



## ОТЗЫВ

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

Диссертационная работа Кононова А.С. посвящена решению актуальной задачи аналитической химии с применением химических сенсоров - разработке и апробации нового метода диагностики рака легких, РЛ, посредством прямого онлайн-анализа выдыхаемого воздуха, ВВ, с помощью системы газочувствительных металлоксидных сенсоров не требующей дополнительной пробоподготовки, способной эффективно и воспроизводимо разделять группы больных РЛ и здоровых людей с высокой чувствительностью и специфичностью. Более того, актуальными представляются рассмотренные в работе задачи: метод предварительного отбора сенсоров посредством оценки относительных чувствительностей к индивидуальным летучим органическим соединениям, ЛОС; проведение сравнительного медицинского исследования и анализа ВВ больных РЛ пациентов и здоровых людей (65 и 53 пациентов соответственно); выбор наиболее эффективного алгоритма обработки данных полученных от мультисенсорной системы; разработка подхода для стандартизации (и переноса градуировочной зависимости) для двух сенсорных систем с идентичными группами сенсоров.

Научная новизна и практическая значимость работы не вызывают сомнений, поставленные автором задачи были детально исследованы, полученные результаты подробно описаны.

Диссертация работа Кононова А. С. аккуратно оформлена, хотя и содержит некоторое (небольшое) количество неточностей и опечаток. Работа состоит из введения, четырех глав, заключения, списка сокращений и условных обозначений и списка литературы, включающего 101 ссылку. Во введении, наряду с формулировкой цели, научной новизны, практической значимости и основными положениями, выносимыми на защиту, обосновывается выбор темы исследований, дана апробация работы, а также перечислены публикации автора по теме работы. В первой главе диссертации автор проводит обзор литературных данных, начиная его с описания основных потенциальных биомаркеров рака легкого в выдыхаемом воздухе, перечисляет и кратко характеризует существующие методы пробоотбора и пробоподготовки при анализе выдыхаемого воздуха (описание включает анализ особенностей пробоотбора и способа хранения ВВ, необходимость предварительного концентрирования отобранных образцов), и, наконец, перечисляет методы анализа ВВ пригодные для выявления рака легкого, уделяя особое внимание методам анализа ВВ на основе мультисенсорных систем работающих по принципу распознавания образов.



Глава завершается детальным описанием методов обработки многомерных данных, полученных от мультисенсорных систем.

Во второй главе обобщены и описаны использованные в работе методы исследования и приборы, приведены основные характеристики использованных сенсоров и использованные температурные режимы, изложены методики приготовления модельных газовых смесей для калибровки сенсоров, приведена схема использованной экспериментальной установки и описаны процедуры анализа ВВ пациентов и модельных газовых смесей, а также описан способ определения относительных чувствительностей ЛОС для использованных сенсоров и методы обработки полученных многомерных данных, включая методы обучения классификаторов.

Две последующих главы посвящены собственно применению массивов газочувствительных металлоксидных, МО, сенсоров для диагностики рака легких и эффективного разделения групп больных РЛ и здоровых людей (Глава 3), а также разработке метода переноса градуировочной зависимости и стандартизации откликов между двумя мультисенсорными системами (Глава 4).

В частности, в Главе 3 проведено медицинское исследование с участием 65 пациентов с РЛ и 53 здоровых добровольцев по диагностике рака легких путём онлайн анализа выдыхаемого пациентом воздуха непосредственно в измерительную систему, включающую массив газочувствительных МО сенсоров, с применением трех температурных режимов и приемлемым общим временем анализа для одного пациента варьирующемся в интервале от 15 до 25 минут. Полученные экспериментальные данные были проанализированы с целью выбора наиболее эффективного алгоритма обработки и данных и построения классификационной модели. Необходимо отметить огромный объем математических расчётов, проведенных с соблюдением всех требований к хемометрическому анализу, позволяющим не допустить переобучения классификационных моделей и с высокой точностью предсказать классы анализируемых образцов ВВ, как для обучающего, так и для тестового наборов данных. В качестве метрик 4-х протестированных алгоритмов классификации (а именно логистической регрессии, LR, метода k ближайших соседей, kNN, метода опорных векторов, SVM, и метода «случайного леса», RF) были использованы величины диагностической эффективности (или аккуратности, Acc), чувствительности (Se), специфичности (Sp), прогностичности положительного результата (PPV), прогностичности отрицательного результата (NPV), и оценка площади под кривой оперативной характеристики (ROC AUC). На основании полученных результатов наиболее эффективным оказался метод k ближайших соседей, kNN, с помощью которого диссертанту удалось добиться эффективного разделения группы больных РЛ и здоровых людей с наибольшей точностью ( $94.0 \pm 1.6\%$ ) по сравнению с другими пилотными работами с использованием газочувствительных МО сенсоров упомянутыми в литературе (Таблица 22), и оптимальными значениями основных критериев информативности разработанного диагностического метода (Se 90.5%, Sp 98.1%, PPV 98.3%, NPV 89.9%, ROC AUC 96.1%). Таким образом были



продемонстрированы возможности разработанной методологии онлайн диагностики рака легких с помощью системы газочувствительных МО сенсоров, и подтверждены основные положения, выносимые на защиту.

В Главе 4 проиллюстрирована разработка метода переноса градуировочной зависимости между двумя мультисенсорными системами (МС) с идентичным набором МО сенсоров, позволяющего стандартизацию отклика одной МС для совместного использования модели классификации, обученной на откликах другой МС. При этом метод однофакторной стандартизации (UDS) позволил получить наибольшую и приемлемую точность классификации с минимальным количеством образцов для стандартизации (использовались смеси ЛОС, различающиеся по количественному составу некоторых компонентов), равным 4. Данный результат, а именно возможность переноса градуировочных зависимостей между двумя МС с идентичным набором сенсоров является одним из наиболее важных и впечатляющих результатов работы, поскольку демонстрирует надежность и воспроизводимость результатов полученных посредством разработанной неинвазивной методики диагностики рака легких на основе анализа выдыхаемого воздуха для многочисленных, разнесенных во времени, и осуществленных с помощью разных измерительных установок измерений. Таким образом, разработанная методология обладает высокими прогностическими возможностями и потенциалом для неинвазивной диагностики раковых заболеваний дыхательной системы.

Диссертант в полном объеме справился с поставленными целями и задачами, результаты работы прошли апробацию на российских и международных конференциях и конкурсах, и опубликованы в 3 статьях в высокорейтинговых рецензируемых научных журналах.

По работе можно сделать следующие замечания:

- 1) В Главе 1 диссертации приводится довольно сжатый обзор литературных данных, посвященных различным типам сенсоров, использованных ранее в составе мультисенсорных систем типа «электронный нос», ЭН, для анализа выдыхаемого воздуха. Автор приводит по 1–2 примера для каждого типа сенсоров, перечисленных в Таблице 2. При этом порядок типа сенсоров, процитированных в Таблице 2, и порядок появления описания их применения в тексте не совпадает. Особенно стоит выделить недостаточное и весьма поверхностное описание применения масс-чувствительных сенсоров на поверхностных акустических волнах и кварцевых резонаторах.
- 2) В связи с первым замечанием стоит также обратить внимание на недостаточное описание оптических сенсоров, которые могут быть не только колориметрическими (основанными на абсорбционном поглощении), но изменять и другие характеристики, такие как интенсивность люминесценции (флуоресценции) и пр., и на отсутствие в тексте работы хотя бы краткого описания механизмов отклика оптических и масс-чувствительных сенсоров к ЛОС.



- 3) Раздел 1.3.2.6 посвященный теоретическому описанию принципа работы использованных в работе полупроводниковых металлоксидных сенсоров, также представляется несколько сжатым и неполным. Отсутствует схематическое изображение МО сенсора, включающее детальное описание отклика сенсора к различным анализируемым летучим соединениям (например, окисляющим или восстанавливающим), которое могло бы улучшить восприятие работы. Более того, в разделе 2.1 и в Таблице 5 автор приводит описание использованных в работе МО сенсоров, однако обоснование выбранных составов сенсорных материалов не приводится. Значит ли это, что автор не работал непосредственно над разработкой МО сенсорных материалов и над подбором оптимального состава сенсоров в составе использованных МС, а использовал уже известный и ранее использованный массив сенсоров?
- 4) Диссертационная работа в большой степени посвящена применению математических методов анализа многомерных данных, включая методы классификации и стандартизации, и как следствие, содержит большое число математических выражений и уравнений. Многие из параметров и операторов данных уравнений не описаны и не расшифрованы в тексте, непосредственно после первого цитирования в составе математического выражения, это существенно затрудняет чтение и восприятие содержания работы.
- 5) В разделе 3.4 Главы 3, и, в частности, в Таблице 18, демонстрирующей матрицы ошибок предсказания классов для обучающего наборов данных по одному случайному разбиению, суммарное количество образцов постоянно варьируется, сумма справедливо и ошибочно классифицированных образцов не совпадает с количеством образцов в истинном классе - как автор может прокомментировать это несоответствие?
- 6) В Главе 3 диссертации на с. 74 автор упоминает ранее выделенный сенсор S4, как наиболее важный при классификации в процессе анализа попарных графиков рассеяния и цитирует рисунок 14 (должен быть рисунок 13), также ошибочно процитирован рисунок 14 (должен быть рисунок 17), что создает неясность в интерпретации автором полученных результатов (процитированный рисунок 14 демонстрирует зависимость доли объясненной дисперсии для модели PCA, а не оценку важности признаков в модели LR).

Указанные замечания не умаляют достоинств диссертационной работы.

Резюмируя, можно сказать, что проведенное исследование вносит существенный вклад в практику применения мультисенсорных систем на основе металлоксидных газочувствительных сенсоров для диагностики рака легких. Диссертация Кононова Александра Станиславовича на тему: «Разработка метода диагностики рака легких на основе онлайн анализа выдыхаемого воздуха с использованием металлоксидных



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 наук по научной специальности 1.4.2. Аналитическая химия. Пункты 9 и 11 указанного Порядка диссертантом не нарушены.

Член диссертационного совета

Assistant Professor,  
Доцент кафедры химических наук  
и технологий  
факультета естественных наук  
Университета г. Рима «Тор Вергата», д.х.н.

Львова Лариса Борисовна

Почтовый адрес:

via della Ricerca Scientifica, 1  
Roma, 00133  
телефон: + 39 06 72594732  
e-mail: [larisa.lvova@uniroma2.it](mailto:larisa.lvova@uniroma2.it)

28.04.2022

Certify the signature of Lvova L.B.  
Head of the DSCT,

Prof. Valeria Conte

