

## ОТЗЫВ

официального оппонента о диссертационной работе  
**Горбунова Александра Юрьевича**  
**«МИКРОРЕАКТОРНОЕ УСТРОЙСТВО, ИНТЕГРИРУЮЩЕЕ  
ФОТОКАТАЛИТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ  
БИОТРАНСФОРМАЦИИ КСЕНОБИОТИКОВ И  
ПРОБОПОДГОТОВКУ В ФОРМАТЕ «ЛАБОРАТОРИЯ НА  
МИШЕНИ»,**

представленной на соискание ученой степени кандидата технических наук по специальностям 1.3.2 – приборы и методы экспериментальной физики и 1.4.2 – аналитическая химия

**Актуальность темы.** Современное развитие аналитических методов анализа идет по пути создания универсальных платформ с общим названием «лаборатория на подложке» во многих областях науки и промышленности, в том числе в области биомедицинских разработок. Одним из динамично развивающихся методов является масс-спектрометрия в сочетании с матрично- и поверхностно- активированной лазерной десорбцией/ионизацией. Таким образом, предложенная в работе тема не вызывает сомнения, поскольку направлена на разработку микрореакторного устройства, позволяющего на одной подложке выполнять всю необходимую последовательность операций при моделировании биотрансформации лекарственных средств.

**Научная новизна.** В диссертационной работе впервые представлено обоснование технических решений, применяемых при моделировании окислительной биотрансформации ксенобиотиков. Разработана методика фотокаталитического окисления исследуемых соединений и их аддуктов с белком в лунках-микрореакторах на МАЛДИ мишени. Показана эффективность поверхностной модификации наночастиц TiO<sub>2</sub> полидиметилсилоксаном, обеспечивающем формирование протонированных молекул аналита при отсутствии катионированных аддуктов. Отдельно следует отметить разработанную методику функционализации поверхности МАЛДИ-мишени металл-аффинным сорбентом, что позволило ее включить в качестве одного из этапов пробоподготовки для масс-спектрометрии.

**Практическая значимость** полученных результатов бесспорна, так как они внедрены и используются в лаборатории молекулярной токсикологии и экспериментальной терапии ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России и в лабораториях химической и токсикологической диагностики и медицинских проблем химической безопасности ФГБУ НКЦГ им. С.Н. Голикова ФМБА России.

**Структура диссертации.** Диссертация состоит из введения, в котором дается краткая характеристика области исследования автора, формулируются цель и задачи работы и приводятся основные достижения диссертанта, обзора основных экспериментальных методов и методик, экспериментальных результатов и обсуждения полученных автором результатов, разделенных на 3 главы, списка цитированной литературы (211 наименований) и 4 приложений. Работа изложена на 143 страницах машинописного текста, включает 65 рисунков и 9 таблиц.

**В первой главе** диссертации автор рассматривает и систематизирует современные данные в области биотрансформации ксенобиотиков, моделировании биотрансформации ксенобиотиков и методы идентификации продуктов биотрансформации на основе масс-спектрометрии; описывает основные методы моделирования биотрансформации ксенобиотиков; описывает особенности наночастиц  $TiO_2$ , выступающих в роли фотокаталитического материала; описывает методы ионизации МАЛДИ и ПАЛДИ.

**Вторая глава** посвящена описанию используемых в работе материалов, основных экспериментальных методов и методик, применяемых для выполнения основных исследований. Приведен список и краткие технические характеристики оборудования, используемого для реализации методов электрохимического окисления, фотокаталитического окисления, масс-спектрометрии, атомно-силовой микроскопии, оптической микроскопии, сканирующей электронной микроскопии, энерго-дисперсионной спектроскопии, металл-аффинной экстракции на сорбентах, модификации глобина человека алкилирующими агентами и ферментативного гидролиза.

**Глава 3** направлена на обзор экспериментальных результатов и обсуждение полученных закономерностей. Показано, что фотокаталитическое окисление наночастицами  $TiO_2$  при УФ облучении может использоваться для моделирования окислительной биотрансформации. Более того, поверхность  $TiO_2$  может выступать в роли эмиттера ионов при ПАЛДИ-МС анализе. Продемонстрировано, что сорбент на основе коллапсированных монослоев стеарата лантана может использоваться для специфичной экстракции хлорсодержащих аддуктов из многокомпонентных образцов непосредственно на МАЛДИ-мишени. Отдельно следует отметить высокую чувствительность метода ПАЛДИ-МС с использованием ЭФО покрытия  $TiO_2$  модифицированного ПДМС на примере детектирования амиодарона (уверенно регистрируется 1 фг/ячейку).

**Как любое разностороннее и многоплановое исследование, диссертация не лишена определенных недостатков.**

1. В работе встречаются опечатки и неточные фразы. На странице 25 фраза: «...суспензия также подвергалась непрерывным импульсам ИК-лазера...», словосочетание непрерывные импульсы не имеет физического смысла. Подпись к рисунку 6: «Фотокаталитические процессы в полупроводниках», на самом деле, на поверхности полупроводников. Термин «нейтрал» не является общепринятым в области исследования лазерной плазмы.
2. В п. 3.4.2 описываются результаты моделирования освещенности стенок лунки при реализации фотокаталитического окисления в зависимости от геометрии лунки и угловой диаграммы распределения интенсивности излучения УФ светодиода. При этом, процесс фотоокисления должен проходить при наличии раствора в лунке, форма поверхности которого на границе с воздухом не является плоской. Образуется мениск, который, в зависимости от краевого угла, может выступать в качестве дополнительной рассеивающей или фокусирующей линзы. Насколько сильно наличие линзы в виде мениска может повлиять на равномерность освещения стенки лунки планшета?
3. Облучение образцов УФ излучением, как правило, сопровождается нагревом этих образцов благодаря высокому коэффициенту поглощения. Судя по представленной в работе информации, светодиодный модуль установлен на охлаждающую систему, но данных о температуре охлаждающей системы, раствора в лунках и самого планшета во время фотокаталитического окисления не приведено. Проводились ли измерение или оценка температуры растворов в лунках?
4. Можно ли подход, предложенный в работе при создании «лаборатории на подложке» РСрR96, использовать для разработки МАЛДИ или ПАЛДИ мишени, реализующих метод масс-спектрометрии с временным разрешением?

Автореферат диссертации адекватно отражает ее содержание. Основные материалы диссертации опубликованы в 6 научных статьях в зарубежных и отечественных журналах, рекомендованных ВАК РФ; они достаточно полно отражают содержание работы. Результаты работы апробированы на представительных международных и всероссийских конференциях. Публикация принципиальных результатов в ведущих мировых научных журналах подтверждает приоритет автора и новизну полученных им результатов. Полученные экспериментальные данные и технический результат

определяют научную и практическую ценность работы, а использование современных экспериментальных методов и методик, а так же научно-исследовательского оборудования, подтверждают достоверность полученных результатов. В целом, автором проделана многоплановая, весьма значительная по объему и трудоемкости работа при проведении экспериментальных исследований.

Результаты диссертации являются оригинальными и соответствуют поставленным целям, а ее выводы являются убедительными и носят принципиальный и целенаправленный характер. Тема исследования соответствует заявленным научным специальностям. Считаю, что представленная диссертационная работа «Микрореакторное устройство, интегрирующее фотокаталитическое моделирование биотрансформации ксенобиотиков и пробоподготовку в формате «лаборатория на мишени» по актуальности, ценности полученных результатов, научной новизне, практической значимости, объему в полной мере удовлетворяет требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям в «Положении о порядке присуждения ученых степеней», утвержденном постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г. (пункты 9-14), а ее автор, Горбунов Александр Юрьевич, заслуживает присуждения ему учёной степени кандидата технических наук по специальностям 1.3.2 – приборы и методы экспериментальной физики и 1.4.2 – аналитическая химия.

Официальный оппонент:

доцент кафедры лазерной химии и лазерного материаловедения  
Института химии СПбГУ

доктор физико-математических наук

«06» 03 2023 г.

  
А.В. Поволоцкий

Адрес: 199034, г. Санкт-Петербург,

Университетская набережная, 7-9

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Санкт-Петербургский государственный университет"

<https://spbu.ru/>

E-mail: [alexey.povolotskiy@spbu.ru](mailto:alexey.povolotskiy@spbu.ru)

Тел.: (812) 327-46-15

Личную подпись  
  
заверяю  
И.О. начальника отдела кадров ИХХ  
И.И. Константинова

06.03.2023

Документ подготовлен  
в порядке исполнения  
трудовых обязанностей

Текст документа размещен  
в открытом доступе  
на сайте СПбГУ по адресу  
<http://spbu.ru/science/expert.htm>