



Федеральное медико-биологическое агентство  
(ФМБА России)

Федеральное государственное унитарное пред-  
приятие

"Научно-исследовательский институт  
гигиены, профпатологии и экологии человека"  
Федерального медико-биологического агентства  
(ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России)

188 663, Ленинградская область, Всеволожский район,  
г.п. Кузьмолловский, ст. Капитолово, корп. №93  
т/факс (812) 449-61-77; (812) 449-62-80; (812) 606-62-81; (812) 606-62-83  
E-mail: gpech@fmbamail.ru; niigpech@rihophe.ru

ИНН 4703008032, КПП 470301001 ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России филиал ОПЕРУ ОАО Банк ВТБ в Санкт-Петербурге г. Санкт-Петербург, р/с 40502810236000000178 к/с 30101810200000000704  
БИК 044030704 ОКПО: 11170739, ОКВЭД: 73.10, ОКФС 12, ОКОПФ 65241, ОКОГУ 1320760, ОКАТО 41212558000

« 23 » 04 2021 г

№ 2.10-21/1031

«УТВЕРЖДАЮ»

и.о. директора ФГУП «НИИ ГПЭЧ»  
доктор медицинских наук, профессор



А.С.Радилов

### Отзыв ведущей организации

о диссертации Темердашева Азамата Зауалевича "Хроматомасс-спектрометрические методы в аналитической токсикологии и допинг-контроле", представленной на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности  
02.00.02 – Аналитическая химия (химические науки)

Профилактика применения допинга среди спортсменов - ключевой фактор антидопинговой политики. В то же время, важным средством восстановления физического и психоэмоционального статуса спортсмена является нутритивно-метаболическая поддержка, способная расширить границы адаптации организма спортсмена к экстремальным физическим нагрузкам. Согласно рекомендациям действующих в РФ нормативных документов, особое внимание необходимо обратить на информационную поддержку борьбы с допин-

гом. Необходимой составляющей такой поддержки является исчерпывающая информация о составе специализированного питания спортсменов, исключая нарушение антидопинговых правил из-за применения непроверенной продукции. Важным направлением борьбы с допингом является также антидопинговый мониторинг, цель которого – выявление фактов приема запрещенных субстанций по результатам анализа биожидкостей человека. Формирование системы лабораторного контроля с соблюдением антидопингового регламента, а также разработка и внедрение в практику современных методик, позволяющих идентифицировать запрещенные вещества в пробах биологических жидкостей и спортивном питании, является важной государственной задачей.

Проблема немедицинского применения лекарственных средств, а также незарегистрированных дизайнерских препаратов существует не только в спорте. Обнаружение и идентификация запрещенных веществ не могут ограничиваться процедурами целевого анализа, что обуславливает необходимость разработки систем многоцелевого и нецелевого скрининга. Таким образом, **актуальность темы** диссертационной работы А.З.Темердашева, посвященной решению острых проблем современности и имеющей большое социальное значение, не вызывает сомнений.

#### **Структура и объем диссертации.**

Диссертационная работа изложена на 375 страницах машинописного текста, содержит 80 таблиц и 78 рисунков, состоит из введения, литературного обзора, результатов и их обсуждения (14 глав), выводов, 621 ссылки на литературные источники и 4-х приложений. Литературный обзор логично обосновывает постановку целей и задач исследования. В главе 2.1 перечислены использованное оборудование, материалы и реактивы. Главы 2.2 – 2.7 преимущественно посвящены определению токсикологически актуальных соединений в составе пищевых продуктов, биологически активных добавок, растительного сырья и других объектах, которые могут быть источниками преднамеренного или непреднамеренного употребления запрещенных веществ, главы 2.8 – 2.15 – определению биомаркеров лекарственных средств и дизайнерских наркотиков в биологических жидкостях. Выводы структурированы в пределах 12 пунктов на 3-х страницах. Приложения подтверждают внедрение результатов работы в практику: расследования случаев предполагаемого нарушения антидопинговых правил (Приложение 1); проведения судебно-криминалистических (Приложение 2) и судебно-медицинских (Приложение 3) экспертиз. В Приложении 4 приведена методика определения мельдония в моче, прошедшая метрологическую экспертизу, аттестованная и внесенная в Федеральный информационный фонд.

**Научная новизна** диссертационного исследования и, в то же время, его безусловная **практическая ценность** заключаются прежде всего в том, что методология, предложенная автором, охватывает все сферы химико-токсикологического анализа: от исследования, так называемых, вещественных доказательств – источников поступления запрещенных веществ в организм человека, до анализа биологических жидкостей, в которых искомые соединения присутствуют в форме метаболитов с заранее неизвестной структурой. Отрицательный результат целевого анализа биожидкостей на присутствие запрещенных веществ и их метаболитов далеко не всегда гарантирует их отсутствие в организме. В этой связи исследование профилей биогенных веществ, в частности, стероидов и катехоламинов, может указывать на факт приема веществ, обладающих гормональной активностью. В диссертации А.З.Темердашева убедительно продемонстрирована возможность использования унифицированных подходов к ВЭЖХ-МС анализу как при определении ксенобиотиков, так и при проведении метаболического профилирования.

Предложена новая процедура определения 52 наиболее распространенных психоактивных веществ природного и синтетического происхождения (тропановые, опийные алкалоиды,  $\alpha$ -аминоарилкетоны, а также ряд производных N-алкилиндолилкетонов, N-алкилиндазолкетонов) в объектах различного происхождения. Продемонстрирована эффективность новых подходов к подготовке биопроб для исследования метаболических профилей биогенных соединений: дериватизации на сорбенте катехоламинов и дисперсионной жидкостной микроэкстракции стероидов.

Большую **практическую значимость** имеет комплект методик скрининга и целевого определения ряда психоактивных веществ, в том числе новых «дизайнерских» катинонов и синтетических каннабиноидов. Методология аналитического контроля спортивного питания и БАД на присутствие субстанций, запрещенных в спорте, уже сегодня применяется для арбитражных исследований, в том числе и в системе Федерального медико-биологического агентства. Весомый вклад А.З. Темердашева в проведение экспертизы биологически активных добавок, применяемых в спорте, отмечен благодарностью, объявленной заместителем руководителя Федерального медико-биологического агентства. Разработанные соискателем методики являются экспрессными, отвечают требованиям правильности и точности. Диссертация может рассматриваться как готовое методическое пособие для химико-токсикологических и судебно-криминалистических лабораторий. Предложенные автором методические решения имеют большую ценность для аналитической науки и могут быть адаптированы к определению других ксенобиотиков, не затронутых в данном исследовании.

**Достоверность** полученных результатов и сделанных на их основе выводов подтверждается использованием высокоточного оборудования, современных методов планирования экспериментов и обработки их результатов, согласованностью данных, полученных экспериментально и теоретически ожидаемых. Замысел исследования, постановка задач и результаты их решения свидетельствуют о высокой квалификации соискателя в области аналитической химии и смежных дисциплин.

Результаты исследования прошли широкую апробацию на всероссийских и международных конференциях. По материалам диссертации опубликованы 25 статей, получены 4 патента РФ на изобретение, опубликована глава в учебнике.

При ознакомлении с диссертацией к соискателю возник ряд замечаний и вопросов.

1 Название работы больше подошло бы для монографии или учебного пособия. Содержанию диссертации, по нашему мнению, в большей мере отвечало бы название «Новые подходы к хроматомасс-спектрометрическому анализу в аналитической токсикологии и допинг-контроле».

2. Все наркотические вещества являются психоактивными, поэтому вместо «наркотических и психоактивных» (положение, выносимое на защиту № 9 и далее многократно) правильнее было бы говорить о наркотических и других психоактивных веществах или просто о психоактивных веществах. Попутно отметим, что под «психоактивными средствами» (3-е положение научной новизны и далее) можно подразумевать все что угодно, поэтому в аналитической химии «психоактивные вещества или соединения», но не «средства».

3. Габапентин является психоактивным веществом из группы, так называемых, аптечных наркотиков. В этой связи выбор внутреннего стандарта при определении мельдония в моче представляется не совсем удачным.

4. В главе 2.12. представлена процедура определения стероидных гормонов методом ВЭЖХ-МСВР. По содержанию данной главы имеется ряд вопросов.

4.1 Оправдано ли применение техники высокого разрешения, ведь биогенные уровни определяемых гормонов достаточно высоки?

4.2 Процедура контроля биопаспорта спортсмена (<https://www.wada-ama.org>) предусматривает определение следующих биомаркеров стероидного профиля мочи: андростерон, этиохоланолон, 5 $\alpha$ -андростан-3 $\alpha$ ,17 $\beta$ -диола, 5 $\beta$ -андростан-3 $\alpha$ ,17 $\beta$ -диол, эпитестостерон, тестостерон. Выбор в качестве аналитов 17 $\alpha$ -эстрадиола, эстриола, эстрона, дигидротестостерона, кортизона, кортизола, прогестерона, 11 $\alpha$ -гидроксипрогестерона означает, что методика скорее должна быть рекомендована для клинических целей, но не для допингового кон-

троля и тогда, наверное, правильнее было бы выбрать в качестве биоматрицы не мочу, а слюну.

4.3 Использование статистических подходов, таких как центрально-композиционный план и план Бокса-Бенкена, позволяющих варьировать сразу несколько показателей одновременно, как отмечается автором, обусловлено важностью правильного выбора диспергирующего и экстрагирующего растворителей, но как этот выбор был сделан в пользу ацетонитрила и хлороформа, соответственно, не раскрывается. В число варьируемых факторов включены другие показатели.

4.4 По-видимому, степень извлечения была выбрана в качестве единственного критерия при оптимизации. Как в этом случае учитывалась зависимость степени извлечения от концентрации? Автором установлено, что эффективность извлечения кортизона, гидрокортизона и эстрогена больше всего зависит от концентрации.

4.5 Нужно ли было оптимизировать pH в интервале 8-11 с шагом в единицу, если оптимальный уровень pH 9 для извлечения исследованных гормонов из биоматриц известен из клинических методик? Возможно, правильнее было бы исследовать интервал pH 8,5 – 9,5 с более мелким шагом?

5. Правомерно ли говорить о твердофазной дериватизации (глава 2.13)? Дериватизация – химическая реакция, которая происходит не в твердой фазе, а на твердофазном носителе. Правильнее, наверное, говорить о дериватизации на сорбенте.

6. Стр 265 (табл.77) – «псевдомолекулярные массы» - краткость приветствуется, но привычнее все же «массовые числа псевдомолекулярных ионов».

7. Актуален ли нецелевой скрининг при исследовании стероидного и катехоламинового профилей (цель исследования № 2, стр. 9 диссертации, стр.4 автореферата)?

8. В выводах вместо отчета о проделанной работе: «показана возможность», «изучены особенности», «рассмотрены варианты», «проведено сравнение» и т.д., возможно, следовало кратко изложить суть установленных возможностей, особенностей, вариантов и т.д.

Все вопросы и замечания носят дискуссионный характер и не влияют на высокую оценку результатов диссертационного исследования.

Совокупность теоретических положений и экспериментальных данных, представленных в работе А.З.Темердашева, может быть квалифицирована как крупное научное достижение, имеющее важное значение для аналитической химии. Автореферат и публикации полностью отражают содержание диссертации.

**Диссертационная работа «Хроматомасс-спектрометрические методы в аналитической токсикологии и допинг-контроле» соответствует требованиям п.9 "Положения о порядке присуждения ученых степеней", утвержденного постановлением Прави-**

тельства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года №842 с изменениями от 01 октября 2018 г., предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор Темердашев Азамат Зауалевич, заслуживает присуждения ученой степени доктора химических наук по специальности 02.00.02 – Аналитическая химия.

Отзыв подготовлен заведующей лабораторией аналитической токсикологии ФГУП «Научно-исследовательского института гигиены, профпатологии и экологии человека» Федерального медико-биологического агентства, доктором химических наук Савельевой Еленой Игоревной.

Отзыв заслушан и одобрен на заседании Ученого совета ФГУП «НИИГПЭЧ», протокол № 4 от 21 апреля 2021 г.

Заведующая лабораторией  
аналитической токсикологии  
ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России,  
доктор химических наук



Е.И.Савельева

Подпись Е.И.Савельевой заверяю,  
ученый секретарь, доктор медицинских наук

О.Н.Танюхина

Сведения о ведущей организации:

Федеральное государственное унитарное предприятие «Научно-исследовательский институт гигиены, профпатологии и экологии человека» Федерального медико-биологического агентства (ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России)  
188663, Ленинградская область, Всеволожский район, г.п. Кузьмолковский, ст. Капитолово, корп. №93 Т./факс: (812) 449-61-77, (812) 449-61-68, [niigpech@rihophe.ru](mailto:niigpech@rihophe.ru); сайт <http://rihophe.ru>