

ОТЗЫВ

**официального оппонента на диссертационную работу
Глушковой Марии Александровны, выполненную на тему: «Разработка
альтернативных методов получения, изучение физико-химических и
фармакокинетических свойств бета-адренергических агонистов и их
метаболитов» и представленную в Диссертационный совет РХТУ.1.4.01
ФГБОУ ВО «Российский химико-технологический университет имени Д.И.
Менделеева» на соискание ученой степени кандидата химических наук по
специальности 1.4.3 - Органическая химия**

Одной из важнейших задач, стоящих перед контролирующими органами Российской Федерации является обеспечение безопасности животноводческой продукции, содержащей остаточные количества ветеринарных препаратов, которые используются в сельском хозяйстве. Содержание многих из них ограничено в соответствии с законодательством РФ. Ряд стран-импортеров для увеличения производства мясных продуктов используют различные стимуляторы роста, в том числе бета-адренергические агонисты. Это может приводить к избыточному накоплению таких соединений в органах и тканях сельскохозяйственных животных. Их попадание в организм человека способно вызывать тяжелые отравления и негативные эффекты, среди которых: тахикардия, мышечный тремор, гипокалемия, головные боли, повышение артериального давления и т.д. При этом высоким рискам подвергаются люди, страдающие сердечно-сосудистыми заболеваниями. В связи с вышеизложенным, на современном этапе востребована система мониторинга мясной продукции на предмет содержания остаточных количеств бета-адренергических агонистов.

Таким образом, разработка способов синтеза и наработка образцов рядов бета-адренергических агонистов и их метаболитов для последующего определения данных соединений при контроле мясной продукции, импортируемой в РФ, является **важной и актуальной задачей.**

Научная новизна диссертационного исследования заключается разработке альтернативных способов получения 14 традиционных бета-адренергических агонистов, содержащих структуру 2-амино-1-арилэтанолов и 5 инвариантных 2-амино-2-арилэтанолов. В работе впервые получены метаболиты кленбутерола, бромбутерола, вилантерола. Разработан хромато-масс-спектрометрический метод

одновременного определения бета-агонистов и их метаболитов в образцах мочи грызунов. Проведены фармакокинетические исследования бромбутерола и 2-(4-амино-3,5-дихлорфенил)-2-(алкиламино)этанолов, динамики изменения их концентрации в крови лабораторных животных, изучен профиль экскреции целевых соединений и их метаболитов с мочой. Разработана методика одновременного определения бета-адренергических агонистов и их метаболитов в печени крупного рогатого скота с применением метода ВЭЖХ в сочетании с тандемной масс-спектрометрией высокого разрешения.

Практическая значимость работы заключается в разработке и создании простых эффективных методы получения 2-амино-1-арилэтанолов и 2-амино-2-арилэтанолов. Синтезированы 27 соединений, которые могут быть использованы при анализе животноводческих продуктов, поступающих на российский рынок на наличие и количественное определение в них следовых количеств бета-адренергических агонистов и их метаболитов. Данная методика апробирована на образцах печени коров и свиней, ввезенных в Россию из ряда зарубежных стран. Разработанная аналитическая методика может быть использована компетентными органами, отвечающими за безопасность продуктов питания и кормов. Проведенные фармакокинетические исследования могут быть использованы в медицинских целях для разработки лекарственных форм препаратов на основе бета-агонистов и оптимизации условий использования препаратов в клинической практике.

Структура и объем работы. Диссертационное исследование Глушковой М. А. выполнено в классическом варианте, состоит из введения, обзора литературы, обсуждения полученных автором результатов, экспериментальной части, заключения и списка цитируемой литературы, который насчитывает 187 источников. Диссертация изложена на 219 страницах, включает 17 таблиц и 180 рисунков. Материал каждой главы диссертационной работы последовательно и логично выстроен, хорошо воспринимается, а приведенные иллюстрации органично дополняют текст.

Во введении автором обоснована актуальность темы исследования, исходя из ее научной новизны, практической и теоретической значимости сформулированной цели, задачи исследования, а также основные положения, выносимые на защиту.

Обзор литературы освещает известные методы синтеза 2-амино-1-арилэтанолов и 2-амино-2-арилэтанолов. Подробно описаны пути метаболизма кленбутерола, бромбутерола и вилантерола и методы анализа бета-агонистов и их метаболитов в биологических средах. Литературные данные обсуждаются диссертантом, на основе обсуждения делаются выводы, которые в дальнейшем были использованы автором при построении дизайна уже своего диссертационного исследования.

Обсуждение результатов изложено в подразделах, касающихся разработки методик синтеза 2-амино-1-арилэтанолов и 2-амино-2-арилэтанолов, исследования фармакокинетики и апробации методик определения исследуемых соединений в печени животных.

Экспериментальная часть диссертационной работы выполнена на высоком научном и методическом уровне, хорошо оформлена и содержит описание всех использованных методик синтеза и физико-химические характеристики синтезированных соединений. Также описана экспериментальная часть фармакокинетических исследований и условия методики определения бета-агонистов и их метаболитов.

Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений, поскольку они получены с применением современных методов физико-химического анализа: ^1H - и ^{13}C - ЯМР спектроскопии, хромато-масс-спектрометрии высокого разрешения.

Апробация работы. Результаты работы автором докладывались на 8 всероссийских и международных научных форумах.

Публикации. Основное содержание работы весьма полно отражено в 12 публикациях, в том числе в виде 3 статей в рецензируемых зарубежных и отечественных журналах, включенных в перечень ВАК, в 9 тезисах докладов на всероссийских и международных конференциях.

Замечания по работе можно свести к двум группам: технические опечатки, неудачные выражения, например, стр. 13. ... стимуляция альфа-адренорецепторов способствует ... сокращению сфинктеров ЖКТ...и вопросы для дискуссии и обсуждения. Подробно оставовимся на этой группе замечаний.

1) Стр. 16, Литературный обзор: Бета-агонисты в виде свободных оснований являются липофильными, что возможно приводит к широко

распространенному ошибочному 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%, выхода соединений **5a-в** (рис. 2.1), **8** и др после очистки методом колоночной хроматографии?
- 4) В контексте схемы, представленной на рис. 2.1, утверждается, что схема разработана в процессе выполнения диссертационного исследования (стр. 70). Вместе с тем, там же указывается, 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 трансформации сигналов протонов группы CH_2 .
- 6) Раздел 2.4, стр. 102. Отсутствует дизайн исследования с использованием лабораторных животных (условия содержания, аппаратура и процедура для сбора мочи и т.д.) и здесь, и в экспериментальной части. Необходимо уточнить, почему для изучения 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}C .
Важно отметить, что замечаний, ставящих под сомнение результаты полученные автором и выводы на их основе у оппонента не имеется.

Рекомендации по использованию результатов и выводов

Материалы, приведенные в диссертации Глушковой М.А., представляют интерес для исследователей, работающих в области органической химии и синтеза биологически активных веществ. С работой целесообразно ознакомить такие Вузы

и научные центры, как МГУ им. М.В. Ломоносова, СПбГУ ИХ, СПб ГТИ (ТУ), РУДН, РТУ МИРЭА, ИОХ им. Н.Д. Зелинского РАН, ИНЭОС им. А.Н. Несмеянова РАН, НИОХ СО РАН, КНИТУ, Самарский ГТУ, МГАВМиБ - МВА им. К.И. Скрябина, РНИМУ им. Н.И. Пирогова, МГМУ им. И.М. Сеченова, МГМСУ им. А.Е. Евдокимова, НИИНА им Г.Ф. Гаузе и др.

Заключение. Диссертационная работа Глушковой Марии Александровны характеризуется высокой актуальностью и имеет необходимый уровень научной новизны. Полученные результаты имеют теоретическую и практическую значимость. Положения, выносимые автором на защиту, научно обоснованы, отражают суть проведенного исследования и находят достоверное подтверждение в изложенном материале.

Диссертационная работа Глушковой Марии Александровны на тему «Разработка альтернативных методов получения, изучение физико-химических и фармакокинетических свойств бета-адренергических агонистов и их метаболитов» представляет собой завершенное исследование, соответствует специальности 1.4.3 Органическая химия, а именно следующим ее направлениям исследования: выделение и очистка новых соединений; развитие рациональных путей синтеза сложных молекул; выявление закономерностей типа «структура – свойство».

Таким образом 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 им. Д.И. Менделеева», утвержденного приказом и.о. ректора РХТУ им. Д.И. Менделеева № 103ОД от 14.09.2023 г. (с последующими редакциями), а ее автор, Глушкова Мария Александровна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Я согласен на включение в аттестационное дело и дальнейшую обработку моих персональных данных, необходимых для процедуры защиты диссертации

Глушковой Марии Александровны, исходя из нормативных документов Правительства, Минобрнауки и ВАК, в том числе на размещение их в сети Интернет на сайте РХТУ им. Д.И. Менделеева, на сайте ВАК, в единой информационной системе.

Официальный оппонент:

Директор Института фармации и
медицинской химии ФГАОУ ВО
«РНИМУ им. Н.И. Пирогова»,
Минздрава России (Пироговский
Университет), заведующий кафедрой
химии, доктор химических наук, доцент,
профессор РАН

Негребецкий Вадим Витальевич

117997, г. Москва,
ул. Островитянова, д. 1, стр. 6
Тел./факс: +7(495)434-22-66,
E-mail: negrebetsky1@rsmu.ru

Личную подпись доктора химических наук, доцента, профессора РАН
Негребецкого Вадима Витальевича заверяю.

Ученый секретарь ФГАОУ ВО «РНИМУ
им. Н.И. Пирогова»
(Пироговский Уни

Демина Ольга Михайловна

24 октября 2024 года