

О Т З Ы В

на автореферат диссертационной работы Орловой Ольги Игоревны «ХРОМАТОМАСС-СПЕКТРОМЕТРИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ АДДУКТОВ АЛКИЛИРУЮЩИХ АГЕНТОВ С ДНК И АЦЕТИЛЦИСТЕИНОМ В БИОПРОБАХ»

представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук
по специальности 02.00.02 – Аналитическая химия

Основой диссертационной работы Орловой О.И. можно считать разработку методики совместного определения содержания гидрофильных биомаркеров поражения сернистым ипритом – N7-НЕТЕГ и СБАЦЭ – в крови и моче. Актуальность выбранной темы определяется не только необходимостью создания и уточнения надежных диагностических инструментов, отвечающих на вопрос о применении химического оружия и степени его воздействия на организм человека, но и очевидной возможностью использования этих инструментов для изучения механизмов воздействия алкилирующих цитостатиков на биохимические системы организма (ДНК и белки), а также контроль действия разнообразных протекторов. Редкой и, безусловно, ценной особенностью работы следует считать синтез и очистку стандартных соединений, включая N7-НЕТЕГ, выполненные при непосредственном участии диссертантки. Апробация методики выполнена не только на образцах биожидкостей с добавками определяемых соединений, но и в эксперименте *in vivo* (с экспериментальными животными), что свидетельствует о достоверности и практичности представленной работы. Дополнительную ценность разработанной методике придает возможность ее адаптации для определения аддуктов ДНК с другим цитостатиком – циклофосфамидом, что позволяет оценивать повреждающее действие и применимость возможных терапевтических схем для его снижения. Положения, выносимые на защиту четко отражены в автореферате, а результаты диссертационной работы достаточно полно представлены в публикациях.

К автореферату диссертационной работы есть ряд замечаний и вопросов.

1. Непонятен Рисунок 5 и пояснения к нему, обосновывающие особенности методики.
 - (i) Если примесями, мешающими анализу, считаются два соединения с временами удерживания более 8 мин (Рис. 5А), то как они могут помешать определению N7-НЕТЕГ с временем удерживания 6.15 мин (Рис. 5Б)?
 - (ii) Насколько близка точная величина m/z иона-предшественника примесей к m/z N7-НЕТЕГ, чтобы помешать определению в режиме MS^1 ?
 - (iii) Присутствует ли в спектре MS^2 примеси ион-продукт с m/z 105.0369, чтобы помешать определению N7-НЕТЕГ в режиме MS^2 ?
 - (iv) Какой диапазон допустимых m/z выбран для количественного метода? Судя по Рис. 5, он составляет 40 ppm. Если это так, то не является

ли этот диапазон слишком большим для спектрометра типа QrbiTrap – ввиду снижения селективности без очевидных преимуществ?

2. На Рис. 3 (Схема пробоподготовки мочи для определения N7-НЕТЕГ) указано, что при твердофазной экстракции N7-НЕТЕГ патрон Oasis HLB с загруженной пробой промывали раствором ацетонитрила (10%) в воде, после чего элюировали 50%-ным водным ацетонитрилом. Далее, в Табл. 4 (Оптимизация условий ТФЭ при определении N7-НЕТЕГ и СБАЦЭ) указано, что при элюировании N7-НЕТЕГ с этого же патрона 10%-ным ацетонитрилом площадь пика N7-НЕТЕГ составляет 7400 у.е. Какой примерно доле N7-НЕТЕГ, загруженного на патрон, соответствует эта площадь? И, если эта доля велика, то почему она не элюируется с патрона при его промывке по методике, приведенной на Рис. 3 (т.е. до штатного элюирования 50%-ным ацетонитрилом)?

3. Что такое фаза «Diol» в Табл. 4? Возможно, это ошибочное указание фазы «Sep-Pack C18», упоминаемой в тексте?

Приведенные замечания не являются значительными, и потому не снижают общей ценности исследования. Диссертация Орловой О.И. «Хроматомасс-спектрометрическое определение аддуктов алкилирующих агентов с ДНК и ацетилцистеином в биопробах» является самостоятельной завершенной научно-квалификационной работой, выполненной на высоком научном уровне, отвечает паспорту специальности 02.00.02 – Аналитическая химия и соответствует критериям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, установленным п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842, а ее автор, Орлова Ольга Игоревна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.02 – Аналитическая химия.

Григорьев Андрей Михайлович

доктор химических наук

судебный эксперт (эксперт-химик) судебно-химического отдела государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Бюро судебно-медицинской экспертизы»

111401, г. Москва, ул. 1-я Владимирская, д. 33, корп. 1

E-mail: chrzond4250@yandex.ru

тел.: +7(960)6299461

дата: 25 февраля 2020 г.

