

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 002.019.01

на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук по диссертации на соискание ученой степени кандидата наук  
аттестационное дело № \_\_\_\_\_

решение диссертационного совета от 28 июня 2017 г. № 16  
о присуждении **Топольяну Артёму Павловичу**, гражданину РФ, ученой степени кандидата химических наук.

Диссертация «Стабильные карбокатионы как масс-спектрометрические метки для детекции биомолекул» по специальности 02.00.10 - биоорганическая химия принята к защите 19.04.2017 г., протокол №11 диссертационным советом Д 002.019.01 на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук (117997, Москва, ул. Миклухо-Маклая д. 16/10), действующим на основании Приказа Минобрнауки России № 75/нк от 15.02.2013 г.

Соискатель Топольян Артём Павлович 1987 года рождения. В 2009 году соискатель окончил Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова по специальности «химия». В настоящее время работает в Федеральном государственном учреждении науки Институте биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук в лаборатории изотопных методов анализа в должности инженера. В 2012 году был утвержден соискателем ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.10 – биоорганическая химия (Приказ № 28-асп от 12 сентября 2012.г.).

Диссертация выполнена в лаборатории органического синтеза Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук.

Научный руководитель - доктор химических наук **Формановский Андрей Альфредович**, заведующий лабораторией органического синтеза Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук.

Официальные оппоненты:

**Доценко Виктор Викторович**, доктор химических наук, профессор, заведующий кафедрой органической химии и технологий Федерального государственного бюджетного учреждения «Кубанский государственный университет»;

**Зацепин Тимофей Сергеевич**, кандидат химических наук, доцент Центра биомедицинских исследований Автономной некоммерческой образовательной организации «Сколковский институт науки и технологий»

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов», г. Москва, в своем положительном заключении, подписанном доктором химических наук, профессором, деканом факультета физико-математических и естественных наук Воскресенским Леонидом Геннадиевичем и утвержденном первым проректором-проректором по научной работе Кирабаевым Н.С., указала, что диссертационная работа Топольяна А.П. является завершенной научно-исследовательской работой, которая по поставленным задачам, уровню их решения, актуальности и научной новизне, безусловно, удовлетворяет требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям «Положением о присуждении ученых степеней», утвержденным 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. Автор работы, Топольян Артем Павлович, заслуживает присуждения степени кандидата химических наук по специальности 02.00.10 – биорганическая химия.

Соискатель имеет 13 опубликованных работ по теме диссертации, из них 4 научных статьи общим объемом 2.8 п.л., опубликованные в рецензируемых научных изданиях, входящих в перечень научных изданий, утвержденный Минобрнауки РФ для опубликования результатов диссертаций, а также 1 патент РФ.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации, в которые автор внес основной либо существенные вклад:

1. **Топольян А.П.**, Стрижевская Д.А., Слюндина М.С., Беляева М.А., Иванова О.М., Коршун В.А., Устинов А.В., Михура И.В., Формановский А.А., Борисов Р.С. Дериватизация первичных аминов катионом трис(2,6-диметоксифенил)метилия для анализа методом масс-спектрометрии МАЛДИ. *Масс-спектрометрия*, **12** (4), 253–258 (2015).

2. **Топольян А.П.**, Strizhevskaya D.A., Belyaeva M.A., Brylev V.A., Ustinov A.V., Formanovsky A.A., Korshun V.A. A triphenylcyclopropenylium mass tag: synthesis and application to ultrasensitive LC/MS analysis of amines. *Analyst*, **141** (11), 3289–3295 (2016).

3. **Топольян А.П.**, Беляева М.А., Быков Е.Е., Кудан П.В., Рогожин Е.А., Стрижевская Д.А., Иванова О.М., Устинов А.В., Михура И.В., Прохоренко И.А., Коршун В.А., Формановский А.А. Дериватизация аминокликозидных антибиотиков трис(2,6-диметоксифенил)метилием. *Acta Naturae*, **8** (3), 139–146 (2016).

4. Лапчинская О.А., Катруха Г.С., Гладких Е.Г., Куляева В.В., Кудан П.В.,

**Топольян А.П.**, Алфёрова В.А., Погожева В.В., Суконников М.А., Рогожин Е.А., Прохоренко И.А., Брылёв В.А., Королёв А.М., Слюндина М.С., Борисов Р.С., Серебрякова М.В., Шувалов М.В., Ксенофонтов А.Л., Стоянова Л.Г., Остерман И.А., Формановский А.А., Ташлицкий В.Н., Баратова Л.А., Тимофеева А.В., Тюрин А.П. Исследование антибиотического комплекса ИНА-5812. *Биоорганическая химия*, **42** (6), 732–740 (2016).

5. **Топольян А.П.**, Устинов А.В., Брылёв В.А., Рогожин Е.А., Прохоренко И.А., Стрижевская Д.А., Коршун В.А., Формановский А.А., Беляева М.А. Способ детекции аминов. *Патент РФ 2580653* (2016).

На диссертацию и автореферат поступили отзывы:

1. Отзыв официального оппонента Доценко Виктора Викторовича, отзыв положительный, содержит следующие замечания: 1. Основное замечание – это указанная выше перегруженность работы по объему за счет избыточного цитирования. Автор приводит в перечне цитируемой литературы списки ссылок на масс-спектрометрические журналы, обильно цитирует не самые существенные/информативные источники. 2. Как в диссертации, так и автореферате присутствуют неизбежные опечатки. 3. Нумерация соединений по автореферату и диссертации довольно сильно разнится, что несколько затрудняет параллельное чтение. 4. В работе используется несколько нетрадиционных аббревиатур: ИЭР – вместо привычного и используемого ESI, химическая ионизация при атмосферном давлении (ХИАД) – вместо APCI (при этом сокращение MALDI автор не переводит).

2. Отзыв официального оппонента Зацепина Тимофея Сергеевича, отзыв положительный, содержит следующие замечания: 1. 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. 2. Многие рисунки являются копиями из оригинальных статей без явного указания этого факта (например, схема на стр. 37, 1.15 на стр. 52, 1.16 на стр. 54, 1.20 на стр. 59). 3. 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). 4. 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. 5. 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 эквимолярной (1 мМ) смеси соединения димиристоил-фосфатидилэтаноламина (ДМФЭ) и продукта его дериватизации 2.94. Стр. 100 – нет количественных характеристик. 6. 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. 7. 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».

3. Отзыв ведущей организации, составленный Воскресенским Леонидом Геннадьевичем, отзыв положительный, содержит следующие замечания: 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 такое понятие 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).

4. Отзыв на автореферат Кожича Дмитрия Тимофеевича, кандидата химических наук, доцента кафедры химии УО «Белорусского государственного аграрного технического университета», отзыв положительный, содержит следующие замечания: 1. В чем преимущества предложенных методов дериватизации по сравнению с другими аналитическими методами определения исследуемых соединений. 2. Почему одним из объектов исследования были выбраны аминокликозидные антибиотики?

5. Отзыв на автореферат Стеценко Дмитрия Александровича, кандидата химических наук, зав. лабораторией химии нуклеиновых кислот Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, отзыв положительный, содержит следующие замечания: 1. Многочисленные опечатки и неточности в автореферате (например, стр. 11 «Гриньяра», стр. 12. подпись к рис. 12. «малонодинитрил» и т.д.) и встречающиеся англицизмы (например, «прекурсор» вместо «предшественник»). 2. Кое-где имеет место небрежное отношение к химической номенклатуре (например, стр. 21: «*трет*-бутилтиол» вместо «2-метил-2-пропантиол»).

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается их достижениями в областях науки, соответствующих тематике диссертации, а именно, в биоорганической химии, органическом синтезе и масс-спектрометрии, что подтверждается наличием у них большого числа публикаций в высокоцитируемых российских и зарубежных журналах по теме диссертации соискателя. Их высокая квалификация позволяет объективно оценить научное и практическое значение настоящей диссертации.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований осуществлен синтез новых масс-спектрометрических меток на основе триметокситритильного и трифенилциклопропенилиевого карбокатионов, исследованы их свойства и предложены новые методы детекции аминов и тиолов. Также Топольяном А.П. обнаружена ранее не описанная перегруппировка трифенилциклопропенилиевого карбокатиона под действием аниона малононитрила и первичных аминов.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что диссертация Топольяна А.П. расширяет представления о возможностях модификации биомолекул с последующей их детекцией масс-спектрометрическими методами. В диссертации использованы различные методы органического синтеза и современные методы анализа органических соединений, такие как одно- и двумерная спектроскопия ядерного магнитного резонанса, масс-спектрометрия, спектрофотометрия, позволившие охарактеризовать синтезированные соединения и сделать выводы об их свойствах.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что разработаны новые масс-спектрометрические методы детекции аминсодержащих и тиолсодержащих биомолекул (низкомолекулярных биорегуляторов, аминокислот, пептидов, фосфатидилэтаноламинов, аминогликозидных и гликопептидных антибиотиков, лекарственных препаратов) как в индивидуальном виде, так и в смеси. Эти методы могут быть использованы в исследованиях различных химических, биологических, фармацевтических объектов.

Оценка достоверности результатов исследования основывается на том, что они получены с использованием сертифицированного научного оборудования и материалов; доказана воспроизводимость результатов исследования; идеи и концепции, изложенные в диссертации, базируются на современных представлениях химической и биологической науки.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии в выборе направления исследования, разработке и выборе экспериментальных подходов, обработке и анализе полученных экспериментальных данных, подготовке и публикации результатов исследований в научных журналах. Основные экспериментальные данные получены соискателем лично, за исключением данных ЯМР-спектроскопии, полученных Даевой Е.Д. (ИОХ РАН, Москва), данных масс-спектрометрии МАЛДИ, полученных Половковым Н.Ю. (ИНХС РАН, Москва), Слюндиной М.С. (ИНХС РАН, Москва) и Ивановой О.М. (ИБХ РАН, Москва). Модифицирующий реагент *N*-гидроксисукцинимидного эфира 6-(11,12-дидегидродибензо[*b,f*]азоцин-5(6*H*)-ил)-6-оксогексановой кислоты и (3*R*)-4-амино-2,2-диметилбутан-1,3-диол были синтезированы Апариным И.О. (ИБХ РАН, Москва).

На заседании 28 июня 2017 года диссертационный совет принял решение присудить Топольяну Артёму Павловичу ученую степень кандидата химических наук. При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 22 человек, из них 5 докторов наук по профилю диссертации (специальность 02.00.10 – биоорганическая химия), участвовавших в заседании, из 30 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за - 22, против - 0, недействительных бюллетеней - 0.

Заместитель председателя  
диссертационного совета

д.ф.-м.н. Р.Г. Ефремов

Ученый секретарь  
диссертационного совета

д.ф.-м.н. В.А. Олейников

