

«УТВЕРЖДАЮ»

Первый проректор-проректор по  
инновационной политике и  
международной деятельности  
Федерального государственного  
бюджетного образовательного  
учреждения высшего образования  
Первый Московский  
государственный медицинский  
университет имени И.М. Сеченова  
Министерства здравоохранения  
Российской Федерации  
д.м.н., профессор, член-корр. РАН

А.А. Свистунов

«24» марта 2016 г.

### ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

на диссертационную работу Родина Игоря Александровича  
«**Определение продуктов трансформации отравляющих веществ в  
биологических объектах и объектах окружающей среды методом  
жидкостной хромато-масс-спектрометрии**», представленную на соискание  
ученой степени доктора химических наук по специальности 02.00.02 –  
Аналитическая химия

Диссертационная работа Родина И.А. посвящена развитию методологии современного высокочувствительного метода анализа органических соединений – хромато-масс-спектрометрии, который незаменим для определения и обнаружения низких концентраций органических соединений в сложных объектах. Предложены новые подходы к хромато-масс-спектрометрическому определению ряда продуктов трансформации отравляющих веществ различных классов в биологических объектах и объектах окружающей среды, а также способы скрининга ряда соединений с использованием капиллярного электрофореза, включающие упрощенные способы пробоподготовки, основанные на использовании техники твердофазной экстракции и прямого анализа после разбавления. Разработка надежных, чувствительных способов определения продуктов трансформации отравляющих веществ в биологических объектах и объектах окружающей среды, является *актуальной и практически значимой задачей*.

Диссертация изложена лаконично, на 277 стр. машинописного текста, включает большой объем экспериментальных исследований, которые интерпретированы в 137 рис., 83 таблицах. Работа построена традиционно, выделен в первую главу обзор литературы, который исчерпывающим образом описывает состояние дел в данной области химического анализа. Библиографический список содержит 186 источников. Относительно небольшой объем цитируемой литературы, тем не менее четко описывает проблематику проведенного исследования, при этом демонстрируя весьма ограниченный объем ранее опубликованных работ по данной тематике, что позволяет судить о целесообразности и необходимости проведенных автором исследований, направленных на ликвидацию серьезных пробелов в методологии хромато-масс-спектрометрического анализа биологических объектов и объектов окружающей среды для определения продуктов трансформации боевых отравляющих веществ, а также о корректности выводов и обобщений, согласованности с известными и ранее полученными данными.

Подробное описание условий экспериментов и расчетов позволяет сделать заключение о высокой *достоверности результатов*.

Концепция решения поставленных задач и достижения цели работы верная, характеризуется *научной новизной*. Значительное место в работе занимает разработка комплексных хромато-масс-спектрометрических способов анализа, развитие подходов к проведению пробоподготовки по упрощенной схеме, а также повышению чувствительности и экспрессности анализа. В частности, изучены особенности масс-спектров первого и второго порядка электрораспылительной ионизации и химической ионизации при атмосферном давлении и особенности хроматографического поведения ряда продуктов трансформации боевых отравляющих веществ, изучены возможности капиллярного электрофореза, как вспомогательного метода для проведения скрининга ряда продуктов трансформации боевых отравляющих веществ, изучена реакция взаимодействия алкилфосфоновых кислот с п-бромфенацилбромидом, использование которой позволило создать высокочувствительный подход к определению наиболее проблемного в плане анализа продукта трансформации нервно-паралитических отравляющих веществ – метилфосфоновой кислоты. Проведена сравнительная оценка различных способов пробоподготовки образцов мочи и плазмы крови, основанных на использовании сорбционного концентрирования, а также способа ввода пробы после разбавления (техника «dilute and shoot»).

Показана возможность существенного упрощения пробоподготовки. Предложены хромато-масс-спектрометрические подходы для изучения выведения метаболитов зарина, зомана, VX и люизита из живых организмов на примере лабораторных животных (образцы крови и мочи).

Результаты работы широко апробированы в рамках многочисленных всероссийских и международных конференций, актуальность и практическая значимость работ подтверждается использованием разработанных способов анализа в анализе образцов в рамках межлабораторных испытаний по линии Организации по Запрещению Химического оружия. Основные результаты работы опубликованы в 17 статьях в журналах, соответствующих критериям ВАК для публикации результатов исследований при защите диссертационных работ. Часть статей опубликована в наиболее авторитетных международных изданиях.

Во введении обоснована актуальность работы, сформулирована ее цель и задачи, необходимые для ее достижения. В первой главе описаны объекты исследования, использованные в ходе исследований реагенты, аппаратура, техника эксперимента. Результаты собственных исследований представлены в главах 2-6.

В первой результативной главе (глава 3), представлены результаты исследований, относящихся к развитию новых способов определения продуктов трансформации нервно-паралитических отравляющих веществ. В рамках данной главы подробно изучены подходы к определению алкил метилфосфоновых кислот методами ВЭЖХ-МС и ВЭЖХ-МС/МС, подходы к определению производных таурина методами ВЭЖХ-МС и капиллярного электрофореза, метилфосфоновой кислоты методом ВЭЖХ-МС/МС в варианте прямого хромато-масс-спектрометрического анализа и в виде анализа производного, а также ряда других продуктов трансформации.

Следующая 4-я глава посвящена разработке подходов к определению широкого круга продуктов трансформации иприта в объектах окружающей среды. В частности, предложены способы ВЭЖХ-МС/МС определения продуктов взаимодействия иприта с белками, а также тиодигликолевой кислоты – продукта окислительного гидролиза иприта в окружающей среде.

Направлению по созданию подходов к определению продуктов трансформации люизита – хлорвиниларсоновой и хлорвиниларсонистой кислот посвящена глава 5. Предложен подход к определению данных соединений в моче методом ВЭЖХ-МС/МС, существенно превосходящий использованный ранее способ, основанный на ИХ-ИСП-МС анализе, а также

подход для скрининга хлорвиниларсоновой и хлорвиниларсонистой кислот в природных водах методом капиллярного электрофореза.

Все разработанные подходы прошли тщательную апробацию, результаты которой тщательно описаны в данной главе. Продемонстрированы аналитические преимущества предложенных подходов, показана возможность их применения в химическом анализе.

Отмечу тщательное изучение и оптимизацию факторов, влияющих на чувствительность определения исследуемых веществ, широкую приборную базу, использованную в работе, и тщательный анализ метрологических характеристик, для предложенных методик.

Полученные решения расширяют аналитическое применение метода ВЭЖХ-МС/МС в анализе биологических объектов и объектов окружающей среды для выявления факта поступления отравляющих веществ и подтверждения типа отравляющего вещества.

Объем экспериментальных данных, полученных в этом исследовании, значителен. Полученные результаты имеют практическую значимость, могут быть использованы в ВУЗах, экспертных и научных учреждениях, работающих в области химической безопасности и химического анализа – Московском, Санкт-Петербургском, Владимирском, Воронежском, Казанском, Краснодарском, Самарском, Саратовском и др. госуниверситетах, Институте геохимии и аналитической химии им. В.И. Вернадского РАН, Институте Элементорганических Соединений им. А.Н. Несмеянова РАН, Медицинских Университетах, Российском Центре Судебно-Медицинской Экспертизы, Военной академии радиационной, химической и биологической защиты, Институте экспериментальной медицины и др. Они представляют интерес для специалистов, работающих в области анализа объектов окружающей среды, работников заводских, клинических, пищевых, экологических и исследовательских лабораторий, а также других учебных, научных и производственных учреждений.

К работе имеется ряд пожеланий, замечаний и вопросов:

1. В работе автор не упоминает о попытках создания собственных библиотек или баз данных масс-спектров исследованных соединений, в том числе тех, которые не описаны ранее в литературе. Существует ли целесообразность в создании таких библиотек для автоматизации процедуры анализа?
2. Известно, что для приборов ВЭЖХ-МС и ВЭЖХ-МС/МС разных типов и разных фирм наблюдаются некоторые различия в масс-спектрах для

одних и тех же соединений. Насколько сильно такие различия (особенности) проявлялись для исследованных в работе веществ?

3. В диссертации и автореферате фигурирует жаргонный термин «крысиная моча», корректно использование термина «моча крысы».
4. Ставил ли автор в своей работе задачу унификации подходов, предложенных в работе для дальнейшего создания универсальных методик на их основе?

Указанные замечания и вопросы не снижают общей *высокой* оценки работы, в которой достигнуто и обосновано интересное и практически важное аналитическое решение.

Полный анализ диссертационной работы, автореферата соискателя, сопоставление их достоинств и недостатков, полученных новых знаний, практических рекомендаций, степени новизны позволяют сделать следующие выводы:

1. Обсуждение результатов и выводы согласуются с поставленными задачами и целью.
2. Содержание автореферата соответствует и отражает содержание диссертационной работы.
3. Материалы опубликованы в открытой печати в необходимом объеме.
4. Выводы, сформулированные в работе, логичны и следуют из представленных данных.
5. Диссертация Родина И.А. представляет собой законченную научно-исследовательскую работу, выполненную на современном уровне с привлечением современных методов, формирует новое направление исследований.
6. Содержание диссертации соответствует квалификационным требованиям паспорта работ по специальности 02.00.02 – Аналитическая химия.

#### Заключение:

Диссертационная работа **«Определение продуктов трансформации отравляющих веществ в биологических объектах и объектах окружающей среды методом жидкостной хромато-масс-спектрометрии»**, представляет законченную научно-квалификационную работу, которая соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 года; которая по совокупности всех решений вносит большой вклад в расширении методологии хромато-масс-

спектрометрического анализа для широкой группы физиологически активных веществ.

Автор диссертационной работы Родин Игорь Александрович заслуживает присуждения ученой степени доктора химических наук по специальности 02.00.02 – Аналитическая химия.

Отзыв составлен доктором химических наук главным научным сотрудником лаборатории фармакокинетики и метаболомного анализа института фармации и трансляционной медицины ФГБОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации Савчуком Сергеем Александровичем.

Отзыв заслушан и одобрен на заседании лаборатории фармакокинетики и метаболомного анализа института фармации и трансляционной медицины ФГБОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации, протокол № 01/11 от 21 ноября 2016 г.

Доктор химических наук  
(02.00.02. – Аналитическая химия),  
Главный научный сотрудник  
лаборатории фармакокинетики  
и метаболомного анализа  
института фармации и  
трансляционной медицины

Сергей Александрович Савчук

ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава Российской Федерации. 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

Подпись главного научного сотрудника С.А. Савчука заверяю

Ученый секретарь



*Воскресенская О.Н.*

ФИО

\_\_\_\_\_

Личная подпись

*24 ноября 2016*

Дата

Федеральное государственное бюджетное  
образовательное учреждение высшего  
образования «Первый Московский  
государственный медицинский университет  
имени И.М. Сеченова» Министерства  
здравоохранения Российской Федерации  
119991, г. Москва,  
ул. Трубецкая д.8 стр. 2  
Тел. 8 (495) 609-14-00  
Факс 8 (499) 248-01-81  
Эл.почта: [rektorat@mma.ru](mailto:rektorat@mma.ru)

Председателю диссертационного  
совета Д 501.001.88  
на базе ФГБОУ ВО «Московский  
государственный университет  
имени М.В.Ломоносова»,  
академику РАН Золотову Ю.А.

№ \_\_\_\_\_ от « 08 » 11 20 16 г.

На № \_\_\_\_\_.

Глубокоуважаемый Юрий Александрович!

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации согласно выступить в качестве ведущей организации по защите докторской диссертации Родина Игоря Александровича на тему: **«Определение продуктов трансформации отравляющих веществ в биологических объектах и объектах окружающей среды методом жидкостной хромато-масс-спектрометрии»** по специальности 02.00.02 – Аналитическая химия.

Первый проректор-проректор по инновационной политике  
и международной деятельности  
и профессиональному образованию  
ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова  
д.м.н., профессор, член-корр. РАН



А.А. Свистунов

## СВЕДЕНИЯ О ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

по диссертационной работе Родина Игоря Александровича на тему: «**Определение продуктов трансформации отравляющих веществ в биологических объектах и объектах окружающей среды методом жидкостной хромато-масс-спектрометрии**», представленной на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности 02.00.02 – Аналитическая химия.

<p>Полное и сокращенное название ведущей организации</p>	<p>Полное наименование: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации Сокращенное наименование: ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России</p>
<p>Фамилия Имя Отчество Ученая степень, ученое звание руководителя ведущей организации</p>	<p>РЕКТОР Петр Витальевич Глыбочко Академик РАН, доктор медицинских наук, профессор</p>
<p>Фамилия Имя Отчество лица, утвердившего отзыв ведущей организации, ученая степень, отрасль науки, научные специальности, по которым им защищена диссертация, ученое звание, должность и полное наименование организации, являющейся основным местом его работы</p>	<p>Свистунов Андрей Алексеевич Доктор медицинских наук, Член-корр. РАН, Медицинские науки Специальность 14.03.06 – «Фармакология, клиническая фармакология» Профессор Первый проректор-проректор по инновационной политике и международной деятельности и профессиональному образованию Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации Согласен на обработку персональных данных</p>
<p>Фамилия Имя Отчество, ученая степень, ученое звание сотрудника, составившего отзыв ведущей организации</p>	<p>Савчук Сергей Александрович Доктор химических наук, главный научный сотрудник лаборатории фармакокинетики и метаболомного анализа Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации</p>
<p>Список основных публикаций работников ведущей организации по теме диссертации в рецензируемых научных</p>	<p>1. Савчук С.А., Аполлонова С.А., Ризванова Л.Н., Калашников В.А., Грибкова С.Е. Сравнительная оценка процедур пробоподготовки при ненаправленном химико-токсикологическом исследовании // Наркология. 2016. №9 (177) С. 49 — 55.</p>



изданиях за последние 5 лет	<ol style="list-style-type: none"> <li>2. Куликовский А.В., Вострикова Н.Л., Чернуха И.М., Савчук С.А. методология определения полициклических ароматических углеводородов в пищевых продуктах // Журнал аналитической химии. 2014. Т. 69. № 2. С. 219.</li> <li>3. Савчук С.А. Маркерный хроматографический анализ в токсикологической химии // «Медицина» № 3, 2014 с.16 – 46</li> <li>4. Kavanagh P., Grigoryev A., Melnik A., Savchuk S., Rozhanets V., Simonov A. Tentative identification of urinary phase i metabolites of phenylacetylindole cannabimimetics JWH-203 and JWH-251, by GC-MS and LC-MS/MS // Journal of Chromatography B: Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences. 2013. Т. 934. С. 102-108.</li> <li>5. Grigoryev A., Melnik A., Kavanagh P., Savchuk S., Simonov A. Gas and liquid chromatography-mass spectrometry detection of the urinary metabolites of UR-144 and its major pyrolysis product // Journal of Analytical Toxicology. 2013. Т. 37. № 5. С. 265-276.</li> <li>6. Ризванова Л.Н., Савчук С.А., Апполонова С.А. Опыт оптимизации процедур химико-токсикологического анализа при проведении медицинских осмотров в связи с вступлением в силу федерального закона от 13 июля 2015 г. № 230-ФЗ // Наркология 2015 том 14, Номер: 10 (166) Страницы: 72-86</li> </ol>
-----------------------------	---

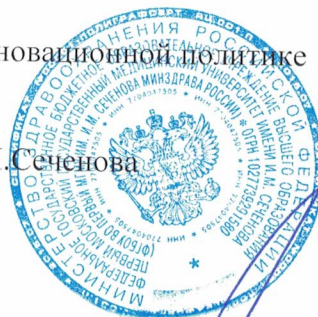
Адрес ведущей организации

Индекс	119991
Объект	ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России
Город	Москва
Улица	ул. Трубецкая
Дом	д.8, стр. 2
Телефон	8 (495) 609-14-00
e-mail	<a href="mailto:rektorat@mma.ru">rektorat@mma.ru</a>
Web-сайт	<a href="http://www.mma.ru">http://www.mma.ru</a>

Ведущая организация подтверждает, что соискатель не является ее сотрудником и не имеет научных работ по теме диссертации, подготовленных на базе ведущей организации или в соавторстве с ее сотрудниками.

Первый проректор-проректор по инновационной политике и международной деятельности и профессиональному образованию  
 ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова  
 д.м.н., профессор, член-корр. РАН

« 21 » ноября 2016г.



А.А. Свистунов