

Отзыв Официального оппонента
на диссертационную работу Вирюса Эдуарда Даниэлевича «Развитие жидкостной
хромато-масс-спектрометрии сверхвысокого разрешения как метода скрининга
физиологически активных веществ в сложных по составу смесях», представленную на
соискание ученой степени доктора химических наук
по специальности 02.00.02 – Аналитическая химия

Актуальность темы исследования

В последние годы особо возросли требования к быстрому, универсальному и чувствительному обнаружению большого числа физиологически активных веществ в медико-биологических объектах. И хотя в последнее время были предложены оригинальные и эффективные подходы обнаружения физиологически активных веществ на основе различных хроматомасс-спектрометрических методов, вышеуказанные подходы не отвечают в полной мере современным требованиям многокомпонентного анализа с точки зрения ретроспективности и универсальности. Кроме того, многие предложенные подходы включают в себя трудоемкую стадию дериватизации. Поэтому работа Вирюса Эдуарда Даниэлевича, направленная на развитие принципиально новых решений, исключающих стадию дериватизации, в жидкостной хроматомасс-спектрометрии высокого разрешения для быстрого обнаружения физиологически активных веществ в сложных по составу смесях и разработка на этой основе методологии скрининга, создающей предпосылки для ретроспективного анализа исследуемых образцов, безусловно является актуальной.

Научная новизна

Научная новизна работы не вызывает сомнений. Автором разработана принципиально новая методология хромато-масс-спектрометрического скрининга физиологически активных веществ на основе сочетания жидкостной хроматомасс-спектрометрии высокого разрешения с фотохимической и с химической ионизацией при атмосферном давлении, а также с химической ионизацией, индуцированной электрораспылением, обеспечивающего быстрое обнаружение широкого круга органических соединений в сложных по составу смесях с использованием точно измеренного m/z через снижение матричных эффектов за счет селективного протонирования и подавления ионизации мешающих компонентов матрицы. Разработка новой методологии стала возможной благодаря установлению автором в рамках диссертационной работы причины и роли матричного эффекта. В своей работе диссертант

показал, что аномальный матричный эффект, характерный для орбитальной ионной ловушки, обусловлен преимущественным накоплением ионов мешающих компонентов матрицы в самой ловушке, что препятствует обнаружению ФАВ в сложных по составу смесях методом жидкостной хроматомасс-спектрометрии высокого разрешения с орбитальной ионной ловушкой в режиме полного сканирования.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, обоснованы тем, что опираются на тщательной проработке постановки задач и их систематическом решении, а также на целенаправленном учете практически всех аспектов, препятствующих решению поставленных задач.

Достоверность результатов, полученных в диссертации.

Достоверность результатов обусловлена систематическим характером исследования и его тщательным планированием. Важными факторами, способствующими ее достижению, стали используемые методы и передовое аналитическое оборудование. Сама достоверность результатов подтверждается большим числом экспериментальных данных и результатами профессионального тестирования, проведенными международными организациями по контролю качества проводимых анализов.

Значение полученных результатов для науки и практики

Диссертационная Работа Эдуарда Даниэлевича работы вносит важный вклад в развитии арсенала аналитической химии в решении задач биомедицины, метабономики, судебно-медицинской, криминалистической, токсикологической экспертиз. Универсальность предлагаемой методологии, благодаря достигнутому точному измерению m/z в сложных по составу смесях методом жидкостной хроматомасс-спектрометрии высокого разрешения с использованием химической ионизации при атмосферном давлении, фотохимической ионизации при атмосферном давлении и химической ионизации, индуцированной электрораспылением, в режиме полного сканирования, обеспечивает ретроспективность поиска широкого спектра метаболитов физиологически активных веществ.

Публикации и апробация.

По материалам диссертации опубликованы 21 статья в журналах, в том числе 12 статей в журналах, индексируемых в Международных базах данных, 9 статей в журналах, рекомендуемых ВАК, а также получено 3 патента.

Общая оценка содержания диссертации, ее завершенность

Сама диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы, экспериментальной части, пяти глав с обсуждением полученных результатов, выводов и списка цитируемой литературы (224 наименований).

Во введении обоснована актуальность работы, ее цели и задачи.

Глава 1 представляет собой систематизацию работ, посвященных обнаружению физиологически активных веществ в биологических объектах и особенностям методологии скрининга, обсуждена стратегия их обнаружения. Большое внимание уделено рассмотрению и систематизации работ, посвященных обнаружению биорегуляторов методами газовой хроматографии и высокоэффективной жидкостной хроматографии в сочетании с масс-спектрометрией. Обсуждены в главе достоинства и недостатки орбитальной ионной ловушки с точки зрения анализа сложных по составу смесей.

В главе 2 описана экспериментальная часть: оборудование и методики экспериментов. Подробно описаны условия анализа с использованием методов газовой и жидкостной хроматомасс-спектрометрии низкого и высокого разрешения, а также тандемной хроматомасс-спектрометрии.

В главе 3 исследованы ограничения орбитальной ионной ловушки с точки зрения анализа сложных по составу смесей с использованием точно измеренного m/z . Установлена причина и обоснована роль матричного эффекта, вызванного преимущественным накоплением ионов мешающих компонентов матрицы в орбитальной ионной ловушке. Приводятся экспериментальные данные, подтверждающие отрицательное влияние матричного эффекта на обнаружение физиологически активных веществ в сложных по составу смесях методом жидкостной хроматомасс-спектрометрии высокого разрешения с орбитальной ионной ловушкой в режиме полного сканирования. В данной главе диссертант предлагает нетривиальные методы выявления матричного эффекта, характерного для жидкостной хроматомасс-спектрометрии высокого разрешения.

Глава 4 посвящена разработке метода снижения матричного эффекта с использованием химической ионизации при атмосферном давлении, обеспечивающего быстрое обнаружение физиологически активных веществ методом жидкостной хроматомасс-спектрометрии высокого разрешения с орбитальной ионной ловушкой за счет селективной ионизации определяемых соединений. На основе вышеупомянутого метода снижения матричного эффекта диссертантом разработан и апробирован способ обнаружения стероидов и N-алкил- β -гидрокси-арилоксипропиламинов в моче с использованием точного измерения m/z (на уровне 2 ppm) в режиме полного сканирования с пределом обнаружения 0.05 – 0.1 нг/мл.

Глава 5 посвящена разработке метода снижения матричного эффекта с использованием фотохимической ионизации при атмосферном давлении, обеспечивающего ускоренный скрининг физиологически активных веществ методом жидкостной хроматомасс-спектрометрии высокого разрешения с орбитальной ионной ловушкой за счет селективного протонирования определяемых соединений. На основе вышеуказанного метода снижения матричного эффекта соискателем разработан и апробирован способ обнаружения стероидов в моче с использованием точного измерения m/z (на уровне 2 ppm) в режиме полного сканирования с пределом обнаружения 0.5 – 2 нг/мл методом высокотемпературной жидкостной хроматомасс-спектрометрии высокого разрешения в сочетании с фотохимической ионизацией при атмосферном давлении.

Глава 6 посвящена разработке метода снижения матричного эффекта с использованием химической ионизации, индуцированной электрораспылением, обеспечивающий экспрессный скрининг (до 10 минут) физиологически активных веществ методом жидкостной хроматомасс-спектрометрии высокого разрешения с орбитальной ионной ловушкой за счет подавления ионизации мешающих компонентов матрицы. На основе вышеотмеченного метода снижения матричного эффекта соискателем разработан и апробирован способ обнаружения стероидов, бензотиазидинов, N-алкил-β-гидрокси-арилоксипропиламинов, катехоламинов, фенилалкиламинов, (β-гидроксифенилэтил)аминов, производных бензамида в моче с использованием точного измерения m/z (на уровне 2 ppm) в режиме полного сканирования с пределом обнаружения 0.2 – 250 нг/мл методом УЭЖХ-МСВР/ОЛ в сочетании с ХИИЭР

Глава 7 посвящена разработке подходов достижения комплементарности новой методологии скрининга с референсными методами анализа на основе оценки выхода реакции дериватизации и способа снижения подавления ионизации компонентами матрицы для ВЭЖХ-МС/МС на основе твердофазной экстракции с магнитными частицами. В данной главе соискатель формулирует новую методологию хромато-масс-спектрометрического скрининга широкого круга физиологически активных веществ на основе метода жидкостной хроматомасс-спектрометрии высокого разрешения с орбитальной ионной ловушкой.

Автореферат полностью отражает содержание диссертации.

Диссертация и автореферат написаны хорошим языком, превосходно иллюстрированы рисунками, данные подробно представлены в таблицах.

По сути проведенного Э.Д. Вирусом исследования замечаний нет. Есть замечания, носящие частный характер, которые не снижают общей оценки работы:

1. Выражение «Масс-спектрометрия сверхвысокого разрешения» имеет скорее маркетинговое происхождение и применение чем научное, логичным является разделение масс-спектрометрии на масс-спектрометрию низкого разрешения, где точность измерения значений m/z недостаточна для оценки брутто-формулы и масс-спектрометрию высокого разрешения, где оценка брутто-формулы возможно на основе измерения точной моноизотопной массы. Так как автор работает в режиме масс-спектрометрии высокого разрешения, предлагается использовать именно этот термин.
2. Во многих местах встречаются устаревшие масс-спектрометрические термины: электронный удар, родительский ион, и.т.д.
3. Поскольку автор делает акцент на собственном приоритете в использовании масс-спектрометрии высокого разрешения на приборах типа «орбитальная ионная ловушка» для быстрого скрининга широкого круга физиологически активных веществ в сложных по составу смесях, любопытным было бы провести критическое сравнение возможностей предложенного подхода с возможностями подходов, основанных на применении других методов (например времяпролетных).

Эти замечания не влияют на значимость, достоверность и полноту результатов. Диссертационная работа Э.Д. Вирюса представляет собой законченное исследование, выполненное на очень высоком профессиональном уровне, вносящее важный вклад в развитии аналитической масс-спектрометрии высокого разрешения. По объему выполненных работ, актуальности, научной и практической ценности, надежности и достоверности основных выводов диссертационная работа Вирюса Эдуарда Даниэлевича «Развитие жидкостной хромато-масс-спектрометрии сверхвысокого разрешения как метода скрининга физиологически активных веществ в сложных по составу смесях», представленная на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности 02.00.02 – Аналитическая химия, полностью соответствует требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям, установленным в п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842 в ред. Постановления № 335 от 21 апреля 2016 г.

Автор диссертационной работы, Вирюс Эдуард Даниэлевич, заслуживает присуждения ученой степени доктора химических наук по специальности 02.00.02 – Аналитическая химия.

Родин Игорь Александрович, доктор химических наук (по специальности 02.00.02 - аналитическая химия), ведущий научный сотрудник кафедры аналитической химии химического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова (МГУ).

119991, Москва, ГСП-1, Ленинские горы, МГУ, д. 1, стр. 3, химический факультет, кафедра аналитической химии.

Тел. +7 (910) 450-70-92

E-mail: igorrodin@yandex.ru

23 октября 2020 г.

Я, Родин Игорь Александрович, даю согласие на включение своих персональных данных в документы, связанные с работой диссертационного совета, и их дальнейшую обработку.

23 октября 2020 г.

И. А. Родин

Личную подпись Родина Игоря Александровича заверяю.



Сведения об официальном оппоненте

диссертационной работы Вирюса Эдуарда Даниэлевича «Развитие жидкостной хромато-масс-спектрометрии как метода скрининга физиологически активных веществ в сложных по составу смесях» на соискание ученой степени доктора химических по специальности 02.00.02 – аналитическая химия

Родин Игорь Александрович

Ученая степень, включая отрасль наук и номер специальности, по которой защищена докторская (кандидатская) диссертация, ученое (академическое) звание

Доктор химических наук (по специальности 02.00.02 – аналитическая химия).

Полное наименование места работы, структурное подразделение и должность

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова (МГУ), ведущий научный сотрудник

Адрес и телефон места работы

119991, ГСП-1, Москва, Ленинские Горы, 1, стр. 3. Тел. +7 (910) 450-70-92.

Email

igorrodin@yandex.ru

Список публикаций в соответствующей сфере исследований за последние 5 лет в рецензируемых журналах (не более 15)

1. Ivan Plyushchenko, Dmitry Shakhmatov, Timofey Bolotnik, Timur Baygildiev, Pavel Nesterenko, Igor Rodin An approach for feature selection with data modelling in LC-MS metabolomics // Analytical Methods, 2020, V. 12, № 28, P. 3582-3591.
2. Braun A.V., Stavitskaya Ya V., Baigil'diev T.M., Oreshkin D.V., Rybal'chenko I.V., Rodin I.A. Determination of Cyclohexylmethylfluorophosphonate Metabolites in Human Blood Plasma Using High-Resolution Liquid Chromatography–Mass Spectrometry // Journal of Analytical Chemistry, 2020, V. 75, № 6, P. 783-791.
3. Baygildiev T.M., Braun A.V., Vokuev M.F., Stavrianidi A.N., Rybalchenko I.V., Rodin I.A. Identification of adducts of O-isopropylmethylphosphonic and O-cyclohexylmethylphosphonic acids with a tripeptide (Tyr-Thr-Lys) in human plasma by liquid chromatography–mass spectrometry // Journal of Analytical Chemistry, 2020, V. 75, № 13, P. 229-235.
4. Baygildiev T.M., Vokuev M.F., Oreshkin D.V., Braun A.V., Godovikov

- I.A., Rybalchenko I.V., Rodin I.A. p-Methoxyphenacyl bromide as a versatile reagent for the determination of alkylphosphonic and alkylmethylphosphonic acids by high-performance liquid and gas chromatography with mass spectrometric detection // *Journal of Analytical Chemistry*, 2020, V. 75, № 13, P. 180-190.
5. Никитин Е.В., Григорьев А.М., Грибкова С.Е., Крупина Н.А., Калашников В.А., Родин И.А. Хроматомасс-спектрометрические характеристики новых дизайнерских катионов, а также их метаболитов, полученных с помощью *in vivo* и *in vitro* методов // *Масс-спектрометрия*, 2020, Т. 17, № 2, С. 112-121.
 6. Stavrianidi A.N., Baygildiev T.M., Stekolshchikova E.A., Shpigun O.A., Rodin I.A. New approaches to the determination and group identification of physiologically active compounds in plant materials and commercial products by high-performance liquid chromatography–mass spectrometry // *Journal of Analytical Chemistry*, 2019, V. 74, № 1, P. 58-70.
 7. 2019 Timur Baygildiev, Mikhail Vokuev, Roman Ogorodnikov, Arcady Braun, Igor Rybalchenko, Igor Rodin Simultaneous determination of organophosphorus nerve agent markers in urine by IC-MS/MS using anion-exchange solid-phase extraction // *Journal of Chromatography B: Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences*, 2019, V. 1132, P. 121815
 8. Sinitsyn M.Yu, Aksenov A.V., Taranchenko M.V., Rodin I.A., Stavrianidi A.N., Antokhin A.M., Shpigun O.A. Structural Characterization of Triterpene Saponins from Manchurian Aralia by High Resolution Liquid Chromatography–Mass Spectrometry // *Journal of Analytical Chemistry*, 2019, V. 74, № 11, P. 1113-1121.
 9. Baygildieva D.I., Krylova A.S., Baygildiev T.M., Shpigun O.A., Rodin I.A. Studying of Handwritten Strokes Aging Kinetics by High-Performance Liquid Chromatography–Mass Spectrometry // *Journal of Analytical Chemistry*, 2019, V. 74, № 13, P. 1263-1270.
 10. Байгильдиев Т.М., Браун А.В., Вокуев М.Ф., Ставрианиди А. Н., Рыбальченко И.В., Родин И.А. Идентификация аддуктов О-изопропилметилфосфоновой и О-циклогексилилметилфосфоновой кислот с трипептидом (Tyr-Thr-Lys) в плазме крови человека с использованием жидкостной хроматомасс-спектрометрии // *Масс-спектрометрия*, 2019, Т. 16, № 3, С. 229-235.
 11. Ставрианиди А.Н., Байгильдиев Т.М., Стекольщикова Е.А., Шпигун О.А., Родин И.А. Новые подходы к определению и групповой

- идентификации физиологически активных соединений в растительных материалах и коммерческой продукции методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием // Журнал аналитической химии, 2019, Т. 74, № 1, С. 67-80.
12. Определение фалькаринола методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с tandemным масс-спектрометрическим детектированием Жестовская Е.С., Антохин А.М., Таранченко В.Ф., Василевский С.В., Аксенов А.В., Ставрианиди А.Н., Родин И.А., Шпигун О.А. в журнале Масс-спектрометрия, издательство Всерос. масс-спектрометр. о-во (М.), Т. 16, № 2, с. 139-145
13. 2018 Elena Stekolshchikova, Polina Turova, Oleg Shpigun, Igor Rodin, Andrey Stavrianidi Application of quantitative analysis of multi-component system approach for determination of ginsenosides in different mass-spectrometric conditions // Journal of Chromatography A, 2018, V. 1574, P. 82-90.
14. Stavrianidi A.N., Braun A.V., Stekolshchikova E.A., Baygildiev T.M., Rodin I.A., Rybalchenko I.V. Selection of recording conditions and study of fragmentation of a peptide biomarker of sarin by high-performance liquid chromatography-high-resolution mass spectrometry // Journal of Analytical Chemistry, 2018, V. 73, № 14, с. 1357-1363.
15. Никитин Е.В., Григорьев А.М., Лабутич А.В., Грибкова С.Е., Родин И.А., Калашников В.А., Ахмеров К.Р. Обнаружение метаболитов нового психоактивного вещества ТМСР-CHIMINACA в моче и сыворотке крови лабораторных крыс методом жидкостной хроматомасс-спектрометрии // Масс-спектрометрия, 2018, V. 15, № 3, с. 162-171.

Подпись:

И.А. Родин

