

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу

**СИЛИНОЙ ЮЛИИ ЕВГЕНЬЕВНЫ
«МИКРОАНАЛИТИЧЕСКИЕ ТЕСТ-СРЕДСТВА НА ОСНОВЕ
НАНОСТРУКТУРИРОВАННЫХ ОРГАНО-НЕОРГАНИЧЕСКИХ ГИБРИДНЫХ
ПЛЕНОК»**

на соискание на соискание учёной степени доктора химических наук по специальности
1.4.2. – Аналитическая химия

Актуальность. Сегодня в биоаналитической химии мы наблюдаем непрерывный рост интереса к созданию экспрессных способов определения низкомолекулярных органических соединений в сложных по составу биологических объектах. При этом особый интерес представляют эндогенные биоиндикаторы различных нарушений функций организма. В этой обширной группе соединений важное место занимают жирные кислоты, триацилглицериды, углеводы, аминокислоты, пептиды и флаваноиды. В настоящее время эти биоиндикаторы активно используют для подтверждения диагноза и мониторинга эффективности терапии широкого круга заболеваний. Последние годы наиболее заметных успехов в высокочувствительном и специфичном определении этих соединений удалось достигнуть при использовании хроматомасс-спектрометрических методов анализа. Вместе с тем, эндогенный характер определяемых соединений, матричные эффекты, дефицит изотопно-меченых аналогов до сих пор создают препятствия широкому распространению этих биоиндикаторов в клинической практике. Поэтому диссертационная работа Силиной Юлии Евгеньевны, направленная на создание наноструктурированных органо-неорганических гибридных пленок, исключающих матричные эффекты, для высокоскоростного масс-спектрометрического и электрохимического анализа, безусловно, является **актуальной**.

Научная новизна работы очевидна и не вызывает сомнений. Диссидентка разработала принципиально новый подход создания наноструктурированных органо-неорганических гибридных пленок с воспроизводимой морфологией и свойствами. Предложенный диссиденткой метод одностадийного электрохимического синтеза функциональных органо-неорганических пленок основан на гальваностатическом осаждении всех компонентов-прекурсов из смешанных растворов электролитов на электроде. Диссидентка впервые выявила и систематизировала факторы, обеспечивающие отклик тест-систем на основе органо-неорганических гибридных пленок с наночастицами благородных металлов. Важным результатом стало установление влияния эффектов реструктуризации на поверхности мишней-эмиттеров, полученных на основе наночастиц благородных металлов и ОНГ пленок, на формирование

аналитического сигнала в методе ПАЛДИ-МС. Сформулированные диссертанткой представления о механизме формирования сигнала в методе ПАЛДИ-МС с использованием мишеней на основе электроосажденных пленок позволили ей разработать аналитические решения для определения низкомолекулярных биомолекул. Наглядным доказательством эффективности предложенных аналитических решений на основе ПАЛДИ-МС метода с использованием ОНГ пленок стал разработанный способ профилирования молока для выявления фальсифицированной продукции.

В ходе исследования диссидентантка применяла ультрасовременные аналитические методы, которые позволили ей получить достоверные экспериментальные данные. **Достоверность и обоснованность** результатов исследования, научных положений не вызывает сомнений.

Диссертационная работа Силиной Юлии Евгеньевны имеет большое **теоретическое и практическое значение**. Результаты, полученные в ходе выполнения диссертационной работы, могут представлять интерес для исследователей, изучающих молекулярные основы развития патологических процессов в организме человека методом ПАЛДИ-МС. В работе показана возможность определения трудноионизируемых биомолекул, как жирные кислоты и триацилглицериды. Минимальные требования к пробоподготовке и отсутствие матричных эффектов, характерные для метода ПАЛДИ-МС на основе ОНГ пленок, открывает новые возможности практического применения ПАЛДИ-МС, связанного с созданием банка биологических образцов сравнения.

Диссертационная работа Силиной Юлии Евгеньевны состоит из введения, шести глав, заключения, выводов, приложения и списка цитируемой литературы, она изложена на 396 страницах, содержит 139 рисунков, 35 таблиц и список цитируемой литературы из 329 наименований.

В введении диссидентанткой обоснованы актуальность выбранной темы и степень ее разработанности. Подчеркивается необходимость в разработке методов, исключающих матричные эффекты. Сформулированы цель и задачи диссертационной работы, направленные на разработку методологии создания и применения в анализе наноструктурированных функциональных органо-неорганических гибридных пленок нанобиосенсоров, представлены научная новизна и практическая значимость, указаны основные положения, выносимые на защиту.

В **первой главе** диссидентанткой проанализированы достоинства и недостатки существующих аналитических тест-систем на основе наноразмерных органо-неорганических гибридных структур для качественного и количественного определения низкомолекулярных биоиндикаторов. Соискательница детально рассмотрела и

систематизировала работы, посвященные микроаналитическим системам на основе наночастиц благородных металлов. Юлия Евгеньевна приводит убедительные доводы в пользу актуальности и практической значимости разработки самоорганизующихся гальванических органо-неорганических гибридных пленок на основе наночастиц благородных металлов и их последующего применения в электрохимических нанобиосенсорах, модульном и гетерогенном биокатализе, в МАЛДИ-МС и ПАЛДИ-МС. Глубокая проработка и осмысление литературных данных позволили автору четко сформулировать цели и задачи диссертационной работы применительно к сложным по составу биологическим объектам.

Во второй главе приводится описание способов синтеза органо-неорганических гибридных пленок, используемых для масс-спектрометрического и сенсорного определения низкомолекулярных соединений. Обосновано использование одностадийного синтеза пленок из растворов электролитов сложного состава, содержащих все компоненты функционального слоя. Представлены подходы, используемые для установления морфологии, дизайна, состава и характеристики свойств получаемых функциональных пленочных покрытий. Предложены оригинальные решения, позволяющие оптимизировать параметры синтеза ОНГ пленок, влияющие на интенсивность аналитического сигнала ПАЛДИ-МС.

В Третьей главе Юлия Евгеньевна приводит механизм одностадийного формирования гибридных функциональных пленок из многокомпонентного раствора, основанного на образовании промежуточных металл-ферментных комплексов в растворах с их последующим осаждением на электрод. Диссидентка объясняет структуру ОНГ слоя на электроде и показывает, что оптимальная структура функционального слоя пленки, обеспечивающая ее высокую механическую и химическую стабильность, представляет собой капсулную структуру. Помимо капсулной структуры показана также возможность образования адсорбционного ОНГ слоя.

В Четвертой главе диссиденткой проводится анализ и систематизация роли биоорганического компонента на отклик электрохимических ОНГ нанобиосенсоров на основе наночастиц благородных металлов. Представлены результаты управления структурой функционального ОНГ слоя и электроаналитическими характеристиками нанобиосенсоров на их основе за счет варьирования концентрации и природы биоорганических компонентов. Предложен оптимальный состав и структура ОНГ слоев для их использования в биосенсорике. Разработан и описан метод регистрации электроаналитических сигналов с поверхности разработанных нанобиосенсоров.

В Пятой главе приведены результаты изучения адсорбционно-десорбционных взаимодействий модельных анализаторов с поверхностью наночастиц благородных металлов. Описаны закономерности десорбции определяемого соединения с поверхности наночастиц. Сформулирован механизм формирования аналитического сигнала в методе ПАЛДИ-МС с поверхности электроосажденных пленок, который включает стадии реорганизации их поверхности и десорбцию ионов реагентов при действии лазера. Выявлены ключевые параметры, ответственные за перенос заряда с поверхности мишеней на основе пленок наночастиц благородных металлов к анализаторам. Диссертантка формулирует критерии проектирования новых эмиттеров ионов с повышенной эффективностью ионизации биоанализаторов.

В Шестой главе показаны способы экспрессного электрохимического и масс-спектрометрического определения низкомолекулярных биоиндикаторов. Диссертанткой предложен способ определения глюкозы в биосредах на основе нанобиосенсоров с ОНГ пленками. Представлены подходы быстрого масс-спектрометрического определения жирных кислот, пептидов, углеводов, аминокислот и триацилглицеридов на основе новых мишеней для ПАЛДИ и гибридных ПАЛДИ/МАЛДИ с минимальными матричными эффектами.

Таким образом, в диссертационной работе разработаны наноструктурированные органо-неорганические гибридные пленки, позволяющие кардинально снизить влияние матричных эффектов в высокоскоростном масс-спектрометрическом анализе. Разработан новый биоаналитический метод, открывающий новые возможности для изучения молекулярных основ развития патологических процессов в организме человека. Можно с уверенностью утверждать, что диссертационная работа является крупным научным достижением, имеющим большое значение для биоаналитической масс-спектрометрии и целевой метаболомики.

Диссертация отлично оформлена. По теме диссертации опубликовано 42 статьи в рецензируемых журналах (38 входят в перечень изданий, утвержденный Ученым советом ИОНХ РАН), зарегистрировано 12 патентов РФ. Результаты работы представлены в 45 тезисах докладов на отечественных и международных конференциях.

Таким образом, исходя из вышеизложенного, можно заключить, что диссертация Силиной Юлии Евгеньевны «Микроаналитические тест-средства на основе наноструктурированных органо-неорганических гибридных пленок» является законченной исследовательской работой, выполненной на высоком научном уровне. Она соответствует специальности 1.4.2. – Аналитическая химия (химические науки) и отвечает требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утверждённого

Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842 и пп. 2.1-2.5 «Положения о присуждении учёных степеней в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки «Институт общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова Российской Академии Наук» от 11 мая 2022 г., предъявляемых к диссертациям на соискание учёной степени доктора наук.

Ведущий научный сотрудник
лаборатории регуляции агрегатного состояния крови
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей
патологии и патофизиологии», доктор химических наук
02.00.02 – Аналитическая химия

Вирус Эдуард Даниэлевич

Адрес: 125315, Москва, ул Балтийская, д.8,
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт
общей патологии и патофизиологии»,
e-mail: edwardvirus@yandex.ru,
тел. +7 9162180256

25 сентября 2023

Подпись Э. Д. Вируса удостоверяю:

ВРИО ученого секретаря «НИИОПХ»

кандидат медицинских наук,

ведущий научный сотрудник

Кожевникова Елена Николаевна



Сведения об официальном оппоненте
по диссертационной работе **Силиной Юлии Евгеньевны**
на тему «**МИКРОАНАЛИТИЧЕСКИЕ ТЕСТ-СРЕДСТВА НА ОСНОВЕ
НАНОСТРУКТУРИРОВАННЫХ ОРГАНО-НЕОРГАНИЧЕСКИХ
ГИБРИДНЫХ ПЛЕНОК**»,

представленной на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности

1.4.2 – «Аналитическая химия»

Фамилия Имя Отчество оппонента	Вирюс Эдуард Даниэлевич
Шифр и наименование специальностей, по которым защищена диссертация	02.00.02 – Аналитическая химия (Химические науки)
Ученая степень и отрасль науки	Доктор химических наук
Ученое звание	Нет
Полное наименование организации, являющейся основным местом работы оппонента	Федеральное Государственное Бюджентное Научное Учреждение «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»
Занимаемая должность	Ведущий научный сотрудник
Почтовый индекс, адрес	125315, Москва, ул Балтийская, д.8
Телефон	9162180256
Адрес электронной почты	edwardvirus@yandex.ru
Список основных публикаций официального оппонента по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет (не более 15 публикаций)	<ol style="list-style-type: none">1. M.A. Dikunets, G. A. Dudko, E.D. Virus Development and Validation of Sensitive, Fast and Simple LC-MS/MS Method to Investigate the Association between Adrenocortical Steroidogenesis and the High Intensity Exercise in Elite Athletes. July 2023 Metabolites 13(7):825.2. A.G. Filippov, V.V. Alexandrin, A.V. Ivanov, A.A. Paltsyn, N.B. Sviridkina, E.D. Virus, P.O. Bulgakova, J.P. Burmiy, A.A Kubatiev Neuroprotective Effect of Platinum Nanoparticles Is Not Associated with Their Accumulation in the Brain of Rats. June 2023 Journal of Functional Biomaterials 14(7):3483. Э.Д. Вирюс, М.А. Дикунец, Г.А. Дудко, С.Г.

Морозов Изучение возможности использования суррогатной матрицы для количественного определения S-аденозилметионина и S-аденозилгомоцистеина в плазме человека при комбинации методов жидкостной хроматографии и масс-спектрометрии с ионизацией электрораспылением и регистрацией селективных переходов Mass-спектрометрия 2023 Т20, №1

4. Yashin Yu.S., Revelsky I.A., Tikhonova I.N., Karavaeva V.G., **Virus E.D.**, Chepelyansky D.A., Revelsky A.I. A comparison of the limits of detection for a number of surrogates of organophosphorus toxic agents and methylphosphonic acid silyl derivatives and its O-alkyl esters by gas chromatography/mass spectrometry with various ionization methods and a flameless thermionic ionization detector // Journal of Analytical Chemistry, 2020. – V. 75, № 13. – P. 1653–1659.
5. **Вирюс Э.Д.**, Иванов А.В., Булгакова П.О., Кубатиев А.А. Некоторые методические особенности целевой протеомики, основанной на применении жидкостной tandemной хромато-масс-спектрометрии с регистрацией селективных переходов //Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2018. Т. 62. №. 4. С. 219-222.
6. 1. Ivanov A.V., Kruglova M.P., **Virus E.D.**, Bulgakova P.O., Grachev S.V., Kubatiev A.A. Determination of S -adenosylmethionine, S -adenosylhomocysteine, and methylthioadenosine in urine using solvent-modified micellar electrokinetic chromatography // Electrophoresis, 2020. – V. 41, № 3-4. – P. 209–214.
7. 4. Ivanov A.V., Dubchenko E.A., Kruglova M.P., **Virus E.D.**, Bulgakova P.O., Alexandrin V.V., Fedoseev A.N., Boyko A.N., Grachev S.V., Kubatiev A.A. Determination of S-adenosylmethionine and S-adenosylhomocysteine in blood plasma by UPLC with

- | | |
|--|---|
| | <p>fluorescence detection // Journal of Chromatography B: Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences, 2019. – V. 1124. – P. 366–374.</p> <p>8. 7. Дудко Г.А., Дикунец М.А., Вирюс Э.Д., Крючков А.С. Альтернативные и перспективные объекты биохимического анализа в спорте (обзор литературы) Клиническая лабораторная диагностика. 2021. Т. 66. № 11. С. 655-660.</p> |
|--|---|

Ведущий научный сотрудник
лаборатории регуляции агрегатного состояния крови
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей
патологии и патофизиологии», доктор химических наук
02.00.02 – Аналитическая химия

 Вирюс Э.Д.

«_25_» _____ сентября _____ 2023 г.

Подпись Э. Д. Вирюса удостоверяю

ВРИО ученого секретаря «НИИОГИ»
кандидат медицинских наук,
ведущий научный сотрудник
Кожевникова Елена Николаевна



