

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Дмитриевой Екатерины Владимировны «Хроматомасс-спектрометрическое определение стероидных гормонов и селективных модуляторов андрогенных рецепторов в биологических жидкостях», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.2 – Аналитическая химия

Актуальность работы. Высокоэффективная жидкостная хроматография с tandemным масс-спектрометрическим детектированием (ВЭЖХ-МС/МС) все чаще становится методом выбора для определения стероидных гормонов благодаря использованию малого объема пробы, что важно для организации транспортировки и хранения биоматериала, а также высокой селективности анализа. Последнее выгодно отличает ВЭЖХ-МС/МС от иммуноферментного метода. Тем не менее, ВЭЖХ-МС/МС определение стероидных гормонов еще редко используется в клинических лабораториях в силу высокой стоимости и ограниченной доступности оборудования, а также сложности исполнения методик. Стимулами для разработки ВЭЖХ-МС/МС методик являются потребность в надежных, быстрых и простых процедурах, которые стали бы альтернативой иммуноферментному анализу, а также расширение диапазонов измерений, т.к. при некоторых заболеваниях уровень гормонов может как значительно снижаться, так и возрастать, многократно перекрывая границы нормы в обе стороны. В этой связи разработка экспрессных методик с упрощенной пробоподготовкой, малым расходом растворителей и расширенным диапазоном измерений является актуальной задачей. Не менее актуально придание методикам официального статуса путем их метрологической аттестации и включения в Федеральный информационный фонд.

Дмитриевой Е.В. в качестве целевых аналитов выбраны 9 стероидных гормонов, актуальных для клинической диагностики. Селективные модуляторы андрогенных рецепторов (SARM) широко используются в составе пищевых добавок, распространяемых в серой зоне интернета. Эти вещества способны нанести вред здоровью, их применение запрещено, что обуславливает актуальность разработки высокопроизводительных и надежных методик их обнаружения не только в составе пищевых добавок, но и биологических жидкостях человека.

Новизна и практическая значимость. Важно отметить, что работа Е.В.Дмитриевой нацелена на разработку схем анализа биологических жидкостей, которые могут быть отобраны без участия медицинского

персонала и соблюдения режима стерильности. Это означает, что отбор биопроб для клинической диагностики может быть осуществлен пациентом самостоятельно, после чего доставлен в лабораторию курьерской службой или почтой.

Проведение аттестации и включение в Федеральный информационный фонд методики определения тестостерона и кортизола в моче будет способствовать внедрению методики в практику лабораторной клинической диагностики. Методика актуальна для своевременного выявления и купирования негативных последствий воздействия стрессовых факторов на организм человека. Определение свободного кортизола и тестостерона в моче – «слабое звено» иммуноферментного анализа. В этой области внедрение ВЭЖХ-МС/МС методик имеет особое значение.

Для анализа мочи (в отличие от плазмы) идеально подходит метод дисперсионной экстракции, условия которого оптимизированы для определения стероидных гормонов в моче. Техника дисперсионной микроэкстракции позволяет обойтись без перемешивания проб и упаривания растворителя, а применение внутреннего стандарта снимает требования к стандартизации процесса отбора капли экстракта для анализа. Для снижения пределов обнаружения стероидных гормонов предложено их оксимирование с использованием гидроксилamina в качестве дериватирующего агента. Стадию дериватизации удалось оптимизировать и объединить с твердофазной экстракцией путем иммобилизации дериватирующего агента на сорбенте.

Соискателем предложена методика определения 9 веществ из группы SARM в моче методом ВЭЖХ-МС/МС, а применение дисперсионной микроэкстракции позволило ей достичь пределов обнаружения 50 пг/мл для некоторых аналитов.

Сильной стороной соискателя является высокая публикационная активность: по результатам проведенных исследований опубликовано 11 статей в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК РФ и индексируемых в Web of Science и Scopus, а также 9 тезисов докладов в материалах научных конференций, получен патент РФ на изобретение.

После ознакомления с авторефератом диссертации автору могут быть адресованы следующие замечания:

1. Неудачный термин «твердофазная аналитическая дериватизация» - аналитическая – лишнее слово, твердофазная – просто неправильно, правильное – дериватизация на сорбенте. Создается ложное впечатление, что реакция протекает в твердой фазе.

2. Для характеристики параметров детектирования SARM в моче достаточно было привести таблицу 9, таблицу 12 можно исключить.

3. Для определения стероидных гормонов в моче и слюне не удалось предложить унифицированную методику. Процедуры пробоподготовки радикально различаются. Чем это обусловлено?

Высказанные вопросы и замечания не снижают общего положительного впечатления от работы, которая, безусловно, заслуживает высокой оценки.

Судя по автореферату, представленное к защите диссертационное исследование имеет законченный характер, выполнено на актуальную тему, обладает необходимыми элементами научной новизны и практической значимости. Диссертационная работа «Хроматомасс-спектрометрическое определение стероидных гормонов и селективных модуляторов андрогенных рецепторов в биологических жидкостях», соответствует критериям, установленным в п. 9 Постановления Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842 «О Порядке присуждения ученых степеней» ВАК РФ (ред. от 11.09.2021 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Дмитриева Екатерина Владимировна, заслуживает присуждения ей ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.2 – Аналитическая химия (п.2, 7, 8 и 16 Паспорта научной специальности).



Савельева Елена Игоревна
заведующая лабораторией аналитической
токсикологии ФГУП «Научно-исследовательский
институт гигиены, профпатологии и экологии
человека» Федерального медико-биологического
агентства, доктор химических наук

ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России
188663, Ленинградская область, Всеволожский р-н,
гп Кузьмолковский, ул.Заводская, зд. 6/2, корп. 93
Телефон +7(812)606-62-81 доб.240; e-mail saveleva@gpech.ru

Подпись доктора химических наук Савельевой Елены Игоревны заверяю:
и.о. начальника отдела кадров ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России

 Хитрова Маргарита Владимировна

26.04.2023 г.