

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу Иоутси Анны Николаевны "Разделение полярных соединений капиллярным электрофорезом и ВЭЖХ на материалах, послойно модифицированных поликатионами и полианионами", представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.02 - Аналитическая химия

Полиэлектролитные комплексы вызывают большой интерес исследователей, и этот интерес обусловлен обширной областью научного и практического применения полиэлектролитных комплексов. Метод последовательного осаждения полиэлектролитов на заряженные матрицы (layer-by-layer) активно используется в последние двадцать лет для создания новых материалов с требуемыми физико-химическими, биомедицинскими и технологическими свойствами, что открывает новые сферы применения полиэлектролитных комплексов в аналитической химии. Поиск новых материалов для создания сорбентов для ВЭЖХ и покрытий в КЭ всегда остается актуальной задачей, и полиэлектролитные комплексы на основе анионных полисахаридов, мало изученные в ВЭЖХ, являются интересным и важным объектом исследования.

В диссертационной работе полиэлектролитные комплексы применены для создания новых неподвижных фаз в ВЭЖХ и полиэлектролитных покрытий в КЭ. Рассмотрены 6,10-ионен и хитозан в качестве поликатионов, лигносульфонат натрия, N-(3-сульфо, 3-карбокси)-пропионилхитозан, сульфат декстрана в качестве полианионов и наночастицы золота, стабилизированные цитратом натрия, для послойного модифицирования кварцевых капилляров в КЭ и силикагеля в ВЭЖХ. Новые сорбенты и полиэлектролитные покрытия исследованы для разделения разных классов полярных органических соединений - фенолкарбоновых кислот и азотсодержащих фармакологически активных соединений. Таким образом, **актуальность темы** диссертационной работы А.Н. Иоутси как в теоретическом, так и в практическом плане сомнений не вызывает.

Целью диссертационной работы было:

– получить и изучить полиэлектролитные покрытия на основе 6,10-ионена, хитозана в качестве поликатионов и лигносульфоната натрия (ЛСТ), N-(3-сульфо, 3-карбокси)-пропионилхитозана (СКПХ) и сульфата декстрана (СД) в качестве полианионов, и наночастиц золота (НЧЗ), стабилизированных цитратом натрия, для кварцевых капилляров и

силикагеля; оценить возможности модифицированных капилляров в КЭ и новых сорбентов в ВЭЖХ на примере разделения полярных органических соединений.

Для достижения поставленной цели решали следующие **задачи**:

- получить полиэлектролитные покрытия на кварцевом капилляре по методике послойного нанесения и исследовать влияние модифицирования поверхности на направление и скорость электроосмотического потока (ЭОП);
- разделить тестовые смеси азотсодержащих фармакологически активных органических соединений в полученных модифицированных капиллярах методом КЭ;
- получить и исследовать сорбенты, послойно модифицированные 6,10-иононом, анионными полиэлектролитами и НЧЗ;
- изучить условия разделения разных классов полярных органических соединений – фенолкарбоновых кислот (ФКК) и азотсодержащих соединений (α -, β - и Н-блокаторов, β -агонистов, α - и β -адреномиметиков, М-холиноблокаторов) на полученных сорбентах;
- апробировать новые сорбенты для анализа реальных объектов;
- проверить возможность использования масс-спектрометрического детектирования для определения веществ в реальных объектах после их разделения на новых сорбентах.

Диссертационная работа А.Н. Иоутси изложена на 198 страницах машинописного текста, содержит 81 рисунок и 60 таблиц. Она состоит из введения, 4 глав обзора литературы, 4 глав экспериментальной части, выводов и списка цитируемой литературы (256 наименований).

Главы 1 – 2 (обзор литературы) содержат систематизированные данные по использованию полиэлектролитов в КЭ и ВЭЖХ. Рассмотрены основные виды полиэлектролитов, используемые в данный момент в сепарационных аналитических методах, которые могут быть также перспективны для создания полиэлектролитных сорбентов и покрытий для улучшения селективности, эффективности разделения, стабильности работы капилляров и стационарных фаз. Отдельное внимание уделено особенностям образования полиэлектролитных комплексов, акцентировано внимание на широких возможностях полиэлектролитных комплексов ионенов и заряженных полисахаридов. Представлена информация по НЧЗ в качестве модификатора различных матриц, в том числе и для сепарационных методов, в основном - КЭ, КЭХ и ГХ. **Главы 3 - 4** (обзор литературы) посвящены определению ФКК и азотсодержащих фармакологически активных соединений в реальных объектах методами ВЭЖХ и КЭ. Обзор литературы написан последовательно, грамотно, на основании анализа данных, представленных в литературе, автор делает обоснованные выводы о необходимости систематического исследования полиэлектролитных покрытий в КЭ и ВЭЖХ и формулирует основные задачи исследования.

Глава 5 посвящена объектам (эталонные фенолкарбоновые кислоты и фармакологически активные азотсодержащие соединения), реактивам и силикагелю, использованным для синтеза новых сорбентов. Представлены методы исследования физико-химических характеристик синтезированных сорбентов, описаны методики синтеза, техника эксперимента и применяемые приборы.

Основные экспериментальные результаты исследования по разделению и определению ФКК и фармакологически активных соединений в КЭ и ВЭЖХ представлены в **главах 6-7**.

Установлено, что для каждой пары полиэлектролитов существуют свои особенности взаимодействий, что приводит к разной селективности полученных сорбентов и покрытий, а также разной эффективности разделения.

Предварительно влияние полиэлектролитного покрытия на свойства матрицы исследовали в варианте КЭ. Сравнение электрофоретических характеристик разделения в кварцевом капилляре и капиллярах, послойно модифицированных 6,10-ионом, СД (или СКПХ) и НЧЗ, показало, что модифицированные капилляры имеют преимущества по сравнению с обычным в стабильности работы, прецизионности результатов, селективности разделения и чувствительности определения азотсодержащих фармацевтических препаратов. Показано, что в КЭ оптимально покрытие на основе 6,10-ионена и СД, можно отметить, что в таком капилляре получено частичное разделение энантиомеров нескольких азотсодержащих фармпрепаратов.

Электрофоретическое исследование полиэлектролитных покрытий капилляра на основе 6,10-ионена, СД, СКПХ, ЛСТ и НЧЗ позволили автору сделать вывод о перспективности их применения при создании новых модифицированных силикагелей для хроматографии. Синтезировано шесть новых стационарных фаз для ВЭЖХ: силикагель, модифицированный 6,10-ионом, силикагель, модифицированный 6,10-ионом и ЛСТ, силикагель, модифицированный хитозаном и ЛСТ, силикагель, модифицированный 6,10-ионом и СД, силикагель, двукратно модифицированный 6,10-ионом и СД и силикагель, модифицированный 6,10-ионом, НЧЗ и СД.

Систематически изучены параметры, влияющие на удерживание ФКК и азотсодержащих соединений при использовании новых сорбентов: рН буферного раствора, его концентрация, концентрация раствора электролита, природа и содержание органического растворителя в ПФ. Характер влияния перечисленных факторов на удерживание исследованных веществ зависит как от структуры сорбатов, так и полиэлектролитного покрытия. Наилучшие результаты получены для сорбента, модифицированного 6,10-ионом и СД. Хроматографические характеристики сорбента улучшаются при увеличении

числа слоев модификатора на поверхности. Полученные сорбенты и полиэлектролитные покрытия позволяют разделять и определять одновременно до 5 - 8 азотсодержащих фармпрепаратов или ФКК, а также разделять смеси соединений этих классов.

Особое внимание в диссертационной работе уделено исследованию вклада различных взаимодействий в механизм удерживания полярных соединений, этому посвящена **глава 8**. Силикагели, модифицированные 6,10-иононом и ЛСТ или СД, можно отнести к гидрофильным сорбентам типа НЛС. Силикагели, двукратно модифицированные слоями 6,10-ионена и СД или 6,10-иононом, наночастицами золота и СД являются сорбентами смешанного типа.

Следует отметить большой объем проведенного соискателем эксперимента, выполненного и изложенного на высоком научном уровне. Цифровой материал статистически обработан. Достоверность полученных результатов и надежность выводов на их основе не вызывает сомнений.

Научная новизна диссертационной работы А.Н. Иоутси заключается в получении совокупности новых экспериментальных данных, касающихся особенностей разделения полярных соединений на капиллярах и силикагелях, модифицированных полиэлектролитными комплексами 6,10-ионена и анионных полиэлектролитов: сульфата декстрана, лигносульфоната натрия и N-(3-сульфо, 3-карбоксо)-пропионилхитозана. Автор предложил использовать для получения полиэлектролитных покрытий ранее не описанные в литературе системы: 6,10-ионен-СД, 6,10-ионен-СКПХ и 6,10-ионен-ЛСТ. Введение в полиэлектролитное покрытие наночастиц золота, стабилизированных цитратом, позволило улучшить характеристики электрофоретического разделения исследованных веществ и эффективность хроматографической колонки. Интересными с научной точки зрения представляются выводы автора о роли различных типов межмолекулярных взаимодействий в разделение исследованных веществ на силикагелях, с различным составом модифицирующего покрытия. Удачной находкой является возможность сочетания разделения исследованных веществ на новых сорбентах с последующим масс-спектрометрическим детектированием при их определении в плазме крови.

Практическая значимость диссертационной работы А.Н. Иоутси определяется получением ряда новых модифицированных капилляров и стационарных фаз для ВЭЖХ на основе полиэлектролитных комплексов 6,10-ионен - сульфат декстрана, 6,10-ионен - СКПХ, 6,10-ионен - ЛСТ, которые обладают хорошей селективностью, эффективностью и позволяют быстро разделять ФКК и изученные фармакологически активные азотсодержащие соединения. Полученные сорбенты и полиэлектролитные покрытия были использованы для определения фенолкарбоновых кислот и азотсодержащих фармпрепаратов в биологических

жидкостях и продуктах питания. Показана возможность использования новых сорбентов – силикагеля, двукратно модифицированного 6,10-ионеном и СД, и силикагеля, модифицированного 6,10-ионеном, НЧЗ, стабилизированными цитратом натрия, и СД для одновременного разделения смеси ФКК и азотсодержащих соединений методом ВЭЖХ. На примере силикагеля, двукратно модифицированного 6,10-ионеном и СД, показана возможность применения данных НФ для определения кофеина, парацетамола, хлорфенирамина и доксиламина, входящих в состав лекарственных препаратов, в сыворотке крови на уровне 0.5 нг/мл методом ВЭЖХ-МС.

К работе имеется несколько замечаний и вопросов:

1. Не указано, с чем связан выбор именно 6,10-ионена для созданий новых НФ и полиэлектролитных покрытий.
2. Можно было бы подробнее разъяснить, сколько времени можно работать с тем или иным сорбентом или полиэлектролитным покрытием.
3. Что можно было бы предложить для совершенствования новых НФ?
4. Какова воспроизводимость синтеза сорбентов?

Сделанные замечания не имеют принципиального характера и не снижают общей весьма положительной оценки работы в целом.

По материалам диссертации опубликовано в 3 статьях и 5 тезисов докладов. Автореферат полностью отражает содержание диссертационной работы.

Заключение о соответствии диссертации критериям, установленным Положением о порядке присуждения ученых степеней.

Диссертационная работа Иоутси Анны Николаевны "Разделение полярных соединений капиллярным электрофорезом и ВЭЖХ на материалах, послойно модифицированных поликатионами и полианионами" представляет собой самостоятельное, законченное и актуальное научное исследование. По объему выполненных исследований, актуальности, новизне, научной и практической ценности, уровню обсуждения результатов, надежности и достоверности основных выводов диссертационная работа Иоутси Анны Николаевны соответствует требованиям пункта 9 Постановления Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 № 842 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата химических наук по

специальности 02.00.02 - Аналитическая химия, а ее автор, А.Н. Иоутси заслуживает присуждения ей искомой степени по специальности 02.00.02 - Аналитическая химия.

Инженер-химик ООО «НПО ДНК-Технология»,

кандидат химических наук

Буданова Наталья Юрьевна

Буданова Н.Ю.

подпись
г. пр.
Н. Ю. Буданова
«НПО ДНК-Технология»
г. Протвино

02.02.2016.

Общество с ограниченной ответственностью «Научно-производственное объединение ДНК-Технология»

Почтовый адрес: 142281, Московская обл., г. Протвино, ул. Железнодорожная, д. 20

Телефон: 8(4967) 31-06-70

Электронная почта: n.budanova@dna-technology.ru

В диссертационный совет Д 501.001.88
при федеральном государственном бюджетном
образовательном учреждении высшего
образования «Московский государственный
университет им. М.В. Ломоносова»
от Будановой Натальи Юрьевны

Настоящим даю согласие выступить официальным оппонентом на защите диссертации Иоутси Анны Николаевны на тему: «Разделение полярных соединений капиллярным электрофорезом и ВЭЖХ на материалах, послойно модифицированных поликатионами и полианионами», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.02 – Аналитическая химия.

О себе сообщаю следующие сведения:

1. Буданова Наталья Юрьевна, гражданка РФ.
2. Кандидат химических наук (02.00.02 - Аналитическая химия), инженер-химик.
3. Общество с ограниченной ответственностью «Научно-производственное объединение ДНК-Технология».
4. Адрес места работы:
142281 Московская обл, г.Протвино, ул.Железнодорожная, д.20; 8-4967-31-06-70;
n.budanova@dna-technology.ru
<http://www.dna-technology.ru>
5. Основные работы по профилю оппонируемой диссертации:

1. Прохорова А.Ф., Буданова Н.Ю., Шаповалова Е.Н., Шпигун О.А. Разделение профенов и их энантиомеров методом капиллярного электрофореза // Заводская лаборатория. Диагностика материалов. 2010. Т. 76. № 11. С. 7-19.

2. N. Budanova, B. Fourest, A. Maslennikov. Capillary electrophoresis determination of nitrate and nitrite in high-salt perchlorate solutions for the UC dissolution study // J. Radioanal. Nucl. Chem. 2009. V. 281. P. 597-602.

3. Прохорова А.Ф., Буданова Н.Ю., Ананьева И.А., Шаповалова Е.Н., Шпигун О.А. Разделение энантиомеров профенов хиральной высокоэффективной хроматографией и капиллярным электрофорезом. Стендовый доклад на I Всероссийской конференции «Современные методы химико-аналитического контроля фармацевтической продукции». Москва, Россия. 2009.

Кандидат химических наук,
02.00.02 – Аналитическая химия,
инженер-химик

Буданова Н.Ю.

*Мужество Буданова Н.Ю. заверяю
и печатью ООО НПО ДНК-Технология*

