

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 специальности 1.4.16. Медицинская химия

Разработка новых химических соединений для создания эффективных и безопасных лекарственных средств остаётся одной из ключевых задач современной медицинской химии. В представленном диссертационном исследовании в качестве таких перспективных структур рассматриваются производные 2-оксиндола, биоизостерические аналоги мелатонина, обладающие гипотензивными и нейропротекторными свойствами, что позволяет использовать их в качестве соединений-лидеров для создания новых антиглаукомных препаратов. Глаукома остаётся одной из ведущих причин необратимой слепоты в мире, а существующая терапия, несмотря на наличие семи различных классов препаратов, характеризуется широким спектром местных и системных побочных эффектов, развитием тахифилаксии и индивидуальной непереносимостью. В этой связи поиск новых химических структур, способных эффективно снижать внутриглазное давление и одновременно оказывать нейропротекторное действие, является **актуальной задачей**.

Выдвинутые **положения и выводы обоснованы** логической структурой работы, включающей последовательное решение синтетических и фармакологических задач с опорой на воспроизводимые экспериментальные данные, полученные с использованием современных аналитических методов. **Достоверность** результатов обеспечивается комплексным применением ЯМР-спектроскопии, масс-спектрометрии высокого разрешения, элементного анализа и биологического тестирования *in vivo*, при этом подтверждены ключевые

эффекты (снижение ВГД, отсутствие цитотоксичности). **Новизна** заключается в разработке экспресс-метода синтеза 3-замещённых 2-оксиндолов с использованием микроволновой активации, впервые полученных 5-арилметиламино- и 5-сульфонамид-2-оксиндолов, а также в установлении их уникального фармакологического профиля, сочетающего гипотензивную и антиоксидантную активности. Рекомендации по дальнейшей разработке выявленных соединений-лидеров как перспективных антиглаукомных препаратов обоснованы их эффективностью и профилем безопасности, что подтверждено зависимостью доза-эффект и отсутствием митохондриальной токсичности.

Рецензируемая диссертация построена традиционным образом, состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка цитируемой литературы. Работа изложена на 170 листах текста, список литературы включает 315 наименований.

Обзор литературы представляет собой систематический анализ современного состояния исследований в области терапии глаукомы, начиная с описания патофизиологии заболевания и существующих фенотипов, а затем подробно рассматривая все семь классов клинически применяемых антиглаукомных препаратов с акцентом на их механизмы действия и ограничения. Далее автор переходит к анализу перспективных молекулярных мишеней для создания новых лекарственных средств, включая аденозиновые, каннабиноидные, серотониновые и мелатониновые рецепторы, что демонстрирует направление поиска альтернативных подходов к терапии. Завершающий раздел обзора посвящен синтетическим методам получения функционально замещённых 3-гидрокси-2-оксиндолов, где рассматриваются основные стратегии, включая замыкание оксиндольного цикла, окисление 3-замещённых оксиндолов и синтеза на основе изатина. Таким образом, обзор логически выстроен от клинической проблемы через существующие и перспективные фармакологические мишени к химическим методам получения

ключевого класса соединений, что обосновывает выбор автором 2-оксиндолов в качестве основы для разработки новых антиглаукомных препаратов.

Диссертационная работа Ефремова А.М. полностью соответствует **пунктам паспорта научной специальности 1.4.16. «Медицинская химия»**. В частности, по пункту 1 автором осуществлён структурный дизайн и синтез новых производных 2-оксиндолов на основе анализа структур известного активного соединения (мелатонина и его аналога 5-MCA-NAT), а также с учётом особенностей патогенеза глаукомы (повышение внутриглазного давления, окислительный стресс). Пункты 2 и 3 реализованы через использование молекулярного моделирования (докинг) для изучения взаимодействия соединений с ферментом NQO2 и карбоангидразой II, а также через применение биоизостерической замены (скаффолд-хоппинг: замена индола на 2-оксиндол) и модификацию заместителей для повышения активности. Пункт 4 отражён в оптимизации физико-химических характеристик: введение гидроксильной группы в 3 положение и различных фармакофоров в 5 положение 2-оксидольного каркаса позволило изменить баланс липофильности и гидрофильности. По пункту 5 работа демонстрирует создание мультитаргетных соединений, действующих одновременно на ферменты NQO2 и CAII, а также сочетающих гипотензивную активность с антиоксидантным действием. Пункты 6 и 8 выполнены через биологическое тестирование *in vivo* (снижение ВГД на 15–27%) и *in vitro* (оценка цитотоксичности, митохондриальной токсичности, антиоксидантных свойств), а также с помощью комплекса физико-химических методов (ЯМР, масс-спектрометрия, элементный анализ) для подтверждения структуры и изучения свойств.

В разделе, посвященном обсуждению результатов, большое внимание уделено созданию экспресс-методов синтеза 2-оксиндолов. Диссертант успешно использовал микроволновую активацию для оптимизации синтеза, сокращения времени и снижения температуры. Определены условия (соотношение

реагентов, мощность облучения, продолжительность и др.), обеспечивающие полную конверсию и высокую селективность.

Впервые получена серия 3-цианометил- и 3-карбоксиметил-2-оксиндолов, не содержащих 3-гидроксигруппу. Широкий скрининг биологической активности полученных соединений позволил определить наиболее активные 2-оксиндолы из данной серии, обладающие большей эффективностью, чем их аналоги с 3-гидроксигруппой. Также применение микроволнового излучения позволило экспресс-методом синтезировать 2-оксиндолы с арильным фрагментом. Молекулярное моделирование связывания полученных соединений с ферментом показало, что соединение-лидер более успешно взаимодействует с ферментом, чем мелатонин. Была разработана удачная методика восстановления 5-нитро-оксиндолов с помощью цинка в соляной кислоте. Усилия по получению 3-гидрокси-3-цианометилпроизводных привели к целевым продуктам с удовлетворительными выходами (50-80%). Для ряда полученных соединений доказана способность снижать внутриглазное давление. Продуктивным оказался синтез 5-сульфонамидных производных 3-гидрокси-2-оксиндолов. В результате четырёх-пяти стадийного процесса была получена серия 3-замещённых 3-гидрокси-5-сульфонамид-2-оксиндолов, среди которых найдены вещества с хорошей гипотензивной активностью.

На основании анализа текста работы и публикаций автора можно заявить, что **цель работы**, сформулированная в постановочной части, автором достигнута, а сопутствующие ей **задачи** выполнены. Автореферат и публикации полностью отражают содержание диссертации.

Тем не менее, по диссертации могут быть сделаны следующие замечания:

1. Одним из наиболее высокопродуктивных методов восстановления нитрогруппы является каталитическое гидрирование с использованием никеля Ренея или благородных металлов в качестве катализатора. Почему не был опробован этот подход для синтеза ключевых исходных производных 5-аминооксиндолов? Возможно, это позволило бы облегчить выделение и повысить выход целевых соединений.

2. При введении арильных заместителей в положение 5 оксиндольного цикла в работе проводилось варьирование заместителей в бензольном кольце. В то же время при введении арильного фрагмента в положение 1 использовался исключительно незамещенный бензил. Чем объясняется такая избирательность при выборе модификации?
3. Данные о повышенной растворимости целевых соединений приведены описательно, в виде качественного сравнения с аналогами, в то же время повышение растворимости активных структур является важным аспектом работы. Поэтому желательно было бы привести показатели растворимости активных структур в физиологическом буфере, выраженные в цифровых значениях, например, в мг/л.
4. Также работа содержит незначительное количество опечаток и неточностей. Например, на стр. 85 в подписи к рис. 3.18 сказано, что восстановление проводилось с использованием цинка в серной кислоте, в то время как на схеме (и на самом деле) для восстановления использовалась соляная кислота.

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

Диссертация Ефремова Александра Михайловича является законченной научно-квалификационной работой, а задачи, связанные с проблемой разработки новых эффективных и безопасных антиглаукомных препаратов на основе производных 2-оксиндолов с гипотензивным и нейропротекторным действием, 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 общей, аналитической и прикладной химии Высшей школы информационных и социальных технологий федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уфимский государственный нефтяной технический университет»

Злотский Семен Соломонович

26.05.2026

Контактные данные:

Рабочий тел.: +7 (347) 242-08-54; рабочий e-mail: oaph-ugntu@list.ru;

Специальность, по которой официальным оппонентом защищена диссертация:
02.00.03 - Органическая химия.

Адрес места работы: 450064, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Космонавтов, д. 1; Уфимский государственный нефтяной технический университет, Высшая школа информационных и социальных технологий.

Тел. +7 (347) 242-08-54; e-mail: oaph-ugntu@list.ru

Проректор по научной
и инновационной работе

Гулин Д. А.