

## ОТЗЫВ

председателя диссертационного совета на диссертацию Кононова Александра Станиславовича на тему: «*Разработка метода диагностики рака легких на основе онлайн анализа выдыхаемого воздуха с использованием металлооксидных газочувствительных сенсоров*», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по научной специальности 1.4.2. – Аналитическая химия

Целью диссертационного исследования Кононова А.С. явилась разработка методологии онлайн-анализа выдыхаемого воздуха (ВВ) с применением системы газочувствительных металлооксидных сенсоров для диагностики рака легких. Используемые в настоящее время методы ранней диагностики этой патологии недостаточно эффективны, что приводит к выявлению болезни лишь на поздней стадии. Анализ выдыхаемого воздуха с целью определения диагностических биомаркеров представляется перспективным подходом к раннему выявлению рака легких, что, как правило, связано и со значительным улучшением эффективности лечения этого заболевания. Таким образом, разработка нового высокопроизводительного и надежного метода диагностики рака легких, является важной и крайне **актуальной** задачей.

### **Структура диссертационной работы.**

Диссертационная работа Кононова А.С. содержит введение, 4 главы, выводы, заключение, список сокращений и условных обозначений, список цитируемых публикаций (101 наименование). Обзор литературных данных (*первая глава*) посвящен рассмотрению потенциальных биомаркеров рака легкого в выдыхаемом воздухе, обсуждению способов пробоотбора, хранения проб и пробоподготовки, а также методам анализа выдыхаемого воздуха, используемым при выявлении рака легких и обработки многомерных данных.

Во *второй главе* рассмотрены применяемые диссертантом в работе методы и аппаратное оформление. Рассмотрены характеристики сенсоров, методика приготовления модельных газовых смесей, их анализ, а также анализ проб выдыхаемого воздуха с использованием мультисенсорной системы 1 при проведении медицинских исследований. Здесь же рассмотрены результаты анализа модельных газовых смесей для переноса градуировочных зависимостей с использованием двух других мультисенсорных систем. *Третья глава* посвящена разработке метода онлайн-анализа выдыхаемого воздуха для диагностики рака легких с использованием мультисенсорной системы. Специальный раздел посвящен выбору наиболее эффективного алгоритма обработки данных. И, наконец, в *четвертой главе* обсуждается стратегия предлагаемого диссертантом метода переноса градуировочной зависимости и стандартизации откликов между двумя мультисенсорными системами.

Диссертант, тщательно проанализировав имеющиеся публикации, отдавал себе отчет в том, что для решения поставленной задачи выбранный метод должен иметь малое время пробоотбора и анализа, быть относительно дешевым и неинвазивным, и, по возможности, работать в онлайн-режиме. Важнейшим требованием, которые необходимо

было выполнить, являлись и высокие уровни специфичности и прогностичности положительного результата.

В качестве метода анализа диссертантом выбрана мультисенсорная система для распознавания образов выдыхаемого воздуха типа «электронный нос». Для реализации цели, поставленной в диссертационной работе, необходимо было предложить схему онлайн-анализа ВВ с помощью системы газочувствительных металлооксидных сенсоров, исключив дополнительную пробоподготовку. Это, в свою очередь, потребовало определения относительных чувствительностей летучих органических соединений для предварительного отбора сенсоров. Специальной задачей явился выбор алгоритма обработки данных, позволяющий эффективно разделять группы больных с диагнозом рак легких и здоровых людей с высокой чувствительностью и специфичностью, основываясь исключительно на откликах мультисенсорной системы.

Автором работы использованы три мультисенсорные системы, состоящие из 6 металлооксидных газочувствительных полупроводниковых сенсоров: для оптимизации набора сенсоров, на модельных газовых смесях и далее – практической их реализации в медицинском исследовании, а также выявления возможности совмещения откликов. Для достижения требуемой чувствительности к исследуемым биомаркерам легочной онкопатологии выявлены аналитические характеристики 3-х температурных рабочих режимов.

Принципиальной особенностью предлагаемого в диссертационной работе подхода является то обстоятельство, что в отличие от достаточно часто используемых вариантов с предварительным концентрированием летучих органических соединений или любыми дополнительными процедурами хранения, в данной работе для анализа проб выдыхаемого воздуха использован прямой онлайн-анализ. В качестве аналитического сигнала для каждого сенсора на каждом температурном режиме из кривой проводимости извлекался интеграл проводимости по времени за вычетом площади, образуемой базовой линией. Достигнутая воспроизводимость извлекаемого аналитического сигнала для всех сенсоров оказалась в диапазоне 2–15%.

Работу отличает четкая логика в планировании последовательности эксперимента. На обучающем наборе откликов градуировочных образцов массивов были обучены модели мультиклассовой классификации на основе метода опорных векторов Краммера-Зингера. Показано, что модели с обучающим и тестовым наборами образцов, измеренных на одной и той же мультисенсорной системе, практически безошибочно классифицируют тестовые образцы. Однако при использовании разных источников данных для обучения модели и теста результаты классификации несколько хуже. С этой целью диссертантом рассмотрен вариант работы с применением математических преобразований для стандартизации данных между мультисенсорными системами (МС).

Так, проведены эксперименты по исследованию возможности переноса градуировочных зависимостей между двумя мультисенсорными системами, показавшие необходимость использования переноса градуировочной зависимости для одной из систем посредством стандартизации отклика. Эффективность переноса градуировочных зависимостей и возможность масштабирования модели классификации с одного массива

сенсоров на другие в данном эксперименте оценивалась по точности мультиклассовой классификации.

Полученные Коновым А.С. результаты убедительно демонстрируют возможность проведения стандартизации отклика для совместного использования одной модели классификации, обученной на откликах другой МС. Методы однофакторной стандартизации продемонстрировал наибольшую и приемлемую точность классификации при минимальном количестве стандартизованных образцов, равном четырем.

Среди полученных результатов диссертационной работы важно отметить и следующее: выявлена возможность внедрения представленной МС системы в диагностическую практику. Значения основных критериев информативности разработанного диагностического теста (чувствительность, специфичность, PPV, NPV, ROC AUC) оказались выше по сравнению с другими подобными исследованиями.

**Научная новизна** диссертационной работы состоит в предложенной и апробированной схеме онлайн-анализа ВВ на основе газочувствительных металлооксидных сенсоров без дополнительной пробоподготовки; в разработанном алгоритме обработки экспериментальных данных, обеспечившем высокую чувствительность ( $90.5 \pm 2.6$ )%, специфичность ( $98.1 \pm 1.5$ )%, точность ( $94.0 \pm 1.6$ )%, прогностичность положительного результата ( $98.3 \pm 1.3$ )% и отрицательного результатов ( $89.9 \pm 2.7$ )%; в разработке и апробации алгоритма обработки данных для оценки результативности переноса градуировочных зависимостей между двумя мультисенсорными системами с помощью стандартизации откликов.

**Практическая значимость работы.** Разработана система онлайн-анализа выдыхаемого воздуха с использованием ячейки из шести газочувствительных металлооксидных сенсоров, обеспечивающая в течение 25-30 мин проведение анализа выдыхаемого воздуха одного пациента при трех температурных режимах. Предложена схема онлайн-анализа и алгоритм обработки данных, позволяющие классифицировать группы больных с диагнозом рак легких и здоровых людей с высокой чувствительностью, специфичностью, точностью, прогностичностью положительного и отрицательного результатов. Разработаны методические подходы к стандартизации сенсорных систем с идентичными сенсорами методом переноса градуировочной зависимости, что позволяет обрабатывать результаты анализа ВВ с нескольких мультисенсорных систем в единой базе.

По тексту диссертационной работы имеется ряд вопросов.

- В чем состоял главный принцип стандартизации пробоотбора?
- Сколь длительное время сенсоры в процессе эксплуатации сохраняли свои рабочие характеристики?
- Автор диссертации отмечает, что для исследования и визуализации данных в двумерном пространстве построены три матрицы для каждого температурного режима с

точечными диаграммами рассеяния. При этом в большей степени межгрупповое разделение наблюдалось для одного из температурных режимов. Чем это объясняется?

- Удалось ли полностью нивелировать «эффект памяти», обусловленный сорбцией летучих органических соединений? Не наблюдались ли потери определяемых аналитов?

- Утверждается, что все измерения проводились в помещениях с относительно высоким уровнем влажности ( $60\% \pm 5\%$ ). Каким образом добивалась воспроизводимость этих условий?

Возникшие вопросы не сказались на самом благоприятном впечатлении от этой работы и ее высокой оценке. Работа прошла широкую апробацию. По теме работы опубликованы 3 статьи в журналах, индексируемых в базах WoS и Scopus.

Диссертационная работа Кононова Александра Станиславовича является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение важной медико-аналитической задачи, посвященной разработке методологии онлайн-анализа выдыхаемого воздуха с применением системы газочувствительных металлооксидных сенсоров для диагностики рака легких.

Диссертация Кононова Александра Станиславовича на тему: «Разработка метода диагностики рака легких на основе онлайн анализа выдыхаемого воздуха с использованием металлооксидных газочувствительных сенсоров» соответствует основным требованиям, установленным Приказом от 19.11.2021 № 11181/1 «О порядке присуждения ученых степеней в Санкт-Петербургском государственном университете», соискатель Кононов Александр Станиславович заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по научной специальности 1.4.2. – Аналитическая химия

Пункты 9 и 11 указанного Порядка диссертантом не нарушены.

Председатель диссертационного совета

Доктор химических наук, профессор, профессор

Карцова Людмила Алексеевна



26.04.2022