

УТВЕРЖДАЮ

Директор ИОНХ РАН

чл.-корр. РАН



В.К. Иванов

«12» февраля 2025 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова Российской академии наук на диссертационную работу Тимофеевой Ирины Игоревны «Новые способы микроэкстракционного концентрирования ксенобиотиков для их определения в пищевых продуктах», представленную на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности 1.4.2. Аналитическая химия

Актуальность работы. Контроль качества пищевых продуктов играет важную роль для защиты здоровья потребителей и обеспечения их безопасной продукцией. Постоянно возрастающая потребность в таком контроле вызывает необходимость разработки высокоэффективных и доступных методов химического анализа пищевых продуктов. Важным этапом химического анализа является предварительная подготовка пробы, которая чаще всего включает разделение и концентрирование целевых аналитов из сложных матриц пищевых продуктов. Как правило, пробоподготовка – наиболее трудоемкий и зачастую лимитирующий этап анализа, который влияет на точность получаемых результатов. В свою очередь, к методам разделения и концентрирования предъявляют ряд требований, связанных с повышением их производительности, миниатюризацией, экологичностью, возможностью сочетания с физико-химическими методами анализа. Новые возможности для химического анализа пищевых продуктов открывают методы микроэкстракции, обеспечивающие быстрый массоперенос и высокую скорость установления межфазного равновесия при минимальных расходах экстрагентов. В этом направлении актуальной задачей является разработка избирательных и надежных методов микроэкстракции, в том числе предполагающих применение новых безопасных экстракционных систем и материалов (сорбентов). При этом существует потребность в решении задачи автоматизации микроэкстракционных методов, которая позволяет увеличить

производительность анализа и снизить трудозатраты, обеспечить высокую воспроизводимость результатов.

В связи с этим исследования, направленные на поиск новых способов микроэкстракционного концентрирования ксенобиотиков, а также новые способы их определения являются перспективными и определяют актуальность исследований, выполненных в диссертационной работе Тимофеевой И.И.

Работа выполнена на кафедре аналитической химии Санкт-Петербургского государственного университета.

Цель работы заключалась в разработке новых подходов к микроэкстракционному выделению и концентрированию ксенобиотиков с применением наноматериалов и растворителей последнего поколения для определения целевых аналитов в жидких и твердофазных пробах пищевых продуктов спектральными и хроматографическими методами.

Апробация работы и публикации. Автором диссертации опубликовано 19 научных статей в международных рецензируемых журналах преимущественно первого квартиля (Q1), индексируемых базами данных Scopus и Web of Science (без учета тезисов конференций), результаты исследований докладывались на 18 научных конференциях. Публикации полностью отражают содержание диссертации.

Структура и объем диссертации. Диссертация написана на 205 страницах печатного текста и включает оглавление, список сокращений и условных обозначений, введение, основную часть из 6 глав, заключение, благодарности и список литературы, включающий 207 источников. Диссертация иллюстрирована 26 таблицами и 60 рисунками.

Оценка содержания диссертации. Во введении отражены все необходимые характеристики диссертационной работы, облегчающие ее рассмотрение. А именно: цели и актуальность исследования, использованные методы и подходы, достоверность и научная значимость полученных результатов, выносимые на защиту основные научные положения, личный вклад автора в общую разрабатываемую тему исследований.

В первой главе представлен обзор научной литературы по теме диссертации. Глава состоит из 4 частей. Автором проявлено широкое знание научной литературы в представленной области и глубокое понимание изложенных в ней вопросов, уделено внимание нормативным актам, регулирующим особенности анализа пищевых продуктов, а также изучены основные особенности, возникающие при анализе различных проб. Во второй части главы рассмотрены основные методы микроэкстракции применяемые в химическом анализе пищевых продуктов, в третьей части главы изучены

основные подходы к автоматизации химического анализа в данной области. Четвертая часть главы посвящена выводам из обзора литературы.

Вторая глава содержит детальное описание примененных экспериментальных методов, особенности пробоотбора и проведения отдельных экспериментов, методов оценки эффективности извлечения аналитов и оценки результатов определения аналитов.

Третья глава посвящена парофазной микроэкстракции для выделения летучих аналитов из проб пищевых продуктов. Рассмотрены случаи динамической и статической парофазной микроэкстракции.

В четвертой главе рассматривается жидкостная микроэкстракция для выделения аналитов из твердофазных проб. Рассмотрены различные подходы: с применением импрегнированной мембраны, с *in-situ* образованием экстрагента, с диспергированием экстрагента газовой фазой и с микроэкстракцией в мицеллярную фазу.

Пятая глава диссертации посвящена использованию дисперсионной жидкостной микроэкстракции для выделения аналитов из жидких проб пищевых продуктов. Рассмотрены случаи, включающие фазовый переход экстрагента и диспергатора.

В шестой главе представлены результаты по автоматизации микроэкстракции, основанные на принципах проточного анализа.

Диссертация завершается разделом **заключение**, в котором приведены выводы по результатам проведенных исследований.

К результатам, определяющим **научную новизну** работы автора, можно отнести:

- впервые изучена и обоснована возможность применения ферромагнитных наночастиц в парофазной микроэкстракции для выделения летучих веществ из жидких и твердофазных проб пищевых продуктов;
- разработаны новые способы статической и динамической парофазной микроэкстракции для концентрирования летучих аналитов из пищевых продуктов на магнитных наночастицах. Применение магнитных наночастиц в схемах парофазной микроэкстракции обеспечило достижение высоких степеней извлечения;
- предложены «зеленые» экстракционные системы на основе природных терпеноидов для реализации экспрессной ДЖЖМЭ органических веществ. С целью исключения применения диспергаторов в ДЖЖМЭ предложены способы, основанные на фазовых переходах экстрагента (терпеноида). Способы обеспечивают возможность повышения коэффициентов концентрирования;

- для удаления диспергатора (органического растворителя) из экстракционной системы в процессе ДЖЖМЭ предложен способ, основанный на фазовом переходе диспергатора: жидкость–газ при нагревании. Разработанный способ обеспечивает диспергирование фазы экстрагента и одновременное устранение мешающего влияния диспергатора на массоперенос;
- в качестве ЭПГ для извлечения органических аналитов, способных к ионизации, изучена возможность применения карбоновых кислот (C₅-C₉). Разработан новый способ мембранной микроэкстракции, основанный на извлечении целевых аналитов из водной фазы (в том числе из суспензий) в гидрофобные мембраны, импрегнированные карбоновыми кислотами. Мембрана позволяет надежно удерживать микрообъемы экстрагента в процессе массопереноса, а также препятствует попаданию макрокомпонентов суспендированной пробы в экстракт, что исключает необходимость в дополнительных процедурах на этапе пробоподготовки;
- доказана эффективность массопереноса аналитов, способных к ионизации, в ЭР на основе гидрофобных карбоновых кислот и терпеноидов. Предложен новый способ ДЖЖМЭ, основанный на диспергировании фазы ЭР углекислым газом, который образуется *in-situ* в результате химической реакции. Разработанный подход обеспечивает быстрое разделение фаз без стадии центрифугирования, что позволило его автоматизировать на принципах проточных методов и увеличить тем самым производительность анализа, снизить трудозатраты, обеспечить высокую воспроизводимость результатов;
- для выделения полярных органических аналитов из твердофазной матрицы продукта животного происхождения предложен способ микроэкстракции, основанный на *in-situ* образовании ЭР при нагревании его прекурсоров (четвертичной соли аммония и высшего спирта) непосредственно в смеси с пробой. Разработанный способ позволил увеличить степень выделения целевых аналитов из твердофазных проб;
- Предложена новая экстракционная система на основе первичного амина и карбоновой кислоты; разработан способ мицеллярной микроэкстракции полярных органических аналитов из твердофазных проб. Предложенная экстракционная система обеспечивает образование фаз (экстрактов) с низкой вязкостью, что позволяет проводить их хроматографический анализ без дополнительного разбавления.
- предложена новая экстракционная система на основе гидрофобной карбоновой кислоты и её соли для мицеллярной микроэкстракции неполярных органических аналитов из водных проб пищевых продуктов;

– для автоматизированного извлечения и концентрирования ксенобиотиков методами дисперсионной жидкостно-жидкостной, гомогенной жидкостной и мицеллярной микроэкстракции разработаны гидравлические схемы, обеспечивающие возможность повышения прецизионности и производительности химического анализа пищевых продуктов.

Практическая значимость диссертационной работы определяется следующими положениями

Теоретическая и практическая значимость диссертации определяется развитием микроэкстракционных и проточных методов: предложен комплекс новых способов и подходов, основанных на принципах жидкостной и парофазной микроэкстракции и проточных методов, обеспечивающих миниатюризацию и автоматизацию химического анализа жидких и твердофазных пищевых продуктов. Предложены и изучены новые экстракционные системы для реализации различных вариантов жидкостно-жидкостной микроэкстракции (мембранной, мицеллярной и ДЖЖМЭ), отвечающие принципам «зеленой» аналитической химии. В качестве эффективных сорбентов для статической и динамической парофазной микроэкстракции летучих аналитов предложены ферромагнитные наноматериалы. Разработаны комбинированные способы для экспрессного и высокочувствительного определения органических и неорганических ксенобиотиков (антибиотиков, пестицидов, консервантов, полициклических ароматических углеводородов (ПАУ), фенолов, Se (IV)) в жидких и твердофазных пищевых продуктах, включающие микроэкстракционное выделение аналитов и их детектирование хроматографическими и спектральными методами.

Значимость работы подтверждена показателями цитирования основных публикаций по теме исследования. Согласно данным базы «Scopus», индекс Хирша автора на 2024 год – 15.

Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений. Интерпретация полученных результатов, а также выводы носят непротиворечивый характер.

Личный вклад автора как следует из вводной части работы состоит в самостоятельно осуществлен выбор научного направления. Во всех научных работах автору принадлежит ведущая роль в постановке цели и задач, выборе объектов исследования, планировании и проведении экспериментов, интерпретации и обобщении данных. В 17 из 19 публикаций по теме диссертации автор ответственен за корреспонденцию, связанную с этими статьями (исключение составляют две обзорные работы). Под руководством автора по теме данной работы подготовлены и защищены 16 курсовых и

выпускных квалификационных работ, в том числе 1 дипломная работа, 5 бакалаврских и 3 магистерские диссертации.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Полученные результаты работы могут быть рекомендованы в качестве иллюстративного материала в учебных пособиях для студентов в курсе физико-химических методов анализа вузах химического и химико-технологического профиля.

Вопросы и замечания по диссертационной работе:

1. При введении определения понятия эвтектический растворитель предложен английский аналог “deep eutectic solvent”, что не является корректным, поскольку для того, чтобы эвтектический растворитель являлся глубоким его компоненты должны показывать энтальпийные отрицательные отклонения от термодинамической идеальности (стр. 28 текста диссертации).

2. При описании увеличения стабильности НЧ после покрытия Fe_3O_4 не приведены конкретные данные, характеризующие этот процесс. Хотелось бы понимать насколько значимо большей стабильности НЧ удалось добиться и является ли это существенным для проведения дальнейших экспериментов (стр. 71 текста диссертации).

3. При описании работы с модифицированными НЧ не указаны основания для выбора модификаторов. Также при описании согласованности данных с константами устойчивости 3d-комплексов металлов не приводится конкретной информации (стр. 80-81 текста диссертации).

4. При описании данных ДСК для гептанола, ТБАБ и ЭР на их основе используется формулировка «Для подтверждения образования водородных связей...». Однако, данные ДСК не могут напрямую подтвердить возникновение водородных связей, поскольку изменение в температуре плавления ЭР относительно его компонентов может быть связано с другими факторами (стр. 96 текста диссертации).

5. При исследовании с помощью ИК-спектроскопии гептановой кислоты, тимола и фазы, полученной в результате ДЖЖМЭ, анализируются колебания ОН- групп в области $3200-3500\text{ см}^{-1}$ для подтверждения образования водородной связи. Однако, если это ИК-спектроскопия фазы полученной в результате процесса экстракции, эти колебания могут соответствовать колебаниям ОН- групп в молекулах воды, захваченных из водной фазы, а не колебаниям, соответствующим водородной связи в ЭР (стр.104 текста диссертации).

6. При исследовании с помощью ИК-спектроскопии гептановой кислоты, тимола и фазы, полученной в результате ДЖЖМЭ, указано, что фаза

после ДЖММЭ состоит только из гептановой кислоты и тимола, при этом, на спектре фазы после ДЖММЭ отсутствуют некоторые интенсивные пики тимола. С чем это может быть связано? Также на шкале по оси ординат указано Пропускание в процентах, что не соответствует действительности (рис.37 стр. 105 текста диссертации).

7. В работе присутствует незначительное количество опечаток и проблем, связанных с переводом текста диссертации в формат pdf. Однако подобных опечаток в работе немного, и они не мешают восприятию информации.

Отмеченные недостатки не затрагивают основных выводов, сделанных на основании проведенных исследований, и не умаляют научной и практической значимости диссертационной работы. Работа выполнена на высоком научном уровне, написана ясным языком и отвечает требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям. Автореферат и публикации достаточно полно отражают основные результаты диссертации. Все основные положения, вынесенные на защиту, опубликованы в рецензируемых научных журналах.

Соответствие диссертации научной специальности

Диссертационная работа полностью соответствует паспорту специальности 1.4.2. Аналитическая химия, поскольку ее задачей является молекулярный анализ органических соединений. Работа отвечает следующим классификационным пунктам: методы химического анализа (физико-химические методы, п. 2), методическое обеспечение химического анализа (п. 4), анализ органических веществ и материалов (п. 10), анализ пищевых продуктов (п.13).

Нарушений пунктов 9, 11 Порядка присуждения Санкт-Петербургским государственным университетом ученой степени кандидата наук, ученой степени доктора наук соискателем ученой степени не установлено.

Диссертация Тимофеевой И.И. на тему: «Новые способы микроэкстракционного концентрирования ксенобиотиков для их определения в пищевых продуктах» соответствует требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям, установленным приказом от 19.11.2021 № 11181/1 «О порядке присуждения ученых степеней в Санкт-Петербургском государственном университете», а её автор, Тимофеева Ирина Игоревна, заслуживает присуждения учёной степени доктора химических наук по специальности 1.4.2. Аналитическая химия.

Отзыв рассмотрен, обсужден и одобрен на заседании секции «Химическая технология» Ученого совета ИОНХ РАН (Протокол № 1 от 12 февраля 2025 г.).

Отзыв подготовил
заведующий лабораторией
теоретических основ химической технологии ИОНХ РАН,
доктор технических наук, профессор,
член-корреспондент РАН

Вошкин А.А.



12 февраля 2025 г.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт общей и неорганической химии им Н.С. Курнакова
Российской академии наук (ИОНХ РАН)
119991 г. Москва, Ленинский проспект, д. 31
тел.: 8(495)952-07-87
e-mail: info@igic.ras.ru
<https://www.igic.ras.ru>

