

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора химических наук, профессора Камнева Александра Анатольевича
на диссертационную работу Маркина Алексея Викторовича
*«Развитие спектроскопии гигантского комбинационного рассеяния света
для определения лекарственных веществ в биологических жидкостях
человека»*, представленную на соискание ученой степени доктора
химических наук по специальности 1.4.2. Аналитическая химия

Осуществляемый в настоящее время переход к персонализированной медицине подразумевает необходимость внедрения в клиническую практику оперативного контроля концентраций лекарственных препаратов в биожидкостях человека. Подобный контроль критически важен для лекарств с узким «терапевтическим окном» – прежде всего противоопухолевых, противоэпилептических средств и ряда антибиотиков, что позволит не только оптимизировать схему лечения, но и предотвратить тяжелые токсические эффекты, а также снизить риски формирования антибиотикорезистентности.

Хотя многие традиционные методы, к примеру, такие как ВЭЖХ-МС или иммунохимический анализ, обладают высокой точностью, они зачастую являются дорогостоящими, трудоемкими и требуют стационарного лабораторного оснащения. В этом контексте спектроскопия гигантского комбинационного рассеяния света (ГКР) может быть «золотой серединой»: этот метод сочетает экспрессность анализа и портативность оборудования с высокой информативностью спектрального сигнала, позволяющей минимизировать ложноположительные результаты.

Широкое внедрение ГКР-анализа в практику до сих пор сдерживается рядом фундаментальных и методологических ограничений. Основным ограничением ГКР при анализе сложных биологических сред зачастую является его низкая селективность; при этом эндогенные компоненты могут подавлять сигнал целевого вещества. Избыточное внимание к созданию уникальных, но сложно воспроизводимых ГКР-подложек под узкий круг задач затрудняет стандартизацию методик анализа, причем проверка их применимости часто оценивается с использованием упрощенных моделей биожидкостей человека, не учитывающих реальную сложность и вариабельность их состава.

Диссертационная работа Маркина А.В. направлена на преодоление описанных ограничений путем разработки разнообразных оригинальных подходов к повышению селективности, чувствительности и универсальности прямого ГКР-анализа в реальных биологических образцах, что обуславливает **актуальность** проведенных исследований.

К наиболее значимым результатам, характеризующим **научную новизну** исследования, можно отнести следующее:

1. При анализе структурно родственных антибиотиков доказана значимая роль химического механизма усиления сигнала ГКР. Установлено, что спектральный профиль критически зависит не только от плазмонных свойств подложки, но и от КР-активности молекул, их электроноакцепторных свойств и состояния ионизации (зависящего от рН среды).
2. Предложены оригинальные способы устранения влияния на аналитический сигнал матричного эффекта. Так, добавление полидиаллилдиметиламмония хлорида (ПДДА) в анализируемую смесь эффективно блокирует сорбцию мешающих эндогенных компонентов биожидкостей на ГКР-подложке за счет стерических и электростатических факторов, а модификация поверхности ГКР-подложки циклодекстринами усиливает взаимодействие с малополярными фрагментами лекарств и ингибирует адсорбцию на ГКР-подложке заряженных эндогенных компонентов биожидкостей.
3. Внедрена концепция использования сорбентов со встроенными ГКР-активными элементами, которые позволяют проводить концентрирование аналитов и их последующее ГКР-детектирование либо с поверхности данного сорбента, либо после растворения матрицы сорбента и высвобождения молекул аналита и ГКР-активных элементов, чтократно повышает чувствительность определения.
4. Экспериментально и теоретически опровергнут бытующий в научной литературе по ГКР стереотип о низкой аналитической эффективности медных ГКР-подложек. Автором разработан способ встраивания медных наночастиц в твердые матрицы, что предотвращает их коррозию и сохраняет усиливающую способность рекордный срок – более 4 месяцев.

Практическая значимость диссертационной работы заключается в создании методологической платформы для экспресс-контроля содержания лекарственных веществ в биожидкостях человека методом ГКР. Разработанные подходы позволяют трансформировать метод ГКР из сложного лабораторного метода в доступный инструмент терапевтического лекарственного мониторинга.

Использование концепции структурной родственности позволило применять единую разработанную методику для анализа целого класса лекарственных веществ, что повышает производительность анализа.

Внедрение маскирования эндогенных компонентов биожидкостей с помощью ПДДА позволило упростить пробоподготовку биожидкостей и проводить прямой ГКР-анализ сложных многокомпонентных проб, а также последовательно определять несколько аналитов в одной пробе.

Создана линейка сорбентов на основе силикагеля, гидроксида алюминия и карбоната кальция, применение которых позволило повысить чувствительность ГКР-анализа, сократить время анализа, увеличить срок хранения (химическую стабильность) “встроенных” ГКР-активных элементов (наночастиц металлов).

Разработана химически стабильная медная ГКР-подложка, а также электрохимическая ячейка для регенерации ГКР-активной поверхности медных электродов, что позволяет отказаться от использования дорогостоящих благородных металлов без потери в чувствительности анализа.

Объем и структура диссертационной работы

Диссертация Маркина А.В. содержит все обязательные компоненты докторской диссертации и состоит из введения, шести глав, заключения, выводов и списка литературы (341 источник). Работа изложена на 341 странице текста, содержит 163 рисунка и 18 таблиц. Автореферат в полной мере отражает основное содержание диссертации и представленные в ней результаты.

В *первой главе* представлен краткий, но основательный критический обзор литературных данных: обоснована перспективность прямого ГКР-анализа, проанализировано влияние конкуренции молекул за ГКР-активные центры подложки на аналитический сигнал, выявлены недостатки существующих методик ГКР-определения лекарств в биожидкостях человека.

Вторая глава посвящена анализу ГКР-спектров структурно родственных антибиотиков трех классов. Установлено определяющее влияние рН и строения заместителей антибиотиков на профили и интенсивность их ГКР-спектров.

Третья глава посвящена устранению мешающего влияния компонентов биоматриц и повышению селективности ГКР-определения лекарственных веществ путем разработки методик ГКР-анализа, комбинированных с методами разделения и концентрирования, а также маскированием с помощью ПДДА.

В *четвертой главе* описаны гетерогенные системы на основе ГКР-активных сорбентов для детектирования лекарств в моче непосредственно в твердой фазе или после растворения сорбента. Показано, что повышение чувствительности и селективности ГКР-анализа возможно за счет подбора материала сорбента, модификации его поверхности и оптимизации рН раствора.

В *пятой главе* приведены результаты изучения способности циклодекстринов, использованных для модификации ГКР-подложки, увеличивать селективность детектирования лекарств в биожидкостях, что позволило разработать простые методики их определения, сохраняющие точность даже при избыточном содержании эндогенных компонентов биожидкостей, наблюдающемся в ряде патологий.

Шестая глава посвящена изучению применимости медных ГКР-подложек в анализе. Разработаны аналитически эффективные медные ГКР-подложки и способы увеличения их химической стабильности, с применением которых впервые реализовано ГКР-определение антибиотиков в моче.

Достоверность полученных результатов подтверждается применением современных методов исследования, согласованностью между полученными результатами и надежными литературными данными, взаимной корреляцией результатов, их статистической проработкой. Выводы и научные положения, сформулированные в диссертации, вполне обоснованы и логически вытекают из полученных автором экспериментальных данных и их анализа, а также сопоставления с данными литературы.

Результаты исследований Маркина А.В. прошли хорошую **апробацию** на профильных всероссийских и международных конференциях. По материалам диссертации опубликовано 24 статьи в журналах, входящих в перечень ВАК и/или библиографические базы данных Web of Science и Scopus, многие из которых с квартилем Q1. Диссертационные исследования выполнены в рамках значительного числа грантов авторитетных финансирующих организаций, что также свидетельствует об актуальности и значимости проделанной работы.

Принципиальных возражений по диссертационной работе не имеется. К числу **замечаний** по дисс. (Д.) и автореферату (АР) можно отнести следующее:

1. При сравнении ГКР-спектров сульфаниламидных антибиотиков (САА) в кислых и щелочных средах почему-то оставлено без внимания примечательное *специфическое* усиление полос сульфадиазина (СДЗ) с максимумами ~ 1330 и ~ 1520 см^{-1} при рН 12.5 (Д., с. 35, рис. 2.3(в); АР, с. 12, рис. 4(в)), которые, возможно, отвечают валентным колебаниям пиримидинового кольца в СДЗ и могут способствовать его выявлению по спектрам структурно подобных САА.

2. В тексте много аббревиатур, и не все они расшифрованы: например, ТФЭ, ЖЖЭ, ТСХ – хотя они и известны большинству аналитиков, следовало их также включить в список сокращений, т.к. работа междисциплинарная.

3. Для столь объемной и сложной работы незначительное число опечаток (например, “проведёно” (Д., с. 11; АР, с. 5), “снижение ГКР-сигнал” (АР, с. 25); “в отсутствии” (Д., с. 103, 104; АР, с. 26), “для устранения влияние” (АР, с. 27), “наночастицы, модифицированных” (Д. и АР, заголовок гл. 5), “CaCO3” (Д., в ссылке [335]), “microspheresc” (АР, с. 42, в ссылке [23]) и проч., а также ряд неточностей пунктуации) скорее свидетельствует о тщательной и грамотной проработке текста; тем не менее, для катиона в ПДДА полный термин должен в соответствии с правилами русского языка склоняться (поли...аммония хлорид).

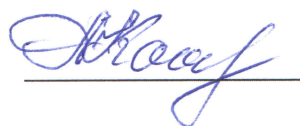
Сделанные замечания никоим образом не влияют на общую высокую положительную оценку диссертационной работы Маркина А.В. и не снижают ее научной и прикладной значимости.

Таким образом, диссертационная работа Маркина А.В. вносит значительный вклад в развитие спектроскопии ГКР как инструмента для определения лекарственных веществ в образцах биожидкостей человека, отвечает требованиям пунктов 9–11, 13, 14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора химических наук, представляет собой завершённое исследование, а ее автор, Маркин Алексей Викторович, заслуживает присуждения ученой степени доктора химических наук по специальности 1.4.2. Аналитическая химия.

Официальный оппонент:

ведущий научный сотрудник лаборатории биохимии ИБФРМ РАН, доктор химических наук (специальность 02.00.04 – физическая химия), профессор

Камнев Александр Анатольевич



12.05.2026 г.

Контактные данные

Почтовый адрес: Саратов, 410049, просп. Энтузиастов, 13, Институт биохимии и физиологии растений и микроорганизмов – обособленное структурное подразделение Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального исследовательского центра «Саратовский научный центр Российской академии наук» (ИБФРМ РАН)

Тел.: +7 (8452) 97-04-44; e-mail: a.a.kamnev@mail.ru

Я, Камнев Александр Анатольевич, даю свое согласие на включение своих персональных данных в документы, связанные с работой диссертационного совета, и их дальнейшую обработку.

Подпись в.н.с. лаборатории биохимии ИБФРМ РАН, профессора, д.х.н. Камнева А.А. заверяю:

Ученый секретарь Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального исследовательского центра «Саратовский научный центр Российской академии наук»



О.Г. Селиванова
12.05.2026 г.