

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научно-исследовательской
работе ФГАОУ ВО Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова Минздрава России

(Сеченовский Университет)

кандидат медицинских наук, доцент

Бутнару Д.В.

Д.В. Бутнору 20 22 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации

о диссертации Гашимовой Элины Мансуровны

«Хроматомасс-спектрометрическая диагностика рака легких по выдыхаемому воздуху», представленной на соискание ученой степени кандидата

химических наук по специальности

1.4.2. – Аналитическая химия (химические науки)

Актуальность темы

На сегодняшний день рак легких является наиболее распространенным и агрессивным видом онкологии и остается основной причиной летальных исходов среди подобных заболеваний, что диктует необходимость разработки альтернативных способов диагностики рака легких. Особенно интересными представляются подходы, предполагающие неинвазивный отбор проб, такие, как выдыхаемый воздух, конденсат выдыхаемого воздуха, слюна, моча и другие, из которых наиболее простым и непосредственно связанным с работой легких является выдыхаемый воздух. В связи с этим, разработка методов диагностики и анализа, позволяющих выявить рак легких на ранних стадиях, представляется актуальной проблемой. Выявление по наличию / отсутствию или изменению

содержания биомаркеров позволит диагностировать рак легких на ранних стадиях, более эффективно определить характер заболевания и повысить эффективность назначаемой терапии.

Отсутствие единого подхода к методике анализа выдыхаемого воздуха и неоднородность результатов различных научных групп относительно перечня биомаркеров диктует необходимость оптимизации методики определения летучих органических соединений в выдыхаемом воздухе, а также идентификации биомаркеров на разных массивах данных. Таким образом, актуальность темы диссертационной работы Гашимовой Э.М., посвященной решению проблем клинической диагностики, не вызывает сомнений.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 155 страницах машинописного текста, содержит 28 таблиц и 14 рисунков, состоит из введения, литературного обзора, 8 глав экспериментальной части, общих выводов и списка цитируемой литературы из 201 наименования.

В главе 1 представлен аналитический обзор, в котором обсуждены результаты различных исследовательских групп по выявлению биомаркеров рака легких в ЛОС выдыхаемого воздуха. Анализируются способы отбора и хранения проб выдыхаемого воздуха, концентрирования и определения ЛОС, обработки данных, их преимущества и недостатки. Обобщен перечень основных биомаркеров рака легких. Обсуждены основные проблемы, препятствующие внедрению анализа выдыхаемого воздуха в клиническую практику.

Глава 2 посвящена результатам и обсуждениям экспериментальной работы диссертанта. Приводятся результаты, позволившие оптимизировать методики анализа выдыхаемого воздуха аналитическими методами. Представлены результаты анализа различными аналитическими методами выдыхаемого воздуха различных групп – пациентов с раком легких и здоровых добровольцев. Проанализированы влияние различных факторов на профиль ЛОС в выдыхаемом воздухе, вариативность профиля ЛОС в выдыхаемом воздухе пациентов с

раком легких в зависимости от гистологического типа, локализации опухоли, изменчивости профиля ЛОС пациентов с раком легких и с доброкачественными опухолями после резекции. Исследованы профили выделяемых опухолевой тканью ЛОС, проведен статистический анализ этих данных, построены диагностические модели. В заключении диссертационной работы представлены выводы, в полной мере соответствующие поставленной цели и задачам исследования.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций

Диссертационное исследование выполнено на высоком научно-методическом уровне. В работе применены подходы и методы, полностью соответствующие целям и задачам исследования.

Сформулированные выводы и рекомендации основаны на глубоком анализе литературных источников и научной информации, а также на достаточном количестве публикаций по теме исследования в высокорейтинговых изданиях.

Представленные в диссертационной работе научные положения, выводы и рекомендации являются достоверными и логично вытекают из представленных экспериментальных результатов.

По теме диссертации опубликовано 7 публикаций в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК РФ и индексируемых в международных базах Web of Science и Scopus а также зарегистрирована 1 программа для ЭВМ. Результаты исследования прошли широкую апробацию на 10 всероссийских и международных конференциях.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Результаты диссертационной работы соответствуют специальности 1.4.2. – Аналитическая химия.

Научная новизна исследования и полученных результатов

Научная новизна диссертационной работы заключается в создании уникального способа диагностики рака легких на основе профиля выдыхаемого воздуха методом газовой хроматографии – масс-спектрометрии. Автором исследовано влияние на профиль летучих органических соединений гендерной принадлежности, статуса курения пациента, а также гистологического типа, локализации или резекции опухоли. В результате анализа профиля выдыхаемого воздуха пациентов с раком легкого и здоровых добровольцев построены диагностические модели.

Значимость для науки и практики полученных результатов

Теоретическая значимость работы заключается в демонстрации возможности неинвазивной диагностики рака легких по результатам анализа выдыхаемого воздуха с использованием методов газовой хроматографии. Получены данные по влиянию статуса курения, гендерной принадлежности, гистологического типа, локализации и резекции опухоли на профиль ЛОС выдыхаемого воздуха, установлены профили выдыхаемого воздуха и выделяемых опухолевыми тканями летучих органических соединений.

Значимость полученных автором диссертации результатов не вызывает сомнений. Разработанная методика анализа профиля выдыхаемого воздуха и программного обеспечения позволяют с высокой вероятностью проводить диагностику рака легкого (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ No 2021662555 «Прогнозирование рака легких методом нейронных сетей»).

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Полученные Гашимовой Э.М. результаты представляют теоретический и практический интерес и могут быть применены в работе специалистами в области аналитической химии, биохимии, метабомики, и онкологии.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и заключений

Достоверность полученных результатов и сформулированных на их основе выводов подтверждается значительным объемом экспериментальных данных, репрезентативностью выборки анализируемого материала, применением методов машинного обучения и хемометрической оценки данных, использованием современных методов анализа и научного оборудования для хроматографических и масс-спектрометрических исследований.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом, замечания по оформлению

Диссертационная работа Гашимовой Элины Мансуровны содержит все необходимые составляющие такого уровня исследований и включает введение, обзор литературы, описание объектов и методов исследования, обсуждение полученных результатов, выводов и списка цитируемой литературы. Автореферат полностью отражает основное содержание диссертации. Полученные автором результаты в полном объеме отражены в опубликованных в соавторстве публикациях по теме исследования.

При ознакомлении с диссертацией к соискателю возник ряд замечаний и вопросов:

1. Использовал ли автор внутренний стандарт при проведении ГХ-МС анализа?
2. На странице 91 не до конца ясно, почему использование не абсолютных показателей площадей пиков ЛОС, а их соотношений способствует нивелированию вариативности проб, обусловленной особенностями метаболизма?
3. Может ли автор уточнить, с помощью какого языка программирования проводили разработку диагностических моделей машинного обучения?
4. Какой критерий (пороговое значение) было выбрано для установления вероятности наличия заболевания?

5. Валидность созданной диагностической модели оценивалась ли на образцах, отобранных в других помещениях, отличных от образцов собранных для обучения модели?
6. На Ваш взгляд, существует ли возможность оценки воспроизводимости созданной методики?

Указанные замечания не являются принципиальными и не снижают благоприятного впечатления от диссертационной работы. Из представленной диссертации видно, что Гашимова Элина Мансуровна в ходе выполнения диссертационной работы продемонстрировала профессионализм в таких областях, как газовая хроматография и масс-спектрометрия летучих органических соединений, обработка и интерпретация результатов масс-спектрометрического анализа, а также создание классификационных моделей методами машинного обучения, что свидетельствует о ее широком научном кругозоре и высокой квалификации.

Заключение

Таким образом, диссертация Гашимовой Элины Мансуровны является завершенной научно-квалификационной работой, выполненной в области аналитической химии. В научной квалификационной работе решены задачи, обладающие существенными значениями в развитии теоретических представлений и расширении практического применения газовой хроматографии и масс-спектрометрии для поиска диагностических маркеров рака легкого.

Диссертационная работа «Хроматомасс-спектрометрическая диагностика рака легких по выдыхаемому воздуху» соответствует паспорту специальности «Аналитическая химия» и требованиям п. 9 "Положения о порядке присуждения ученых степеней", утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года №842 с изменениями от 20 марта 2021 г., предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Гашимова Элина Мансуровна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.2. – Аналитическая химия.

Настоящий отзыв рассмотрен и утвержден на заседании лаборатории фармакокинетики и метаболомного анализа федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет) 20 октября 2022 г. (протокол №1 от 20 октября 2022 г.).

Заведующая лабораторией фармакокинетики и метаболомного анализа Института трансляционной медицины и биотехнологии Научно-технического парка биомедицины, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет),
Кандидат химических наук



Апполонова Светлана
Александровна



Почтовый адрес: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр. 2

Тел.: +7(499) 248-05-53

E-mail: appolosa@yandex.ru