

**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

Представленное исследование посвящено разработке методов синтеза новых потенциальных противоопухолевых агентов направленного действия, выступающих в качестве молекул выборочного протеолиза белка (PROTAC). Тематика работы является важной и актуальной, так как для лечения раковых заболеваний в настоящее время по-прежнему широко используется терапия ингибиторами митоза, эффективность которой во многом ограничена высокой общей токсичностью соответствующих препаратов. Научное сообщество постоянно разрабатывает новые подходы к созданию противоопухолевых агентов с улучшенным токсикологическим профилем, а также совершенствует подходы к их синтезу. Одним из примеров таких разработок является концепция PROTAC, которая только в последние годы воплотилась в реальные лекарственные вещества, которые проходят различные стадии клинических исследований, а первое одобрение такого препарата для клинического использования было получено в мае 2026 года. Однако синтез подобных молекул крайне сложен, что приводит к высокой стоимости конечного продукта и существенно снижает его доступность для широкого круга пациентов. Поэтому актуальной является как задача получения синтетически более доступных молекул PROTAC, так и оптимизация и упрощение схем их синтеза. В русле подобных исследований и находится настоящая работа.

Диссертационная работа представлена на 232 страницах текста и состоит из восьми разделов: введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, заключения, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы (242 ссылки) и приложения.

Собственные исследования автора предваряет **Литературный обзор**, который состоит из трех частей, отражающих различные аспекты данной работы. Изначально автором представлены общие сведения о методологии PROTAC, дана наглядная упрощённая схема действия соответствующих молекул и кратко описаны используемые в ходе их создания фрагменты. Важно, что в этом разделе приведены примеры структур гомо-PROTAC и гетеро-PROTAC, а также описаны преимущества и проблемы практического применения таких молекул. Второй раздел литературного обзора посвящен описанию прошедших доклинических исследований молекул PROTAC, что демонстрирует эффективность указанного подхода для направленной протеасомной деградации различных целевых белков, а также выявляет соединение КТ-253, послужившее структурным прототипом для молекул, разрабатывавшихся в диссертационном исследовании. В заключительной главе обзора литературы представлены примеры низкомолекулярных ингибиторов белок-белкового взаимодействия p53-MDM2, а также приведен подробный и систематический анализ современных подходов к синтезу структурных остовов на основе спиро- и диспироиндолинонов. Эту часть обзора отличает ярко выраженная аналитическая направленность с обсуждением механизмов протекания реакций, их региоселективности и т.п. Глава представляет работы последних лет по указанной тематике во всей их полноте. В целом, несмотря на несколько чрезмерный описательный характер первых разделов литературного обзора, он дает полное представление о месте настоящего исследования среди близких по тематике работ, в том числе опубликованных в последние годы, а актуальность литературного обзора и его связь с практической частью работы не вызывают сомнений.

Глава **Обсуждение результатов** разделяется на два объемных раздела, посвященных созданию молекул гомо- и гетеро-PROTAC на основе диспироиндолинонов. В ходе проведенного исследования автором разработана методика получения бис-диспиро-тиоимидазolon-пирролидин-индолинонов с соединенными полиметиленовыми линкерами идентичными спироиндоли-

ноновыми фрагментами посредством реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения из соответствующих бис-5-арилиден-2-тиогидантоинов и азометилида, генерируемого *in situ* из саркозина и изатина. Впервые с использованием реакции азид-алкинового циклоприсоединения пропаргил- и азид-содержащих диспиро-тиоимидазолон-пирролидин-индолинонов удалось синтезировать бис-диспиро-тиоимидазолон-пирролидин-индолиноны с объединением двух различных диспироиндолиноновых фрагментов через триазол-содержащую линкерную группировку. Следует особо отметить проявленное автором терпение, особенно на этапе выделения целевых веществ, часто требовавших подбора условий колоночного хроматографирования.

Эффектной частью работы является реализация шестистадийной схемы синтеза потенциальных PROTAC на основе диспиро-тиоимидазолон-пирролидин-индолинонов, содержащих глутаримидный фрагмент, связанный с диспироиндолиноновым ядром через амид-содержащую линкерную цепь, а также получение их «триазольных» (в линкерной цепи) аналогов с помощью реакций азид-алкинового циклоприсоединения пропаргил-содержащих диспиро-тиоимидазолон-пирролидин-индолинонов и  $\alpha$ -азидометилглутаримида. В каждом разделе главы «Обсуждение результатов» автором приведены данные о первичной оценке антипролиферативной активности полученных соединений в экспериментах *in vitro* и сделаны некоторые заключения о соотношениях *структура – цитотоксичность*.

В целом, следует особо отметить большой объем и трудоемкость проведенной работы, которая была связана с реализацией многостадийных синтетических схем и необходимостью подбора условий проведения различных реакций, а также с непростым выделением веществ из реакционных смесей и доказательством структур сложных органических молекул. Все это, безусловно, свидетельствует о высоких профессиональных навыках соискателя как химика-синтетика.

В **Экспериментальной части** работы диссертантом приведены методики получения соединений, их спектральные характеристики, масс-

спектры высокого разрешения. Все полученные соединения охарактеризованы с помощью спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$  и масс-спектрометрии, многие – и с помощью спектроскопии ЯМР  $^{13}\text{C}$  и дополнительных ЯМР исследований. Для соединений **27**, серий **51** и **70** выполнен рентгеноструктурный анализ. Экспериментальная часть подтверждает **обоснованность и достоверность вынесенных на защиту положений и научных выводов**. О хорошем уровне работы свидетельствует и наличие четырех публикаций по ее результатам в рецензируемых научных журналах.

Проведенные исследования и полученные соискателем результаты обладают новизной и **теоретической значимостью**, которая состоит в разработке синтетических схем для получения новых потенциальных PROTAC конъюгатов. Предложенные соискателем оптимизированные методики имеют не только теоретическую, но и **практическую значимость** для целей органического синтеза молекул PROTAC и их аналогов.

К работе имеются некоторые **вопросы и замечания**.

- Уже на рис. 1. было бы уместным пояснить, что такое цереблон.
- На чем основано заключение: *«Использование подхода гомо-PROTAC в применении к низкомолекулярным ингибиторам белка MDM2 может привести к значительному увеличению их биологической активности»* ?
- Выбор спироиндолинонового скаффолда объясняется без привлечения данных о прямых доказательствах ингибирующего действия ранее обнаруженных соединений на белок-белковое взаимодействие p53-MDM2, – возможно, лучше было представить задачу как изучение потенциала этого скаффолда в методологии PROTAC.
- Утверждение, сделанное только на основе МТТ теста *«Это подтверждает значительное влияние длины линкера ... в молекулах гомо-PROTAC на эффективность их биологического действия»*, выглядит спорным.
- В экспериментальной части часто не указаны температуры плавления.
- В работе есть незначительные опечатки и стилистически не очень удачные или не уместные выражения («молекулярный поцелуй смерти», «страж генома», «молекулы... демонстрировали плохую проницаемость клеток», «сигналы приведены для одной половины соединения» и др.).

Вместе с тем, указанные замечания не умаляют значимости диссертационного 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 направлениям: *«Синтез, выделение и очистка новых соединений»*, *«Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул»*, 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: Зефирова Ольга Николаевна  
доктор химических наук, доцент  
профессор кафедры медицинской химии и тонкого органического синтеза  
химического факультета Федерального государственного бюджетного  
образовательного учреждения высшего образования «Московский  
государственный университет имени М.В. Ломоносова»  
Зефирова Ольга Николаевна

---

5 июня 2026 г.

Контактные данные: тел.: +7(495) 939-12-43, e-mail: [olgaz@med.chem.msu.ru](mailto:olgaz@med.chem.msu.ru)  
Специальность, по которой официальным оппонентом  
защищена диссертация: 02.00.16 – «Медицинская химия»

Адрес места работы: 119991, г. Москва, ул. Ленинские горы, д. 1, строение 3,  
ГСП-1, МГУ имени М.В. Ломоносова, химический факультет  
тел.: +7(495) 939-12-43, e-mail: [olgaz@med.chem.msu.ru](mailto:olgaz@med.chem.msu.ru)