

ОТЗЫВ

официального оппонента о диссертации Шачневой Марии Дмитриевны
«Определение бис(2-хлорэтил)сульфида и продуктов его
трансформации в строительных материалах и биологических образцах
методом тандемной газовой хроматомасс-спектрометрии»,
представленной на соискание ученой степени кандидата химических
наук по специальности 1.4.2 – Аналитическая химия

Внедрение тандемной масс-спектрометрии в практику химического анализа позволило с беспрецедентной чувствительностью проводить определение химических соединений в сложных матрицах. Это особенно актуально для высокотоксичных соединений и продуктов их (био)трансформации. В ряду последних бис(2-хлорэтил)сульфид (сернистый иприт) занимает особое место. Разработка надежных и высокочувствительных методик определения этого соединения востребована в разных приложениях:

- обеспечение безопасности перепрофилирования и вовлечения в хозяйственный оборот бывших предприятий по уничтожению химического оружия, на которых осуществлялась нейтрализация сернистого иприта (далее СИ);

- предупреждение и ликвидация последствий чрезвычайных ситуаций, связанных с непреднамеренным контактом с «оставленным» - затопленным и захороненным химическим оружием, а также сохраняющейся опасностью применения СИ в террористических актах в обход Конвенции о запрещении химического оружия;

- участие лабораторий РФ в международных квалификационных тестах Организации по запрещению химического оружия, связанных с анализом проб, содержащих СИ и сопутствующие ему продукты;

- исследование СИ в качестве модельного цитостатика при разработке как самих противораковых препаратов, так и средств, снижающих тяжесть побочных эффектов при их применении.

С одной стороны, СИ является относительно персистентным соединением, устойчивым в течение долгого времени в почве и материалах с пористой текстурой. С другой стороны, необходимо принимать во внимание многообразие направлений трансформации СИ, в различных средах, включая биологические. Не все из этих направлений в достаточной мере изучены, соответственно не все маркеры и биомаркеры СИ известны и обеспечены методиками их определения.

Для определения СИ и значительной части продуктов его трансформации в последние годы все шире применяется метод тандемной газовой хроматомасс-спектрометрии. При существенном недостатке метода, заключающемся в необходимости дериватизации при определении нелетучих соединений, большим преимуществом является низкое влияние матричных эффектов, что открывает возможность разработки унифицированных методик, применимых, в том числе, и к высокочувствительному определению СИ и его производных в различных средах.

Таким образом, следует отметить не только **актуальность рассматриваемой диссертационной работы, но и обоснованность выбора аналитического метода для достижения поставленной цели.**

Направления диссертационного исследования М.Д. Шачневой соответствуют **паспорту научной специальности 1.4.2 – Аналитическая химия**, в частности, п. 2: методы химического анализа (хроматография, масс-спектрометрия), п.4: методическое обеспечение химического анализа, п.10: анализ органических веществ и материалов.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа состоит из введения (стр. 8-12), литературного обзора (глава 1, стр. 13-44), экспериментальной части (глава 2, стр. 45-53), результатов и их обсуждения (глава 3, стр. 54-95), заключения (стр. 96-97), выводов (стр. 98-99) и списка литературы. Работа изложена на 116 страницах машинописного текста, содержит 30 рисунков и 17 таблиц, список источников – 127 наименований.

Поскольку продукты трансформации СИ преимущественно малотоксичны, в период действия Программы уничтожения химического оружия в РФ были разработаны методики для определения только исходного СИ на поверхности и в составе отдельных материалов с чувствительностью, соответствующей утвержденным значениям допустимых уровней их загрязнения. По мнению автора, на этапе перепрофилирования предприятий по уничтожению химического оружия актуальной являлась разработка методики определения не только СИ, но и маркеров, характерных для реакционных масс, образующихся при его нейтрализации. В литературном обзоре соискатель обосновывает новое положение о том, что среди многочисленных продуктов трансформации СИ наиболее значимым является 1,4-дителиан, присутствие которого свидетельствует о контактах анализируемой среды с реакционными массами, образовавшимися при нейтрализации СИ. При этом указывается, что для контроля безопасности перепрофилируемых предприятий необходима разработка методик определения СИ и 1,4-дителиана с пределами обнаружения, значительно более низкими, чем те, которые были реализованы в ранее опубликованных методиках.

Условия отбора образцов, их хранения, подготовки к анализу, а также определения целевых соединений в экстрактах из различных материалов методом ГХ-МС/МС описаны в главе 2 (Экспериментальная

часть). Разработанная методика, приведенные в разделе 3 (Результаты и их обсуждение), была положена в основу схемы аналитического контроля объектов инженерной инфраструктуры предприятий по уничтожению химического оружия, связанных с нейтрализацией СИ. Автором разработана методика определения СИ и 1,4-дителиана в смывах и экстрактах из различных материалов. При этом установлено, что через 30 минут после нанесения аналитов на ламинат и металлические поверхности в количестве 100 нг/дм² их содержание в смывах оказывается ниже предела обнаружения методики, а с плитки ПВХ удается смыть менее 10 % вещества от нанесенного количества. Автор объясняет это тем, что оба соединения активно проникают вглубь материалов, и удерживаются их поверхностным слоем, либо быстро испаряются. Тем не менее, при анализе смывов можно оценить количество СИ, оставшегося на поверхности и представляющего наибольшую опасность при непосредственном контакте. Приведены метрологические характеристики методики, полученные при анализе восьми материалов (керамической плитки, бетона, трех видов кирпича и трех видов полимеров) на содержание СИ и 1,4-дителиана. Автором проведено исследование стабильности аналитов в материалах при хранении и сделан важный вывод о том, что полимеры являются оптимальными материалами для длительного хранения проб, а 1,4- дителиан является более стабильным маркером в сравнении с СИ.

В этом же разделе предложен подход к определению методом ГХ-МС/МС аддуктов СИ с белками крови. Следует отметить, что из всех известных биомаркеров, свидетельствующих о воздействии СИ на организм аддукт с глобином является наименее изученным. Первая публикация, посвященная возможности реализации данного подхода, появилась лишь в 2020 г. Поэтому осуществление автором разработки, валидации и апробации биоаналитических методик определения

биомаркеров СИ в эритроцитах и плазме крови, относится к новому, малоизученному направлению исследований.

Научная новизна работы

Соискателем разработана унифицированная методика определения СИ и 1,4-дифениламина в объектах инженерной инфраструктуры методом ГХ-МС/МС, отличающаяся тем, что она позволяет определять их при совместном присутствии с крайне низкими пределами обнаружения на уровне 0,7-0,9 нг/г (0,007-0,009 ПДК).

Автором впервые определены матричные эффекты, установлены степени извлечения целевых соединений из ряда исследованных материалов, в том числе и после их длительного хранения.

Предложена методика определения методом ГХ-МС/МС дериватов аддукта СИ с глобином, отличающаяся от ранее опубликованных тем, что в идентичных условиях пробоподготовки и хроматографического разделения она может быть реализована при МС/МС детектировании как в режиме химической ионизации с регистрацией отрицательных ионов, так и в режиме ионизации электронами, что позволяет однозначно идентифицировать биомаркер двумя независимыми методами.

Практическая значимость работы

Разработанные методики определения СИ и 1,4-дифениламина в смывах с поверхностей и в образцах строительных материалов были использованы при анализе проб, отобранных на бывшем объекте по уничтожению химического оружия.

Методика определения СИ, регенерированного из состава аддуктов с белками плазмы крови, включена в Сборник методических рекомендаций лаборатории аналитической токсикологии ФГУП «НИИ ГПЭЧ» и использована при участии лаборатории в

Шестом официальном профессиональном тесте ОЗХО по анализу биомедицинский проб (BioPT-6, 2021 г.) в качестве лаборатории, ответственной за приготовление тестовых проб.

Достоверность и обоснованность результатов исследования подтверждается использованием сертифицированного и поверенного оборудования, современными подходами к интерпретации аналитических данных, большим объемом экспериментальных исследований.

По результатам проведенных исследований опубликованы 5 статей в рецензируемых научных изданиях, в том числе 4 – в рекомендованных ВАК РФ журналах, работа представлена в 6 докладах в материалах научных конференций.

Автореферат по содержанию соответствует диссертации.

Выводы по работе корректно отражают содержание диссертации и автореферата.

По содержанию работы могут быть высказаны следующие вопросы и замечания:

1. Требуется пояснение утверждение, содержащееся в п. 1 выводов по работе: «С металлических поверхностей и ламината аналиты практически не извлекались, в ретроспективном режиме информативен анализ «глубинных» проб.». В работе также указывается, что причина может заключаться в быстром испарении аналитов. Доказаны ли эти утверждения результатами экспериментов?
2. Градуировочные зависимости (табл. 8) построены для растворов (нг/мл), а пределы обнаружения рассчитаны в единицах нг/дм². Не ясно, для каких именно матриц представлены значения пределов обнаружения в смывах. Как был установлен предел обнаружения 1,4-дифениламина (0,05 нг/дм²), если при внесении 100 нг/дм² данное вещество уже не

определяется в смывах с ламината и металла (табл. 7)?

3. Не вполне понятно решение автора о выборе растворителя для экстракции целевых соединений (стр. 62, п. 3.1.3.1). Так, отказ от применения традиционных для этих целей традиционных экстрагентов (дихлорметан, дихлорэтан, хлороформ) мотивирован автором их способностью растворять полимеры. Однако для пяти из восьми исследованных матриц (три вида кирпича, бетон, керамическая плитка) они могли бы оказаться более эффективными чем выбранный 2-хлорпропан.

4. В качестве информативного маркера автором выбран 1,4-дигидроксибензол. По нашим данным, это вещества при хранении проб достаточно быстро окисляется, превращаясь в 1,4-дигидроксибензол-1-оксид. Учитывалось ли автором это обстоятельство?

Высказанные замечания не влияют на общую положительную оценку диссертации.

Представленное к защите диссертационное исследование имеет законченный характер, выполнено на актуальную тему, обладает необходимыми элементами научной новизны и практической значимости. В нем содержится решение научной задачи, имеющей существенное значение для развития метода газовой хромато-масс-спектрометрии в приложении к определению токсичных химикатов и продуктов их деструкции в объектах техногенного характера и в биологических средах.

Диссертационная работа соответствует критериям, установленным в п. 9-11, 13, 14 постановления Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 «О порядке присуждения ученых степеней» ВАК РФ (ред. от 11.09.2021 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Шачнева

Мария Дмитриевна, заслуживает присуждения ей ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.2 – Аналитическая химия.

Официальный оппонент:

Рыбальченко Игорь Владимирович, доктор химических наук (специальность 20.02.23), профессор, ведущий научный сотрудник ФГБУ «27 Научный центр» Министерства обороны Российской Федерации

111024, Россия, г. Москва, проезд Энтузиастов, д. 19

<https://ens.mil.ru/science/SRI/information.htm?id=12402@morfOrgScience>

E-mail: 27nc@mil.ru

Тел: +7(916)133 51 36

Дата 13.09.2022 г.

Подпись



Подпись доктора химических наук профессора Рыбальченко Игоря Владимировича удостоверяю:

Заместитель начальника 27 НЦ МО РФ

Кандидат химических наук, доцент

А.Ю. Лоскутов

