

## **ОТЗЫВ** официального оппонента

на диссертацию на соискание ученой степени кандидата химических наук  
**Ефремова Александра Михайловича** на тему: «**Синтез и биологическая  
активность новых соединений на основе 2-оксиндольного скаффолда**»  
по научной специальности 1.4.16. Медицинская химия

Диссертационная работа Ефремова Александра Михайловича посвящена поиску, структурному дизайну и разработке прототипов антиглаукомных препаратов на основе производных 2-оксиндолов. Соединения индольного ряда, а также их биоизостерические аналоги — 2-оксиндолы — давно зарекомендовали себя как класс гетероциклических соединений, отличающийся разнообразной биологической активностью, включая способность снижать внутриглазное давление.

Глаукома в настоящее время является основной причиной слепоты и слабовидения в мире. Глаукомой страдают до 105 млн человек; 5,2 млн человек имеют слепоту на оба глаза, причем каждую минуту слепнет 1 больной, а каждые 10 мин — 1 ребенок. В РФ глаукома — основная причина (28%) инвалидности по зрению (Либман Е.С., 2005; World Health Organization, 1997).

Требования к идеальному препарату для снижения офтальмотонуса:

- значительное снижение ВГД (в среднем 30%);
- сохранение гипотензивного действия в течение длительного периода времени (24 ч);
- поддержание низкого уровня ВГД с небольшими колебаниями его значений в течение суток (не более 5 мм рт. ст.);
- минимум побочных реакций;
- удобный и простой режим дозирования (1-2 раза в сутки).

Лекарственные средства, понижающие ВГД и применяемые для лечения глаукомы, можно разделить на две группы по их влиянию на гидродинамику

глаза: лекарственные средства, улучшающие отток внутриглазной жидкости из глаза, и средства, угнетающие продукцию внутриглазной жидкости.

Учитывая важность гетероциклической системы 2-оксиндола при создании перспективных антиглаукомных веществ, а также ограниченную эффективность и наличие побочных эффектов у существующих препаратов, тематика исследования представляется актуальной и перспективной.

Материал диссертации изложен на 170 страницах и состоит из оглавления, введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка литературы. Библиографический список включает 315 ссылок. Основное содержание диссертации отражено в 5 публикациях, и представлено на 9 международных конференциях.

Обсуждению результатов диссертационного исследования предшествует литературный обзор, посвящённый анализу современных представлений о фенотипах и патофизиологии глаукомы, подробной характеристике всех семи классов клинически применяемых антиглаукомных препаратов с акцентом на их механизмы действия и ограничения, а также рассмотрению новых перспективных молекулярных мишеней, включая аденозиновые, каннабиноидные, серотониновые и мелатониновые рецепторы, и, наконец, систематизации известных методов синтеза функционально замещённых 3-гидрокси-2-оксиндолов, таких как замыкание оксиндольного цикла, окисление 3-замещённых оксиндолов и синтеза на основе изатина.

Обсуждение результатов диссертационной работы состоит из четырех блоков, последовательно отражающих логику проведённого исследования. Первый блок посвящён разработке и оптимизации синтетических методов получения 3-гидрокси-2-оксиндолов в условиях микроволновой активации, получения аналогичных структур без гидроксигруппы и сравнению биологической активности полученных соединений, что дает возможность проследить положительное влияние гидроксигруппы на биологический отклик и взаимодействие полученных соединений с предполагаемой биологической

мишенью. Во втором блоке проводится оптимизация структуры соединения-лидера (1-бензил-замещенного 2-оксindoла), синтез и исследование биологической активности 5-арил-замещённых 2-оксиндолов и делается обоснованный вывод о необходимости изменения баланса липофильных и гидрофильных групп в структуре для увеличения растворимости соединений. В третьем блоке описано получение 5-амино-2-оксиндолов и 5-арилметиламин-замещённых 2-оксиндолов через реакцию восстановительного аминирования, а также показано положительное влияние новых фармакофорных групп на физиологическую активность соединений. Четвертый блок представляет собой исследование, посвященное созданию гибридного препарата, действующего одновременно на ферменты CAII и NQO2, на основе 5-сульфонамид-2-оксиндолов. Таким образом, обсуждение построено по принципу «синтез — тестирование» для каждой группы соединений, что позволяет систематически сопоставлять структурные модификации с наблюдаемой фармакологической активностью.

Экспериментальная часть диссертационной работы содержит подробное описание методик синтезов, проведённых соискателем. Для полученных веществ имеются данные  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектроскопии, для ранее не описанных структур дополнительно приведены результаты масс-спектрометрии высокого разрешения и ИК-спектры.

Положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, обладают высокой степенью обоснованности, поскольку каждый вывод логически вытекает из экспериментальных данных, полученных с применением современных методов органического синтеза, молекулярного моделирования и биологического тестирования *in vivo* и *in vitro*. Достоверность результатов обеспечивается воспроизводимостью синтетических методик, использованием репрезентативных выборок в экспериментах на животных, количественной оценкой биологических эффектов и отсутствием противоречий между данными различных серий опытов. Новизна работы заключается в впервые разработанном

экспресс-методе синтеза 3-гидрокси-2-оксиндолов с микроволновой активацией, в создании новых классов 5-арилметиламино- и 5-сульфонамидных производных, а также в установлении уникального фармакологического профиля, сочетающего гипотензивную активность с антиоксидантным действием при отсутствии цитотоксичности. Диссертационная работа Ефремова А.М. полностью соответствует пунктам 1-6,8 паспорта научной специальности 1.4.16. «Медицинская химия».

По диссертации могут быть сделаны следующие замечания и пожелания:

1. К сожалению, в диссертации отсутствует список сокращений и на читателя с первой страницы, включая автореферат), обрушивается большое количество нерасшифрованных аббревиатур (5-MCA-NAT, фермент NQO2, скаффорд-хоппинг (термин исключительно медицинской химии) и т.д.
2. На основании таблицы 3.3, стр.73, хотелось бы конкретнее отметить, что выходы реакции конденсации изатиннов с цианоуксусной и малоновой кислотами при термической активации **выше**, чем при микроволновой (из текста диссертации «выходы аддуктов присоединения кислот к изатинам, полученных с помощью традиционной методики, сравнимы с полученными с помощью микроволновой активации»)
3. Не очень понятна логика исследования. В гл.3.3 сказано, что из Таблицы 3.5, явной связи между аффинностью к ферменту хиноноксидоредуктаза 2 (NQO2) и биологической активностью *in vivo* не прослеживается. Тем не менее, в структуру 2-оксииндола вводится арильный фрагмент, проводится молекулярное моделирование, делается вывод об эффективности связывания с ферментом NQO2, тогда как при тестировании биологической активности, получают значительное ухудшение растворимости соединений в фосфатном буферном растворе, что делает невозможным проведение полноценной

оценки гипотензивной активности данных соединений на модели нормотензивных кроликов.

4. Удивительно выглядит столь явное несоответствие положительных результатов молекулярного моделирования с отсутствием ингибирующей активности у всех синтезированных арилзамещенных оксииндолов. Необходимо дать пояснения.
5. При изучении биологической активности исследовались нейропротекторные и цитотоксические свойства полученных оксииндолов. Непонятен выбор клеточной линии нейробластомы человека SH-SY5Y. Какое это имеет отношение к изучаемой антиглаукомной активности?

Вместе с тем, указанные замечания не умаляют значимости диссертационного исследования.

Диссертация Ефремова Александра Михайловича является законченной научно-квалификационной работой, а задачи, связанные с проблемой поиска новых химических соединений с выраженными антиглаукомными свойствами, которые были решены в ходе проводимого исследования, несомненно, имеют важное значение для развития медицинской химии.

Диссертация «Синтез и биологическая активность новых соединений на основе 2-оксиндольного скаффолда» Ефремова Александра Михайловича отвечает требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М.В.Ломоносова к работам подобного рода. Содержание диссертации соответствует специальности 1.4.16. Медицинская 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. Диссертационное исследование оформлено 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 Ефремов Александр Михайлович заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.16. Медицинская химия.

Официальный оппонент:

доктор химических наук, профессор,  
заведующий кафедрой химии и технологии биологически активных соединений, медицинской и органической химии имени Н.А. Преображенского Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «МИРЭА – Российский технологический университет»

Грин Михаил Александрович

22.05.2026

Контактные данные:

Рабочий тел.: +7 (499) 600-80-80 доб. 31837; рабочий e-mail: grin@mirea.ru;

Специальность, по которой официальным оппонентом защищена диссертация:  
02.00.10 – Биоорганическая химия.

Адрес места работы: 119454, г. Москва, проспект Вернадского, д. 78;

МИРЭА – Российский технологический университет, Институт тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова.

Тел. +7 (499) 600-80-80 доб. 31837; e-mail: grin@mirea.ru;

Подпись сотрудника РТУ МИРЭА д.х.н., проф. Грина М.А. заверяю

Заместитель Первого проректора ФГБОУ ВО  
«МИРЭА – Российский технологический университет»

\_\_\_\_\_  
Ю.А.Ефимова