



САМАРСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
SAMARA UNIVERSITY

федеральное государственное автономное
образовательное учреждение высшего образования
«Самарский национальный исследовательский университет
имени академика С.П. Королева»

ул. Московское шоссе, д. 34, г. Самара, 443086
Тел.: +7 (846) 335-18-26, факс: +7 (846) 335-18-36
Сайт: www.ssau.ru, e-mail: ssau@ssau.ru
ОКПО 02068410, ОГРН 1026301168310,
ИНН 6316000632, КПП 631601001

№ 8/н
На № _____ от _____

УТВЕРЖДАЮ

Первый проректор –
проректор по научно-
исследовательской работе
А.Б. Прокофьев



«01» сентября 2021 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации

на диссертацию Черкашиной Ксении Дмитриевны

«Микроэкстракционное выделение и концентрирование тетрациклинов из биологических жидкостей для их последующего хроматографического определения», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.2 – аналитическая химия

Актуальность темы диссертации

Тетрациклины относятся к антибиотикам, активно применяемым в медицине и ветеринарии для лечения широкого спектра заболеваний. Длительное малодозированное воздействие тетрациклинов, поступающих в организм человека из пищевых продуктов, приводит к эндокринным нарушениям, хронической токсичности и развитию устойчивых к антибиотикам микроорганизмов. Поэтому определение содержания антибиотиков в тканях и биологических жидкостях (молоко), используемых в

пищевой промышленности, играет важную роль для обеспечения потребителей безопасной продукцией.

В большинстве случаев химический анализ биологических жидкостей включает стадии выделения и концентрирования целевых аналитов с целью устранения мешающего влияния матриц образца и достижения требуемой чувствительности. Актуальной задачей современной аналитической химии является разработка миниатюризованных, экспрессных, избирательных и экологически безопасных методов пробоподготовки, включающих процедуры разделения и концентрирования, совместимых с инструментальными методами химического анализа. В этом направлении в последнее время особое внимание уделяют поиску новых эффективных экстракционных систем и сорбентов, а также автоматизации микроэкстракции на принципах проточных методов. Среди прочих мицеллярные фазы и эвтектические растворители рассматривают как экологически безопасные и эффективные экстрагенты.

В связи с этим цель представленной диссертационной работы, состоящая в разработке новых эффективных способов микроэкстракционного выделения и концентрирования тетрациклинов из биологических жидкостей для их последующего хроматографического определения, является актуальной.

Научная новизна диссертационной работы состоит в следующем:

1. Установлено образование и выделение мицеллярной фазы первичных аминов при введении в их изотропные растворы электролитов и полярных органических растворителей.
2. Для микроэкстракционного выделения и концентрирования тетрациклинов из биологических жидкостей предложены новые экстракционные системы: мицеллярные фазы первичных аминов и эвтектические растворители на основе терпеноидов и карбоновых кислот.
3. Для автоматизированного микроэкстракционного выделения тетрациклина из мочи разработана гидравлическая схема, включающая

образование мицеллярной фазы *n*-октиламина при изменении ионной силы его изотропного раствора с массопереносом в нее целевого аналита.

4. Для экспрессного определения тетрациклинов в биологических жидкостях (сыворотке и плазме крови и моче) методом высокоэффективной жидкостной хроматографии со спектрофотометрическим детектированием в УФ области спектра (ВЭЖХ-УФ) разработан способ их микроэкстракционного выделения в мицеллярную фазу *n*-октиламина, образование которой происходит из гомогенного раствора пробы при введении полярного органического растворителя.

5. Для высокоэффективного концентрирования тетрациклинов из сыворотки крови для их последующего ВЭЖХ-УФ определения разработан способ твердофазной микроэкстракции на магнитных наночастицах, модифицированные поверхностно-активными веществами.

6. Для высокочувствительного ВЭЖХ-УФ определения тетрациклинов в молоке предложен способ жидкостной микроэкстракции, предполагающий массоперенос аналитов в фазу эвтектического растворителя на основе тимола и октановой кислоты.

Значимость полученных результатов для развития соответствующей отрасли науки и производства

В диссертации Черкашиной К.Д. получены следующие практически значимые результаты:

1. Разработаны новые эффективные способы определения тетрациклинов (тетрациклина, окситетрациклина, доксициклина и хлортетрациклина), основанные на сочетании возможностей новых подходов к жидкостной и твердофазной микроэкстракции и ВЭЖХ-УФ, в биологических жидкостях.

2. Предложен способ автоматизации мицеллярной микроэкстракции на принципах циклического инъекционного анализа для ВЭЖХ-УФ определения тетрациклина в пробах мочи.

3. Результаты исследования внедрены в учебный процесс кафедры аналитической химии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет» в программу 1 курса магистратуры по направлению «Химия».

**Степень обоснованности и достоверности научных положений,
выводов и рекомендаций**

Достоверность полученных в диссертации Черкашиной К.Д. результатов подтверждается использованием современных методов ВЭЖХ-УФ, тандемной ВЭЖХ масс-спектрометрии (ВЭЖХ-МС/МС), циклического инъекционного анализа, ИК-спектроскопии с Фурье-преобразованием, динамического рассеяния света, рентгеноструктурного анализа, просвечивающей электронной микроскопии, вибрационной магнитометрии, метода Брандмауэра, Эммета и Теллера, дифференциальной сканирующей калориметрии, а также математической статистики при обработке полученных результатов исследований.

Основные результаты диссертационной работы опубликованы в 10 печатных изданиях, включая 5 статей в рецензируемых изданиях, рекомендуемых для размещения материалов диссертаций и 5 тезисов докладов.

Результаты работы и основные положения диссертации были представлены и обсуждены на следующих конференциях: 21st International Conference on Flow Injection Analysis and Related Tech-niques (Санкт-Петербург, 2017), Science and Progress (Санкт-Петербург, 2017), 3rd International Caparica Christmas Conference on Sample Treatment (Кошта-да-Капарика, Потругалия, 2018), Mendeleev 2019, XI International Conference on Chemistry for Young Scientists (Санкт-Петербург, 2019), Science and Progress (Санкт-Петербург, 2020).

Диссертационная работа Черкашиной К.Д. состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, результатов собственных исследований, их обсуждения, выводов, списка литературы, включающего 202

источника. Работа изложена на 116 страницах машинописного текста, иллюстрирована 43 рисунками и 25 таблицами.

Оформление диссертации соответствует предъявляемым требованиям. Автореферат в полной мере отражает основное содержание диссертации и полученные в ней результаты.

Замечания по работе

По содержанию диссертации Черкашиной К.Д. и представлению ее результатов можно сделать следующие замечания:

1. На странице 22, 23 приведена схема мембранной микроэкстракции с использованием полого волокна, однако автором диссертации не представлены объективные аналитические процессы, происходящие в системе.

2. На странице 36 в обзоре литературы представлены различные подходы к миниатюризации и автоматизации способов экстракции тетрациклинов, однако отсутствуют сведения по использованию в этом направлении микрофлюидных аналитических систем, в том числе автоматизированных.

3. На странице 42 представлен рисунок 8. Хотелось уточнить, каким образом была получена хроматограмма такой зависимости, на которой на оси ординат представлена оптическая плотность?

4. На странице 43 из текста диссертации не понятно, с какой целью использовали ВЭЖХ-МС/МС.

5. На странице 47 хотелось бы уточнить у автора, каким образом были проведены исследования с помощью многоуглового спектрометра динамического и статического рассеяния света (где динамика, где статика) и каким образом были построены графические зависимости, представленные на рисунке 14 на странице 49?

6. На странице 50 автором для автоматизации микроэкстракции тетрациклина в мицеллярную фазу была разработана гидравлическая схема,

представленная на рисунке 9 в виде **общей гидравлической** схемы, которая не дает представления о смысле работы **установки**. Хотелось бы, чтобы в дополнение к имеющейся схеме была представлена **принципиальная** или блок-схема.

7. На странице 72 говорится о том, что процедура модификации магнитных наночастиц быстрая и **простая**. Хотелось бы уточнить насколько она воспроизводима, стабильна во времени, в том числе по ξ -потенциалу.

8. На странице 91 приводится ряд **основных метрологических** характеристик в виде таблиц 23-24, однако не представлены границы относительной и суммарной погрешностей измерений массовой концентрации тетрациклинов.

Указанные замечания не снижают **общей** ценности результатов диссертации и вероятнее всего **связаны с очень** большим объемом проделанной работы.

Рекомендации по использованию результатов диссертации

Разработанные в диссертации Черкашиной К.Д. способы могут найти применение в практике персонализированной медицины для определения тетрациклинов в биологических жидкостях, а также в пищевой промышленности для контроля качества молока. Разработанные способы на принципах жидкостной микроэкстракции могут найти применение для выделения и концентрирования и других лекарственных веществ из проб сложного состава для их последующего **высокочувствительного** определения современными инструментальными методами анализа.

Заключение

Представленные в рассматриваемой работе результаты исследований вносят вклад в развитие **хроматографических** методов анализа и методов экстракции и концентрирования.

Вынесенные на защиту **научные положения** в достаточной мере обоснованы и соответствуют поставленным **целям и решаемым задачам**.

Диссертация представляет собой **завершенную научно-квалификационную работу**, выполненную **соискателем** самостоятельно на высоком уровне, и представляет собой **решение задачи**, имеющей значение для развития методов **твердофазной и жидкостной микроэкстракции**, а также способов определения содержания **антибиотиков в тканях и биологических жидкостях**.

Работа соответствует **требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней»**, утвержденного **Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 года № 842 (в действующей редакции)**, и предъявляемым к **диссертационным работам на соискание** ученой степени кандидата наук, а её автор **Черкашина Ксения Дмитриевна** заслуживает присуждения ученой степени кандидата **химических наук по специальности 1.4.2 – аналитическая химия**.

В рецензируемой **научно-квалификационной работе** содержится решение научной задачи по **усовершенствованию существующих методов жидкостной и твердофазной микроэкстракции** и разработке новых эффективных способов определения **антибиотиков в тканях, биологических жидкостях и продуктах питания**.

Подтверждается соответствие **диссертации критериям**, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата химических наук в соответствии с пунктами 9-11, 13, 14 **Положения о присуждении ученых степеней** (утверждено **Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 в действующей редакции**).

Диссертационная работа и отзыв **обсуждены и одобрены** на заседании кафедры химии **федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Самарский национальный исследовательский университет имени академика**

С.П. Королёва» (Самарский университет), протокол № 1 от 1 сентября
2021 года.

Декан физического факультета,
заведующий кафедрой химии
федерального государственного
автономного образовательного
учреждения высшего образования
«Самарский национальный
исследовательский университет
имени академика С.П. Королева»
(Самарский университет),
руководитель
НОЦ «Хроматография»,
д.т.н., профессор,
специальность 02.00.02 -
Аналитическая химия

Платонов Игорь Артемьевич

федеральное государственное автономное образовательное
учреждение высшего образования
«Самарский национальный исследовательский университет
имени академика С.П. Королёва
443086, Россия, г. Самара, Московское шоссе, д.34
тел.: (846) 335-18-26,
Факс: (846) 335-18-36
E-mail: ssau@ssau.ru
кафедра химии: тел.: (846) 335-18-06
E-mail: pia@ssau.ru

Подпись: <u>Платонова И.А.</u>	удостоверяю.
Членский отдела сопровождения деятельности ученых советов Самарского университета	
<u>И.А.</u>	Васильева И.Л.
<u>01 сентября</u>	<u>2021</u> г.