

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Горбунова А.Ю. «Микрореакторное устройство, интегрирующее фотокаталитическое моделирование биотрансформации ксенобиотиков и пробоподготовку в формате «Лаборатория на мишени»» на соискание ученой степени кандидата технических наук по специальности 1.3.2 – приборы и методы экспериментальной физики и 1.4.2 – аналитическая химия

Диссертационная работа Горбунова А.Ю. посвящена моделированию биотрансформации лекарственных соединений в высокопроизводительном формате “lab-on-plate” («лаборатория на чипе») с использованием в качестве анализатора матрично- или пленочно-ассистированной масс-спектрометрии с лазер-индуцированной ионизацией (МАЛДИ / ПАЛДИ MS).

Идентификация возможных метаболических путей потенциальных кандидатов лекарственных средств является одной из наиболее востребованных задач современной фармакокинетики, поскольку присутствие в организме химически активных метаболитов лежит в основе большей части наблюдаемых токсических эффектов. Таким образом предсказание такого рода биотрансформаций позволяет сэкономить время и ресурсы путем своевременного обнаружения проблемных лекарственных кандидатов, а значит позволяет внести коррективы, исключив нежелательные соединения еще до проведения наиболее сложной и трудоемкой части испытаний, а именно, на биологических системах.

В большинстве случаев биоактивация лекарственных кандидатов проходит через начальные окислительные реакции (например гидроксилирование) потому предсказание и идентификация возможных продуктов появляющихся на этой стадии становится очень важным, что делает работу Горбунова А.Ю. чрезвычайно актуальной.

В диссертационной работе Горбунова А.Ю. предлагается новый метод неферментативного моделирования окислительной биотрансформации, реализованный на примере ряда ксенобиотиков и основанный на фотокаталитическом окислении в присутствии диоксида титана.

Автором предложен новый подход, позволяющий проводить моделирование окислительной биотрансформации в параллельном высокопроизводительном формате с последующей идентификацией продуктов окисления методом МАЛДИ масс-спектрометрии, как наиболее подходящей для экспресс анализа сложных смесей, не требующей предварительного хроматографического разделения и позволяющей детектировать одновременно весь набор получаемых соединений. В основе разрабатываемого Горбуновым А.Ю. устройства лежит создание матрицы из 96-микрореакторов, у которых стенки и дно покрыты слоем диоксидом титана наносимого с помощью метода электроосаждения. Роль дна играет сама МАЛДИ мишень, которая по завершении реакций, после шага пробоподготовки, отделялась от общей сборки и использовалась непосредственно для масс спектрометрического анализа содержащихся на

поверхности этой мишени иммобилизованных продуктов для каждой из 96 ячеек. Сам шаг фотокаталитического окисления проводился под действием УФ-светодиодов, располагаемых над каждой ячейкой, при этом пленка TiO_2 играла роль катализатора реакции окисления. Полученные продукты окисления анализировались на МАЛДИ МС либо сразу же, либо к ним добавлялись белки с целью получения их аддуктов с метаболитами изучаемых соединений. В этом случае дальнейший МАЛДИ анализ проводился как для интактных аддуктов белков, так и для их трипсиновых фрагментов. Принципиальным является то, что все этапы анализа делались без шага перенесения материала, что резко минимизировало сорбционные потери. Этот фактор, а также использование комплексного гидрофобного композитного покрытия TiO_2 – полидиметилсилоксан, позволило значительно увеличить чувствительность предлагаемого метода. Так в МС спектре полученном для 2 аттомолей амиодарона соотношение сигнал/шум составляло не менее 10:1. Таким образом разработанный Горбуновым А.Ю. метод продемонстрировал чувствительность приблизительно на 3 порядка большую чем у приборов основанных на современных коммерчески доступных кремниевых чипах.

Разработанный диссертантом системный подход к оценке потенциально вредных продуктов метаболизма лекарственных кандидатов является весьма перспективным и требует продолжения этих исследований на более широком спектре биологически активных соединений.

Следует отметить, что по уровню задач и блестящему исполнению данная работа полностью отвечает требованиям, предъявляемым ВАК к кандидатским диссертациям, а ее автор, Горбунов Александр Юрьевич, заслуживает искомой степени кандидата технических наук по специальностям 1.3.2 – приборы и методы экспериментальной физики и 1.4.2 – аналитическая химия

С.н.с. лаборатории структуры и функций
биополимеров, кандидат химических наук,
Федерального Научно-Клинического Центра Физико-
Химической Медицины ФМБА


Смирнов И.П.

Подпись Смирнова И.П. удостоверяю:
Ученый секретарь ФГБУ ФНКЦ ФХМ ФМБА России



Лихнова О.П.

13 марта 2023 г.