

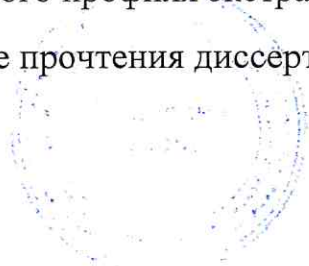
## ОТЗЫВ

**на диссертацию в виде научного доклада на тему: «Развитие масс-спектрометрических подходов для решения задач целевой и нецелевой метаболомики», представленную на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности 1.5.4 – биохимия**

Диссертационная работа Черноносова А. А., представленная на соискание ученой степени доктора химических наук нацелена на решение важной научно-практической проблемы – разработки, валидации и широкому применению методов масс-спектрометрии в целевой и нецелевой метаболомике. Выбранная тема исследования представляется в высокой степени актуальной, ведь наблюдается острая необходимость в обладании надежной методической базой для качественного и количественного анализа широкого спектра различных по природе и составу сложных объектов метаболомных исследований. Сразу следует отметить продемонстрированную в диссертации универсальность применения масс-спектрометрии: от применения мониторинга множественных реакций для количественного определения ряда препаратов до использования масс-спектрометрии высокого разрешения (мониторинг параллельных реакций) в поиске потенциальных биомаркеров социально значимых заболеваний.

В экспериментальной части работы подробно описаны аналитические эксперименты – пробоподготовка и извлечение аналитов из сложных матриц (плазма крови, сухие пятна крови, растения) обнаружение аналитов, интерпретация данных, а также схемы валидации и квалификационные характеристики разработанных методик. В частности, в эксперименте с варфарином приводится убедительное соотнесение фармакокинетических характеристик препарата с генотипом пациентов, которое позволило сделать выводы о более безопасном применении этого препарата. Следует отметить и приветствовать получение принципиально новых данных о метаболизме нового российского противовирусного препарата НИОХ-14, что позволило выяснить его эффективную терапевтическую дозировку. В экспериментах по скринингу метаболитов у пациентов с шизофренией и депрессией автор диссертации не ограничился разработкой, оптимизацией и валидацией аналитических процедур, но дополнил их важным масштабным количественным и биохимическим анализом на необходимом математическом уровне. Несомненную научную и практическую ценность представляет способ оценки биологической активности растительного сырья исходя из метаболомного профиля экстрактов

В ходе прочтения диссертации возникли вопросы и замечания:



- На стр. 11 для анализа варфарина описывается режим работы масс-анализатора как режим мониторинга, выбранного иона, а в скобках приводится (selected reaction monitoring, SRM). Перехода, очевидно нет, поэтому, если приводить англоязычный аналог, то SIM – selected ion monitoring.

- На стр. 10 описывается жидкостная экстракция варфарина диэтиловым эфиром из плазмы крови. Такой способ экстракции не выглядит селективным. Чем обоснован в таком случае ввод образца на прямую в масс-детектор «со шприца»?

- На стр. 16 «Полученные результаты фармакокинетического исследования (Таблица 4) подтверждают разницу в гипотензивном действии свободного нифедипина и его комплекса с арабиногалактаном на линиях крыс НИСАГ (моделирующей состояние гипертонической болезни) и Вистар.» Какой параметр, а таблице 4 указывает на снижение артериального давления (гипотензивный эффект)?

- Почему в разделе 2.3 не приводится соответствующая таблица определенных (пусть не многочисленных) биомаркеров с рейтингом mzCloud как в разделе 2.2?

Приведенные замечания не умаляют ценности работы и являются техническими.

Диссертация Александра Анатольевича Черноносова несомненно является оригинальным научным исследованием, выполненным на высоком научном и методическом уровне. Диссертация соответствует требованиям пп. 2.1–2.5 Положения о присуждении ученых степеней в Институте химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, а ее автор, Черноносов Александр Анатольевич, заслуживает присуждения ученой степени доктора химических наук по специальности 1.5.4 - биохимия.

Антонов Егор Владимирович

К.б.н, ст. специалист АНО ВО «Университет Сириус»; Лабораторный комплекс, Ресурсный центр аналитических методов.

3 сентября 2023

 Антонов Е. В.

Почтовый адрес: 354340, Российская Федерация, Краснодарский край, федеральная территория «Сириус», пгт. Сириус, Олимпийский пр., д. 1

Email: [antonov.ev@talantiuspeh.ru](mailto:antonov.ev@talantiuspeh.ru)

Подпись Антонова Е.В. заверяю



 Кириллова А. Г.