

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертацию на соискание ученой степени

доктора химических наук Ставрианиди Андрея Николаевича

на тему: «Развитие методологии хроматомасс-спектрометрического обнаружения и определения компонентов лекарственных растений»

по специальности 1.4.2 – «Аналитическая химия»

Актуальность. Сегодня около половины коммерчески доступных лекарственных препаратов имеют растительное происхождение. Поэтому в последние годы мы закономерно наблюдаем экспоненциальный рост интереса к определению компонентов лекарственных растений. Вместе с тем, трудно представить выделение физиологически активных веществ из сложных по составу лекарственных растений без современных подходов обнаружения и идентификации биологически активных компонентов. До недавнего времени определение биологически активных компонентов в лекарственных растениях ассоциировалось главным образом с применением высокоэффективной жидкостной хроматографии и высокоэффективной тонкослойной хроматографии. И только последнее десятилетие исследователи стали активнее применять жидкостную хроматомасс-спектрометрию для идентификации биологически активных компонентов лекарственных растений. При этом для решения вышеупомянутой задачи традиционно прибегают к целевому и нецелевому анализу несмотря на их фундаментальные ограничения, связанные с невысокой эффективностью обнаружения минорных аналогов структурных аналогов действующих веществ. Несмотря на очевидные достоинства группового анализа лекарственных растений в идентификации биологически активных компонентов, до представленных диссертантом исследований данному анализу не уделялось должное внимание. К началу представленной работы проблема групповой хроматомасс-спектрометрической идентификации биологически активных компонентов лекарственных растений не была решена в общем виде.

Поэтому диссертационная работа Ставрианиди Андрея Николаевича, направленная на развитие методологии групповой хроматомасс-

спектрометрической идентификации биологически активных компонентов лекарственных растений, безусловно, является **актуальной**.

Научная новизна работы очевидна и не вызывает сомнений. Диссертант предложил новую методологию групповой хроматомасс-спектрометрической идентификации биологически активных компонентов в лекарственных растениях. Новая методология опирается на оригинальном экспериментальном дизайне, обеспечивающем извлечение биологически активных компонентов лекарственных растений с использованием нетривиальных способов экстракции и надежное групповое обнаружение действующих веществ за счет хроматомасс-спектрометрических условий получения и детектирования характеристичных ионов. Фундаментальными результатами выполненных исследований стали способы, обеспечивающие оптимальное групповое извлечение стероидных гликозидов, сахаров и полиолов (сахароспиртов) и схем экспериментального дизайна Тагучи, позволяющие одновременно с высокой эффективностью извлекать полярные и менее полярные компоненты, принадлежащие этим группам. Принципиально новым подходом стал разработанный диссертантом способ предобработки и преобразования трехмерных массивов хроматомасс-спектрометрических данных низкого разрешения для выявления характеристичных сигналов фрагментных ионов из паттернов фрагментации агликонов и кластеризации образцов с помощью тензорного разложения по методу параллельного факторного анализа (ПФА, PARAFAC). Диссертантом впервые обнаружено и идентифицировано 6 ранее не описанных производных абрусогенина.

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

Диссертационная работа Ставрианиди Андрея Николаевича имеет большое **практическое значение**. Разработанная диссертантом методология позволяет значительно расширить число определяемых соединений для комплексной оценки качества средств традиционной медицины. Диссертантом впервые идентифицированы биоактивные компоненты,

относящиеся к группе тритерпеновых сапонинов абруса молитвенного в женьшеневом чае.

Диссертационная работа Ставрианиди Андрея Николаевича. состоит из введения, шести глав, заключения, выводов, и списка литературы, она изложена на 340 страницах, содержит 128 рисунков, 77 таблиц и список литературы из 372 наименований.

В первой главе диссертантом проанализированы достоинства и ограничения основных подходов ВЭЖХ-МС анализа растительных материалов. Рассмотрены все стадии анализа, включая извлечение фитокомпонентов, сбор данных и их обработку. Рассмотрены и систематизированы современные работы, посвященные процессу идентификации фитокомпонентов на основе хроматомасс-спектрометрических данных. Подробно описан предикативный скрининг метаболитов как инструмент систематизации для выявления большего числа ожидаемых структурных аналогов. Приводится детальный анализ современных подходов целевому и ненаправленному обнаружению и определению фитокомпонентов методом ВЭЖХ-МС. Особое внимание уделено инструментам группового анализа: мониторингу диагностичных ионов и нейтральных потерь, фильтрации по дефекту массы и построению молекулярных сетей. Глубокая проработка и осмысление литературных данных позволили диссертанту четко сформулировать цели и задачи диссертационной работы, направленные на создание новых методических подходов к извлечению, ВЭЖХ-МС обнаружению и селективному определению компонентов растительного сырья из разных фитохимических групп, обеспечивающих высокую информативность анализа.

Во второй главе перечислены реагенты, материалы и аналитическое оборудование, использованные в работе. Подробно описаны использованные схемы экспериментов.

В третьей главе представлены результаты разработки и применения стратегии создания методики целевого ВЭЖХ-МС определения биомаркеров в растительных объектах для контроля состава. Приведены унифицированные условия ВЭЖХ-МС/МС определения для выполнения скрининговых анализов. Приведены результаты тестирования разработанных

способов ВЭЖХ-МС/МС определения маркеров. Продемонстрированы метрологические характеристики. Показаны возможности и ограничения применения целевого ВЭЖХ-МС для идентификации маркеров в растительных материалах

В четвертой главе продемонстрированы возможность и преимущества применения статистического экспериментального дизайна Тагучи $L_{16}(4^3)$ на основе латинского квадрата с использованием выходного параметра группового выхода (D_n) для оптимизации условий экстракции. Показано, что в выбранных оптимальных условиях ультразвуковой экстракции групповой выход при извлечении протодиосцина и диосцина достигает 98-99%.

В пятой главе описана и применена стратегия групповой идентификации компонентов растительного сырья на основе регистрации групповых характеристичных фрагментных ионов, используемых в качестве диагностических для быстрого обнаружения структурных аналогов на масс-хроматограммах растительных экстрактов. Представлены результаты применения способа предобработки и преобразования трехмерных массивов ВЭЖХ-МС данных для выявления диагностических групповых сигналов и кластеризации образцов путем тензорного разложения по методу параллельного факторного анализа. Приведены результаты идентификации ранее не описанных производных абрусогенина.

В шестой главе описан новый подход количественного анализа многокомпонентной смеси, позволяющий получить стабильные значения факторов отклика. Разработанный диссертантом подход основан на применении условий групповой селективной хроматографии и групповых реперных стандартных образцов для группового определения тритерпеновых и стероидных сапонинов в экстрактах из растительного сырья.

Результаты, полученные диссертантом, имеют фундаментальное значение поиска, обнаружения и определения фитокомпонентов в лекарственном растительном сырье и продуктах на его основе методом ВЭЖХ-МС. Можно с уверенностью утверждать, что в рамках диссертации решена сложная аналитическая проблема, имеющая большое значение для аналитической и фармацевтической химии.

Диссертация отлично оформлена. По теме диссертации опубликовано 27 статей в рецензируемых изданиях, индексируемых международными базами данных (Web of Science, Scopus, RSCI) и рекомендованных в диссертационном совете МГУ по специальности 1.4.2 – «Аналитическая химия».

Диссертация отвечает требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М.В.Ломоносова к работам подобного рода. Содержание диссертации соответствует специальности 1.4.2 - "Аналитическая химия" (по химическим наукам), а также критериям, определенным Положением о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В.Ломоносова.

Таким образом, соискатель Ставрианиди Андрей Николаевич заслуживает присуждения ученой степени доктора химических наук по специальности 1.4.2 - "Аналитическая химия".

Официальный оппонент:
доктор химических наук, ведущий научный
сотрудник лаборатории регуляции
агрегатного состояния крови ФГБНУ
«Научно-исследовательский институт
общей патологии и патофизиологии»

27.04.2023

Вирюс Эдуард Даниэлевич

Контактные данные:
тел.: +7 (916) 218-02-56, e-mail: edwardvirus@yandex.ru
Специальность, по которой официальным оппонентом
защищена диссертация:
02.00.02 – Аналитическая химия

Адрес места работы: 125315, г. Москва, ул. Балтийская, д. 8
ФГБНУ «НИИОПП»
e-mail: niiorp@mail.ru
тел.: +7 (499) 151-17-56

Подпись Э. Д. Вирюса удостоверяю:
ВРИО ученого секретаря
«НИИОПП»

кандидат медицинских наук,
ведущий научный сотрудник
Кожевникова Елена Николаевна