

УТВЕРЖДАЮ  
Директор ГЕОХИ РАН  
доктор хим. наук, чл.-корр. РАН

Р.Х. Хамизов

2025 г.

## ОТЗЫВ

Федерального государственного бюджетного учреждения науки Ордена Ленина и  
Ордена Октябрьской Революции Института геохимии и аналитической химии  
им. В.И. Вернадского Российской академии наук (ГЕОХИ РАН) – ведущей организации  
по защите диссертационной работы Шишова Андрея Юрьевича  
«Эвтектические растворители в методах жидкостной микроэкстракции», представленной  
на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности 1.4.2 –  
Аналитическая химия

Диссертационная работа А.Ю. Шишова посвящена разработке системного подхода к микроэкстракционному выделению, концентрированию и определению различных веществ с применением эвтектических растворителей, обосновывающего выбор компонентов экстракционных систем для решения широкого круга аналитических задач.

**Актуальность темы исследований.** Методы жидкостной микроэкстракции (ЖМЭ) находят широкое применение в химическом анализе. Эти методы позволяют эффективно извлекать и концентрировать аналиты из сложных матриц, минимизируя расход экстрагентов, сокращая общее время анализа и его стоимость. Как правило, микроэкстракционные методы предполагают использование летучих и токсичных органических растворителей. С одной стороны, имеется опасность неконтролируемого изменения соотношения фаз при выполнении ЖМЭ, что может сказаться на правильности результатов анализа. С другой стороны, при массовом анализе потребуется утилизации больших объемов токсичных отходов. Диссертационная работа направлена на поиск и изучение свойств новых эффективных экологически безопасных растворителей, к числу которых, относятся эвтектические растворители (ЭР), для которых характерна низкая летучесть и биоразлагаемость. Изучение экстракционных свойств ЭР, их устойчивости при контакте с водной фазой, разработка способов ЖМЭ с использованием ЭР, в том числе в проточном режиме является актуальной задачей аналитической химии.

### **Общая характеристика работы**

Диссертация построена по традиционной схеме и состоит из введения, восьми глав, выводов и списка использованной литературы, включающего 306 наименований. Работа изложена на 356 страницах машинописного текста, содержит 87 рисунков и 50 таблиц.

**Во введении** обоснована актуальность работы, сформулированы цель и основные задачи работы, показана научная новизна, определены теоретическая и практическая значимость, представлены положения, выносимые на защиту.

**Глава 1 «Обзор литературы»** представляет собой обсуждение современных достижений в области разработки и исследования ЭР. Приведена существующая классификация ЭР, основанная на природе их прекурсоров. Описываются основные подходы, применяемые для изготовления ЭР, приведены примеры работ по изучению их химической и термической стабильности. Особое внимание уделено возможностям использования ЭР в аналитической химии, главным образом, методах разделения и концентрирования. Обоснован выбор классов ЭР для дальнейших исследований. Приведены принципы, возможности и ограничения метода дисперсионной ЖМЭ. Обсуждены особенности проточных методов, применяемых для автоматизации ЖМЭ. В заключении первой главы сформулирована актуальность разработки системного подхода к микроэкстракционному выделению и концентрированию полярных и неполярных веществ из объектов со сложной матрицей с применением ЭР для последующего определения различными методами анализа.

**В главе 2 «Экспериментальная часть»** приведено описание средств измерения, оборудования, реактивов и материалов. Перечислен список веществ, используемых для изготовления ЭР, и перечень анализов. Описаны условия проведения анализа.

**В главе 3 «Устойчивость эвтектических растворителей при контакте с водной фазой»** приведены экспериментальные данные по изучению процессов взаимодействия воды с различными ЭР. На основании данных ИК-спектров, измерения кинематической вязкости и плотности ЭР установлено, что ЭР на основе ЧАО изменяют состав при контакте с водной фазой. Так, наибольшая концентрация воды и наименьшее содержание акцептора водородной связи наблюдается в фазе ЭР на основе тетрабутиламмония бромида и высших карбоновых кислот, при этом при 5-кратном избытке воды происходит их полное разрушение. Наиболее устойчивыми являются ЭР на основе терпеноидов. Содержание воды в трехкомпонентных ЭР зависит от полярности прекурсоров и может варьироваться в широком диапазоне. На основании проведенных исследований стабильности различных ЭР при контакте с водной фазой предложена их новая классификация, в соответствии с которой ЭР можно разделить на три класса: гидрофобные, квазигидрофобные, гидрофильные.

**В главе 4 «Дисперсионная жидкостная микроэкстракция с применением эвтектических растворителей»** предложены различные варианты реализации дисперсионной ЖМЭ. На примере выделения и концентрирования бисфенола А из пищевых продуктов показана возможность использования ЭР в качестве растворителей-диспергаторов. Предложен подход, заключающийся в использовании ЭР и в качестве экстрагента, и в качестве диспергатора одновременно. Подход основан на разрушении в водной фазе ЭР, полученных из тетрабутиламмония и неполярных соединений, что приводит к *in situ* образованию и диспергированию органической фазы, обогащенной неполярным компонентом ЭР. Разработана методика определения эстрадиола в лекарственных препаратах методом ВЭЖХ-УФ. Для анализа неводных органических матриц предложен и реализован способ обращенно-фазовой дисперсионной ЖМЭ,



основанный на разрушении квазигидрофобных трехкомпонентных ЭР (природный терпеноид-полярная водорастворимая карбоновая кислота-вода). Способ использовали для определения свинца и кадмия в пищевых маслах методом инверсионной вольтамперометрии. Вода как компонент ЭР инициировала его разрушение в матрице образца, что приводило к растворению терпеноида и диспергированию водного раствора кислоты. Разработанный способ не требует предварительного разложения пробы и является экологически безопасной альтернативой традиционных методов определения металлов в маслах. Предложен также способ пробоподготовки твердофазных образцов. Для этого разработана двухстадийная процедура, включающая извлечение аналитов в фазу квазигидрофобного ЭР из твердофазной пробы и их последующее концентрирование на принципах дисперсионной ЖМЭ, основанной на разрушении ЭР при контакте с водной фазой. Способ использовали для ВЭЖХ-УФ определения сульфаниламидов в пищевых продуктах.

**В главе 5 «Жидкостная микроэкстракция с *in situ* образованием эвтектических растворителей»** обсуждены возможности реализации ЖМЭ с использованием ЭР, образующихся при участии аналитов или компонентов матрицы пробы. В качестве примера предложена микроэкстракция нестероидных противовоспалительных веществ (НПВВ) из образцов физиологической жидкости. При смешивании пробы с ментолом НПВВ образуют гидрофобные эвтектические смеси, которые могут быть отделены от водной фазы при изменении температурного режима. Разработана методика определения кетопрофена и диклофенака методом ВЭЖХ-УФ. Методика может быть применена также для селективного извлечения НПВВ из твердофазных объектов путем предварительного смешивания с карбонатом натрия, выполняющего двойную функцию. Прежде всего, образование натриевых солей аналитов и их перевод в щелочную водную фазу, а также диспергирование экстрагента за счет интенсивного выделения углекислого газа во время экстракции (в результате взаимодействия с муравьиной кислотой).

*In situ* образование гидрофильных ЭР с аналитами продемонстрировано на примере взаимодействия хлорида холина с фенолом и его производными на поверхности мембран или вращающихся дисков. Разработан способ определения фенолов и полифенольных соединений, включающий нанесение хлорида холина на полимерную мембрану или диски, погружение мембраны/дисков в раствор пробы в гексане, образование ЭР, элюирование аналитов водой и анализ методом ВЭЖХ-ФЛД. Аналогичный подход использован для определения бисфенолов в сухом молоке при *in situ* образовании гидрофобных ЭР с компонентами матрицы.

**Глава 6 «Реакционная микроэкстракция с применением ЭР»** посвящена исследованию процессов комплексообразования и ионного обмена для извлечения ионов металлов с применением гидрофильных и квазигидрофобных ЭР. Для определения Co, Cu, Fe, Pb и Zn в пробах растительных масел органическую фазу, содержащую металлы в виде их 2-этилгексанатов, смешивали с гидрофильными ЭР и экстракты анализировали методом АЭС-ИСП. Для определения мышьяка методом ААС в пробах зерна риса и пшеницы после их микроволновой минерализации использовали ЭР на основе ТОАБ и жирных кислот, образующих с анионными формами мышьяка ионные ассоциаты.

**В главе 7 «Автоматизация ЖМЭ на принципах проточных методов с применением ЭР»** описана гидравлическая схема, предложенная автором, для автоматизации

реакционной ЖМЭ. Показаны примеры автоматизированного определения свинца в растительных маслах и хрома в различных напитках.

**Глава 8 «Общие рекомендации по выбору прекурсоров для приготовления ЭР»** представляет собой обобщение полученных результатов и разработанных методик.

Автореферат по форме и содержанию полностью соответствует основным положениям диссертационной работы.

#### **Научная новизна работы и достоверность полученных результатов**

Впервые выполнен цикл фундаментальных исследований ЭР различной природы. Установлены основные закономерности устойчивости ЭР на основе четвертичных аммониевых солей, фенола, одноосновных и многоосновных карбоновых кислот, а также терпеноидов при контакте с водной фазой. На основании полученных результатов предложено разделить ЭР на три класса: гидрофильные, гидрофобные и квазигидрофобные. Реализован метод дисперсионной ЖМЭ, предполагающий применение гидрофильных ЭР на основе карбоновых кислот и четвертичных аммониевых соединений в качестве растворителей-диспергаторов. Разработаны способы дисперсионной ЖМЭ, основанные на разрушении квазигидрофобных ЭР при контакте с водной или органической фазой пробы без применения растворителей-диспергаторов.

Для дисперсионной ЖМЭ из водных растворов предложены квазигидрофобные ЭР на основе карбоновых кислот/многоатомных спиртов и четвертичных аммониевых соединений. Установлено, что четвертичные аммониевые соединения в составе ЭР инициируют диспергирование органической фазы, обеспечивая увеличение скорости массопереноса целевых аналитов.

Для дисперсионной ЖМЭ из органических проб предложены трехкомпонентные квазигидрофобные ЭР на основе терпеноидов, карбоновых кислот и воды. Для ЖМЭ полярных и неполярных аналитов разработаны подходы, основанные на *in situ* образовании ЭР в результате взаимодействия аналитов или матричных компонентов пробы (жирных кислот) с природными терпеноидами и хлоридом холина в растворе и на импрегнированных мембранах. Разработанные подходы позволяют сократить время пробоподготовки и количество реагентов для образования ЭР. Показана и обоснована возможность выполнения реакций комплексообразования водорастворимых аналитов с компонентами ЭР для более эффективного извлечения. Предложены трёхкомпонентные ЭР для автоматизации ЖМЭ на принципах проточных методов. Разработаны автоматизированные способы ЖМЭ аналитов в ЭР из водных и органических проб, обеспечившие повышение производительности и прецизионности анализа.

Достоверность научных положений, результатов и выводов обусловлена применением современных физико-химических методов исследования, большим количеством экспериментальных данных, а также апробацией работы на российских и международных научных конференциях.

**Теоретическая и практическая значимость результатов диссертационного исследования.** Предложены новые экстракционные системы для ЖМЭ полярных и неполярных аналитов из различных объектов – ЭР на основе холина хлорида, четвертичных аммониевых соединений, карбоновых кислот, спиртов, мочевины и ее



производных, сахаров, терпеноидов. Установлены основные закономерности устойчивости ЭР при контакте с водной фазой, которые позволяют обосновать выбор прекурсоров для приготовления ЭР. С целью повышения эффективности дисперсионной ЖМЭ полярных и неполярных аналитов реализованы способы, основанные на разрушении квазигидрофобных ЭР при контакте с водной/органической фазой. Доказана возможность *in situ* образования ЭР в результате взаимодействия аналитов и матричных компонентов пробы (жирных кислот) с природными терпеноидами и хлоридом холина в растворах и на импрегнированных мембранах. Доказана возможность повышения эффективности и селективности массопереноса полярных аналитов в фазу гидрофильных и гидрофобных ЭР за счет реакций комплексообразования с компонентами ЭР. Разработано аппаратное обеспечение для автоматизации реакционной ЖМЭ с применением гидрофильных ЭР. Изучено влияние воды в составе трехкомпонентных гидрофильных ЭР на основе холина хлорида и карбоновых кислот на их устойчивость для получения низковязких экстрагентов, которые нашли применение для автоматизации ЖМЭ из органических жидкостей. Показана возможность комбинации разработанных способов ЖМЭ с такими методами определения, как высокоэффективная жидкостная хроматография с фотометрическим (ВЭЖХ-УФ), флуориметрическим (ВЭЖХ-ФЛ) и масс-спектрометрическим (ВЭЖХ-МС) детектированием, спектрофотометрия (СФ), атомно-абсорбционная спектрометрия (ААС), атомно-эмиссионная спектрометрия с индуктивно связанной плазмой (АЭС-ИСП), инверсионная вольтамперометрия (ИВА). Разработан комплекс экспрессных способов высокочувствительного и селективного определения таких аналитов, как гормоны, антибиотики, нестероидные противовоспалительные средства, полифенольные соединения, бисфенолы, фенол и его производные, мышьяк, металлы в различных объектах (пищевых продуктах, биологических объектах, лекарственных препаратах).

Высокий научный уровень диссертационной работы косвенно подтверждается показателями цитирования основных публикаций по теме исследования. Согласно данным базы Scopus индекс Хирша автора – 26. Общее число цитирований по заявленным работам – более 1000.

**Апробация работы.** Результаты работы апробированы в рамках большого числа научных конференций. Опубликовано 21 статья в журналах, индексируемых в международных научных базах и рекомендуемых ВАК, получен 1 патент РФ.

**Рекомендации по использованию результатов работы.** Результаты работы представляют научный и практический интерес. Исследования А.Ю. Шишова являются одними из первых в России по использованию ЭР в качестве компонентов экстракционных систем и инициировали развитие данного направления в ряде других научных групп, в том числе в МГУ им. Ломоносова, ГЕОХИ РАН им. В.И. Вернадского, ИОНХ РАН им. Н.С. Курнакова и др. Разработанные способы микроэкстракции веществ могут быть использованы для экспрессного анализа пищевых и лекарственных объектов в соответствующих лабораториях (для экспертизы качества продуктов питания, на пищевых и фармацевтических производственных предприятиях и т.д.).

По диссертационной работе имеется ряд **вопросов и замечаний:**

1. Ряд публикаций автора, имеющих прямое отношение к материалам диссертации, содержит термин «глубокие эвтектические растворители». В диссертации применяется термин «эвтектические растворители». Считаю целесообразным пояснить причины изменения терминологии.
2. Следует пояснить необходимость синтеза ЭР, если для реализации аналитического способа предполагается его разложение в водной фазе. Более целесообразным в этом случае выглядит использование отдельных реагентов, входящих в состав ЭР.
3. В автореферате необходимо было большее внимание уделить описанию разработанных способов количественного анализа реальных образцов с обоснованием декларируемых в них пределов обнаружения определяемых веществ, при том, что в диссертации содержатся данные описания.
4. В первом пункте выводов декларировано, что новый тип экстрагентов на основе ЭР открывает «новые возможности для реализации более эффективного и селективного химического анализа». Однако в тексте сравнения нового класса экстрагентов и традиционных по упомянутым характеристикам не приведено. Что имеется в виду?
5. Текст автореферата и диссертации содержит относительно большое количество опечаток, стилистических неточностей и повторов.

Высказанные замечания не затрагивают основных выводов и результатов работы, являющейся весомым вкладом в развитие экстракционных методов разделения и концентрирования с использованием современных материалов и подходов. Автором диссертации проведены обширные исследования на высоком научном уровне.

#### **Заключение**

Таким образом, диссертационная работа «Эвтектические растворители в методах жидкостной микроэкстракции» Шишова Андрея Юрьевича полностью соответствует требованиям п. 9-11, 13, 14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. (в действующей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор, Шишов Андрей Юрьевич, заслуживает присуждения ученой степени доктора химических наук по специальности 1.4.2 – Аналитическая химия. Отзыв рассмотрен и одобрен на заседании объединенного семинара лаборатории концентрирования, лаборатории методов исследования и анализа веществ и материалов, а также лаборатории инструментальных методов и органических реагентов Федерального государственного бюджетного учреждения науки Ордена Ленина и Ордена Октябрьской Революции Института геохимии и аналитической химии им. В.И. Вернадского Российской академии наук (ГЕОХИ РАН) (Протокол семинара от 07.02.2025).

Зав. лабораторией методов исследования и  
анализа веществ и материалов,  
г.н.с., д.х.н., чл.-корр. РАН

  
В.П. Колотов



Зав. лабораторией концентрирования,  
г.н.с., д.х.н.

Зав. лабораторией инструментальных  
методов и органических реагентов,  
г.н.с., д.х.н.



Т.А. Марютина

А.А. Гречников

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Ордена Ленина и Ордена  
Октябрьской Революции Институт геохимии и аналитической химии им. В.И.  
Вернадского Российской академии наук (ГЕОХИ РАН)

119991, Москва, ул. Косыгина, д.19; <http://portal.geokhi.ru>; телефон: 7(499) 137-14-84,  
7(499)137-82-65; факс: 7(495) 938-20-54; электронная почта: [director@geokhi.ru](mailto:director@geokhi.ru).

*Однотелова Владимир Григорьевич*  
*Марютина Татьяна Анатольевна*  
*Подпись Фунин Александр Александрович*  
*удостоверено*  
*Дементьев Александр Николаевич*



ГЕОХИ РАН