

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТАна диссертационную работу **ТЕМЕРДАШЕВА Азамата Зауалевича****«Хроматомасс-спектрометрические методы в аналитической****токсикологии и допинг-контроле»**,

представленную на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности 02.00.02 – Аналитическая химия (химические науки)

Психоактивные, сильнодействующие и наркотические вещества известны с глубокой древности, и их использовали в лекарственных и иных целях. Наблюдается рост активности исследований в области синтеза новых соединений, отсутствующих в природе, но имеющих некоторое структурное подобие нейромедиаторам и природным психоактивным соединениям. Вне зависимости от степени воздействия на организм, большинство соединений, относящихся к природным и синтетическим наркотикам, а также психоактивным веществам, опасны и подлежат контролю.

Актуальность диссертационной работы обусловлена тем, что в период с 2008г. стремительно растет популярность применения синтетических наркотических средств, так называемых «дизайнерских наркотиков». Это связано с их доступностью и легальностью на момент распространения, что позволило им быстро выйти на уровень уже известных наркотических средств и даже превзойти их. Известные под названиями «Спайс», «соли» и «удобрения» они продаются через интернет и магазины, реализующие табачную продукцию, и даже в мини-маркетах на заправочных станциях.

Наиболее распространенным методом определения наркотических и психоактивных средств в различных средах, на сегодняшний день, является газовая хроматомасс-спектрометрия. Этот метод имеет ряд существенных ограничений, не позволяющих проводить исследования новых сильнодействующих веществ и допинг-агентов, делая, таким образом, актуальным комбинирование методов жидкостной и газовой хроматомасс-спектрометрии с новыми методами пробоподготовки для исследования различных объектов. Актуальным представляется создание методологии комплексного подхода к анализу наркотических, психоактивных веществ и современных допинг - агентов для решения задач криминалистики, аналитической токсикологии и допинг контроля. Методология такого комплексного подхода не только должна отвечать требованию скрининга широкого круга известных веществ, но и использоваться при проведении исследований по типу поиска «неизвестного в частично известном» или «неизвестного в неизвестном» с достаточно высокой вероятностью и чувствительностью.

Структура работы традиционна и удовлетворяет требованиям, предъявляемым к такого рода диссертациям. Диссертационная работа изложена на

375 страницах машинописного текста, содержит 80 таблиц и 78 рисунков, состоит из введения, литературного обзора, 14 глав экспериментальной части, общих выводов, списка цитируемой литературы из 621 наименования и 4 приложений.

Научная новизна. В представленной работе сделана успешная попытка разработки методологии комплексного анализа объектов биологического, растительного и синтетического происхождения с целью выявления и определения наркотических и психоактивных средств, а также их метаболитов. Обоснован и реализован целевой и нецелевой скрининг при изучении стероидного и катехоламинового профиля, метаболизма новых ксенобиотиков в организме человека. Продемонстрированы и подтверждены возможности и ограничения методологии нецелевого скрининга в аналитической токсикологии и исследовании метаболизма новых ксенобиотиков. Оценена возможность применения методологии нецелевого скрининга для контроля качества спортивного питания, биологически активных добавок и продуктов питания. Применена твердофазная дериватизации при разработке подготовки проб биологических жидкостей. Изучены проблемы идентификации основных классов наркотических, психоактивных средств и новых допинг-агентов, а также подходов к их определению в различных объектах. Предложена методология и аналитическая схема определения 52 наиболее распространенных наркотических и психоактивных средств природного и синтетического происхождения (тропановые, опиинные алкалоиды, α -аминоарилкетоны, а также ряда производных N-алкилиндоллилкетонов, N-алкилиндазолилкетонов) в различных объектах. Выявлены и идентифицированы представители новых классов допинг агентов: релизинг-пептидов гормона роста, селективных модуляторов андрогенных рецепторов, некоторых стимуляторов и наркотических веществ. Показана возможность унификации методик скрининга широкого спектра допинг агентов – анаболических стероидов, глюкокортикостероидов, селективных модуляторов андрогенных рецепторов и их метаболитов, наркотиков и стимуляторов.

Практическая значимость. Разработаны методики скрининга и определения некоторых наркотических средств природного и синтетического происхождения, включая новые, «дизайнерские» катионы и синтетические каннабиноиды, отвечающие требованиям экспрессности, правильности и воспроизводимости. Разработанные методики используются в экспертно-криминалистическом центре Главного управления МВД России по Краснодарскому краю и бюро судебно-медицинской экспертизы г. Краснодара. Разработанная методика определения мельдония в моче с использованием УВЭЖХ-МС/МС с электрораспылительной ионизацией в режиме гидрофильной хроматографии валидирована, метрологически аттестована (МИ 02067847.022017). Методика измерений мельдония в моче человека методом ультравысокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемным масс-

спектрометрическим детектированием") и внесена в Федеральный реестр аттестованных методик (методы) измерений ФР.1.31.2018.29251.

Степень достоверности и апробации результатов. Достоверность сформулированных научных положений, полученных результатов и выводов к работе обеспечена использованием современных методов исследования и научного оборудования для хроматографических и масс-спектрометрических измерений, высокой степенью корреляции полученных экспериментальных результатов с теоретически ожидаемыми и независимыми методами исследования, согласованностью с литературными данными. Разработанные методики определения наркотических, психоактивных веществ и допинг агентов в растительном сырье, лекарственных препаратах и биологических жидкостях отвечают требованиям всемирного антидопингового агентства (ВАДА). Результаты диссертационной работы опубликованы в 25 научных статьях, по результатам исследований получены 4 патента РФ на изобретение, опубликована глава в учебнике.

К диссертационной работе Темердашева А.З. имеются ряд замечаний:

1. Названия рисунков не всегда достаточно информативны. Например, не совсем ясно, хроматограмма на рис. 20 диссертации получена до добавления ион-парного агента или после? Отсутствуют условия детектирования (значения m/z ионов и MRM-переходов) и основные параметры разделения (колонка, состав ПФ). В подписи к рис. 35 указано «ТНС» вместо «ТГК» (см. подпись на оси), а в самом рисунке нет планок погрешностей, иллюстрирующих разброс для $n=3$. Рис. 36: из подписи к рисунку и текста неясно, это ВЭЖХ-МС или ГХ-МС хроматограмма.

2. В разделе, посвященном разработке одновременного УВЭЖХ-МС/МС определения 52 соединений в составе наркотических средств, как следует из текста, применялась одна неселективная методика пробоподготовки. Проверялось ли значение степени извлечения всех определяемых веществ методом «введено-найдено»?

3. Как доказывается положение отщепляемых ОН-групп в масс-спектре фрагментных ионов 20-гидроксиэкдизона (рис. 46 диссертации)? Ведь в структуре присутствуют несколько ОН-групп.

4. В работе есть несколько неудачных терминов. Например, в формулировке задачи 3 есть термин «...твердофазной аналитической дериватизации...» (на самом деле дериватизация проходит одновременно с десорбцией из сорбента в ТФЭ патроне при элюировании жидкой фазой, не совсем корректно ее называть твердофазной и зачем-то еще и аналитической...). На мой взгляд, корректнее называть это «одновременной твердофазной очисткой (экстракцией) и

