
ОТЗЫВ
официального оппонента
на диссертацию Гречникова Александра Анатольевича
«Метод лазерной десорбции/ионизации на поверхности кремниевых
материалов для определения органических соединений»,
представленную на соискание учёной степени доктора химических наук
по специальности 02.00.02 – аналитическая химия

Разработка высокочувствительных методов определения органических соединений относится к числу наиболее важных задач современной аналитической химии. В последние годы все более важную роль в решении этой задачи играют масс-спектрометрические методы.

Актуальность избранной темы. Диссертационная работа посвящена разработке и развитию метода лазерной десорбции/ионизации, активируемой поверхностью (SALDI). Основное направление такого развития заключается в создании новых экспериментальных и теоретических подходов к лазерной десорбции/ионизации на поверхности кремниевых материалов для количественного определения летучих органических соединений. Тема диссертационной работы представляет большой интерес, вызываемый как разработкой теоретических основ метода SALDI, так и практическими аспектами масс-спектрометрического анализа различных объектов. Поэтому актуальность таких исследований не вызывает сомнений.

Структура диссертации А.А. Гречникова соответствует рекомендациям ВАК РФ: работа состоит из введения, шести глав, включая обзор литературы, посвященной применению методов лазерной десорбции/ионизации в масс-спектрометрическом анализе, и пяти глав с результатами собственных исследований. Диссертацию завершают выводы и список литературы (335 наименований). Работа изложена на 317 страницах текста, содержит 98 рисунков и 14 таблиц.

Во введении дано обоснование актуальности работы, сформулирована ее основная цель – разработка новых экспериментальных подходов и теоретических основ метода лазерной десорбции/ионизации на поверхности кремниевых материалов для высокочувствительного количественного определения летучих органических соединений и дальнейшее развитие метода для определения нелетучих органических соединений в пробах сложного состава, показана научная новизна и практическая значимость, а также представлены положения, выносимые на защиту.

Глава 1. Литературный обзор посвящен основным тенденциям в развитии методов лазерной десорбции/ионизации. Проанализированы достоинства и недостатки методов. Особое внимание уделено анализу работ по применению метода SALDI в аналитической химии. Отмечено, что известные варианты SALDI ограничивают область применения метода только анализом растворов нелетучих соединений. Обоснована актуальность и перспективность дальнейшего развития SALDI, в том числе, для количественного анализа летучих органических соединений. В целом, литературный обзор демонстрирует осведомленность, глубокое понимание и знание автором научных достижений в исследуемой области.

Главы 2 и 3 посвящены решению одной из ключевых проблем метода SALDI – исследованию механизма лазерной десорбции и ионизации. Для решения этой проблемы диссертант использует комплексный подход, который заключается в сочетании экспериментального исследования факторов, определяющих процессы лазерной десорбции/ионизации на поверхности кремниевых материалов, и теоретических расчетов, моделирующих основные стадии SALDI. Результатом проведенных исследований являются принципиально новые теоретические представления о механизме лазерной десорбции/ионизации органических соединений на поверхности кремниевых материалов.

Глава 4 посвящена разработке методов высокочувствительного количественного определения летучих органических соединений. Диссертант предлагает новые гибридные методы анализа, основанные на сочетании метода SALDI с термодесорбционным методом и газовой хроматографией. Этот подход позволил реализовать схему количественного анализа и разработать методики определения физиологически активных веществ с относительно низкой молекулярной массой. Впечатляющие результаты получены при анализе лекарственных соединений и фенилалкиаминов: достигнутые пределы обнаружения на два порядка величины ниже, чем при использовании электронной и химической ионизации.

Глава 5 состоит из двух частей. В первой части рассматривается метод определения органических соединений в газовых средах, основанный на сочетании SALDI и системы ввода пробы с врачающимся шаром. Для непрерывного контроля ионизационных свойств эмиттера ионов диссертантом разработан оригинальный генератор микропотока на основе массочувствительных кварцевых пьезорезонаторов. Такой подход позволил реализовать on-line анализ атмосферного воздуха с высокой чувствительностью. Во второй части главы 5 система ввода пробы с

вращающимся шаром использована при разработке способов количественного анализа нелетучих соединений.

В главе 6 рассмотрены новые подходы к расширению числа классов органических соединений, которые можно ионизовать в условиях SALDI. Эффективность предложенных диссертантом решений доказана при определении нитроароматических соединений и комплексных соединений металлов.

Научная новизна диссертационной работы несомненна. В результате исследований, выполненных в диссертационной работе А.А. Гречникова установлены зависимости эффективности ионизации органических соединений в условиях лазерной десорбции/ионизации на поверхности кремниевых материалов от плотности энергии лазерного излучения, давления паров воды в ионном источнике масс-спектрометра, молекулярной массы и величины основности анализаторов в газовой фазе; найдены оптимальные значения этих параметров для определения летучих органических соединений. Определена роль факторов, влияющих на протекание процессов лазерной десорбции/ионизации на поверхности кремниевых материалов: морфологии поверхности и структуры приповерхностного слоя, химического состава поверхности, лазерного излучения, паров воды, химических свойств анализа. Предложена модель, которая описывает процессы ионизации с переносом протона и десорбции ионов. Предложены новые эмиттеры ионов и разработаны простые способы их формирования, обеспечивающие высокую чувствительность анализа, а также однородность и высокую воспроизводимость ионизационных свойств. Разработаны методы высокочувствительного количественного определения органических соединений, основанные на сочетании лазерной десорбции/ионизации на поверхности кремниевых материалов с термодесорбционным методом и газовой хроматографией. Определены основные аналитические параметры разработанных методов на примере определения ряда лекарственных соединений и фенилалкиламинов, изучены закономерности фрагментации анализаторов. Методы апробированы для анализа биологических жидкостей. Разработан метод определения органических соединений в атмосферном воздухе, позволяющий осуществлять непрерывный контроль химического состава атмосферы. Создан генератор микропотока паров химических соединений на основе массочувствительных кварцевых пьезорезонаторов. Формируемый микропоток паров веществ используется при on-line анализе воздуха. Разработан способ количественного анализа растворов нелетучих органических соединений. Найдены его основные аналитические

характеристики при определении ряда лекарственных веществ. Исследованы новые варианты приборной реализации лазерной десорбции/ионизации, активируемой поверхностью, для определения нелетучих органических соединений, основанные на сочетании ионного источника SALDI с масс-анализаторами типа Q-TOF и «Orbitrap» с прямым вводом ионов. Предложены подходы к расширению числа классов органических соединений, которые можно ионизовать в условиях SALDI: химическая модификация молекул аналита с целью их перевода в форму, удобную для лазерной десорбции/ионизации и использование других механизмов лазерно-индуцированной ионизации на поверхности эмиттера ионов. Показано, что метод SALDI может быть использован для высокочувствительного определения нитроароматических соединений в режиме регистрации отрицательных ионов. Предложен новый вариант лазерной десорбции/ионизации, активируемой поверхностью - инициированная лазерным излучением ионизация с переносом электрона, получены результаты по его применению для детектирования и идентификации комплексных соединений металлов.

Все представленные автором диссертации научные положения являются новыми. В работе впервые приведены результаты, позволяющие их квалифицировать как решение новой задачи, имеющей существенное значение для органической масс-спектрометрии.

Достоверность полученных результатов обеспечена использованием набора современных методов исследования, инструментальной реализацией разработанных методов в виде высокочувствительных приборов, большого экспериментального материала при достаточно высоком уровне статистической обработки данных, широкой апробацией работы.

Практическая значимость полученных результатов. Разработанные масс-спектрометрические методы, основанные на лазерной десорбции/ионизации на поверхности кремниевых материалов, применимы для высокочувствительного определения и идентификации широкого круга химических соединений, которые могут быть переведены в газовую фазу без разложения путем нагрева. Методы апробированы для определения лекарственных соединений в биологических пробах. Продемонстрирована возможность прямого определения содержания лекарств в моче без предварительной пробоподготовки с использованием сочетания SALDI с термодесорбционным вводом проб. Предложена методика определения

соединений в плазме крови на основе сочетания SALDI с газовой хроматографией. Достигнутые пределы обнаружения варьируются для различных исследованных соединений от 2 до 400 пг/мл, что до трех порядков величины ниже, чем при использовании стандартных масс-спектрометрических методов с электронной и химической ионизацией. Разработан метод определения органических соединений в атмосферном воздухе, позволяющий осуществлять непрерывный контроль химического состава атмосферы и проводить определение высокоосновных загрязнителей в воздухе с концентрациями на уровне 100 ppt и ниже. Предложенный способ определения нелетучих соединений, основанный на сочетании ионного источника SALDI с масс-анализатором Q-TOF и системой ввода пробы с вращающимся шаром, позволяет проводить количественный анализ лекарственных соединений в биологических образцах на уровне 1 пг вещества, введенного в прибор. Показано, что SALDI является высокочувствительным методом определения нитроароматических соединений с пределами обнаружения анализаторов до трех порядков величины ниже, чем при использовании традиционных масс-спектрометрических методов. Разработанный метод лазерно-индуцированной десорбции/ионизации с переносом электрона (LETDI) применим для высокочувствительного масс-спектрометрического определения металлов и комплексных соединений металлов, в том числе, лекарственных препаратов с противоопухолевой активностью, комплексов с органическими реагентами и комплексов с биолигандами. По эффективности ионизации исследованных комплексных соединений металлов метод LETDI превосходит стандартные масс-спектрометрические методы MALDI и электрораспылительной ионизации более чем на три порядка величины.

Спектр потенциальных областей применения результатов работы весьма широк. Разработанные методы и подходы могут применяться в медицинской практике для терапевтического лекарственного мониторинга, для решения задач фармакокинетики, для развития методов экологического контроля, в системах безопасности, в аналитической практике для определения следовых количеств органических соединений в природных и промышленных объектах.

По диссертационной работе имеется некоторые **вопросы, замечания и пожелания:**

1. Как показали исследования зависимости выхода протонированных молекул (на примере пиридина) с поверхности α -Si от плотности энергии лазерного излучения для второй и третьей гармоники использованного в экспериментах Nd-YAG лазера (532 и 355 нм,

соответственно), наблюдается существенное увеличение, практически на порядок величины, ионного сигнала. В связи с этим возникает вопрос: проводились ли эксперименты при действии 4-ой гармоники, 266 нм?

2. В работе использован Nd-YAG лазер, генерирующий импульсы длительности 370 пс и частотой повторения 300 Гц. В результате, как можно ожидать и как показывают расчёты А.А. Гречникова, происходит термализация лазерного излучения в нанесённом активном слое кремниевого материала: для 2-ой и 3-ей гармоник. При одной и той же плотности энергии излучения наблюдается практически идентичные зависимости температуры поверхности α -Si от времени при воздействии лазерным излучением различной плотности энергии на длинах волн 355 и 532 нм. Однако, роль длительности импульса лазерного излучения в работе не нашла достойного исследования.
3. При описании экспериментальной установки и методики измерений в главе 2 упущен ряд деталей. В частности, неясно, как проводились измерения в отрицательном ионизационном режиме? Каким образом осуществлялась калибровка времяпролетного масс-спектрометра?
4. Недостаточно подробно, схематично описан процесс формирования положительного заряда на поверхности кремниевой подложки при воздействии лазерного излучения.

Пожелания:

1. Использование ультракоротких лазерных импульсов с временной модуляцией фазы (chirированных импульсов), как показано в ряде исследований, позволяет проводить так называемый адаптивное управление продуктами десорбции, что принципиально повысит селективность метода.
2. В настоящее время возможно использовать лазеры (например, Ti:Sa), обеспечивающие длительность 40-50 фс на второй гармонике (266 нм). Тогда становится возможным осуществить эксперименты в неравновесных условиях, когда процесс термолизации энергии лазерного излучения не будет размывать все детали процесса десорбции аналита.

Указанные замечания носят частный характер и не снижают общую высокую положительную оценку диссертационной работы А.А. Гречникова, которая хорошо структурирована, грамотно и аккуратно оформлена. По каждой экспериментальной главе и работе в целом сделаны четкие и обоснованные выводы. Автореферат достаточно полно отражают содержание диссертации. По теме диссертации автором опубликовано 33 статьи и получено 11 патентов. Результаты работы неоднократно докладывались на российских и международных конференциях, в том числе в виде приглашенных пленарных докладов.

Заключение

Результатом проведенных исследований являются принципиально новые теоретические представления о механизме лазерной десорбции/ионизации органических соединений на поверхности кремниевых материалов.

Впечатляющие результаты получены при анализе лекарственных соединений и фенилалкиаминов: достигнутые пределы обнаружения на два порядка величины ниже, чем при использовании электронной и химической ионизации.

Для непрерывного контроля ионизационных свойств эмиттера ионов диссидентом разработан оригинальный генератор микропотока на основе массочувствительных кварцевых пьезорезонаторов. Такой подход позволил реализовать on-line анализ атмосферного воздуха с высокой чувствительностью. Система ввода пробы с врачающимся шаром использована при разработке способов количественного анализа нелетучих соединений.

Предложены новые подходы к расширению числа классов органических соединений, которые можно ионизовать в условиях SALDI. Эффективность предложенных диссидентом решений доказана при определении нитроароматических соединений и комплексных соединений металлов.

Работа соответствует всем требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям (п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842, в редакции с изменениями, утвержденными Постановлением Правительства РФ от 21.04.2016 г. №335 «О внесении изменений в положение о присуждении ученых степеней»), а ее автор, Гречников А.А., несомненно заслуживает присуждения искомой ученой

степени доктора химических наук по специальности 02.00.02 – аналитическая химия.

По тематике, предмету и методам исследования диссертационная работа А.А. Гречникова соответствует паспорту специальности 02.00.02 – аналитическая химия.

Автореферат и публикации в рецензируемых научных изданиях из перечня ВАК, Web of Science и Scopus полностью отражают содержание диссертации.

Автор диссертации, Гречников Александр Анатольевич безусловно заслуживает присуждения ученой степени доктора химических наук по специальности 02.00.02 – аналитическая химия.

Ищенко Анатолий Александрович, доктор химических наук, профессор. Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «МИРЭА-Российский технологический университет».

Заведующий кафедрой аналитической химии имени И.П. Алимарина Института тонких химических технологий имени М.В. Ломоносова.

Москва, Проспект Вернадского, д. 86.

8-903-752-7578

aischenko@yasenevo.ru

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

А.А. Ищенко

Подпись Ищенко А.А. заверяю:

Первый проректор Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «МИРЭА-Российский технологический университет»



Н.И. Прокопов