



*Е.О. Родионов<sup>1,2</sup>, В.И. Чернов<sup>1,3</sup>, Д.Е. Кульбакин<sup>1</sup>, Е.В. Обходская<sup>4</sup>, А.В. Обходский<sup>3,4</sup>,  
В.И. Сачков<sup>4</sup>, С.В. Миллер<sup>1</sup>*

## Сенсорный газоаналитический комплекс в диагностике рака легкого

<sup>1</sup>НИИ онкологии Томского НИМЦ, г. Томск

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, г. Томск

<sup>3</sup>ФГАОУ ВО НИ ТПУ, г. Томск

<sup>4</sup>Национальный исследовательский Томский государственный университет, г. Томск

*E.O. Rodionov<sup>1,2</sup>, V.I. Chernov<sup>1,3</sup>, D.E. Kulbakin<sup>1</sup>, E.V. Obkhodskaya<sup>4</sup>, A.V. Obkhodsky<sup>3,4</sup>,  
V.I. Sachkov<sup>4</sup>, S.V. Miller<sup>1</sup>*

## Sensor-Based Gas Analysis System for Lung Cancer Diagnosis

<sup>1</sup>Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, the Russian Federation

<sup>2</sup>Siberian State Medical University, Tomsk, the Russian Federation

<sup>3</sup>National Research Tomsk Polytechnic University, Tomsk, the Russian Federation

<sup>4</sup>National Research Tomsk State University, Tomsk, the Russian Federation

**Цель исследования.** Изучить образцы выдыхаемого воздуха, полученных от больных раком легкого, а также найти общие сигнальные маркеры, которые можно выявить с помощью искусственной нейронной сети, обеспечивающей единообразие процедуры отбора проб на основе стандартизированной сенсорной системы газоанализа.

**Материалы и методы.** В ходе исследования образцы выдыхаемого воздуха были взяты у 90 человек в возрасте от 22 до 95 лет за период 2020–2021 гг. Все испытуемые, участвовавшие в исследовании, были разделены на две группы: первую — тестовую и вторую — контрольную. В основную группу вошли пациенты с морфологически верифицированным злокачественным новообразованием легких стадии T1-4N0-3M0-1 (21 человек). В контрольную группу вошли лица, у которых на момент исследования не было клинических данных о наличии злокачественной патологии (из анамнеза или по данным ранее проведенного обследования, если таковые имеются). Разработан газоаналитический комплекс, способный анализировать газовые пробы в двух режимах — прямое вдыхание в камеру или использование мешков для газовых проб. В данной работе мы использовали дистанционный отбор проб из мешков в связи с пандемией COVID-19.

**Результаты.** Точность диагностики рака легкого составила 85,71 %, чувствительность — 95,24 % и специфичность — 76,19 %. К отличительным особенностям изученного нами метода можно отнести мобильность используемого оборудования и возможность размещения в медицинских учреждениях разного уровня, простота и относительная дешевизна диагностики, возможность беспрепятственного использования с целью скрининга опухолевых процессов в широкой популяции.

**Ключевые слова:** сенсорный газоаналитический комплекс; рак легкого; неинвазивная диагностика; выдыхаемый воздух; нейронная сеть

**Для цитирования:** Родионов Е.О., Чернов В.И., Кульбакин Д.Е., Обходская Е.В., Обходский А.В., Сачков В.И.,

**Aim.** To examine exhaled air samples from lung cancer patients and identify shared signal markers detectable through an artificial neural network that ensures uniformity in the sampling process using a sensor-based gas analysis system.

**Materials and methods.** During the study, samples of exhaled air were collected from 90 individuals aged 22 to 95 years for the period of 2020–2021. All participants in the study were divided into two groups: the test and the control group. The main group included patients with morphologically verified lung malignancies at stage T1-4N0-3M0-1 (n = 21). The control group included individuals with no clinical data of malignant pathology at the time of the study (based on medical history or previous examination data, if available). A gas analysis system capable of analyzing gas samples in two modes - direct inhalation into the chamber or the use of gas sample bags was developed. This study used remote sampling from bags due to the COVID-19 pandemic.

**Results.** The accuracy of lung cancer diagnosis was 85.71 %, sensitivity was 95.24 %, and specificity was 76.19 %. The lung cancer diagnosis accuracy reached 85.71 %, with sensitivity at 95.24 % and specificity at 76.19 %. Key attributes of our method comprise equipment mobility, adaptability to various medical facilities, simplicity, cost-effectiveness, and unhindered tumor screening potential in a broad population.

**Keywords:** sensor-based gas analysis system; lung cancer; noninvasive diagnostics; exhaled air; neural network

**For citation:** Rodionov EO, Chernov VI, Kulbakin DE, Obkhodskaya EV, Obkhodsky AV, Sachkov VI, Miller SV.

Миллер С.В. Сенсорный газоаналитический комплекс в диагностике рака легкого. Вопросы онкологии. 2023; 69(5):855–862. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-5-855-862

Sensor-based gas analysis system for lung cancer diagnosis. *Voprosy Onkologii*. 2023;69(5):855–862. (In Russ.). doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-5-855-862

✉ Контакты: Родионов Евгений Олегович, rodionov\_eo@oncology.tomsk.ru

## Введение

Заболеваемость раком легкого в мире составляет 2,2 млн новых случаев и 1,8 млн смертей ежегодно, что является вторым наиболее часто диагностируемым раком и основной причиной смерти, составляя примерно одно из 10 (11,4 %) диагностированных случаев рака и одно из 5 (18,0 %) смертей. Злокачественные новообразования легкого являются ведущей причиной онкологической заболеваемости и смертности у мужчин, тогда как у женщин он занимает третье место по заболеваемости после рака молочной железы и колоректального рака и второе место по смертности после рака молочной железы [1]. При этом более двух третей случаев рака легкого выявляют на поздних и неизлечимых стадиях из-за нераспознаваемых симптомов на ранней стадии и скрытого течения; только 4,7 % пациентов с метастатическим раком легкого выживают в течение пяти лет по сравнению с 56,3 % пациентов с раком легкого I стадии [2].

Одной из главных причин такого высокого уровня смертности является отсутствие широко распространенных и доступных стратегий раннего выявления. Ранняя диагностика и своевременное хирургическое вмешательство помогают улучшить показатели излечения и, таким образом, снизить уровень смертности. Ежегодная низкодозная компьютерная томография (НДКТ) является эффективной программой скрининга рака легких для групп высокого риска [3]. Программы скрининга групп риска, основанные на низкодозной компьютерной томографии, действительно могли бы помочь снизить смертность от рака легких, но их применение далеко от реальности, в основном из-за экономической нагрузки, которую этот метод накладывает на национальные системы здравоохранения. Высокая частота ложноположительных результатов НДКТ, избыточная диагностика и доза облучения, связанные с исследованием, представляют собой и другие потенциальные вредные последствия скрининга [4].

В настоящее время активно развивается волатоломика — область науки, которая включает анализ летучих органических соединений (ЛОС), выделяемых раковыми клетками, которые могут быть обнаружены в различных жидкостях организма, включая кровь, мочу, выдыхаемый воздух и пот. Данные неинвазивные биомаркеры могут улучшить выживаемость при злокачественных новообразованиях за счет сокращения времени

постановки диагноза или выявления пациентов с повышенным риском. Биомаркеры также могут предостеречь от инвазивных диагностических процедур у пациентов с доброкачественными новообразованиями [5].

Основной характеристикой раковой опухоли является неконтролируемый рост клеток внутри организма, изменение обмена веществ в организме и выброс ЛОС. В зависимости от того, где расположены раковые клетки, они имеют разные характерные профили выделяемых ЛОС, которые используются для дифференциации по сравнению с нормальными клетками. Из-за низкой растворимости в крови ЛОС легко диффундируют в альвеолярный воздух и впоследствии выделяются с выдыхаемым воздухом, что позволяет их обнаружить. В связи с этим анализ летучих органических соединений в выдыхаемом воздухе в последнее время привлек повышенное внимание в связи с его применением для раннего скрининга рака легких благодаря его удобству и неинвазивности [6]. Вдохновленный необычным запахом пациентов с сахарным диабетом, циррозом печени, почечной недостаточности и других заболеваний, S.M. Gordan успешно обнаружил ЛОС в выдыхаемом воздухе для диагностики рака легких в 1985 г. Результаты исследования показали, что ЛОС в выдыхаемом воздухе 12 пациентов с распространенным раком легкого отличались от таковых у 17 здоровых людей, а диагностическая модель, построенная с использованием ацетона, метилэтилкетона и *n*-пропанола, позволила полностью отличить группу больных раком легких от здоровых людей [7].

На сегодняшний день идентифицировано около 83 ЛОС рака легкого. Наиболее точным методом определения ЛОС является комбинация газовой хроматографии и масс-спектрометрии (ГХ-МС), которая отличается высокой точностью и позволяет селективно обнаруживать отдельные ЛОС [8, 9].

Относительно новый, появляющийся метод анализа ЛОС в выдыхаемом воздухе может выполняться с помощью электронных носов. Электронные носы — это портативные, дешевые и простые в использовании диагностические тесты, способные давать быстрые результаты. Обнаружение моделей ЛОС возможно из-за связывания ЛОС со специфическими датчиками, которые вызывают измеряемый электрический отклик. В электронных носках используются различные

типы датчиков, каждый из которых имеет свои преимущества и недостатки. В отличие от ГХ-МС электронные носы не способны идентифицировать отдельные летучие органические соединения. Кроме того, на точность электронных носов влияют эндогенные и экзогенные факторы [10]. Технологии электронного носа, анализирующие выдыхаемый воздух, были тщательно изучены для онкологических показаний и продемонстрировали многообещающие результаты с высокой диагностической точностью [11].

Целью данной работы явилось изучение образцов выдыхаемого воздуха, полученных от больных раком легкого, а также изучение и поиск общих сигнальных маркеров, которые можно выявить с помощью искусственной нейронной сети, обеспечивающей единообразие процедуры отбора проб на основе стандартизированной сенсорной системы газоанализа [12].

### Материалы и методы

Исследование одобрено Биоэтическим комитетом НИИ онкологии Томского НИМЦ (приказ о создании № 57-р от 23 декабря 2010 г.). В ходе исследования образцы выдыхаемого воздуха были взяты у 90 человек в возрасте от 22 до 95 лет за период 2020–2021 гг. Все испытуемые, участвовавшие в исследовании, были разделены на две группы: первую — тестовую и вторую — контрольную.

Такие параметры, как возраст, пол, курение и употребление алкоголя в анамнезе, наличие сопутствующих заболеваний и длительный прием препаратов, которые испытуемые могут принимать по поводу хронических заболеваний, при формировании испытуемых групп и последующем анализе данных исследования не учитывались. Основная и контрольная группы были сопоставимы по полу и возрасту.

В основную группу вошли пациенты с морфологически верифицированным злокачественным новообразованием легких стадии T1-4N0-3M0-1 (21 человек). Данные по пробам, взятым у испытуемых опытной группы, представлены в табл. 1.

В контрольную группу вошли лица, у которых на момент исследования не было клинических данных о наличии злокачественной патологии (из анамнеза или по данным ранее проведенного обследования, если таковые имеются). Критериями невключения для контрольной группы были злокачественное заболевание в анамнезе, любое лечение рака в анамнезе, возраст до 18 лет, острая фаза инфекционного заболевания, лечение антибиотиками, беременность или кормление грудью.

В контрольной группе преобладали испытуемые женского пола ( $n = 55$ ; 79,7 %), а количество испытуемых мужского пола составляло 14 (20,3 %). Среди пациентов этой группы средний возраст составил 50 лет.

*Диагностические методы для подтверждения диагноза.* Всем пациентам было проведено комплексное обследование для уточнения распространенности и стадии опухоли в соответствии с современными международными стандартами и рекомендациями по диагностике злокачественных новообразований. С этой целью использовали эндоскопическую диагностику (видеобронхоскопия) и лучевую визуализацию (спиральная компьютерная томография и магнитно-резонансная томография), а также обязательную морфологическую верификацию опухолей по биопсийному материалу.

Рентгенологическое исследование выполнено на магнитно-резонансном томографе Siemens Magnetron Essenza 1,5 T и компьютерном томографе Siemens Somatom Emotion 6 (Heusenstamm, Германия). Эндоскопические методы диагностики реализовывались с помощью двух аппаратов: эндоскопической системы OLYMPUS EVIS EXERA II Series 180 с использованием бронхоскопов Olympus (диаметр 4,8 мм) (Токио, Япония). Ультразвуковое исследование лимфатических узлов шеи и органов брюшной полости проводили на аппарате Aloka SSD 5500 (Токио, Япония) с использованием линейного датчика с частотой 10 МГц и конвексного датчика с частотой 3,5 МГц, методом полипозиционного сканирования в оттенках серого (В-режим) и цветное доплеровское картирование (CDM) в режиме реального времени.

*Разработанный метод анализа и метод экспериментальной диагностики.* До взятия образцов выдыхаемого воздуха пациенты воздерживались от еды и питья, не пользовались никакими средствами личной гигиены (такими как парфюмированное мыло или духи), воздерживались от курения и чистки зубов не менее чем за два часа до исследования. Оптимальное время отбора проб — утренние

Таблица 1. Клинико-анатомические характеристики основной группы

| Показатель                |                 | Основная группа, n = 21 |
|---------------------------|-----------------|-------------------------|
| Пол                       | Мужчины         | 15 (71,4 %)             |
|                           | Женщины         | 6 (28,6 %)              |
| Возраст (Me (Q1-Q3)), лет |                 | 61,3 (54,2–68,0)        |
| Локализация               | Центральный     | 13 (61,9 %)             |
|                           | Периферический  | 8 (38,1 %)              |
| Сторона                   | Правое легкое   | 12 (57,1 %)             |
|                           | Левое легкое    | 9 (42,9 %)              |
| Гистологическая форма     | Плоскоклеточный | 12 (57,1 %)             |
|                           | Аденокарцинома  | 7 (33,3 %)              |
|                           | Мелкоклеточный  | 2 (9,5 %)               |
| Стадия (TNM)              | I               | 3 (14,3 %)              |
|                           | II              | 6 (28,6 %)              |
|                           | III             | 8 (38,1 %)              |
|                           | IV              | 4 (19,0 %)              |

часы. Все пробы у пациентов контрольной и опытной групп брали утром, сразу после пробуждения, чтобы минимизировать влияние физической активности на результаты.

Исследование проводилось в специально отведенном помещении, где была установлена сенсорная система газоанализа и поддерживались нормальные условия окружающей среды. Каждый субъект подписал форму информированного согласия, и исходные данные субъектов были введены в базу данных, включая возраст, пол, локализацию и стадию опухоли, историю курения и употребления алкоголя, сопутствующие заболевания и долгосрочные лекарства, которые субъекты могут принимать для лечения хронических заболеваний. Затем пациент в положении сидя выдыхал воздух с максимальными выдохами в специальный стерильный двухслойный мешок для проб объемом 5 л. Внешний слой был изготовлен из материала этиленвиниловый спирт (EVON) толщиной 90 мкм, изготовлен из полиэтилена очень низкой плотности (VLDPE) толщиной 50 микрон. Интервал времени с момента отбора пробы до ее обработки прибором не превышал 12 ч.

Разработан газоаналитический комплекс, способный анализировать газовые пробы в двух режимах — прямое вдыхание в камеру или использование мешков для газовых проб. В данной работе мы использовали дистанционный отбор проб из мешков в связи с пандемией COVID-19.

Эта система состоит из цилиндрической пробоотборной камеры (трубка из кварцевого стекла, закрытая с обоих концов латунными фланцами) объемом 1 л, внутри которой находится модуль, содержащий 14 МОП-сенсоров, 6 постоянно работающих вентиляторов, равномерно распределяющих пробу воздуха по всему объему, камеру и панель управления. К пробоотборной камере подключены регулируемые впускной и выпускной клапаны, а также система продувки, состоящая из компрессора и фильтра со смесью цеолита и силикагеля.

Мешок для проб соединяется с впускным клапаном. Внешнее механическое давление воздействует на мешок, и впускной и выпускной клапаны открываются на одну секунду. Автоматизация процесса сбора и постоянное давление на мешок для образцов обеспечивали ввод одинакового объема воздуха (250 мл) в камеру для отбора проб.

После ввода пробы в камеру впускной и выпускной клапаны закрываются и начинается процесс сбора данных с датчиков с частотой 50 Гц в течение 90 с. При работе измерительного модуля датчики работают в режиме термоциклирования, а за время сбора данных информация о термоциклировании передается около 9 раз. По завершении процесса сбора данных устройство продувается очищенным воздухом с помощью компрессора, подключенного к камере отбора проб через фильтр [12].

В ходе исследования [12] данные, полученные путем оцифровки сигналов с датчиков системы газоанализа, и метаданные пациента записывались в базу данных для последующей автоматизированной обработки и анализа. После процедуры отбора проб пациенты оставались под наблюдением в течение 30 мин. для оценки их общего состояния.

Для каждого субъекта в газоанализаторе выделяется отдельная поддиректория, в которой хранятся все файлы, содержащие метаданные и массивы данных сигналов от датчиков, образуя таким образом дерево экспериментальных директорий. Связь между программным обеспечением оператора газоанализатора и базой данных обеспечивается с помощью стандартных SQL-запросов. Для получения результата при диагностике пациентов газоанализатором сигналы от 14 датчиков были предварительно обработаны и затем стали доступны для статистического анализа.

Для целей исследования наиболее подходящим типом архитектуры нейронной сети для классификации пациентов была нейронная сеть прямого распространения (персептронного типа). Входной слой нейронной сети со-

ответствовал количеству предварительно обработанных значений выходных сигналов от датчиков; выходной слой соответствовал количеству классификационных признаков. В нашем исследовании выходной слой нейронной сети включал один нейрон, принимающий значение «1» при наличии и значение «0» при отсутствии злокачественного новообразования.

Вход нейронной сети подавался в соотношениях 4 и 1 (рис. 1) периодов термоциклирования всех 14 датчиков от точки охлаждения-нагрева до точки нагрева-охлаждения ( $3,5 \text{ с} \times 50 \text{ Гц} = 175$  значений). В ходе исследования эмпирическим путем было установлено, что взятие каждого 10-го значения не увеличивает погрешность, поэтому размер массива входных данных был значительно уменьшен со 175 до 17 значений на датчик. Таким образом, на вход нейронной сети поступило  $17 \times 14$  значений, полученных от газовых датчиков. Общая размерность входного слоя нейронной сети составила 238 значений. Размер скрытого слоя был введен дважды, что дало 476 значений. На вход нейронной сети подавались только значения сигналов от датчиков, без данных о поле, возрасте и других факторах испытуемых.

При определении оптимальных параметров обучения нейронной сети экспериментально установлено, что наименьшая ошибка на обучающей и тестовой выборках возникает как при большом количестве эпох обучения, так и при низкой скорости обучения. Наилучшие результаты были получены при следующих настройках нейронной сети: 1 000 000 эпох обучения с принудительной остановкой, когда ошибка на обучающей выборке начинает уменьшаться, а ошибка на тестовой выборке начинает возрастать, для предотвращения переобучения; 0,01 была скорость обучения, и был 1 скрытый слой с размерностью  $2 \times$  вход. Функция активации для всех слоев представляет собой гиперболический тангенс. Нейронная сеть обучалась с использованием метода обратного распространения ошибки. Показателем для поиска оптимальных параметров был AUC-ROC (площадь под ROC-кривой, где ROC означает рабочую характеристику приемника).

## Результаты

В эксперименте при классификации больных раком легкого соответственно соотношение патология/здоровые довели до 50/50. Такое соотношение необходимо в связи с преобладанием данных о здоровых пациентах. При значительном преобладании здоровых пациентов над пациентами с патологией нейронная сеть при обучении будет опираться на ошибки, полученные при выявлении пациентов с патологией в наборах тестов. В результате точность будет низкой, а обученный классификатор не сможет диагностировать положительные результаты, т. е. будет иметь низкую чувствительность от 30 % до 50 %. В эксперименте здоровые пациенты контрольной группы были случайным образом выбраны из общего набора данных.

Результаты перекрестной проверки для наборов данных, состоящих из 21 здорового пациента и 21 пациента с раком легкого, представлены на рис. 2 и 3, всего 42 образца. Точность составила 85,71 %, чувствительность — 95,24 % (1 пациент неправильно классифицирован) и специфичность — 76,19 %.

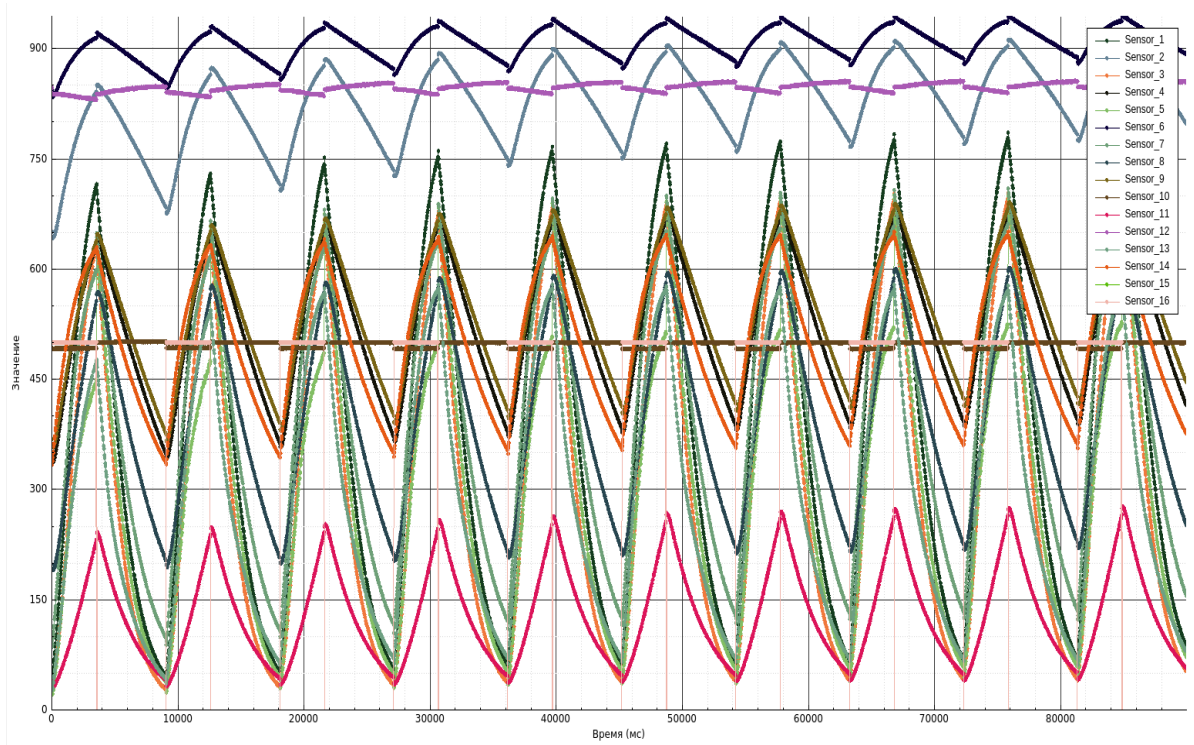


Рис. 1. Форма сигналов датчиков (АЦП — аналого-цифровой преобразователь)

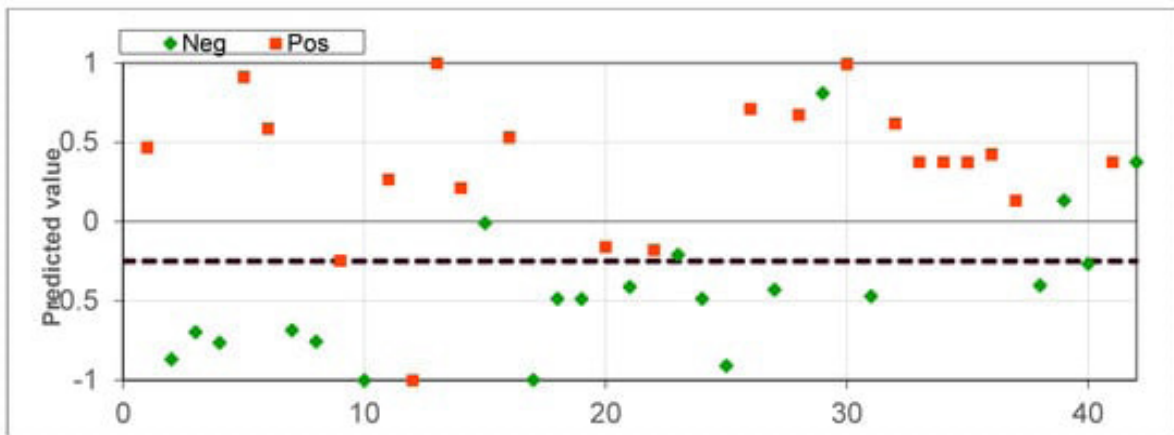


Рис. 2. Диаграмма рассеяния для здоровых пациентов и больных раком легких

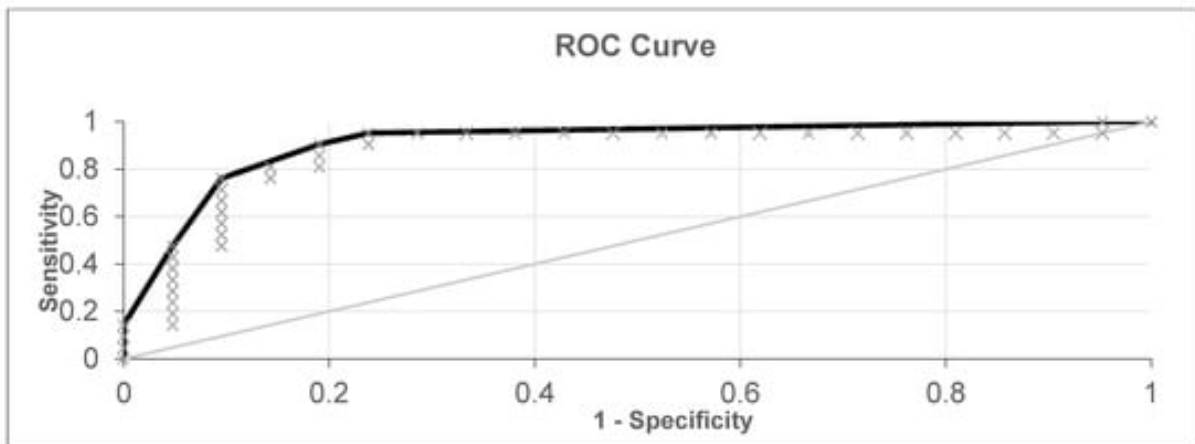


Рис. 3. Кривая ROC для здоровых пациентов и больных раком легкого (черная кривая — кривая ROC, серая линия — контрольная линия и серый x — экспериментальные точки)

На диаграммах рассеяния отдельных прогностических значений по оси абсцисс отложен порядковый номер пациента, участвующего в перекрестной проверке. Ордината — это значение, полученное нейронной сетью при перекрестной проверке. Порог разделения положительных и отрицательных тестов был найден путем анализа ROC-кривой (рис. 3) и был равен 0,25. Если полученное значение было выше порога, то нейронная сеть классифицировала образец как патологический, а если ниже — как без патологии. Тип маркеров на рис. определяет фактическое состояние образца; ромб означает отсутствие патологии, а квадрат — наличие патологии. Крайние значения  $-1$  и  $1$  обеспечиваются функцией активации, гиперболическим тангенсом, который обеспечивает большее количество промежуточных состояний по сравнению с сигмовидным, где аналогичные значения равны  $0$  и  $1$ . Все доступные данные пациентов участвовали в перекрестной проверке. Значение AUC-ROC составило  $0,867$ , что свидетельствует о высоком качестве классификатора.

### Обсуждение

Анализ состава выдыхаемого воздуха является удобным инструментом для обнаружения злокачественных новообразований из-за его неинвазивного характера. Было предпринято много усилий для разработки дыхательных тестов, пригодных для выявления рака легких. Газохроматографическая масс-спектрометрия является хорошо зарекомендовавшим себя методом обнаружения ЛОС в выдыхаемом воздухе, но утомительные этапы предварительной обработки и длительный процесс обнаружения ограничивают его применение [6]. Методы прямой масс-спектрометрии, такие как вторичная ионизация электрораспылением и масс-спектрометрия с выбранными ионами в расходомерной трубке, реакция переноса протонов используются для быстрого обнаружения выдыхаемого воздуха, однако огромное количество водяного пара в выдыхаемом воздухе усложняет процесс ионизации и затрудняет анализ данных. Времяпролетная масс-спектрометрия с фотонной ионизацией высокого давления (High-pressure photon ionization time-of-flight mass spectrometry — HPPI-TOFMS) является многообещающим инструментом для тестирования ЛОС в выдыхаемом воздухе, поскольку обладает высокой чувствительностью, не требует предварительной обработки выдыхаемого воздуха и хорошо переносит влажность [13].

Наибольшую популярность приобретают так называемые электронные носы, которые можно использовать для анализа выдыхаемого воздуха,

однако они не способны количественно определить абсолютное содержание ЛОС в выдыхаемой смеси.

Scheepers и соавт. в 2022 г. провели систематический обзор и мета-анализ исследований 3 677 пациентов со злокачественными новообразованиями, в которых изучалась диагностическая точность электронных носов при выявлении рака по образцам выдыхаемого воздуха [14]. Наиболее часто используемыми приборами были Cyranose 320 ( $n = 12$ ), Aeonose ( $n = 11$ ), PEN3 ( $n = 3$ ), а также 26 других разработанных моделей. Наиболее часто используемыми датчиками были датчики на основе оксида металла, реже кварцевые датчики микровесов, проводящие полимеры и различные датчики на основе наноматериалов.

Объединенный анализ продемонстрировал высокую диагностическую точность электронных носов для обнаружения рака с совокупной чувствительностью  $90\%$  и специфичностью  $87\%$ . Для рака легкого Aeonose и Cyranose 320, а также другие разработанные модели электронного носа, продемонстрировали одинаково высокую диагностическую точность.

Хотя эти результаты являются многообещающими, их следует интерпретировать с осторожностью из-за высокой гетерогенности среди исследований, высокого риска систематической ошибки, обнаруженной в большинстве исследований. Прежде чем электронные носы можно будет внедрить в повседневную клиническую практику, необходимо решить несколько важных вопросов. Во многих исследованиях не сообщалось о факторах, которые могли бы повлиять на анализ ЛОС. Некоторые эндогенные и экзогенные факторы могут влиять на профиль дыхания, такие как курение, сопутствующие заболевания, диета, возраст, пол, индекс массы тела и прием лекарств. Однако влияние таких факторов на следы дыхания требует дальнейшего изучения. Таким образом, авторы отмечают проблему отсутствия стандартизации и воспроизводимости в области исследований электронного носа, а также потребность в достаточно мощных, многоцентровых исследованиях, чтобы установить потенциал электронных носов в диагностическом исследовании рака.

В проведенном нами пилотном исследовании также не изучалось влияние экзо- и эндогенных факторов на состав выдыхаемого воздуха, однако проведенный опыт позволяет развивать в дальнейшем это направление. Таким образом, будущие исследования будут сосредоточены на проведении большего количества доклинических исследований для изучения влияния потенциальных искажающих факторов на дыхательные «отпечатки» пациентов.

## Выводы

Учитывая известную диагностическую ценность таких точных и дорогостоящих методов диагностики, как КТ и МРТ, чувствительность и специфичность разработанной сенсорной газоаналитической системы, достигнутые в ходе данного исследования, наглядно демонстрируют перспективность предлагаемой методики в диагностике опухолевых процессов у больных раком легкого. К отличительным особенностям изученного нами метода можно отнести мобильность используемого оборудования и возможность размещения в медицинских учреждениях разного уровня. Метод быстрый и исключает человеческий фактор. Одним из важных преимуществ сенсорной газоаналитической системы является простота и относительная дешевизна диагностики, возможность беспрепятственного использования с целью скрининга опухолевых процессов в широкой популяции. Использование данного метода в качестве скрининга позволит выделить лиц, нуждающихся в детальном обследовании с использованием традиционных методов диагностики (эндоскопических, рентгенологических и морфологических); это повысит эффективность и своевременность выявления злокачественных новообразований на ранней стадии, позволит проводить функционально-сохраняющее лечение при сохранении высокого качества жизни.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

### Финансирование

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 23-15-00177, <https://rscf.ru/project/23-15-00177>.

### Funding

The research was funded by the Russian Science Foundation grant No. 23-15-00177, available at <https://rscf.ru/project/23-15-00177>.

### Участие авторов

Родионов Е.О. — подготовка рукописи, набор клинического материала;  
Чернов В.И. — концепция, планирование эксперимента, редактирование рукописи;  
Кульбакин Д.Е. — подготовка рукописи, набор клинического материала;  
Обходская Е.В. — концепция, проведение эксперимента, статистическая обработка;  
Обходский А.В. — проведение эксперимента, статистическая обработка;  
Сачков В.И. — концепция, планирование эксперимента, редактирование рукописи;  
Миллер С.В. — рецензирование рукописи.

### Authors' contributions

Rodionov E.O. — was responsible for manuscript preparation and clinical material collection;  
Chernov V.I. — played a role in concept development, experiment planning, and manuscript editing;  
Kulbakin D.E. — was involved in manuscript preparation and clinical material collection;  
Obkhodskaya E.V. — contributed to concept development, experiment execution, and statistical analysis;  
Obkhodsky A.V. — participated in experiment execution and statistical analysis;  
Sachkov V.I. — was instrumental in concept development, experiment planning, and manuscript editing;  
Miller S.V. conducted manuscript review.

## ЛИТЕРАТУРА

- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>.
- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin.* 2019;69(1):7-34. <https://doi.org/10.3322/caac.21551>.
- Arnold MJ, Zhang G. Lung cancer screening: guidelines from the american college of chest physicians. *Am Fam Physician.* 2023;107(1):100-102.
- Родионов Е.О., Тузиков С.А., Миллер С.В., Кульбакин Д.Е., Чернов В.И. Методы ранней диагностики рака легкого (обзор литературы). *Сибирский онкологический журнал.* 2020;19(4):112-122. [Rodionov EO, Tuzikov SA, Miller SV, Kulbakin DE, Chernov VI. Methods for early detection of lung cancer (review). *Siberian Journal of Oncology.* 2020;19(4):112-122 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2020-19-4-112-122>.
- Mazzone PJ, Sears CR, Arenberg DA, et al. Evaluating molecular biomarkers for the early detection of lung cancer: when is a biomarker ready for clinical use? An official american thoracic society policy statement. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;196(7):e15-e29. <https://doi.org/10.1164/rccm.201708-1678ST>.
- Sani SN, Zhou W, Ismail BB, et al. LC-MS/MS based volatile organic compound biomarkers analysis for early detection of lung cancer. *Cancers.* 2023;15(4):1186. <https://doi.org/10.3390/cancers15041186>.
- Gordon SM, Szidon JP, Krotoszynski BK, et al. Volatile organic compounds in exhaled air from patients with lung cancer. *Clin Chem.* 1985;31(8):1278-82.
- Krilaviciute A, Heiss JA, Leja M, et al. Detection of cancer through exhaled breath: a systematic review. *Oncotarget.* 2015;6(36):38643-57. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.5938>.
- Sun X, Shao K, Wang T. Detection of volatile organic compounds (VOCs) from exhaled breath as noninvasive methods for cancer diagnosis. *Anal Bioanal Chem.* 2016;408(11):2759-80. <https://doi.org/10.1007/s00216-015-9200-6>.
- van der Sar IG, Wijbenga N, Nakshbandi G, et al. The smell of lung disease: a review of the current status of electronic nose technology. *Respir Res.* 2021;22(1):246. <https://doi.org/10.1186/s12931-021-01835-4>.
- Baldini C, Billeci L, Sansone F, et al. Electronic nose as a novel method for diagnosing cancer: a systematic review. *Biosensors (Basel).* 2020;10(8):84. <https://doi.org/10.3390/bios10080084>.
- Chernov VI, Choyzonov EL, Kulbakin DE, et al. Cancer diagnosis by neural network analysis of data from semi-

- conductor sensors. *Diagnostics*. 2020;10(9):677. <https://doi.org/10.3390/diagnostics10090677>.
13. Meng S, Li Q, Zhou Z, et al. Assessment of an exhaled breath test using high-pressure photon ionization time-of-flight mass spectrometry to detect lung cancer. *JAMA Netw Open*. 2021;4(3):e213486. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.3486>.
14. Scheepers МНМС, Al-Difaie Z, Brandts L, et al. Diagnostic performance of electronic noses in cancer diagnoses using exhaled breath: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2022;5(6):e2219372. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.19372>.
- Поступила в редакцию 16.06.2023  
Прошла рецензирование 10.07.2023  
Принята в печать 31.08.2023

#### Сведения об авторах

- Родионов Евгений Олегович / Rodionov Yevgeny Olegovich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4980-8986>, SPIN-код: 7650-2129.
- Чернов Владимир Иванович / Chernov Vladimir Ivanovich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8753-7916>, SPIN-код: 6301-3612.
- Кульбакин Денис Евгеньевич / Kulbakin Denis Yevgenevich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3089-5047>, SPIN-код: 3898-9456.
- Обходская Елена Владимировна / Obkhodskaya Elena Vladimirovna / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0708-7765>, SPIN-код: 7284-7941.
- Обходский Артем Викторович / Obkhodsky Artem Viktorovich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3996-0573>, SPIN-код: 3502-6532.
- Сачков Виктор Иванович / Sachkov Viktor Ivanovich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7866-274X>, SPIN-код: 5661-0546.
- Миллер Сергей Викторович / Miller Sergey Viktorovich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5365-9840>, SPIN-код: 6510-9849.