

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 24.2.392.03,
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФГБОУ ВО «САРАТОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
Н.Г. ЧЕРНЫШЕВСКОГО» МИНОБРНАУКИ РОССИИ ПО ДИССЕРТАЦИИ
НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 21.09.2023 г. № 16

О присуждении Степановой Марии Владимировне, гражданке РФ, ученой степени кандидата химических наук.

Диссертация «Механизмы энантиоселективного удерживания хиральных веществ на неподвижных фазах с привитыми макроциклическими антибиотиками эремомицином, ристоцетином А и тейкопланином» по специальности 1.4.4. Физическая химия принята к защите 03.07.2023 г. (протокол заседания № 14) диссертационным советом 24.2.392.03, созданным на базе ФГБОУ ВО «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского» Минобрнауки России, 410012, Россия, г. Саратов, ул. Астраханская, 83, утвержден приказом Минобрнауки РФ № 75-нк от 15.02.2013 г.

Соискатель Степанова Мария Владимировна, 15 августа 1994 года рождения.

В 2017 году соискатель окончила ФГБОУ ВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет», в 2021 году окончила аспирантуру ФГАОУ ВО «Пермский национальный исследовательский политехнический университет», работает преподавателем кафедры общей и биоорганической химии ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава РФ.

Диссертация выполнена на кафедре химии и биотехнологии ФГАОУ ВО «Пермский национальный исследовательский политехнический университет» Минобрнауки России.

Научный руководитель – кандидат химических наук, доцент Аснин Леонид Давыдович, ФГАОУ ВО «Пермский национальный исследовательский политехнический университет», доцент кафедры химии и биотехнологии.

Официальные оппоненты:

Яшкин Сергей Николаевич, доктор химических наук, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный технический университет», профессор кафедры аналитической и физической химии;

Хохлов Владимир Юрьевич, доктор химических наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный университет», профессор кафедры аналитической химии, дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – ФГАОУ ВО «Самарский национальный исследовательский университет имени академика С.П. Королева», г. Самара, в своем положительном отзыве, подписанном д.х.н., зав. кафедрой физической химии и хроматографии Онучак Людмилой Артемовной, д.х.н., профессором С.В. Курбатовой, к.х.н., доцентом Р.В. Шафигулиным, указала, что: «...В диссертации указано, что «Все рассмотренные оксазолопирролохинолоны (ОПХ) синтезированы на кафедре химии и биотехнологии ПНИПУ... Как подтверждена структура исследованных веществ? ...Были ли проведены исследования, подтверждающие, что 1,3,5-три-трет-третбутилбензол является несорбируемым веществом для всех исследованных адсорбентов и составов подвижных фаз? ...Необходимо дать пояснение, как осуществлялась статистическая обработка результатов, и какова погрешность для факторов удерживания? ...Почему при таких высоких значениях α в диссертации представлено всего 4 хроматограммы? ...Расчёт стандартных термодинамических характеристик адсорбции проводился на основе температурных зависимостей фактора удерживания k ..., однако при этом не указаны стандартные состояния адсорбатов в исходной жидкой фазе и в адсорбированном состоянии, а также условия адсорбции ($V, T = \text{const}$ или $P, T = \text{const}$). ...На стр. 89 утверждается, что энтропийный вклад в свободную энергию адсорбции связан со структурными преобразованиями в системе..., необходимо дать пояснение. ...На стр. 84 отмечено, что «механизм удерживания ОПХ на ХНФ Nautilus-R из водно-метанольных смесей объясняется сочетанием процессов сольватации аналита в ПФ и конкурентной адсорбцией на поверхности неподвижной фазы, причём сольватирующая способность элюента определяется содержанием метанола». Не является ли это заключение

универсальным для всех составов элюентов? ... Диссертационная работа Степановой Марии Владимировны является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи, имеющей значение для развития физической химии. Диссертация соответствует требованиям ... «Положения о присуждении ученых степеней», ... предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук...».

Соискатель имеет 13 опубликованных работ, из них по теме диссертации – 13 работ, включая 5 статей в журналах, входящих в перечень ВАК и библиографические базы данных Web of Science и Scopus, 1 статью, входящую в перечень РИНЦ, 7 статей в сборниках материалов конференций. Во всех работах Степанова М.В. участвовала в постановке задач, проведении эксперимента, обработке и интерпретации полученных результатов, и написании статей. Основные работы:

1. Asnin L.D., Stepanova M.V. Van't Hoff analysis in chiral chromatography // *Journal of Separation Science*. – 2017. – V. 41. – № 6. – P. 1319–1337.

2. Аснин Л.Д., Васянин А.Н., Степанова М.В. Особенности энантиоселективной адсорбции дипептидов на хиральных неподвижных фазах с привитыми макроциклическими антибиотиками на примере глициласпарагиновой кислоты // *Известия Академии наук. Серия химическая*. – 2019. – № 12. – С. 2232–2240.

3. Степанова М.В., Аснин Л.Д., Ботева А.А., Красных О.П., Фефилова И.В. Закономерности энантиоселективного удерживания хиральных оксазолопирролохинолонов на неподвижной фазе с привитым антибиотиком ристоцетином А // *Журнал физической химии*. – 2021. – Т. 95. – № 1. – С. 293–300.

4. Korchanova M.V., Stepanova M.V., Asnin L.D. Unusual difference in enantioselectivity of two chiral stationary phases with grafted antibiotic ristocetin A // *Chromatographia*. – 2021. – № 84. – P. 307–311.

5. Степанова М.В., Аснин Л.Д., Ботева А.А. Закономерности энантиоселективного удерживания хиральных оксазолопирролохинолонов на неподвижной фазе с привитым антибиотиком ристоцетином А из водно-метанольных растворов // *Журнал физической химии*. – 2023. – Т. 97. – № 2. – P. 131–139.

На автореферат диссертации поступило 4 положительных отзыва из 4 организаций. Отзыв к.х.н., ст. науч. сотр. НИЛ «Новые химические технологии для медицины» химического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова Кузнецова

М.А.: «...Не приведены значения величин разрешения (R_s) для пар энантиомеров... Модель образования адсорбционных комплексов ... основана на геометрическом соответствии. Имеет смысл подтвердить эту модель докингвым моделированием...». Отзыв к.х.н., доцента каф. физ. химии ФГАОУ ВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет» Щербань М.Г.: «Для расчета термодинамических характеристик адсорбции использовано уравнение (1) ..., в котором фигурирует величина фазового отношения. Считал ли автор эту величину независимой от температуры? ...Расчет энтропийного терма в табл. 2 ... выполнялся для среднегармонической температуры... Чем обусловлен такой выбор? Не приводится эффективность использованных колонок...». Отзыв д.х.н., и.о. зав. кафедрой аналитической химии ФГБОУ ВО «Уфимский университет науки и технологий» Гуськова В.Ю.: «...Наблюдается ли полное разделение рацемата в тех случаях, когда энантиоселективность оказывалась достаточно высокой? ...В табл. 2 приведены термодинамические характеристики адсорбции с точностью до нескольких десятков Джоулей..., какова погрешность измерения данных величин?...». Отзыв к.х.н., ст. науч. сотр. Института технической химии УрО РАН Решетовой Е.Н.: «В автореферате встречаются опечатки... Представленные в табл. 1 результаты для Chirobiotic-T являются не воспроизводимыми? ...В работе отсутствует оценка точности экспериментального определения термодинамических характеристик адсорбции ОПХ на ХНФ Nautilus-R (табл.2, стр. 13). ...На стр. 19 ... таблица с результатами термодинамических характеристик была бы полезна читателю для наглядности. ...Справедливо ли называть приведенное на стр. 7 уравнением Вант Гоффа?...».

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается их компетенцией в области физической химии и хроматографии, наличием публикаций по данной тематике.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

установлены закономерности удерживания и разделения энантиомеров дипептидов и оксазолопирролохинолонов (ОПХ) на хиральных неподвижных фазах (ХНФ) с привитыми антибиотиками ристоцетином А и эремомицином в усло-

виях обращенно-фазовой жидкостной хроматографии, объяснено влияние ионизации дипептидов на их удерживание и энантиоразделение; предложена модель адсорбции из бинарных растворителей, учитывающая участие обоих компонентов растворителя в процессах сольватации молекул адсорбтива в жидкой фазе и адсорбционных центров на поверхности твёрдой фазы; измерены термодинамические характеристики адсорбции дипептидов и ОПХ на указанных ХНФ из водно-органических растворителей; предложен механизм удерживания хиральных ОПХ на ХНФ с привитыми антибиотиками ристоцетином А и эремомицином.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что: предложены механизмы адсорбции, объясняющие взаимодействие дипептидов и ОПХ с ХНФ с привитыми макроциклическими антибиотиками; объяснены механизмы влияния состава подвижной фазы на хроматографическое удерживание ионизируемых и неионизируемых органических соединений на данных ХНФ; предложена теоретическая модель, описывающая немонотонные зависимости фактора удерживания от состава подвижной фазы; применительно к проблематике диссертации результативно использован метод высокоэффективной жидкостной хроматографии, для анализа полученных данных применены методы классической термодинамики (уравнения Вант-Гоффа и Гиббса-Гельмгольца), теории ионных равновесий в растворах и стехиометрической теории адсорбции.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что: определены оптимальные условия разделения энантиомеров дипептидов и ОПХ на антибиотиковых ХНФ, которые могут быть использованы в хроматографических методиках контроля состава энантиомерных смесей, а также для выделения и очистки индивидуальных энантиомеров.

Оценка достоверности результатов исследования выявила: для экспериментальных работ достоверность полученных результатов подтверждается применением комплекса современных методов исследования, использованием научного оборудования, верифицированного по международным стандартам обеспечения единства измерений, статистической обработкой ре-

зультатов, а также отсутствием противоречий полученных результатов с опубликованными экспериментальными данными.

Личный вклад соискателя состоит в планировании, подготовке и проведении экспериментов, обработке и анализе полученных данных, осуществлении расчетов термодинамических характеристик адсорбции, выдвижении гипотез относительно механизмов адсорбции в исследованных системах, подготовке статей и научных докладов.

В ходе защиты диссертации были озвучены следующие замечания и вопросы:

Официальный оппонент Яшкин С.Н.: «...Что понимает автор диссертации под «макроскопическим механизмом адсорбции» (стр. 19 диссер.)? ...Будут ли отличаться величины ΔS° , рассчитанные по уравнениям изобары и изохоры? ...Наблюдалось ли изменение порядка элюирования хотя бы для одной пары энантиомеров при изменении состава подвижной фазы? ...В работе не анализируется удерживание соединений в координатах графика энтальпийно-энтропийной компенсации..., в работе не приводится сопоставление исследованной энантиоселективности рассмотренных антибиотиковых ХНФ с энантиоселективностью ХНФ другого типа. Можно ли ... говорить о новом типе хирального распознавания, включающего стадию образования адсорбционного комплекса по типу «гость-хозяин»?...».

Официальный оппонент Хохлов В.Ю.: «...В тексте диссертации (глава 3, стр. 78-79) говорится об адсорбционном механизме удерживания, однако, автор ... достаточно поверхностно говорит об особенностях взаимодействия разделяемых компонентов с неподвижной фазой. Следовало бы более подробно описать взаимодействие «сорбент-сорбат»... Автор не приводит температурных зависимостей термодинамических характеристик... Было бы корректным провести независимое определение энтальпии с последующим сопоставлением экспериментальных и расчетных данных. ...Автор говорит об изменении ионного состояния и конформации селектора в зависимости рН, однако, доказательств данного эффекта не приводится...».

Официальные оппоненты отметили, что высказанные замечания не снижают общего положительного впечатления о работе и имеют рекомендательный характер.

В процессе дискуссии выступили члены диссертационного совета: проф. Древки Б.И., проф. Панкратов А.Н., проф. Ильин К.К., проф. Шиповская А.Б., проф. Кузьмина Р.И., проф. Черкасов Д.Г. и проф. Казаринов И.А. Членами диссертационного совета были отмечены положительные стороны работы, критических замечаний высказано не было.

Соискатель Степанова Мария Владимировна ответила на все вопросы, задаваемые ей в ходе заседания, согласилась с частью замечаний и привела собственную аргументацию относительно механизмов распознавания хиральных оксазолопирролохинолонов хиральной неподвижной фазой с привитым ристоцетином А, а также данных, полученных в ходе термодинамического анализа исследуемых веществ, а именно вклада энтальпии сольватации в общую теплоту адсорбции, также соискатель обосновала преимущества и ограничения использования предложенной в работе модели для описания удерживания энантиомеров из растворов бинарных элюентов.

На заседании 21 сентября 2023 г. диссертационный совет принял решение присудить Степановой М.В. ученую степень кандидата химических наук за решение научной задачи, имеющей значение для выяснения механизмов энантиоселективной адсорбции энантиомеров дипептидов и оксазолопирролохинолонов на хиральных неподвижных фазах с привитыми макроциклическими антибиотиками эремомицином, ристоцетином А и тейкопланином методом ВЭЖХ.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 14 человек, из них 6 докторов наук по специальности 1.4.4. Физическая химия, участвовавших в заседании, из 20 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за 14, против нет, недействительных бюллетеней нет.

Председатель диссертационного совета

Ученый секретарь диссертационного совета

21 сентября 2023 г.



Горячева Ирина Юрьевна

Русанова Татьяна Юрьевна