

ОТЗЫВ

на диссертацию в виде научного доклада

Черноносова Александра Анатольевича

«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. «Развитие масс-спектрометрических подходов для решения задач целевой и нецелевой метаболомики» объединяет ряд решений, способствующих повышению возможностей качественного и количественного анализа метаболитов человека и растений различной химической природы.

Актуальность исследования определяется возможностью применения разработанных методических подходов в диагностике и терапии ряда общественно значимых патологий, в том числе гипертензии, заболеваний вирусной природы и психических заболеваний; для более эффективного определения фармакокинетических профилей современных лекарственных препаратов, а также для характеристики метаболических профилей малоисследованных растений.

Комплексный характер работы отражен в количестве защищаемых положений, которые четко и логично изложены.

Обращает на себя внимание разнообразие задач, решенных автором в рамках проведенных исследований, которые относятся к двум основным разделам метаболомики – целевой и нецелевой. Все задачи количественного анализа в области целевой метаболомики решаются как части актуальных важнейших проблем современной медицины: например, влияния генотипа на метаболизм антикоагулянта варфарина, зависимости биодоступности гипотензивного лекарственного препарата нифедипина от комплексообразования с полисахаридом, определение фармакокинетического профиля нифедипина. Особой актуальностью обладают разработки количественного анализа отечественного препарата для лечения натуральной оспы НИОХ-14.

В каждом случае автор рассматривал поставленные проблемы с учетом специфики физических, химических свойств, концентраций исследуемых веществ, влияния сопутствующих компонентов, а также использовал широкий арсенал возможностей современных методических подходов. Это позволило ему с успехом преодолеть основные ограничения масс-спектрометрического анализа целевых компонентов, находящихся в смесях веществ в очень низких концентрациях. Повышение эффективности стандартных методик проводилось автором как на этапе подготовки проб, так и путем модификации непосредственно метода масс-спектрометрического анализа. Для каждого разработанного метода проведен полный объем исследований, связанных с валидацией в соответствии с международными требованиями.

Фокусировка А. А. Черноносова на повышении селективности и аналитической чувствительности позволила существенно уменьшить объем

образцов для анализа и расширить природу анализируемых объектов. Разработанные и валидированные новые масс-спектрометрические подходы, комбинирующие метод сухих пятен и метод мониторинга параллельных реакций масс-спектрометрии высокого разрешения, позволили уменьшить объем образца до 2 мкл плазмы крови. Этот же метод подготовки проб в сочетании с использованием метода множественных реакций масс-спектрометрии низкого разрешения позволил проводить поиск новых биомаркеров психических заболеваний на основе набора аминокислот и ацилкарнитинов.

Исследования автора в области нецелевой метаболомики включают определение метаболомных профилей растительных объектов, а также поиск потенциальных биомаркеров депрессии в плазме крови человека. Во всех случаях автору удалось выявить специфику метаболитов тестируемых объектов. Анализ метаболомного профиля растений с помощью тандемной масс-спектрометрии низкого разрешения позволил подробно охарактеризовать фенольные профили малоисследованного растения *Myricaria bracteata*. Автором были подобраны условия хроматографического разделения, позволяющие увеличить число детектируемых соединений. Количество выявленных соединений, в том числе и за счет детектирования новых классов соединений (изопреноиды, азотсодержащие соединения, жирные кислоты и другие органические соединения), было существенно повышено в исследованиях с использованием масс-спектрометрии высокого разрешения на нескольких объектах различной таксономической принадлежности (растения из родов *Rhododendron*, *Erantis* и *Spiraea*). Проведенные исследования позволяют оценить терапевтический потенциал исследованных растений.

Вклад соискателя в изучение маркеров аффективных расстройств трудно переоценить. Усилия ученых всего мира в настоящее время направлены на понимание химической природы нарушений психического здоровья.

Научная новизна полученных А. А. Черноносовым результатов определяется разработкой и валидацией методов количественного определения терапевтически важных маркеров в плазме крови человека, в том числе для оценки новых способов их доставки, а также в сухих пятнах плазмы крови. Впервые определены метаболомные профили малоисследованных видов растений. Впервые показано, что количественное определение аминокислот и ацилкарнитинов может использоваться при поиске биомаркеров и построении метаболомных профилей психических заболеваний. Предложен набор из 32 биомаркеров, имеющих значение для диагностики аффективных расстройств.

Теоретическая значимость работы А. А. Черноносова связана с расширением системы знаний о возможностях масс-спектрометрического метода для анализа органических соединений различной природы.

Высокая степень достоверности результатов исследования А. А. Черноносова обеспечена значительным объемом экспериментальных

исследований на самом современном аналитическом оборудовании, с применением новейшего программного обеспечения и баз данных.

Личный вклад автора в полученный результат является очень значительным. Разработка и проведение всех методических исследований осуществлены автором самостоятельно.

Материалы диссертации были доложены на многочисленных всероссийских и международных конференциях и конгрессах. Основные результаты диссертационного исследования опубликованы в 29 печатных работах.

Работа изложена логично, выводы экспериментов подтверждены значительным количеством таблиц и иллюстраций, она содержит аргументированные и значимые теоретические и практические результаты и проведена на самом высоком научном уровне.

Заключение

Представленная диссертация свидетельствует о том, что работа Черноносова А. А. представляет собой законченное, логично изложенное исследование, выполненное на высоком уровне, отвечающее требованиям пп. 2.1–2.5 Положения о присуждении ученых степеней в Институте химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, а соискатель, Черноносов Александр Анатольевич, заслуживает присуждения ученой степени доктора химических наук по специальности 1.5.4 – биохимия.

*Кандидат биологических наук (03.02.01- ботаника),
старший научный сотрудник
лаборатории фитохимии*

Центрального сибирского ботанического сада СО РАН

Карпова Евгения Алексеевна

633090, г. Новосибирск,
ул. Золотодолинская, 101; т. (383) 330-41-01
E-mail: karpova@csbg.nsc.ru

29.08.2023

