

«УТВЕРЖДАЮ»

Первый проректор -

проректор по научной работе
проф. Н.С. Кирабаев Н.С.



13 июля 2017 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации

Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего

образования «Российский университет дружбы народов»

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 Топольяна А.П. посвящена разработке новых дериватизационных агентов для изучения аналитов различного строения методами масс-спектрометрии с матрично-активированной лазерной десорбцией/ионизацией (МАЛДИ) и ионизацией электрораспылением (ИЭР).

Актуальность выбранного автором направления исследований обусловлена как избранными целевыми аналитами, так и методами их детектирования. Соединения, содержащие amino- и тио-группы, входят в важнейшие классы биологически активных и промышленно важных веществ: начиная от аминокислот и пептидов и заканчивая полиалкилениминами и функционализированными полиэтиленами. Поэтому разработка способов их качественного и количественного определения с помощью экспрессных, высокочувствительных и селективных масс-спектрометрических методов представляет несомненный интерес для современной химии.

Научная новизна работы определяется ранее не описанной совокупностью дериватирующих агентов, позволяющих быстро и количественно получать производные аминов и тиолов для их дальнейшего определения с помощью масс-спектрометрии МАЛДИ и ИЭР. Автором разработаны новые способы получения таких реагентов и

протоколы их использования, установлено что получаемые в ходе дериватизации производные аналитов обладают высокой эффективностью (десорбции/ионизации в опробованных масс-спектрометрических условиях. Предложен и новый подход к химическому двоичному кодированию информации, с помощью смешения производных жирных аминов с различной длиной цепи.

Особенно интересно, что дериватизационные процедуры протекают в мягких условиях, а в некоторых случаях сопровождаются визуальными эффектами. Эти свойства позволяют применять их для анализа природных лабильных аналитов, а также контролировать процессы превращения не инвазивными простыми методами, что подчеркивает *практическую значимость работы*. Важным подтверждением этого факта является применение разработанных автором подходов для изучения строения нового антибиотического комплекса ИНА-5812. *Теоретическую же значимость работы* предопределяет проведенное автором систематическое и всесторонне исследование возможностей использования генерируемых в процессе ионизации или вводимых в молекулу карбокатионов для определения аминов различного строения низкоэнергетическими масс-спектрометрическими методами.

Диссертация изложена на 218 страницах машинописного текста, содержит 3 главы, введение, выводы, список цитированной литературы (483 наименования), приложения, а также 82 рисунка, 6 таблиц и 4 схемы.

Литературный обзор, предшествующий обсуждению собственных результатов и изложению экспериментальных методов, обстоятельно рассматривает способы дериватизации аналитов различного рода с введением легкоионизируемых групп, групп, содержащих фиксированный заряд, или легко элимирующихся с образованием стабильных ионов. Обзор прекрасно систематизирован, написан хорошим научным языком, тщательно выверен и практически не содержит опечаток. Он не оставляет сомнений в оригинальности подходов, использованных диссертантом в работе, и в правомочности постановки решаемой диссертантом научной задачи.

Основные положения диссертации, вынесенные на защиту, изложены в Главе 2. Отметим наиболее важные достижения работы:

1. Разработаны способы синтеза серии ранее не описанных дериватирующих агентов на основе трифенилметильных и трифенилциклопропенилиевых карбокатионов, позволяющих получать производные аминов различного строения. Такие продукты

модификации обладают способностью генерировать устойчивые ионы в условиях масс-спектрометрии МАЛДИ и ИЭР. Показано, что использование разработанных дериватирующих агентов при анализе аминов снижает пределы их обнаружения, а также позволяет проводить двоичную химическую кодировку информации.

2. С использованием солей трис(2,6-диметоксифенил)метильного катиона разработан новый процесс дериватизации первичных аминов с введением в молекулу аналита фиксированного заряда. Установлено, что полученные таким образом производные обладают крайне низкими пределами обнаружения в условиях масс-спектрометрии МАЛДИ.

3. На основе солей трис(2,6-диметоксифенил)метильного катиона и N-(2-аминоэтил)-малеимида синтезирован новый дериватирующий агент для введения фиксированного заряда в тиолы различного строения. Показано, что продукты такой дериватизации обладают высокой эффективностью десорбции/ионизации в условиях масс-спектрометрии МАЛДИ.

Третья глава диссертации (Экспериментальная часть) содержит подробное описание использованных автором реагентов, синтетических подходов, оборудования и методов получения массива экспериментальных данных.

Положения диссертационной работы, выносимые на защиту, вполне обоснованы, опубликованы в открытой печати в престижных зарубежных и отечественных журналах, входящих в перечень изданий, рекомендованных Минобрнауки России для представления результатов диссертационных работ, и прошли апробацию на значительном числе отечественных и международных конференций и симпозиумов. Выводы, сделанные в диссертации, основываются на тщательно продуманных и грамотно выполненных экспериментах и не вызывают сомнений. Сама же диссертация представляет собой завершенное научное исследование.

Автореферат диссертации полностью соответствует основным положениям работы.

Но, как и любое научное исследование, данная диссертация не лишена недостатков, хотя, откровенно говоря, их едва ли можно легко выявить. Но все же 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 (например, стр.83 диссертационной работы). 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 использование здесь такого понятия 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).

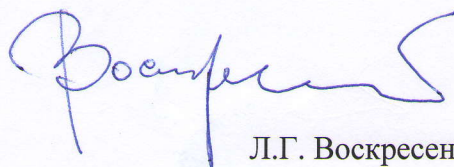
Высказанные замечания принципиально не затрагивают сути проведенного исследования и не противоречат сделанным в работе выводам и положениям, выносимым на защиту.

Разработанные автором методики химической модификации аминов и тиолов различного строения для последующего анализа методами масс-спектрометрии МАЛДИ и ИЭР, а также методы синтеза дериватирующих агентов могут быть использованы в научной работе широкого круга организаций, изучающих свойства и способы получения новых синтетических соединений или развивающих методы низкоэнергетической масс-спектрометрии (ИОХ им Н. Д. Зелинского РАН, ИНЭОС им. А.Н.Несмеянова РАН, МГУ им. М.В.Ломоносова, ИНХС им. А.В.Топчиева РАН, РУДН и др.).

Таким образом, можно заключить, что диссертационное исследование Топольяна А.П. имеет важное научное и практическое значение и существенно расширяет представления о процессах комплексообразования. Работа полностью соответствует требованиям «Положения о присуждении учёных степеней" (утверждено Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 с изменениями Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 г. № 335, в ред. Постановления Правительства РФ от 02.08.2016 г. № 748), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а её автор, Топольян Артем Павлович, заслуживает присуждения ему ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.10 – Биоорганическая химия.

Диссертационная работа Топольяна А.П. обсуждена и одобрена, и отзыв на нее утвержден на заседании кафедры органической химии ФФМиЕН РУДН 09.06.2017 г. , протокол № 11.

Декан факультета физико-математических
и естественных наук РУДН, проф., д.х.н.



Л.Г. Воскресенский

117198, ул. Миклухо-Маклая, д.6, РУДН

Тел. (495)955-42-23

E-mail: lvoskressensky@sci.pfu.edu.ru

Сайт: www.rudn.ru

Подпись Л.Г.Воскресенского удостоверяю

Ученый секретарь Ученого Совета РУДН



В.М. Савчин