

## ОТЗЫВ

члена диссертационного совета на диссертацию Кононова Александра Станиславович 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 (химические науки).

Диссертационная работа Кононова Александра Станиславович на тему: «Разработка метода диагностики рака легких (РЛ) на основе онлайн анализа выдыхаемого воздуха с использованием металлооксидных газочувствительных сенсоров» посвящена разработке нового высокоэффективного метода диагностики рака легких, в основе которого лежит создание мультисенсорной системы, обеспечивающей возможность онлайн-анализа. Данная работа является, несомненно, **актуальной** в связи с необходимостью создания принципиально новых методов диагностики РЛ, которые должны повысить не только эффективность самой диагностики, но обеспечить оперативный контроль в процессе лечения и клинических испытаний. Таким образом, разработка как всего подхода в целом, так и отдельных её составляющих: собственно металлооксидных сенсоров, мультисенсорной системы регистрации аналитического сигнала, оперирующей единой базой данных, является крайне актуальным и перспективным направлением не только в научной сфере деятельности, но и, что является главным достоинством, это дальнейшее практическое применение. Сформулированная автором цель работы и перечень задач, которые необходимо было решить для успешного выполнения этой цели, отличаются конкретностью и **практической направленностью**.

Диссертационная работа на русском языке представлена на 97 страницах и содержит 15 таблиц и 23 рисунка. Состоит из введения, 4 глав: обзора литературы, отражающей последние тенденции и достижения в исследуемой области, экспериментальной части (используемые методы и приборы – глава 2; разработка методов онлайн-анализа выдыхаемого воздуха для диагностики рака легких с использованием мультисенсорной системы – глава 3; разработка методов переноса градуировочной зависимости и стандартизации откликов между двумя мультисенсорными системами – глав 4) основных выводов и заключения, списка литературы, состоящего из 101 наименования и списка сокращений и условных обозначений. Результаты работы изложены во 2-й, 3-й и 4 главах диссертационной работы и опубликованы в 3-х статьях, опубликованных в журналах, индексируемых в базах WoS и Scopus, а также в тезисах докладов на конференциях. Работа выглядит логически выстроенной и законченной. Во введении обоснована актуальность, степень разработанности темы исследования, цели и задачи работы, научная новизна и практическая значимость работы, методология и методы исследования, положения, выносимые на защиту, личный вклад автора и апробация работы. Первая глава диссертационной работы посвящена детальному обзору литературы, отражающей все особенности подхода, основанного на анализе выдыхаемого воздуха (ВВ) для диагностики РЛ. Это и наиболее информативные биомаркеры рака легкого в выдыхаемом воздухе и методы пробоотбора и пробоподготовки для анализа выдыхаемого воздуха и собственно методы анализа выдыхаемого воздуха и, конечно, методы обработки многомерных данных. Во второй главе диссертации, относящейся к экспериментальной



части работы, приведено подробное описание методов исследования и приборов, с помощью которых проводилась диагностика ВВ на наличие РЛ. Автором были подробно описаны три мультисенсорные системы, при этом первая система была предназначена для оптимизации набора неселективных сенсоров, а вторая и третья использовались для анализа возможности совмещения откликов. Был осуществлен анализ чувствительности сенсоров к разным группам соединений и выбраны три наиболее оптимальных температурных режима работы этих сенсоров. Предложена методика приготовления модельных газовых смесей, которые являлись градуировочными воздушными газовыми смесями, являющимися неотъемлемой частью проводимых исследований. В диссертации рассматривается процедура анализа ВВ как пациента, так и модельных газовых смесей и приводится детальная схема обработки данных, получаемых с помощью первой мультисенсорной системы. Такие же исследования были выполнены и для второй и третьей мультисенсорных систем при анализе модельных газовых систем, а также для проведения экспериментов по оценке возможности проведения переноса градуировочных зависимостей с помощью метода стандартизации отклика. В диссертации представлена схема проведения экспериментов по оценке возможности проведения переноса градуировочных зависимостей с помощью методов стандартизации. Третья глава диссертации посвящена рассмотрению наиболее важному с **практической** точки зрения аспекту диссертации: разработке метода онлайн анализа выдыхаемого воздуха для диагностики рака легких с использованием мультисенсорной системы. Четвертая глава является завершающей главой экспериментальной части диссертации. Она посвящена разработке метода переноса градуировочной зависимости между двумя мультисенсорными системами. Результаты, полученные в этой главе, демонстрируют возможность проведения стандартизации отклика одной МС для совместного использования одной модели классификации, обученной на откликах другой МС. Методы однофакторной стандартизации продемонстрировал наибольшую и приемлемую точность классификации при минимальном количестве стандартизационных образцов, равном четырем. В заключении автор подводит итоги проделанной работы и перечисляет наиболее важные результаты, полученные им в ходе выполнения данного исследования.

**Научная новизна работы** заключается в следующем: предложена, создана и апробирована схема онлайн анализа ВВ с помощью системы газочувствительных металлооксидных сенсоров, не требующая дополнительной пробоподготовки; разработан и апробирован алгоритм обработки данных для оценки результативности переноса градуировочных зависимостей между двумя мультисенсорными системами с помощью стандартизации откликов на модельных задачах классификации; разработан и апробирован алгоритм обработки экспериментальных данных, позволяющий эффективно разделять больных РЛ и здоровых людей с высокой чувствительностью ( $90.5 \pm 2.6\%$ ), специфичностью ( $98.1 \pm 1.5\%$ ), точностью ( $94.0 \pm 1.6\%$ ), ROC AUC  $0.961 \pm 0.018$ , прогностичностью положительного результата ( $98.3 \pm 1.3\%$ ) и прогностичностью отрицательного результата ( $89.9 \pm 2.7\%$ ).

В работе следует отметить большой объем исследований, которые выполнены с привлечением самых современных тенденций для извлечения важной информации из экспериментальных данных – методы хемометрики. Фактически, данная работа развивает подход, который принято называть ЭН (электронный нос). Личный вклад автора является несомненным и состоял в активном участии в постановке задач, исследовании,



планировании, подготовке и проведении экспериментальных исследований, а также в анализе, интерпретации и обобщении полученных результатов, подготовке докладов и публикаций. Материалы диссертационной работы опубликованы в 3-х статьях в рецензируемых международных изданиях и в виде тезисов докладов на 6 конференциях.

К представленной диссертации Кононова А.С. имеется ряд вопросов:

- 1) Почему для обработки сигнала сенсора был выбран именно интеграл проводимости по времени за вычетом площади, образуемой базовой линией? (стр. 51-52)
- 2) Какая цель построения ROC кривых и расчета площадей под ними в данной работе? Как могут быть использованы рассчитанные метрики? (стр. 70)
- 3) Почему из всех способов переноса градуировочных зависимостей был выбран именно подход по стандартизации откликов? (стр. 38)

Указанные замечания не оказывают влияния на положительную оценку диссертации, которая представляет собой успешно выполненное исследование.

Диссертация Кононова Александра Станиславович 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 (химические науки). Пункты 9 и 11 указанного Порядка диссертантом не нарушены.

Член диссертационного совета,  
доктор физико-математических наук,  
профессор,  
профессор кафедры аналитической химии,  
Института химии,  
Санкт-Петербургского государственного университета



Семенов В.Г.

Дата 21 апреля 2022 г.