

ОТЗЫВ

научного руководителя на диссертацию Кравченко Анастасии Витальевны на тему: «Новые подходы к электрофоретическому определению лекарственных препаратов в объектах со сложной матрицей с применением полифункциональных покрытий кварцевого капилляра на основе ионных жидкостей», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по научной специальности 1.4.2. — Аналитическая химия.

Целью диссертационного исследования Кравченко Анастасии Витальевны явилась разработка и реализация подходов к модификации электрофоретических систем с использованием соединений на основе циклодекстрина и имидазолиевой ионной жидкости в сочетании с методами внутрикапиллярного концентрирования для последующего селективного определения биологически активных веществ различной природы в биологических жидкостях. Поиск эффективных модификаторов является одним из перспективных направлений в области капиллярного электрофореза (КЭ), способствуя расширению аналитических возможностей данного метода. В качестве модификаторов при формировании динамических и ковалентных покрытий стенок кварцевого капилляра успешно зарекомендовали себя алкилимидазолиевые ионные жидкости (ИЖ). Введение заместителей в имидазолиевый фрагмент, обеспечивающих дополнительные взаимодействия с аналитами, могло бы расширить область применения таких модификаторов, что было тщательно исследовано автором диссертационной работы. В этой связи особый интерес представляло формирование полифункциональных модификаторов – сочетание циклодекстрина и имидазолиевой ИЖ.

Диссертантом предложен синтез ковалентного покрытия стенок кварцевого капилляра на основе имидазолиевого катиона с возможностью варьирования заместителей и выявлены их аналитические возможности при разделении биологически активных соединений различной природы: нейротрансмиттерных аминокислот, важнейших нейромедиаторов – катехоламинов, стероидных гормонов и нестероидных противовоспалительных средств. Установлены факторы, влияющие на электрофоретическое разделение аналитов: значение pH, состав и ионная сила фонового электролита. Показано, что сформированные алкилимидазолиевые ковалентные покрытия обеспечивают с высокой эффективностью и селективностью электрофоретическое разделение основных и кислотных аналитов (биогенных аминов и фенил- и индолкарбоновых кислот). При этом введение β -циклодекстрина в имидазолиевый фрагмент не только обеспечило совместное определение гидрофобных кортикостероидных гормонов и гидрофильных биогенных аминов, но и позволило разделить энантиомеры кетопрофена за счет сформированной хиральной стационарной фазы.

Специальный блок электрофоретических экспериментов посвящен поиску различных вариантов онлайн концентрирования. Сочетание *N*-алкилимидазолиевых ковалентных покрытий с предложенным гибридным методом онлайн-концентрирования

(свиттинг + электростэкинг) позволил существенно снизить пределы обнаружения биогенных аминов (до 0.6-2.0 нг/мл).

В работе выявлены возможности хирального селектора и при введении его в состав фонового электролита. Кравченко А.В. успешно осуществила трехстадийный синтез нового хирального селектора 1-бутил-3-β-циклодекстринимидазолий тозилата, подтвердив промежуточные и целевую структуры методом ЯМР. В оптимизированных условиях ею достигнуто полное разделение энантиомеров кеторолака и кетопрофена с факторами энантиоселективности 1.4 и 0.9, соответственно.

При этом решена еще одна важная проблема – онлайн концентрирование энантиомеров. Следует отметить, что внутрикапиллярное электрофоретическое концентрирование индивидуальных энантиомеров – крайне плохо изученная задача. Традиционные подходы к онлайн концентрированию оказались для энантиомеров малоэффективны. Потребовался поиск принципиального нового решения, и оно было найдено: диссертантом предложен гибридный вариант (свиттинг и градиента рН) с предварительным вводом мицеллярной пробки, позволивший сконцентрировать индивидуальные энантиомеры в 290-390 раз и снизить пределы обнаружения (ПО) до 12-55 нг/мл, что было апробировано при обнаружении энантиомеров кеторолака в плазме крови человека после приема таблеток кеторол-экспресс. Предложен и обоснован возможный механизм такого онлайн концентрирования, суть которого в изменении направления эффективной электрофоретической подвижности аналитов.

Диссертантом выявлены также аналитические возможности различных двойных хиральных систем. При сочетании 1-Bu-3-β-CDImOTs и ванкомицина обнаружена интересная закономерность: с ростом концентрации последнего в ФЭ наблюдалось нелинейное изменение факторов энантиоселективности кетопрофена с обращением порядка их миграции. При этом обнаружен интересный и неописанный в литературе факт: при введении антибиотика ванкомицина в фоновый электролит в качестве второго хирального селектора факторы разрешения энантиомеров кетопрофена увеличиваются до 1.66 с обращением миграции энантиомеров.

С целью характеристики процесса комплексообразования индивидуальных энантиомеров с синтезированным производным ЦД диссертантом проведена количественная оценка процесса комплексообразования энантиомеров НПВС с хиральным селектором. Высокие значения констант комплексообразования явились результатом дополнительных электростатических взаимодействий между положительно заряженным имидазолом в составе ЦД и отрицательно заряженным энантиомером нестероидного противовоспалительного средства.

Результаты выпускной квалификационной работы Кравченко А.В. опубликованы в семи высокорейтинговых журналах, неоднократно докладывались на Всероссийских и Международных научно-исследовательских конкурсах. Многие из докладов удостоены дипломами высшего ранга.

Таким образом, считаю, что диссертация Кравченко Анастасии Витальевны на тему: «Новые подходы к электрофоретическому определению лекарственных препаратов в объектах со сложной матрицей с применением полифункциональных покрытий кварцевого капилляра на основе ионных жидкостей» соответствует основным требованиям,

установленным Приказом от 01.09.2016 № 6821/1 «О порядке присуждения ученых степеней в Санкт-Петербургском государственном университете», а Кравченко Анастасия Витальевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по научной специальности 1.4.2. — Аналитическая химия. Пункт 11 указанного Порядка диссертантом не нарушен.

Доктор химических наук,

Профессор кафедры органической химии Института химии

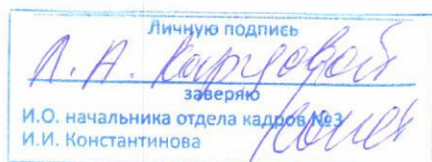
ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский Государственный Университет»

Карцова Людмила Алексеевна

Контактные данные: e-mail: kartsova@gmail.com

Тел.: +7(812)428-40-44; e-mail: l.kartsova@spbu.ru

Дата 07. 09. 2023 г.



07.09.2023