

Отзыв

официального оппонента на диссертацию **Топольяна Артёма Павловича** «Стабильные карбокатионы как масс-спектрометрические метки для детекции биомолекул», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.10 – «биоорганическая химия».

Диссертационная работа А.П.Топольяна посвящена разработке синтеза и характеризации постоянных и отщепляемых масс-спектрометрических меток для анализа различных аминов, в том числе физиологически активных - аминогликозидных антибиотиков и некоторых фосфолипидов. Сегодня масс-спектрометрические метки находят применение протеомике и метаболомике, в том числе в клинической диагностике, так как позволяют значительно увеличить чувствительность анализа. Разработка новых масс-спектрометрических меток является актуальной задачей, так как это позволяет проводить количественный анализ различных значимых природных соединений, в том числе биогенных аминов.

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, изложения полученных результатов и их обсуждения, материалов и методов, выводов и списка цитируемой литературы. Литературный обзор посвящен данным по синтезу и применению постоянных и отщепляемых масс-спектрометрических меток. Раздел «Материалы и методы» отражает всю широту и разнообразие теоретических экспериментальных подходов, примененных автором работы, включая квантово-химические полуэмпирические расчеты, органический синтез, хроматографические и масс-спектрометрические методы.

Автором синтезированы новые отщепляемые метки на основе S-триметилных, S-триарициклопропенилиевых производных для детекции аминов и постоянные метки, основанные на применении трис-(2,6-диметоксифенил)метилиевого катиона для детекции биомолекул, содержащих амино- или меркаптогруппу. Открыта перегруппировка трифенилциклопропенилиевого катиона под действием первичных аминов. На примере меченая полимерной поверхности и дендримера показана возможность применения меток для двоичного кодирования информации. С одной из меток автору удалось добиться высокочувствительной детекции аминов (предел обнаружения 30 амоль) методом жидкостной хроматографии/масс-спектрометрии с промежуточной дериватизацией.

Диссертация написана ясным живым языком, хорошо оформлена, практически не содержит ошибок и опечаток. Тем не менее, в работе присутствует ряд недостатков:

- 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, но в подписи к рисунку просто указана ссылка на статью без явного указания копирования (например, схема на стр. 37, 1.15 на стр. 52, 1.16 на стр. 54, 1.20 на стр. 59);
 - автор неоднократно использует англоязычную аббревиатуру «MALDI», при том, что известен эквивалент - матрично-активированная лазерная десорбция/ионизация (МАЛДИ). Этот и другие аналогичные термины опубликованы в списке принятых и предлагаемых сокращений русских и английских терминов, относящихся к масс-спектрометрии в журнале "Масс-спектрометрия" (№10, 2013, С.264-271);
 - во введении есть предложение «Появляются всё новые монографии и учебники, в которых обобщаются достижения в данной области [2–76]». Далее в диссертации эти ссылки больше никогда не обсуждаются;
 - 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 теме части.
- В ряде случаев, например на стр. 100 Масс-спектр MALDI эквимольной (1 мМ) смеси соединения димиристоил-фосфатидилэтаноламина (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 мозг» (стр. 48). Это выражение стоило заменить на «мозг животного».

Приведенные недостатки, однако, носят частный характер и не умаляют достоинств диссертационной работы в целом. Представленная научно-квалификационная 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 диссертации апробированы на восьми всероссийских и международных конференциях, опубликованы в четырех реферируемых

научных журналах, входящих в перечень изданий, утвержденный Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертаций, и одном патенте РФ. Представленные выводы обоснованы, соответствуют поставленным в диссертационной работе целям и в полной мере отражают объём полученного экспериментального материала. Представленная диссертационная работа соответствует критериям, установленным "Положением о присуждении ученых степеней" (утверждено Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 с изменениями Постановления Правительства РФ от 24.04.16 г. № 335, в ред. Постановления Правительства РФ от 02.08.2016 г. № 748), а Топольян Артём Павлович заслуживает присуждения учёной степени кандидата химических наук по специальности 02.00.10 – биорганическая химия.

Официальный оппонент

Доцент Сколковского института
науки и технологий,
кандидат химических наук

Зацепин Тимофей Сергеевич

Контактная информация

Адрес: 143026, Москва, ул. Нобеля 3, Автономная некоммерческая образовательная организация высшего образования «Сколковский институт науки и технологий», Центр биомедицинских исследований
Телефон: +7 (495) 280 14 81
E-mail: t.zatsepin@skoltech.ru

Подпись Зацепина Тимофея Сергеевича заверяю:

Менеджер по административным и кадровым вопросам Коновалова Л.Б.

