

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 24.2.392.03,
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
БЮДЖЕТНОГО ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ ВЫСШЕГО
ОБРАЗОВАНИЯ «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 16.05.2025 г. № 14

О присуждении Климовой Яне Анатольевне, гражданке РФ, ученой степени кандидата химических наук.

Диссертация «Закономерности энантиоселективного удерживания дипептидов на адсорбентах с привитыми амфолитными хиральными селекторами на основе гликопептидных антибиотиков и производных хининовых алкалоидов» по специальности 1.4.4. Физическая химия принята к защите 14.03.2025 г. (протокол заседания № 5), диссертационным советом 24.2.392.03, созданным на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского» (ФГБОУ ВО «СГУ 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 Климова Яна Анатольевна, 23 февраля 1995 года рождения.

В 2019 году соискатель окончила ФГБОУ ВО «Пермский национальный исследовательский политехнический университет», в 2023 году окончила аспирантуру ФГАОУ ВО «Пермский национальный исследовательский политехнический университет», работает ассистентом кафедры химии и биотехнологии ФГАОУ ВО «Пермский национальный исследовательский политехнический университет» Минобрнауки России.

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

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

Официальные оппоненты:

Нестеренко Павел Николаевич, доктор химических наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», ведущий научный сотрудник лаборатории кинетики и катализа, профессор кафедры физической химии,

Яшкин Сергей Николаевич, доктор химических наук, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный технический университет», профессор кафедры аналитической и физической 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 к.х.н., доц., зав. кафедрой физической химии и хроматографии Шафигулиным Романом Владимировичем и д.х.н., проф., проф. той же кафедры Курбатовой Светланой Викторовной указала, что: «...Что с точки зрения автора оказывает большее влияние на удерживание – сольватирующие способности компонентов элюента или его роль как десорбента?... «...В ПФ с высоким содержанием MeOH диссоциация подавлена...»... Не вполне ясно, диссоциация каких молекул подавлена, поскольку (и за счет чего) возрастает доля экранированных групп при возрастании концентрации метанола?... «...Центр хирального распознавания расположен в алкалоидном фрагменте селектора, а дипептидный заместитель играет только вспомогательную роль» (стр. 12 автореферата)...». Это предположение имеет какие-то иные подтверждения?... На чем основано утверждение о том, что «...взаимодействие смеси метанол–вода с гидрофильной поверхностью ХНФ не существенно меняет степень упорядоченности приповерхностного слоя»...? Диссертационная работа Климовой Яны Анатольевны по актуальности решаемых задач, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов соответствует требованиям пп. 9-11, 13, 14 «Положения о присуждении ученых степеней», ... 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...».

Соискатель имеет 27 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации 15 работ, включая 6 статей в журналах, входящих в перечень ВАК и библиографические базы данных Web of Science и Scopus, 9 статей и тезисов

докладов в материалах международных и российских научных конференций. Во всех работах Климова Я.А. участвовала в постановке задач, проведении эксперимента, обработке и интерпретации полученных результатов, написании статей. Основные работы:

1. Asnin L.D., Korchenova M.V., Vozisov S.E., Klochkova M.A., Klimova Y.A. Enantioselective retention mechanisms of dipeptides on antibiotic-based chiral stationary phases. II. Effect of the methanol content in the mobile phase // *Journal of Chromatography A*. – 2020. – V. 1626. – Article No 461371.
2. Klimova Y.A., Asnin L.D. Enantioselective adsorption dynamics of leucyl-leucine in a Chirobiotic R column // *Journal of Chromatography A*. – 2021. – V. 1635. – Article No 461771.
3. Климова Я.А., Аснин Л.Д. Адсорбция бинарных растворителей на хиральных неподвижных фазах с привитыми макроциклическими антибиотиками // *Журнал физической химии*. – 2021. – Т. 95. – №. 11. – С. 1739–1745.
4. Asnin L., Herciková J., Lindner W., Klimova Y., Ziganshina D., Reshetova E., Kohout M. Chiral separation of dipeptides on Cinchona-based zwitterionic chiral stationary phases under bufferfree reversed-phase conditions // *Chirality*. – 2022. – V. 34. – No. 8. – P. 1065–1077.
5. Asnin L.D., Ziganshina D.I., Klimova Y.A., Reshetova E.N., Tůma J., Kohout M. Chiral zwitterionic stationary phases based on Cinchona alkaloids and dipeptides: Application in chiral separation of dipeptides under reversed phase conditions // *Journal of Chromatography A*. – 2024. – V. 1726. – Article No 464966.
6. Klimova Y.A., Asnin L.D. Comparison of the adsorption dynamics of leucyl-leucine enantiomers and glycyl-glycine on Chirobiotic R and Chirobiotic V columns // *Journal of Chromatography Open*. – 2024. – V. 6. – Article No 100152.

На автореферат диссертации поступили 3 положительных отзыва из 3 организаций. Отзыв к.х.н., доц. кафедры физической химии Пермского государственного национального исследовательского университета Васянина А.В. – без замечаний. Отзыв к.х.н., вед.н.с. «ЛУКОЙЛ-инжиниринг» Казакова Д.А.: «...Не приведены значения величин разрешения ... для пар энантиомеров... В автореферате отсутствует информация о принципе выбора дипептидов...». Отзыв к.х.н., с.н.с. НИЛ «Новые химические технологии для медицины» МГУ им. М.В. Ломоносова Кузнецова М.А.: «...Учитывал ли автор в расчётах для рис. 6, что шкала рН для водно-органических растворов отличается от шкалы для водных растворов? В автореферате не сказано, подтверждал ли автор значения коэффициентов ван Деемтера-Гиддингса независимыми методами...».

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается их компетенцией в области хроматографических методов анализа и наличием публикаций по данной тематике.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

выявлены особенности формирования адсорбционного слоя бинарных смесей вода-метанол и вода-ацетонитрил на поверхности хиральных неподвижных фаз (ХНФ) с привитыми макроциклическими антибиотиками и цвиттерионными производными хинина и хинидина;

установлены закономерности хроматографического разделения и удерживания стереоизомеров дипептидов на ХНФ с привитыми цвиттерионными производными хинина и хинидина, дано объяснение влиянию структуры хирального селектора и дипептидов на разделение их стереоизомеров;

предложена оригинальная гипотеза, объясняющая высокие значения коэффициентов продольной и вихревой диффузии в исследованных хиральных системах влиянием медленной кинетики адсорбции/десорбции; доказано, что встречающаяся в некоторых хиральных системах необычная (выпуклая вверх) форма кривых ван Деемтера обусловлена медленной кинетикой связывания хирального селектора с хроматографируемыми веществами.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

объяснены механизмы влияния состава подвижной фазы на хроматографическое удерживание дипептидов на цвиттерионных ХНФ на основе производных хинина и хинидина;

выяснено влияние строения хирального селектора на его энантиоселективность, что дает возможность осуществлять рациональный выбор ХНФ для энантиоразделения низкомолекулярных пептидов;

объяснены закономерности энантиоселективной динамики адсорбции и определены характеристики массопереноса дипептидов на ХНФ с привитыми селекторами ристоцетином А, ванкомицином и производным хинина с дипептидом L-аланил-L-лейцин, что позволяет прогнозировать эффективность соответствующих колонок в процессах препаративного разделения энантиомерных смесей;

применительно к проблематике диссертации результативно использован метод высокоэффективной жидкостной хроматографии; для анализа полученных данных применены методы классической термодинамики поверхностных явлений, метод моментов, модифицированное уравнение ван Деемтера-

Гиддингса, а также метод численного моделирования в рамках решения обратной задачи хроматографии.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

определены оптимальные условия разделения энантиомеров дипептидов на ХНФ с привитыми селекторами на основе макроциклических гликопептидных антибиотиков и производных хининовых алкалоидов, которые могут быть использованы в хроматографических методиках контроля состава энантиомерных смесей, для целей клинического анализа и в физиологических исследованиях с участием низкомолекулярных пептидов, а также для препаративного разделения стереоизомеров дипептидов;

показана применимость для решения хроматографических задач новой группы цвиттерионных ХНФ на основе аддуктов хининовых алкалоидов и дипептидов.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

для экспериментальных работ достоверность полученных результатов обеспечивается использованием современных инструментальных методов исследования и анализа; представленные в работе данные не противоречат ранее полученным экспериментальным результатам и известным теоретическим положениям; характеризуются хорошей сходимостью и воспроизводимостью.

Личный вклад соискателя заключается в планировании, подготовке и проведении экспериментов, обработке и анализе полученных данных, 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 Нестеренко П.Н.: «В диссертации отсутствует в явном виде априорное описание модели хирального распознавания дипептидов... Глава 3 посвящена изучению адсорбции бинарных растворителей на ХНФ... К сожалению, автор никак не комментирует важность полученных данных для хиральной хроматографии, за исключением вывода (стр. 83) о гидрофильности изучаемых сорбентов... В работе несколько гипертрофирована роль сольватации в удерживание дипептидов... Хотя в ряде случаев обнаружена хорошая сходимость экспериментальных результатов с моделью Тсуи, но наличие подгоночных коэффициентов и отклонений смоделированных зависимостей от экспериментально полученных точек свидетельствует о существенных ограничениях по применению данной модели... На стр. 94 диссертации автор характеризует вклад Leu и Phe в составе дипептидов на хиральное распознавание

просто как аминокислотных остатков с объемными гидрофобными заместителями. Однако, с точки зрения хирального распознавания эти два заместителя могут заметно отличаться по своему вкладу в распознавание, учитывая способность фенильного кольца к образованию π - π связей с ароматическими фрагментами... Весьма необычно выглядит отсутствие в диссертации по хроматографии каких-либо реальных хроматограмм... Один из пунктов научной новизны сформулирован как «установлены закономерности удерживания и разделения стереоизомеров дипептидов в условиях обращенно-фазовой хроматографии»... ..Видно, что удерживание дипептидов на изученных гидрофильных ХНФ при высоких содержаниях органического растворителя в подвижной фазе соответствует механизму жидкостной хроматографии гидрофильных взаимодействий или, более правильно, нормально-фазовой жидкостной хроматографии с водосовместимой подвижной фазой... Выбор 1,3,5-три-трет-бутилбензола в качестве неудерживаемого маркера мертвого объема ... никак не обсуждается автором... Также в разделе 2.3 не указано, какой из двух мертвых объемов используется на практике. Раздел 2.1.1, стр. 64. Автор перепутал названия ХНФ и соответствующих селекторов, иммобилизованных на поверхности силикагеля...».

Официальный оппонент Яшкин С.Н.: «...1. Сделанные по результатам исследования адсорбции дипептидов на рассмотренных в диссертации ХНФ выводы о механизме удерживания не совсем полные... Кроме того, некоторые утверждения вызывают вопросы и являются спорными... Как будет изменяться положение этих точек ($\Gamma^n=0$) с ростом температуры?... Может ли координата точки адсорбционного азеотропа служить дополнительным критерием полярности поверхности неподвижной фазы в ВЭЖХ в системе с заданным водно-органическим элюентом?... Использованный в работе метод определения толщины адсорбционного слоя (τ) в случае водно-метанольного элюента оказался неприменим..., как будет зависеть величина τ от температуры? ...Какова в целом погрешность определения величин γ^a ? Для аппроксимации данных по зависимости величин k от состава ПФ соискатель использовала уравнение расширенной модели Тсуи... Поскольку ... не приведены доверительные интервалы коэффициентов модели, не ясно насколько надёжны их числовые оценки... Известно, что константа адсорбционного равновесия может зависеть от давления... Исследовалось ли влияние этого фактора на динамику адсорбции и на численные значения динамических характеристик...? Поясните размерность константы адсорбционного равновесия ($\text{см}^3/\text{см}^3$)? ...

Можно ли описать удерживание рассмотренных полярных соединений ... на изученных гидрофильных ХНФ в рамках модели гидрофильной (HILIC) хроматографии...?».

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. Казаринов И.А., проф. Штыков С.Н. Членами диссертационного совета были отмечены положительные стороны работы, критических замечаний высказано не было.

Соискатель Климова Яна Анатольевна ответила на все вопросы, задаваемые ей в ходе заседания, согласилась с частью замечаний и привела собственную аргументацию относительно механизмов удерживания стереоизомеров дипептидов на хиральных неподвижных фазах на основе аддуктов хинина и хинидина, закономерностей массопереноса дипептидов, обосновала преимущества и ограничения использования исследуемых хиральных неподвижных фаз для разделения дипептидов.

На заседании 16 мая 2025 г. диссертационный совет за решение научной задачи, имеющей значение для развития физической химии поверхностных явлений, а именно, развития теории процессов энантиоселективной адсорбции на хиральных адсорбентах с привитыми амфолитными селекторами, принял решение присудить Климовой Я.А. ученую степень кандидата химических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 13 человек, из них 5 докторов наук по специальности 1.4.4. Физическая химия, участвовавших в заседании, из 19 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за 13, против нет, недействительных бюллетеней нет.

Председателя диссертационного совета
Ученый секретарь диссертационного совета
16 мая 2025 г.



Горячева Ирина Юрьевна
Русанова Татьяна Юрьевна