

ОТЗЫВ

члена диссертационного совета Нестеренко Павла Николаевича на диссертацию Андросовой 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 специальности 1.4.2. Аналитическая химия.

Актуальность работы А.В. Андросовой связана с существующей необходимостью совершенствования методов разделения и определения биологически активных соединений, в первую очередь, действующих компонентов лекарственных препаратов. В случае капиллярного электрофореза (КЭ), являющегося одним из наиболее эффективных (в плане количества теоретических тарелок, достигаемых на разделяющем капилляре) методов разделения соединений, определенным ограничением развития метода является проблема повышения селективности разделения. Основными способами варьирования селективности разделения в КЭ является использование добавок специальных модификаторов в состав фонового электролита (ФЭ) или, технически более сложное и трудоемкое, химическое модифицирование внутренней поверхности кварцевых капилляров. Оба подхода позволяют разделять не только близкие по строению и свойствам соединения, но и их оптические изомеры в случае использования соответствующих хиральных селекторов. Важной и, не менее актуальной задачей, при использовании селективных модификаторов и модифицированных капилляров является развитие представлений о механизме разделения и оптимизация условий разделения для таких разделительных систем.

Актуальность работы неразрывно связана с **новизной работы** А.В. Андросовой, которая заключается в синтезе и использовании кварцевого капилляра с закрепленными бутил- и октилимидазильными группами, β -циклодекстринимидазолиевым лигандом, а также тозилатов метил- и пропил-1- β -циклодекстринимидазолия, примененных в качестве модификаторов фонового электролита. Работа с новыми модификаторами потребовала углубленного изучения механизма разделения близких по строению соединений и оптических

изомеров для данного класса модификаторов. Важно отметить при этом, что автор особое внимание уделяет роли двух функционально различающихся фрагментов, обеспечивающие комбинированный эффект на удерживание и разделение полярных аналитов в условиях КЭ. Интересный синергетический эффект найден при одновременном использовании имидазолиевых ионных жидкостей (ИЖ) и циклодекстринов в качестве отдельных добавок в ФЭ. Заслуживают особого внимания новые возможности КЭ, предложенные автором, по концентрированию отдельных классов аналитов с использованием модификаторов и результаты по разделению энантиомеров лекарственных препаратов.

Практическая значимость работы представлена совокупностью методик по концентрированию, разделению и определению биогенных аминов, фенил- и индолкарбоновых кислот, кортикостероидов и рацемических лекарственных препаратов в различных вариантах КЭ и соответствующих рекомендаций по их использованию, представленные в разделах II.8 и II.9. Важно отметить, что в работе сравнение аналитических характеристик с известными методиками, хотя это и сделано только для электрофоретических методов.

Достоверность полученных результатов и степень обоснованности сделанных автором выводов и рекомендаций не подлежит сомнению, что связано с широким использованием современных методов исследования и обработки результатов. Работу отличает высокий и современный экспериментальный уровень, а также разнообразие использованных вариантов капиллярного электрофореза.

Работа А.В. Андросовой прошла **отличную апробацию** в виде 23 докладов (к сожалению не указано сколько из них устных), сделанных на различных международных и всероссийских конференциях по профилю диссертации. Основные результаты работы изложены в шести научных статьях в международных рецензируемых журналах и индексируемых в базах данных Web of Science, Scopus и RSCI. Во всех тезисах докладов и в четырех статьях А.В. Андросова является первым автором, поэтому ее большой личный вклад в публикациях не вызывает сомнений.

В этой связи следует подчеркнуть **большой объем экспериментальной работы** А.В. Андросовой, в которой изучены свойства трех ковалентно модифицированных капилляров, пяти модификаторов фонового электролита тридцать семь сорбентов и рассмотрены закономерности удерживания более восьми групп модельных сорбатов. Результаты представлены на 69 рисунках, многие из которых комбинированные и представляют собой группу рисунков, и в 22 таблицах. Диссертационная работа изложена в трех крупных главах с общим объемом 152 страницы. Хочется отметить высокий уровень написания литературного обзора, в котором доступно и понятно представлен сложные механизмы концентрирования и разделения современных вариантов капиллярного электрофореза.

Тем не менее по работе имеется ряд замечаний и вопросов:

1. В разделе «Степень разработанности темы» (стр. 7 диссертации) автор отмечает, что «сочетание ЦД и имидазолиевой ... способно улучшить параметры разделения аналитов, что было показано в условиях высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ)». Такие данные (энантиоселективность, разрешение) особенно важны для оценки конкурентноспособности КЭ для хиральных разделений лекарственных препаратов (кетопрофен, кеторолак), где часто требуется простая оценка оптической чистоты соединений, а не достижение низких пределов обнаружения отдельных энантиомеров в сложных по составу объектах. Однако, в работе отсутствует сравнение с литературными данными по энантиоселективности разделения указанных препаратов в хиральной ВЭЖХ.
2. Одним из достижений автора работы можно считать получение ковалентно модифицированных капилляров. Однако, хотя автор и подтверждает получение требуемого циклодекстринимидазольного покрытия, по синтезу имеется ряд вопросов. В частности для получения полисилоксановых групп 4-кратная трудоемкая и времязатратная обработка поверхности кварцевого капилляра сложной силилирующей смесью состава 0.1 масс. % раствор 1,1-дифенил-2-пикрилгидразида в смеси диметилформамида (ДМФА) и 3-

глицидоксипропилтриметоксисилана (7:3, по объему). Необходимость использования токсичных ДМФА и 1,1-дифенил-2-пикрилгидразида автором никак не обсуждается. Кроме того, из литературы известно, что получение полисилоксанового слоя с оксирановыми группами на поверхности кремнезема возможно путем однократной обработки слабощелочным водным раствором 3-глицидоксипропилтриметоксисилана, экологичность которой не вызывает вопросов.

3. На стр. 60 автор приводит условия измерения ЭОП для оценки стабильности ковалентного модифицирования кварцевых капилляров. Вызывает вопросы правильность и значимость полученных данных при использовании для этих целей фоновых электролитов с рН 2.0. Хорошо известно, что при данном значении рН силанольные группы полностью запротонированы и значение ЭОП минимально, то есть примерно в 3.5 – 4.0 раза меньше чем значение ЭОП немодифицированного капилляра при рН 10 (см. рис. 26), когда все силанольные группы полностью диссоциированы. Имеется расхождение в значениях ЭОП, представленных на рис. 26 и в таблице 10.
4. Автор использует изменение величины электроосмотического потока (ЭОП) для оценки степени модифицирования поверхности кварцевого капилляра, что отражает изменение концентрации силанольных групп. Для количественной предложена использовать формулу (2) на стр. 70 диссертации со ссылкой на работу [180]. Однако, формула ошибочна и не отражает относительное изменение ЭОП. Очевидно, что в знаменателе должно быть только значение величины ЭОП для немодифицированного капилляра, при этом корректное измерение ЭОП нужно проводить при рН 10, когда все силанольные группы в немодифицированном капилляре диссоциированы и участвуют в общем значении ЭОП при условии модифицирования неионогенным силаном, таким как 3-глицидоксипропилтриметоксисилан. Следует отметить, что в работе [180] данная формула отсутствует и не обсуждается.
5. В работе широко (66 раз) используется термин свипинг (sweeping), дословно означающий подметание или уборку. В отличие от других подобных более

понятных англоязычных терминов, используемых автором, таких онлайн, стэкинг или электростэкинг, свипинг является неудачным термином, не отражающим реальных процессов, происходящих в КЭ. Даже в современной англоязычной научной литературы новые варианты свипинга называют более конкретными именами, например фокусирование анализа при коллапсе мицелл (*Analyte focusing by micelle collapse, AFMC*) и стэкинг мицелл в слое растворителя (*Micelle to solvent stacking, MSS*) без упоминания свипинга как такового. Вероятно, в условиях окончательно не сформированной терминологии в отечественной литературе, автор мог бы предложить и использовать более адекватную и понятную терминологию, например, «фокусировка анализа в зоне мицелл».


6. По оформлению работы имеется ряд замечаний. В частности, непонятно, почему автор использует одновременно и англоязычные и русскоязычные сокращения для русскоязычных названий реагентов, что создает неудобство при чтении работы. Например, диметилформамид и циклодекстрин сокращаются как ДМФА и ЦД, а 1,1-дифенил-2-пикрилгидразил и 1-бутил-3-β-циклодекстринимидазолий тозилат как DPPH и 3-Bu-1-β-CDImOTs. В ряде случаев используемое сокращение не имеет никакой логической ассоциации ни с русским, ни с английским названием реагентов. Так, кортизон (*cortisone*) обозначается английской буквой E (?), гидрокортизон (*hydrocortisone*) буквой F, а 11-деоксикортизол буквой S. Это серьезно осложняет восприятие результатов, например, распознавание соответствующих пиков на электрофореграммах и зависимостей на рисунках. В работе используется достаточно большое количество научного жаргона – вортекс, эппендорф (см стр. 66-67), который относится лишь к определенным, но не названным продуктам (вибрационная мешалка, пластиковая емкость) международных компаний Wortex и Eppendorf, на самом деле выпускающих огромный ассортимент различных продуктов.

Вместе с тем, указанные замечания не умаляют значимости проведенного исследования. Несомненно, диссертация Андросовой 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 19.11.2021 № 11181/1 «О порядке присуждения ученых степеней в Санкт-Петербургском государственном университете», а соискатель Андросова Анастасия Витальевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.2. Аналитическая химия. Нарушения пунктов 9 и 11 указанного Порядка в диссертации не обнаружены.

Член диссертационного совета

доктор химических наук, профессор,
ведущий научный сотрудник, химического факультета
«ФГБОУ ВО «Московский государственный
университет имени М.В. Ломоносова»



Нестеренко П.Н.

25 марта 2024 г.

