

EDN: <https://elibrary.ru/egelja>DOI: <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2024-64-4-219-236>

УДК 613.62, 616-006, 616.079

© Коллектив авторов, 2024

Дрокин А.А.¹, Максимов А.Ю.², Матухно А.Е.¹, Медведев Д.С.¹, Киroy В.Н.¹, Ковтун А.А.³, Косенко П.О.¹, Лысенко Л.В.¹, Саволюк А.В.⁴, Шепелев И.Е.¹, Арсеньев Ф.В.³

Прогностическая ценность результатов биогридного скрининга для оценки онкологического риска на примере рака лёгкого

¹ФГАОУ ВО «Южный федеральный университет», ул. Большая Садовая, 105/42, Ростов-на-Дону, 344006;²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России, ул. 14-я линия, 63, Ростов-на-Дону, 344037;³Фонд перспективных исследований, Бережковская наб., 22, стр. 3, Москва, 121059;⁴ГБОУЗ «Новгородский центр общественного здоровья и медицинской профилактики», ул. Большая Московская, 67, Великий Новгород, 173020

Введение. Одно из лидирующих мест в структуре социально значимых заболеваний в Российской Федерации занимают злокачественные новообразования, среди которых рак трахеи, бронхов и лёгкого по распространённости занимает первое место. На федеральном уровне скрининг рака лёгкого в России не проводится; к рекомендованным мероприятиям по обеспечению скрининга относится анкетирование для выявления факторов риска заболевания (в том числе — профессионального) и формирования групп диспансерного наблюдения.

Цель исследования — оценка прогностической ценности нового способа биогридного скрининга рака лёгкого по выдыхаемому обследуемым воздухом.

Материалы и методы. Исследование проведено на базе НМИЦ онкологии Минздрава России с участием 24-х условно здоровых добровольцев и 5 пациентов с установленным диагнозом «Рак лёгкого» на ранних стадиях развития заболевания. Дизайн исследования — одномоментное (он-лайн) с ослеплением; риск систематических ошибок оценён в 10 баллов по шкале QUADAS. Пробы выдыхаемого воздуха исследовались на анализаторе газов (биогридном детекторе) модели «БГС-АПК 02С33», в котором сенсором являлись животные (крысы линии «Пасюк доместичированный») с имплантированными в обонятельную луковицу матрицами микроэлектродов, и которые находились во внутреннем (вентилируемом) пространстве анализатора в состоянии медикаментозного наркоза. Заключение о наличии или отсутствии риска рака лёгкого формировалось искусственной нейронной сетью анализатора, на вход которой подавались биоэлектрические сигналы от каждого микроэлектрода, прошедшие предобработку с помощью системы регистрации фокальной активности обонятельного анализатора. Наличие/отсутствие риска рака лёгких подтверждалось референсным методом по данным спиральной компьютерной томографии (СРКТ) органов грудной клетки в соответствии с Системой *Lung Imaging Reporting and Data System (LungRADS™)*.

Результаты. В ходе реализации исследований определены показатели эффективности метода биогридного скрининга рака лёгкого по выдыхаемому обследуемым воздухом: чувствительность (64%), специфичность (87%), прогностичность отрицательного и положительного заключений о наличии/отсутствии риска заболевания (82% и 72% соответственно).

Выводы. Безопасность, эффективность и пропускная способность исследованного метода в совокупности с воспроизводимостью заключений анализатора отвечают критериям практико-приемлемости для обеспечения первого (популяционного) этапа скрининга рака лёгкого.

Ключевые слова: рак лёгкого; скрининг; выдыхаемый воздух; животное-сенсор; биогридный метод; искусственная нейронная сеть; профессиональный риск

Для цитирования: Дрокин А.А., Максимов А.Ю., Матухно А.Е., Медведев Д.С., Киroy В.Н., Ковтун А.А., Косенко П.О., Лысенко Л.В., Саволюк А.В., Шепелев И.Е., Арсеньев Ф.В. Прогностическая ценность результатов биогридного скрининга для оценки онкологического риска на примере рака лёгкого. *Мед. труда и пром. экол.* 2024; 64(4): 219–236. <https://elibrary.ru/egelja> <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2024-64-4-219-236>

Для корреспонденции: Арсеньев Федор Валентинович, e-mail: ArsenyevFV@fpi.gov.ru

Участие авторов:

Арсеньев Ф.В. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка данных, написание текста;

Дрокин А.А. — дизайн исследования, сбор и обработка данных;

Максимов А.Ю. — дизайн исследования, сбор и обработка данных;

Медведев Д.С. — сбор и обработка данных, написание текста;

Киroy В.Н. — концепция и дизайн исследования, редактирование текста;

Ковтун А.А. — концепция и дизайн исследования, редактирование текста;

Косенко П.О. — сбор и обработка данных, написание текста;

Лысенко Л.В. — сбор и обработка данных;

Матухно А.Е. — сбор и обработка данных;

Саволюк А.В. — сбор и обработка данных;

Шепелев И.Е. — сбор и обработка данных.

Этика. Исследования проведены в соответствии с Протоколом комиссии по биоэтике Южного федерального университета от 11.05.2018 и Протоколом заседания совета по этике при ФГБУ РНИОИ Минздрава России от 05.12.2016 № 13.

Финансирование. Исследование выполнено при поддержке Фонда перспективных исследований, договор № 6/112/2017-2020, и Программы стратегического академического лидерства Южного федерального университета («Приоритет 2030»).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Дата поступления: 17.03.2024 / Дата принятия к печати: 02.04.2024 / Дата публикации: 20.05.2024

Введение. Согласно статистическим данным, одно из лидирующих мест в структуре социально значимых заболеваний в Российской Федерации [1] занимают злокачественные новообразования, среди которых рак трахеи, бронхов и лёгкого по распространённости занимает первое место [2, 3]. Из числа больных с впервые выявленной онкопатологией указанных локализаций ~25% пациентов имеют I–II стадию, ~34% — III стадию и ~35% — IV стадию заболевания; пациенты с неустановленной стадией составляют ~6%. Летальность в первый год после постановки диагноза составляет более 55%, а активная выявляемость не превышает 20% [4]. Примерно 50% всех случаев заболеваемости раком лёгкого приходится на население трудоспособного возраста [5].

В патогенезе рака лёгкого существенная роль отводится факторам окружающей среды (загрязнение воздуха канцерогенами, в том числе продуктами табакокурения). К профессиональным вредностям относят контакт с угольной пылью, асбестом, бериллием, ураном и радон. По отношению к раку лёгкого курение, асбест и радон обладают синергизмом. Имеется данные о повышенном риске возникновения рака лёгких при отягощённой наследственности (мутации генов *RB1* и *TP53*), хронических заболеваниях лёгких (ХОБЛ, пневмокониоз) и иммунодефицитных состояниях [6, 7].

Раннее выявление рака лёгкого основывается на активном сборе жалоб, среди которых внимание уделяется длительному кашлю (в том числе изменению характера кашля у курильщиков), кровохарканию, одышке, болям в грудной клетке, беспричинному повышению температуры тела, общей слабости и снижению массы тела. Тактика ведения пациентов с подозрением на рак лёгкого предусматривает консультацию онколога для уточняющей диагностики и (по показаниям) назначение компьютерной томографии органов грудной клетки [8]. На федеральном уровне скрининг рака лёгкого в России не проводится; к рекомендованным мероприятиям по обеспечению скрининга относится анкетирование для выявления факторов риска заболевания и формирования групп диспансерного наблюдения [9].

Цель исследования — оценка прогностической ценности нового способа биогибридного скрининга рака лёгкого по выдыхаемому исследуемому воздуху.

Материалы и методы. Исследование проведено на базе НМИЦ онкологии Минздрава России (г. Ростов-на-Дону) с участием 24-х условно здоровых

добровольцев и 5 пациентов с установленным диагнозом «Рак лёгкого» на ранних стадиях развития заболевания (средний возраст $59,4 \pm 8,1$ и $60,8 \pm 4,0$ лет, соответственно) после оформления ими информированных добровольных согласий на участие в обследовании. Дизайн исследования — одномоментное (он-лайн) с ослеплением.

Забор проб выдыхаемого воздуха у добровольцев осуществлялся с использованием одноразовых пробоотборных пакетов типа ППЭ объёмом 5 литров, которые в течение 1,5 часа после наполнения исследовались на анализаторе газов (биогибридном детекторе) модели «БГС-АПК 02С33» (БГС-АПК, *рис. 1*) [10, 11]. Сенсором БГС-АПК являлись животные — серые домашние крысы (*Rattus norvegicus*), которые находились во внутреннем (вентилируемом) пространстве БГС-АПК в состоянии глубокого медикаментозного золетил-ксилазинового наркоза, и в обонятельную луковицу (ОЛ) которых была заблаговременно имплантирована матрица из 8 микроэлектродов и [12]. Перед началом исследования проб воздуха БГС-АПК проходила автоматическую самокалибровку и дополнительную калибровку с использованием химических соединений-биомаркеров рака лёгкого (2-бутанона и 2-пропанола). Заключение о наличии или отсутствии риска рака лёгкого формировалось искусственной нейронной сетью (ИНС) БГС-АПК [13], на вход которой подавались сигналы от каждого имплантированного микроэлектрода, прошедшие предобработку с помощью системы регистрации фокальной активности ОЛ «*Plexon data acquisition system*» [14]. Схема экспериментальной установки для формирования обучающей выборки искусственных нейронных сетей (ИНС) представлена на *рисунке 2*.

Реализовано 2 варианта анализа: в режиме реального времени (он-лайн) с использованием ИНС № 1, инсталлированной на ноутбуке из состава БГС-АПК (формат заключения — «Имеется/отсутствует риск онкологического заболевания»), и с использованием ИНС № 2 вычислительного кластера на сервере ЮФУ (в этом случае результат выдавался спустя 1 сутки в формате «Имеется/отсутствует риск рака лёгкого»). Обучающая выборка ИНС № 2 была сформирована на массиве биоэлектрических сигналов ОЛ, зарегистрированных в 2018–2020 гг. при предъявлении наркотизированным животным ($n=164$) проб выдыхаемого воздуха, полученных как от здоровых добровольцев ($n=3416$), так и от пациентов



Рис. 1. а) Внешний вид анализатора газов (биогибридного детектора) модели «БГС-АПК 02С33» и б) порядок отбора проб выдыхаемого воздуха у добровольца

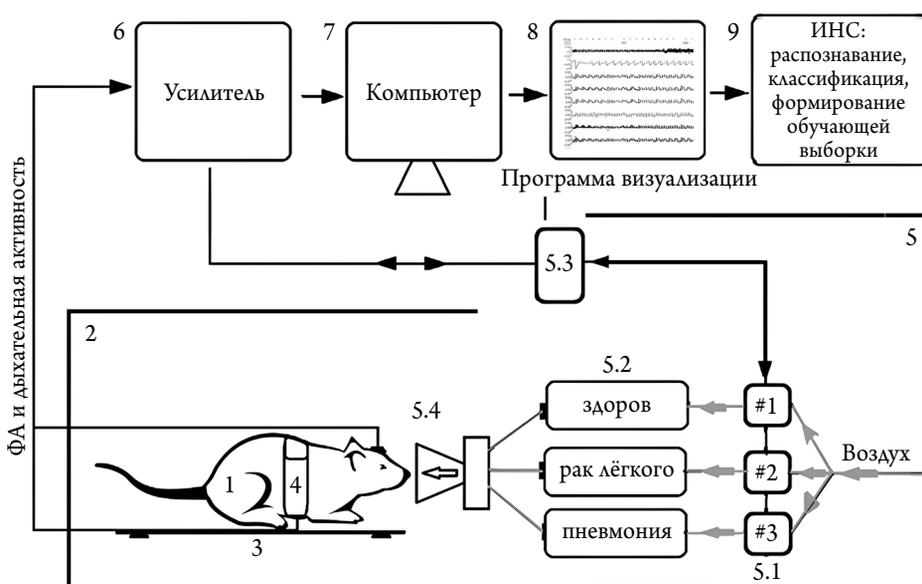


Рис. 2. Схема экспериментальной установки для формирования обучающей выборки ИНС

Примечания: 1 — наркотизированная крыса с вживлёнными в ОЛ микроэлектродами; 2 — экспериментальная камера (бокс); 3 — система для автоматического поддержания температуры тела животного; 4 — система контроля дыхания; 5 — одоризатор оригинальной конструкции; 5.1 — клапаны; 5.2 — пробоотборные пакеты ППЭ; 5.3 — плата управления клапанами; 5.4 — маска для подачи газовой смеси; 6 — 32-канальная система *Plexon Multichannel Acquisition Processor (MAP)* (*Plexon Corp., Dallas, Texas, USA*); 7 — компьютер; 8 — программное обеспечение *Plexon*; 9 — обучающая выборка искусственной нейронной сети (ИНС); ФА — фокальная биоэлектрическая активность обонятельной луковицы животного.

с: раком лёгкого ($n=1393$), доброкачественными опухолями лёгкого ($n=231$), злокачественными новообразованиями иных локализаций ($n=1152$), туберкулёзом лёгких, МБТ«-» ($n=72$) и пневмониями ($n=392$, за исключением случаев с подтверждённым COVID-19). Через 3–10 дней после анализа проб выдыхаемого воздуха условно здоровые добровольцы прошли обследование с применением спиральной компьютерной томографии органов грудной клетки (СРКТ), при этом до завершения всех обследований они не были осведомлены о результатах отнесения их в группы с положительным или отрицательным риском заболевания. Наличие риска рака лёгких подтверждалось по результатам СРКТ в соответствии с Рекомендациями общества *Fleischner* [15] и Системой *Lung Imaging Reporting and Data System (LungRADS™)* [16]. Риск рака лёгких считался подтверждённым при уровнях $LR=2$ и выше. Для статистической обработки результатов был использован программный пакет *IBM SPSS STATISTICA v.21.0*.

Результаты. На этапе подготовки животного к включению в состав БГС-АПК над ОЛ крыс под наркозом формировалось оптически прозрачное краниальное окно. ОЛ окрашивалась микроинъекциями флюоресцирующего красителя *Oregon Green 488 BAPTA-1*, после чего в околоносовое пространство подавались: а) химические соединения — биомаркеры рака лёгкого (летучие органические и неорганические вещества) и б) пробы выдыхаемого воздуха, полученные от здоровых лиц и от пациентов с установленными диагнозами «Рак лёгкого» до начала курса химиотерапевтического/хирургического лечения.

В ходе нейрооптических исследований установлено, что:

- при предъявлении химически чистых биомаркеров имеются специфические зоны свечения в проекции

целевых гломерул ОЛ и по своим анатомическим (стереотаксическим) координатам эти зоны не различаются у разных крыс одного вида;

- относительно большие по площади поля свечения ОЛ крыс при предъявлении проб выдыхаемого воздуха от больных и здоровых лиц различаются между собой, при этом имеются «неперекрывающиеся» поля свечения (рис. 3).

Используемые в составе БГС-АПК имплантируемые в ОЛ крыс микроэлектродные матрицы конфигурировались таким образом, чтобы под электродами располагались преимущественно специфические (различающиеся при предъявлении крысам воздуха, отобранного у больных и здоровых лиц) зоны (поля) активации нейрональной активности [17].

Первичные результаты исследования проб выдыхаемого воздуха с использованием БГС-АПК приведены в **таблице 1**.

В **таблице 2** приведены оценки, отражающие диагностическую значимость результатов исследования. При вычислении показателя F -мера использовался коэффициент $\beta=1$. В этом случае при оценке статистической значимости сформированных БГС-АПК заключений F -мера являлась равновесной и в расчётах не отдавалось предпочтений ни полноте извлечения из выборки лиц с риском онкологических заболеваний, ни точности их извлечения из выборки.

Обсуждение. Разработка и внедрение в практическую медицину новых методов и средств, предназначенных для скрининга онкологических заболеваний — одно из наиболее перспективных направлений повышения качества жизни современного человека [18]. Однако в настоящее время не существует однозначных рекомендаций в отношении количественных показателей эффективности скрининга.

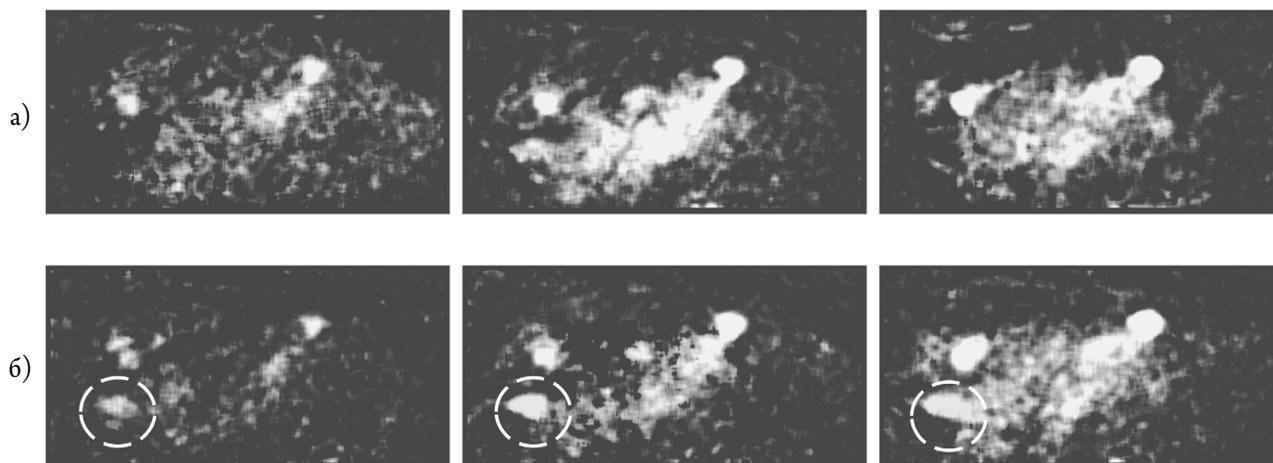


Рис. 3. Визуализация зон активации гломерулярного слоя обонятельной луковицы крысы при предъявлении проб выдыхаемого воздуха, полученных от а) здоровых добровольцев и б) от пациентов с раком лёгкого
 Примечание: пунктиром выделены зоны ОЛ, которые активируются только при предъявлении проб воздуха, полученного от пациентов с установленным диагнозом «Рак лёгкого».

Таблица 1

Первичные результаты исследования

№ п/п	Группа обследованных («УЗ» / «РА»)	Заключение БГС-АПК по результатам анализа пробы выдыхаемого воздуха		Результаты обследования в НМИЦ онкологии Минздрава России		Оценка качества заключения БГС-АПК	
		Он-лайн	Апостериорно через 1 сутки	Результаты СРКТ органов грудной клетки (для группы «УЗ») / Диагноз (для группы «РА»)	Заключение о наличии риска рака лёгкого	Он-лайн	Апостериорно через 1 сутки
1	2	3	4	5	6	7	8
1.	РА	+	-	Диагноз: периферический рак верхней доли левого лёгкого (T2N1M0)	Установлен диагноз рака лёгкого	TP	FN
2.	РА	+	+	Диагноз: типичный карциноид нижней доли левого лёгкого (T1N0M0)	Установлен диагноз рака лёгкого	TP	TP
3.	РА	+	+	Диагноз: периферический рак верхней доли левого лёгкого (T1N0M0)	Установлен диагноз рака лёгкого	TP	TP
4.	РА	+	+	Диагноз: периферический рак верхней доли левого лёгкого (T1N0M0)	Установлен диагноз рака лёгкого	TP	TP
5.	РА	+	+	Диагноз: злокачественное новообразование нижней доли правого лёгкого (T2N0M0)	Установлен диагноз рака лёгкого	TP	TP
6.	УЗ	+	+	СРКТ: в S4 средней доли правого лёгкого очаг 0,8×0,4 см (LR=3); в верхней доле левого лёгкого очаг 0,5×0,4 см (LR=2); в S9 нижней доли левого лёгкого очаг 0,4×0,3 см (LR=2)	Риск рака лёгкого	TP	TP
7.	УЗ	-	+	СРКТ: в S8 нижней доли правого лёгкого солидный очаг 0,4×0,3 см (LR=2), в S8 нижней доли левого лёгкого солидный очаг 0,3×0,2 см (LR=2)	Риск рака лёгкого	FN	TP
8.	УЗ	+	-	СРКТ: в S10 нижней доли левого лёгкого субплевральный солидный очаг 0,5×0,4 см (LR=2)	Риск рака лёгкого	TP	FN

9.	УЗ	+	+	СРКТ: в S10 нижней доли правого лёгкого очаг 0,4×0,4 см (LR=2); в S9 нижней доли правого кальцинат 0,3 см (LR=1)	Риск рака лёгкого	TP	TP
10.	УЗ	+	+	СРКТ: в S1 верхней доли левого лёгкого кальцинат 0,4 см (LR=1); в S8 нижней доли правого лёгкого солидный очаг 0,4×0,3 см (LR=2)	Риск рака лёгкого	TP	TP
11.	УЗ	+	+	СРКТ: в S2 верхней доли правого лёгкого солидный очаг 0,4×0,4 см (LR=2)	Риск рака лёгкого	TP	TP
12.	УЗ	+	–	СРКТ: с обеих сторон участки инфильтрации по типу «сухого листа» (объём поражения до 20%). Двусторонняя пневмония в стадии обратного развития	Риск рака лёгкого не выявлен	FP	TN
13.	УЗ	–	–	СРКТ: без признаков объёмных образований. В нижней доле левого лёгкого поствоспалительный пневмосклероз	Риск рака лёгкого не выявлен	TN	TN
14.	УЗ	+	–	СРКТ: в S10 правого лёгкого кальцинаты 0,7 и 0,6 см (LR=1). В проекции корешков C3–C4, C7–C8 справа, C8–C10 с обеих сторон множественные образования с ровными контурами до 1,8 см. Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы (содержимое — кардиальный отдел и тело желудка)	Риск рака лёгкого не выявлен	FP	TN
15.	УЗ	+	–	СРКТ: множественные кальцинаты в нижней доле левого лёгкого до 0,7 см (LR=1)	Риск рака лёгкого не выявлен	FP	TN
16.	УЗ	+	+	СРКТ: без признаков объёмных образований	Риск рака лёгкого не выявлен	FP	FP
17.	УЗ	+	+	СРКТ: без признаков объёмных образований	Риск рака лёгкого не выявлен	FP	FP
18.	УЗ	–	–	СРКТ: без признаков объёмных образований	Риск рака лёгкого не выявлен	TN	TN
19.	УЗ	+	+	СРКТ: без признаков объёмных образований	Риск рака лёгкого не выявлен	FP	FP
20.	УЗ	–	–	СРКТ: без признаков объёмных образований	Риск рака лёгкого не выявлен	TN	TN
21.	УЗ	–	–	СРКТ: без признаков объёмных образований	Риск рака лёгкого не выявлен	TN	TN
22.	УЗ	–	–	СРКТ: без признаков объёмных образований	Риск рака лёгкого не выявлен	TN	TN
23.	УЗ	+	–	СРКТ: без признаков объёмных образований	Риск рака лёгкого не выявлен	TP*	TN
24.	УЗ	+	–	СРКТ: без признаков объёмных образований	Риск рака лёгкого не выявлен	FP	TN

25.	УЗ	+	-	СРКТ: без признаков объёмных образований	Риск рака лёгкого не выявлен	FP	TN
26.	УЗ	+	-	СРКТ: без признаков объёмных образований	Риск рака лёгкого не выявлен	FP	TN
27.	УЗ	+	+	СРКТ: без признаков объёмных образований	Риск рака лёгкого не выявлен	FP	FP
28.	УЗ	-	+	СРКТ: без признаков объёмных образований	Риск рака лёгкого не выявлен	TN	FP
29.	УЗ	-	-	СРКТ: без признаков объёмных образований	Риск рака лёгкого не выявлен	TN	TN

Примечание: УЗ — условно здоровый доброволец, РЛ — пациент с раком лёгкого, LR — риск рака лёгкого в соответствии с «Lung Imaging Reporting and Data System», TP — истинно положительное заключение, TP* — истинно положительное заключение (у добровольца № 23 диагностирован рак поджелудочной железы), TN — истинно отрицательное заключение, FP — ложноположительное заключение, FN — ложноотрицательное заключение.

Таблица 2

Диагностическая значимость результатов исследования

Заключение БГС-АПК по результатам анализа пробы выдыхаемого воздуха	Чувствительность	Специфичность	Прогностическая ценность отрицательного результата	Прогностическая ценность положительного результата	Статистический показатель F1-мера (равновесная). Коэффициент $\beta=1$
Он-лайн	52%	88%	92%	41%	0,67
Апостериорно через 1 сутки	64%	87%	82%	72%	0,72

Считается, что скрининговый метод должен обладать достаточной чувствительностью и специфичностью, а в отношении прогностичности заключения предпочтение следует отдавать ценности отрицательного результата [19]. В отличие от диагностических методов, используемые при проведении скрининга средства должны обеспечивать быструю обработку многих случаев, но могут быть не так точны, поскольку скрининговые тесты используются для выявления вероятного наличия или отсутствия заболевания или состояния у людей, не проявляющих симптомов, в то время как диагностическое медицинское оборудование используется для количественных физиологических измерений, подтверждения и определения развития подозреваемого заболевания или состояния [18]. Важно отметить, что конечный показатель эффективности скрининговых программ — снижение смертности от конкретного заболевания в регионе, где такой скрининг реализуется, по сравнению с соседними, схожими по демографическим и социально-экономическим условиям, но без реализуемой скрининг-программы. Однако, этот показатель может быть количественно оценён только в ходе многолетних непрерывных проспективных исследований, организованных в соответствии с классическими критериями Уильсона и Юнгнера [20]. Тем не менее, важность своевременной оценки показателей безопасности и эффективности любого нового метода скрининга не вызывает сомнения.

Учитывая бессимптомность протекания рака лёгкого на ранних стадиях, актуальным является не только разработка новых анкетно-опросниковых тестов для уточнения факторов риска этого заболевания, но и методов, позволяющих относительно дёшево и быстро проводить обследование больших контингентов населения и/или лиц, от-

несённых к группам риска, в том числе профессионального. При этом проведение скрининга рака лёгкого с использованием рентгеновской компьютерной томографии органов грудной клетки связано с достаточно высокими финансовыми затратами, недоступностью процедуры для части населения, особенно проживающего в отдалённых регионах страны, и дополнительным популяционным риском возникновения стохастических эффектов при рентгеновском облучении условно здоровых добровольцев без очевидных медицинских показаний [21]. Использование иных из существующих методов для скрининга данного заболевания также накладывает дополнительную финансовую нагрузку на систему здравоохранения, а зачастую оказывается неэффективным [19].

Научно обоснованными предпосылками для разработки метода биогридного скрининга рака лёгкого по выдыхаемому обследуемым воздуху стали исследования ранних биомаркеров развития патологического процесса — летучих органических соединений (ЛОС), в частности, углеводородов, альдегидов, спиртов, кетонов и ряда других [22]. В настоящее время насчитывается более 3 тыс. таких биомаркеров, и этот список постоянно расширяется. Несмотря на то, что специфичность ЛОС для различных заболеваний человека требует дополнительных исследований, установлено, что с онкологическими заболеваниями связаны немногим более 100 таких соединений [22, 23], которые могут присутствовать в выдыхаемом воздухе в разных количествах и комбинациях. В настоящее время этот подход апробирован на ряде патологических состояний, включая заболевания лёгких, желудочно-кишечного тракта и нарушения обменных процессов. Распознавание заболеваний по изменению спектров ЛОС метаболическо-

го происхождения проводится с использованием газовой хроматографии/масс-спектрометрии [24] и «электронных носов» [25]. Однако у этих методов есть ограничения, которые препятствуют их использованию в качестве скрининговых тестов — предел разрешающей способности (до 10–14 г/см³), низкая пропускная способность и/или необходимость предварительной пробоподготовки. Несмотря на исключительно высокую чувствительность млекопитающих-макросматиков к запаховым раздражителям (концентрационный порог реагирования: 10^{-21...-23} г/см³ [26]) и возможность работы в реальном времени, применение дрессированных животных для распознавания ранних стадий онкологических заболеваний [27] ограничивается логистическими и этическими трудностями их использования в клинике.

Процесс взаимодействия ЛОС с обонятельными рецепторами, активность которых представлена в виде топографически упорядоченных паттернов активации гломерул ОЛ, относительно недавно стал доступен для исследования и визуализации с использованием метода оптического функционального кальциевого имиджинга [28, 29]. Результаты этих исследований стали базисом для разработки метода биогридного скрининга рака лёгкого по выдыхаемому обследуемому воздуху.

Сочетанный (оптико-микроэлектродный) методологический подход позволил сохранить естественную чувствительность животных-сенсоров на протяжении более, чем 6 месяцев после микрохирургических манипуляций, а в сочетании с быстройдействием методов искусственного интеллекта (ИНС) и технических средств их реализации позволил достичь практико-приемлемых показателей результативности при обеспечении скрининга рака лёгкого по выдыхаемому обследуемому воздуху.

Безопасность для обследуемого. Обеспечивается «разрывом» мест отбора проб выдыхаемого воздуха и места, где осуществляется их анализ с использованием БГС-АПК. Подтверждена токсикологическими исследованиями на безопасность в ФГБУ НКЦТ им. С.Н. Голикова ФМБА России (Протоколы испытаний № 7/21-13 от 16.07.2021, № 8/21-13 от 23.07.2021 и № 8/21-5 от 27.07.2021) и актами апробации технологии, утверждёнными Минздравом Новгородской области и Минздравом Республики Татарстан: «Риски применения БГС-АПК при обследовании добровольцев не выявлены. Осложнения в ходе испытаний не зафиксированы. Оценка безопасности метода оценена в «2» балла (прогнозируемые осложнения отсутствуют)» [30, 31].

Эффективность. Испытания на подтверждение эффективности проведены в контролируемых условиях на базе НМИЦ онкологии Минздрава России, МБУЗ «Городская больница № 4 г. Ростова-на-Дону» и ГБУЗ «Клинический противотуберкулёзный диспансер» Минздрава Краснодарского края. Акт испытаний от 25.08.2021 [32]. Технические испытания выполнены в АНО «Центр качества, эффективности и безопасности медицинских изделий», аккредитованной Росаккредитацией (реестр аккредитованных лиц № RA.RU.21MD11 от 30.04.2015, аккредитация на соответствие требованиям ГОСТ ISO/IEC 17025-2019) [33]. По результатам апробации метода в Новгородской области и в Республике Та-

тарстан сделано заключение о том, что применение БГС-АПК при массовых обследованиях с целью обеспечения скрининга социально значимых заболеваний имеет преимущества перед рекомендованными способами [9, 30, 31], а сам метод в перспективе потенциально может снизить объём финансовых затрат на оказание медицинской помощи. Следует отметить, что апробация в Новгородской области была, в том числе, организована с выездом непосредственно на предприятия (в АО «Боровичский комбинат огнеупоров», АО «Лактис», ОАО «Спектр», АО "НПО «Квант»", АО «Новгородский металлургический завод», МУП «Новгородский водоканал», АО «261 ремонтный завод средств заправки и транспортирования горючего»), работники которых связаны с производственными факторами риска рака лёгкого.

Пропускная способность. Несмотря на то, что зафиксированное время одного анализа составило в настоящем исследовании 72±7 с, подтверждённая максимальная пропускная способность в условиях реальной эксплуатации БГС-АПК по целевому назначению при массовом потоке проб составила 250 проб/8 часов или ~2 минуты на пробу. Время «простоя» связано с необходимостью калибровки анализатора перед началом работы с каждым наркотизированным животным. Если глубина наркоза крысы не соответствовала заданной, БГС-АПК автоматически выдавал заключение «Заменить животное» или «Приостановить анализ до получения подтверждения о готовности к работе». Крысы в составе анализатора заменялись через каждые 2–4 часа работы, что также потребовало дополнительных затрат времени.

Воспроизводимость заключений, полученных с применением БГС-АПК. Апробация образца в Республике Татарстан (2021 год, 365 обследованных добровольцев в течение 2 дней) не выявила различий в заключениях, выданных двумя анализаторами при анализе одних и тех же проб с использованием разных животных; сравнительная воспроизводимость составила 99,3%.

Прогнозируется, что метод биогридного скрининга рака лёгкого может быть использован на первом (популяционном) этапе скрининга совместно или после анкетирования целевых групп населения в возрастной категории «50+» для формирования групп риска и уменьшения в ~10 раз числа обследуемых на втором (диагностическом) этапе.

Заключение. Для обучающей выборки ИНС БГС-АПК, сформированной на основе 6 656 наблюдений, в рамках контролируемого одномоментного (с ослеплением) исследования методом прямых оценок вычислены значимые для метода биогридного скрининга рака лёгкого показатели: чувствительность (64%), специфичность (87%), прогностичность отрицательного и положительного заключений о наличии/отсутствии риска заболевания (82% и 72%, соответственно). По мере увеличения обучающей выборки показатели эффективности предложенного метода скрининга прогнозно увеличатся. Предел такого увеличения может быть оценён в ходе дальнейших исследований.

Безопасность, эффективность и пропускная способность метода в совокупности с воспроизводимостью заключений БГС АПК отвечают критериям практико-приемлемости для обеспечения первого (популяционного) этапа скрининга рака лёгкого.

Список литературы

1. Постановление Правительства Российской Федерации от 1 декабря 2004 г. № 715 «Об утверждении перечня социально значимых заболеваний и перечня заболеваний, представляющих опасность для окружающих» (в ред. Постановлений Правительства Российской Федерации от 13 июля 2012 г. № 710 и от 31 января 2020 г. № 66). <http://pravo.gov.ru/proxy/ips/?docbody=&prevDoc=102158143&backlink=1&&nd=102089734>.
2. Мерабишвили В.М., Дятченко О.Т. Статистика рака лёгкого (заболеваемость, смертность, выживаемость). *Практическая онкология*. 2000; 3: 1–7.
3. Будилова Е.В., Мигранова Л.А. Распространение социально значимых болезней и борьба с ними в России. *Народонаселение*. 2020; 23(2): 85–98. <https://doi.org/10.19181/population.2020.23.2.8>.
4. Чиссов В.И., Старинский В.В., Мамонтов А.С., Данилова Т.В. Алгоритмы выявления онкологических заболеваний у населения Российской Федерации. *Методические рекомендации для организаторов здравоохранения, врачей первичного звена, врачей-специалистов*. М.; 2009. https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/algorithm_vyjavlenija_onkozabolevanij.pdf
5. Мерабишвили В.М. *Онкологическая статистика (традиционные методы, новые информационные технологии): Руководство для врачей. Издание второе, дополненное. Часть I*. СПб: ООО «ИПК БИОНТ»; 2015.
6. Mani D., Haigentz M., Aboulafia D. Lung Cancer in HIV Infection. *Clin Lung Cancer*. 2012; 13(1): 6–13. <https://doi.org/10.1016/j.clc.2011.05.005>.
7. Потапов А.А., Абдиатаипов А.А., Охлопков В.А., Гаврилов А.Г., Захарова Н.Е., Горайнов С.А. и др. Синдром Ли-Фраумени у пациента со множественными анапластическими олигодендроглиомами головного мозга (клиническое наблюдение и обзор литературы). *Вопросы нейрохирургии*. 2018; 82(4): 87–96. <https://doi.org/10.17116/peiro201882487>
8. Приказ Минздрава России от 13 апреля 2021 г. № 347н «Об утверждении стандартов медицинской помощи взрослым при злокачественном новообразовании бронхов и лёгкого». <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202105170032>.
9. Ред. Чиссов В.И., Старинский В.В., Ковалев Б.Н. *Организация онкологической службы в России (методические рекомендации, пособия для врачей)*. Часть 2. М.: ФГУ МНИОИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологий, 2007. <https://oncology.ru/service/organization/oncoservice.pdf>
10. Медведев Д.С., Кирой В.Н., Ильиных А.С., Шепелев И.Е., Матухно А.Е., Смоликов А.Б. и др. *Способ диагностики рака лёгкого по анализу выдыхаемого пациентом воздуха на основе анализа биоэлектрических потенциалов обонятельного анализатора крысы*: пат. 2666873 Рос. Федерация: МПК А 61 В 5/04; № 2017116407.
11. Синютина О.Н., Саволук А.В., Мишин Н.А., Медведев Д.С. *Способ биогридного скрининга рака лёгкого, рака желудка, сахарного диабета и туберкулеза лёгких по выдыхаемому обследуемому воздуху*: пат. 2797334 Рос. Федерация: МПК А 61 В 5/08, А 61 В 5/381, G 01 N 33/497, G 06 F 17/14; № 2022110681.
12. Shepelev I., Kirov V., Scherban I., Kosenko P., Smolikov A., Saevskiy A. Tracking of informative gamma frequency range in local field potentials of anesthetized rat olfactory bulb for odor discrimination. *Biomed Signal Process Control*. 2022; 71: 103–139. <https://doi.org/10.1016/j.bspc.2021.103139>
13. Медведев Д.С., Саволук А.В., Синютина О.Н., Мишин Н.А., Сафарянц С.Г. *Специализированное программное обеспечение анализатора газов (биогридного детектора), предназначенного для скрининга социально значимых заболеваний по выдыхаемому воздуху*: Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2022618498 Рос. Федерация; № 2022617146/69.
14. Kirov V.N., Kosenko P.O., Shepelev I.E., Shcherban I.V., Smolikov A.B., Arsenyev F.V. et al. Biohybrid Technology for the Detection of Ultralow Concentrations of Trinitrotoluene in Air. *Journal of Analytical Chemistry*. 2023; 78(8): 1079–1086.
15. MacMahon H., Naidich D.P., Goo J.M., Lee K.S., Leung A.N., Mayo J.R. et al. Guidelines for Management of Incidental Pulmonary Nodules Detected on CT Images: From the Fleischner Society 2017. *Radiology*. 2017; 284(1): 228–223. <https://doi.org/10.1148/radiol.2017161659>
16. Николаев А.Е., Блохин И.А., Гончар А.П., Чернина В.Ю., Блохин И.А., Гомболевский В.А. и др. Применение системы Lung-RADS в скрининге рака лёгких. Методические рекомендации № 3. *Серия «Лучшие» практики лучевой и инструментальной диагностики*. 2020; 34: 1–22.
17. Лысенко Л.В., Матухно А.Е., Петрушан М.В., Булат Н.В., Семьнина В.Г. База данных «NeuroImaging DB Онко», содержащей результаты нейрооптического картирования обонятельного анализатора крыс с выделением активных микроанатомических зон на предъявление биомаркеров онкологических заболеваний и летучих органических соединений, присутствующих в выдыхаемом воздухе: Свидетельство о регистрации № 0/4210014/17Нарва/0050150 Рос. Федерация; №ФПИ/9/9.1-666.
18. Ilbawi A., Varghese C., Loring B., Ginsburg O., Corbex M. Guide to cancer early diagnosis. Geneva: World Health Organization, 2017. <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/254500/9789241511940-eng.pdf?sequence=1>
19. Бубнова М.Г., Бутина Е.К., Выгодина В.А., Колтунов И.Е., Кукушкин С.К., Кутищенко Н.П. и др. *Основы доказательной медицины. Учебное пособие для системы послевузовского и дополнительного профессионального образования врачей*. М.: Силиция-Полиграф, 2010.
20. Уильсон Дж., Юнгнер Г. *Всемирная организация здравоохранения. Принципы и практика обследований на заболеваемость. Тетради общественного здравоохранения № 34*. Смоленск: Типография им. Смирнова Смоленского облуправления по печати, 1970. <https://iris.who.int/handle/10665/86251>
21. *Нормы радиационной безопасности (НРБ-99/2009): Санитарно-эпидемиологические правила и нормативы*. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2009.
22. Phillips M., Herrera J., Krishnan S., Zain M., Greenberg J., Cataneo R.N. Variation in volatile organic compounds in the breath of normal humans. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl*. 1999; 729(1–2): 75–88. [https://doi.org/10.1016/s0378-4347\(99\)00127-9](https://doi.org/10.1016/s0378-4347(99)00127-9)
23. Ligor M., Ligor T., Bajtarevic A., Ager C, Pienz M., Klieber M et al. Determination of volatile organic compounds in exhaled breath of patients with lung cancer using solid phase microextraction and gas chromatography mass spectrometry. *Clin Chem Lab Med*. 2009; 47(5): 550–560. <https://doi.org/10.1515/CCLM.2009.133>
24. Haick H., Broza Y.Y., Mochalski P., Ruzsanyibc V., Amann A. Assessment, origin, and implementation of breath volatile cancer markers. *Chem Soc Rev*. 2014; 43(5): 1423–1449. <https://doi.org/10.1039/c3cs60329f>
25. Covington J.A., Wedlake L., Andreyev J., Ouaret N., Thomas M.G., Nwokolo C.U. et al. The Detection of Patients at Risk of Gastrointestinal Toxicity during Pelvic Radiotherapy by Electronic Nose and FAIMS: A Pilot Study. *Sensors (Basel)*. 2012; 12(10): 13002–13018. <https://doi.org/10.3390/s121013002>
26. Петренко Е.С. *Некоторые особенности поиска взрывчатых веществ и взрывоопасных предметов с помощью собак, газоаналитических приборов и химических экспресс-тестов*. <https://www.bnti.ru/showart.asp?aid=614&lvl=02.01.01>

27. Pickel D., Manucy G., Walker D., Hall S., Walker J. Evidence for canine olfactory detection of melanoma. *Appl Anim Behav Sci.* 2004; 89(1–2): 107–116. <https://doi.org/10.1016/j.applanim.2004.04.008>
28. Stosiek C., Garaschuk O., Holthoff K., Konnerth A. In vivo two-photon calcium imaging of neuronal networks. *PNAS.* 2003; 100(12): 7319–7324. <https://doi.org/10.1073/pnas.1232232100>
29. Grienberger C., Giovannucci A., Zeiger W., Portera-Cailliau C. Two-photon calcium imaging of neuronal activity. *Nat Rev Methods Primers.* 2022; 2(1): 67. <https://doi.org/10.1038/s43586-022-00147-1>
30. Акт апробации технологии биогибридного скрининга социально значимых заболеваний с использованием анализатора газов (биогибридного детектора) «БГС-АПК 01С33» в рамках обследования взрослого населения Новгородской области. Деп. в НИТЦ нейротехнологий ЮФУ 25.11.2022, № 468-Н/Х-004.
31. Акт апробации технологии биогибридного скрининга социально значимых заболеваний с использованием анализатора газов (биогибридного детектора) «БГС-АПК 01С33» в рамках обследования взрослого населения города Альметьевск (Республика Татарстан). Программа «Диагностика заболеваний (биогибридные технологии)». Деп. в НИТЦ нейротехнологий ЮФУ 25.11.2022, № 468-Н/Х-006.
32. Акт испытаний экспериментального образца аппаратно-программного комплекса, предназначенного для обеспечения скрининга социально значимых заболеваний по выдыхаемому испытуемыми-добровольцами воздуху на основе анализа биологической активности обонятельной луковицы крыс. Деп. в НИТЦ нейротехнологий ЮФУ 25.11.2022, № 468-Н/Х-010.
33. Акт оценки результатов технических испытаний медицинского изделия от 13.09.2021 № 09/034.Р-2021. Деп. в НИТЦ нейротехнологий ЮФУ 25.11.2022, № 468-Н/Х-014.

Информация об авторах:

- Дрокин Алексей Александрович** ведущий научный сотрудник Научно-исследовательского технологического Центра нейротехнологий ФГАОУ ВО «Южный федеральный университет», канд. техн. наук, доцент.
E-mail: drokin@sfedu.ru
- Максимов Алексей Юрьевич** заместитель генерального директора по перспективным научным разработкам ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России, д-р мед. наук, профессор.
E-mail: onko-sekretar@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-1397-837X>
- Матухно Алексей Евгеньевич** ведущий научный сотрудник исследовательской лаборатории «Синаптическая биология» Научно-исследовательского технологического Центра нейротехнологий ФГАОУ ВО «Южный федеральный университет», канд. биол. наук.
E-mail: aematuhno@sfedu.ru
<https://orcid.org/0000-0002-2695-6671>
- Медведев Дмитрий Сергеевич** ведущий научный сотрудник Научно-исследовательского технологического Центра нейротехнологий ФГАОУ ВО «Южный федеральный университет», канд. биол. наук.
E-mail: medvedevds@sfedu.ru
- Кирой Валерий Николаевич** главный научный сотрудник Научно-исследовательского технологического Центра нейротехнологий ФГАОУ ВО «Южный федеральный университет», д-р биол. наук, проф.
E-mail: kirouy@sfedu.ru
<https://orcid.org/0000-0003-3560-9935>
- Ковтун Анатолий Леонидович** заместитель руководителя направления химико-биологических и медицинских исследований Фонда перспективных исследований, канд. мед. наук, д-р биол. наук, проф.
E-mail: KovtunAL@fpi.gov.ru
- Косенко Петр Олегович** ведущий научный сотрудник исследовательской лаборатории «Синаптическая биология» Научно-исследовательского технологического Центра нейротехнологий ФГАОУ ВО «Южный федеральный университет», канд. биол. наук, доцент.
E-mail: pokosenko@sfedu.ru
<https://orcid.org/0000-0002-4333-5332>
- Лысенко Лариса Валерьевна** доцент кафедры биофизики и биокриптологии физического факультета ФГАОУ ВО «Южный федеральный университет», канд. биол. наук.
E-mail: lalv@sfedu.ru
<https://orcid.org/0000-0002-0861-2904>
- Саволук Антонина Васильевна** врач-терапевт ГОБУЗ «Новгородский центр общественного здоровья и медицинской профилактики».
E-mail: vsegdanestor@gmail.com
- Шепелев Игорь Евгеньевич** старший научный сотрудник Научно-исследовательского технологического Центра нейротехнологий ФГАОУ ВО «Южный федеральный университет», канд. техн. наук.
E-mail: ieshepelev@sfedu.ru
<https://orcid.org/0000-0002-1997-525X>
- Арсеньев Федор Валентинович** руководитель проектной группы направления химико-биологических и медицинских исследований Фонда перспективных исследований, канд. мед. наук.
E-mail: ArsenyevFV@fpi.gov.ru