротиоимидазолон-пирролидин-индолиноны с полиметиленовыми и триазольными линкерами между функциональными фрагментами и соединения, в которых структурный фрагмент диспироиндолинона соединен через амид- или триазол-содержащий линкер с фрагментом ингибиторов E3-убиквитинлигазы, в частности, с производным глутаримида.

Диссертационная работа изложена на 232 страницах машинописного текста (содержит 109 рисунков и 6 таблиц), построена традиционным образом, состоит из шести основных разделов: введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, заключения, содержащего основные выводы по работе, и списка цитируемой литературы, насчитывающего 242 источника.

Обзор литературы содержит изложение общей идеи и основных элементов методологии PROTAC, перспективы её развития, систематическое описание известных соединений, сконструированных в рамках данной методологии и находящихся на разных стадиях клинических и доклинических исследований, а также анализ различных подходов к синтезу спиро- и диспироиндолинонов.

В обсуждении результатов подробно рассмотрены все этапы диссертационной работы и полученные результаты: дизайн новых молекул PROTAC, синтез симметричных молекул гомо-PROTAC на основе диспироиндолинонов, синтез молекул гетеро-PROTAC на основе диспироиндолинонов, получение несимметричных молекул гомо-PROTAC на основе диспиро-тиоимидазолон-пирролидин-индолинонов, биологическое тестирование наиболее перспективных полученных соединений.

Стоит отметить достаточно высокий уровень, последовательность и логичность проведённого исследования, большой объём проделанной синтетической работы.

В экспериментальной части приведены: описание использованных физико-химических методов, методики синтеза промежуточных и конечных соединений, физико-химические и спектральные характеристики полученных соединений.

По материалам диссертационной работы опубликованы 4 статьи в рецензируемых научных изданиях, индексируемых международными базами данных (*Web of Science, Scopus*) и рекомендованных ВАК для защиты в диссертационном совете МГУ по специальности 1.4.3. Органическая химия. Результаты работы также были апробированы на 4 всероссийских и международных научных конференциях.

Положения, выносимые на защиту, а также научные выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации абсолютно обоснованы, а их достоверность и новизна не вызывают сомнений. Автореферат полностью отражает основное содержание диссертации.

По рассматриваемой работе можно сделать некоторые замечания.

1. На Рисунке 2.3. стадии 1 и 4 протекают с затратой энергии АТФ, при этом, как указано, отщепляется ПФК, что ниже расшифровывается как «полифосфорные кислоты». Это неверно, в первом случае отщепляется пирогосфат, во втором – фосфат.

2 Встречаются неточности в схемах. На Рисунке 2.37 две граничные резонансные формулы соединены обычной стрелкой вместо обоюдоострой, кроме того неожиданно возникает ацетиленид, которого там быть не должно. На Рисунке 2.43 фторид-ион странным образом атакует триметилсилилфторид и фтороводород, кроме того, ошибочно обозначен одноэлектронный сдвиг от арина к диполу.

3. В обзоре литературы встречаются неточности в изображении стереохимии, так на Рисунке 2.36 конфигурация пролина обозначена и клинышком в формуле и стереодескриптором S, а в продукте **21**, имеющем 2 асимметрических атома, не обозначена вовсе, на Рисунке 2.46

стереохимические обозначения пропадают частично, а на Рисунке 2.47 – полностью, несмотря на наличие многих асимметрических атомов.

4. При получении молекул PROTAC типа II возникли сложности (Рисунок 3.10.). Возникает вопрос – в чём причина отрицательного результата, были ли проделаны эксперименты с другими тиогидантоинами, варьировались ли условия циклоприсоединения?

5. Представлять данные двумерных ЯМР-экспериментов в виде картинок спектров неинформативно (например, Рисунок 3.15.). Для HSQC и HMBC следовало бы привести таблицы с отнесением сигналов и найденными корреляциями. На с. 80 указано, что сигналы метиленовой группы «представляют собой дублет дублетов», а это два дублета.

6. При обсуждении результатов первичного биоскрининга соединений **25 – 43** внимание уделяется длине линкера. В то же время, наиболее активным оказалось соединение **39**, единственное из серии лишённое заместителя в положении 5 индолинонового фрагмента (как и триптофан). Этому стоило уделить внимание.

7. Для целевых веществ, полученных в виде смеси стереоизомеров (трёх или четырёх) следует ожидать различающейся биологической активности для каждого стереоизомера. Предпринимались ли попытки разделить стереоизомеры, по крайней мере, для коротких линкеров?

8. В экспериментальной части для многих твёрдых веществ недостаёт температур плавления.

Необходимо отметить, что замечания и вопросы не снижают общего высокого уровня и научной значимости рецензируемой работы, а также не противоречат выводам, сделанным по итогам исследования.

Диссертация отвечает требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М.В. Ломоносова к работам подобного рода. Содержание диссертации соответствует специальности 1.4.3. Органическая химия (по химическим наукам), а также критериям, определенным пп. 2.1-2.5 Положения о присуждении ученых степеней в

Московском государственном университете имени М.В. Ломоносова, а также оформлена согласно требованиям Положения о совете по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова.

Таким образом, соискатель Поляков Владислав Сергеевич заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности

1.4.3. Органическая химия

Официальный оппонент: Голанцов Никита Евгеньевич

кандидат химических наук
доцент кафедры органической химии факультета физико-математических и естественных наук Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»

Голанцов Никита Евгеньевич

«9» июня 2026 г.

Контактные данные:

тел.: +7(495) 955-09-32,

e-mail: golantsov-ne@rudn.ru

Специальность, по которой официальным оппонентом защищена диссертация:

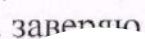
02.00.03 – «Органическая химия»

Адрес места работы:

117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (РУДН)

Тел.: + 7 (499) 936-87-87; e-mail: rudn@rudn.ru

Подпись Голанцова Н.Е. 

учёный секретарь

Учёного совета РУДН

Андрей Иванович