

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Глушковой Марии Александровны на тему: «Разработка альтернативных методов получения, изучение физико-химических и фармакокинетических свойств бета-адренергических агонистов и их метаболитов», представленную в диссертационный совет РХТУ.1.4.01 Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева» на соискание ученой степени кандидата наук по специальности 1.4.3. Органическая химия

Диссертационная работа Глушковой Марии Александровны посвящена поиску альтернативных способов получения ряда бета-адренергических агонистов и их метаболитов и изучению их свойств. Соединения этого класса нашли широкое применение в ряде стран в качестве стимуляторов роста в промышленном животноводстве, поскольку они позволяют добиться значительного повышения эффективности производства продукции животного происхождения. Количество используемых бета-агонистов в качестве кормовых добавок увеличивается с каждым годом. Одновременно с этим учащаются случаи отравления людей мясной продукцией, содержащей остаточные количества бета-адреностимуляторов. Использование стимуляторов роста при выращивании животных в странах Евросоюза и РФ запрещено и находится под строгим контролем ветеринарных служб. Поэтому разработка простых способов синтеза и наработка образцов бета-агонистов и их метаболитов для определения ксенобиотиков при контроле мясной продукции, импортируемой на российские рынки из зарубежных стран, является **важной и актуальной** задачей.

В диссертационном исследовании Глушковой М.А. решены все поставленные задачи и достигнута цель исследования. В работе представлены простые недорогостоящие экспериментальные подходы синтеза бета-агонистов как со структурой 2-амино-1-арилэтанолов, так и со структурой 2-амино-2-арилэтанолов. Автором разработаны способы получения и впервые синтезированы метаболиты кленбутерола, бромбутерола и вилантерола. Отдельное внимание хочется уделить важности изучения путей биотрансформации и синтезу метаболитов, т.к. в ряде случаев метаболиты обладают более высокой биологической активностью чем

соединения, что расширяет список фармпрепаратов с аналогичным действием. Глушковой М.А. в качестве примера рассмотрен синтез 4-гидрокситулобутерола, который является метаболитом известного бета-агониста тулобутерола. Препарат с данным действующим веществом недавно появился на рынке лекарственных средств. Проведенные фармакокинетические исследования на лабораторных животных также подтверждают необходимость разработки способов синтеза и наработки метаболитов группы бета-агонистов.

Разработанная методика определения бета-адренергических агонистов и их метаболитов в следовых количествах в печени животных имеет практическое значение и может быть использована ветеринарными службами.

Результаты исследований Глушковой М.А. в достаточной степени опубликованы, в том числе в изданиях, входящих в перечень ВАК РФ, которые также индексируются в международных базах данных.

В качестве замечаний следует бы отметить:

1) Автором впервые получены метаболиты кленбутерола и бромбутерола – 4-амино-3,5-дигалогенгиппуровые кислоты 85а, 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.

Высказанные замечания в целом не снижают общего хорошего впечатления от автореферата диссертационной работы.

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.

Заведующая кафедры фармакологии
Федерального государственного
бюджетного образовательного
учреждения высшего образования
«Пермская государственная
фармацевтическая академия»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
доктор биологических наук
(06.02.03 – Ветеринарная фармакология с
токсикологией),
доцент

614099, г. Пермь, ул. Крупской, 46
Тел.: 8 (342) 282-58-31;
e-mail: zikova@pfa.ru

Зыкова Светлана Сергеевна

Даю свое согласие на обработку персональн

Подпис
заверя

28.