

## ОТЗЫВ

о диссертационной работе Мясниковой Дины Андреевны на тему «Получение, свойства и применение для определения биологически активных органических соединений пленок {целлюлоза-ионная жидкость}», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.02 – аналитическая химия.

Работа Д.А. Мясниковой посвящена актуальной научной проблеме – созданию на основе микрокристаллической целлюлозы путем ее растворения и регенерации в двух гидрофильных ионных жидкостях (ИЖ) оптически прозрачных целлюлозных пленок с нековалентно иммобилизованными аналитическими реагентами для определения биологически активных органических соединений различной природы.

Потребность в расширении круга определяемых соединений и объектов анализа обуславливает динамическое развитие сенсорных технологий с привлечением новых индикаторных систем. Химические оптически прозрачные чувствительные сенсоры одинаково удобны как для инструментальной, так и визуальной индикации аналитического сигнала. С применением ИЖ в сенсорных технологиях в качестве растворителей, специальных добавок к полимерным матрицам-носителям и их модификаторов, а также одновременно пластификаторов и распознающих агентов предложены новые оптические сенсорные материалы. В их числе особое место занимают материалы на основе природных полимеров, в частности целлюлозы, уникальные свойства которой делают ее привлекательным материалом для иммобилизации различных распознающих аналитических агентов, в том числе биокатализаторов. В настоящее время примеры использования пленок {целлюлоза–ИЖ} для определения органических соединений в литературе отсутствуют.

Поэтому актуальность представленной диссертационной работы не подлежит сомнению.

Структура и объем диссертации соответствуют необходимым требованиям и стандартам, и состоит из введения, 2 глав обзора литературы, 1 главы экспериментальной части, 4 глав обсуждения результатов, выводов, приложений, списка литературы, включающего 250 источников. Работа изложена на 217 страницах машинописного текста, содержит 123 рисунка и 32 таблицы.

Оформление диссертации соответствует предъявляемым требованиям.

Во введении обосновывается актуальность темы и цель работы, ее новизна и практическая значимость.

В первой и второй главах диссертации представлен обзор литературы. В нем подробно и критически систематизированы и обсуждены различные аспекты использования ИЖ в составе оптических систем и сенсоров, в том числе биосенсоров. Приведены примеры сенсорных материалов, полученных с применением ИЖ, описаны методики их получения, дизайн, структура, принципы работы и условия функционирования. Обсуждены достоинства полученных с помощью ИЖ оптических сенсорных материалов, продемонстрированы их возможности в химическом анализе, намечены пути дальнейшего их усовершенствования и перспективы применения. Во второй главе представлен критический обзор известных колориметрических, спектрофотометрических и люминесцентных методик определения артемизинина и его полусинтетических производных в растительном сырье, фармацевтических препаратах, биологических жидкостях. Обсуждены достоинства и недостатки различных подходов к определению артемизинина и его производных спектроскопическими методами.

Из проведенного анализа литературных данных логически следует целесообразность и актуальность создания пленок {целлюлоза-ионная жидкость} с иммобилизованными реагентами.

В начале экспериментальной части охарактеризованы материалы и методы исследования. В работе применяли различные современные методы анализа, что позволило получить надежные экспериментальные данные. Достоверность и надежность основных результатов работы сомнений не вызывает.

**Научная новизна** исследования сводится к следующему:

Получен и охарактеризован новый целлюлозный материал в виде пленки {целлюлоза–[BMIm][AcO]}, который по прочности, эластичности, устойчивости к влиянию водных растворов различной кислотности, действию полярных органических растворителей, способности к сорбции изученных красителей превосходит известный из литературы прототип, полученный с помощью хлоридной ИЖ. Выявлено ингибирующее действие по неконкурентному механизму ацетатной ИЖ на каталитическую активность нативных пероксидаз хрена и сои в реакции окисления гваякола пероксидом водорода; установлено влияние [BMIm][AcO] на оптические свойства индигокармина и пиронина Б.

На основе пленок {целлюлоза–[BMIm][Cl]} созданы новые целлюлозные материалы с включенными в них растительными пероксидазами, сохраняющие свойства нативных биокатализаторов и стабильные при хранении при комнатной температуре. На примере комплексов европия(III) с тетрациклином показано, что целлюлозные пленки, приготовленные с использованием хлоридной ИЖ, служат удобной матрицей для иммобилизации флуоресцентных зондов, что открывает широкие возможности их дальнейшего применения для определения билирубина и других органических биологически активных соединений. Показана возможность измерения флуоресцентного аналитического сигнала непосредственно с целлюлозной пленки.

С использованием реакции окисления пиронина Б, катализируемой микропероксидазой-11 и комплексом {Mn(II)–додецилсульфат натрия}, предложены новые индикаторные системы для чувствительного, селективного и экспрессного определения артемизинина в водных растворах и фармацевтических препаратах. Показано, что пленки {целлюлоза–[BMIm][Cl]} с включенными в них пиронином Б и синтетическим катализатором {Mn(II)–додецилсульфат натрия} могут быть успешно применены в качестве чувствительного элемента флуоресцентного химического сенсора для определения артемизинина в фармацевтических препаратах.

Не умаляя научной новизны исследования, следует подчеркнуть его большую **практическую значимость**, которая заключается в том, что получены,

охарактеризованы и апробированы в различных индикаторных системах оптически прозрачные целлюлозные пленки двух видов: {целлюлоза–[BMIm][AcO]} и {целлюлоза–[BMIm][Cl]} в отсутствие и в присутствии иммобилизованных в них аналитических реагентов. Показаны перспективы применения пленок {целлюлоза–[BMIm][AcO]} в качестве сорбентов синтетических красителей (индигокармина и пиронина Б), а также природных пищевых красителей кармина, куркумина,  $\beta$ -каротина.

Пленки {целлюлоза–[BMIm][Cl]} с включенными в них растительными пероксидазами и нативные биокатализаторы каталитически активны в реакциях превращения одних и тех же субстратов; пленки сохраняют каталитическую активность на уровне не ниже 60% от их активности в день приготовления в течение 1 месяца; могут быть использованы повторно, по крайней мере, еще раз. Установленные закономерности растворения гемсодержащих белков в растворе {целлюлоза–[BMIm][Cl]}, а также данные о механизме действия ацетатной ИЖ на каталитическую активность позволяют на этапе иммобилизации целенаправленно выбирать биокатализатор.

Практическую значимость имеют разработанные флуориметрические методики чувствительного, селективного и экспрессного определения артемизинина по реакции его взаимодействия с пиронином Б в присутствии микропероксидазы-11 и комплекса {Mn(II)–додецилсульфат натрия}, позволяющие определять АМ в диапазонах его концентраций 0.1 – 7 и 0.2 – 8 мкМ, соответственно. На основе индикаторной системы с пиронином Б и синтетическим катализатором, включенной в состав пленки {целлюлоза–[BMIm][Cl]}, разработана методика определения 0.25 – 8 мкМ артемизинина. Перечисленные методики успешно апробированы для определения артемизинина в противомаларийных фармацевтических препаратах «BestArtemisinin» и «Artemisia annua intense».

Все эти исследования выполнены впервые. Их проводила непосредственно сама диссертантка.

Приведенный перечень лишь наиболее существенных результатов диссертации уже сам по себе достаточно ясно отражает как объем проделанной ра-

боты, так и направленность этого исследования. В своей совокупности перечисленные результаты смогут внести ощутимый вклад во внедрение пленок {целлюлоза-ионная жидкость} с иммобилизованными реагентами в практику аналитических лабораторий по контролю качества лекарственных средств.

Оценивая отдельные разделы работы, следует сказать, что обзор литературы составлен весьма обстоятельно. Эта часть работы показывает, что автор свободно ориентируется в специальной литературе и обладает достаточно широким кругозором. Экспериментальная часть диссертации выполнена хорошим научном и методическом уровне и каких-либо сомнений не вызывает.

Выводы работы представляются обоснованными. В целом работе можно дать высокую положительную оценку. Недостатков принципиального характера мною не обнаружено.

По диссертации имеются некоторые замечания.

1. В качестве объекта, содержащего в своем составе субстанцию артемизинина, предпочтительнее выбирать лекарственные препараты, а не биологически активные добавки.
2. Результаты определения содержания фармацевтических субстанций желательно подтвердить с помощью альтернативных аналитических методов.

Высказанные замечания не затрагивают существа дела и не могут изменить общей высокой оценки проведенного исследования.

Автореферат и публикации отражают содержание диссертации.

Автором выполнено полноценное, законченное исследование, сформулированы надежно обоснованные и корректные выводы.

Диссертационная работа Д.А. Мясниковой «Получение, свойства и применение для определения биологически активных органических соединений пленок {целлюлоза-ионная жидкость}» соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного 24 сентября

2013 года Постановлением Правительства Российской Федерации № 842. Диссертация Д.А. Мясниковой является научно-квалификационной работой, в которой решена задача создания пленок {целлюлоза-ионная жидкость} с иммобилизованными реагентами для определения органических соединений, в частности проявляющего антималярийную активность эндопероксида артемизинина. Решение этой задачи вносит вклад в разработку экспрессных тест-методик определения качества лекарственных препаратов. Автор работы, Мясникова Дина Андреевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.02 – аналитическая химия.

Обнинский институт атомной энергетики – филиал Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ» (ИАТЭ НИЯУ МИФИ)

Официальный оппонент -

Заведующая кафедрой фармацевтической и радиофармацевтической химии  
ИАТЭ НИЯУ МИФИ,

доктор фармацевтических наук, доцент *Эпштейн* Наталья Борисовна Эпштейн

*06.03.2015г*

Почтовый адрес: 249040, г. Обнинск, Калужской области, Студгородок, 1

Телефон: +7(910)5181454

Электронная почта: [NBepshtejn@mephi.ru](mailto:NBepshtejn@mephi.ru)

Подпись Н.Б. Эпштейн удостоверяю

Директор

ИАТЭ НИЯУ МИФИ



Н.Г. Айрапетова