

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА  
РХТУ.1.4.01 РХТУ им. Д.И. Менделеева  
по диссертации на соискание ученой степени кандидата наук

аттестационное дело № 17/24  
решение диссертационного совета  
от 08.11.2024 г. № 4

О присуждении ученой степени кандидата химических наук Глушковой Марии Александровне, представившую диссертационную работу на тему «Разработка альтернативных методов получения, изучение физико-химических и фармакокинетических свойств бета-адренергических агонистов и их метаболитов» по научной специальности 1.4.3. Органическая химия (химические науки).

Принята к защите 27 сентября 2024 г., протокол № 3 диссертационным советом РХТУ.1.4.01 РХТУ им. Д.И. Менделеева.

Состав диссертационного совета утвержден в количестве 13 человек приказом ректора РХТУ им. Д.И. Менделеева № 533А от «30» декабря 2021 г.

Соискатель Глушкова Мария Александровна 1989 года рождения, в 2012 году окончила Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева», диплом КА № 12147, дата выдачи 14 февраля 2012 года.

В процессе подготовки диссертации Глушкова Мария Александровна с 01.12.2014 г. по 30.11.2017 г. была прикреплена в качестве соискателя для выполнения научного исследования к кафедре химии и технологии органического синтеза РХТУ им. Д.И. Менделеева. Кроме того, Глушкова М.А. с 01.02.2024 г. по 31.07.2024 г. была прикреплена в качестве соискателя для завершения диссертационной работы и оформления результатов к кафедре химии и технологии органического синтеза РХТУ им. Д.И. Менделеева.

Диссертация выполнена на кафедре химии и технологии органического синтеза Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева».

Научный руководитель – кандидат химических наук, доцент Попков Сергей Владимирович.

**Официальные оппоненты:**

д.х.н., доцент, профессор РАН Негребецкий Вадим Витальевич – заведующий кафедрой химии, директор Института фармации и медицинской химии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова»;

к.х.н. Волкова Юлия Алексеевна – старший научный сотрудник лаборатории химии стероидных соединений Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт органической химии имени Н.Д. Зелинского» Российской академии наук.

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук».

Основные положения и выводы диссертационного исследования в полной мере изложены в 12 научных работах, опубликованных соискателем, в том числе в 3 публикациях в изданиях, индексируемых в международных базах данных. Материалы работы апробированы на 9 международных и Всероссийских конференциях. Научные статьи (3 статьи общим объемом 18 страниц), опубликованные в журналах, индексируемых в международных базах данных *Scopus / Web of Science*, содержат информацию о синтезе

бета-агонистов и их метаболитов и о фармакокинетических исследованиях. Работы опубликованы диссертантом в соавторстве с научным руководителем и другими исследователями.

**Публикации в изданиях, индексируемых в международных базах данных:**

1. Глушкова М.А. Синтез  $\beta$ 2-агониста тулобутерола и его метаболита 4-гидрокситулобутерола / М.А. Глушкова, С.В. Попков, М.Л. Бурдейный // *ЖОрХ*. – 2020. – Т. 56. – № 3. – С 379-383. – doi. 10.31857/S05114749220030052. (BAK)

*Eng. Trans.* Glushkova M.A. Synthesis of  $\beta$ 2-agonist tulobuterol and its metabolite 4-hydroxytulobuterol / M.A. Glushkova, S.V. Popkov, M.L. Burdeynyi // *Russian Journal of Organic Chemistry*. – 2020. – Vol. 56. – № 3. – P. 379-383. – doi. 10.1134/S1070428020030045. (Scopus)

2. Глушкова М.А. Синтез и фармакокинетика 2-(4-амино-3,5-дихлорфенил)-2-(алкиламино)этанолов – структурных изомеров  $\beta$ 2-агонистов кленпроперола и кленпентерола / М.А. Глушкова, С.В. Попков, А.М. Марцынкевич // *ХФЖ*. – 2020. – Т. 54. – № 7. – С. 15-20. – doi. 10.30906/0023-1134-2020-54-7-15-20. (BAK)

*Eng. Trans.* Glushkova M.A. Synthesis and pharmacokinetics of 2-(4-amino-3,5-dichlorophenyl)-2-(alkylamino)ethanols - structural isomers of  $\beta$ 2 agonists clenproperol and clenpenterol / M.A. Glushkova, S.V. Popkov, A.M. Martsynkevich // *Pharm. Chem. J.* – 2020. – Vol. 54. – P. 694-699. – doi. 10.1007/s11094-020-02271-2. (Scopus)

3. Глушкова М.А. Синтез метаболитов бета2-агонистов 2-(4-амино-3,5-дихлорфенил)-2-(алкиламино)этанолов и их выведение с мочой в сравнении с исходными соединениями / М.А. Глушкова, С.В. Попков, А.М. Марцынкевич, М.Л. Бурдейный // *ХФЖ*. – 2021. – Т. 55. – № 2. – С. 33-39. – doi. 10.30906/0023-1134-55-2-33-39. (BAK)

*Eng. Trans.* Glushkova M.A. Synthesis of  $\beta$ 2-agonist metabolites of 2-(4-amino-3,5-dichlorophenyl)-2-(alkylamino)ethanols and their excretion with urine in comparison to the initial compounds / M.A. Glushkova, S.V. Popkov, A.M. Martsynkevich, et al. // *Pharm. Chem. J.* – 2021. – Vol. 55. – P. 142-148. – doi. 10.1007/s11094-021-02390-4. (Scopus)

**Публикации в рецензируемых изданиях:**

1. Глушкова М.А. Синтез бета-2-агониста бромбутерола / М.А. Глушкова, С.Н. Мантров, С.В. Попков // XI Международный конгресс молодых ученых по химии и химической технологии – Москва, 2015. – Успехи в химии и химической технологии. – Т. 19. – № 10. – С. 103-105.

2. Глушкова М.А. Синтез  $\beta$ 2-агониста прокатерола / М.А. Глушкова, Г.В. Цаплин, С.В. Попков // XVIII Международный конгресс молодых ученых по химии и химической технологии – Москва, 2022. – Успехи в химии и химической технологии – Т. 36. – № 8. – С. 120-123.

3. Глушкова М.А. Синтез  $\beta$ -агониста хигенамина / М.А. Глушкова, М.Н. Скворцова, С.В. Попков // XVIII Международный конгресс молодых ученых по химии и химической технологии. - Москва, 2022. Успехи в химии и химической технологии — Т. 36. – № 8. – С. 124-126.

**Публичные доклады на международных и всероссийских научных мероприятиях:**

1. Глушкова М.А. Получение бета-2-агонистов кленпроперола и кленпентерола / М.А. Глушкова, А.М. Марцынкевич, С.В. Попков // VII Молодежная конференция ИОХ РАН. – Москва, 2017. – С. 75.

2. Глушкова М.А. Синтез бета-агониста циматерола / М.А. Глушкова, А.Г. Поливанова, С.В. Попков // XX Молодежная школа-конференция по органической химии. – Казань, 2017. – С. 121.

3. Глушкова М.А. Синтез гидрохлорида 6-[2-(2,6-дихлорбензилокси)-этокси]-гексиламино)уксусной кислоты – метаболита  $\beta$ 2-агониста длительного действия вилантерола / М.А. Глушкова, С.В. Попков, С.Н. Мантров // Всероссийская научная конференция «Марковниковские чтения: органическая химия от Марковникова до наших дней». – Сочи, 2021. – С. 158.

4. Глушкова М.А. Новый эффективный способ получения бета-агониста рактопамина / М.А. Глушкова, С.В. Попков // Всероссийская школа-конференция молодых ученых «Дни науки в ИГХТУ». – Иваново, 2022. – С. 207.

5. Глушкова М.А. Синтез  $\beta 2$ -агониста ритодрина / М.А. Глушкова, М.Л. Бурдейный, С.В. Попков // Всероссийская научная конференция «Марковниковские чтения: органическая химия от Марковникова до наших дней». – Сочи, 2022. – С. 199.

6. Глушкова М.А. Синтез нового  $\beta 2$ -агониста трантинтерола / М.А. Глушкова, С.В. Попков, Л.В. Коваленко // Всероссийская научно-техническая конференция «Проблемы науки. Химия, химическая технология и экология». – Тула, 2022. – С. 642-646.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы:

**1. Отзыв официального оппонента, доктора химических наук, доцента, профессора РАН Негребецкого Вадима Витальевича, заведующего кафедрой химии, директора Института фармации и медицинской химии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова».**

В отзыве отмечены актуальность диссертационной работы и уровень научной новизны, практическая и теоретическая значимость полученных результатов. Положения, выносимые автором на защиту, научно обоснованы, отражают суть проведенного исследования и находят достоверное подтверждение в изложенном материале. Отзыв положительный, имеются следующие замечания:

1. Стр. 16, Литературный обзор: Бета-агонисты в виде свободных оснований являются липофильными, что возможно приводит к широко распространенному мнению, что данные соединения в основном накапливаются в жировой ткани. В отсутствии литературной ссылки трудно понять, на каком основании диссертант делает вывод об ошибочности утверждения. Хотелось бы услышать пояснения.
2. Стр. 70, Глава 2: При описании ключевых стадий синтеза соединения 3 автор пишет о том, конденсацию проводили в среде толуола при комнатной температуре в течение ночи... Это как? Необходимо пояснить.
3. С чем связывает диссертант низкие, порядка 15 %, выходы соединений **5a-b** (рис. 2.1), **8** и др. после очистки методом колоночной хроматографии?
4. В контексте схемы, представленной на рис. 2.1 утверждается, что схема «в своем роде» является обобщением методик, представленных в литературе. Необходимо пояснить, какие конкретно изменения были внесены автором в известные методики.
5. Стр. 72. Не понятно, что автор имеет ввиду под «существенным упрощением спектра при смене растворителя...». Другой растворитель – другой спектр. Кроме того, вряд ли вообще можно говорить об «упрощении спектра» в этом случае с учетом наблюдаемых трансформаций сигналов протонов группы  $\text{CH}_2$ .
6. Раздел 2.4, стр. 102. Отсутствует дизайн исследования с использованием лабораторных животных (условия содержания, аппаратура и процедура сбора мочи и т.д.) и здесь, и в экспериментальной части. Необходимо уточнить, почему для фармакокинетики были выбраны именно крысы-самцы, обоснование перорального пути введения препаратов в указанных дозах.
7. Стр. 128, экспериментальная часть. Не указаны номера таблиц, в которых представлены данные анализа как промежуточных, так и целевых соединений.
8. Там же. Отсутствует указание рабочей частоты спектрометра ЯМР на ядрах  $^{13}\text{C}$ .
9. Также в работе встречаются технические опечатки, неудачные выражения (стр. 13. ... стимуляция альфа-адренорецепторов способствует...сокращению сфинктеров ЖКТ...).

Оппонент отмечает, что замечаний, ставящих под сомнение результаты, полученные автором и выводы, не имеется. Диссертационная работа соответствует установленным требованиям, а ее автор, Глушкова М.А., заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

**2. Отзыв официального оппонента, кандидата химических наук Волковой Юлии Алексеевны, старшего научного сотрудника лаборатории химии стероидных соединений Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт органической химии имени Н.Д. Зелинского» Российской академии наук.**

Отзыв содержит положительную оценку актуальности проведенного исследования. Отмечена научная новизна, достоверность и обоснованность научных положений, сформулированных выводов и рекомендаций. Работа выполнена на высоком теоретическом и экспериментальном уровне. Диссертация является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи, имеющей значение для развития науки и практики органической химии. Работа завершена обобщающим заключением и выводами, которые полностью отражают достижение поставленной цели и решенные задачи исследования. Отзыв положительный, имеются следующие замечания:

1. Из текста диссертации однозначно не ясно, чем предложенные методы синтеза бета-агонистов превосходят литературные. Улучшения указаны лишь для ряда отдельных стадий. Многие из разработанных подходов включают неоднозначно протекающие реакции. Учитывая, что синтетическая часть работы была преимущественно направлена на отработку методов синтеза известных бета-агонистов, сопоставление общих выходов предложенных подходов с литературными позволило бы более полно оценить вклад автора в развитие данного направления.
2. Почему некоторые целевые  $\beta$ -агонисты синтезированы в виде солей, а некоторые в виде свободных оснований?
3. Каким образом доказывали образование моно гидрохлоридов соединений **5a-в**, **66a,б**, **68**, **78a,б**? Кроме того, как подтверждали свободную форму аминов **80a,б** и **85a,б**, выделяемых обработкой кислотами?
4. С чем связаны низкие выходы соединений **5a-в**? Какова хемоселективность получения продуктов **79** и **81**?
5. В экспериментальной части ряда соединений, в том числе целевых бета-агонистов, отсутствуют температуры плавления и их сопоставление с литературными данными (см. например **2-4**, **7**, **8**, **11** и т.д.). Кроме того, необходимо пересмотреть описание мультиплетности сигналов и констант спин-спинового взаимодействия спектров ЯМР  $^1\text{H}$  ряда соединений, см. например **10**, **16** и **18**.
6. В работе имеется ряд незначительных опечаток и неудачных выражений, в том числе: 1) соединение **66б** отнесено к  $\beta$ -агонистам, однако в литературе отсутствуют данные о его биологической активности; 2) в обсуждении результатов на стр. 87 автор указывает, что «Структуры целевых соединений **66a,б** подтверждены данными ГХ-МС...». Корректнее было бы указать, что структуры целевых соединений подтверждены с использованием комплекса физико-химических методов анализа, в том числе ГХ-МС; 3) в методике синтеза соединения **6** указано «поддерживая температуру реакционной массы не выше  $60^\circ\text{C}$  и перемешивали в течение 30 мин». Корректнее было бы указать точную температуру каждого этапа.

Оппонент отмечает, что замечания и вопросы носят в основном дискуссионный или редакторский характер. Диссертационная работа соответствует установленным требованиям, а ее автор, Глушкова М.А., заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

**3. Отзыв ведущей организации Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук».** Отзыв подготовил старший научный сотрудник лаборатории элементоорганического синтеза имени А.Н. Пудовика, доктор химических наук, Чугунова Елена Александровна. Отзыв рассмотрен и утвержден на заседании научного семинара лаборатории элементоорганического синтеза имени А.Н. Пудовика

**Института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук» (протокол № 3 от 23 сентября 2024 г.).**

В отзыве отмечается актуальность исследования, научная новизна и практическая значимость. Выводы четко сформулированы, являются обоснованными и отражают основные результаты проведенного исследования. Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений. Отзыв положительный, имеются следующие вопросы и замечания:

1. В литературном обзоре в большинстве случаев не указаны выходы продуктов на схемах. Нет обобщающих выводов в конце разделов (в главах «литературный обзор» и «обсуждение результатов»).
2. При синтезе ключевых соединений в большинстве случаев наблюдается низкий выход. Проводил ли диссертант анализ, чем это объясняется? Реакции протекают не полностью или образуются побочные продукты?
3. Во многих случаях автор диссертации предлагает альтернативные схемы получения ключевых соединений, но при этом не приводит оценку разработанных методик по сравнению с литературными. Чем они лучше или хуже, их достоинства, недостатки, сравнение по выходу, времени осуществления синтеза, себестоимости и т.д. Хотелось бы после описания каждого синтеза видеть краткое заключение.
4. Выводы 7 и 8 неудачно сформулированы. Было бы правильнее заменить «разработали, провели, апробировали» на «разработан, апробирован и т.д.».
5. При описании спектров ЯМР  $^{13}\text{C}$  значения хим. сдвигов следует округлить до десятичных знаков как это общепринято. Использовал ли при этом автор двумерную спектроскопию ЯМР? Если нет, то на основании чего диссертант смог приписать хим. сдвиги углерода? Если двумерная спектроскопия не использовалась, следовало просто перечислить хим. сдвиги без соотнесения.

В работе также имеется ряд недочетов, опечаток и неудачных выражений, а также отсутствуют ссылки на работы автора.

Указанные замечания носят дискуссионный и рекомендательный характер, не снижают научной значимости исследования. Диссертационная работа соответствует установленным требованиям, а ее автор, Глушкова М.А., заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

**4. Отзыв кандидата химических наук, доцента Кудрявцевой Татьяны Николаевны, руководителя научно-исследовательской лаборатории органического синтеза Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Курский государственный университет».**

В отзыве отмечается актуальность диссертационной работы, большой объем экспериментальных данных, дается положительная оценка новизне и значимости полученных научных результатов. Отзыв положительный, имеются следующие замечания:

1. К сожалению, в автореферате не объясняется, чем вызван невысокий выход таких  $\beta$ -агонистов со структурой 2-амино-1-арилэтанолов как соединений **5a-в** и **8**.
2. На рисунках 13 и 14 некорректно размещены реагенты: при получении соединений **66a,б** и **68** реагенты целесообразнее указать над стрелкой после промежуточного оксирана.
3. В автореферате присутствуют досадные опечатки, так, на стр. 10 при описании синтеза хигенамина **64** фигурирует трибромид брома.

Высказанные замечания не снижают научной и практической значимости исследования, не влияют на достоверность полученных результатов и основные выводы, сделанные в работе. Диссертационная работа соответствует установленным требованиям, а ее автор, Глушкова М.А., заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

**5. Отзыв кандидата химических наук, доцента Просветова Владимира Митрофановича, старшего научного сотрудника 27 Научного центра Министерства обороны Российской Федерации.**

В отзыве отмечается актуальность, научная и практическая значимость работы. Согласованность теоретических положений с результатами экспериментальных исследований, их воспроизводимость, использование современных инструментальных методов анализа и достаточная апробация полученных результатов позволяют говорить о достоверности и значимости научных положений, выводов и рекомендаций, изложенных в автореферате. Отзыв положительный, имеются следующие замечания:

1. Неудачная формулировка автором пункта личного вклада во введении автореферата как «непосредственное участие на всех этапах работы...», является абстрактной и не характеризует соискателя как квалифицированного специалиста для защиты по указанной специальности, в то время как диссертация на соискание ученой степени кандидата наук должна быть научно-квалификационной работой и содержать совокупность новых научных результатов и положений, выдвигаемых автором для публичной защиты, и свидетельствовать о личном вкладе автора в науку.
2. В тексте диссертации при указании экспериментальных данных физико-химических свойств и спектральных характеристик синтезированных соединений, автором не указаны имена и квалификация специалистов, выполнявших исследования, а именно этот момент, в совокупности с представленными данными, позволяет судить о достоверности приведенных результатов.
3. Требуют дополнительного пояснения указанные автором в 3 главе диссертации методики синтеза соединений (6) и (79), так как практически в одинаковых условиях (избыток брома, температура реакционной массы в пределах 60 °С) автором получены практически с одним и тем же выходом различные соединения, которым после выделения даже не потребовалось перекристаллизация. При условии контроля полноты реакции методом ТСХ.
4. Не в полной мере сочетаются с определенной автором целью работы выполненные фармакокинетические исследования по детекции целевых соединений и их метаболитов в крови и моче. Так как целью работы автор определил «... определение ксенобиотиков при контроле мясной продукции, импортируемой в Россию из зарубежных стран», то получение образцов для фармакокинетических исследований будет весьма затруднительно. В большей степени такие исследования представляют интерес для внутреннего рынка мясной продукции.

В отзыве отмечено, что высказанные замечания не снижают общую положительную оценку работы. Диссертационная работа соответствует установленным требованиям, а ее автор, Глушкова М.А., заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

**6. Отзыв доктора химических наук Родина Игоря Александровича, профессора кафедры аналитической химии, и.о. заместителя декана химического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова».**

В отзыве отмечены актуальность исследования и практическая значимость. Несомненным достоинством работы является использование высокотехнологичных инструментальных методов, подтверждающих достоверность полученных результатов. Отзыв положительный, имеются следующие замечания:

1. Схемы синтеза не приведены к единому виду. Например, метильная группа на некоторых схемах отмечена как Me (рис. 1), на некоторых как CH<sub>3</sub> (рис. 3).
2. В таблице 1, в которой представлены масс-спектрометрические характеристики бета-агонистов и их метаболитов, не указаны времена удерживания соединений.
3. Задачи сформулированы в прошедшем времени, из-за чего больше напоминают

#### ВЫВОДЫ.

Указанные замечания не являются критическими и не снижают общее впечатление от выполненной работы. Диссертационная работа соответствует установленным требованиям, а ее автор, Глушкова М.А., заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

**7. Отзыв кандидата химических наук Трапезниковой Натальи Николаевны, доцента кафедры биологии кинологического факультета Федерального государственного казенного военного образовательного учреждения высшего образования «Пермский военный институт войск национальной гвардии Российской Федерации».**

В отзыве приведена краткая характеристика проведенного исследования и положительно оценены научные результаты. Отмечена синтетическая часть работы с применением различных современных подходов к синтезу целевых соединений и успешной реализацией многостадийных схем. Отзыв положительный, имеются следующие замечания:

1. Формулировка задач работы: «синтезированы соединения группы..., разработана методика, разработана селективная и чувствительная». Может быть корректно сказать, что для достижения цели были поставлены задачи синтезировать, разработать методику, разработать селективную и чувствительную методику. Непонятна формулировка в задачах «впервые синтезированы». Наверное, это больше вывод работы.
2. Между рисунками и текстом не хватает пробела, текст сливается с рисунками.
3. На странице 7 не понятно окончание предложения «в количестве 30 % мольн.». Может быть, автор имел в виду 30 % моль.
4. На странице 16 представлены результаты в виде текста. Думаю, лучше представить результаты в виде таблицы.

Высказанные замечания не снижают общего хорошего впечатления от автореферата диссертационной работы. Диссертационная работа соответствует установленным требованиям, а ее автор, Глушкова М.А., заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

**8. Отзыв доктора биологических наук, доцента Зыковой Светланы Сергеевны, заведующей кафедрой фармакологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации.**

В отзыве отмечена актуальность работы, основной акцент сделан на важность изучения путей биотрансформации и синтез метаболитов бета-агонистов. Отзыв положительный, имеются следующие замечания:

1. Автором впервые получены метаболиты кленбутерола и бромбутерола – 4-амино-3,5-дигалогенгиппуровые кислоты **85a,б** (Рисунок 18). Действие каких факторов обуславливает более низкий выход бромзамещенных гиппуровых кислот в сравнении с хлорзамещенными.
2. Автором рассчитаны основные фармакокинетические параметры (максимальная концентрация препарата в крови ( $C_{max}$ ), период полувыведения ( $T_{1/2}$ ), площадь под фармакокинетической кривой (AUC) и др.), их уместно было бы привести в автореферате для сравнения.

Отмеченные замечания не снижают положительной оценки работы. Диссертационная работа соответствует установленным требованиям, а ее автор, Глушкова М.А., заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

**9. Отзыв доктора химических наук Кузьминой Натальи Евгеньевны, начальника лаборатории спектральных методов анализа Испытательного центра экспертизы качества лекарственных средств Федерального государственного бюджетного учреждения «Научный центр экспертизы средств медицинского применения»**

## **Министерства здравоохранения Российской Федерации.**

Отзыв содержит положительную оценку актуальности проведенного исследования, отмечен высокий экспериментальный уровень работы, использование современных высокотехнологичных методов анализа. Отзыв положительный, имеются следующие замечания:

1. В таблице 1 не указаны времена удерживания анализируемых соединений, которые являются важными показателями селективности разработанной хроматографической методики.
2. Желательно привести не предел детектирования, а количественного определения изученных  $\beta$ -агонистов и их метаболитов в печени крупного рогатого скота с использованием разработанной методики и сравнить их с реальным диапазоном содержания этих соединений в мясе и субпродуктах.

Указанные замечания не имеют принципиального характера и не затрагивают суть проведенного автором исследования, сделанных на его основе выводов. Диссертационная работа соответствует установленным требованиям, а ее автор, Глушкова М.А., заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

**10. Отзыв доктора химических наук, профессора Кочеткова Константина Александровича, главного научного сотрудника, заведующего лабораторией № 128 гомолитических реакций элементоорганических соединений Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт элементоорганических соединений имени А.Н. Несмеянова» Российской академии наук.**

В отзыве отмечена актуальность работы, научная новизна и оригинальная трактовка ряда синтетических приемов. Отзыв положительный, имеется следующее замечание:

Необходимость продолжения данной интересной и важной работы с целью выделения отдельных стереомеров целого ряда бета-агонистов, что важно, например, в случае получения 4-гидрокситулобутерола именно в виде стереомера (*R*)-конфигурации. Дело в том, что большинство полученных диссертантом соединений содержат один или два хиральных центра, что предполагает наличие дополнительных стереомеров, которые могут проявлять биологические свойства.

Данное замечание носит рекомендательный характер и не снижает научной значимости исследования. Диссертационная работа соответствует установленным требованиям, а ее автор, Глушкова М.А., заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

**11. Отзыв доктора химических наук, профессора Атрощенко Юрия Михайловича, директора Центра технологического превосходства «Передовые химические и биотехнологии» Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения «Тульский государственный педагогический университет имени Л.Н. Толстого».**

В отзыве отмечены актуальность работы, научная новизна, практическая значимость полученных результатов, обоснованность и достоверность научных положений и выводов. Отзыв положительный, имеются следующие замечания:

1. Схемы синтезов соединений в автореферате очень мелкие, что затрудняет их прочтение.
2. На странице 7 автореферата автор говорит об изучении механизма действия 4-гидрокситулобутерола. Не понятно, это литературные или авторские данные?
3. В тексте автореферата часто упоминаются литературные источники без указания (хотя бы в скобках!) авторства.
4. Автореферат не содержит спектральных характеристик, ключевых для доказательства строения новых синтезированных соединений (например, данные ЯМР спектроскопии).

Указанные замечания не носят принципиального характера и не ставят под сомнение



положения и выводы диссертации. Диссертационная работа соответствует установленным требованиям, а ее автор, Глушкова М.А., заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается тематикой диссертационного исследования, посвященного синтезу биологически активных соединений. Официальные оппоненты являются признанными учеными в области органической химии, что подтверждается публикациями их научных трудов в ведущих зарубежных и российских журналах.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований **разработаны** способы получения бета-агонистов и их метаболитов, методика одновременного определения бета-агонистов и их метаболитов в моче, методика одновременного определения бета-агонистов и их метаболитов в следовых количествах в субпродуктах. С помощью разработанных схем синтеза **получены** 17 бета-агонистов со структурой 2-амино-1-арилэтанолов (кленбутерол, кленпроперол, кленпентерол, бромбутерол, тулобутерол, 4-гидрокситулобутерол, изопротеренол, мапентерол, тербуталин, рактопамин, добутамин, ритодрин, прокатерол, хигенамин, циматерол, цимбутерол, изоксуприн) и 5 соединений со структурой 2-амино-2-арилэтанолов (2-(4-амино-3,5-дихлорфенил)-2-(алкиламино)этанолы, 2-(4-амино-3-цианофенил)-2-(изопропиламино)этанол, 2-(4-амино-3-хлор-5-трифторметил)-2-(алкиламино)этанол. Впервые **получены** 2 метаболита кленбутерола, 2 метаболита бромбутерола, 1 метаболит вилантерола. На основе исследования характеристик бромбутерола и 2-(4-амино-3,5-дихлорфенил)-2-(алкиламино)этанолов и изучения профиля экскреции бета-агонистов и их метаболитов с мочой **получены** основные показатели биологически активных соединений.

С использованием синтезированных соединений **разработан** хромато-масс-спектрометрический способ одновременного определения остаточного количества бета-агонистов и их метаболитов в мясной продукции. Способ апробирован на образцах субпродуктов, поступивших на российские рынки из ряда стран.

**Теоретическая и практическая значимость** работы заключается в том, что в результате работы установлено, что региоселективное раскрытие 2-арилоксиранов N-нуклеофилами в присутствии воды приводит к образованию 2-амино-1-арилэтанолов, а в безводных условиях – к 2-амино-2-арилэтанолам. Получено 22 соединения группы бета-агонистов различных подклассов и 5 метаболитов с использованием коммерчески доступных реагентов. Полученные образцы могут быть использованы в качестве образцов сравнения при анализе субпродуктов, поступающих на российский рынок, на наличие и количественное определение в них следовых количеств бета-агонистов и их метаболитов.

Оценка достоверности результатов исследования выявила: методики проведения синтезов, выделения и очистки продуктов приведены в полном объеме, указаны источники используемых реагентов и растворителей, указаны условия проведения физико-химических анализов и используемое оборудование, что обеспечивает возможность их воспроизведения. Экспериментальная работа выполнена на высоком научном уровне с использованием современного оборудования. Структуры доказаны методами спектроскопии ЯМР, масс-спектрометрии высокого разрешения. Индивидуальность и чистота всех соединений определены методами ВЭЖХ-МС и ГХ-МС анализа.

Теоретическая часть исследования основана на известных литературных данных в области органической химии. Проведение экспериментальной части логично и последовательно, опирается на существующий научный опыт и не повторяет ранее опубликованные работы. Научные положения, результаты и выводы по работе являются обоснованными, соответствуют и не противоречат устоявшимся закономерностям органической химии.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии на всех этапах работы:

анализ литературы, выбор и синтез соединений, аналитическое сопровождение каждой стадии, проведение фармакокинетических исследований, разработка и апробация методики анализа соединений в биологических жидкостях, подготовка материалов публикаций.

Диссертационная работа «Разработка альтернативных методов получения, изучение физико-химических и фармакокинетических свойств бета-адренергических агонистов и их метаболитов» представляет собой завершенное исследование, выполненное в соответствии с п. 1 «Выделение и очистка новых соединений», п. 3 «Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул» и п. 7 «Выявление закономерностей типа «структура-свойство» паспорта специальности 1.4.3. Органическая химия. Представленные в работе данные позволяют сделать вывод о том, что диссертационная работа «Разработка альтернативных методов получения, изучение физико-химических и фармакокинетических свойств бета-адренергических агонистов и их метаболитов» по поставленным задачам, уровню их решения и научной новизне полученных результатов полностью соответствует всем требованиям п. 2 «Положения о порядке присуждения ученых степеней в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева», утвержденного приказом и.о. ректора РХТУ им. Д.И. Менделеева №103ОД от 14.09.2023 г. (с последующими редакциями).

На заседании диссертационного совета РХТУ.1.4.01 8 ноября 2024 года принято решение о присуждении ученой степени кандидата химических наук Глушковой Марии Александровне.

Присутствовало на заседании 10 членов диссертационного совета, в том числе 9 докторов наук по научной специальности, отрасли науки рассматриваемой диссертации 1.4.3. Органическая химия.

При проведении голосования члены диссертационного совета по вопросу присуждения ученой степени проголосовали.

Результаты тайного голосования:

«за» – 10,

«против» – нет,

«воздержались» – нет.

**Итоги голосования:**

«за» – 10,

«против» – нет,

«воздержались» – нет.

Председатель  
диссертационного совета

д.х.н., проф. Травень В.Ф.

Ученый секретарь  
диссертационного совета

к.х.н. Чепцов Д.А.

«8» ноября 2024 г.

