

**ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**  
на диссертационную работу Фотеевой Лидии Сергеевны

**“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

Значение различных соединений металлов, в частности, их комплексов, в терапии различных заболеваний неуклонно растет. Наиболее широко лекарственные средства, содержащие комплексы металлов, применяют в химиотерапии рака. В последнее время значительные усилия прилагаются для разработки новых противораковых средств, как на основе платины, так и других металлов (рутений, галлий, титан и др.), обладающих высокой и разнообразной по действию эффективностью и пониженной токсичностью.

Ускорение поиска и исследования новых лекарственных веществ можно достичь за счет улучшения аналитических методов, основным требованием к которым является способность разделять и определять отдельные комплексы металлов, оказывая минимальное воздействие на их состав в ходе анализа. Важное место в разработке металлосодержащих целевых соединений, главным образом противоопухолевого действия, может занять капиллярный электрофорез, к достоинствам которого можно отнести простоту аппаратного оформления, экспрессность, высокую эффективность разделения, минимальный объем вводимой пробы. Несомненный научный и практический интерес представляет собой исследование процессов, сопровождающих введение и метаболизм противоопухолевых комплексов металлов. В этом смысле диссертационная работа Л.С. Фотеевой представляется актуальной.

Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы, экспериментальной части и обсуждения результатов, выводов, списка использованной литературы (96 наименований) и списка сокращений. Она изложена на 134 страницах машинописного текста, иллюстрирована 17 таблицами и 31 рисунком. Структура диссертации и прочие формальные критерии традиционны и полностью удовлетворяют требованиям, предъявляемым к такого рода работам.

По мнению рецензента, следует отметить очень большой объем проделанной работы и ее научное качество. Несомненным достоинством диссертации Л.С.



Фотеевой является удачное сочетание чисто научных аспектов, таких как: исследование особенностей связывания, оценка устойчивости и взаимодействий комплексов металлов с белками и другими компонентами крови в модельных физиологических условиях, оценка фармакологических свойств определяемых соединений (липофильность, реакционная способность, устойчивость к гидролизу), так и практической значимости – применении капиллярного электрофореза для анализа и контроля качества готовых лекарственных препаратов.

Особо следует отметить использование нового варианта концентрирования комплексов металлов в варианте мицеллярной электрокинетической хроматографии, с использованием изотахофоретической фокусировки. Применение предложенного подхода позволяет увеличить чувствительность определения более, чем в 10 раз, при этом данный подход хорошо сочетается с определением комплексов металлов в реальных образцах биологических жидкостей.

По работе есть ряд замечаний.

1. В работе проводят исследование большого числа комплексов металлов, при этом для удобства пользуются сокращенными названиями (КР46, КР1019, КР1438 и т.д.). Однако нигде для рассматриваемых комплексов не представлены их структурные формулы, и зачастую сложно оценить сделанные в работе выводы о свойствах этих веществ (например, о нейтральности соединений, их гидрофобности и т.д.).

2. В главе 4.1.2. автор говорит, что вследствие гидрофобной природы комплекс КР46 проявляет высокое сродство к поверхности кварцевого капилляра. При этом непонятно, за счет каких взаимодействий это происходит, ведь стенки стандартного немодифицированного кварцевого капилляра при значениях рН больше 3 представляют собой заряженные отрицательно протиссоциировавшие силанольные группы.

3. На электрофореграммах, представленных на рисунках 4.2, 4.3, 4.5 и 4.9, пики веществ не подписаны; непонятно, какой пик соответствует какому веществу, при этом их текста работы это также не очевидно.

4. В таблице 5.2 приведены экспериментально полученные значения  $t_m/t_0$  (окна миграции), рассчитанные с точностью до 2-го или до 3-го знака после запятой. Чем обусловлено такое количество значащих цифр? Была ли проведена оценка погрешности определения окна миграции?



5. На подписи к рисунку 5.2 представлен состав микроэмульсии, используемой в качестве фонового электролита, при этом общая (суммарная) концентрация всех компонентов микроэмульсии равна 115%. Вероятно, предполагалось, что содержание водной фазы должно быть не 91,36%, а 76,36%.
6. В главе 5 проводили сравнение методов мицеллярной и микроэмульсионной электрокинетической хроматографии для разделения определяемых комплексов, при этом был сделан вывод, что лучшей по разделительной способности, а также по эффективности является вторая система. Непонятно, почему в главе 6 для изучения фармакологических свойств исследуемого комплекса (определения его в лекарственной форме и его продуктов разложения) был все-таки выбран метод мицеллярной электрокинетической хроматографии.

Помимо рассмотренных замечаний в работе есть ряд мелких недостатков и/или опечаток.

В целом, однако, работа Л.С. Фотеевой производит положительное впечатление. Это достаточно цельная работа с реально поставленными и достигнутыми научными целями. Работоспособность предложенных подходов подтверждена на действительно сложных для химического анализа объектах. Сделанные замечания носят частный характер и не снижают общей оценки работы. Основное содержание диссертации в достаточно полной мере отражено в автореферате и опубликованных статьях.

Диссертация Фотеевой Л.С. является законченным исследованием, выполненным на высоком теоретическом и экспериментальном уровне, обладает несомненной практической направленностью и отвечает требованиям нормативных документов ВАК, предъявляемым к кандидатским диссертациям и установленным п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» в редакции постановления Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013г, а ее автор, Фотеева Л.С., заслуживает присуждения ей ученой степени кандидата химических наук по специальности «02.00.02 – Аналитическая химия».

Официальный оппонент,  
ведущий научный сотрудник  
Химического факультета  
Московского государственного университета  
имени М.В. Ломоносова,  
профессор, доктор химических наук



А.В. Пирогов