

УТВЕРЖДАЮ:
Директор
Института Химии СПбГУ

 /И.А.Балова/

«25» 09 2023 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет»

Кандидатская диссертация «**Новые подходы к электрофоретическому определению лекарственных препаратов в объектах со сложной матрицей с применением полифункциональных покрытий кварцевого капилляра на основе ионных жидкостей**» выполнена на кафедре органической химии Института Химии Санкт-Петербургского государственного университета. В период подготовки диссертации соискатель **Кравченко Анастасия Витальевна** обучалась в аспирантуре Института Химии Санкт-Петербургского государственного университета.

Кравченко Анастасия Витальевна в 2017 году окончила бакалавриат Института Химии СПбГУ, в 2019 г. окончила с отличием магистратуру Института Химии СПбГУ по специальности 04.04.01 «Химия», в 2023 году закончила аспирантуру Института Химии СПбГУ. Все кандидатские экзамены сданы. Справка о сдаче кандидатских экзаменов выдана в 2022 году.

Научным руководителем кандидатской диссертации является доктор химических наук, профессор кафедры органической химии Института Химии СПбГУ Карцова Людмила Алексеевна.

По итогам обсуждения принято следующее заключение.

Диссертационное исследование Кравченко А.В. направлено на разработку подходов к модификации электрофоретической системы с использованием соединений на основе циклодекстрина и имидазолиевой ионной жидкости с применением методов внутрикапиллярного концентрирования для последующего определения биологически активных веществ (БАВ) различной природы (гидрофобные и гидрофильные), включая хиральные, в биологических жидкостях. Получены и систематизированы результаты, объясняющие механизмы электрофоретического разделения и внутрикапиллярного концентрирования БАВ, включая энантиомеры нестероидных лекарственных препаратов, с использованием модификаторов электрофоретических систем на основе катиона имидазолия. Предложенные способы внутрикапиллярного концентрирования обеспечили значительное снижение пределов обнаружения биологически активных соединений (до 1-2 пг/мл в случае биогенных аминов, 30-50 нг/мл для кортикостероидных гормонов и 12-57 нг/мл для индивидуальных энантиомеров кетопрофена и кеторолака), достаточных для их определения в биологических жидкостях (моча, плазма крови человека).

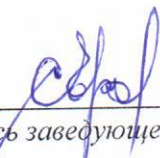
Диссертация Кравченко А.В. содержит ряд принципиально новых, практически и теоретически значимых результатов, обусловленных применением соединений на основе циклодекстрина и имидазолиевого катиона:

1. Предложен подход к синтезу ковалентно связанных со стенками кварцевого капилляра покрытий с варьированием природы заместителя при имидазольном кольце. Установлено, что сформированные алкилимидазольные ковалентные покрытия обеспечивают с высокой эффективностью и селективностью электрофоретическое разделение как основных биогенных аминов, так и фенил- и индолкарбоновых кислот. Введение β -ЦД в структуру покрытия позволяет осуществить совместное определение гидрофобных кортикостероидных гормонов и гидрофильных биогенных аминов, а также выполнить роль хиральной стационарной фазы (режим капиллярной хиральной электрокинетической хроматографии) при разделении энантиомеров кетопрофена.
2. Показано, что сочетание N-алкилимидазольных ковалентных покрытий с предложенным гибридным методом онлайн-концентрирования (свилинг в сочетании с электростэкингом, где в качестве мицеллообразующего агента выбран додецилсульфат натрия), позволяет существенно снизить пределы обнаружения биогенных аминов (до 0.6-2.0 нг/мл). Предложен вариант внутрикапиллярного концентрирования стероидных гормонов с электрокинетическим вводом «пробки» положительного производного ЦД после введения анализируемой пробы, обеспечивший эффективность до 147 тыс. т.т. и снижение предела обнаружения стероидных гормонов на порядок (в 10-16 раз).
3. Синтезирован модификатор на основе алкилимидазола и β -ЦД и выявлены его аналитические возможности в качестве псевдостационарной фазы при разделении кортикостероидных гормонов. Показано, что введение ацетонитрила (10%, объемн.) в составе фонового электролита обеспечивает экспрессное разделение пяти важнейших кортикостероидов.
4. Образование положительно заряженных ассоциатов «ионная жидкость-аналит» легло в основу нового подхода внутрикапиллярного концентрирования нейтральных стероидных гормонов в режиме электростэкинга с факторами концентрирования 16-25 и пределами обнаружения 35-50 нг/мл, что обеспечило их электрофоретическое определение в плазме крови человека.
5. Найдены условия электрофоретического разделения энантиомеров кетопрофена и кеторолака при введении в фоновый электролит хирального селектора на основе бутилимидазола и β -циклодекстрина. Данный вариант позволил впервые провести электрофоретическое разделение энантиомеров кеторолака в режиме электрокинетической хроматографии. Для каждой пары энантиомеров рассчитаны константы комплексообразования с положительно заряженным производным β -ЦД.
6. Разработан гибридный вариант внутрикапиллярного концентрирования (сочетание свилинга и динамического рН скачка) индивидуальных энантиомеров кетопрофена и кеторолака с факторами концентрирования в диапазоне 290-390 с пределами обнаружения индивидуальных энантиомеров кеторолака до 50 нг/мл. Предложенный подход апробирован при определении концентраций энантиомеров кеторолака в плазме крови человека после приема таблетки «Кеторол-экспресс». Найденные значения хорошо согласуются с данными, полученными методом ОФ ВЭЖХ.
7. Выявлены аналитические возможности различных двойных хиральных систем. При сочетании 1-Bu-3- β -CDImOTs и ванкомицина обнаружена интересная закономерность: с ростом концентрации ванкомицина в ФЭ наблюдалось нелинейное изменение факторов энантиоселективности кетопрофена с обращением порядка их миграции.

Диссертация соответствует специальности 1.4.2. «Аналитическая химия». Все результаты получены соискателем лично. Достоверность полученных результатов обусловлена корректной постановкой экспериментов и тщательным анализом полученных данных. Работа прошла широкую апробацию. Результаты диссертационной работы опубликованы в высокорейтинговых журналах, и докладывались на всероссийских и международных конференциях. Опубликованные работы достаточно полно отражают содержание диссертации.

Диссертация Кравченко А.В. является цельной и завершенной научно-квалификационной работой, выполненной на актуальную тему, связанную с приоритетными направлениями и программами развития отечественной фундаментальной и прикладной науки с использованием современных концепций и экспериментальных методологий и содержит решение важной задачи, связанной с новыми подходами к селективному электрофоретическому определению биологически активных анализов в объектах со сложной матрицей, существенно расширяющими аналитические возможности метода капиллярного электрофореза.

Диссертация «**Новые подходы к электрофоретическому определению лекарственных препаратов в объектах со сложной матрицей с применением полифункциональных покрытий кварцевого капилляра на основе ионных жидкостей**» Кравченко Анастасии Витальевны рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.2. Аналитическая химия.



(подпись заведующего кафедрой)

(С.С. Ермаков
доктор химических наук, профессор)

