

ОТЗЫВ

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

Актуальность избранной темы. Используемые в настоящее время методы диагностики рака легкого недостаточно эффективны, что приводит к выявлению болезни только на поздних стадиях и, как следствие, ведет к высокой смертности заболевших. В этой связи актуальность решения поставленной в диссертационной работе Кононова А.С. проблемы разработки высокопроизводительного и надежного метода диагностики рака легкого не вызывает каких-либо сомнений. Принципиально важным представляется решение этой проблемы в рассматриваемой работе с помощью экспрессного и неинвазивного метода по анализу выдыхаемого воздуха. Несмотря на наличие высокочувствительных селективных методов анализа, таких как хромато-масс-спектрометрия, проблема ранней диагностики рака легких по результатам анализа выдыхаемого воздуха далека от своего оптимального решения.

Степень обоснованности положений, выводов и рекомендаций. Для достижения поставленной цели работы диссертанту было необходимо обосновать выбор методов пробоподготовки и анализа выдыхаемого воздуха, найти оптимальную схему его инструментальной реализации, обосновать алгоритм обработки экспериментальных данных и выбрать конкретные подходы к стандартизации разработанной схемы. Сразу же отметим, что большинство указанных задач в работе были успешно решены.

Существующие методы анализа выдыхаемого воздуха, используемые для неинвазивной диагностики различных заболеваний, можно разделить на две группы. Первую группу образуют методы определения так называемых маркеров – определенных веществ, которые служат в качестве индикаторов заболевания. Вторая группа основана на алгоритме распознавания образов, когда получаемые аналитические данные используются целиком без привязки к определенному химическому соединению. Среди методов первой группы наиболее эффективна хромато-масс-спектрометрия (ХМС), которую в настоящее время принято рассматривать как «золотой стандарт» при определении микропримесей летучих органических соединений в выдыхаемом воздухе. Однако ХМС слишком сложна для массового применения, необходимого для скрининга населения. Кроме того, ХМС, как правило, требует предварительной довольно сложной

пробоподготовки, которая сопряжена с образованием артефактов и деградацией анализов в процессе хранения пробы и термодесорбции, а также с проявлением эффекта «памяти».

Сложность обоснованного выбора метода анализа выдыхаемого воздуха для диагностики рака легкого обусловлена двумя причинами: отсутствием стандартных методик анализа и очень жесткими требованиями, предъявляемыми к этим методикам. Они должны обеспечивать специфичность и прогностичность положительного результата тестирования не менее (98–99)%, а чувствительность и прогностичность отрицательного результата – не менее (85–90)%.

На основании опубликованного в ведущем отечественном журнале «Успехи химии» всестороннего обзора по методам анализа выдыхаемого воздуха для ранней диагностики рака легкого диссертант с соавторами сделали вывод о предпочтительности применения мультисенсорных систем в сочетании с проведением анализа в режиме онлайн. При этом подобный выбор является далеко не очевидным, поскольку при диагностике рака легких на основе анализа выдоха, только в 9 % опубликованных статей анализ проводился в режиме онлайн. Как показали результаты обсуждаемой работы, этот выбор полностью себя оправдал.

Полностью обоснованным представляется и сделанный диссертантом выбор в пользу полупроводниковых металлооксидных сенсоров в качестве элементов мультисенсорной системы. Низкая селективность подобных сенсоров компенсируется увеличением их числа в системе, а малое время отклика, долговечность и возможность очищения являются неоспоримыми достоинствами при проведении массовых анализов анализа в режиме онлайн. Несколько вопросов и замечаний у автора этих строк возникло в связи с выбором материала сенсоров, но об этом речь пойдет во второй части отзыва.

Одним из недостатков диагностики по анализу выдыхаемого воздуха является негативное влияние варибельности состава воздуха, которым дышит испытуемый во время тестирования. С целью устранения этого недостатка диссертантом предложена схема анализа, включающая продувку мультисенсорной ячейки потоком воздуха помещения, в котором проводится тестирование, а сам испытуемый находится в этом помещении перед тестированием не менее 10 минут. При этом полезный сигнал отсчитывался от базисной линии, полученной при продувке ячейки воздухом помещения.

Обработка сигналов мультисенсорной системы, полученных от 6 сенсоров трёх различных типов при трёх различных температурах, проводилась с помощью различных статистических критериев, принятых при обработке многомерных данных. Была доказательно продемонстрирована возможность переноса градуировочной зависимости и

стандартизации откликов между двумя мультисенсорными системами с однотипными сенсорами.

Достоверность результатов. Обсуждаемая диссертационная работа отличается высокой степенью достоверности полученных результатов и выводов. Основные методические приемы анализа выдыхаемого воздуха в ней отработывались на воздушных газовых смесях, содержащих летучие органические соединения на уровне концентраций, характерных для выдыхаемого воздуха здоровых испытуемых и больных раком легкого. В качестве тестовых были выбраны типичные для рака легкого тестовые вещества, хотя по этому вопросу у автора этих строк есть ряд вопросов и замечаний, которые будут изложены во второй части отзыва.

Практически для всего массива используемых в работе сенсоров были получены ожидаемые линейные зависимости аналитического сигнала от концентрации аналитов в газовых смесях в выбранном температурном диапазоне. С целью выявления возможного негативного влияния загрязненности воздуха помещения, в котором планируется проведение анализа выдыхаемого воздуха, осуществлялась оценка изменения проводимости сенсоров между базовой экспериментальной схемой анализа и той же схемой с подключением на входе угольного фильтра, удерживающего все известные загрязнители. Если относительное изменение превышало 5 %, то помещение признавалось не пригодным для проведения анализа выдыхаемого воздуха. Высокая степень достоверности результатов работы достигнута, в том числе, и за счет статистической обработки и критического анализа полученных экспериментальных данных с использованием современного химико-аналитического оборудования и компьютерных программ. В частности, этот анализ в ряде случаев заставил диссертанта отказаться от представления о нормальном распределении результатов в пользу логнормального.

Научная новизна и практическая значимость. В обсуждаемой работе впервые предложена, создана и апробирована методика онлайн-анализа выдыхаемого воздуха с помощью системы газочувствительных металлооксидных сенсоров, не требующая дополнительной пробоподготовки. Разработанная методика обладает высокими быстродействием и производительностью, минимальным эффектом памяти и отсутствием артефактов. Предложен и апробирован алгоритм обработки экспериментальных данных, позволяющий эффективно разделять здоровых людей и больных раком легкого. По основным показателям (чувствительности и селективности) разработанная методика не уступает известным аналогам. Существенным элементом научной новизны обсуждаемой работы явилась разработка схемы стандартизации мультисенсорных систем с идентичными сенсорами с помощью переноса градуировочной зависимости, который

позволяет обрабатывать результаты анализа выдыхаемого воздуха в нескольких мультисенсорных системах в единой базе.

Замечания и вопросы.

1. В работе нет достаточно ясного обоснования выбора материалов для изготовления газочувствительных сенсоров. Кроме Pt и Pt сенсоры S1 и S2 были дополнительно допированы кадмием, а S5 и S6 – лантаном (табл. 5 на с. 42). С какой целью вводились дополнительные допанты, и каково было их содержание в сенсоре?

2. По какой причине различаются число и составы газочувствительных сенсоров, а также номенклатура тестовых веществ в самой диссертационной работе и в статьях с изложением основных результатов этой работы? Так, в статье, опубликованной в журнале «Вопросы онкологии», использовали 7 сенсоров без дополнительных допантов, а в качестве тестовых веществ служили 1-пропанол, этанол и аммиак, в то время как в диссертации было 6 сенсоров, а в качестве тестовых веществ служили 1-пропанол, н-гептан, о-ксилол или этилбензол.

3. В диссертации использован статический способ получения газовых смесей тестовых веществ, который отличается высокой трудоемкостью и не рекомендован для паров летучих органических веществ из-за их неизбежной адсорбции на стенках сосуда. Более эффективными в этом случае являются динамические способы, реализуемые, например, с помощью серийно выпускаемых в РФ парофазных источников газовых смесей (ПИГС). Ресурс по объему генерируемой газовой смеси для одного ПИГС составляет 1000 литров, а концентрации целевых компонентов находятся в необходимом для проведения исследований диапазоне от 0,1 до 1000 ppm.

4. Не удовлетворительным представляется решение проблемы влияния влажности анализируемого воздуха на показания сенсоров за счет поддержания в помещении, где проводится анализ, относительной влажности воздуха (60 ± 5) %. Поскольку выдыхаемый воздух насыщен водяным паром, то и нулевой воздух, которым продувается ячейка перед анализом выдыхаемого воздуха, тоже должен иметь влажность, близкую к 100 %. При этом совершенно необязательно насыщать водяным паром весь воздух в помещении, а достаточно насытить поток нулевого воздуха, поступающего в ячейку.

5. Универсальная газовая постоянная в формуле (22) на с. 48 должна иметь другую размерность.

Технические недочеты.

1. На рис. 11 (с. 61) не расшифровано, что такое ОВКС.

2. В тексте диссертации 4 раза указан п. 3.4 и ни одного раза пункты 3.1, 3.2 и 3.3.

3. В перечне сокращений нет расшифровки ЭН, RMSEC, RMSEP

Указанные замечания несколько снижают общее впечатление от диссертационной работы Кононова А.С., но не влияют на заключение о её соответствии предъявляемым требованиям.

Заключение. Диссертация Кононова Александра Станиславовича на тему: «Разработка метода диагностики рака легких на основе 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», а 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.

Член диссертационного совета

Доктор химических наук, профессор, профессор

27. 04. 2022

Родинков Олег Васильевич