

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ОБЪЕДИНЕННОГО ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА  
99.0.041.02 НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО  
АВТОНОМНОГО ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ ВЫСШЕГО  
ОБРАЗОВАНИЯ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ  
НИЖЕГОРОДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ  
ИМ. Н. И. ЛОБАЧЕВСКОГО» МИНОБРНАУКИ РФ И ФЕДЕРАЛЬНОГО  
ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ НАУКИ  
«ИНСТИТУТ МЕТАЛЛООРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ ИМ. Г. А.  
РАЗУВАЕВА РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК» МИНОБРНАУКИ РФ  
ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА  
НАУК

аттестационное дело № \_\_\_\_\_

решение диссертационного совета от 24 апреля 2026 г. № 6  
о присуждении Сачковой Анастасии Александровне, гражданину Российской  
Федерации, ученой степени кандидата химических наук.

Диссертация «Дизайн и синтез потенциальных противоопухолевых  
конъюгатов PROTAC для протеасомального расщепления киназ c-Met и  
ALK5», в виде рукописи, по специальности 1.4.3. - Органическая химия  
(химические науки) принята к защите 20 февраля 2026 г. (Протокол заседания  
№ 4) объединенным диссертационным советом 99.0.041.02 на базе  
Федерального государственного автономного образовательного учреждения  
высшего образования «Национальный исследовательский Нижегородский  
государственный университет им. Н. И. Лобачевского» Минобрнауки РФ  
(603022, г. Нижний Новгород, пр. Гагарина, 23) и Федерального  
государственного бюджетного учреждения науки «Институт  
металлоорганической химии им. Г.А. Разуваева Российской академии наук»  
Минобрнауки РФ (603950, г. Нижний Новгород, бокс 445, ул. Тропинина, 49);  
приказ Минобрнауки РФ №125/нк от 22.02.2017 г., №35/нк от 27.01.2020 г.,  
№86/нк от 26.01.2022 г., №1845/нк от 26.09.2023, №357/нк от 17.04.2025 г.,  
№114/нк от 19.02.2026 г.

Соискатель, Сачкова Анастасия Александровна, 8 апреля 1997 года

рождения, в 2020 г. окончила химический факультет ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н. И. Лобачевского» по специальности 04.04.01 Химия.

30 сентября 2024 г. соискатель Сачкова А.А. окончила очную аспирантуру ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н. И. Лобачевского» по направлению подготовки 04.06.01 «Химические науки». Диплом об окончании аспирантуры № 105204 0057973 выдан 2 октября 2024 года.

Сачкова Анастасия Александровна работает в должности ассистента кафедры органической химии химического факультета ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н. И. Лобачевского».

**Диссертация выполнена** на кафедре органической химии химического факультета ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н. И. Лобачевского».

**Научный руководитель** – доктор химических наук (02.00.03 – органическая химия), Федоров Алексей Юрьевич, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой органической химии химического факультета ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н. И. Лобачевского».

**Официальные оппоненты:**

**Милаева Елена Рудольфовна**, доктор химических наук (02.00.03 – органическая химия, 02.00.08 – химия элементоорганических соединений), профессор, заведующий кафедрой медицинской химии и тонкого органического синтеза химического факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»;

**Дарьин Дмитрий Викторович**, доктор химических наук (02.00.03 – органическая химия), профессор, заведующий лабораторией синтеза биоактивных малых молекул кафедры медицинской химии Института химии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»

дали положительные отзывы на диссертацию.

В положительном отзыве официального оппонента доктора химических наук, профессора **Милаевой Елены Рудольфовны**, отмечается, что представленная диссертационная работа посвящена молекулярному конструированию, синтезу и первичному скринингу новых конъюгатов типа PROTAC (PROteolysis TArgeting Chimera). Основная идея представленной работы состоит в комбинировании в одной химерной молекуле деградера с использованием различных линкеров фрагмента лекарственного препарата кабозантиниб - ингибитора тирозинкиназ, который связывается с белком-мишенью, и с E3-лигазами, которые осуществляют деградацию мишени. Подобные гибридные системы можно рассматривать как перспективные кандидаты противоопухолевой терапии. Разработанные автором экспериментальные методики позволяют получать целевые соединения в необходимых количествах с высокой чистотой. Представленные результаты работы сомнений не вызывают. Все сделанные автором выводы обоснованы и корректно сформулированы.

Официальный оппонент заключает, что диссертационная работа А.А. Сачковой «Дизайн и синтез потенциальных противоопухолевых конъюгатов PROTAC для протеасомального расщепления киназ c-Met и ALK5», по поставленным задачам, уровню их решения, актуальности, научной новизне и практической значимости удовлетворяет требованиям ВАК РФ, предъявляемым к кандидатским диссертациям п. 9-14 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842 (с изменениями и дополнениями), а её автор – Сачкова Анастасия Александровна – заслуживает присуждения ей учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. - Органическая химия.

В отзыве Милаева Е. Р. отмечает, что по работе имеется ряд замечаний: 1) В таблицах 7 (стр. 81), 12 (стр. 99) и 18 (стр. 115) приведены значения IC<sub>50</sub> без доверительных интервалов. Автор указывает, что «Представленные величины являются средними значениями 3 экспериментов. Стандартные отклонения не превышают 10% и не отображены для удобства восприятия».

По-видимому, авторам следовало указать стандартные отклонения, поскольку без этих данных затруднительно сравнивать полученные для различных соединений величины  $IC_{50}$ . 2) В главе «Экспериментальная часть» для ряда соединений (№171, 172 и др.) не приведены данные элементного анализа. 3) В главе «Обсуждение результатов» следовало кратко описать данные о доказательстве состава и строения новых соединений, полученные с использованием набора физико-химических методов, а не ограничиваться только приведением данных в главе «Экспериментальная часть». 4) Автор не приводит данных о важной характеристике полученных соединений – растворимости в различных растворителях или средах. Такие данные, несомненно, необходимы для проведения исследований биологической активности. 5) Хотелось бы отметить, что термин «соединения-лидеры» употребляется для выбранных субстанций, для которых уже доказана эффективность и безопасность. Автору следовало употреблять термин «соединения-хиты». 6) Встречаются термины, не соответствующие номенклатуре. Например, иод пишется без употребления «й».

Замечания не затрагивают сущности работы, носят характер пожеланий или вопросов, а также касаются оформления работы.

В положительном отзыве официального оппонента доктора химических наук, профессора **Дарьина Дмитрия Викторовича** отмечается, что выполненное диссертантом обширное исследование носит ярко выраженный междисциплинарный характер, свойственный работам в области медицинской химии. На основе анализа литературных данных автором сформулирована основная гипотеза, выбраны белковые мишени, подобраны действующие на них компоненты и осуществлен дизайн целевых конъюгатов: молекул PROTAC с лигандами к субстрат-распознающим белкам E3-лигаз VHL и CRBN, и молекул SNIPER с новыми лигандами к белкам-ингибиторам апоптоза (IAP) на основе пептидомиметиков. В ходе работы подробно обсуждаются и анализируются результаты биологических тестирований, а также применяются методы молекулярного моделирования для оценки типа и эффективности связывания полученных и модельных соединений с белковой

мишенью ALK5. Исследование включает в себя значительный объем проделанной экспериментальной работы в области тонкого органического синтеза. Автором синтезировано и полностью охарактеризовано более сотни различных соединений, многие из которых отличаются значительной структурной сложностью. При дизайне молекул PROTAC предложен и синтезирован набор линкеров, различающихся и по природе (химической структуре и, соответственно, жесткости и липофильности) и по длине. Важно отметить проводимую автором в отдельных случаях тщательную оптимизацию условий проведения синтеза, позволяющую существенно повысить выход целевого продукта. Научная новизна работы заключается в разработке и получении новых химерных молекул PROTAC на основе кабозантиниба для направленного расщепления белка c-Met. Автором осуществлен синтез новых лигандов для белков IAP, на основе которых разработан подход к получению конъюгатов SNIPER, нацеленных на белок c-Met, и показано, что соединение-лидер вызывает расщепление целевого белка c-Met при концентрациях 1  $\mu$ M.

На основе изучения текста работы и публикаций автора, оппонент Дарьин Д.В. заключает, что поставленные в работе цели достигнуты, а сформулированные выводы обоснованы и отражают новизну и практическую значимость полученных результатов. Далее Дмитрий Викторович делает заключение, что содержание диссертации соответствует специальности 1.4.3. - Органическая химия (химические науки), а именно направлениям: 1 – Выделение и очистка новых соединений, 3 – Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул, и 7 – Выявление закономерностей типа «структура – свойство», представленная работа соответствует требованиям пунктам 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 № 842 в текущей редакции, а ее автор – Сачкова Анастасия Александровна заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. – Органическая химия.

У официального оппонента Дарьина Д.В. имеется некоторое количество

вопросов по представленной работе: 1) С чем связан столь невысокий выход в столь, казалось бы, простой реакции при получении кабозантиниба (схема 19)? 2) В связи с возникшими трудностями при проведении ацетилирования альфа-нафтола (получение 155) не рассматривалась ли возможность первоначального O-бензилирования с последующим ацилированием? Возможно ли применение при ацилировании хлорацетилхлорида или бромацетилбромида для избежания стадии галогенирования метилкетона? 3) При рассмотрении синтеза алкилирующих агентов 170-172 не обсуждается, для чего понадобилось получать сразу три реагента с различными уходящими группами. Возможно ли, по мнению автора, при получении конъюгатов SNIPERs (схема 28) применение реакции Мицунобу для проведения алкилирования фенольного гидроксила непосредственно спиртом 169? 4)

Если кетон 204 (с тиофеновым заместителем) был получен гидратацией интернального ацетилена, то насколько можно быть уверенным, что региоселективность реакции в этом случае такая же, как и в случае с субстратами, содержащими пиридиновый цикл? 5) Нисколько не умаляя большого объема экспериментальной работы, следует, однако, отметить, что длина линкеров в целевых молекулах PROTAC варьируется не всегда инкрементально. Чем определялся выбор конкретного набора линкеров при дизайне структур на основе леналидомида (6 соединений 121a-d, 122a,b) и лиганда VHL (4 соединения 123a-d)? 6) Согласно результатам, представленным в таблице 7, молекулы PROTAC на основе лиганда к белку VHL оказались более активными. С чем это может быть связано? 7)

Показано, что соединения 123a и 123c влияют на степень фосфорилирования белка c-Met. Способен ли сам препарат к подобному действию или это свойство именно полученных конъюгатов? 8) Следует отметить, что аминогруппа в 2-аминопиримидинах обладает достаточно низкой реакционной способностью (что демонстрируется и в самой работе) и не очень подходит в качестве центра конъюгирования. На мой взгляд, в развитие этой части работы имеет смысл заранее предусмотреть подходящий заместитель в исходном гуанидине. 9) В работе не проводится оценка физико-

химических свойств конъюгатов (ни на стадии дизайна, ни для полученных соединений). Между тем, сочетание физико-химические параметров может оказывать значительное влияние на работу молекул в моделях. На мой взгляд, следовало бы оценить такие параметры как растворимость и стабильность по крайней мере для наиболее активных соединений.

Также Дмитрий Викторович отметил некоторые опечатки и неточности в представленной работе: 1) На стр. 14: (TDP – Targeted Protein Degradation). 2) На стр. 35: «...соединение DT2216 (43)», структура 43 на схемах отсутствует. 3) На схеме 4 некорректно используется «ретросинтетическая» стрелка. 4) В названии схемы 9 перепутан номер соединения «49». 5) На схеме 17 превращения, соответствующие условиям реакции, обозначенным буквами e) и f), отсутствуют. 6) На схеме 21 в конечной структуре при конечном атоме азота должен быть указан заместитель, подразумевающий защитную группу ( $R' = \text{Woc}$  и после  $i$   $R' = \text{H}$ ). 7) На схеме 23 в структуре 155 присутствует лишний атом H; в комментариях в схеме вместо буквы  $i$ ) должна быть  $g$ ). 8) На стр. 91 пропущено обсуждение стадии получения соединения 157, номер которого на схеме к таблице 9 указан неверно. 9) На схеме к таблице 10 номер субстрата (101) указан неверно. 10) На схеме 33 цвета структурных фрагментов в продукте перепутаны. 11) На стр. 120 под «таблицей 15», по всей видимости, имеется в виду таблица 19 в приложении. 12) В экспериментальной части при описании многих общих процедур синтеза не указан его масштаб, а только соотношение реагентов; в таких случаях следует указывать какой загрузке реагентов соответствует приведенный объем растворителя. В большинстве случаев не приводится масса полученного вещества, что также не позволяет оценить масштаб синтеза. 13) В данных элементного анализа продукта 112a. по-видимому, опечатка. 14) На стр. 158 указано, что получена смесь диастереомеров, а описание спектров ЯМР приведено для смеси ротамеров 1:1 (то же на стр. 161 и 177). Неясно, а) каково соотношение диастереомеров, б) чему все-таки соответствует двойной набор сигналов, в) почему ротамеры фигурируют только для смесей диастереомеров. 15) Для соединения 158 в приведенном протонном спектре количество атомов

водорода не соответствует структуре (должно быть 15, а указано 17; указаны два сигнала с мультиплетностью ддд и с интегралами 2Н и 4Н); при этом не хватает сигнала для одной из двух метиленовых групп; непонятно, чему соответствует сигнал при 31.03 м.д. в углеродном спектре. 16) В таблице 19, пункт 4 - недописанное значение "-8."

Оппонентом отмечается, что указанные замечания нисколько не умаляют высокого качества, достоверности и очевидной значимости представленной к защите работы, которая является цельным, хорошо продуманным и успешно выполненным научным исследованием по актуальной тематике. Полученные автором результаты по степени новизны и практической значимости вносят весомый вклад в развитие как фундаментальной, так и прикладной областей органической и медицинской химии.

**Ведущая организация** – Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения Российской академии наук (ИОС УрО РАН) в своем положительном отзыве, подписанном доктором химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия, профессором, член-корреспондентом РАН, **Красновым Виктором Павловичем**, главным научным сотрудником, заведующим лабораторией асимметрического синтеза ФГБУН Института органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН, и кандидатом химических наук по специальности 1.4.3. – Органическая химия, **Вахрушевым Александром Викторовичем**, научным сотрудником лаборатории медицинской химии ФГБУН Института органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН, от 21.03.2026 г. и утвержденном директором ФГБУН Института органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН, доктором химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия, профессором РАН **Вербицким Егором Владимировичем**, указала, что диссертационная работа соответствует требованиям пунктам 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 № 842 в текущей

редакции, а ее автор – Сачкова Анастасия Александровна заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. – Органическая химия.

**Ведущей организацией** отмечено, что практическая значимость диссертационной работы заключается в разработке методов синтеза новых конъюгатов PROTAC и SNIPER, новых потенциальных ингибиторов белка ALK5, а также в получении новых соединений – потенциальных средств терапии опухолей. Также ведущей организацией отмечено, что научная новизна работы заключается в использовании регио- и стереоселективных методов синтеза новых конъюгатов PROTAC и SNIPER, новых потенциальных ингибиторов белка ALK5 и изучении их эффективности методами *in vitro* и *in silico*. Большой объем экспериментального материала, использование адекватных поставленным задачам методик исследования и приемов статистической обработки полученных результатов свидетельствуют о несомненной достоверности проведенного автором исследования. Достоверность полученных результатов обеспечивается и подтверждается квалифицированным использованием современных физико-химических методов анализа: спектроскопия ЯМР ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{19}\text{F}$ ), масс-спектрометрия (MALDI, HRMS-ESI), ИК спектроскопия, ВЭЖХ. Биологическая активность оценивалась при помощи стандартного МТТ-теста, вестерн-блоттинга, для анализа клеточного цикла был использован метод проточной цитометрии.

К диссертационной работе имеется ряд замечаний:

1) Имеются ошибки нумерации соединений: стр. 30, строка 8 «биринапант 58», надо 33; после рис. 11 (APG-1387, 59), надо 34; в подписи к рисунку 12 «метилбестатина (60) и толинапанта (61), надо 35 и 36, соответственно; на стр. 39 ошибка в названии схемы 4 «Получение деградера белка BRD4 (82)», надо номер 51; на стр. 40 соединения 54 и 55 указаны как изображенные на схеме 7, но они изображены на рис. 29; на стр. 48 в подписи к схеме 9; «..на примере соединения 49», надо 41; на стр. 67 в 1 абзаце, 3 строке: «ARV-110 (20)», надо 54; на стр. 75 в подписи к схеме 17 приведены лишние условия e и f, которых нет на схеме; на стр. 76, 2 строка: «приводит к целевому продукту 15a», надо

103а; на стр. 77 2 абзац 2 строка «пропаргилбромид (108)» надо 107, а в 3 строке «11-йодоундецин-1 (110)» надо «11-бромоеундецин; на стр. 170 ошибка в названии соединения 160. На схеме 4 автореферата и схеме 21 диссертации отсутствует защитная группа Вос после условий h. 2) В таблицах 2, 3 автореферата и в таблицах 12, 18 диссертации соответственно отсутствует часть данных, в особенности для нормальных клеточных культур. В результате сложно сравнивать результаты между собой и делать уверенные выводы. 3) Положение пика G2 в канале FL2-H не равно двойному значению G1, что говорит о недостатках калибровки. 4) На страницах 158-177 экспериментальной части диастереомеры ошибочно названы ротамерами (смесью ротамеров). 5) Для ряда индивидуальных диастереомеров (162, 153а, молекул PROTAC 123а-d и др.) не приведены значения удельного угла оптического вращения  $[\alpha]_D$ , а также условия проведения ВЭЖХ.

Также к диссертационной работе имеется ряд вопросов: 1) На странице 87 диссертации автор пишет «Выходы целевых продуктов (каждого диастереомера в отдельности) при этом могут варьироваться от 15 до 53%». Однако в экспериментальной части методики разделения не приводятся. Какие методы разделения стереоизомеров были использованы? 2) Соединения 112а-d диссертации получены методом «клик-химии». Были ли трудности с очисткой указанных соединений, в том числе от ионов меди? Контролировали ли наличие ионов меди в целевых продуктах? 3) Соединения 173-175 (схема 28) диссертации, соединения 58-60 (схема 7) автореферата получены реакцией алкилирования фенольного гидроксила. Наблюдали ли образование продукта конкурирующей реакции по NH-Ме группе аланина? 4) На схеме 3 автореферата и схеме 20 диссертации представлены 2 ряда соединений, отличающихся линкерным фрагментом. Известно, что с уменьшением длины линкера, увеличивается эффективность убиквитинирования, но увеличивается риск возникновения стерических препятствий к формированию рабочего тройного комплекса. И наоборот, с увеличением длины линкера, уменьшается риск стерических препятствий, но снижается эффективность убиквитинирования. В настоящей работе

использованы линкеры примерно одинаковой длины, с чем связан такой выбор? 5) Почему в таблице 2 автореферата и таблице 12 диссертации приведены данные антипролиферативной активности для одних клеточных культур, а уровень экспрессии белка c-Met изучался для других культурах (рисунок 4 автореферата и рисунок 40 диссертации)? Было бы интересно сравнить концентрацию, снижающую количество c-Met и концентрацию IC<sub>50</sub>. Почему для вестерн-блоттинга использовали концентрацию 1 мкМ, а не диапазон концентраций?

Указанные замечания не носят принципиальный характер, не вступают в противоречие с основными положениями диссертации и не ставят под сомнение достоверность полученных в этой объемной, интересной и ценной в отношении практического применения работе экспериментальных данных и сделанных выводов. Несомненной заслугой автора диссертации является большой объем выполненных ею исследований по синтезу сложных органических соединений.

**Соискатель** имеет 9 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации опубликовано 9 работ, из них в рецензируемых научных изданиях опубликовано 2 работы, а также опубликован 1 патент РФ.

В диссертации Сачковой А.А. отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты оригинальных исследований.

#### **Наиболее значимые работы по теме диссертации:**

1. Sachkova, A.A. Design, Synthesis, and In Vitro Antiproliferative Activity of 4,5,6-Trisubstituted 2-Aminopyrimidines as Potential TGF- $\beta$  Inhibitors / A.A. Sachkova, Yu.D. Rysina, E.V. Svirshchevskaya, I.D. Grishin, A.Yu. Fedorov, E.S. Shchegravina // Russ. J. Org. Chem. –2024. –V. 60. –№ 4. P. 672–683. Авторский вклад состоит в том, что Сачкова А.А. выполнила синтез всех целевых соединений, участвовала в обсуждении результатов и написании текста статьи.
2. Sachkova, A.A. Design, Synthesis and In Vitro Investigation of Cabozantinib-Based PROTACs to Target c-Met Kinase / A.A. Sachkova, D.V. Andreeva, A.S.

Tikhomirov, A.M. Scherbakov, D.I. Salnikova, D.V. Sorokin, F.B. Bogdanov, Y.D. Rysina, A.E. Shchekotikhin, E.S. Shchegravina, A.Y. Fedorov // *Pharmaceutics*. – 2022. –V. 14. –№ 12. –Р. 2829. Авторский вклад состоит в том, что Сачкова А.А. выполнила синтез целевых молекул-конъюгатов, обобщила и систематизировала данные, полученные при исследовании их биологической активности, участвовала в обсуждении результатов и написании текста статьи.

3. Сачкова А.А., Щегравина Е.С., Рысина Ю.Д., Федоров А.Ю.; ФГАОУ ВО "Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского" (ННГУ). СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ БИФУНКЦИОНАЛЬНОГО КОНЪЮГАТА SNIPER НА ОСНОВЕ ИНГИБИТОРА КАБОЗАНТИНИБА. Патент № 2838144 РФ, МПК А61К 47/65, А61К 47/60, С07D 215/22. № 2023128464; Заявл. 02.11.2023; Опубл. 11.04.2025, Бюл. № 11. Авторский вклад состоит в том, что Сачкова А.А. провела патентный поиск, осуществила синтез целевых соединений, привела описание синтетических процедур и подготовила текст патента.

**На диссертацию и автореферат поступило 2 отзыва.**

1) Отзыв **Крылова Вадима Борисовича**, доктора химических наук (1.4.9. – Биоорганическая химия), ведущего научного сотрудника, заведующего лабораторией синтетических гликовакцин ФГБУН Института органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН (ИОХ РАН). Отзыв на автореферат положительный. Автором отзыва отмечается, что имеются отдельные терминологические неточности, носящие дискуссионный характер. В частности, результаты МТТ-теста интерпретируются как антипролиферативная активность, тогда как более корректно, по-видимому, говорить о цитотоксической активности. Если препарат убивает клетки — это цитотоксический эффект. Если препарат останавливает деление — это антипролиферативный или цитостатический эффект. Также Вадим Борисович отмечает, что при изучении биологической активности соединения 19с показано, что данное соединение практически не снижает уровень белка с-Met (как можно было ожидать), однако эффективно ингибирует его фосфорилирование, причём в концентрациях, на три порядка более низких по

сравнению с цитотоксической дозой (10-20 нМ против 6,7 мкМ). Автор обсуждает возможные причины, из-за которых не наблюдалось расщепления белка, однако не ясно какие возможные механизмы лежат в основе наблюдаемого изменения уровня фосфорилирования.

2) Отзыв **Яровой Ольги Ивановны**, доктора химических наук (02.00.16 - медицинская химия, 02.00.03 - органическая химия), ведущего научного сотрудника лаборатории физиологически активных веществ Новосибирского института органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН (НИОХ СО РАН). Отзыв на автореферат положительный. Автором отзыва отмечены следующие формальные замечания: По тексту автореферата везде используются англоязычные сокращения, которые не всегда оправданы. В частности, названия растворителей и реагентов следовало написать на русском. В таблице 3 указано, что стандартное отклонение не превышает 10%, в то время как для таблиц 1 и 2 это не отмечено. На схеме 8 отмечено, что синтез проводился по модифицированной методике, однако не отмечено в чем именно заключалась модификация.

**Выбор официальных оппонентов и ведущей организации** по диссертации проводился из числа специалистов, компетентных в соответствующих отраслях науки, а именно в области органической химии, обосновывался их публикационной активностью в данных областях и способностью дать профессиональную оценку новизны и научно-практической значимости рассматриваемого диссертационного исследования.

**Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:**

**разработаны** подходы к синтезу конъюгатов классов PROTAC и SNIPER и их активных компонентов, направленных на разложение онкогенных белков c-Met;

**предложено** использовать новые пептидомиметики, аналоги литературного соединения LCL161 в качестве лигандов к белкам IAP, а также производные мультикиназного ингибитора кабозантиниба для синтеза

конъюгатов SNIPER, нацеленных на расщепление целевого белка c-Met;

**доказано**, что наиболее активные среди полученных молекул PROTAC на основе кабозантиниба позволяют ингибировать фосфорилирование белка c-Met в концентрационном диапазоне 10-300 нМ.

**Новых понятий и терминов** не вводилось.

**Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:**

**Доказана** возможность получения химерных молекул SNIPER на основе кабозантиниба, способных расщеплять белок c-Met.

**применительно к проблематике диссертации эффективно использованы** современные подходы тонкого органического синтеза, в том числе реакции кросс-сочетания, медь-катализируемого 1,3-диполярного циклоприсоединения азидов к алкинам (CuAAC), многокомпонентные реакции, методы получения энантиомерно и диастереомерно чистых соединений; комплекс физико-химических методов: ЯМР ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{19}\text{F}$ ), ИК-спектроскопия, масс-спектрометрия (MALDI, HRMS-ESI); метод ВЭЖХ; молекулярный докинг был проведен с использованием комплекса соответствующих программ (AutoDock, Vina, PyMOL, Avogadro).

**изложены** подходы к синтезу конъюгатов классов PROTAC и SNIPER и их активных компонентов, направленных на разложение онкогенного белка c-Met;

**раскрыто** влияние полученных молекул PROTAC и SNIPER на белок c-Met и на его фосфорилирование;

**изучена** цитотоксическая активность синтезированных в диссертации тризамещенных 2-аминопиримидинов - потенциальных ингибиторов белка ALK5;

**проведена модернизация** методик синтеза производных мультикиназного ингибитора кабозантиниба;

**Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:**

**разработаны и внедрены** новые подходы к получению химерных молекул (PROTAC и SNIPER) на основе лекарственного препарата

кабозантиниба для потенциального применения в противоопухолевой терапии;

**определена** возможность применения конъюгата SNIPER в концентрации 1  $\mu\text{M}$  для расщепления белка c-Met;

**созданы** три серии PROTAC-молекул на основе кабозантиниба, способных выступать в качестве ингибиторов фосфорилирования белка c-Met;

**представлены** сведения о строении, химических свойствах полученных соединений, а также об оценке их биологической активности (данные МТТ и вестерн-блоттинга, исследования клеточного цикла).

**Оценка достоверности результатов исследования выявила:**

**экспериментальные результаты** получены с применением современных физико-химических методов исследования с использованием комплекса современного оборудования;

**теория** построена на достоверных, воспроизводимых экспериментальных данных и согласуется с общими принципами органической химии;

**идея базируется** на анализе литературных данных по синтезу и свойствам молекул PROTAC и SNIPER, пептидомиметиков, а также на экспериментальных данных, накопленных к настоящему времени на кафедре органической химии химического факультета ФГАОУ ВО ННГУ им. Н.И. Лобачевского в области синтеза биологически активных природных соединений и многостадийного органического синтеза;

**использовано** сравнение оригинальных данных автора с накопленной в литературе информацией о методах синтеза и свойствах молекул PROTAC и SNIPER;

**установлено**, что результаты, полученные автором при изучении структуры и биологической активности полученных пептидомиметиков, а также финальных конъюгатов PROTAC и SNIPER на основе кабозантиниба, соответствуют общим принципам органической химии и согласуются с результатами, представленными в литературных источниках;

**использованы** современные методики сбора и обработки научной

информации, включая поисковые системы SciFinder, Reaxys, PubMed, электронные библиотеки издательств Springer, Thieme, RSC, Wiley, базу данных RCSB Protein Data Bank (RCSB PDB) и библиотеку Elibrary.ru.

**Личный вклад соискателя** заключается в анализе и систематизации литературных данных, проведении и анализе синтетических экспериментов, анализе данных физико-химических и биологических исследований. Постановка цели и задач исследования, обсуждение и интерпретация результатов, подготовка публикаций проводились совместно с научным руководителем и соавторами работ.

**В ходе защиты диссертации членами диссертационного совета критические замечания высказаны не были**, соискателю были заданы уточняющие вопросы: 1. С какой целью Вы вводили триазольный цикл в линкеры? 2. Длина линкера и строение влияют и на антипролиферативную активность? 3. Как Вы оцениваете полученные вами соединения в плане возможности перорального применения? 4. Конъюгатам нужно пройти щелочную, кислую среду? 5. Важно ли их (фрагментов, образующихся при расщеплении PROTAC-молекул) всасывание? 6. При исследовании биологической активности для смеси диастереомеров пытались ли Вы определить, какой конкретно из оптических изомеров обладает активностью? Stereoхимия здесь влияет? 7. Интересно было бы увидеть ЯМР-спектры подобных соединений, то, как Вы проводили их идентификацию, т.к. это должны быть сложные спектры и разобраться здесь действительно проблемно. 8. Если линкер вообще убрать, какие эффекты наблюдаются? 9. Метод на 35 слайде (вестерн-блотт) – что мы должны здесь увидеть? 10. В каком виде выделяются соединения? Какое агрегатное состояние? 11. Основной метод анализа у вас ЯМР? 12. Вы проводили теоретические оценки лекарственной подобности этих соединений? Правило Липинского, растворимость, липофильность? 13. Сравнивали ли Вы свои соединения с каким-то действующим веществом, одобренным для лечения подобных заболеваний? 14. Насколько активность ваших молекул сопоставима с кабозантинибом? 15. Сколько мишеней в противоопухолевой терапии сейчас известно? Как часто

эти мишени выявляются? Есть ли еще неизвестные мишени? 16. Вы запускаете апоптоз в опухолевых клетках, когда используете свои молекулы (пептидомиметики)? 17. Создается впечатление, что вы используете методы органической химии как рутинный инструмент без детального анализа процессов.

Соискатель ответил на задаваемые ему в ходе заседания вопросы и привел собственные аргументы: 1. Его использование определялось синтетической доступностью, легко можно осуществить сборку конъюгатов при помощи клик-реакции. 2. Это связано с тем, насколько хорошо кабозантиниб взаимодействует с белком c-Met, это в том числе влияет на антипролиферативную активность. 3. Нет точной оценки, потому что не оценивали физико-химические параметры, такие как растворимость в разных средах, чисто теоретически это возможно для соединений с гидрофильными линкерами. 4. Важно, какие метаболиты будут образовываться при их расщеплении, еще мало работ описывающих расщепление самих PROTAC-молекул ферментами. 5. Да, ведь фрагменты могут быть токсичны для здоровых клеток. 6. Судя по литературе, предпочтительно использовать соединения S-ряда. Если получить отдельно при помощи второго синтетического подхода отдельно R и S стереоизомер, то можно будет их корректно сравнить. 7. В презентации не приведены ЯМР-спектры. Мы использовали корреляции  $\cosy$  и  $hsqc$ . Анализ начинали с более простых соединений – лигандов и переходили к анализу более сложных структур. 8. Молекулы с короткими линкерами (где они практически отсутствуют), к примеру, циклы с атомами азота, существуют. Всё индивидуально, длина и жесткость линкера подбираются в каждом случае. 9. Это такой аналог ТСХ – белки с разной молекулярной массой расходятся при электрофорезе, и чтобы их проявить используют антитела. Сравниваем толщину и интенсивность окрашивания линий с контролем. 10. Чаще всего это твёрдые вещества, зависит от молекулы. PROTAC, в частности с полиэтиленгликолевыми линкерами, часто напоминают аморфные вещества. 11. Да, также это масс-спектры – MALDI, HRMS. 12. Такой анализ пока не проводили для данных

соединений. 13. Сравнение проводили с препаратом кабозантинибом и его деметилированным производным. 14. Взаимодействие конъюгатов с фосфоформой белка с-Met сопоставимо с кабозантинибом. 15. Для действия PROTAC-молекул в разных обзорах приводятся цифры свыше тысячи или даже полутора тысяч потенциальных мишеней. 16. Да, в опухолевых клетках важно запустить их гибель путем апоптоза, но для других процессов роль апоптоза двояка. 17. В докладе опущены многие детали оптимизации синтезов из-за ограничения по времени и необходимости объяснить саму концепцию работы и дать информацию о биологической активности веществ. Примеры оптимизации синтеза, подбор условий амидирования, алкилирования и других стадий, представлены в самой диссертации.

На заседании **24 апреля 2026 г.** диссертационный совет постановил: за разработку подходов к получению потенциальных противоопухолевых конъюгатов PROTAC для протеасомального расщепления киназ с-Met и ALK5 присудить **Сачковой Анастасии Александровне** ученую степень кандидата химических наук по специальности **1.4.3. – Органическая химия (химические науки)**.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве **14** человек, из них **6** докторов наук по специальности 1.4.3. – Органическая химия (химические науки), участвующих в заседании, из **18** человек, входящих в состав совета, дополнительно введены на разовую защиту **0** чел., проголосовали за – **14**, против – **0**, недействительных бюллетеней – **0**.

Заместитель председателя  
диссертационного совета



Федюшкин Игорь Леонидович

Ученый секретарь  
диссертационного совета

Замышляева Ольга Георгиевна

24 апреля 2026 г.