

## 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, выполненная Черноносовым А. А., посвящена разработке и практическому применению методов ВЭЖХ-МС низкого и высокого разрешения для исследования низкомолекулярных соединений. В работе изучены как эндогенные метаболиты, так и ксенобиотики, являющиеся лекарственными препаратами. Кроме того, объектами исследования представленной диссертационной работы стали метаболиты растений, а также продуктов питания. В работе прослеживаются два основных направления исследований – разработка методик количественного анализа лекарственных препаратов и применение метаболомных подходов к изучению и поиску биомаркеров плазмы крови пациентов с психическими патологиями, а также метаболомное профилирование растений, экстракты которых содержат ценные метаболиты. В результате получившуюся работу можно отнести к разряду мультидисциплинарных, что придает ей особую значимость.

Актуальность представленных исследований обусловлена разными факторами. Так, разработка новых и усовершенствование существующих методик количественного анализа зарегистрированных лекарственных препаратов дает возможность их определения в лабораториях, имеющих соответствующее оборудование. Несомненным примером важности использования методов ВЭЖХ-МС в изучении и продвижении новых лекарственных препаратов является разработка методики количественного анализа и исследование фармакокинетики противовирусного препарата НИОХ-14. Было показано, что этот препарат быстро гидролизует до метаболита тековиримата, анализ которого позволил установить фармакокинетические параметры НИОХ-14.

Важным достижением представленной работы является применение масс-спектрометрии высокого разрешения для усовершенствования существующих методов количественного определения лекарственных препаратов. Так, использование сухих пятен плазмы крови в качестве биологических образцов и метода мониторинга параллельных реакций позволило расширить диапазон определяемых концентраций апиксабана и атенолола – лекарственных препаратов, использующихся для лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Кроме того, показана возможность картирования метаболома пациентов с психическими заболеваниями с помощью масс-спектрометрии высокого разрешения даже без полной идентификации структуры всех метаболитов. Подобный подход реализован

также и для метаболомного профилирования ряда растений и показано не только межвидовое, но и внутривидовое различие растений, произрастающих в разных регионах.

Представленная диссертационная работа имеет высокую теоретическую и практическую значимость для развития методов анализа существующих лекарственных и кандидатных препаратов, а также развитию новых диагностических методов на основе биомаркеров заболеваний.

После ознакомления с авторефератом возникли следующие вопросы и замечания:

- 1) В названии работы, а также в тексте используются термины «целевая» и «нецелевая» метаболомика. Возможно, более благозвучным вариантом было бы использование терминов «таргетированная/нетаргетированная» или «направленная/ненаправленная» метаболомика.
- 2) Во введении утверждается о использовании целевой метаболомики для анализа от одного до нескольких десятков веществ, тогда как есть примеры по скринингу нескольких сотен метаболитов.
- 3) В разделах диссертации, посвященных изучению фармакокинетики варфарина, нифедипина и тековиримата, говорится о разработке методик количественного определения веществ. В то же время, остается неясным, проводилась ли валидация указанных методик.
- 4) Для удобства восприятия графики, отражающие фармакокинетику варфарина и нифедипина (рис. 3 и 4) лучше было бы нарисовать цветными.
- 5) На мой взгляд, не совсем корректно называть зависимости концентрации нифедипина в крови от времени профилем метаболизма препарата (рис. 4). Снижение его концентрации может быть обусловлено не только метаболизмом, но и обычным распределением по органам и/или выведением.
- 6) Препарат тековиримат фигурирует в тексте под своим названием, тогда как на графике на рисунке 7 - под его лабораторным кодом ST-246.
- 7) На протяжении текста несколько раз встречается термин «аналитическая чувствительность». На мой взгляд, это является жаргонизмом, а вместо него следовало бы использовать общепринятый термин «нижний предел обнаружения (НПО)».
- 8) В ряде случаев рисунки расположены перед их первым упоминанием в тексте (рис. 10, 12, 14, 15, 19).
- 9) В работе присутствует ряд опечаток и пунктуационных ошибок.

Тем не менее, несмотря на указанные замечания, достоверность полученных результатов сомнений не вызывает. Полученные А. А. Черносовым результаты опубликованы в 28 научных статьях в рецензируемых журналах, кроме того, по результатам

работы получен 1 патент. Тема диссертационной работы актуальна и представляет ценность для изучения новых лекарственных препаратов методами ВЭЖХ-МС низкого и высокого разрешения, а также развития методов фенотипирования с помощью метаболомных подходов. 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 Чернонос Александр Анатольевич, заслуживает присуждения искомой ученой степени доктора химических наук по специальности 1.5.4 –биохимия.

Директор Института медицины и психологии Зельмана НГУ,

член-корреспондент РАН, д.м.н., проф.

Покровский Андрей Георгиевич

Российская Федерация, 630090, г. Новосибирск, ул. Пирогова, 2.

E-mail: [agpok@inbox.ru](mailto:agpok@inbox.ru)

Тел.: +7 383 363-40-08

Подпись А. Г. Покровского заверяю.

Ученый секретарь НГУ,

к.х.н.

30 августа 2023 г.



абан