



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



УТВЕРЖДАЮ

Ректор Самарского университета

Богатырев В.Д.

24» 2025г.

24 АПР 2025

№ 104-2474

На № _____ от _____

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

на диссертационную работу Климовой Яны Анатольевны

«Закономерности энантиоселективного удерживания дипептидов на адсорбентах с привитыми амфолитными хиральными селекторами на основе гликопептидных антибиотиков и производных хининовых алкалоидов», представленную на соискание учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.4. Физическая химия

Диссертационная работа Климовой Я.А. посвящена установлению закономерностей энантиоселективного удерживания энантиомеров дипептидов на хиральных неподвижных фазах (ХНФ) с привитыми макроциклическими антибиотиками и аддуктами хининовых алкалоидов.

Адсорбция низкомолекулярных пептидов на энантиоселективных адсорбентах представляет особый интерес, обусловленный важностью контроля состава энантиомерных смесей в фармацевтической промышленности. Метод высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с использованием ХНФ является эффективным способом решения данной проблемы. В представленной работе рассмотрены амфолитные ХНФ с селекторами на основе макроциклических гликопептидных антибиотиков и производных хининовых алкалоидов. Несмотря на обширный эмпирический материал о хроматографическом поведении и механизмах удерживания дипептидов на антибиотиковых ХНФ, динамика процессов элюирования пептидных адсорбатов на таких колонках ранее не была изучена, что затрудняет прогнозирование эффективности соответствующих колонок в процессах препаративного разделения энантиомерных смесей. В последние несколько лет также набирают популярность ХНФ с привитыми селекторами на основе аддуктов хинина

(QN)/хинидина(QD), однако систематические исследования закономерностей удерживания дипептидов на таких колонках не предпринимались. Создание эффективных хроматографических методик разделения требует понимания механизмов удерживания разделяемых компонентов на ХНФ и связи строения с адсорбционными свойствами. Все вышеизложенное определяет **актуальность** диссертационной работы Климовой Я.А.

Представленная работа включает введение, главу с обзором литературы, посвящённым особенностям механизмов энантиоселективной адсорбции, а также применению исследуемых ХНФ в хиральной хроматографии, главу с описанием экспериментальных методов изучения адсорбции бинарных растворителей и динамики адсорбции, а также три главы с обсуждением полученных результатов, включающие описание особенностей строения адсорбционного слоя подвижной фазы в зависимости от природы растворителя, описание хроматографического поведения стереоизомеров дипептидов на колонках с привитыми производными хининовых алкалоидов в зависимости от состава и рН подвижной фазы, описание особенностей поведения кривых ван Деемтера в зависимости от типа ХНФ и структуры analyта, заключения и списка использованной литературы, включающего 305 источников. Диссертационная работа изложена на 152 страницах, содержит 23 таблицы и 36 рисунков.

Во **введении** диссертантом обоснована актуальность исследования, обозначены цель и основные задачи проведенной работы, описаны научная новизна и практическая значимость исследования, приведены положения, выносимые на защиту.

В **первой главе** автором дан критический обзор основных теорий энантиораспознавания в их историческом развитии, рассмотрены особенности энантиоселективной адсорбции в условиях ВЭЖХ, описаны свойства современных ХНФ, включая фазы с привитыми макроциклическими антибиотиками и производными хининовых алкалоидов, приведены сведения по хиральной хроматографии дипептидов на антибиотиковых ХНФ.

Во **второй главе** представлены сведения об объектах исследования и методах работы, среди которых измерение элюционных характеристик, динамики адсорбции, а также определение адсорбции бинарных растворителей.

В **третьей главе** показано влияние состава элюента на строение границы раздела фаз ХНФ–элюент и проведен анализ зависимости поверхностных коэффициентов активности компонентов ПФ от ее состава.

В **четвертой главе** проиллюстрировано влияние состава подвижной фазы на удерживание и разделение энантиомеров дипептидов на неподвижных фазах ZWIX(+A), ZWIX(–A), QN-L-Leu-L-Ala, QN-L-Ala-L-Leu и QD-L-Ala-L-Leu. Для объяснения

механизмов удерживания дипептидов использована модель адсорбции из бинарных растворителей, которая предполагает участие обоих компонентов бинарного элюента в процессах сольватации и конкурентной адсорбции.

В пятой главе приведены результаты исследования динамики адсорбции ряда дипептидов на ХНФ Chirobiotic R, Chirobiotic V и на ХНФ с привитым селектором QN-L-Ala-L-Leu. Выдвинута и доказана гипотеза о том, что необычный вид кривых ван Деемтера удерживаемых дипептидов на ХНФ обусловлен влиянием медленной кинетики адсорбции на процессы вихревой диффузии.

В заключении изложены основные результаты работы.

Научная новизна диссертационной работы Климовой Я.А. состоит в установлении закономерностей удерживания и разделения энантиомеров дипептидов на ХНФ на основе аддуктов хинина/хинидина и аминокислоты (ZWIX(+A), ZWIX(-A)) или дипептидов (QN-L-Leu-L-Ala, QN-L-Ala-L-Leu и QD-L-Ala-L-Leu), объяснении влияния состава и pH подвижной фазы на характеристики удерживания исследуемых веществ, объяснении влияния структуры хирального селектора и дипептидов на разделение их стереоизомеров. В работе впервые исследована динамика энантиоселективной адсорбции ряда дипептидов на ХНФ с привитым антибиотиком ристоцетином А, ванкомицином и QN-L-Ala-L-Leu.

Практическая значимость проведенного диссертационного исследования определяется полученными новыми данными и сделанными на их основе выводами. Определенные в работе оптимальные условия разделения энантиомеров дипептидов на ХНФ на основе макроциклических гликопептидных антибиотиков и производных хининовых алкалоидов могут быть использованы в хроматографических методиках контроля состава энантиомерных смесей, а также для выделения и очистки индивидуальных энантиомеров.

Достоверность результатов диссертации обусловлена использованием современных методов исследования и анализа, а также непротиворечивостью полученных результатов и их согласованностью с данными литературы.

Вместе с тем к работе имеются следующие **вопросы и замечания**:

1. Как соотносятся утверждения о том, что «...для гидрофобных веществ ... *увеличение доли органического растворителя ведет к росту сольватирующей способности растворителя, и, соответственно, к уменьшению фактора удерживания*» с одной стороны и «...Появление U-образной зависимости связано с тем, что с некоторого значения ϕ начинает сказываться *уменьшение в ПФ концентрации более сильного десорбента (H₂O), что ведет к увеличению k.* (стр.9 автореферата). Что с точки зрения автора оказывает большее влияние на

удерживание – сольватирующие способности компонентов элюента или его роль как десорбента? Этот же вопрос возникает и далее (стр. 12 автореферата) – «При уменьшении доли воды от 100 до 40 % об. (увеличении доли метанола/ацетонитрила от 0 до 60 % об.) десорбирующая активность ПФ меняется незначительно, зато сольватирующая способность по отношению к относительно гидрофобным Leu-Leu и Leu-Phe увеличивается значительно для обоих растворителей...».

2. Говоря о влиянии солевой добавки диссертант отмечает, что «Падение значений k особенно велико в растворителях с высоким содержанием метанола, что позволяет предположить потерю удерживания вследствие экранирования заряженных групп селектора противоионами буферной соли. В ПФ с высоким содержанием MeOH диссоциация подавлена, концентрация ионизированных групп становится меньше, а доля экранированных групп – больше, соответственно вклад этого явления в уменьшение k будет заметнее». Не вполне ясно, диссоциация каких молекул подавлена, поскольку (и за счет чего) возрастает доля экранированных групп при возрастании концентрации метанола? Вклад какого явления в уменьшение k будет заметнее? (стр.10 автореферата)

3. В диссертации и автореферате указано: «Таким образом, позиционная изомерия дипептидного фрагмента не влияет на порядок элюирования и не оказывает существенного влияния на хроматографическое поведение дипептидов. Можно сделать вывод, что центр хирального распознавания расположен в алкалоидном фрагменте селектора, а дипептидный заместитель играет только вспомогательную роль» (стр. 12 автореферата). Имеет ли это предположение какие-то иные подтверждения?

4. На чем основаны утверждения о том, что «... взаимодействие смеси метанол–вода с гидрофильной поверхностью ХНФ не существенно меняет степень упорядоченности приповерхностного слоя по сравнению с объемной фазой, и увеличение в нем концентрации воды не приводит к существенному выигрышу энергии», и, соответственно, «Для смесей ацетонитрил–вода наблюдается противоположная картина. Накопление воды в приповерхностном слое приводит к увеличению упорядоченности, так как это энергетически выгодно за счет уменьшения энтропии» (стр.80 диссертации)?

Сделанные замечания не влияют на общую положительную оценку диссертационной работы Климовой Я.А. Диссертация написана хорошим научным языком, автором проведено подробное обсуждение полученных результатов, на основании которых в работе сделаны обоснованные выводы. В целом диссертация представляет собой законченное на определенном этапе научное исследование. Тема диссертации соответствует научной специальности 1.4.4 - физическая химия.

Результаты работы представляют интерес для специалистов, выполняющих исследования в области физической химии адсорбционных процессов, а также занимающихся проблемами хиральной хроматографии, и могут быть использованы в Воронежском государственном университете (г. Воронеж), Московском государственном университете имени М.В. Ломоносова (г. Москва), Пермском национальном исследовательском политехническом университете (г. Пермь), Самарском национальном исследовательском университете имени академика С.П. Королева и Самарском государственном техническом университете (г. Самара) в научных исследованиях, при чтении лекций и выполнении квалификационных работ.

Таким образом, диссертационная работа Климовой Яны Анатольевны по актуальности решаемых задач, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов соответствует требованиям п. 9-11, 13, 14 "Положения о порядке присуждения учёных степеней", утверждённого постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г. (с изменениями, внесёнными Постановлением Правительства РФ № 335 от 21.04.2016 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата химических наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.4 - физическая химия.

Отзыв составлен заведующим кафедрой физической химии и хроматографии федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Самарский национальный исследовательский университет имени академика С.П. Королева», к.х.н., доцентом Шафигулиным Романом Владимировичем и профессором кафедры физической химии и хроматографии федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Самарский национальный исследовательский университет имени академика С.П. Королева», д.х.н. Курбатовой Светланой Викторовной. Отзыв обсужден и утвержден на заседании кафедры физической химии и хроматографии ФГАОУ ВО «Самарский национальный исследовательский университет имени академика С.П. Королева» 22.04.2025 года, протокол № 10.

Шафигулин Роман Владимирович _____

кандидат химических наук (специальность 02.00.04 - Физическая химия), доцент, заведующий кафедрой физической химии и хроматографии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Самарский национальный исследовательский университет имени академика С.П. Королева»

443086, Приволжский федеральный округ, Самарская область, г. Самара, Московское шоссе, д. 34.

тел.: +7 (846) 335-18-26, факс: (846) 335-18-36

e-mail: priem@ssau.ru
сайт: www.ssau.ru/priem

Я, Шафигулин Роман Владимирович, согласен на включение моих персональных данных в документы, связанные с работой диссертационного совета 24.2.392.03, и их дальнейшую обработку

Шафигулин Р.В.

Курбатова Светлана Викторовна _____
доктор химических наук (специальность 02.00.20 – Хроматография), профессор кафедры физической химии и хроматографии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Самарский национальный исследовательский университет имени академика С.П. Королева»
443086, Приволжский федеральный округ, Самарская область, г. Самара, Московское шоссе, д. 34.

тел.: +7 (846) 335-18-26, факс: (846) 335-18-36

e-mail: priem@ssau.ru

сайт: www.ssau.ru/priem

Я, Курбатова Светлана Викторовна, согласна на включение моих персональных данных в документы, связанные с работой диссертационного совета 24.2.392.03, и их дальнейшую обработку

Курбатова Светлана Викторовна

