

## ОТЗЫВ

официального оппонента, кандидата химических наук, старшего научного сотрудника Федерального научно-клинического центра реаниматологии и реабилитологии (ФНКЦ РР) Паутовой Алисы Константиновны на диссертационную работу Гашимовой Элины Мансуровны на тему: «Хроматомасс-спектрометрическая диагностика рака легких по выдыхаемому воздуху» на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.2 – аналитическая химия

Разработка способов диагностики разных видов рака легких по специфичным биомаркерам в биологических матрицах – одно из приоритетных направлений развития современной медицины. Среди объектов анализа особый интерес представляет выдыхаемый воздух ввиду неинвазивности и доступности процедуры отбора проб, не сопряженной с существенным дискомфортом для пациента. Наличие, отсутствие, или изменение содержания биомаркеров может позволить проводить дифференциальную диагностику рака легких на ранних стадиях и повысить эффективность назначаемой терапии.

**Актуальность выполненного исследования** в том, что несмотря на повышенный интерес научного сообщества к данному направлению, диагностика рака легких по данным анализа выдыхаемого воздуха находится на исследовательском уровне и практически не используется в клинической практике. На сегодняшний день не установлен достоверный перечень биомаркеров, характерный для данного заболевания и не определены единые воспроизводимые условия отбора и анализа выдыхаемого воздуха.

**Целью** работы являлось создание неинвазивного способа диагностики рака легких по компонентному составу выдыхаемого человеком воздуха методом газовой хроматомасс-спектрометрии на основе выявленного перечня наиболее информативных для заболевания биомаркеров. Поставленная цель достигается детально сформулированными и адекватно поставленными **задачами**.

**Новизна исследования и полученных результатов, степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**, не вызывают сомнений. Разработан способ диагностики рака легких, включающий хроматомасс-спектрометрический анализ выдыхаемого воздуха и выявление потенциальных биомаркеров заболевания,

получены данные по влиянию статуса курения, гендерной принадлежности, гистологического типа, локализации и резекции опухоли на профиль летучих органических соединений выдыхаемого воздуха, установлены профили выдыхаемого воздуха и выделяемых опухолевыми тканями летучих органических соединений, по соотношениям их содержаний построены диагностические модели различными методами машинного обучения.

**Значимость для науки и практики результатов диссертации, возможные конкретные пути их использования.** Разработаны методика анализа выдыхаемого воздуха при диагностике рака легких и программное приложение, позволяющие диагностировать рак легких с высокой вероятностью по профилю летучих органических соединений выдыхаемого воздуха (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2021662555 «Прогнозирование рака легких методом нейронных сетей»). По результатам проведенных исследований оформлена заявка на патентование на «Способ диагностики рака легких».

**Диссертационная работа** изложена на 155 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, экспериментальной части, заключения и списка литературы. Библиография включает 201 источник, большинство из которых иностранные, иллюстративный материал включает 28 таблиц и 14 рисунков.

**Во введении** отражена актуальность темы исследования, степень её разработанности, цель и задачи диссертационного исследования, научная новизна, практическая значимость исследований, отмечены методология и методы исследования, приведены основные положения, выносимые на защиту.

**В первой главе диссертации** приведен обзор литературы, включающий в себя результаты различных исследовательских групп по выявлению биомаркеров рака легких в выдыхаемом воздухе. Анализируются способы отбора и хранения проб выдыхаемого воздуха, концентрирования и определения летучих органических соединений, обработки данных, их преимущества и недостатки. Обобщен перечень основных биомаркеров рака легких. Обсуждены основные проблемы, препятствующие внедрению анализа выдыхаемого воздуха в клиническую практику. Представленные выводы по главе сформулированы кратко, емко и хорошо согласуются с рассмотренными в работе аспектами.

Во **второй главе** соискатель приводит описание объектов исследования, реактивы и материалы, основное и вспомогательное научное оборудование, методы и методики проведения анализа. Приводятся результаты, позволившие оптимизировать методики анализа вдыхаемого воздуха аналитическими методами, в том числе газовой хроматографией с пламенно-ионизационным и масс-селективными детекторами, а также методом «электронного носа». Представлены результаты анализа выдыхаемого воздуха различных групп пациентов с раком легких и здоровых добровольцев. Проанализированы влияние различных факторов на профиль летучих органических соединений в выдыхаемом воздухе, вариативность его профиля у пациентов с раком легких в зависимости от локализации опухоли и гистологического типа. Исследованы и проанализированы профили выделяемых опухолевой тканью летучих органических соединений, проведен статистический анализ этих данных, построены диагностические модели.

В завершении работы представлено **общее заключение**, содержащее выводы, соответствующие поставленным задачам и свидетельствующие об их выполнении.

По теме диссертационного исследования опубликованы 18 работ, включающие 7 статей в профильных рецензируемых журналах из Перечня ВАК, из которых 7 отвечают специальности «аналитическая химия», а также 11 тезисов докладов в материалах научных конференций. В диссертационной работе имеются ссылки на все публикации соискателя по теме диссертации.

В целом работа производит положительное впечатление, написана грамотным русским языком. Основным замечанием к оформлению работы является слишком краткие подписи к рисункам и названиям таблиц, которые не позволяют в полной мере оценить их содержание.

Кроме того, возникли следующие вопросы:

1. Использовали ли в работе какой-либо вид внутреннего стандарта?
2. Отрабатывали ли методику анализа выдыхаемого воздуха на модельных смесях?
3. Проводили ли валидацию методики ГХ-МС анализа выдыхаемого воздуха с выявлением относительного стандартного отклонения, пределов обнаружения и предел определения?

4. Почему не проводили оценку рабочих диапазонов применяемых в работе аналитических методик между собой и в сравнении с литературой?
5. Попадали ли площади пиков наиболее значимых биомаркеров выдыхаемого воздуха в диапазон линейности прибора?
6. Обнаруженные в работе слабые, хоть и достоверные, корреляции, не могли внести значимый вклад в прогностические модели и не удивительно, что их последующая статистическая обработка это подтвердила. В чем заключалась необходимость их проверки?
7. Использовали ли поправку Бонферрони на множественные сравнения при проведении статистической обработки данных, указанных, например, в таблице 27?
8. Проводилась ли оптимизация методики анализа методом машинного обучения?

Указанные вопросы не снижают научную и практическую значимость диссертационной работы, однако ответы на данные вопросы могут в значительной мере раскрыть аналитическую значимость работы и подтвердить достоверность получаемых результатов для дальнейшего практического применения в клинической практике.

Представленный автореферат в полной мере соответствует основным положениям и выводам, приведенным в диссертационной работе.

Таким образом, диссертационная работа **Гашимовой Элины Мансуровны** на тему «Хроматомасс-спектрометрическая диагностика рака легких по выдыхаемому воздуху», представленная на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.2 – аналитическая химия, является научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная задача аналитической химии в области применения методов химического анализа, теории и практики пробоотбора и пробоподготовки в аналитической химии, анализа органических веществ и материалов, математического обеспечения химического анализа и клинического анализа (п. 2, 5, 7, 10 и 16 паспорта специальности 1.4.2 – аналитическая химия).

Диссертационная работа полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г. (в ред. Постановлений

Правительства РФ от 11.09.2021 N 1539), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Гашимова Элина Мансуровна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.2 – аналитическая химия.

Старший научный сотрудник лаборатории  
метаболизма при критических состояниях  
Федерального научно-клинического центра  
реаниматологии и реабилитологии,  
кандидат химических наук  
(1.4.2 - Аналитическая химия)

Паутова Алиса Константиновна

Адрес учреждения:  
107038, г. Москва, Россия  
ул. Петровка. д.25, стр.2  
Тел. +79057738981  
e-mail: apautova@fnkcurr.ru

Подпись А.К. Паутовой «Заверяю»

Заместитель директора-руководитель НИИ общей  
реаниматологии имени В.А. Неговского ФНКЦ РР  
Заведующий кафедрой анестезиологии-реаниматологии  
ИВДПО ФНКЦ РР, доктор медицинских наук

Кузовлев Артем Николаевич

26.10.2022

