

ОТЗЫВ официального оппонента
на диссертацию на соискание ученой степени
кандидата химических наук
Вокуева Михаила Фёдоровича
на тему: «Обнаружение ряда алкилфосфонатов и их производных в
биообразцах растительного и животного происхождения методами
хромато-масс-спектрометрии»
по специальности 1.4.2. Аналитическая химия

Диссертационная работа Вокуева Михаила Фёдоровича посвящена разработке новых подходов к детектированию маркеров применения отравляющих веществ нервно-паралитического действия в биообразцах различного происхождения.

Актуальность темы исследований предопределяется выбранным направлением работы: несмотря на всеобъемлющее запрещение производства и применения химического оружия, сравнительная простота его изготовления приводит к систематическому использованию отравляющих веществ в ходе военных конфликтов и террористических актов. Выявление виновных в совершении таких преступлений требует проведения эффективного расследования и сбора доказательств, что особенно сложно в случае фосфорсодержащих агентов, подверженных быстрой деградации в окружающей среде. Единственным решением этой проблемы является развитие высокочувствительных аналитических методов обнаружения маркеров использования отравляющих веществ в различных биообразцах.

Научная новизна работы очевидна и не вызывает сомнений: автором предложены оригинальные методики количественного анализа продуктов деструкции отравляющих веществ в биологических жидкостях. Особое внимание привлекает способ определения алкилфосфонатов, так как разработанный подход позволяет проводить анализ двумя принципиально различными по способу ионообразования масс-спектрометрическими

методами. С помощью нецелевого метаболомного профилирования удалось обнаружить ранее не описанные потенциальные биомаркерные соединения.

Степень обоснованности, достоверности и новизны научных положений, выводов, рекомендаций и заключений. Достоверность полученных результатов подтверждается применением комплекса современных масс-спектрометрических методов, получением воспроизводимых экспериментальных данных, не противоречащих современным научным представлениям и закономерностям. Полученный массив данных квалифицированно обработан, на основе его анализа сделаны оригинальные выводы, полностью соответствующие результатам экспериментов. Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сделанных в работе, подтверждается публикациями соискателя в рецензируемых научных журналах, часть из которых является высокорейтинговыми и входит в первый квартиль международных наукометрических баз данных Web of Science и Scopus, а также докладами на международных и всероссийских научных конференциях.

Значимость результатов диссертационной работы для науки и практики. Полученные результаты вносят существенный вклад в развитие способов детектирования маркеров применения фосфорсодержащих отравляющих соединений. Необходимо, однако, отметить, что значение предложенных подходов не ограничивается названной областью. Разработанные оригинальные методы дериватизации найдут применение и в детектировании соединений иного происхождения. Особую значимость имеет предложенная концепция дериватизации с образованием производных, пригодных к детектированию как с помощью масс-спектрометрии с ионизацией электронами, так и с использованием ионизации электрораспылением. Применение такого подхода обеспечивает уникальные возможности кросс-валидации получаемых результатов и позволяет варьировать инструменты для проведения анализа.

Общая характеристика диссертационной работы. Диссертационная работа Вокуева М.Ф. имеет традиционную структуру и состоит из введения,

обзора литературы, экспериментальной части, обсуждения полученных результатов в четырех главах, выводов и списка цитируемой литературы, содержащего 210 наименований. Работа изложена на 142 страницах машинописного текста, включает 38 рисунков и 21 таблицу.

Литературный обзор, предшествующий изложению экспериментальных методов и обсуждению собственных результатов, обстоятельно рассматривает современное состояние исследований в области детектирования и количественного анализа соединений, относящихся к маркерам применения фосфорорганических отравляющих соединений. Показано, что для решения этой задачи могут применяться различные масс-спектрометрические подходы, что требует развития методик, объединяющих их возможности. В целом обзор прекрасно систематизирован, написан хорошим научным языком, тщательно выверен и практически не содержит опечаток. Он не оставляет сомнений в оригинальности подходов, использованных диссертантом в работе, и в правомочности постановки решаемой диссертантом научной задачи.

Вторая глава работы посвящена описанию условий и процедур пробоподготовки, проведения экспериментов, режимов работы оборудования и использованных в работе реагентов и расходных материалов. Подробность приведенных сведений позволяет оценить масштаб проделанной работы и использовать данные описания для воспроизведения полученных результатов и разработанных методик.

Основные результаты и их обсуждение изложены автором в третьей, четвертой, пятой и шестой главах. Первая из них посвящена разработке оригинальной методики количественного анализа фосфоновых кислот с помощью масс-спектрометрии с ионизацией электронами и электрораспылением. Для решения этой проблемы автором предложено проведение их химической модификации с помощью замещенных ацетамидов и ацетофенонов. Сравнение эффективности применения дериватирующих агентов позволило выбрать наилучший из них - *p*-метоксифенацилбромид. Автором проведена масштабная работа по оптимизации условий получения производных, что позволило добиться максимизации их выхода. В результате

показано, что использование этого агента позволяет детектировать алкилзамещенные фосфоновые кислоты обоими выбранными методами с низкими пределами обнаружения.

В четвертой и пятых главах диссертационной работы приведены результаты разработки методик количественного анализа фосфоновых кислот с помощью сочетания ионной хроматографии и тандемной масс-спектрометрии с ионизацией электрораспылением. Для решения этих задач рассмотрены возможности применения двух хроматографических фаз – сополимеров стирола и дивинилбензола с разветвленным гидрофильным функциональным слоем, содержащим четвертичные аммониевые фрагменты, и коммерчески доступной фазы, имеющей в своем составе октадецильные цепи и четвертичные аммониевые группы. Проведенная оптимизация условий выделения аналитов, хроматографического разделения, режимов детектирования и применение метода изотопного разбавления позволило добиться создания высокочувствительных способов анализа, позволяющего получать результаты с высокой степенью воспроизводимости. Разработанные подходы опробованы на реальных объектах, показана их применимость для определения фосфоновых кислот в моче, почве и растениях.

Помимо разработки аналитических методов определения известных маркерных соединений, автором проведена работа по метаболомному профилированию мочи подопытных животных с целью выявления биомаркерных соединений, свидетельствующих об использовании отравляющих веществ. Полученные в ходе этой работы данные приведены в шестой главе диссертационной работы. Результатом выполненных исследований стало обнаружение пяти потенциальных маркерных соединений.

В целом работа представляет собой завершенное оригинальное научное исследование, тематика которого и полученные результаты соответствуют заявленной специальности 1.4.2. Аналитическая химия. Основное содержание диссертации опубликовано в пяти статьях, а также апробировано на

международных и всероссийских конференциях. Автореферат полностью отражает содержание диссертации.

Несмотря на общее благоприятное впечатление от работы, к ней есть следующие вопросы и замечания:

1. Автор отмечает, что для достижения количественного выхода производных использовался многократный избыток дериватирующего агента. Проводились ли какие-то дополнительные эксперименты для подтверждения полноты превращений целевых соединений в продукты дериватизации?
2. Пределы обнаружения, достигнутые в условиях ГХ/МС, заметно выше этих величин, полученных в условиях ВЭЖХ/МС. Одной из причин этого очевидно является использование при детектировании методом МВР в качестве иона-предшественника малоинтенсивных пиков молекулярных ионов. Не изучалась ли возможность использования для этих целей интенсивных фрагментных ионов?
3. Есть ли какие-то предположения о механизме образования иона с m/z 121 в условиях активации соударением производных п-метоксифенацилбромида? Образование бензильных карбокатионов для бензоильных производных обычно не наблюдается.
4. В работе используются не применяемые в русскоязычной литературе термины-например «дериват» (стр. 58, подпись к Рис.5)

Следует отметить, что высказанные замечания не затрагивают сути проведенного исследования и не противоречат сделанным в работе выводам и выносимым на защиту положениям.

Таким образом, можно заключить, что по объему теоретических и экспериментальных исследований, их актуальности, научной новизне и практической значимости диссертация отвечает требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М.В.Ломоносова к работам подобного рода. Содержание диссертации соответствует специальности 1.4.2. Аналитическая химия, а также критериям, определенным

Положением о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В.Ломоносова.

Таким образом, соискатель *Вокуев Михаил Фёдорович*, несомненно, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.2. Аналитическая химия.

Кандидат химических наук,
ведущий научный сотрудник лаборатории спектральных и
хроматографических исследований Федерального государственного
бюджетного учреждения науки Ордена Трудового Красного Знамени
Института нефтехимического синтеза им. А.В.Топчиева Российской
академии наук (ИНХС РАН)

Борисов Роман Сергеевич

02 ноября 2023 года

Контактные данные:

тел.: , e-mail:

Специальность, по которой официальным оппонентом
защищена диссертация:

02.00.03 - Органическая химия

Адрес места работы: 119991, ГСП-1, Москва, Ленинский проспект, 29, ИНХС
РАН, лаборатория спектральных и хроматографических исследований

Тел.: +7(495)954-2269; e-mail: borisov@ips.ac.ru

Подпись сотрудника ИНХС РАН Р.С. Борисова удостоверяю:

Ученый секретарь ИНХС РАН

д.х.н., доцент

02 ноября 2023 года

Костина Ю.В.