

«Утверждаю»

Проректор Федерального государственного
бюджетного образовательного учреждения
высшего образования «Московский государственный
университет имени М.В.Ломоносова»



А.А.Федянин

«02» сентября 2022 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова» на диссертационную работу **Шачневой Марии Дмитриевны** на тему «**Определение бис(2-хлорэтил)сульфида и продуктов его трансформации в строительных материалах и биологических образцах методом тандемной газовой хроматомасс-спектрометрии**», предоставленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности: 1.4.2 – Аналитическая химия.

Актуальность диссертационного исследования Шачневой М.Д. обусловлена, в первую очередь, необходимостью разработки современных аналитических процедур для контроля безопасности объектов инженерной инфраструктуры предприятий, ранее использовавшихся для уничтожения химического оружия, в целях их перепрофилирования и вовлечения в хозяйственных оборот. Существующие аналитические методики не охватывают всех необходимых типов конструкционных материалов и нацелены на определение только *бис(2-хлорэтил)сульфида* как индивидуального вещества. Еще одним обстоятельством, обуславливающим актуальность диссертации, является сохраняющаяся опасность контакта с, так называемым, оставленным химическим оружием. Сернистый иприт (*бис(2-хлорэтил)сульфид*) преобладает

среди отравляющих веществ, затопленных и захороненных после II Мировой войны. Поражение людей сернистым ипритом возможно как в случае непреднамеренного контакта с затопленным/захороненным химоружием, так и в случае использования иприта террористическими группировками в локальных конфликтах. Такие события имели место в прошлом и не могут быть исключены в будущем. В случае поражения людей отравляющим веществом не всегда имеется доступ в очаг его распространения. В таких случаях в качестве объектов анализа доступны биожидкости пострадавших, эвакуированных из зоны поражения. Ввиду того, что отбор биопроб может осуществляться через значительный промежуток времени после экспозиции, предпочтение в качестве целевых аналитов отдается ретроспективным биомаркерам, способным сохраняться в организме в течение длительного времени, в отличие от гидролитических метаболитов, которые быстро выводятся из организма. Наиболее ретроспективными биомаркерами экспозиции к бис(2-хлорэтил)сульфиду являются аддукты с гемоглобином и белками плазмы. Выбранные соискателем в качестве аналитов ретроспективные маркеры наименее освоены аналитиками. Для их определения стандартные операционные процедуры Организацией по запрещению химического оружия пока не разработаны. Оптимизация, валидация и апробация таких процедур являются актуальными задачами.

Структура и объем диссертации

Диссертация **Шачневой М.Д.** изложена на 116 страницах, имеет традиционную структуру для работ, представляемых к защите по специальности «Аналитическая химия»: состоит из введения, обзора литературы, экспериментальной части, результатов и их обсуждения, заключения, выводов, списка 127 литературных источников. Работа содержит 30 рисунков и 17 таблиц. Иллюстративный материал хорошо оформлен и наглядно отражает содержание диссертации.

Работа **Шачневой М.Д.** посвящена развитию методологии хромато-масс-спектрометрического анализа (в частности метода ГХ-МС/МС) для определения *бис*(2-хлорэтил)сульфида и продуктов его трансформации в строительных материалах и биомедицинских пробах.

1. Систематизированы сведения об основных путях трансформации *бис*(2-хлорэтил)сульфида в окружающей среде, объектах техногенного происхождения, организме человека и животных. Описаны основные способы пробоподготовки и методы определения продуктов (био)трансформации *бис*(2-хлорэтил)сульфида. Представлено обоснование выбора ГХ-МС/МС в качестве оптимального метода определения *бис*(2-хлорэтил)сульфида и маркерных продуктов его трансформации в широком круге различных объектов.

2. Осуществлена разработка методик определения *бис*(2-хлорэтил)сульфида и продуктов его трансформации в смывах с поверхностей производственного оборудования, образцах строительных конструкций и инженерной инфраструктуры, эритроцитарной массе и плазме крови.

3. Обоснованы условия пробоподготовки, хроматографического разделения и масс-спектрометрического детектирования *бис*(2-хлорэтил)сульфида и продуктов его трансформации методом ГХ-МС/МС.

4. Представлены результаты апробации разработанных методик при анализе проб, отобранных на бывшем объекте по уничтожению химического оружия; при анализе образцов цельной крови, *in vitro* экспонированной *бис*(2-хлорэтил)сульфидом; плазмы крови при разработке сценария 6-го международного квалификационного теста ОЗХО по анализу биомедицинских проб и при контроле стабильности биообразцов, разосланных лабораториям-участникам.

По сути, автор провел оригинальное научное исследование, обеспечивающее комплексное решение поставленной задачи, в том числе на уровне оценки создания готовых методик «под ключ».

Из всего вышесказанного следует, что ценность результатов диссертационной работы **Шачневой М.Д.** не вызывает сомнений как с теоретической, так и с практической точек зрения.

Выполненный автором диссертации обзор литературы в полной мере отражает современное состояние аналитической химии соединений, относящихся к ограничительным спискам Организации по Запрещению Химического Оружия (ОЗХО), а также их метаболитов и продуктов трансформации. Систематизированы и проанализированы имеющиеся данные о путях трансформации *бис*(2-хлорэтил)сульфида в окружающей среде, объектах техногенного происхождения, организме человека и животных. Изложены основные способы пробоподготовки и методы определения продуктов (био)трансформации *бис*(2-хлорэтил)сульфида. Представлено обоснование выбора ГХ-МС/МС в качестве оптимального метода определения *бис*(2-хлорэтил)сульфида и маркерных продуктов его трансформации. Особое внимание уделено практике газохроматографического анализа, а также обсуждаются возможности и ограничения существующих способов проведения количественного анализа и идентификации компонентов в сложных многокомпонентных объектах природного происхождения методами газовой хроматографии и масс-спектрометрии.

Тщательно и подробно изложены методы исследования. Использованные экспериментальные подходы корректны и обоснованы, в полной мере соответствуют современному уровню развития науки и техники. Нужно отметить, что **Шачнева М.Д.** достаточно подробно остановилась на таком принципиальном моменте, как оценка погрешности хроматографического эксперимента и статистической обработке полученных физико-химических данных.

Научная новизна диссертации заключается в разработке унифицированной методики одновременного определения *бис*(2-хлорэтил)сульфида и стабильного продукта его трансформации 1,4-дитиана в объектах строительных конструкций и инженерной инфраструктуры, позволяющей определять аналиты в образцах

различного матричного состава на уровне 0,7-0,9 нг/г (0,007-0,009 ПДК). Проведена оценка степени извлечения аналитов и матричные эффекты при их определении в конструкционных материалах и смывах с поверхностей. Разработана методика определения дериватов аддукта *бис*(2-хлорэтил)сульфида с глобином методом ГХ-МС/МС в режимах отрицательной химической ионизации (ОХИ) и ионизации электронами (ИЭ), реализуемая в идентичных условиях пробоподготовки и хроматографического разделения. Разработана методика определения *бис*(2-хлорэтил)сульфида, регенерированного из состава белковых аддуктов плазмы крови, позволившая оценить способность алкилированных *бис*(2-хлорэтил)сульфидом белков плазмы к регенерированию при различных условиях хранения образцов плазмы.

Практическая значимость диссертации заключается в том, что методики определения *бис*(2-хлорэтил)сульфида и 1,4-дитиана в смывах с поверхностей и образцах строительных конструкций и инженерной инфраструктуры применены при анализе проб с бывшего объекта по уничтожению химического оружия. Методики определения биомаркеров *бис*(2-хлорэтил)сульфида в биообразцах включены в сборник рабочих процедур, используемых Лабораторией химико-аналитического контроля и биотестирования ФГУП «НИИ ГПЭЧ» в международных квалификационных тестах ОЗХО. Методика определения *бис*(2-хлорэтил)сульфида, регенерированного из состава белковых аддуктов плазмы крови, применена при разработке сценария 6-го (2021 г.) международного квалификационного теста ОЗХО по анализу биомедицинских проб, а также для контроля стабильности разосланных участникам теста образцов.

Диссертационная работа **Шачневой М.Д.** содержит все обязательные составляющие для такого уровня исследований. Автореферат отражает содержание диссертации.

В ходе выполнения диссертационной работы **Шачнева М.Д.** продемонстрировала профессионализм в таких областях, как газовая хроматография, масс-спектрометрия, пробоподготовка сложных объектов что свидетельствует о его высокой квалификации и широком научном кругозоре.

Достоверность полученных в диссертации результатов не вызывает сомнений и подтверждается их непротиворечивостью с данными литературы и современными представлениями в данной предметной области.

Работа прошла хорошую апробацию. Опубликовано **пять** статей в рецензируемых научных изданиях (в том числе четыре статьи в журналах рекомендованных ВАК, а также **шесть** тезисов докладов, представленных на профильных авторитетных научных конференциях.

Наряду с фундаментальной составляющей, результаты диссертации **Шачневой М.Д.** представляют и **практический интерес** и могут быть использованы в работе сотрудниками Московского, Санкт-Петербургского, Казанского, Воронежского, Саратовского, Самарского государственных университетов, экспертных организаций различных ведомств, ВУЗов и научно-исследовательских организаций медицинского и природоохранного профиля.

По содержанию диссертационной работы Шачневой М.Д. могут быть адресованы некоторые вопросы и замечания:

1. Согласно полученным соискателем результатам, в смывах с металлических поверхностей определить *бис*(2- хлорэтил)сульфид не представляется возможным. Значит ли это, что металлические детали оборудования не имеет смысла проверять методом смывов? Как быть с окрашенным металлическим оборудованием?
2. Соискателю следовало четко разъяснить, чем именно отличаются разработанные ею методики определения аддуктов *бис*(2- хлорэтил)сульфида от аналогов, если таковые имеются.
3. Некоторые выводы следовало конкретизировать, указав, в чем именно заключаются преимущества разработанных подходов (которые, безусловно, имеются), а не констатировать сам факт разработки.

Высказанные замечания не снижают общего положительного впечатления от работы.

Диссертационная работа соответствует требованиям, установленным в п. 9 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, как научная квалификационная работа, в которой содержится решение задач, имеющих существенное значение для развития теоретических представлений и расширения сферы практического применения газовой хроматографии и масс-спектрометрии, развития методологии использования хроматографических методов в изучении состава объектов сложного состава, а также для дальнейшего расширения методологии хроматографического анализа сложных объектов. Автор диссертации, **Шачнева Мария Дмитриевна**, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.2. – аналитическая химия.

Автореферат и публикации полностью отражают содержание диссертации.

Отзыв подготовил



д.х.н., в.н.с. И.А. Родин

Отзыв заслушан и утвержден на заседании кафедры аналитической химии Химического факультета Московского государственного университета имени М.В.Ломоносова, протокол заседания №11 от «30» августа 2022 г.

Заведующий кафедрой аналитической химии Химического факультета МГУ имени М.В.Ломоносова



д.х.н., проф. РАН М.А. Проскурнин

Секретарь заседания,



д.х.н., в.н.с. В.В. Апяри

Декан Химического факультета МГУ имени М.В.Ломоносова,



Академик РАН, проф. С.Н. Калмыков