

Ученому секретарю диссертационного совета по аналитической химии  
Д.002.100.01 ФГБУН ГЕОХИ РАН

ЗАХАРЧЕНКО Е.А.

119991, г. Москва, ул. Косыгина, 19, ФГБУН ГЕОХИ РАН

«27» октября 2014 года

### ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Фотеевой Лидии Сергеевны на тему: «Капиллярный электрофорез как метод идентификации форм существования, оценки фармакологических свойств и анализа препаратов противоопухолевых комплексов металлов», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.02 – аналитическая химия

Комплексы металлов активно используются в диагностике и лечении онкологических заболеваний, но остается много вопросов, особенно в понимании механизма их действия. Капиллярный электрофорез (КЭ) обладает рядом достоинств как метод разделения комплексов металлов, исследования их стабильности, кинетики образования и взаимодействия с белковыми молекулами. В работе поставлены и решены интересные задачи по исследованию устойчивости, биологической активности, метаболических превращений комплексов галлия и рутения при использовании фоновых электролитов, совпадающих по составу с физиологическим раствором, в условиях близких к *in vivo*. Сочетание эффективного и экспрессного метода разделения (КЭ) и высокочувствительного и специфичного метода детектирования (ИСП-МС) дало возможность разработать очень интересные подходы для исследования процессов между противоопухолевыми препаратами и биомолекулами, дать рекомендации о целесообразности использования тех или иных препаратов и сделать выводы о механизме доставки лекарств к раковой клетке. Это определяет актуальность и теоретическую значимость работы.

Сочетание КЭ и ИСП-МС, использование электрокинетической хроматографии (мицеллярной и микроэмульсионной), а также *in-line* концентрирование комплексов металлов позволило достичь высокой специфичности и чувствительности анализа и для заряженных, и для нейтральных комплексов. Определены кинетические параметры связывания комплексов галлия и рутения с транспортными белками, идентифицированы образующиеся аддукты и проведена оценка их устойчивости. Впервые исследованы формы

противоопухолевого комплекса галлия орального действия в реальном объекте – сыворотке крови. Все это свидетельствует о практической ценности работы.

По материалу автореферата можно сделать следующие замечания:

- в автореферате постоянно упоминается о методологии анализа, в том числе в выводах указано «Развита методология капиллярного электрофореза (КЭ) для биовещественного анализа и исследования *in vitro* метаболических превращений противоопухолевых соединений на основе комплексов металлов». Однако в автореферате не представлен раздел, который (хотя бы кратко) резюмировал бы предлагаемые основные стадии проведения биовещественного анализа методом КЭ. Без этого представленные результаты носят довольно частный характер;
- на стр. 4 указано «Развит комбинированный метод, сочетающий КЭ и ИСП-МС, для изучения взаимодействия комплекса рутения(III), ... с белками крови ...». Вместе с тем известны более ранние работы, посвященные сочетанию КЭ и ИСП-МС для исследования взаимодействия тяжелых металлов и их комплексов с белками (например, Lavorante A.L. et al. // *Anal. Chem.* 2003. V. 19. P. 1611-1616; Prange A., Profrock D. // *Anal. Bioanal. Chem.* 2005. V.383. P. 372–389). На наш взгляд, более правильно говорить о разработке подходов к изучению или разработке способов исследования взаимодействия;
- в части, посвященной развитию капиллярного зонного электрофореза как метода оценки фармакологических свойств комплексов металлов и исследованию их взаимодействия с белками, упоминается об использовании высокосолевых фоновых электролитов, совпадающих по составу с физиологическим буферным раствором. При этом не указывается температура, при которой проводилось инкубация и разделение. Вместе с тем известно, что стабильность белка, зависящая в том числе и от температуры, влияет на связывание с комплексом галлия;
- возникает вопрос о структуре комплекса II (табл. 1). В качестве противоиона там указан анион  $[GaCl_4]^-$ . Как синтезировали такой комплекс и как устанавливали его структуру?
- не вполне ясна роль растворителя (в частности, пропан-2-ола) в фоновом электролите, использованном для оценки липофильности комплексов галлия.

В работе, к сожалению, встречаются досадные оплошности: неудачные выражения, например, на рис. 5 – «электрофореграммы, снятые после...». На рис. 6 нумерация пиков не соответствует подписи к рисунку. На рисунках, приведенных на стр. 10 (рис. 2), 18 (рис. 9) подписи сделаны на английском языке. На некоторых электрофореграммах не обозначены пики (рис. 2, 6), на рис. 7 и в подписи к нему указаны различные подписи электрофореграмм.

Результаты работы опубликованы в 14 статьях, а также доложены на многочисленных всероссийских и международных конференциях. В целом, судя по автореферату, исследование выполнено на достаточно высоком научном и

методическом уровне. По актуальности, практической значимости и полученным научным результатам работа соответствует требованиям «Положения о присуждении ученых степеней», а ее автор, Фотеева Лидия Сергеевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.02 – аналитическая химия.

Доцент кафедры аналитической химии  
химического факультета  
МГУ имени М.В. Ломоносова  
к.х.н.

*E. Шанова*

/Елена Николаевна  
Шаповалова/

Старший преподаватель  
кафедры аналитической химии  
химического факультета  
МГУ имени М.В. Ломоносова  
к.х.н.

*А.Ф. Прохорова*

/Александра Федоровна  
Прохорова/

119991, Москва, Ленинские горы, дом 1, строение 3, ГСП-1, МГУ химический факультет

