



**Уральский  
федеральный  
университет**

имени первого Президента  
России Б.Н.Ельцина

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации  
Федеральное государственное автономное образовательное учреждение  
высшего образования «Уральский федеральный университет  
имени первого Президента России Б.Н. Ельцина» (УрФУ)

ул. Мира, 19, Екатеринбург, 620002,  
факс: +7 (343) 375-97-78; тел.: +7 (343) 374-38-84  
контакт-центр: +7 (343) 375-44-44, 8-800-100-50-44 (звонок бесплатный)  
e-mail: rector@urfu.ru, www.urfu.ru  
ОКПО 02069208, ОГРН 1026604939855, ИНН/КПП 6660003190/667001001

06 МАР 2024

№ 01.09 - 04/1931

На № \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_

**УТВЕРЖДАЮ**

Проректор по науке Федерального  
государственного автономного  
образовательного учреждения высшего  
образования «Уральский федеральный  
университет имени первого Президента  
России Б.Н. Ельцина»

Германенко А.В.

2024 г.



### **ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ**

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» на соискание учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.2. Аналитическая химия

Первые упоминания о методе капиллярного электрофореза (КЭ) относятся к семидесятым годам XX века. Достаточно позднее появление и последующее развитие метода КЭ связано с техническими трудностями приготовления кварцевых капилляров нужного качества и развитием методов детектирования аналитического сигнала в потоке.

Традиционно КЭ сравнивают с высокоэффективной жидкостной хроматографией (ВЭЖХ), поскольку в обоих методах разделение происходит в ограниченном пространстве (колонке или капилляре) с участием движущейся жидкой фазы и для детектирования используются аналогичные принципы.

Однако КЭ имеет ряд преимуществ перед ВЭЖХ:

- высокая эффективность разделения, недоступная ВЭЖХ и связанная с плоским профилем электроосмотического потока;
- малый расход реактивов и практическое отсутствие потребности в применении дорогостоящих высокочистых растворителей: ацетонитрила, метанола, гексана и др.;

33-06-340 от 24.03.2024

- отсутствие дорогостоящих хроматографических колонок и, следовательно, проблем со «старением» сорбента и заменой колонок при выработанном ресурсе;
- отсутствие прецизионных дорогостоящих насосов высокого давления, необходимых для ВЭЖХ;
- простота аппаратного оформления;
- экспрессность анализа.

Из недостатков КЭ нужно отметить ограниченное применение метода для образцов, плохо растворяющихся в водных или разбавленных водно-спиртовых растворах, и невысокую чувствительность при регистрации сигнала в капилляре из-за малой длины оптического пути.

Необратимость адсорбции белков, пептидов, фрагментов ДНК, а также электростатические взаимодействия разделяемых соединений с внутренней поверхностью капилляров приводят к значительному снижению эффективности и разрешающей способности, невоспроизводимости разделений. Это требует дополнительных усилий по регенерации капилляров или даже их замене.

Так или иначе применение кварцевого капилляра является основным условием реализации метода КЭ. Поэтому в последнее время разделения сложных смесей аналитов ведут с использованием модифицированных капилляров.

Определение индивидуальных энантиомеров – одна из непростых и крайне актуальных задач в области фармацевтической и медицинской химии. Капиллярный электрофорез – перспективная альтернатива методу ВЭЖХ для разделения рацемических лекарственных средств вследствие легкости варьирования условий электрофоретического разделения. Для разделения энантиомеров методом КЭ требуется применение хиральных селекторов в качестве модификаторов внутренней поверхности капилляра и/или фонового электролита.

В последние годы были синтезированы новые полифункциональные материалы: ионные жидкости (ИЖ), глубокие эвтектические растворители, наночастицы, молекулярно-импринтированные полимеры. Кроме них в качестве хиральных селекторов применяют циклодекстрины, циклофруктаны, белки, соли желчных кислот, полисахариды, ионные жидкости, нуклеотиды, антибиотики.

В этом направлении работают многие лаборатории, имеющие опыт применения КЭ в фармацевтической химии. В России таким признанным центром является группа исследователей под руководством доктора химических наук Карцовой Л.А. в Санкт-Петербургском государственном университете. Диссертационная работа Андросовой А.В. является логическим продолжением работ этой научной группы.

Таким образом, цель работы Андросовой А.В. – разработка 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 различной природы в биологических жидкостях – является **актуальной и значимой** как в научном, так и в прикладном аспектах.

Автором проведен синтез ковалентного покрытия внутренней поверхности капилляра на основе имидазолиевого катиона. Установлена возможность варьирования заместителей в имидазольном кольце. Охарактеризованы полученные ковалентно связанные покрытия и обсуждены факторы, влияющие на электрофоретическое разделение.

С целью разделения гидрофобных аналитов и энантиомеров лекарственных препаратов осуществлен синтез модификатора на основе имидазолиевого катиона и  $\beta$ -циклодекстрина ( $\beta$ -ЦД). Исследованы его возможности в качестве псевдостационарной фазы при разделении целевых компонентов.

Создание и использование таких модификаторов капилляров обусловили **научную новизну** полученных в работе Андросовой А.В. результатов.

**Практическая ценность результатов** достигнута благодаря успешному опробованию различных вариантов внутрикапиллярного концентрирования с целью снижения пределов обнаружения аналитов и разработке гибридных методов онлайн концентрирования энантиомеров. Автором проведен анализ реальных биологических жидкостей с применением разработанных в диссертационной работе подходов.

Диссертация А.В. Андросовой имеет традиционную структуру и состоит из введения, трех глав, заключения, списка цитируемой литературы.

Во введении обсуждаются цель работы, научная новизна и практическая значимость полученных результатов. Приведены положения, выносимые на защиту.

**Глава 1** по содержанию является обзором литературы и называется «Применение метода капиллярного электрофореза в области медицинской химии и в фармацевтике».

Отмечается, что введение различных модификаторов в качестве добавок, формирование с их участием стационарных или псевдостационарных фаз оказалось мощным резервом в регулировании эффективности и селективности разделения близких по структуре соединений (метаболитов, энантиомеров), а также реализации скрининговых систем при разработке синтеза и анализа лекарственных препаратов.

Одним из подходов к достижению высокой воспроизводимости времён миграции аналитов является формирование стационарных фаз на стенках кварцевого капилляра, что позволяет преодолеть сорбцию определяемых соединений на стенках кварцевого

капилляра. На выбор конкретного модификатора влияет наличие и природа функциональных ионогенных групп в аналитах, гидрофобность/гидрофильность, а также размер молекул. Проведен анализ информации, содержащейся по этому вопросу в обзорных статьях последнего десятилетия. Обсуждаются возможности подтверждения факта модификации капилляра физико-химическими методами. В качестве таких методов могут быть использованы: сканирующая электронная микроскопия (СЭМ), элементный анализ, электронная и колебательная спектроскопия, рентгеноструктурный анализ.

Отдельно рассмотрено введение модификаторов в состав фонового электролита. Существенное внимание уделено хиральному разделению методом КЭ с использованием циклодекстринов.

Использование классических ЦД в качестве хиральных селекторов не всегда позволяет добиться полного разделения энантиомеров. Перспективно направление, связанное с модификацией самих циклодекстринов путём введения различных заряженных групп в состав макроцикла. Введение заместителей в структуру циклодекстрина не только способствует усилению хирального распознавания за счёт дополнительных взаимодействий, но и может полностью изменить механизм разделения энантиомеров.

Ионные жидкости уже нашли активное применение в методе капиллярного электрофореза: введенные в фоновый электролит, они могут выполнить роль псевдостационарной фазы, модификатора стенок кварцевого капилляра, хирального селектора.

В заключительной части обзора литературы рассмотрены гибридные методы онлайн концентрирования. Обобщающая таблица приведена для методов онлайн концентрирования энантиомеров в реальных объектах.

Обзор литературы базируется на 174 литературных источниках, он достаточно полно иллюстрирован литературным графическим материалом (17 рисунков) и дает хорошее представление о состоянии обсуждаемых в диссертационной работе вопросов. По качеству представления материала, полноте литературного профиля проблемы и критического подхода к анализу имеющихся литературных сведений эта глава диссертационной работы А.В. Андросовой представляет самостоятельную научную ценность. Особенно изучение этого раздела полезно для исследователей, познающих особенности современного состояния КЭ как метода анализа и разделения и концентрирования.

Небольшое резюме в конце обзора литературы обращает внимание на то, что возможность модификации электрофоретической системы позволяет в одном

аналитическом цикле разделять гидрофильные и гидрофобные биологически активные соединения, включая энантиомеры. В качестве модификаторов успешно зарекомендовали себя циклодекстрины и их производные. При этом обнаружен ряд ограничений традиционно используемых систем на основе ЦД. Требуется поиск новых подходов к их модификации, например, использование для этой цели ИЖ, что позволит существенно расширить диапазон определяемых соединений в КЭ, включая хиральное разделение, и способствовать увеличению факторов разрешения энантиомеров за счёт синергетического эффекта. Имеются единичные публикации, касающиеся введения в молекулу ЦД имидазольного катиона, однако, по мнению автора, именно такие структуры могут обеспечить дополнительные эффективные взаимодействия с аналитами, расширив аналитические возможности электрофоретического метода и в хиральном разделении. Недостаточно исследован вопрос внутрикапиллярного электрофоретического концентрирования индивидуальных энантиомеров, что является важной и нетривиальной задачей.

**Глава 2** представляет собой подробное описание проведённых экспериментальных исследований.

Список использованного оборудования и химических реактивов позволяет считать, что в диссертационной работе Андросовой А.В. экспериментальная часть выполнена на современном научном уровне. Не вызывает вопросов подход к приготовлению рабочих растворов.

Отдельно описан синтез модификаторов на основе имидазола и  $\beta$ -ЦД. Синтезированные соединения идентифицированы методом ядерно-магнитного резонанса на ядрах  $^1\text{H}$ , полученный спектр сравнивали с литературными данными. Подробно описан синтез ковалентных покрытий внутренних стенок капилляров. Приведена схема синтеза ковалентных покрытий на основе имидазола с возможностью постфункционализации.

Выполнены эксперименты, подтверждающие наличие и структуры покрытий, а также проведена оценка стабильности ковалентных покрытий.

Описаны методики определения основных аналитов, таких как биогенные амины, фенил- и индолкарбоновые кислоты, кортикостероидные гормоны.

Несколько методик приведены в разделе, посвящённом введению модификатора на основе имидазольного катиона в состав фонового электролита. В том числе показан порядок изучения влияния концентрации модификатора на скорость электроосмотического потока (динамическая модификация стенок кварцевого капилляра). Анализ реальных объектов регламентируется методиками определения стероидных гормонов, энантиоразделения лекарственных препаратов. С целью изучения

физико-химических характеристик процессов, происходящих в капиллярах, приведена методика расчёта констант комплексообразования производного  $\beta$ -ЦД с индивидуальными энантиомерами.

Описана методика работы с двойными хиральными системами, а также методики осуществления эксперимента в режиме электрокинетической хроматографии.

Детально прописаны методики анализа реальных объектов, осуществлённых автором данной работы: определение биогенных аминов в образцах мочи, стероидных гормонов в образцах плазмы крови человека, энантиомеров кеторолака в образцах плазмы крови человека.

Безусловным положительным моментом, подтверждающим достоверность полученных результатов, является сравнение полученных значений эффективности и селективности разделения со значениями, полученными в экспериментах без модификации электрофоретической системы при тех же концентрациях и значениях pH фонового электролита.

В целом экспериментальная часть работы А.В. Андросовой показывает, что автором выполнен огромный объём экспериментальной работы. Осуществление многих описанных методик требует ювелирной точности исполнения, например, модификация внутренних поверхностей капилляров.

**Глава 3** диссертационной работы А.В. Андросовой представляет собой обсуждение полученных автором результатов. В соответствии с заявленной во введении целью работы обсуждаются различные приемы модификации используемых капилляров.

В качестве исследуемых модификаторов выбраны имидазолиевые ИЖ и модификаторы на основе имидазолиевого катиона, являющиеся одними из универсальных в области КЭ и подходящими для разделения большого количества биологически активных соединений.

Автором работы выделено для специального исследования три возможных функции изучаемых модификаторов:

- в качестве псевдостационарных фаз;
- хиральных добавок;
- модификаторов внутренних стенок кварцевого капилляра с формированием ковалентных покрытий и реализацией режима капиллярной электрохроматографии.

*Ковалентные покрытия на основе имидазолиевого катиона.*

Предложена схема синтеза ковалентных покрытий на основе имидазолиевого катиона, включающая активацию стенок кварцевого капилляра щёлочью, силилирование и функционализацию. Проведена оптимизация каждого этапа этого процесса. В зависимости от используемых на этапе функционализации реагентов

получали ковалентные покрытия разных структур: алкилимидазолиевые и на основе  $\beta$ -ЦД. Подтверждением наличия ковалентного покрытия на внутренней стенке кварцевого капилляра служат снимки, полученные методом СЭМ. Измерение его толщины выполнено в нескольких точках и составляет 18–20 нм.

На основании измерения скорости ЭОП изучена стабильность ковалентных покрытий от анализа к анализу и от капилляра к капилляру. Для оценки аналитических возможностей синтезированных покрытий выбраны различные соединения: в качестве гидрофильных аналитов – биогенные амины, гидрофобных – кортикостероидные гормоны; а для выявления возможности циклодекстринимидазолиевого покрытия способствовать хиральному разделению было исследовано поведение рацемата кетопрофена.

Для поиска условий разделения десяти карбоновых кислот изучено влияние значения pH и ионной силы фонового электролита (ФЭ) на селективность их разделения. Положительный результат достигнут в следующих условиях: 10 мМ  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  (доведённый до pH 4.2 0.1 М HCl), ввод пробы: 2.0 с 30 мбар; -20 кВ; 220 нм. Стационарная фаза – ковалентное покрытие на основе бутилимидазолиевого катиона. Поиск приемлемых и эффективных вариантов внутрикапиллярного концентрирования многих аналитов потребовал специальной серии предварительных экспериментов. На бутилимидазолиевом и циклодекстринимидазолиевом покрытии удалось разделить три кортикостероидных гормона, при этом близкие по структуре кортизон и кортизол в этих условиях не разделялись и мигрировали вместе.

Было высказано предположение, что введение псевдостационарной фазы в виде пробки до или после ввода образца могло бы обеспечить дополнительное взаимодействие с аналитами, способствуя концентрированию и не блокируя полости макроциклов в составе стационарной фазы. Сохранить селективность разделения стероидных гормонов при увеличении объёма введённой пробы удалось лишь в том случае, когда в виде пробки вводили положительно заряженный 3-Me-1- $\beta$ -CDImOTs.

*Модификаторы на основе имидазола и  $\beta$ -циклодекстрина в качестве псевдостационарных фаз при разделении гидрофобных аналитов.*

Получены производные циклодекстрина, аналогичные по структуре ранее рассматриваемым ковалентным покрытиям – 1-Me-3- $\beta$ -CDImOTs с целью проверить возможности таких структур в качестве псевдостационарной фазы. В структуре синтезированного 3-Me-1- $\beta$ -CD-ImOTs имеются два функциональных центра: гидрофобная полость макроцикла и положительно заряженное имидазолиевое кольцо, что позволяет этому модификатору выполнять роль псевдостационарной фазы при

электрофоретическом разделении незаряженных гидрофобных аналитов. В качестве модельных аналитов выбраны кортикостероидные гормоны.

Для разделения кортикостероидов потребовалось присутствие модификатора в составе ФЭ, а поиск условий разделения аналитов включал варьирование pH (2.0–8.0) и ионной силы (5–50 мМ) фонового электролита, а также концентрации 1-Me-3- $\beta$ -CDImOTs (0.1–2.25 мМ).

Найдено приемлемое значение pH (3.2) и концентрации (5 мМ) фосфатного буферного раствора для достижения требуемой селективности разделения. Различия в константах комплексообразования и наличие собственной электрофоретической подвижности производного  $\beta$ -ЦД способствовали разделению четырёх кортикостероидов в режиме электрокинетической хроматографии с введением 0.7 мМ модификатора в состав ФЭ. Варьирование pH и ионной силы буфера, а также концентрации модификатора в фоновом электролите оказалось недостаточным для разделения близких по структуре кортизона и гидрокортизона. Лишь изменение гидрофобно-гидрофильного баланса при добавлении органического растворителя (ацетонитрила) в ФЭ повлияло на процесс комплексообразования и разделение этих стероидных гормонов. Таким образом, для селективного разделения модельной смеси стероидных гормонов найдены условия: 5 мМ фосфатный буфер раствор (pH 3.2), 0.7 мМ 3-Me-1- $\beta$ -CD-ImOTs, 10 % (об.) ACN, напряжение 20 кВ, 254 нм. Значения пределов обнаружения (ПО) кортикостероидов, определённые по отношению сигнал/шум 3:1, в таких условиях составили 1.25–2.73 мкг/мл, что является слишком высоким для обнаружения этих аналитов в образцах плазмы. С целью снижения ПО изучены возможности различных методов внутрикапиллярного концентрирования.

В режиме электростэкинга удалось сконцентрировать стероидные гормоны в 16–25 раз. В этом случае в пробу добавляли 3-Me-1- $\beta$ -CD-ImOTs. Требуемая концентрация 3-Me-1- $\beta$ -CD-ImOTs в образце рассчитана в соответствии с концентрацией стероидов и предположением, что стероидные гормоны и ЦД образуют комплексы в соотношении 1:1.

*Разделение энантиомеров нестероидных противовоспалительных средств в режиме электрокинетической хроматографии.*

Серия предварительных тестовых экспериментов включала варьирование pH фонового электролита (2.0, 4.5, 7.5, 11.0), ионной силы буферного раствора (5, 10, 25, 50 мМ), концентрации хирального селектора 1-Bu-3- $\beta$ -CDImOTs (0.25, 0.50, 1.00 мМ).

Установлено, что введение модификатора на основе  $\beta$ -ЦД и имидазола позволяет разделять энантиомеры НПВС; наибольшие факторы энантиоселективности (1.46 и 1.06



для кеторолака и кетопрофена соответственно) достигнуты при следующем составе ФЭ: 25мМ фосфатный буферный раствор (рН 6.4), 1 мМ 1-Bu-3-β-CDImOTs.

Новизну проводимым исследованиям придаёт и расчёт констант комплексообразования. Он основан на измерениях электрофоретических подвижностей энантиомеров при различных концентрациях модификатора в составе ФЭ. Оценено влияние вязкости растворов. Получены высокие значения констант комплексообразования, что может быть результатом дополнительных электростатических взаимодействий между положительно заряженным имидазолом в составе ЦД и отрицательно заряженным НПВС.

Достаточно существенное внимание Андросова А.В. уделяет двойным хиральным системам. В качестве второго хирального селектора для таких систем использовали ряд различных по строению и свойствам соединений: β-ЦД, ГП-β-ЦД, сульфо-β-ЦД, декстран, амикацин, амоксициллин и ванкомицин. При введении ванкомицина в качестве второго хирального селектора (концентрации обоих хиральных селекторов 1 мМ, т.е. соотношение 1:1), факторы энантиоселективности кетопрофена увеличиваются до 1.66 с обращением миграции энантиомеров. Такой эффект очень скудно описан в литературе по КЭ. При использовании в качестве второго хирального селектора амикацина и амоксициллина обращение порядка миграции энантиомеров не наблюдалось.

В работе Андросовой А.В. разработан гибридный вариант онлайн концентрирования, основанный на изменении направления эффективной электрофоретической подвижности аналитов (за счёт варьирования диссоциированной и недиссоциированной форм аналита) и свипинга в зоне образца. Предложенный вариант позволил сконцентрировать индивидуальные энантиомеры в 295–395 раз, снизив ПО до 12–57 нг/мл. Предложен и механизм разработанного онлайн концентрирования энантиомеров.

#### *Апробация разработанных подходов при анализе реальных объектов*

Разработаны следующие методики: определение биогенных аминов в образцах мочи с использованием ковалентных покрытий, определение стероидных гормонов в плазме крови человека, определение энантиомеров кеторолака в плазме крови человека. Во всех случаях приведены схемы пробоподготовки и проведения анализа. Определена область линейности градуировочных зависимостей, пределы обнаружения, пределы количественного определения, а также прецизионность методик. Для оценки правильности предложенного подхода при определении энантиомеров кеторолака те же образцы плазмы анализировали методом ВЭЖХ и найденные значения общей концентрации энантиомеров сравнивали с суммой концентраций энантиомеров,

полученной методом КЭ. Результаты, полученные обоими методами, хорошо коррелируют.

Подводя итог анализу обсуждения результатов диссертационной работы Андросовой А.В. можно сказать, что все заявленные во введении цели и задачи работы достигнуты.

Осуществлён синтез ковалентно связанных со стенками кварцевого капилляра покрытий с варьированием природы заместителя в имидазольном кольце. Сочетание N-алкилимидазолиевых ковалентных покрытий с предложенным гибридным методом онлайн-концентрирования (свилинг + электростэкинг, где в качестве мицеллообразующего агента выбран додецилсульфат натрия), позволяет существенно снизить пределы обнаружения биогенных аминов (до 0.6-2.0 нг/мл).

Синтезирован модификатор на основе алкилимидазола и  $\beta$ -ЦД и выявлены его аналитические возможности в качестве псевдостационарной фазы при разделении кортикостероидных гормонов.

Образование положительно заряженных ассоциатов «ионная жидкость-аналит» легло в основу нового разработанного подхода внутрикапиллярного концентрирования нейтральных стероидных гормонов.

Найдены условия электрофоретического разделения энантиомеров кетопрофена и кеторолака при введении в фоновый электролит хирального селектора на основе бутилимидазола и  $\beta$ -циклодекстрина.

Разработан гибридный вариант внутрикапиллярного концентрирования (сочетание свилинга и динамического рН скачка) индивидуальных энантиомеров кетопрофена и кеторолака.

Выявлены аналитические возможности различных двойных хиральных систем. При сочетании 1-Bu-3- $\beta$ -CDImOTs и ванкомицина обнаружена интересная закономерность: с ростом концентрации ванкомицина в ФЭ наблюдалось нелинейное изменение факторов энантиоселективности кетопрофена с обращением порядка их миграции.

**Достоверность** полученных в диссертации данных обеспечена использованием комплекса взаимодополняющих физико-химических методов исследования на всех этапах выполнения работы. Электрофоретическое определение проведено с использованием системы капиллярного электрофореза «Капель-105М» фирмы «Люмэкс» (Россия) со спектрофотометрическим детектором. Подготовку образцов для анализа проводили при использовании центрифуги ELMi CM-50MP (Латвия), УЗ-ванны Branson Ultrasonic Bath 2510 (США) и мульти-вортекса Multi V-32 BioSan (Латвия), аналитических весов OHAUS Pioneer (PA214C, дискретность  $\pm 0.0001$  г) (США);

сушильного лабораторного шкафа «LOIP LF» (Санкт-Петербург), рН-метра HI 2210 (Германия); автоматических дозаторов 20-200 мкл; 100-1000 мкл фирмы Satorius.

Эксперименты для независимой оценки предложенных электрофоретических подходов осуществляли методом ОФ ВЭЖХ на жидкостном хроматографе «LC-40 Nexera» фирмы «Shimadzu» (Япония), колонка Agilent Zorbax SB-C8 2.1 мм × 150 мм, 3.5 микрон.

Оценку наличия и толщины ковалентного покрытия на внутренней стенке кварцевого капилляра проводили по снимкам, полученным методом СЭМ на сканирующем электронном микроскопе с полевым эмиссионным катодом Carl Zeiss Merlin.

Обработку результатов электрофоретических анализов проводили с помощью программного обеспечения «Эльфран» для Windows.

Достоверность полученных результатов подтверждает также грамотно проведенная их статистическая обработка.

Научная значимость данного исследования подтверждается тем, что оно является частью плановых госбюджетных исследований кафедры органической химии Санкт-Петербургского университета.

Научные положения, выносимые на защиту в диссертационной работе Андросовой А.В., полно отражены в опубликованных работах. Всего по теме диссертации опубликовано 6 статей в изданиях, рекомендованных ВАК и цитируемых в базах WoS и Scopus, и 23 тезиса докладов. Основные результаты работы докладывались на научных конференциях как российского, так и международного уровня и хорошо известны научной общественности.

В условиях повышения требований к качеству фармацевтических препаратов разработка экспрессных, чувствительных и воспроизводимых методов определения антибиотиков и других биологически активных соединений в физиологических жидкостях, фармацевтических препаратах, анализ которых осуществлен при выполнении данной работы, имеет огромное **практическое значение**.

Результаты работы могут быть внедрены в санитарных лабораториях промышленных предприятий, лабораториях Роспотребнадзора различного уровня, лабораториях фармацевтических и пищевых предприятий.

При ознакомлении с работой возникли следующие **замечания и вопросы**:

1) Сколько измерений было проведено при оценке воспроизводимости скорости ЭОП (табл. 10, 13) и как оценивали границы погрешности этой величины?

2) Как оценивали относительное смещение (рис. 52, табл. 20)?

3) Какие концентрации стероидных гормонов использовали при анализе (рис. 36)? Почему в данном случае без введения пробки для концентрирования аналиты не разделяются, хотя в предыдущем разделе показана возможность их разделения (рис. 35)?

4) Чем можно объяснить немонотонное изменение вязкости фоновых электролитов при увеличении концентрации производного циклодекстрина (табл. 15)? Вносит ли вязкость фонового электролита значимый вклад в значение констант комплексообразования энантиомеров с производным ЦД?

Высказанные вопросы и замечания не снижают научной и практической ценности выполненной Андросовой А.В. диссертационной работы.

Диссертационная работа представляет собой объёмное исследование, написана хорошим научным языком, логически обоснована, результаты базируются на достаточном количестве экспериментальных и расчётных данных и поэтому сомнений не вызывают, обсуждение результатов проведено на высоком научном уровне. Работа является завершённым научным исследованием в рамках поставленных целей и задач работы.

Диссертация является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи, имеющей существенное значение для развития метода капиллярного электрофореза с использованием новых способов модифицирования кварцевых капилляров с целью повышения селективности и понижения пределов обнаружения практически значимых лекарственных препаратов, и соответствует требованиям, установленным Приказом от 19.11.2021 № 11181/1 «О порядке присуждения учёных степеней в Санкт-Петербургском государственном университете». Автор работы – Андросова Анастасия Валерьевна – заслуживает присуждения учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.2. Аналитическая химия.

Отзыв заслушан, обсуждён и утверждён на заседании кафедры аналитической химии и химии окружающей среды Института естественных наук и математики Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина» (ИЕНиМ УрФУ) (протокол № 3 от 27 февраля 2024 г.).

Заведующий кафедрой аналитической химии  
и химии окружающей среды ИЕНиМ УрФУ  
к.х.н., доцент

Ю.С. Петрова