

**Федеральное государственное бюджетное учреждение науки  
ИНСТИТУТ БИООРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ  
им. академиков М.М.ШЕМЯКИНА и Ю.А.ОВЧИННИКОВА  
Российской академии наук (ИБХ РАН)**

**СТЕНОГРАММА**

Заседания диссертационного совета Д 002.019.01 при ИБХ РАН  
28 июня 2017 года

Защита диссертации

на соискание учёной степени кандидата химических наук

**Топольяном Артёмом Павловичем**

«Стабильные карбокатионы как масс-спектрометрические метки для  
детекции биомолекул»

по специальности 02.00.10 – биоорганическая химия

Москва 2017 г.

## СТЕНОГРАММА

заседания диссертационного совета Д 002.019.01 при  
ИБХ РАН 28 июня 2017 года

Заместитель председателя диссертационного совета  
доктор физико-математических наук

Р.Г. Ефремов

Учёный секретарь диссертационного совета  
доктор физико-математических наук

В.А. Олейников

Из 30 членов совета присутствует 22 человека, из них докторов наук по профилю диссертации – 5. Кворум имеется.

- |                    |                                     |            |
|--------------------|-------------------------------------|------------|
| 1. Д.физ.-мат.н.   | Ефремов Роман Гербертович           | (02.00.10) |
| 2. Д.физ.-мат.н.   | Олейников Владимир<br>Александрович | (03.01.06) |
| 3. Д.х.н.          | Безуглов Владимир Виленович         | (03.01.06) |
| 4. Академик РАН    | Богданов Алексей Алексеевич         | (03.01.03) |
| 5. Академик РАН    | Габибов Александр Габибович         | (03.01.06) |
| 6. Член-корр. РАН  | Деев Сергей Михайлович              | (03.01.03) |
| 7. Д.б.н.          | Долгих Дмитрий Александрович        | (03.01.03) |
| 8. Член-корр. РАН  | Завриев Сергей Кириакович           | (03.01.06) |
| 9. Д.б.н.          | Зарайский Андрей Георгиевич         | (03.01.03) |
| 10. Д.х.н.         | Зубов Виталий Павлович              | (03.01.06) |
| 11. Д.б.н.         | Лебедев Юрий Борисович              | (03.01.03) |
| 12. Академик РАН   | Лукьянов Сергей Анатольевич         | (03.01.03) |
| 13. Академик РАН   | Мирошников Анатолий<br>Иванович     | (03.01.06) |
| 14. Д.х.н.         | Овчинникова Татьяна<br>Владимировна | (02.00.10) |
| 15. Д.б.н.         | Патрушев Лев Иванович               | (03.01.06) |
| 16. Д.х.н.         | Румш Лев Давыдович                  | (03.01.06) |
| 17. Д.б.н.         | Сапожников Александр<br>Михайлович  | (03.01.03) |
| 18. Академик РАН   | Свердлов Евгений Давидович          | (03.01.03) |
| 19. Д.х.н.         | Формановский Андрей<br>Альфредович  | (02.00.10) |
| 20. Член-корр. РАН | Цетлин Виктор Ионович               | (02.00.10) |
| 21. Д.х.н.         | Шапаронов Михаил Иванович           | (02.00.10) |
| 22. Д.б.н.         | Шпаковский Георгий<br>Вячеславович  | (03.01.03) |

**Ефремов Роман Гербертович:**

- Уважаемые коллеги, предлагается начать второе заседание по защите Топольяном Артёмом Павловичем диссертационной работы на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.10 – биоорганическая химия «Стабильные карбокатионы как масс-спектрометрические метки для детекции биомолекул». Научный руководитель – доктор химических наук Андрей Альфредович Формановский. Официальные оппоненты: Виктор Викторович Доценко, доктор химических наук, профессор, заведующий кафедрой органической химии и технологий Федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Кубанский государственный университет» и Зацепин Тимофей Сергеевич, кандидат химических наук, доцент Центра биомедицинских исследований Автономной некоммерческой образовательной организации высшего профессионального образования «Сколковский институт науки и технологий». Тимофей Сергеевич, к сожалению, болен, сегодня не присутствует. Ведущая организация – Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов». Владимир Александрович, ознакомьте, пожалуйста, членов совета и присутствующих с материалами дела.

**Олейников Владимир Александрович:**

- Артём Павлович Топольян, Российская Федерация, окончил химфак МГУ имени Ломоносова по специальности «химия» в 2009 году. С 2011 по 2014 год являлся младшим научным сотрудником лаборатории органического синтеза нашего института. С 2014 года инженер лаборатории изотопных методов анализа Института биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова, нашего института. Кандидатский экзамен по специальности «биоорганическая химия» сдал с оценкой «отлично». Работа выполнена в лаборатории органического синтеза нашего института. Научный руководитель диссертационной работы, как уже было сказано, Андрей

Альфредович Формановский, заведующий лабораторией. По теме диссертации опубликовано пять печатных работ, в том числе 4 статьи и один патент Российской Федерации. Объявление о защите и автореферат диссертации размещены на сайте ВАК 26 апреля 2017 года, то есть вовремя, заблаговременно. Все необходимые документы в деле есть.

**Ефремов Роман Гербертович:**

- Уважаемые коллеги, есть ли у кого-нибудь вопросы по предоставленным материалам? Вопросов нет. Пожалуйста, в Вашем распоряжении 20 минут.

**Топольян Артём Павлович:**

- Спасибо. Уважаемые члены совета, коллеги и гости!

(Излагает основные положения диссертационной работы).

**Ефремов Роман Гербертович:**

- Спасибо. Вопросы, пожалуйста. Так, пожалуйста.

**Пестов Николай Борисович:**

- Вот очень хорошо, анализ антибиотиков и так далее, но такой вопрос возникает: если дериватируем не какие-то уже очищенные, модельные смеси, а сложные смеси, допустим, продукты активности микробов, какие-то среды, экстракты, то там может быть достаточно побочных реакций и Вы сможете как-то разобраться?

**Топольян Артём Павлович:**

- Действительно, метка, она реагирует с аминогруппой, она не будет различать где какая аминогруппа, в этом случае надо разрабатывать уже под каждый конкретный объект соответственно методы дериватизации, это отдельная аналитическая задача.

**Пестов Николай Борисович:**

- То есть не очень ещё в этом отношении продвинулись?

**Топольян Артём Павлович:**

- Да.

**Ефремов Роман Гербертович:**

- Ещё вопросы, пожалуйста.

**Олейников Владимир Александрович:**

- Скажите, пожалуйста, у Вас часто встречается слово «количественная» масс-спектрометрия. Что вы здесь подразумеваете?

**Топольян Артём Павлович:**

- Нет, у нас только качественный анализ. Мы не претендуем на количественность, потому что для количественного анализа существуют строгие критерии аналитические, и мы говорим о качественном анализе. И в случае трифенилциклопропенилиевых катионов мы можем говорить о полуколичественном анализе, просто это слово не очень коллеги жалуют, то есть определяем порядок концентраций.

**Ефремов Роман Гербертович:**

- Скажите, пожалуйста, а вот эта процедура модификации (дериватизации), насколько она влияет на активность, допустим, тех же антибиотиков? Это проверялось?

**Топольян Артём Павлович:**

- Это не исследовалось.

**Ефремов Роман Гербертович:**

- Не может так получиться, что они просто перестанут быть активными?

**Топольян Артём Павлович:**

- В случае антибиотиков есть задача их детекции в биологических жидкостях и в продуктах питания. Они, насколько мне известно, аминогликозиды не метаболизируют и выводятся также. Их уже после детектируют, по факту.

**Ефремов Роман Гербертович:**

- Но может они работать не будут? Введение дополнительных групп...

**Топольян Артём Павлович:**

- Нет, мы анализируем уже после того как они отработали.

**Ефремов Роман Гербертович:**

- Ещё вопросы? Если вопросов нет, тогда Владимир Александрович, пожалуйста, спасибо, отзыв ведущей организации.

**Олейников Владимир Александрович:**

- Ведущая организация у нас РУДН, значит, отзыв полностью положительный.

(Зачитывается отзыв, отзыв прилагается)

- А вот теперь недостатки. Отметим несколько возникших вопросов, больше похожих на редакторские правки: 1. Вместо рекомендованных русскоязычных терминов и сокращений в работе используются их англоязычные транслитерированные варианты. Например, вместо МАЛДИ используется MALDI, вместо предела обнаружения - предел детекции и др. 2. В работе приведены результаты, полученные с использованием масс-спектрометрии в сочетании с высокоэффективной жидкостной хроматографией. Из контекста описания результатов ясно, что использовалась ионизация электрораспылением, однако в Экспериментальной части условия получения этих данных не указаны. 3. На стр. 84 автор пишет, что «Соотношение концентраций 3:1 и 10:1 четко коррелирует с соотношением площадей пиков хроматомасс-спектра». Однако такое понятие как «площадь пиков хроматомасс-спектра» не корректно. Видимо автор имеет в виду интегральные значения площадей хроматографических пиков на хроматограмме по выбранному иону (или полному ионному току). Высказанные замечания принципиально не затрагивают сути проведенного исследования и не противоречат сделанным в работе выводам и положениям, выносимым на защиту. Далее перечислены организации где это можно использовать. И четко совершенно прописано, что данная диссертация соответствует требованиям «Положения о присуждении учёных степеней" а сам Топольян Артем Павлович, заслуживает присуждения ему ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.10 – биоорганическая

химия. Подписано, декан факультета физико-математических и естественных наук РУДН, профессор, доктором химических наук Воскресенский и утверждено первым проректором этого учреждения профессором Кирабаевым.

**Ефремов Роман Гербертович:**

- Артём Павлович, пожалуйста, ответьте на замечания.

**Топольян Артём Павлович:**

- В основном они редакторский характер носили, однако, насчет использования аббревиатур МАЛДИ латинская, русскоязычная, действительно, наверное, стоило некое единообразие ввести, но просто в публикациях оба варианта встречались, но последнее время, наверное, уже если мы по-русски пишем, стоило и русскоязычную аббревиатуру использовать.

**Ефремов Роман Гербертович:**

- И думать по-русски. Спасибо. Слово предоставляется научному руководителю, Андрею Альфредовичу Формановскому.

**Формановский Андрей Альфредович:**

- Уважаемые коллеги, буду очень краток, Артём Павлович пришел в нашу лабораторию в 2011 году, по ряду причин оставив обучение в аспирантуре химического факультета МГУ, примерно год ушел на выбор темы, которая с одной стороны была бы важна, актуальна и полезна в деятельности нашей лаборатории, а с другой стороны была бы интересна ему самому. Тема такая была выбрана и сегодня он представил её в своём докладе. А с человеческой точки зрения, он оказался чрезвычайно способным, очень упорным и настойчивым химиком-синтетиком, кроме того виртуозно владеющим всеми современными физико-химическими методами, что не так часто встречается. И по-человечески я могу сказать, что он удивительно доброжелательный и отзывчивый человек, активно участвующий во всей лабораторной жизни. И я призываю совет голосовать «за». Спасибо.

**Ефремов Роман Гербертович:**

- Спасибо, Андрей Альфредович. В совет поступили отзывы на автореферат диссертации, Владимир Александрович, ознакомьте нас, пожалуйста.

**Олейников Владимир Александрович:**

- Значит два письменных отзыва на автореферат. Оба отзыва положительные. И первый отзыв, это Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук. Как я уже сказал, отзыв положительный. (Зачитывается отзыв, отзыв положительный)

- К числу недочетов автореферата необходимо отнести довольно многочисленные опечатки и неточности (стр. 1 Гриньяра, стр. 12 подпись, рисунок 12 - «малонодинитрил»), ну тут целая серия таких опечаток. В заключение стоит добавить, что тема актуальная, выполнена на высоком исследовательском уровне, результаты замечательные и Топольян Артём Павлович, вне всякого сомнения, целиком и полностью заслуживает присуждения ученой степени. Подписано: Стеценко Дмитрий Александрович, кандидат химических наук, зав. лаборатории химии нуклеиновых кислот Института химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук.

И второй отзыв. Второй отзыв тоже полностью положительный. (Зачитывается отзыв, отзыв положительный)

Тут также отмечаются некие недостатки. В процессе изучения автореферата возникли некие замечания: 1. В чем преимущества предложенных методов дериватизации по сравнению с другими аналитическими методами определения исследуемых соединений. 2. Почему одним из объектов исследования были выбраны аминокликозидные антибиотики? Вот такие вопросы и далее опять же, что диссертация соответствует, а сам Артём Павлович заслуживает присуждения степени. Доцент кафедры химии Белорусского государственного аграрного



технического университета, кандидат химических наук, Кожич Дмитрий Тимофеевич. Замечания есть.

**Ефремов Роман Гербертович:**

- Спасибо. Артём Павлович, пожалуйста.

**Топольян Артём Павлович:**

- В отзыве коллег из Новосибирска были технические замечания, я с ними согласен, буду в дальнейшем стараться избегать опечаток, но это неизбежно. Что касается сравнения детекции другими методами и аминокликозидных антибиотиков, то как я уже сказал в заключении доклада: в случае неотщепляемых у нас предел детекции сравним с описанными в литературе методами, но мы делаем ставку на экспериментальную простоту, экспрессность метода, что очень важно при большом числе анализов, когда люди проводят в каких-то аналитических целях. Аминокликозидные антибиотики, это помимо того, что субстрат, который содержит несколько аминокликозидных групп, интересно посмотреть, также существует, действительно, проблема их детекции, потому что они довольно токсичные, у них высокая ото- и нефротоксичность, и существует проблема их постоянно определять. Действительно, есть много методов, потому что они с 50-ых годов прошлого века в медицинской практике, но эти все методы довольно непростые, включают ВЭЖХ-УФ, ИФА методы. Как один из методов мы можем наш метод предложить.

**Ефремов Роман Гербертович:**

- Спасибо. Коллеги, переходим к обсуждению работы, слово предоставляется Виктору Викторовичу Доценко, официальному оппоненту.

**Доценко Виктор Викторович:**

(Излагает отзыв, отзыв положительный, отзыв прилагается)

- Добрый день, уважаемые коллеги, уважаемые члены совета. Первым делом, я хотел бы поблагодарить совет за предоставленную возможность ознакомиться с такой интересной работой. Работа, действительно, очень

интересная, мне очень понравилась, собственно работа многоплановая, работа эклектичная, эклектичная в хорошем смысле слова, здесь есть аналитика, масс-спектрометрия, есть чистая органика, мне как органику-синтетику это наиболее близко, есть биохимия: фосфолипиды, есть даже кодирование информации, криптография, то есть, необычная работа и оригинальная. Как официальный оппонент я должен сделать заключение по ряду пунктов, то есть, актуальность выбранной темы, степень обоснованности научных результатов, достоверность и сделать заключение о соответствии. Ну вот, давайте тогда по пунктам и пойдём. Ну собственно, масс-спектрометрию представлять не нужно, все с этим методом знакомы, это мощнейшее средство, мощнейший инструментарий, который применяется как в биологии, так и в химии. Но собственно какие задачи перед масс-спектрометрией стоят: повышение чувствительности обнаружения новых методов. Собственно, вот здесь, соискатель Артём Павлович, он нам предлагает инструментарий, новый метод, метод основанный на введении катионоидных меток масс-спектрометрических, как отщепляемых, так и не отщепляемых, предлагает реагенты, новые реагенты, не описанные ранее в литературе для введения подобных меток, описывает процедуру дериватизации, делает сравнительный анализ различных способов, различных меток, которые введены (пиксильные метки, тритильные метки), по сути предлагает новый метод и решение проблемы, и, собственно, его предложение, оно может быть использовано в очень многих отраслях химии, где угодно, то есть, что в общем-то и было продемонстрировано на примере и тех же аминокислотных антибиотиков, фосфолипидов, дендримеры и полимеры, чисто органика, органические амины, поэтому работа представляется актуальной, она сделана на актуальную тему. Здесь, по-моему, в общем-то, все однозначно. Степень обоснованности научных положений, выводов, рекомендаций, их достоверность. Ну значит, в диссертации сделан ряд научных положений и рекомендаций, которые имеют важное практическое значение. Решена, в

частности, задача синтеза и введения стабильных катионоидных меток масс-спектрометрических, успешно решена эта задача и показана применимость к самым, самым, самым разным объектам, содержащим amino- и меркаптогруппу. И мне, собственно, как химику-синтетику те положения, которые касаются органического синтеза, здесь тоже есть определенные новации, на этом я чуть позже остановлюсь. Собственно, в работе используется широкая палитра методов аналитических, помимо, собственно, чисто органического синтеза, и МАЛДИ и НАЛДИ и ЯМР-двумерная спектроскопия и УФ, здесь доказательная база очень обширная, хорошая и сомнений в плане достоверности полученных данных здесь нет, даже квантово-химический расчет присутствует. Результаты диссертации представлены в четырех работах, хороших, рецензируемых изданиях, одна из них в Analyst, это вообще очень уважаемое издание, один патент Российской Федерации, ну и работа прошла апробацию, судя по данным автореферата, успешно на ряде конференций различного уровня. Научная новизна. То есть научная новизна состоит в следующих пунктах: предложен и синтезирован ряд универсальных реагентов для введения катионоидной метки для масс-спектрометрии, показана их применимость на самых различных объектах, включая не самые простые: полимеры и дендримеры. Вот что мне очень понравилось, предложен оригинальный способ кодирования информации, то есть Артём Павлович об этом рассказывал, можно, в общем-то, с помощью масс-спектра зашифровать буквы в виде циферного значения, перевести в двоичный код. И собственно, я думал где это может в принципе быть применимо, перспективы они несомненны, но пока, на мой взгляд, они несколько туманны, потому если скажем для маркировки товаров, продуктов есть более простые способы, я вот недавно случайно попал на заседание совета по робототехнике, люди вообще там фантастические вещи рассказывали, сканеры они скоро отойдут в прошлое, обычный сканер заменится обычным телефоном, смартфоном, то есть написал уже софт,

показана применимость, мы направляем на товар и уже у нас на экране появляется полностью информация о данном товаре: от производителя до того когда была сделана покупка. То есть, масс-спектрометрия - это хороший метод, но масс-спектрометр в кармане мы не носим. Поэтому здесь, наверное, все-таки сомнительно, плюс ещё какая мысль. Если мы будем делать масс-спектр, то я не скажу, что это одноразовый вариант, но это в общем-то расходующийся. Если у нас это расходуется, то метод у нас не перманентный. Поэтому здесь надо ещё подумать в плане применимости и перспектив. Но вот то что касается криптографии – это очень интересно. Но я здесь не специалист, я не компетентен, не могу сказать, но мне это очень понравилось, это очень оригинальная вещь. Значит, предложен способ детектирования низкомолекулярных летучих аминов с помощью различных масс-спектрометрических меток. Предложен способ дериватизации первичных аминов трис(2,6-диметоксифенил)метиловым катионом, показана применимость метода, ну и собственно синтетические находки в области органической химии, которые также имеют место в данной работе. Практическая значимость. Если коротко, есть мощный аналитический метод, который разработан соискателем, который основан на дериватизации и масс-спектрометрическом определении соединений с амино- и меркаптогруппой. И практически важными также представляются синтетические находки автора диссертации, которые заключаются в разработке и оптимизации методов получения карбокатионоидных меток и их прекурсоров, органических соединений для получения данных меток. Структура, объём, содержание диссертации и автореферата. Работа построена традиционно, и включает список сокращений, введение, три главы (обзорная глава, обсуждение полученных результатов, экспериментальная часть), список литературы. Что можно отметить. Вот перед нами выступал коллега, защищал докторскую диссертацию, я отметил, что у него объем 200 листов, здесь 218, то есть для кандидатской диссертации, даже без приложений 201 лист, много, мне

кажется, объем несколько представляется завышенным. Литературный обзор 220 ссылок, всего ссылок, количество литературных источников 483, 82 рисунка и 6 таблиц. Литературный обзор полностью соответствует теме диссертации, находится в фокусе научных интересов автора, рассматривает методы дериватизации молекул заряженными ионогенными масс-спектрометрическими метками. Вполне компетентный, написан очень хорошим языком. В принципе вся диссертация и автореферат написаны очень хорошим языком и к оформительской части вообще претензий никаких нет. Богато иллюстрировано, все красиво и хорошо написано, практически без опечаток, опечатки есть, но об этом чуть позже. Объем несколько завышен, собственно с чем это связано, с тем что... с литературой, 483 источника для кандидатской диссертации, это, наверное, многовато. Здесь такое несколько двойственное впечатление, с одной стороны это свидетельствует о глубине проникновения в тему, скрупулезный подход, тщательная обработка информации, все вот это вот выверено, обработано, но с другой стороны, это чрезмерно перегружает работу, в первую очередь, в плане объема. Ну и пример, вот собственно, из диссертации страница 6, «..Появляются всё новые монографии и учебники, в которых обобщаются достижения в данной области ссылки 2 – 76.» Мне как читателю, положим, я не знаю эту тему, я взял эту диссертацию, открыл её и хочу ознакомиться, что ж там есть в масс-спектрометрии, в дериватизации нового, и вот тут мне предлагают 75 источников, при этом они все разноуровневые, как от рядовых исследовательских работ, ну как я понимаю, они являются наиболее магистральными в данной области, так и до серьёзных монографий. Но мне кажется, что здесь таким вот пакетом 2 – 76 несколько... ну не нужно было так делать, можно было бы ограничиться списком десятка самых, самых, самых основательных работ, вот. Для иллюстрации широты использования методов дериватизации более 20 источников приведено, вот я прочитаю: («Дериватизация широко используется в МС 91 – 117.» страница 7

диссертации. Они очень хорошо обработаны, все по ГОСТу, упорядочены хронологически, опять же, можно было оставить, ну 5, много это. Глубокий уровень проникновения в область исследования, в литературные наработки по данной тематике, но тем не менее это излишне пространно. Но замечания эти, они не принципиальные, на мой взгляд, хотя их устранение позволило бы несколько на бумаге сэкономить. Глава 2 состоит из двух подразделов – 2.1 Отщепляемые масс-спектрометрические метки, и 2.2. Неотщепляемые масс-спектрометрические метки. То есть работа, она построена логично, и обсуждение оно идёт в контексте заявленной тематики. В разделе 2.1 обсуждаются способы создания и введения тритильных и трифенилциклопропенильных меток, сделан сравнительный анализ, какие метки лучше: циклопропенилиевые и почему, потому что продемонстрирован предел детектирования (чувствительность). Синтетически есть наработки с использованием клик-подхода, азид-алкиновое 3+2 циклоприсоединение, реакция Хьюсгена, синтезирована целая библиотека реагентов, которые позволили бы ввести вот эти масс-спектрометрические метки. Здесь же, в этом разделе, рассматривается способ двоичного кодирования информации. Метод очень оригинальный, я поискал, я ничего такого похожего не нашел, это заслуживает внимания, как бы некоторый отход, может быть, в сторону от основной темы основного исследования, но тем не менее это изюминка данной диссертации, очень, очень хорошо. Ну в этом же разделе автор отдает должное классической органической химии, то есть обсуждает пути конструирования трифенилциклопропенилиевой системы, масс-спектрометрические свойства данной системы, и изучает реакции трифенилциклопропенилиевых катионов с различными нуклеофильными реагентами, в частности, с аминами и малонитрилом. Ну здесь вот диссертант, сказал так что, описанные превращения они впервые озвучены, ну я порылся в литературе, поскольку я химию малонитрила довольно хорошо, плотно занимался в своё время. Я нашёл аналоги, именно вот данное

превращение не описано (трифенилциклопропенилиевый катион с малонитрилом), но вот аналогичные превращения удалось найти в одном старом обзоре, похожую ссылку, она есть, и собственно взаимодействие с аминами, оно в общем-то описано, хотя тот продукт, который описывает соискатель, он, действительно, в литературе не озвучен, не был описан, и поиск по sci finder он не нашел ничего похожего, то есть это, действительно, аутентичные результаты. В экспериментальной части, ну собственно, к экспериментальной части вопросов нет, методики достаточно подробно описаны, чтобы их потом можно было воспроизводить и нет вопросов по содержанию автореферата в контексте соответствия материалу диссертации, то есть автореферат вполне соответствует диссертации, равно как и содержимое всех четырех публикаций и патента. Какие есть замечания, ну работа большая, так или иначе замечания неизбежны. Первое замечание – это объём. Перегруженность диссертации по объему, можно было бы сильно урезать список цитируемой литературы. Второе, в диссертации, как и в автореферате, присутствуют неизбежные опечатки, здесь они в отзыве озвучены, их немного и в целом опечаток меньше чем обычно, но тем не менее они присутствуют. Третий пункт, нумерация соединений по автореферату и диссертации она несколько отличается, что при параллельном чтении несколько затрудняет отслеживание, в диссертации нумерация привязана к номеру раздела, в автореферате этого нет, поэтому сличение одного и того же соединения по автореферату и по диссертации несколько затруднено. И собственно, в отзыве ведущей организации было озвучено по поводу аббревиатур, какая русская или английская, я не знаю, лично мне более привычен и удобен англоязычный вариант: MALDI, ESI, APCI, в диссертации используются как русские аббревиатуры, так и английские, любом случае это нужно было сделать как-то единообразно, везде по-русски, либо везде по-английски. Ну, сразу хочу сказать, что замечания не носят критического характера и в целом не снижают общего положительного

мнения о работе. Я считаю, что работа вполне достойна присуждению искомой степени. По актуальности задачи, теоретической и экспериментальной проработанности, достоверности результатов, новизне и полученным практически важным результатам диссертационная работа Топольяна Артема Павловича "Стабильные карбокатионы как масс-спектрометрические метки для детекции биомолекул" полностью соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям в соответствии с пп. 9-14 «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г. (с изменениями Постановления Правительства РФ от 24.04.16 г. № 335, в ред. Постановления Правительства РФ от 02.08.2016 г. № 748), а автор работы, Топольян Артем Павлович – безусловно заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.10 – «биоорганическая химия». В завершение я хотел бы поблагодарить за внимание, и мы с Артёмом Павловичем говорили, возможно, у нас даже какая-то кооперация получится в этом плане, если все будет хорошо. Спасибо.

**Ефремов Роман Гербертович:**

- Спасибо, Виктор Викторович. Так, Артём Павлович, ответьте, пожалуйста, на замечания и вопросы.

**Топольян Артём Павлович:**

- Во-первых, большое спасибо оппоненту за то, что он так внимательно и тщательно разобрался. Действительно, я в докладе старался избегать синтетических подробностей, чтобы уместить всё, я больше уповал на применение. По поводу применения кодирования: это новая, интересная тема. Применение может быть совершенно разное и даже после предзащиты ко мне подходили коллеги и уже вот какие-то наметки, ну естественно, в сторону биомолекул, уже есть. Я надеюсь, если это будет, то я представлю. По поводу масс-спектрометра Вы сказали «в карман не положишь», наука не стоит на месте, я не удержусь, покажу картинку, где самый большой в мире масс-



спектрометр и самый маленький, это из книги Альберта Тарасовича Лебедева, и сейчас портативные масс-спектрометры, я вот когда был на конференции, это очень востребовано и для решения проблем безопасности, за это будет будущее. По поводу перегруженности работы. Это, честно говоря, было сделано немного сознательно. Почему? Потому что в нашей лаборатории были до этого публикации по теме масс-меток, но как диссертация, как большое исследование, моя работа первая, и, наверное, в методических целях, чтобы следующим поколениям студентов, аспирантов отталкиваться от этого, поэтому я решил сделать её полной: большой обзор с подробными ссылками, чтобы всегда можно было в одном месте все это почерпнуть. Ну, с редакторскими замечаниями я согласен. Действительно, насчет перегруппировки эти публикации я видел, да, но там хорошие уходящие группы и там образовывались стабильные гетероциклические соединения, в нашем случае совершенно другая структура и эти соединения были впервые нами описаны. Как Вы сказали, насчет аминов тоже были публикации, я их видел, где было сказано, что раскрытие цикла не происходит, поэтому мы начали копать в эту сторону, когда получили в спектре новый результат. И уже это интерпретировали и доказали различными методами и двумерной ЯМР, что, действительно, это происходит.

**Ефремов Роман Гербертович:**

- Все у Вас, да, Артём?

**Топольян Артём Павлович:**

- Да.

**Ефремов Роман Гербертович:**

- Виктор Викторович, Вы удовлетворен?

**Доценко Виктор Викторович:**

- Да.

**Ефремов Роман Гербертович:**

- Спасибо. Как я уже сказал, Тимофей Сергеевич у нас сегодня отсутствует, второй оппонент. Зацепин Тимофей Сергеевич, Владимир Александрович сейчас ознакомит нас с отзывом.

**Олейников Владимир Александрович:**

(Излагает отзыв, отзыв положительный, отзыв прилагается)

- Да, мы получили письменный отзыв, отзыв полностью положительный. Ну я не буду зачитывать, потому что очень подробный анализ был, очень здорово все рассказано самим Артёмом. Ну естественно пишется об актуальности, что разработка новых масс-спектрометрических меток является задачей актуальной, так как это позволяет проводить количественный анализ различных значимых природных соединений, в том числе и биогенных аминов. Диссертация написана ясным живым языком, хорошо оформлена, практически не содержит ошибок и опечаток. Тем не менее, и дальше как раз большой список опечаток, которые встречаются в работе. Автор приводит для многих производных предел определения, однако для применения аналитических методов не менее важным параметром является линейный диапазон измерения. Его полное отсутствие в диссертации не позволяет оценить перспективность применения разработанных меток в масс-спектрометрическом анализе; многие рисунки являются копиями из оригинальных статей без явного указания этого факта (перечисляются конкретные рисунки); автор неоднократно использует англоязычную аббревиатуру «MALDI», при том, что известен эквивалент - русскоязычный. Этот и другие аналогичные термины опубликованы в списке принятых и предлагаемых сокращений русских и английских терминов, относящихся к масс-спектрометрии в журнале "Масс-спектрометрия" (указан номер журнала); во введении есть предложение «Появляются всё новые монографии и учебники, в которых обобщаются достижения в данной области [2–76]». То, о чем говорил предыдущий оппонент. В литературном обзоре часть 1.2. «Отщепляемые ионогенные масс-спектрометрические метки» почему-то в

основном посвящена МАЛДИ-МС-визуализации и лишь один раздел 1.2.2 «Отщепляемые масс-спектрометрические метки» посвящен данной теме. В ряде случаев, например, на стр. 100 Масс-спектр MALDI эквимольной (1 мМ) смеси соединения ДМФЭ и продукта его дериватизации 2.94. Стр. 100 – нет количественных характеристик; вся работа посвящена меткам, которые детектируются с использованием МАЛДИ МС, а на стр. 82 без перехода и достаточного обоснования вдруг приведено использование ВЭЖХ-МС с ИЭР. Несколько расстраивает полное отсутствие в экспериментальной части описания условий ионизации электрораспылением, описанным на стр. 82-86. в работе используется сленг (например, «летучесть» на стр. 7), неправильно применяется термин «поверхностная активность молекул» (стр. 14). Интересен новый термин «животный в мозг». Это выражение стоило заменить на «мозг животного». Но приведенные недостатки, однако, носят частный характер и не умаляют достоинств диссертационной работы в целом. Представленная работа является актуальным научным исследованием, выполненным на высоком теоретическом и методическом уровне. Основные положения и выводы работы оригинальны, основаны на большом экспериментальном материале, и достоверность их не вызывает сомнения. Основные результаты работы апробированы, перечислено где. И далее, работа соответствует критериям, установленным "Положением о присуждении ученых степеней", а сам Топольян Артём Павлович заслуживает присуждения учёной степени кандидата химических наук по специальности 02.00.10 – биоорганическая химия. Официальный оппонент, доцент Сколковского института науки и технологий, кандидат химических наук, Зацепин Тимофей Сергеевич.

**Ефремов Роман Гербертович:**

- Спасибо. Артём Павлович, ответьте, пожалуйста.

**Топольян Артём Павлович:**

- По поводу линейности, если подходить со строгих канонов аналитической

химии, то для каждого объекта надо это исследование проводить, это отдельная задача. У нас объектов было очень много, для модельных объектов, мы конечно посмотрели, в пределах концентраций от миллимолярных до предела детекции линейность в целом соблюдалась, но опять же для всех мы это не проводили, поскольку у нас качественный анализ и такой цели у нас не было. По поводу уже было сказано, я это признаю, действительно, нужно единообразие. По поводу того, что появляется ВЭЖХ-МС. Поскольку у нас отщепляемая метка, в МАЛДИ мы не можем проводить разделение, потому что так сконструирован прибор, что ВЭЖХ к нему невозможно присоединить, логично, что нам нужно сначала дериватизировать эти амины, потом разделить и потом определить. Для этих целей идеально подходит ВЭЖХ-МС, а тем более была обнаружена такая высокая чувствительность и, естественно, мы не могли пройти мимо таких результатов и не развить это направление. Отсутствие в эксперименте каких-то данных, возможно не дописал я, но в экспериментальной части это все есть.

**Ефремов Роман Гербертович:**

- Спасибо. Так, коллеги, открываем научную дискуссию. Кто хотел бы выступить, обсудить диссертационную работу? Лев Давыдович, пожалуйста.

**Румш Лев Давыдович:**

- Все уже устали, долго я Вас задерживать не буду. Я эту работу представлял на семинаре отдела, поэтому хочу сказать несколько слов. Прекрасная квалификационная работа, большая, прекрасно оформлена, 483 ссылки, когда я смотрел, меня сразу подкосило. Про работу говорить не буду, все хорошо сказано. Мне понравился литобзор, я его так прочитал и мне кажется, что литобзор надо сделать в виде монографии, мое предложение руководителю и диссертанту. Призываю голосовать, конечно, «за» и удачи в дальнейшем диссертанту.

**Ефремов Роман Гербертович:**

- Спасибо. Есть еще желающие высказаться?

**Олейников Владимир Александрович:**

- Можно я?

**Ефремов Роман Гербертович:**

- Да, пожалуйста.

**Олейников Владимир Александрович:**

- Я хочу сказать, что масс-спектрометрия безусловно это очень мощный, очень сильный метод и развивающийся, несмотря на то, что он уже существует чуть ли не сто лет. Он очень интенсивно продолжает развиваться, вот эти мягкие методы ионизации появились всего, по-моему, меньше двадцати лет назад и за них дали Нобелевскую премию, они обладают целой серией различных недостатков и, в частности, то что удалось Артёму повысить чувствительность на два порядка, используя вот эту дериватизацию, это совершенно замечательно. Теперь значит по структуре диссертации, я специально пролистал, на самом деле количество страниц на ссылки составляет меньше 15% от объема диссертации. Если даже сократить 100-200 ссылок, то все равно это существенно это объем диссертации не уменьшит. Но, мне кажется, когда химическая работа, это какое-то некое свойство. Мне кажется, никто ещё не превзошел рекорда Владимира Аркадьевича Коршуна, у которого химическая, синтетическая работа была изложена, по-моему, на 600 листах. Да, Владимир Аркадьевич?

**Коршун Владимир Аркадьевич:**

- Да.

**Ефремов Роман Гербертович:**

- Традиции лаборатории.

**Олейников Владимир Александрович:**

- По-моему, это какое-то свойство синтетиков вот так вот объемно представлять, может это необходимость такая. А в целом работа мне очень понравилась и я призываю голосовать «за».

**Ефремов Роман Гербертович:**

- Спасибо, Владимир Александрович. Ещё есть коллеги, желающие выступить? Если нет, тогда слово соискателю.

**Топольян Артём Павлович:**

- Во-первых, я хотел бы поблагодарить Андрея Альфредовича Формановского за руководство, поддержку. Большое спасибо Владимиру Аркадьевичу Коршуну и Алексею Викторовичу Устинову. Отдельные и самые теплые и добрые слова в адрес Ирины Владиславовны Михуры. Спасибо большое нашим коллегам, группе Романа Сергеевича Борисова из Института нефтехимического синтеза, они пришли, мне очень приятно, и они тоже большой вклад внесли. Не хочу никого обидеть, много коллег из нашего института, из лабораторий протеомики, липидов, углеводов, помогали экспериментально, образцами, веществами, я хочу всех поблагодарить. И большое спасибо моей семье за поддержку в течение всей аспирантуры и соискательства.

**Ефремов Роман Гербертович:**

- Уважаемые коллеги, объявляется перерыв на голосование. Просьба членам диссертационного совета не расходиться, а принять участие в обсуждении проектов заключения. И потом у нас ещё есть пункт в программе повестки дня. Перерыв на голосование.

**Олейников Владимир Александрович:**

(объявляет результаты работы счетной комиссии)

- Защищал кандидатскую диссертацию Артём Павлович Топольян, соответственно, отработала счетная комиссия. Присутствовало на заседании членов совета 22. Роздано бюллетеней 22, оказалось в урне бюллетеней 22, «за» - 22, «против» и «недействительных» – нет.

(Проходит голосование. Результаты работы счетной комиссии утверждены единогласно)

**Ефремов Роман Гербертович:**

- Было. Предлагается принять проект заключения с небольшими техническими поправками, которые в рабочем порядке соискатель внесет. Кто за то, чтобы принять это заключение? Против? Воздержались?

(Проходит голосование по проекту заключения совета. Заключение совета принято единогласно.)



- Всем спасибо, уважаемые коллеги, на этом мы заканчиваем.

Заместитель председателя  
диссертационного совета



д.ф.-м.н. Р.Г. Ефремов

Ученый секретарь  
диссертационного совета



д.ф.-м.н. В.А. Олейников