

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу Дмитриевой Екатерины Владимировны «Хроматомасс-спектрометрическое определение стероидных гормонов и селективных модуляторов андрогенных рецепторов в биологических жидкостях» на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.2 – Аналитическая химия.

Диссертационная работа Дмитриевой Екатерины Владимировны на тему посвящена изучению проблемы определения стероидных гормонов и селективных модуляторов андрогенных рецепторов в биологических жидкостях человека, а именно моче и слюне. Для определения уровней стероидных гормонов в реальном времени в диагностических целях перспективным является использование слюны, поскольку она отражает концентрации активных стероидных гормонов, а отбор проб является неинвазивным и не требует привлечения квалифицированного персонала, однако крайне низкие концентрации аналитов требуют разработки экспрессных, более высокочувствительных и селективных способов определения стероидных гормонов в данной биологической жидкости по сравнению с кровью.

Помимо клинической диагностики определение стероидных гормонов в моче используется в допинг-контроле для подтверждения факта употребления запрещенных Всемирным антидопинговым агентством соединений, включая как стероидные гормоны, так и их синтетические аналоги – селективные модуляторы андрогенных рецепторов. САРМ обладают анаболическим действием и сниженными побочными эффектами. Данные соединения не прошли полный цикл клинических испытаний, но их приобретение возможно через интернет, поэтому возникает необходимость разработки методик их определения.

Таким образом, **актуальной** является разработка аналитических схем высокочувствительного и селективного хроматографического определения стероидных гормонов и селективных модуляторов андрогенных рецепторов в биологических жидкостях человека.

Диссертационная работа состоит из введения, основной части, в которую входит литературный обзор, экспериментальная часть и обсуждение результатов, выводов и списка цитируемой литературы из 237 наименований. Работа изложена на 167 страницах машинописного текста, содержит 43 таблицы и 32 рисунка.

В литературном обзоре рассмотрены существующие подходы по определению стероидных гормонов и САРМ в биологических жидкостях человека, показаны преимущества метода ультра-высокоэффективной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием для этих целей. Обсуждены существующие способы подготовки проб биологических жидкостей для определения изучаемых соединений, рассмотрены их преимущества и недостатки.

В экспериментальной части, состоящей из трех глав, приведены результаты исследований, посвященные УВЭЖХ-МС определению стероидных гормонов в моче человека с применением дисперсионной жидкость-жидкостной микроэкстракции и твердофазной аналитической дериватизации, обсуждаются преимущества дериватизации на патроне для твердофазной экстракции при определении стероидных гормонов. Представлены результаты исследований, посвященных определению стероидных гормонов в слюне человека методом ультра-высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемным масс-спектрометрическим детектированием. Приведены некоторые валидационные характеристики разработанных методик. Показана применимость разработанных методик для анализа реальных образцов.

Среди наиболее значимых результатов работы, отвечающих критерию **научной новизны**, можно выделить следующие:

- методика УВЭЖХ-МС определения стероидных гормонов в моче человека с дисперсионной жидкость-жидкостной микроэкстракцией;
- результаты оценки влияния дериватизации стероидных гормонов гидроксиламином на УВЭЖХ-МС определение аналитов;

- методика УВЭЖХ-МС определения стероидных гормонов в моче человека с твердофазной аналитической дериватизацией;
- методика УВЭЖХ-МС определения стероидных гормонов в слюне человека;
- методики определения САРМ в моче человека.

Важной является **практическая значимость** работы: аттестована и внесена в Федеральный реестр методик измерений методика определения стероидных гормонов в моче человека МИ 02067847.10–2022 «Массовая концентрация тестостерона и кортизола в моче человека. Методика измерений методом ультравысокоэффективной жидкостной хроматографии с квадруполь-времяпролетным масс-спектрометрическим детектированием».

Можно сказать, что поставленные **цели и задачи** были **решены и освещены** автором работы.

Вместе с тем по диссертационной работе есть **ряд замечаний**:

- для исследуемых стероидных гормонов существуют изотопно-меченые стандарты, позволяющие наиболее полно учесть матричные эффекты; чем обусловлен выбор метилтестостерона в качестве внутреннего стандарта?
- чем обосновано масс-спектрометрическое детектирование по полному ионному току при детектировании стероидных гормонов, учитывая, что в реальных образцах мочи присутствуют изобарные соединения, которые могут оказывать мешающее влияние?
- название не совсем корректно отражает перечень определяемых соединений, поскольку некоторые аналиты не являются САРМ;
- при определении САРМ для реверола указан один переход иона-предшественника в ион-продукт, что не соответствует критериям ВАДА;
- работа не лишена опечаток, например, в таблице 23 в качестве подвижной фазы два раза указана 0,1% муравьиная кислота в воде.

Однако сделанные замечания не умаляют научную значимость и не влияют на основные практические результаты работы. **Достоверность**

результатов подтверждается применением современных методов физико-химического анализа, научного оборудования для хроматографических и масс-спектрометрических исследований, удовлетворительной согласованностью полученных результатов с литературными данными. Основные результаты работы Дмитриевой Е.В. полностью представлены в 11 статьях и 9 тезисах докладов на конференциях, получен патент РФ на изобретение.

Заключение

Диссертационная работа Дмитриевой Екатерины Владимировны «Хроматомасс-спектрометрическое определение стероидных гормонов и селективных модуляторов андрогенных рецепторов в биологических жидкостях» является законченной научно-квалификационной работой, содержащей решение научной задачи – способа определения стероидных гормонов и селективных модуляторов андрогенных рецепторов в биологических жидкостях человека, имеющих существенное значение для аналитической химии, а также клинической практики.

По своей актуальности, научной новизне, практической значимости, объему и методическому уровню выполненного исследования диссертационная работа Дмитриевой Екатерины Владимировны полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г. (в ред. Постановлений Правительства РФ от 11.09.2021 N 1539 и прочих актуальных редакциях), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Дмитриева Е.В., заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.2 – Аналитическая химия.

Кандидат химических наук, доцент кафедры фармакологии Института Фармации им. А.П.Нелюбина ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава РФ (Сеченовский Университет), 19991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Телефон: +7(903)279-65-71, e-mail: appolosa@yandex.ru



Апполонова Светлана Александровна

21 04 2023 г.