

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 24.2.320.05,
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
БЮДЖЕТНОГО ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ ВЫСШЕГО
ОБРАЗОВАНИЯ "КУБАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ"
МИНИСТЕРСТВА НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ, ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ
УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело N _____
решение диссертационного совета от 18 мая 2023 г. N 3

О присуждении Дмитриевой Екатерине Владимировне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата химических наук.

Диссертация «Хроматомасс-спектрометрическое определение стероидных гормонов и селективных модуляторов андрогенных рецепторов в биологических жидкостях» по специальности 1.4.2 – Аналитическая химия (химические науки) принята к защите 14 марта 2023 г. (протокол заседания № 2) диссертационным советом 24.2.320.05, созданным на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, 350040, Краснодар, ул. Ставропольская, д. 149, приказ о создании № 420-368 от 14.03.2008 г., об установлении полномочий №561/НК от 03.06.2021.

Соискатель, Дмитриева Екатерина Владимировна, 12 февраля 1996 года рождения, в 2017 г. окончила бакалавриат, в 2019 г. – магистратуру ФГБОУ ВО «Кубанский государственный университет» по направлению 04.04.01 – Химия, магистерская программа «Аналитическая химия», с 2019 по 2023 г. обучается в аспирантуре по направлению подготовки 04.06.01 – Химические науки, профиль 02.00.02 – Аналитическая химия. В настоящий момент – аспирантка ФГБОУ ВО «Кубанский государственный университет» Министерства науки и высшего образования РФ.

Диссертационная работа выполнена на кафедре аналитической химии ФГБОУ ВО «Кубанский государственный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Научный руководитель – доктор химических наук, доцент, профессор кафедры аналитической химии ФГБОУ ВО «Кубанский государственный университет» Темердашев Азамат Зауалевич.

Официальные оппоненты:

Карцова Людмила Алексеевна – доктор химических наук, профессор, профессор кафедры органической химии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»;

Апполонова Светлана Александровна – кандидат химических наук, заведующая лабораторией фармакокинетики и метаболомного анализа, доцент ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации,

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «**Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова**», в своем положительном отзыве, подписанном Шпигуном Олегом Алексеевичем, чл.-корр. РАН, доктором химических наук, профессором кафедры аналитической химии химического факультета, указала, что диссертационная работа Дмитриевой Е.В. соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г. (в ред. Постановления Правительства РФ от 11.09.2021г. N 1539), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Дмитриева Е.В., заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.2 – Аналитическая химия.

Соискатель имеет 21 опубликованную работу, все по теме диссертации, из них 11 статей в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК РФ и индексируемых в международных базах данных Web of Science и Scopus, 9 тезисов докладов в материалах научных конференций, 1 патент РФ на изобретение. Недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах в диссертации отсутствуют. Все выносимые на защиту положения аргументированы, подтверждены теоретическими и экспериментальными данными соискателя.

В публикациях соискателя изложены особенности определения стероидных гормонов (Temerdashev A. Analytics for steroid hormone profiling in body fluids / A. Temerdashev, E. Dmitrieva, I. Podolskiy // *Microchemical Journal*. 2021. V. 168. P. 106395) и селективных модуляторов андрогенных рецепторов (Темердашев А.З. Методы определения селективных модуляторов андрогенных рецепторов / А.З. Темердашев, Е.В. Дмитриева // *Журнал аналитической химии*. 2020. Т. 75. № 7. С. 579–596), концентрирования и определения стероидных гормонов в моче (Quantification of steroid hormones in human urine by DLLME and UHPLC-*HRMS* detection / E. Dmitrieva, A. Temerdashev, A. Azaryan, E. Gashimova // *Journal of Chromatography B: Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences*. 2020. V. 1159. 122390; патент РФ № 2764363 «Способ определения производных стероидных гормонов в моче» / Е.В. Дмитриева, А.З. Темердашев, А.А. Азарян), определения кетостероидов в моче дериватизацией гидроксиламином (Дмитриева Е.В. Определение кетостероидов в моче человека с дисперсионной жидкостно-жидкостной микроэкстракцией и ультра высокоэффективной жидкостной хроматографией–масс-спектрометрией высокого разрешения / Е.В. Дмитриева, А.З. Темердашев, А.К. Осипова // *Журнал аналитической химии*. 2021. Т. 76. № 11. С. 1004–1011) и твердофазной аналитической дериватизацией (Solid-phase analytical derivatization as a tool for the quantification of steroid hormones in human urine with HPLC-Q-ToF detection /

E.V. Dmitrieva, A.Z. Temerdashev, M.O. Zorina, Y.-Q. Feng, P.N. Nesterenko // *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2022. V. 214. 114736), определения оксимов стероидных гормонов (Дмитриева Е.В. Методологические аспекты определения оксимов стероидных гормонов методом УВЭЖХ-МСВР / Е.В. Дмитриева, А.З. Темердашев, А.А. Азарян // *Сорбционные и хроматографические процессы*. 2021. Т. 21. № 4. С. 540–546), методики определения стероидных гормонов в слюне человека (Дмитриева, Е.В. Определение стероидных гормонов в слюне человека методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемным масс-спектрометрическим детектированием / Е.В. Дмитриева, А.З. Темердашев // *Журнал аналитической химии*. 2022. Т. 77. № 12. С. 1073–1079) и селективных модуляторов андрогенных рецепторов в моче с разбавлением образца (Применение УВЭЖХ-МС/МС для определения в моче некоторых анаболических агентов и ноотропов / Е.В. Дмитриева, А.З. Темердашев, А.А. Азарян, Э.М. Гашимова // *Аналитика и контроль*. 2018. Т. 22. № 1. С. 28–34; определение андарина (S-4), селективного модулятора андрогенных рецепторов и ибутаморена (МК-677), непептидного секретагога гормона роста в моче ультравысокоэффективной жидкостной хроматографией с тандемным масс-спектрометрическим детектированием / Е.В. Дмитриева, А.З. Темердашев, А.А. Азарян, Э.М. Гашимова // *Журнал аналитической химии*. 2018. Т. 73. № 7. С. 523–528), твердофазной экстракцией (Использование твердофазной экстракции для определения используемых в спорте лекарственных средств в моче человека методом УВЭЖХ-МС/МС / Е.В. Дмитриева, А.З. Темердашев, А.А. Азарян, Э.М. Гашимова // *Аналитика и контроль*. 2018. Т.22. № 3. С. 236–244) и дисперсионной жидкость-жидкостной микроэкстракцией (A novel approach to the quantification of urinary aryl-propionamide-derived SARMs by UHPLC–MS/MS / A. Temerdashev, E. Dmitrieva, A. Azaryan, E. Gashimova // *Biomedical Chromatography*. 2020. V. 34. № 1. e4700).

Основные результаты диссертационного исследования обсуждены на 9 профильных научных международных, Всероссийских и региональных мероприятиях. Анализ литературных данных, экспериментальная часть работы выполнены соискателем самостоятельно, постановочная часть и интерпретация результатов исследований проводилась совместно с научным руководителем. Все работы опубликованы в соавторстве, на все публикации в диссертации имеются ссылки.

На диссертацию и автореферат поступили 9 отзывов, все положительные, в ряде из них имеются замечания и вопросы: по выбору внутреннего стандарта (официальный оппонент к.х.н. Апполонова С.А.); условиям масс-спектрометрического детектирования (ведущая организация, официальный оппонент к.х.н. Апполонова С.А., к.х.н. Борисов Р.С., д.х.н. Ульяновский Н.В. и к.х.н. Косяков Д.С., д.х.н. Григорьев А.М.); условиям пробоподготовки (д.х.н. Ульяновский Н.В. и к.х.н. Косяков Д.С., д.х.н., проф. Стожко Н.Ю., д.х.н. Григорьев А.М.); воспроизводимости условий пробоотбора (официальный оппонент д.х.н., проф. Карцова Л.А.); условиям ферментативного гидролиза (официальный оппонент д.х.н., проф. Карцова Л.А., к.х.н. Шлямина О.В.); дериватизации (официальный оппонент д.х.н., проф. Карцова Л.А.); оценке матричных эффектов (к.х.н. Шлямина О.В.); валидации методик (д.х.н., проф. Стожко Н.Ю.); формулировке задач и выводов (ведущая организация, официальный оппонент д.х.н., проф. Карцова Л.А.); терминологическому, стилистическому оформлению диссертации (ведущая организация, официальный оппонент к.х.н. Апполонова С.А., к.х.н. Борисов Р.С., д.х.н., доц. Мокшина Н.Я., д.х.н. Савельева Е.И.); унифицированию методик (д.х.н. Савельева Е.И.); использованию альтернативных реагентов (к.х.н. Мокшина Н.Я.).

Соискатель ответила на вопросы и замечания по диссертации и автореферату, сделанные ведущей организацией, официальными оппонентами и специалистами в данной области, привела собственную аргументацию в интерпретации полученных результатов, с рядом замечаний

терминологического, стилистического и оформительского характера согласилась.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обоснован их высокой компетентностью в области хроматографических и хроматомасс-спектрометрических методов анализа биологических объектов, клинического анализа, сферой их профессиональной деятельности, наличием профильных публикаций в высокорейтинговых научных изданиях, а также их согласием выступить в качестве официальных оппонентов и ведущей организации.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработаны:

– методики УВЭЖХ-МС определения стероидных гормонов в моче и слюне человека;

– методики УВЭЖХ-МС определения САРМ в моче человека;

предложены:

– аналитические схемы экспрессного, высокочувствительного и селективного УВЭЖХ-МС определения стероидных гормонов в моче и слюне человека;

– аналитические схемы высокочувствительного и селективного УВЭЖХ-МС определения САРМ в моче человека;

доказаны:

– перспективность применения дисперсионной жидкость-жидкостной микроэкстракции при УВЭЖХ-МС определении стероидных гормонов в моче;

– преимущества дериватизации гидроксиламином при УВЭЖХ-МС определении стероидных гормонов;

– возможности твердофазной аналитической дериватизации при УВЭЖХ-МС определении стероидных гормонов в моче;

– возможность одновременного УВЭЖХ-МС/МС определения селективных модуляторов андрогенных рецепторов различных классов в моче;

введена в аналитическую практику метрологически аттестованная методика УВЭЖХ-МС определения стероидных гормонов в моче человека.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что **доказана** возможность создания хроматомасс-спектрометрических методик определения стероидных гормонов и селективных модуляторов андрогенных рецепторов в биологических жидкостях, расширяющих возможность их применения в допинг-контроле и клинической диагностике;

применительно к проблематике диссертации результативно использован комплекс современных методов аналитической хроматографии – ультра-высокоэффективной жидкостной хроматографии с тройным квадрупольным и квадруполь-времяпролетным масс-спектрометрическим детектированием, а также современные методы статистического анализа, обеспечившие достоверную идентификацию аналитов и надежную интерпретацию результатов;

изложены:

– условия подготовки проб слюны и мочи для хроматомасс-спектрометрического определения стероидных гормонов;

– условия подготовки проб мочи для определения селективных модуляторов андрогенных рецепторов;

раскрыты возможности и ограничения хроматомасс-спектрометрического определения стероидных гормонов и селективных модуляторов андрогенных рецепторов в биологических жидкостях;

изучены:

– условия подготовки исследуемых объектов при одновременном хроматомасс-спектрометрическом определении стероидных гормонов различных классов;

– область применимости разработанных методик определения селективных модуляторов андрогенных рецепторов в моче;

проведена модернизация известных хроматомасс-спектрометрических методик определения стероидных гормонов и селективных модуляторов андрогенных рецепторов в биологических жидкостях.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

разработаны и внедрены в практику:

– методики УВЭЖХ-МС определения стероидных гормонов в моче человека;

– методика экспрессного и селективного УВЭЖХ-МС определения стероидных гормонов в слюне;

– методики высокочувствительного и селективного УВЭЖХ-МС определения САРМ в моче;

определены:

– перспективы применения разработанных методик определения стероидных гормонов для целей клинической диагностики;

– перспективность использования разработанных методик определения селективных модуляторов андрогенных рецепторов в допинг-контроле;

создан комплекс методик для определения стероидных гормонов и селективных модуляторов андрогенных рецепторов в биологических жидкостях;

представлены хроматомасс-спектрометрические методики определения стероидных гормонов и селективных модуляторов андрогенных рецепторов в биологических жидкостях для создания унифицированного подхода при определении большей группы аналитов с различными физико-химическими характеристиками.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

для экспериментальных работ результаты получены с использованием современного сертифицированного, поверенного

аналитического оборудования и стандартных веществ, показана удовлетворительная воспроизводимость и правильность полученных результатов;

теория построена на теории и практике современной аналитической хроматографии, учитывающих свойства определяемых эндогенных и экзогенных соединений в биологических жидкостях, полученные данные согласуются с данными публикаций по теме диссертации;

идея базируется на анализе передового опыта аналитической хроматографии в области клинического анализа и допинг-контроля, хроматомасс-спектрометрического анализа биологических жидкостей;

использовано сравнение авторских данных с литературными, полученными другими исследователями по рассматриваемой тематике;

установлено, что полученные в диссертационном исследовании результаты не противоречат данным, представленным в независимых источниках по данной тематике;

использованы компьютеризированные методики сбора и обработки экспериментальных данных, методы статистического моделирования для планирования эксперимента.

Личный вклад соискателя состоит в обобщении, систематизации данных по теме диссертации, выполнении теоретических и экспериментальных исследований для разработки методик УВЭЖХ-МС определения стероидных гормонов и селективных модуляторов андрогенных рецепторов в биологических жидкостях человека, обработке данных, подготовке докладов и выступлениях на конференциях, практической апробации полученных результатов. Формулировка целей и задач исследования, а также оформление публикаций выполнены совместно с научным руководителем.

В ходе защиты диссертации были заданы вопросы по стабильности аналитов в биологических жидкостях (д.х.н., проф. Буков Н.Н.), аналитическим характеристикам методик (д.х.н, проф. Бурылин М.Ю.),

условиям детектирования аналитов (д.т.н., проф. Халафян А.А., д.х.н., проф. Рамазанов А.Ш., д.х.н., проф. Бехтерев В.Н.), обработке результатов (д.т.н., проф. Халафян А.А., д.х.н., проф. Шельдешов Н.В.), валидации методик (д.х.н., проф. Темердашев З.А.), применению методик (д.т.н., проф. Халафян А.А.) и представлению результатов (д.х.н., проф. Бехтерев В.Н.).

Соискатель, Дмитриева Екатерина Владимировна, ответила на заданные ей в ходе обсуждения вопросы, привела собственную аргументацию в интерпретации данных, с рядом рекомендаций и замечаний согласилась.

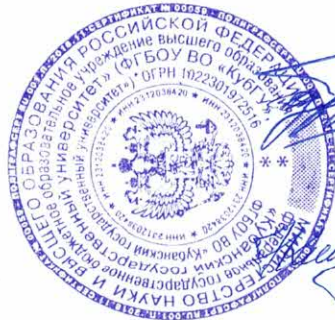
На заседании от 18 мая 2023 г. диссертационный совет принял решение за выполнение важной научной задачи аналитической хроматографии в области клинического анализа и допинг-контроля – развитие хроматомасс-спектрометрических методов определения стероидных гормонов и селективных модуляторов андрогенных рецепторов различных классов в биологических жидкостях, присудить Дмитриевой Екатерине Владимировне ученую степень кандидата химических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 16 человек, из них 7 докторов наук по специальности 1.4.2 – Аналитическая химия, участвовавших в заседании, из 19 человек, входящих в состав совета, проголосовал: за – 16, против – нет, недействительных бюллетеней нет.

Председатель
диссертационного совета

Ученый секретарь
диссертационного совета

18.05.2023



З.А. Темердашев

Н.В. Киселёва