

УТВЕРЖДАЮ

Директор
государственного
учреждения науки
исследовательский центр
научный центр Российской академии
наук»,

-корр. РАН

/ А.А. Калачев

'» октября 2024

ОТЗЫВ

ведущей организации
на диссертационную работу

Глушковой Марии Александровны

«Разработка альтернативных методов получения, изучение физико-химических и фармакокинетических свойств бета-адренергических агонистов и их метаболитов», 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**

В настоящее время более 300 миллионов людей разных возрастов и национальностей страдают от астмы. Стандартная терапия лечения данного заболевания предусматривает использование бета-агонистов, которые оказывают бронхолитическое и спазмолитическое действие на гладкую мускулатуру бронхов. Также данные соединения нашли широкое применение в ряде стран в качестве кормовых добавок для увеличения привеса у сельскохозяйственных животных, поскольку они способствуют снижению жировых отложений и увеличению мышечного роста. Применение бета-агонистов в животноводстве в Российской Федерации запрещено и наличие остаточных количеств данных соединений в мясной продукции, ввозимой из-за рубежа, строго контролируется. С каждым годом появляются новые структурные аналоги известных препаратов группы бета-агонистов,

проявляющие схожую биологическую активность. Серьезной проблемой идентификации данных веществ в продуктах питания и изучения их воздействия на организм человека является отсутствие стандартных образцов. Для более полной оценки соединений с точки зрения фармакокинетических исследований требуется изучение их метаболических превращений в организме людей и животных. Для оценки и контроля путей биотрансформации бета-агонистов также требуются стандартные образцы как целевых соединений, так и их метаболитов.

В связи с вышесказанным, разработка способов синтеза и наработка образцов соединений группы бета-агонистов и их метаболитов, проведение фармакокинетических исследований, разработка аналитических методов идентификации целевых соединений и их метаболитов в биологических средах являются **важной и актуальной задачей**.

Научная новизна диссертационного исследования заключается в том, что автором разработаны альтернативные способы получения 14 бета-агонистов с традиционной структурой 2-амино-1-арилэтанолов и 5 соединений со структурой 2-амино-2-арилэтанолов (из которых 2 соединения в литературе не описаны), обладающие схожей бета-агонистической активностью, с использованием коммерчески доступных реагентов. Для рактопамина и добутамина был реализован простой метод синтеза *one pot*. Разработаны способы синтеза метаболитов кленбутерола, бромбутерола, вилантерола, которые ранее были охарактеризованы только методом жидкостной хроматографии. Разработан хромато-масс-спектрометрический метод одновременного определения бета-агонистов и их метаболитов в образцах мочи. Проведены фармакокинетические исследования для бромбутерола и 2-(4-амино-3,5-дихлорфенил)-2-(алкиламино)этанолов по динамике изменения их концентрации в крови лабораторных животных, изучен профиль экскреции с мочой целевых соединений и их метаболитов. Разработана методика одновременного определения бета-агонистов и их метаболитов в следовых количествах в печени сельскохозяйственных животных с применением метода высокоэффективной жидкостной хроматографии в сочетании с тандемной масс-спектрометрией высокого разрешения. Данная методика апробирована на образцах печени коров и свиней, ввезенных в Россию из ряда зарубежных стран.

Практическая значимость диссертационной работы заключается в том, что синтезировано 22 соединения группы бета-агонистов различных подклассов и 5 метаболитов с использованием коммерчески доступных реагентов. Полученные образцы могут быть использованы при анализе субпродуктов, поступающих на российский рынок, для определения и количественной оценки содержания в них следовых количеств бета-агонистов

и их метаболитов. Разработанная для этих целей 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 форм лекарственных препаратов на основе бета-агонистов, оптимизации условий использования препаратов в клинической практике.

Структура и объем работы. Диссертационная работа Глушковой М.А. выполнена в соответствии с требованиями ВАК РФ. Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы, обсуждения полученных автором результатов, экспериментальной части, заключения. Материал диссертации изложен на 219 страницах, включает 18 таблиц, 180 рисунков. Список цитируемой литературы насчитывает 187 источников.

Обзор литературы обосновывает актуальность направления исследования, его научную и практическую значимость. Поставленная автором цель, а также сформулированные на ее основе задачи исследования дают исчерпывающее представление о направлении исследования. В литературном обзоре автором описывается общая характеристика бета-агонистов, способы синтеза бета-агонистов и их метаболитов, фармакокинетические исследования и пути биотрансформации ряда соединений данного класса, методы анализа целевых соединений и их метаболитов в биологических средах. Литературный обзор логично предваряет диссертационное исследование. Это свидетельствует об умении диссертанта грамотно анализировать и обобщать данные, представленные в оригинальных источниках.

Разделы обсуждения результатов содержат разработанные способы получения бета-агонистов разных подклассов и их метаболитов, фармакокинетические исследования для трех соединений данного класса, а также представлены результаты по разработке методики одновременного определения целевых соединений и их метаболитов в печени сельскохозяйственных животных и апробация данной методики на образцах печени крупного рогатого скота и свиней, ввозимых из-за рубежа.

В третьей главе (экспериментальная часть) приведены методики синтеза, физико-химические константы и спектральные характеристики новых соединений. Следует отметить, что для доказательства структуры полученных соединений проведено комплексное исследование с использованием различных методов ЯМР спектроскопии (ЯМР ^1H и ^{13}C), а также хромато-масс-спектрометрии высокого разрешения. Приведены методики по изучению фармакокинетики на белых нелинейных крысах-самцах и методики определения β -агонистов и их метаболитов в печени животных. Таким образом, **достоверность полученных результатов** не вызывает сомнений.

Выводы, сделанные автором, четко сформулированы, являются обоснованными и отражают основные результаты проведенного исследования. Выводы полностью соответствуют задачам диссертационной работы, которая представляет собой законченное экспериментальное исследование.

Апробация работы. Основные результаты диссертационной работы представлены на 8 всероссийских и международных научных форумах.

Публикации. Основное содержание работы весьма полно отражено в 12 публикациях и изложено в виде 3 статей в рецензируемых зарубежных и отечественных журналах, включенных в перечень ВАК, 9 тезисах докладов на всероссийских и международных конференциях. Представленные в работе статьи соискателя полностью отражают содержание диссертации.

Содержание автореферата в полной мере соответствует содержанию диссертационной работы.

При чтении рукописи появились 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 их 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}C значения хим. сдвигов следует округлить до десятичных знаков как это общепринято. Использовал ли при этом авторы 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 и не влияют на достоверность и общую положительную оценку работы Глушковой М.А.

Рекомендации по использованию результатов и выводов

Диссертационное исследование Глушковой М.А. представляет интерес для химиков органиков, работающих в области химии аминокислот, а также биологов и медиков, занимающихся поиском биологически активных структур. Разработанная методика определения бета-агонистов и их метаболитов в следовых количествах в мясной продукции может быть использована компетентными органами, отвечающими за безопасность продуктов питания и кормов. С работой целесообразно ознакомить такие вузы и научные центры, как ИОХ РАН, МГУ им. М.В. Ломоносова, ИНЭОС РАН, РТУ МИРЭА, КНИТУ, РУДН, СПбГУ ИХ, ПГФА, РНИМУ им. Н.И. Пирогова, МГМУ им. И.М. Сеченова, МГМСУ им. А.Е. Евдокимова и др.

Заключение. Диссертационное исследование Глушковой Марии Александровны является завершенной научной работой, выполненной на высоком теоретическом и экспериментальном уровне. Основные результаты работы логичны, сделаны на большом экспериментальном материале и не вызывают сомнений. Работа по своей актуальности, научному уровню, объему выполненных исследований, новизне полученных результатов и их научной и практической значимости удовлетворяет требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук и соответствует паспорту специальности 1.4.3 – Органическая химия по направлениям исследований: «1. Выделение и очистка новых соединений», «2. Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул, «7. 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.

Настоящий отзыв рассмотрен и утверждён на заседании научного семинара лаборатории элементоорганического синтеза имени А.Н. Пудовика ИОФХ им. А.Е. Арбузова – обособленного структурного подразделения ФИЦ КазНЦ РАН (протокол № 3 от 30 сентября 2024 г.), присутствовали 11 чел. категории «научный персонал»).

Чугунова Елена Александровна,

д-р хим. наук (02.00.03 – Органическая химия), старший научный сотрудник лаборатории элементоорганического синтеза им. 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».

E-mail: chugunova.e.a@gmail.com;

тел.: +7 (843) 272-73-24

«17» октября 2024 г.

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

Адрес: 420111, Российская Федерация, Татарстан, г. Казань, ул. Лобачевского, 2/31

Тел.: +7(843)231-90-00

E-mail: presidium@knc.ru

Сайт: <https://knc.ru/>

