

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Ефремова Александра Михайловича «Синтез и биологическая активность новых соединений на основе 2-оксиндольного скаффолда», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.16. Медицинская химия

Актуальность: Заболеваемость глаукомой продолжает неуклонно расти, а существующий арсенал гипотензивных средств сопряжён с такими клинически значимыми недостатками, как системные побочные эффекты, быстрое развитие толерантности и недостаточная нейропротективная составляющая терапии. В этой связи конструирование новых гетероциклических каркасов, способных одновременно регулировать внутриглазное давление и снижать окислительный стресс, относится к числу приоритетных направлений медицинской химии, связанных с офтальмофармакологией. Представленное исследование исходит из запроса о создании стабильных аналогов мелатонина с селективным действием на МТЗ-рецепторы, что открывает путь к препаратам, лишённым седативного эффекта и обладающих пролонгированным действием.

Научная новизна: В работе разработан экспресс-метод синтеза 3-гидрокси-3-цианометил- и 3-карбоксиметил-2-оксиндолов с 18-кратным ускорением процесса за счёт микроволновой активации. Помимо этого, впервые получены и охарактеризованы три ранее не описанных класса производных: 5-арилметиламино-2-оксиндолы (через восстановительное аминирование с выходами до 92%), 5-сульфонамидные 3-гидрокси-2-оксиндолы, а также 5-арил-3-гидрокси-2-оксиндолы. С фармакологической точки зрения зафиксирован уникальный двойной профиль — гипотензивный (снижение ВГД на 15–27%) в сочетании с антиоксидантным действием, причём для некоторых соединений продемонстрировано мультитаргетное действие одновременно на ферменты NQO2 и CAII.

Достоверность результатов; Достоверность полученных данных базируется на комплексном применении физико-химических методов (ЯМР-спектроскопия на ядрах ^1H и ^{13}C , масс-спектрометрия высокого разрешения, элементный анализ, ИК-спектрометрия), а также на использовании стандартизированных биологических моделей *in vivo* (измерение внутриглазного давления у экспериментальных животных) и развёрнутых *in vitro* тестов (в том числе оценка цитотоксичности, митохондриальной токсичности, антиоксидантной активности). Воспроизводимость синтетических методик подтверждена многократным повторением реакций с устойчиво высокими выходами. Каждый экспериментальный вывод, включая отсутствие токсичности в терапевтических концентрациях, сделан на основе статистически значимых

выборок и сравнения с контрольными группами. Немаловажным аргументом служит публикация основных результатов в рецензируемых журналах из перечня ВАК и их апробация на международных конференциях.

По работе имеется ряд вопросов и замечаний, которые, однако, не ставят под сомнение обоснованность её основных положений и выводов:

1. В таблице 1 в колонке под названием « R_1, R_2 » непонятно, что относится к заместителю при атоме азота; можно лишь догадываться, что, за исключением соединений «i» на азоте нет заместителя.
2. При обсуждении биологической активности не хватает фраз про сравнение с соединениями, использующимися на практике (за исключением обсуждения таблицы 11).
3. Второй абзац на стр. 13 – нужна ли такая точность для значения «21.68%»?

Высказанные вопросы и замечания не носят принципиального характера и не уменьшают общую научно-практическую значимость представленного исследования.

Анализ автореферата свидетельствует о том, что диссертация Ефремова А.М. выполнена на высоком научном уровне и является законченным квалификационным трудом. Предложенные автором синтетические подходы к получению новых биологически активных 2-оксиндолов имеют важное значение для дальнейшего развития медицинской химии.

Таким образом, соискатель Ефремов Александр Михайлович заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.16. Медицинская химия.

Заведующий лабораторией супрамолекулярной химии (№2),
доктор химических наук (02.00.03 – Органическая химия), профессор
Сергей Зурабович Вацадзе

ФГБУН «Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук» (ИОХ РАН)

119991, г. Москва, Ленинский проспект, 47

тел: +7(903

e-mail: vatsadze@ioc.ac.ru

26.05.2026 г.

Подпись Вацадзе С.З. заверяю:

Ученый секретарь ИОХ РАН, к.х.н. _____ Коршевец И.К.