

Отзыв официального оппонента

**доктора биологических наук Бонарцева Антона Павловича
на диссертацию Кочевалиной Марины Юрьевны
«Изменения запаха индивида, связанные с развитием перерывной
гепатокарциномы»,
представленной на соискание ученой степени кандидата биологических
наук, по специальностям 1.5.8. – Математическая биология,
биоинформатика, 1.5.5. - Физиология человека и животных**

Актуальность темы исследования

Одним из наиболее перспективных направлений в онкологии является разработка методов ранней диагностики опухолевых заболеваний. Выживаемость пациентов с опухолевыми заболеваниями и положительный прогноз при хирургическом лечении, лучевой терапии и химиотерапии зависит, прежде всего, от того, на какой стадии развития была диагностирована опухоль. Средняя пятилетняя выживаемость пациентов с диагностированными злокачественными опухолями таких распространенных опухолевых заболеваний как мелкоклеточный рак легкого, рак яичников, рак молочной железы, плоскоклеточный рак головы и шеи, гепатокарцинома и других на стадии I и на стадии IV может различаться более чем в 10 раз. И, к сожалению, наблюдаемый в настоящее время высокий уровень смертности населения от онкологических заболеваний до сих пор связан во многом с поздней диагностикой этих заболеваний. Тогда как эффективную раннюю диагностику можно считать уже методом терапии опухолевых заболеваний из-за доступности и простоты методов лечения опухолевых заболеваний на ранних стадиях их развития, поэтому актуальность избранной диссертантом темы очень высока.

Поздняя диагностика опухолевых заболеваний часто связана со сложностью, инвазивностью и дорогостоящей методов диагностики, что серьезно препятствует проведению регулярной массовой профилактической

диагностики. Обычные люди даже при возможности проведения диагностики по ОМС часто избегают этих психологически и физически неприятных процедур. В этой связи методы исследования на основе оценки паттернов летучих органических соединений (ЛОС) мочи представляются весьма перспективными из-за простоты получения исследуемых образцов, удешевления производства аналитической аппаратуры, возможным ее внедрением в предметы гражданского обихода и автоматизированной обработки и оценки полученных массивов данных с помощью алгоритмов искусственного интеллекта.

Следует также отметить, что сам подход использования живых организмов в качестве средств диагностики или терапевтических средств в настоящее время бурно развивается. И хотя в биоинженерии обычно используют микроорганизмы, в частности, активно исследуют и разрабатывают биосенсоры различных веществ на основе бактерий и вирусов, но сам этот факт позволяет расширить это понятие до млекопитающих-биосенсоров, как это осуществлено в работе Марины Юрьевны. Более того, эта работа также тесно связана и с интереснейшими направлениями нейробиологии, изучающими неизведанные возможности мозга, прежде всего, связанные с сенсорными системами, для диагностики и лечения различных заболеваний, что также повышает актуальность проведенного исследования.

Общая характеристика работы

Рецензируемая работа содержит результаты длительных комплексных исследований диагностического потенциала летучих органических соединений. Следует отметить большой объем заявленных задач и проведенных исследований, их разносторонность и междисциплинарность, но при этом целостность всей работы.

Диссертационная работа Кочевалиной М.Ю. построена по традиционному плану и включает: Введение, в котором обосновывается актуальность исследования, приведены цель и задачи, описаны объекты и

предмет исследования, практическая значимость работы, приведены основные положения, выносимые на защиту; Обзор литературы (глава 1), Материалы и методы исследования (глава 2), Результаты и обсуждение (глава 3), состоящей из 5-ти разделов, Заключение, Выводы, Список литературы. Материалы диссертации изложены на 173-х страницах (с использованием шрифта Times New Roman, 14-ый кегль, с полуторным интервалом), проиллюстрирована 32-мя рисунками, содержит 18 таблиц. Список литературы включает 378 источников цитирования, из которых 9 российские, а 369 – зарубежные.

В первой главе представлен Обзор литературы, состоящий из 4-х разделов и занимающий 55 страниц. Проведен углубленный анализ научной литературы по современному состоянию исследований физиологии и биохимии обоняния, использования летучих органических соединений, ассоциированных с различными запахами в качестве маркеров заболеваний, прежде всего, опухолевых, формирования специфического паттерна ЛОС при злокачественном опухолевом процессе, связи образования ЛОС с различными патофизиологическими и биохимическими процессами в опухолевых клетках и тканях, механизмами развития опухолей, экспериментальному моделированию опухолевых заболеваний на животных, обрисована проблема обработки массивных специализированных баз данных для хранения и обработки информации, полученной в биологических экспериментах.

Во второй главе «Материалы и методы исследования» (объемом 26 страниц) описаны объекты исследования, экспериментальные методы и методы математической обработки полученных данных. Работа выполнена на высоком методическом уровне, впечатляет подробное описание протоколов оригинальных методик как экспериментальных с использованием животных-сенсоров, так и создания специализированной базы экспериментальных данных для ее обработки алгоритмами искусственного интеллекта.

В экспериментальной третьей главе диссертационной работы (объемом 41 страница) представлена доказательная база правомочности сделанных автором

выводов и аргументирована новизна полученных результатов. Глава состоит из 5-ти разделов, посвященных различным оригинальным подходам использования животных-сенсоров для улавливания ЛОС в качестве маркеров опухолевого заболевания: 1) Факторов развития модельного опухолевого заболевания - перевитой гепатокарциномы; 2) Влияния различных физиологических факторов на спектр ЛОС; 3) Изменения спектра ЛОС мочи больных животных с перевитой гепатокарциномой; 4) Изменения спектра ЛОС мочи животных на разных стадиях развития опухоли; 5) Создания специализированной базы данных. Результаты экспериментальной работы хорошо иллюстрированы, приведен большой объем числовых данных с их статистической обработкой.

В «Заключении» (на 4-х страницах) диссертант подводит итоги работы и дает оценку их фундаментального и прикладного значения, что делает ее логически завершенной и осмысленной.

Выводы, сделанные в работе, соответствуют цели и задачам исследования. Положения, выносимые на защиту, подтверждены результатами диссертационного исследования.

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, их достоверность

Автором на высоком научном уровне используются различные подходы и методы в исследовании, обоснования полученных результатов и выводов, изучаются и критически анализируются результаты работ других учёных. Выводы и результаты, полученные диссертантом, обоснованы и достоверны, так как опираются на существующую теоретико-методологическую базу и результаты математического анализа обширного статистического материала с репрезентативными выборками и адекватным применением статистических методов обработки данных. В работе получен большой объем экспериментальных данных, для анализа которых диссертантом была создана специализированная база данных, что позволило в совокупности с их

статистической обработкой обеспечить достоверность результатов. Детализация описания результатов и используемых в работе методов, а также математическая обработка результатов доказывает, что преимущественная часть обсуждаемых в работе результатов – это личный вклад автора в работу.

Научная новизна полученных данных.

Впервые показано, что гепатокарцинома меняет запах индивида, формируя специфический комплекс ЛОС, который могут отличить два разных вида животных-сенсоров и который не зависит от процессов, сопровождающих многие заболевания. Сопоставление данных экспериментов показало, что комплекс ЛОС меняется от стадии к стадии развития опухоли, и животные-биосенсоры способны уловить эти изменения. Создана специализированная база данных, которая позволила проанализировать влияние на комплекс ЛОС большого количества факторов, не связанных с развитием опухоли. Использование базы данных позволило впервые показать, что возраст модельной мыши и физические травмы оказывают существенное влияние на запах индивида, увеличивая его сходство с запахом животных с развивающейся опухолью и этот эффект от последовательно полученных животным травм накапливается—приближая его к запаху больного организма с перевитой опухолью.

Возможность применения полученных результатов весьма обширна, т.к. с одной стороны предложенные методы использования животных-сенсоров позволяют уже сейчас контролировать и оценивать результаты исследований, полученных физико-химическими методами, такими, как, например, газовая хромато-масс-спектрометрия, а с другой, в работе разработан подход, который может быть использован для исследований паттерна запаха других заболеваний. Разработанный алгоритм хранения и внесения новой информации в базу данных делает доступным анализ результатов из очень разных биологических экспериментов, позволяет отвечать на новые вопросы к уже проведённым экспериментам с животными, а также планировать новые группы экспериментов для решения определённых задач.

Замечания

Замечаний принципиального характера к работе нет. Тем не менее, должен отметить несколько небольших замечаний рекомендательного характера.

Так, в диссертационной работе отсутствует сравнение полученных на животных-сенсорах данных с результатами физико-химического анализа летучих соединений в тех же образцах мочи, хотя такие данные приведены в статье, где соискатель является первым автором.

Имеются также замечания по оформлению работы. Лучше все-таки в тексте диссертационной работы в оглавлениях рисунков и таблиц не использовать сокращения «Рис.» и «Таб.», а писать полностью «Рисунок» и «Таблица». График на рисунке 27 по своему графическому оформлению отличается от других графиков.

Вместе с тем, отмеченные недостатки не снижают высокого качества исследования и не влияют на главные теоретические и практические результаты диссертации, описанные выше. Результаты оригинальны, обладают научной новизной и практически значимы, демонстрируют вклад автора в области медицины и физиологии, а также обработки данных и информации, подтверждают его понимание практической целесообразности изучения влияния заболевания на запах индивида. Это характеризует соискателя как полностью сложившегося исследователя, умеющего самостоятельно ставить и решать сложные междисциплинарные задачи.

По результатам работы автором опубликованы 3 публикации в рецензируемых научных изданиях, индексируемых базами данных (Web of Science, Scopus и RSCI) и рекомендованных ВАК для защиты кандидатских диссертаций, результаты работы были представлены на 8-ми международных и российских конференциях.

Подводя общий итог, необходимо заключить, что новые научные результаты, полученные диссертантом, имеют большое теоретическое и прикладное значение для в таких научных области как биология, медицина и

математическая обработка данных, а сама диссертация является законченной научно-квалификационной работой, отвечающей паспорту специальностей 1.5.8 – «Математическая биология, биоинформатика» и 1.5.5 – «Физиология человека и животных».

Автореферат отражает основное содержание диссертации, содержит обоснованные выводы, отвечает требованиям ВАК РФ.

Диссертационная работа отвечает требованиям ВАК, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, **Кочевалина Марина Юрьевна**, заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальностям 1.5.8 – «Математическая биология, биоинформатика» и 1.5.5 – «Физиология человека и животных»

Официальный оппонент:

доктор биологических наук, доцент кафедры биоинженерии биологического факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова»,

Бонарцев Антон Павлович


« » 2023 г.

Контактные данные:

Тел.: +7(495)930-63-06, e-mail: ant_bonar@mail.ru

Специальность, по которой официальным оппонентом защищена диссертация:

1.5.6. Биотехнология (биологические науки).

Адрес места работы: 119234, Москва, Ленинские горы, МГУ, д. 1, стр. 12

Тел.: +7(495)939-27-76; e-mail: info@mail.bio.msu.ru

Подпись доцента биологического факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова» Бонарцева А.П. удостоверяю:

Зам. декана биологического факультета
Московского государственного
университета имени М.В.Ломоносова



А.М. Рубцов