

## ОТЗЫВ

члена диссертационного совета на диссертацию Андросовой (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.

**Актуальность избранной темы.** Одной из тенденций развития современной аналитической химии является повышение роли методов химического анализа медико-биологических объектов со сложной матрицей. К наиболее эффективным и востребованным методам анализа подобных объектов относятся капиллярный электрофорез и родственная ему электрокинетическая хроматография, которые успешно конкурируют в настоящее время с высокоэффективной жидкостной хроматографией (ВЭЖХ). Электрофоретические методы позволяют проводить экспрессное определение большинства биологически активных веществ различной природы, в том числе, лекарственных препаратов, в биологических жидкостях. При этом в рамках этих методов возможно разделение не только различных химических соединений, но и оптических изомеров, которые, как правило, обладают сильно отличающейся биологической активностью. В этой связи актуальность выбранной темы диссертационной работы Андросовой А.В., посвященной электрофоретическому определению лекарственных препаратов в объектах со сложной матрицей, не вызывает сомнений.

**Степень обоснованности положений, выводов и рекомендаций.** При всем разнообразии проведенных в работе исследований, которые включали не только поиск и оптимизацию условий электрофоретического разделения выбранных аналитов, но и их предварительное, в том числе, внутрикапиллярное концентрирование, автор получил достаточно обширные экспериментальные данные, которые обосновывают сделанные в работе выводы и рекомендации. Положения, вынесенные на защиту, соответствуют содержанию проведенных исследований и гармонируют с результатами работы. Последние нашли отражение в 6 статьях, опубликованных в ведущих отечественных и зарубежных журналах, индексируемых в солидных наукометрических базах, а значит прошли неоднократную независимую экспертную оценку со стороны ведущих химиков-аналитиков. Проведенные исследования были неоднократно поддержаны отечественными научными фондами групповыми грантами, что свидетельствует о высоком научном уровне лаборатории, в котором выполнена рассматриваемая работа.

**Достоверность результатов.** Обсуждаемая диссертационная работа отличается высокой степенью достоверности полученных результатов и выводов. Она выполнена на современном серийно выпускаемом аналитическом оборудовании, внесенном в государственный реестр средств измерений. Наряду с модельными водными растворами в качестве объектов исследования на завершающих этапах работы были использованы реальных объекты – биологические жидкости (кровь, моча) добровольцев. Правильность разработанных автором схем определения в ряде случаев подтверждалась путем сопоставления полученных результатов с результатами анализа тех же образцов с помощью хорошо изученного метода ВЭЖХ. Это довольно распространенный в практике химического анализа прием, который используется при проверке правильности методик анализа объектов со сложной матрицей при отсутствии стандартных образцов состава.

**Научная новизна.** Основным элементом научной новизны рассматриваемого исследования, который нашел отражение в его названии, является разработка вариантов полифункциональной модификации стенок кварцевого капилляра на основе ионных жидкостей. Предложена ковалентная прививка к капилляру имидазолиевого катиона с  $\beta$ -циклодекстрином в качестве заместителя, которая позволила проводить одновременное определение гидрофобных и гидрофильных аналитов: стероидных гормонов и биогенных аминов. Кроме того, введение имидазолиевого фрагмента в  $\beta$ -циклодекстрин позволило использовать макроцикл в качестве хирального селектора и впервые выполнить разделение энантиомеров кеторолака в режиме электрокинетической хроматографии со значительным фактором разрешения (1,4), пригодным для решения большинства практических задач.

**Практическая значимость.** Капиллярный электрофорез (КЭ) и родственные методы отличаются высокой экономичностью используемого оборудования и расходных материалов и выгодно отличаются от ВЭЖХ. По этой причине получение в КЭ сопоставимых с ВЭЖХ результатов по основным метрологическим характеристикам может расцениваться как достижение. Найденные в работе способы внутрикапиллярного концентрирования с применением полифункциональных покрытий кварцевого капилляра на основе ионных жидкостей позволили значительно снизить пределы обнаружения таких биологически активных веществ, как биогенные амины (до (1–2) пг/мл), кортикостероидные гормоны (до (30–50) нг/мл) и индивидуальных энантиомеров кетопрофена и кеторолака (до (10–60) нг/л), достаточных для определения этих веществ в биологических жидкостях (моча, плазма крови человека).



### **Замечания и вопросы по существу работы**

1. Обзор литературы отличается высокой информативностью, однако в его финале акцент следовало бы сделать не на уже решенных с помощью электрофоретических методов задачах, а обозначить ещё нереализованные конкретные подходы, которые являются предметом диссертации.

2. Условия эксперимента (глава 2) и его результаты (глава 3) разделены несколькими десятками страниц. При таком построении неизбежны повторы, либо необходимость возврата к условиям анализа при оценке результатов.

3. Изменение порядка миграции энантиомеров при введении второго хирального селектора (с. 108) указывает на их конкурирующее влияние и играет отрицательную роль. При этом возможное образование нового хирального объекта, вряд ли может дать положительный эффект по сравнению с исходными хиральными селекторами. Представляется очевидным, что синэргетический эффект возможен только в том случае, когда оба хиральных селектора лучше удерживают один и тот же энантиомер.

4. Описание анализа результатов реальных объектов слишком лаконично. Отсутствует информация о метрологических характеристиках и об алгоритмах оценки правильности предложенных схем определения биогенных аминов и стероидных гормонов (разделы III.4.1 и III.4.2).

5. Что автор подразумевает под относительным смещением в таблице без номера и названия на с. 101?

6. Как указывает сам автор, разработанная схема внутрикапиллярного концентрирования (электростэкинг + свипинг) не годится для анализа мочи (с. 116), а для анализа каких реальных объектов эта схема подходит?

### **Технические замечания**

1. Литературные ссылки 1, 2, 24, 38, 76, 123, 137, 138 не содержат названий журналов, а ссылки 18 и 59 дублируют друг друга.

2. Не указана матрица градуировочных растворов при определении биогенных аминов на с. 65.

3. Не указан внутренний стандарт при обработке образцов плазмы крови в случае определения стероидных гормонов на с. 66.

4. По-видимому, осадок перерастворили не в 200 мл, в 200 мкл воды (с. 66)?

5. Нет обозначений пиков на рис. 50 и 51.

Указанные замечания несколько снижают общее впечатление от диссертационной работы Андросовой А.В., но не влияют на положительное заключение о её соответствии предъявляемым требованиям.

**Заключение.** 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 научной специальности 1.4.2. – Аналитическая химия. Пункты 9 и 11 указанного Порядка диссертантом не нарушены.

Член диссертационного совета

Доктор химических наук, профессор, профессор

Родинков Олег Васильевич

22.03. 2024

