

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 212.101.16,
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
БЮДЖЕТНОГО ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ ВЫСШЕГО
ОБРАЗОВАНИЯ "КУБАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ"
МИНИСТЕРСТВА НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ, ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ
ДОКТОРА НАУК

аттестационное дело N _____

решение диссертационного совета от 24 июня 2021 г. N 6

О присуждении Темердашеву Азамату Зауалевичу, гражданину Российской Федерации, ученой степени доктора химических наук.

Диссертация «Хроматомасс-спектрометрические методы в аналитической токсикологии и допинг-контроле» по специальности 02.00.02 – аналитическая химия (химические науки) принята к защите 18 марта 2021 г. (протокол заседания №4) диссертационным советом Д 212.101.16, созданным на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Кубанский государственный университет" Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, 350040, Краснодар, ул. Ставропольская, д. 149, приказ о создании № 420-368 от 14.03.2008 г., о признании соответствия №714/НК от 02.11.2012 г.

Соискатель, Темердашев Азамат Зауалевич, 1989 года рождения, защитил диссертацию на соискание ученой степени кандидата химических наук «Скрининг и определение некоторых наркотических и психоактивных веществ в материалах природного и синтетического происхождения хроматографическими методами» в 2015 году в диссертационном совете Д 212.101.16, созданном на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный университет»; работает старшим научным сотрудником УНПК «Аналит» и доцентом кафедры аналитической химии ФГБОУ ВО «Кубанский государственный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Диссертация выполнена на факультете химии и высоких технологий с использованием научного оборудования Центра коллективного пользования «Эколого-аналитический центр» ФГБОУ ВО «Кубанский государственный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Официальные оппоненты:

Шпигун Олег Алексеевич – член-корреспондент РАН, доктор химических наук, профессор, профессор кафедры аналитической химии МГУ имени М.В. Ломоносова;

Савчук Сергей Александрович – доктор химических наук, судебный эксперт отделения судебно-химической экспертизы ФГКУ «111 Главный государственный центр Судебно-медицинских и криминалистических экспертиз» Минобороны России;

Карцова Людмила Алексеевна – доктор химических наук, профессор, профессор кафедры органической химии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – **Федеральное государственное унитарное предприятие "Научно-исследовательский институт гигиены, профпатологии и экологии человека" Федерального медико-биологического агентства** (ст. Капитолово, Ленинградская область) в своем положительном отзыве, подписанном доктором химических наук, заведующей лабораторией аналитической токсикологии Савельевой Еленой Игоревной, указала, что совокупность теоретических положений и экспериментальных данных, представленных в работе А.З. Темердашева, может быть квалифицирована как крупное научное достижение, имеющее важное значение для допинг-контроля, токсикологии и аналитической химии. Диссертация соответствует требованиям «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842 с изменениями от 01 октября 2018

г., предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора химических наук по специальности 02.00.02 – аналитическая химия (химические науки).

Соискатель имеет более 60 публикаций, в том числе по теме диссертации - более 40 работ, из которых рекомендуемых для опубликования основных научных результатов диссертаций в перечне российских рецензируемых научных журналов и изданий, а также базах Web of Science и Scopus - 27 статей, 4 патента РФ на изобретение, является автором посвященной теме диссертационного исследования главы учебника для вузов по аналитической химии. На все опубликованные соискателем по теме диссертации работы в тексте диссертации имеются ссылки. Недостоверные сведения о публикациях отсутствуют.

В качестве наиболее значимых опубликованных работ диссертационный совет отмечает следующие:

1. LC–MS/MS determination of catecholamines in urine using FMOC-Cl derivatization on solid-phase extraction cartridge / **A. Temerdashev**, A. Azaryan, E. Dmitrieva, [et al.] // *Chromatographia*. – 2018. – Vol. 11. – № 11. – P. 1487–1494.

2. A novel approach to the quantification of urinary arylpropionamide derived SARMS by UHPLC–MS/MS / **A. Temerdashev**, E. Dmitrieva, A. Azaryan, [et al.] // *Biomed. Chromatogr.* – 2019. – Vol. 34. – № 1. – e4700.

3. **Temerdashev, A.** Meldonium determination in milk and meat through UHPLC-HRMS / A. Temerdashev, E. Dmitrieva, A. Azaryan // *Heliyon*. – 2020. – Vol. 6. – № 8. – e04771.

4. Quantification of steroid hormones in human urine by DLLME and UHPLC-HRMS detection / E. Dmitrieva, **A. Temerdashev**, A. Azaryan, [et al.] // *J. Chromatogr. B*. – 2020. – Vol. 1159. – 122390.

5. Изучение метаболизма нового ноотропного препарата – унифирама методом ультравысокоэффективной жидкостной хроматографии–масс-спектрометрии высокого разрешения / **А.З. Темердашев**, М.О. Зорина, Е.В. Дмитриева, [и др.] // *Журн. аналит. химии*. – 2021. – Т. 76. – № 2. – С. 143–150.

6. Лабутин, А.В. Идентификация (2-аминопропил)бензофурана и его метаболитов в моче человека / А.В. Лабутин, **А.З. Темердашев** // Журн. аналит. химии. – 2017. – Т. 72. – № 7. – С. 650–656.

7. Применение методов хромато-масс-спектрометрии для контроля спортивного питания и препаратов, реализующихся через интернет / **А.З. Темердашев**, А.А. Азарян, А.В. Лабутин, [и др.] // Журн. аналит. химии. – 2017. – Т. 72. – № 11. – С. 1032–1043.

На диссертацию и автореферат поступило **тринадцать** положительных отзывов из **тринадцати** организаций, все отзывы положительные.

В отзыве профессора, заведующей кафедрой физики и химии ФГБОУ ВО «Уральский государственный экономический университет» Стожко Наталии Юрьевны сделаны следующие замечания:

1. Какой прием удаления додецилсульфата натрия с сорбента был использован при определении опийных алкалоидов на семенах масличного мака методом ВЭЖХ-ДМД?

2. Чем обусловлена систематическая погрешность извлечения селективных модуляторов андрогенных рецепторов с патрона НЛВ при твердофазном концентрировании (табл. 6)?

В отзыве доктора химических наук, доцента федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный университет», профессора кафедры аналитической химии Зяблова Александра Николаевича имеются вопросы:

1. О каком режиме работы масс-спектрометра высокого разрешения говорится в автореферате? Информационно-зависимое сканирование или широкополосное пропускание? Чем обусловлен выбор подхода?

2. В автореферате присутствует раздел, посвященный обнаружению мельдония в молоке и мясе. Принимая во внимание его структуру и необходимость термической обработки продуктов, какая его часть будет деградировать?

В отзыве доктора химических наук, члена-корреспондента РАН, профессора, директора Института физической химии и электрохимии им. А.Н. Фрумкина Российской академии наук (ИФХЭ РАН) Буряка Алексея Константиновича имеются вопросы:

1. Является ли психоактивным средство или вещество? Можно ли говорить о психоактивных средствах или корректнее уточнять вещества, обуславливающие активность?

2. Какова взаимосвязь между метаболизмом ксенобиотиков, катехоламиновым и стероидным профилем?

3. При проведении исследования спортивного питания какие классы определяются с использованием нецелевого скрининга? Только наркотические соединения или расширенный перечень? Оценивается ли при нецелевом скрининге содержание стероидов? Проводится ли определение стероидов у наркозависимых?

В отзыве доктора химических наук, профессора, заведующего кафедрой неорганической химии и химической технологии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет инженерных технологий» Нифталиева Сабухи Илич-оглы имеются вопросы:

1. Не совсем понятны условия экстрагирования тропановых алкалоидов – соискатель пишет, что «состав экстрагента оптимизировали по эффективности извлечения тропановых алкалоидов путем перевода их в органическую фазу с последующей рекстракцией в водную среду или экстракцией аналитов подкисленными солянокислыми водными и водно-спиртовыми растворами», не указывая пробоподготовку самого образца растения, соотношения фаз, степень извлечения (на рисунке 2 ось ординат не обозначена).

2. Сравнивал ли автор результаты определений аналитов с данными ведущих ученых, например, по определению катехоламинов?

В отзыве доктора химических наук, профессора, заслуженного деятеля науки РФ, члена Научного Совета РАН по АХ, действительного члена международной академии лесных наук, профессора кафедры теоретической и

прикладной химии федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Северный (Арктический) федеральный университет имени М.В. Ломоносова» Боголицына Константина Григорьевича имеется замечание:

Хотелось бы обратить внимание автора на основное положение, сформулированное в виде научной цели: «...разработка методологии комплексного анализа объектов...». Однако четкой формулировки основных положений методологии, касающихся выявления и определения наркотических и психоактивных средств и их метаболитов в различных аналитических матрицах автором не дано.

В отзыве доктора химических наук, профессора, профессора кафедры аналитической химии и химической экологии, заслуженного деятеля науки РФ Штыкова Сергея Николаевича и доктора химических наук, доцента, заведующей кафедрой аналитической химии и химической экологии Русановой Татьяны Юрьевны имеются замечания:

1. Как оценивалась и доказывалась эффективность нового метода твердофазной дериватизации, поскольку этот процесс протекает только на поверхности?

2. Какими путями мельдоний мог попасть в молоко и мясные продукты?

3. На наш взгляд, цель работы можно было сформулировать одним предложением, так как все остальное входит в состав предлагаемой методологии. Имеется расхождение между названием диссертации и выводами, которые представлены в виде частных достижений работы. Следует пожелать автору составить что-то типа «дерева» предложенной методологии, которое бы ярко показало не только практическую значимость, но и фундаментальный характер работы. На наш взгляд, для автореферата докторской многовато деталей пробоподготовки конкретных объектов.

В отзыве доктора химических наук, профессора, профессора кафедры химии ФГБОУ ВО «Кубанский государственный аграрный университет имени И.Т. Трубилина» Александровой Эльвиры Александровны имеются вопросы:

1. В чем заключается отличие предложенной методики от существующих подходов, используемых в практике криминалистических лабораторий?

2. Существуют ли ограничения при использовании одного и того же оборудования для биологических жидкостей и растительного сырья?

В отзыве доктора химических наук, профессора, профессора кафедры ФГБОУ ВО «Липецкий государственный технический университет» Ермолаевой Татьяны Николаевны имеются вопросы:

Непонятно, на основании какого документа рассчитывались аналитические характеристики разработанных методик, поскольку в таблицах 7, 10 и 11 представлены различные показатели. Вероятно, ограниченный объем автореферата не позволил автору дать пояснения, как рассчитывались некоторые характеристики: таблица 7 – показатель – «Матричные эффекты», таблица 11 – точность определения, в таблице 10 предел обнаружения – качественная характеристика совпадает с нижней границей линейного диапазона определяемых концентраций.

В отзыве доктора химических наук, профессора кафедры аналитической химии Воронежского государственного университета, заслуженного деятеля науки РФ Селеменова Владимира Фёдоровича имеются замечания:

1. Считаю возможным объединение пунктов 2 и 3 в целях работы.

2. На рис. 24 полнота дериватизации ФМОС-адреналина, ФМОС-октопамина и ФМОС-допамина на начальных стадиях отличается. Однако пояснения в тексте для объяснения указанного эффекта отсутствуют.

В отзыве доктора химических наук, профессора, члена-корреспондента АН РБ, заведующего кафедрой аналитической химии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный университет» Майстренко Валерия Николаевича имеется замечание: заметные результаты, представленные в диссертационной работе, заслуживают публикации не только в ведущих российских журналах, но и в престижных зарубежных изданиях первой и второй четверти

В отзывах доктора химических наук, профессора, главного научного сотрудника химического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова Цизина

Григория Ильича; доктора химических наук, главного научного сотрудника, заведующего лабораторией критических флюидных технологий НИИ Физической и органической химии Южного федерального университета Борисенко Николая Ивановича; доктора технических наук, профессора, главного научного сотрудника лаборатории ХСиОГП ГЕОХИ им. В.И. Вернадского РАН Зуева Бориса Константиновича замечаний нет.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обоснован их высокой компетентностью в области допинг-контроля, токсикологии и аналитической химии с использованием хроматографических и масс-спектрометрических методов идентификации и определения аналитов в биологических образцах, продуктах и растительных материалах, подтвержден сферой их профессиональной деятельности, наличием профильных публикаций в высокорейтинговых научных изданиях и их согласием выступить в качестве ведущей организации и официальных оппонентов.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработаны:

- методология полного цикла анализа нативных веществ, их смесей, растворов, средств и препаратов на их основе, растительных материалов до их обнаружения в биологических жидкостях в нативном виде и форме метаболитов;

- аналитические схемы определения распространенных наркотических и психоактивных средств природного и синтетического происхождения в различных объектах, включающие скрининг, идентификацию и определение аналитов;

- различные варианты нецелевого скрининга различных объектов природного и синтетического происхождения при изучении метаболизма ксенобиотиков, а также для целей аналитической токсикологии;

- схемы анализа новых классов допинг-агентов: рилизинг-пептидов гормона роста, селективных модуляторов андрогенных рецепторов, некоторых стимуляторов и наркотических веществ;

- унифицированные методики скрининга широкого спектра допинг-агентов – анаболических стероидов, глюкокортикостероидов, селективных модуляторов андрогенных рецепторов и их метаболитов, наркотиков и стимуляторов;

- для рассмотренных наркотических соединений выявлены минимум два MRM-перехода при исследовании методом УВЭЖХ-МС/МС, которые, в совокупности с установленными индексами удерживания и основными характеристичными ионами их ГХ-МС определения, позволяют проводить достоверное обнаружение следовых количеств аналитов;

предложены:

- методология нецелевого скрининга новых метаболитов ряда психоактивных соединений;

- способы контроля качества продуктов спортивного питания в целях обеспечения пищевой безопасности спортсменов;

- подходы к определению наркотических и сильнодействующих соединений в материалах растительного и синтетического происхождения с использованием методов хроматомасс-спектрометрии;

доказаны:

- возможность применения различных режимов нецелевого скрининга для выявления потенциальных метаболитов новых сильнодействующих и психоактивных соединений;

- возможность загрязнения продуктов питания допинг-агентами, поступающими с ветеринарными препаратами и их устойчивость в процессе термической обработки продукции;

- эффективность применения твердофазной аналитической дериватизации для определения катехоламинов;

- эффективность применения дисперсионной жидкость-жидкостной микроэкстракции в методиках определения стероидных гормонов;

введены:

- комплексный подход целевого и нецелевого скрининга различных ксенобиотиков с использованием хроматографических методов, включая жидкостную хроматомасс-спектрометрию высокого разрешения;

- методологии нецелевого скрининга для контроля качества спортивного питания, биологически активных добавок и продуктов питания;

- новые подходы пробоподготовки и мониторинга при изучении стероидного и катехоламинового профиля, метаболизма ксенобиотиков в организме человека.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказаны:

- применимость предложенной методологии нецелевого скрининга для поиска и изучения новых метаболитов наркотических и сильнодействующих соединений;

- эффективность твердофазной аналитической дериватизации при подготовке катехоламинов к анализу;

- эффективность подхода дисперсионной жидкость-жидкостной микроэкстракции при определении стероидных гормонов в биологических жидкостях;

- эффективность разработанных методик для аналитического сопровождения химико-токсикологических, криминалистических экспертиз и допинг-контроля;

применительно к проблематике диссертации результативно использован комплекс современных аналитических методов, включающих газовую и высокоэффективную жидкостную хроматографию с тандемным масс-спектрометрическим детектированием, масс-спектрометрию высокого разрешения и интерпретацию получаемых результатов и планирование эксперимента с использованием хемометрических методов;

изложены:

- комплексный подход целевого и нецелевого скрининга различных ксенобиотиков с использованием хроматографических методов;
- доказательства образования метаболитов некоторых наркотических и психоактивных соединений, а также ноотропных препаратов;
- подходы к концентрированию стероидных гормонов и катехоламинов с последующим их определением на уровне следовых содержаний;

раскрыты:

- критерии качественного и количественного определения наркотических и психоактивных соединений в растительном сырье и биологических жидкостях;
- особенности протекания реакции твердофазной аналитической дериватизации при подготовке катехоламинов к анализу;
- метод нецелевого скрининга метаболитов синтетических каннабимиметиков и ноотропов с использованием масс-спектрометрии высокого разрешения;
- особенности определения мельдония в продуктах питания при использовании его в качестве ветеринарного препарата;

изучены:

- особенности концентрирования и определения рилизинг-пептидов гормона роста, селективных модуляторов андрогенных рецепторов, стероидных гормонов, катехоламинов, наркотических и психоактивных веществ в биологических жидкостях человека;
- особенности пробоподготовки мочи и спортивного питания методами дисперсионной жидкость-жидкостной микроэкстракции и твердофазной аналитической дериватизации;
- кинетика протекания реакции твердофазной аналитической дериватизации катехоламинов;
- кинетика выведения унифирама и его метаболитов из организма при однократном употреблении ноотропного препарата;

- особенности экстракции и концентрирования опийных и тропановых алкалоидов из растительного сырья;

проведена модернизация методик определения некоторых наркотических и психоактивных веществ природного и синтетического происхождения в растительных объектах и лекарственных формах методами ВЭЖХ-МС/МС и ГХ-МС.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

разработаны и внедрены

- методика определения мельдония в моче с использованием УВЭЖХ-МС/МС с электрораспылительной ионизацией в режиме гидрофильной хроматографии валидирована, метрологически аттестована (МИ 02067847.02-2017 "Определение мельдония в моче человека. Методика измерений методом ультравысокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемным масс-спектрометрическим детектированием"), внесена в Федеральный реестр аттестованных методик (методы) измерений ФР.1.31.2018.29251;

- методики определения мельдония в моче, продуктах питания, методики определения некоторых наркотических и психоактивных веществ в биологических жидкостях, растительных и синтетических объектах в практику ЦКП «Эколого-аналитический центр» Кубанского государственного университета;

определены:

- индексы удерживания ряда наркотических средств природного и синтетического происхождения;

- закономерности фрагментации отдельных классов синтетических каннабимиметиков и их метаболитов;

- некоторые источники загрязнения запрещенными Всемирным антидопинговым агентством веществами среди продуктов питания и вспомогательных продуктов для спортсменов;

созданы:

- методология полного цикла анализа нативных веществ, их смесей, растворов, средств и препаратов на их основе, растительных материалов до их обнаружения в биологических жидкостях в нативном виде и форме метаболитов;

- аналитические схемы определения наиболее распространенных наркотических и психоактивных средств природного и синтетического происхождения в различных объектах, включающие скрининг, идентификацию и определение аналитов хроматографическими методами;

- методики скрининга и определения некоторых наркотических средств природного и синтетического происхождения, включая новые, «дизайнерские» катиноны и синтетические каннабиноиды, применены в ЭКЦ ГУ МВД России по Краснодарскому краю и бюро судебно-медицинской экспертизы г. Краснодара;

- методика определения мельдония в молоке применена для урегулирования спора с РУСАДА в рамках демонстрации возможности контаминации продуктов питания запрещенными веществами;

представлены:

- метрологически аттестованная методика определения мельдония в моче МИ 02067847.02-2017 "Определение мельдония в моче человека. Методика измерений методом ультравысокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемным масс-спектрометрическим детектированием", которая внесена в Федеральный реестр аттестованных методик (методы) измерений ФР.1.31.2018.29251;

- методики скрининга и определения некоторых наркотических средств природного и синтетического происхождения, включая новые, «дизайнерские» катиноны и синтетические каннабиноиды, отвечающие требованиям экспрессности, точности и надежности;

- отзыв управляющего партнера юридической группы «КлеверКонсалт» о разработке и успешном применении методики определения мельдония в молоке и мясе в целях урегулирования спора с РУСАДА;

- отзыв начальника отдела экспертно-криминалистического центра ГУ МВД России по Краснодарскому краю о применении методических разработок А.З. Темердашева в целях проведения экспертиз в экспертно-криминалистическом центре ГУ МВД России по Краснодарскому краю;

- отзыв заместителя начальника бюро судебно-медицинских экспертиз Министерства здравоохранения Краснодарского края о применении разработок А.З. Темердашева в целях проведения экспертиз.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

для экспериментальных работ результаты получены с использованием современного сертифицированного и поверенного аналитического оборудования, валидированных методик, методов статистической обработки, большого количества модельных и реальных объектов, показана воспроизводимость результатов исследования в различных условиях и объектах.

Теория основана на известных, проверяемых данных концентрирования, а также нецелевого скрининга наркотических соединений в различных объектах хроматографическими и масс-спектрометрическими методами, методах обработки получаемого массива данных, что подтверждено полученными экспериментальными данными и согласуется с опубликованными экспериментальными данными по теме диссертации.

Идея базируется на применении теории и передового опыта использования методов хроматографии в сочетании с тандемной масс-спектрометрией и масс-спектрометрией высокого разрешения для криминалистической, токсикологической экспертизы и допинг-контроля;

использовано сравнение авторских данных и литературных данных, полученных ранее другими исследователями по рассматриваемой тематике;

установлено, что полученные в диссертационном исследовании результаты не противоречат данным, представленным в независимых источниках по данной тематике;

использованы современные методы сбора исходной информации, методики математической и статистической обработки экспериментальных данных, экспертные системы для проведения идентификации компонентов, а также хемометрические методы планирования эксперимента.

Личный вклад соискателя состоит в обосновании и реализации идеи диссертационного исследования; постановке цели и решении задач; разработке методологических аспектов хроматомасс-спектрометрических методов в аналитической токсикологии и допинг-контроле; участии на всех этапах выполнения научных экспериментов; обосновании и разработке аналитических схем определения распространенных наркотических и психоактивных средств природного и синтетического происхождения; обработке и интерпретации полученных автором или с его участием данных; апробации результатов исследования и подготовке публикаций по выполненной работе.

На заседании 24 июня 2021 г. диссертационный совет принял решение присудить Темердашеву Азамату Зауалевичу ученую степень доктора химических наук. При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 18 человек, из них 7 докторов наук по специальности 02.00.02 – аналитическая химия (химические науки), участвовавших в заседании, из 21 человека, входящих в состав совета, проголосовали: за – 18, против – нет, недействительных бюллетеней нет.

Заместитель председателя диссертационного совета

В.Т. Панюшкин

Ученый секретарь диссертационного совета

Н.В. Киселева

24.06.2021

