

ПОДОЛЬКО ДАНИЛ ВЛАДИСЛАВОВИЧ

**ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СЕНСОРНОГО ГАЗОАНАЛИТИЧЕСКОГО  
КОМПЛЕКСА В ДИАГНОСТИКЕ РАКА ЛЕГКОГО НА ОСНОВЕ  
МОЛЕКУЛЯРНОЙ ОЦЕНКИ СОСТАВА ВЫДЫХАЕМОГО ВОЗДУХА**

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Томск – 2026

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»

**Научный руководитель:** член-корр. РАН,  
доктор медицинских наук, профессор  
**Чернов Владимир Иванович**

**Официальные оппоненты:**

**Тюрин Игорь Евгеньевич** доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заместитель директора по научной работе

**Шефер Николай Анатольевич** доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра хирургии с курсом мобилизационной подготовки и медицины катастроф, доцент

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2026 года в \_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета 24.1.215.06 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» по адресу: г. Томск, пер. Кооперативный, 5.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», адрес сайта: <http://tnimc.ru/>

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2026 года.

Ученый секретарь диссертационного совета,  
доктор медицинских наук



Медведева А.А.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность исследования

Рак легкого занимает лидирующие позиции по заболеваемости и смертности во всем мире. Это связано, как с увеличением никотиновой зависимости, ухудшением экологической ситуации, условий вредного производства, так и с трудностями своевременной диагностики и недостаточной эффективностью лечения. Согласно ежегодным данным, за последний год диагностирован диагноз рака легких у более, чем у 1,8 млн человек.

Выявление онкологических заболеваний на ранней стадии до сих пор является актуальной проблемой. На поздней стадии диагностика гораздо проще, но эффективность лечения и дальнейший прогноз становятся менее благоприятными. Сегодня большое внимание уделяется разработке методов раннего выявления злокачественных новообразований (Чойнзонов Е.Л. и др., 2020).

По статистике, ранние стадии рака легкого выявляются в 29 % случаев (Шахзадова А.О. и др., 2023). При этом пятилетняя выживаемость, несмотря на современные методы лечения, остается неудовлетворительной. Для IV стадии она составляет 43 %; для IIA – 36 %; для IIB – 25 % и для IIIA – 19 % (Postmus P.E. et al., 2017). Только 4,7 % пациентов с метастатическим и местнораспространенным раком легких выживают в течение пяти лет по сравнению с 56,3 % пациентов с I стадией (Rebecca L.S. et al., 2022). Раннее выявление и лечение имеют решающее значение для повышения уровня выживаемости пациентов с раком легких.

Многие проводимые мировые исследования нацелены на поиск и определение маркеров онкологических заболеваний, но данный процесс является комплексным и длительным. Одним из способов решения этой задачи является определение совокупных сигнальных молекулярных паттернов, характерных для злокачественных новообразований, которые специально обученная нейронная сеть может распознать и отличить. Мультисенсорный газоаналитический комплекс с высокочувствительными датчиками способен уловить характерные соединения малых концентраций, а обученная нейронная сеть позволит распознать и отличить паттерны, содержащиеся в образцах биоматериалов пациентов с патологическими процессами от здоровых пациентов с параметрами специфичности и чувствительности приближающимся к 100 %, а дальнейшее накопление исходных данных и их систематизация в сочетании с технологиями нейронных сетей позволит разработать базовые принципы построения аппаратно-программных комплексов для диагностики значимых заболеваний и дальнейшее широкое внедрение готовых медицинских приборов (Chernov V.I. et al., 2020).

### Степень разработанности темы

В последнее время во всем мире активно разрабатываются новые методы диагностики злокачественных заболеваний. В большинстве случаев преимущество отдают неинвазивным методам исследования, в частности выявлению летучих органических соединений в биологических жидкостях пациента.

На сегодняшний день имеются возможности определения летучих органических соединений (ЛОС) при раке легких с использованием таких методов, как газовая хроматография в сочетании с масс-спектрометрией, «электронные носы», спектрометрия ионной подвижности. Несмотря на их результативность, данные методы в ряде случаев

имеют свои недостатки, такие как дороговизна, длительное время исследования, случайное загрязнение образцов (Dhanush Gowda A.M. et al., 2025). Многие мировые научные центры изучают ЛОС при различных опухолевых патологиях, в частности концентрацию веществ в выдыхаемом воздухе у больных раком легкого, но данный метод диагностики практически не используется на практике. По результатам мировых исследований имеется основной профиль летучих биомаркеров при раке легкого, но данные органические соединения разнятся (Jiang. X. et al., 2021).

В связи с этим, разработка альтернативных методов диагностики рака легкого остается актуальной проблемой, особенно на ранних стадиях, что позволит сократить время постановки диагноза и ускорить проведение специализированной терапии, тем самым повысит эффективность лечения (Peled, N. et al., 2021).

### **Цель исследования**

Разработать инновационный метод диагностики рака легкого на основе анализа выдыхаемого воздуха и оценки совокупных сигнальных паттернов заболевания, выявляемых с помощью нейронной сети.

### **Задачи исследования**

1. Разработать оптимальный способ отбора проб выдыхаемого воздуха и оценить влияние факторов подготовки пациентов на постановку диагноза при проведении диагностической процедуры.
2. Выявить и идентифицировать основные биомаркеры веществ в выдыхаемом воздухе при немелкоклеточном раке легкого.
3. Оценить такие показатели диагностической эффективности, как точность, чувствительность, специфичность сенсорного газоаналитического комплекса для диагностики рака легкого и определить влияние анамнестических данных (пол и возраст пациентов, факт курения, наличие сопутствующих заболеваний) на эти показатели.
4. Оценить основные показатели диагностической эффективности сенсорного газоаналитического комплекса при диагностике ранних (I-II) и поздних (III-IV) стадий рака легкого.
5. Валидировать методику неинвазивного выявления рака легкого с помощью сенсорного газоаналитического комплекса на диагностическом этапе в учреждениях здравоохранения.

### **Научная новизна**

Впервые разработана оптимальная методика отбора проб выдыхаемого воздуха для диагностики злокачественных новообразований легких.

Определен состав выдыхаемого воздуха у пациентов с первичными злокачественными новообразованиями бронхолегочной системы при ранних и поздних стадиях.

Впервые применена нейронная сеть оригинальной архитектуры для распознавания онкологического заболевания легких.

Доказана возможность внедрения методики неинвазивного выявления рака легкого с помощью сенсорного газоаналитического комплекса на диагностическом этапе в учреждениях здравоохранения.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

В результате выполненных исследований определены оптимальные требования к отбору проб выдыхаемого воздуха для выявления патологии легких.

Изучена воспроизводимость состава выдыхаемого воздуха, определяемого с помощью сенсорного газоаналитического комплекса у больных с новообразованиями легких.

Сформирована база данных состава выдыхаемого воздуха здоровых лиц и больных с новообразованиями легких для разработки неинвазивной методики диагностики злокачественных новообразований с применением искусственного интеллекта для поддержки принятия решения при постановке диагноза.

Определены основные показатели диагностической эффективности предложенного способа неинвазивного выявления рака легкого.

Разработанный способ диагностики позволяет с хорошей точностью диагностировать онкологический процесс в бронхолегочной системе.

### **Методология и методы исследования**

Работа является одноцентровым нерандомизированным исследованием с проспективным формированием как основной группы, так и группы контроля.

В исследование включено 255 пациентов с патологическими процессами в легких и 60 здоровых добровольцев. Все пациенты проходили лечение в НИИ онкологии Томского НИМЦ с 2024 по 2026 год.

Пациенты были распределены на три группы:

- I группа (n = 60) – здоровые добровольцы;
- II группа (n = 159) – пациенты с морфологически подтвержденным диагнозом рака легкого всех стадий, не имевшие тяжелого коморбидного фона (шкал ECOG 0-1);
- III группа (n = 96) – пациенты, с очаговыми образованиями легких, не имевших верификацию. Эта группа в последствие дополнительно распределена на подгруппы согласно морфологической верификации (рак легких, доброкачественные образования (гамартомы), инфекционно-воспалительные процессы, метастатическое поражение легких).

Группы сопоставимы по полу, возрасту ( $p > 0,05$ ). Для оценки воспроизводимости и влияния факторов подготовки пациентов на постановку диагноза использовалась такая метрика оценки эффективности моделей, как ROC-анализ, с построением графика ROC-кривой и определением среднего значения параметра AUC. Для распределения пациентов по группам также использовался алгоритм t-SNE, определяющий распределение вероятностей с использованием t-распределения Стьюдента.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Метод определения состава выдыхаемого воздуха с помощью сенсорного газоаналитического комплекса у больных с новообразованиями легких обладает высокой воспроизводимостью. Данная методика не требует специальной подготовки пациентов для проведения исследования.

2. Применение сенсорного газоаналитического комплекса на основе молекулярной оценки состава выдыхаемого воздуха позволяет выявлять злокачественные новообразования легких на ранних и поздних стадиях.

### **Степень достоверности результатов**

Высокая достоверность полученных результатов подтверждается достаточным объемом материала клинических исследований, применением методов машинного обучения и использованием современных методов статистического анализа, соответствующих поставленным задачам.

### **Апробация работы**

Основные положения диссертации представлены на Всероссийском конкурсе молодых ученых имени Екатерины Шкаповой на лучшую научную работу в области экспериментальной и клинической онкологии (присвоено звание лауреата, Красноярск 17 октября 2024 г.); Областном обществе онкологов (Томск, 21 октября 2024 г., 28 февраля 2025 г.); XXVIII Российском онкологическом конгрессе (Москва, 13 ноября 2024 г.); X съезде медицинских работников онкологической службы Томской области (Томск, 06 декабря 2024 г.); Форуме искусственного интеллекта в работе онкологической службы Омской области, приуроченному к 90-летию онкологической службы (Омск, 25 апреля 2025 г.); Всероссийском конкурсе молодых ученых Петербургского международного онкологического форума «Белые ночи» (Санкт-Петербург, 5 июня 2025 г.); VII международном симпозиуме по материалам и технологиям здравоохранения, энерго- и биобезопасности, рациональному природопользованию (Южно-Сахалинск, 25-28 августа 2025 г.); Карьерном форуме «Труд крут» (Томск, 2 октября 2025 г.); Онкологическом скрининге в работе онкологической службы Сибирского и Дальневосточного федеральных округов (Хабаровск, 17 октября 2025 г.).

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 3 научные работы в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации.

### **Внедрение результатов исследования в практику**

Результаты проведенного исследования внедрены в клиническую практику отделения торакальной онкологии НИИ онкологии Томского НИМЦ. Разработанная в ходе выполнения диссертационной работы методика, а также сформулированные положения и практические рекомендации могут активно использоваться в образовательных процессах как в теории, так и на практике при подготовке студентов, клинических ординаторов, аспирантов.

### **Соответствие диссертации паспортам научных специальностей**

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, направлению исследования п. 3 «Разработка и совершенствование программ скрининга и ранней диагностики».

### **Личный вклад автора**

Личный вклад автора заключался в непосредственном отборе пациентов, входящих в исследование; проведении большим проб выдыхаемого воздуха для оценки его молекулярного состава; выполнении хирургических операций; оценке и обработке результатов исследования; подготовке научных публикаций.

### Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 119 страницах машинописного текста и состоит из введения, трех глав, заключения, выводов, списка использованной литературы. Работа иллюстрирована 8 таблицами и 27 рисунками. Библиографический указатель содержит 111 источников литературы, из них 21 отечественных и 90 иностранных.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

**Общая характеристика клинического материала.** В исследовании были проанализированы показатели проб выдыхаемого воздуха, взятых от 255 пациентов с патологическими процессами в легких и 60 здоровых добровольцев, не имевших в анамнезе и в момент исследования онкологических заболеваний. Все пациенты проходили лечение на базе торакального отделения НИИ онкологии Томского НИМЦ с 2024 по 2026 год.

Забор проб у пациентов с патологическими процессами в бронхолегочной системе отбирался на этапе диагностики и обследований – до начала проведения специализированного онкологического лечения.

С помощью сенсорного газоаналитического комплекса, представленного на рисунке 1 (а, б), выполнялся молекулярный анализ состава выдыхаемого воздуха проб пациентов с использованием искусственной нейронной сети. Она способствовала сопоставлению групп для выявления характеристических особенностей состава выдыхаемого воздуха и формированию базы данных.

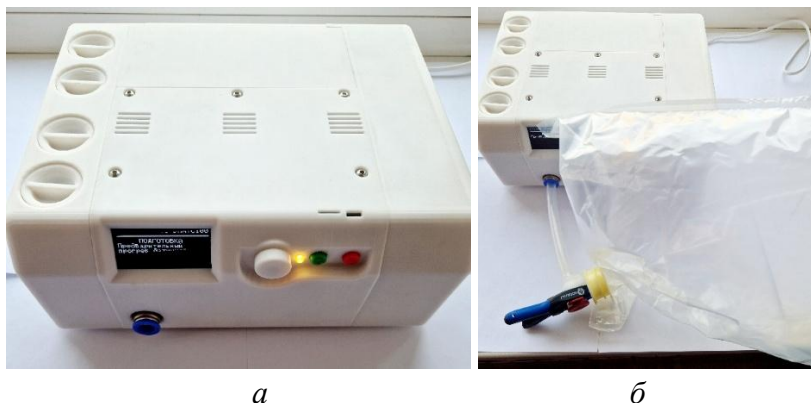


Рисунок 1 – Сенсорный газоаналитический комплекс с одноразовым «мешком-расходником»

#### Критериями включения пациентов в исследования являлись:

1. Больные исследуемой группы с гистологически верифицированным диагнозом рака легких, T1-4N0-3M0-1 стадии;
2. В контрольную группу вошли добровольцы, не имеющие опухолевого процесса на момент проведения исследования, так и не получавших ранее лечения по поводу опухолевой патологии;
3. Отсутствие декомпенсированной соматической патологии;
4. Пациенты в возрасте старше 18 лет на момент проведения исследования;
5. Последний прием алкоголя не менее чем за 72 часа (3 суток).

#### Критерии исключения из исследуемой группы:

1. Отказ больного от участия в исследовании;
2. Выраженная сопутствующая патология, затрудняющая проведение исследования.

#### Критерии исключения из контрольной группы:

1. Злокачественное образование в анамнезе;
2. Проведения любого лечения по поводу злокачественной опухолевой патологии в анамнезе;
3. Возраст до 18 лет;
4. Инфекционное заболевание в острой фазе;
5. Прием антибактериальных препаратов на момент исследования;
6. Беременность или кормление грудью.

Согласно дизайну исследования (рисунок 2), выполнено распределение на три основные группы:

- 1) Контрольная группа (здоровые добровольцы, в количестве 60 человек);
- 2) Исследуемую группу в количестве 159 человек составили пациенты, у которых был морфологически подтвержден диагноз рака легкого. В исследование вошли пациенты всех стадий, не имевших тяжелый коморбидный фон. Шкала ECOG 0-1;
- 3) Группа валидации, куда были включены 96 пациентов, имевших по данным проведенных обследований очаговые не верифицированные процессы в легких.

Всеми пациентами, в т.ч. здоровыми добровольцами, получено соответствующее согласие на исследование.



Рисунок 2 – Дизайн исследования

В контрольной группе мужчин было 33 (55 %), женщин – 27 (45 %). Средний возраст – 45,8 лет (95 % ДИ 25,9-65,7 лет). Курящих добровольцев 19 человек (31,7 %). Соответственно некурящих – 41 доброволец (68,3 %). Доля здоровых добровольцев с диагнозом ХОБЛ составила 21,7 % – 13 человек, без диагноза – 47 человек (78,3 %).

В основной группе, куда вошли 159 больных с диагнозом рака легких, доля мужчин составила 66,7 % – 106 человек, соответственно доля женщин 33,3 % – 53 пациента. Количество мужчин в группе превалировало над женщинами практически в 2 раза, что соответствует статистическим данным соотношения полов в мировой заболеваемости. При сравнении отличия по полу, данные статистически не значимы ( $p = 0,697$ ). Средний возраст заболеваемости приходится на 63 года (95 % ДИ 48-78 лет). При сравнении возраста в исследуемых группах отличий не выявлено, данные статистически не значимы ( $T = 0,704$ ,  $p = 0,412$ ). Доля курящих составила 67,3 % – 107 пациентов, доля некурящих – 32,7 %, соответственно 52 пациента. Доля пациентов с диагнозом хронической обструктивной болезнью легких составила 67 человек (42,1 %), без диагноза – 92 человека (57,9 %).

Окончательный диагноз, включая стадию, устанавливался по системе TNM 8-го пересмотра (UICC, 2017 г.). Больные внутри группы были распределены соответственно установленной стадии заболевания. Доля пациентов с I стадией составила 38,4 % – 61 человек, на долю II стадии пришлось 25,2 % – 40 пациентов, III – 20,8 %, 33 пациента, IV – 15,6 %, 25 пациентов (рисунок 2). Доля местно-распространенных (III) и метастатических (IV) процессов составила 36,4 %.

В исследование включались только пациенты с немелкоклеточным раком легкого (аденокарцинома, плоскоклеточный); пациенты с мелкоклеточным раком и другими видами нейроэндокринного рака легкого исключались из исследования.

Доля пациентов с таким морфологическим вариантом, как аденокарцинома, составила 59,1 % – 94 пациента, с плоскоклеточным раком 40,9 % – 65 пациентов. В основной группе, где приняло участие 159 пациентов, 67 из которых наблюдались с центральным расположением опухолевого процесса (42,1 %), у 92 пациентов (57,9 %) – периферическое расположение опухоли.

В группу валидации для сравнения вошло 96 пациентов с первично не верифицированными очаговыми образованиями в легких, которым после проведенных диагностических манипуляций (бронхоскопия с биопсией, трансторакальная пункция) или проведенного хирургического лечения, был установлен окончательный морфологический диагноз. В эту группу вошли основные доброкачественные нозологии (гамартома), инфекционно-воспалительные процессы (пневмонии, туберкулез). Также вторичное метастатическое поражение легких, а также рак легких в анамнезе с очаговым поражением ипсил-/контралатерального легкого.

Всем пациентам, входящих в состав второй и третьей исследуемых групп с патологией легких проводилась бронхоскопия в независимости от периферического или центрального расположения патологических очагов с целью оценки трахеобронхиального дерева и исключения предраковых либо микроинвазивных онкологических процессов.

**Методика забора проб выдыхаемого воздуха.** Забор выдыхаемого воздуха проводился двукратно:

1. В любое время суток без учета приема пищи/ воды, чистки зубов, курения. Данная проба считалась «без подготовки»;
2. Преимущественно в утренние часы с обязательным воздержанием от приема пищи и воды, чистки зубов, курения. Данная проба считалась «с подготовкой».

Следующим этапом с помощью разработанного сенсорного газоанализатора выполнялся молекулярный анализ собранных проб. С участием искусственной нейронной

сети проанализирован молекулярный состав воздуха, что в дальнейшем позволило разделить пациентов на группы со схожими характеристиками и созданием базы данных.

После проведения процедуры, пациенты в течение 30 минут находятся под наблюдением.

**Принцип работы сенсорного газоаналитического комплекса.** Разработанное устройство обладает двумя способами забора воздуха: непосредственное выдыхание воздуха пациентом в пробоотборную камеру и с использованием подключения пробоотборного мешка, наполненный выдыхаемым воздухом.

Принцип действия заключается в следующем: «мешок-расходник» присоединяется к входному клапану камеры пробоотбора. С целью подачи воздуха из мешка, оказывается небольшое механическое давление в виде сжатия, при этом, за счет давления на мешок, открывается на 1 секунду входной клапан. Благодаря автоматизированному процессу, от всех пациентов гарантированно поступает одинаковый объем воздуха в анализатор, объем которого составляет 250 мл. Далее клапаны автоматически закрываются и измерительные датчики начинают анализ данных. Модули работают с частотой 50 Гц на протяжении 1,5 минуты во время которой измерительные датчики работают в режиме термоциклирования и производится несколько циклов измерения. В конце измерений, автоматически включается компрессор и происходит подготовка аппарата – через воздушный фильтр благодаря компрессору под давлением происходит прогон воздуха с целью очистки для следующего использования.

Нейронная сеть типа персептрон позволяет классифицировать и разделять пациентов между собой на группы: здоровые и с наличием патологии. В устройстве присутствуют 24 датчика измерительного блока, которые фиксируют изменение динамики температуры вовремя отдельно взятого цикла термациклирования. Эти данные автоматически передаются на рабочий компьютер. Выходной слой нейронной сети представлен в виде одного нейрона, значение которого на выходе находится в диапазоне  $[0, 1]$ . Полученные результаты подвергаются оцифровке и происходит автоматическое формирование базы данных и анализ образцов пациентов. Данные двадцатичетырех металлооксидных полупроводниковых газовых сенсоров позволяют обеспечить диапазон измеряемой газовой смеси в пределах 10 ppb-100 ppm.

По результатам расчета показателя величины выходного нейрона, который сравнивается с установленным порогом, если этот порог превышен, это более вероятно может свидетельствовать о наличии патологии. Данная вероятность определяется методом Area Under ROC curve (AUC).

Для формирования конкретного типа патологии, нейронная сеть была предварительно обучена на здоровых добровольцах, в количестве не менее 20 человек и пациентов со злокачественными новообразованиями. Соотношение данных двух групп пациентов должно быть не менее 50:50. Существующий, так называемый, газовый «отпечаток», полученный во время обучения нейронной сети при диагностике пациентов со злокачественными новообразованиями, сравнивается с эталонными паттернами. Это позволяет классифицировать конкретное заболевание. Показатели выходного нейрона, находящиеся в диапазоне  $[0,25; 0,65]$  свидетельствуют о наличии злокачественного заболевания, в то время как диапазон  $[0,65; 1]$  говорит в пользу воспалительных процессов.

**Оценка результатов исследования.** При интерпретации полученных результатов учитывались анамнестические данные (пол, возраст пациента, наличие факта курения и

прием алкоголя, наличие сопутствующей патологии, прием лекарственных препаратов). Статистически значимых различий по полу и возрасту в обеих групп не было. В соответствии с клиническими рекомендациями, всем пациентам было проведено комплексное диагностическое обследование для определения характера и степени распространения опухолевого процесса, а также установки клинической стадии.

Автоматизированная система предусматривает создание индивидуального каталога, где будет храниться информация по каждому пациенту: метаданные и результаты сигнальных откликов, полученных с сенсоров. После предварительной обработки сигналов, они становятся доступны для проведения статистического анализа.

Расчет величины выходного нейрона позволит определить динамику патофизиологических процессов с помощью обученной нейронной сети. Показатели, превышающие порог разделения положительных и отрицательных проб, будут свидетельствовать о наличии заболевания, что будет подтверждено методом Area Under ROC curve (AUC). В дальнейшем результаты автоматически фиксируются в базу данных для последующих обработок.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СЕНСОРНОГО ГАЗОАНАЛИТИЧЕСКОГО КОМПЛЕКСА В ДИАГНОСТИКЕ РАКА ЛЕГКОГО**

### **Разработка оптимального способа забора проб**

Пациенты, включенные в состав основной и контрольной группы, перед началом исследования не менее чем за шесть часов до забора образцов выдыхаемого воздуха не принимали пищу, воздерживались от любых напитков, а также не чистили зубы и не курили. Исходя из требуемой подготовки, наиболее подходящим времени для проведения исследования являлось утреннее время суток («подготовленная» проба). Кроме того, все исследуемые пациенты также сдавали пробу выдыхаемого воздуха, в которой время суток и прием пищи не учитывались. Курение также не было принято во внимание.

Забор образцов выдыхаемого воздуха у пациентов с «подготовленными» и «не подготовленными» пробами, осуществлялся с целью установления наличия или отсутствия потенциального существенного признака между ними, который может оказать влияние на конечную оценку результата данного метода диагностики по выдыхаемому воздуху.

Исследуемые добровольцы в сидячем положении делали максимальные выдохи в специально подготовленный стерильный «мешок-расходник».

### **Оценка воспроизводимости и влияния факторов подготовки пациентов на постановку диагноза при проведении диагностической процедуры**

С целью оценки воспроизводимости и влияния факторов подготовки пациентов на постановку диагноза, исследование состава выдыхаемого воздуха проводилось у всех пациентов ( $n = 255$ ), принявших участие в исследовании, в том числе и у 60 добровольцев. Все пробы собирались до начала проведения специализированной противоопухолевой терапии.

В течение трех суток, ежедневно в утреннее время в одинаковых условиях, у исследуемых осуществлялся забор выдыхаемого воздуха в специальные «мешки-расходники», далее при помощи сенсорного газоаналитического комплекса проводился анализ отобранных проб. С целью исключения возможного получения ошибок проводилась молекулярная оценка проб состава выдыхаемого воздуха.

В результате серии исследований по наличию или отсутствию отличительных признаков между «неподготовленными»-«RL\_NP» и «подготовленными»-«RL\_P» пробами выдыхаемого воздуха от пациентов с немелкоклеточным раком легких видим отсутствие отличия между пробами, так как оба варианта проб находятся по обе стороны предсказанного значения (рисунок 3).

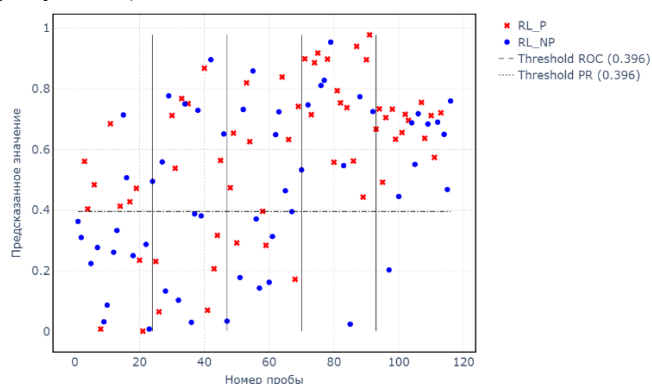


Рисунок 3 – диаграмма распределения для «подготовленных» (RL-P) и «неподготовленных» (RL-NP) проб выдыхаемого воздуха от пациентов со злокачественными образованиями легких

Также среднее значение параметра AUC составило 0,621. График ROC-кривой стремится к контрольной линии (рисунок 4), что также указывает на отсутствие обобщенного отличительного признака между классами.

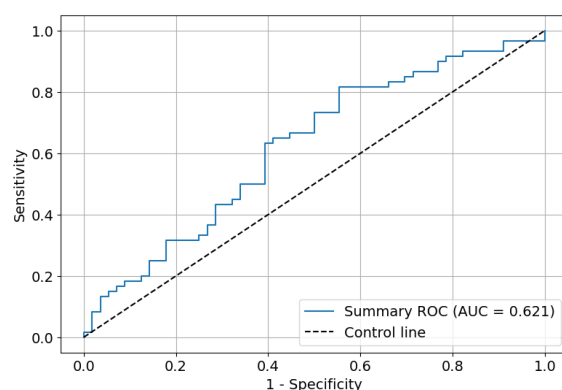


Рисунок 4 – ROC-анализ дифференциации между «неподготовленными»-«RL\_NP» и «подготовленными»-«RL\_P» пробами выдыхаемого воздуха от пациентов с ЗНО легких

Таким образом, было показано, что специальной подготовки пациентов для исследования не требуется, поскольку курение, прием пищи и время забора проб выдыхаемого воздуха (утренние или дневные часы) не влияет на эффективность метода диагностики рака легкого.

#### **Выявление основных биомаркеров веществ в выдыхаемом воздухе при наличии злокачественных новообразований легких**

В применяемом газоанализаторе установлено 24 неселективных сенсора, чувствительных к разным соединениям. Инструменты нейросетевого анализа позволяют определить, показания каких сенсоров вносили больший вклад. Таким образом возможно определение, исходя из чувствительности сенсора, какой газовый молекулярный компонент

или тип соединения в большей степени присутствовал при дифференциации патологических процессов.

Результаты анализа для здоровых добровольцев (ZD\_2P) и пациентов с ЗНО легких (RL\_2P) можно изобразить диаграммой оценки влияния показаний сенсоров на обобщенный признак дифференциации проб выдыхаемого воздуха.

Исследование показало, что наибольший вклад в дифференциацию внесли следующие сенсоры: 8, 14, 19, 21 и 24 – MQ8, TGS2603, MQ-137, MP-5 и TGS2610 соответственно (рисунок 5).

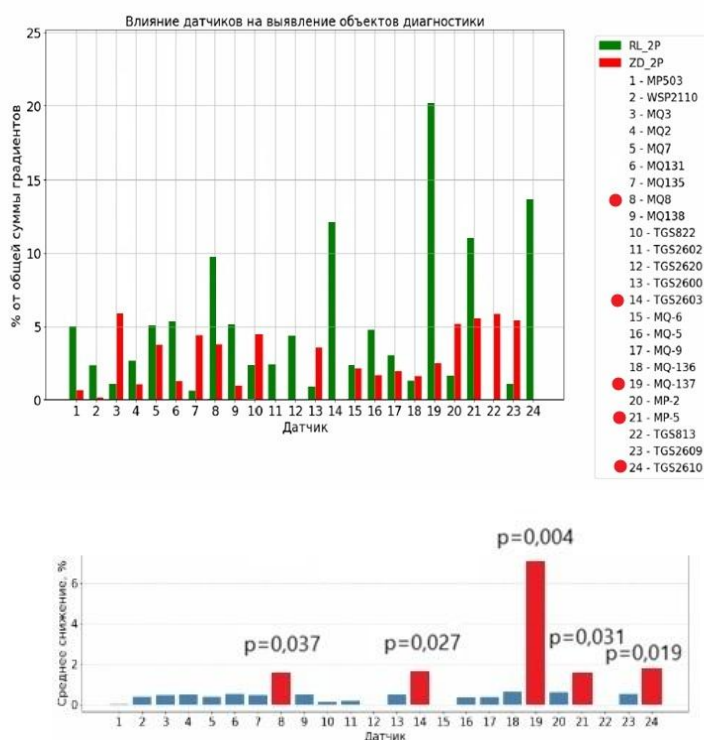


Рисунок 5 – Диаграмма распределения вклада сенсоров по дифференциальному признаку между здоровыми добровольцами (ZD\_2P) и пациентами с раком легких (RL\_2P) всех стадий

Данные сенсоры чувствительны к разным газам: 8 – водород, 14 - триметиламин, метилмеркаптан, сероводород, 19 - аммиак, 21 – пропан и 24 – метан, бутан, пропан. Эти результаты согласуются с данными, приведёнными в литературных источниках, в которых кетоны, спирты, альдегиды представлены одними из биомаркеров рака легкого.

Таким образом, в исследовании выявлены и подтверждены ранее описываемые в литературных источниках наиболее присутствующие в большем количестве биомаркеры веществ в выдыхаемом воздухе при наличии злокачественных новообразований легких. Основные летучие органические соединения составили: *аммиак, водород, триметиламин, метилмеркаптан, сероводород, пропан, метан, бутан*.

В данном исследовании мы ориентировались на показатель процента от общей суммы градиентов, который показывает долю отдельного частного градиента (в частности конкретного датчика) по отношению к сумме всех градиентов в модели. Этот показатель позволяет понять, какой именно компонент вносит наибольший вклад, в данном случае по уровню концентрации летучего вещества.

**Оценка специфичности, чувствительности, точности сенсорного газоаналитического комплекса для диагностики рака легкого и влияния анамнестических данных (пол и возраст пациентов, факт курения, наличие сопутствующих заболеваний) на эти показатели**

Проведены исследования влияния курения и ряда других анамнестических показателей (пол и возраст пациентов, наличие сопутствующих болезней) на диагностические показатели сенсорного газоаналитического комплекса (таблица 1). Получены следующие результаты: классификации поддаются пробы выдыхаемого воздуха от курящих и некурящих пациентов с ЗНО легких. Точность классификации составляет в среднем 67 % при значениях параметра AUC 0.660.

Таблица 1 – Результаты исследования влияния дополнительных параметров на показатели диагностической эффективности

| Классифицируемые группы            | Точность                       | Специфичность                  | Чувствительность               | Значение AUC |
|------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------|
| Рак легких, пол пациента           | 0,491 (95 % ДИ:[0.405, 0.586]) | 0,975 (95 % ДИ:[0.917, 1.000]) | 0,237 (95 % ДИ:[0.151, 0.325]) | 0,537        |
| Рак легких, факт курения           | 0,672 (95 % ДИ:[0.586, 0.759]) | 0,687 (95% ДИ:[0.562, 0.803])  | 0,653 (95% ДИ:[0.509, 0.780])  | 0,660        |
| Рак легких, средний возраст 65 лет | 0,612 (95 % ДИ:[0.526, 0.698]) | 0,647 (95 % ДИ:[0.517, 0.774]) | 0,585 (95 % ДИ:[0.468, 0.708]) | 0,606        |
| Рак легких, наличие ХОБЛ           | 0,655 (95 % ДИ:[0.569, 0.733]) | 0,906 (95 % ДИ:[0.825, 0.970]) | 0,346 (95 % ДИ:[0.217, 0.468]) | 0,609        |

Возраст и пол являются независимыми факторами риска развития рака легкого. Однако, несмотря на это, данные параметры были учтены в ходе проводимых исследований. В проводимом эксперименте было распределение между двумя группами: контрольной (здоровые добровольцы) и исследуемой (установленный диагноз рака легких вне зависимости от стадии). Результатом проведенного исследования стал подбор архитектуры и гиперпараметров нейронной сети, позволяющих осуществлять дифференциацию проб выдыхаемого воздуха для исследуемой и контрольной групп.

Главная цель данного исследования заключалась в определении и установлении закономерностей, способных обеспечивать эффективную диагностику злокачественных новообразований, особенно на ранней стадии. Для достижения указанной цели анализировалась возможность интеграции диагностической информации с полупроводниковых газовых сенсоров учитывая анамнестические данные (пол и возраст, наличие фоновых сопутствующих заболеваний), которые прямо или опосредованно могут определять факторы риска развития заболевания.

В ходе этого исследования было проведено 3 анализа с целью изучения показателей диагностической эффективности, где использовались разные нейросетевые подходы к интеграции клинических данных, где в каждом из которых применялся один и тот же набор данных. Клинические данные включали, не только сведения о полученном образце воздуха, но и данные анамнеза по всем участникам эксперимента. Для первого исследования

использовался мономодальный подход к настройке параметров нейросетевого классификатора. Особенность модального подхода заключается в том, что классификация образцов от пациентов с раком легких и здоровых людей проводится исключительно на основании данных о пробах выдыхаемого воздуха. Для второго исследования в одном входном слое наряду со сведениями о выдыхаемом воздухе использовались данные анамнеза. В третьем исследовании была использована двухпоточная гибридная модель нейросетевого классификатора, которая предполагала использование данных анамнеза во втором потоке.

В рамках исследования клинические данные были разделены на две категории: демографические и анамнестические (таблица 2).

Таблица 2 – Характеристика набора исследуемых лиц

| Здоровые добровольцы    |                |         |                                 |
|-------------------------|----------------|---------|---------------------------------|
| Категория признака      | Номер признака | Признак | Описание                        |
| Демографический         | 1              | Возраст | 25-70 лет, средний: 45,8 лет    |
|                         | 2              | Пол     | 33 мужчины, 27 женщины          |
| Анамнестический         | 3              | Курение | 19 курящих, 41 некурящих        |
|                         | 4              | ХОБЛ    | 13 с диагнозом, 47 без диагноза |
| Пациенты с раком легких |                |         |                                 |
| Демографический         | 1              | Возраст | 42-78 лет, средний: 63,0 лет    |
|                         | 2              | Пол     | 106 мужчины, 53 женщин          |
| Анамнестический         | 3              | Курение | 107 курящих, 52 некурящих       |
|                         | 4              | ХОБЛ    | 67 с диагнозом, 92 без диагноза |

По результатам проведенного первого исследования точность, чувствительность и специфичность данного метода диагностики определена на уровне 83,00 %, 86,79 % и 78,72 % соответственно. Величина AUC-ROC составила 0,888 (рисунки 6, 7).

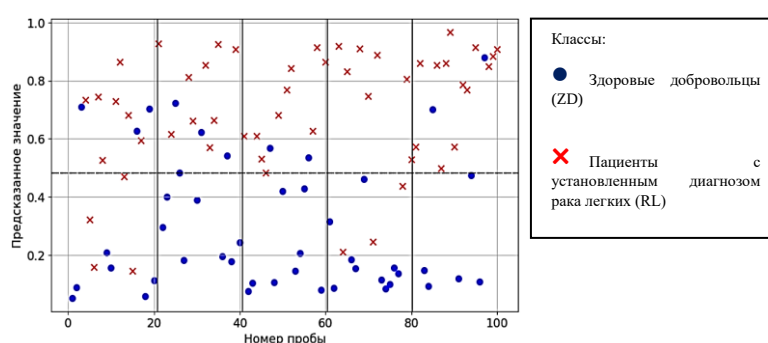


Рисунок 6 – Диаграмма перекрестной проверки 1 этапа исследуемых проб выдыхаемого воздуха между здоровыми добровольцами (ZD) и пациентами с установленным диагнозом рака лёгких (RL)

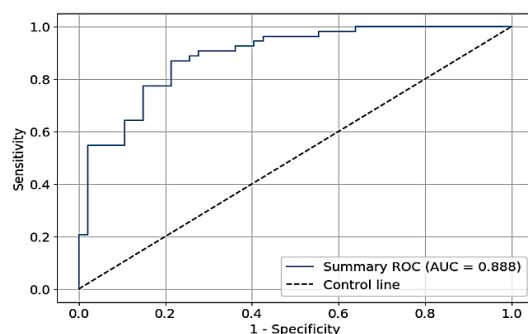


Рисунок 7 – ROC-анализ проб выдыхаемого воздуха 1 этапа при сравнении здоровых добровольцев и пациентов с установленным диагнозом рака легких

В процессе обучения можно было проследить наличие удовлетворительной обобщающей способности выбранной модели нейронной сети, в ходе которой не возникало маркеров, указывающих на необходимость ее переобучения.

По результатам второго исследования, получены основные характеристики точности, чувствительности и специфичности равные 84,31 %, 87,05 % и 80,57 %, соответственно. Уровень ROC-кривой составил 0,896 (рисунки 8, 9).

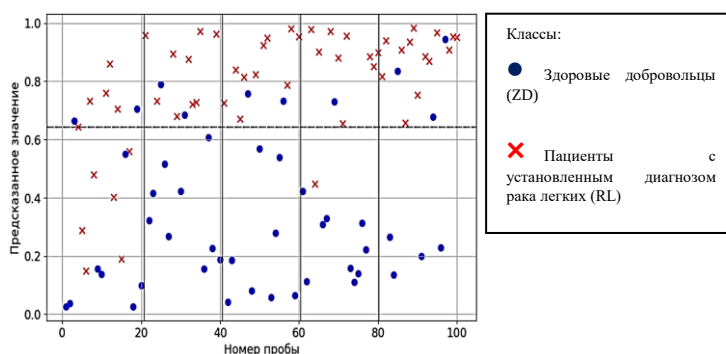


Рисунок 8 – Диаграмма перекрестной проверки 2 этапа между здоровыми добровольцами (ZD) и пациентами с установленным диагнозом рака лёгких (RL)

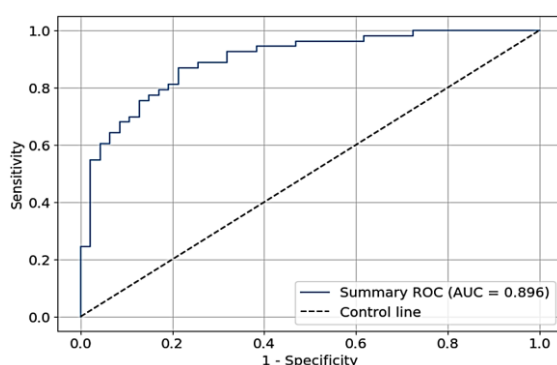


Рисунок 9 – ROC-анализ проб выдыхаемого воздуха 2 этапа при сравнении здоровых добровольцев и пациентов с установленным диагнозом рака легких

При проведении второго исследования, где принимались во внимание не только молекулярные данные выдыхаемого образца, отмечается незначительное улучшение показателей нейросетевой классификации в сравнении с первым исследованием, который опирался исключительно на молекулярный состав без учета других параметров

Третье исследование проведен на модифицированной нейронной сети, где была использована двухпоточная архитектура (рисунок 10). На представленной схеме изображена обработка одной нейронной сетью выдыхаемого воздуха, «прогоняющегося» через имеющиеся в базе паттерны. Параллельно этому, анамнестические данные подаются на другую нейронную сеть, и происходит перекрестная проверка, где на выходном слое у нас имеется два значения: 0- здоров, 1-болен и на основании результатов происходит деление на две соответствующие группы (ЗНО и здоровый доброволец).

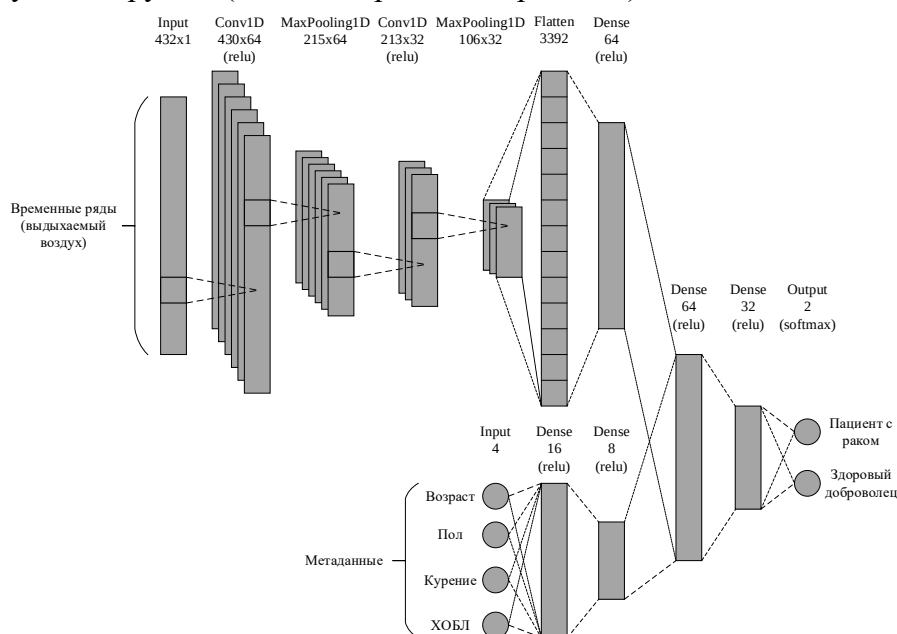


Рисунок 10 – Двухпоточная архитектура нейронной сети при проведении 3 этапа для классификации проб от здоровых добровольцев и пациентов с установленным диагнозом рака лёгких

В ходе перекрестной проверки достигнуты следующие показатели устройства: точность составила 87,00 %, чувствительность на уровне 88,68 %, специфичность – 83,11 %. Параметр AUC-ROC в пределах 0,952 (рисунок 11).

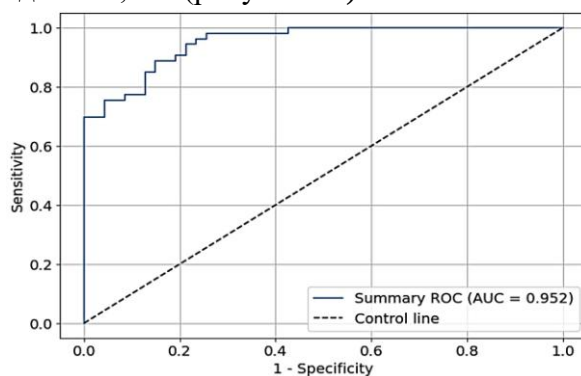


Рисунок 11 – ROC-характеристика классификатора проб 3 этапа выдыхаемого воздуха при дифференциации здоровых добровольцев и пациентов с установленным диагнозом рака легких

С учетом положительных результатов, достигнутых при проведении 3 этапа установлено, что учет анамнестических данных и использование двухпоточной архитектуры позволит увеличить основные параметров разработанного метода, а именно:

увеличение точности в среднем на 4 %, чувствительности на 1,89 %, специфичности на 4,39 %, AUC-ROC на 0,064 (рисунок 12).

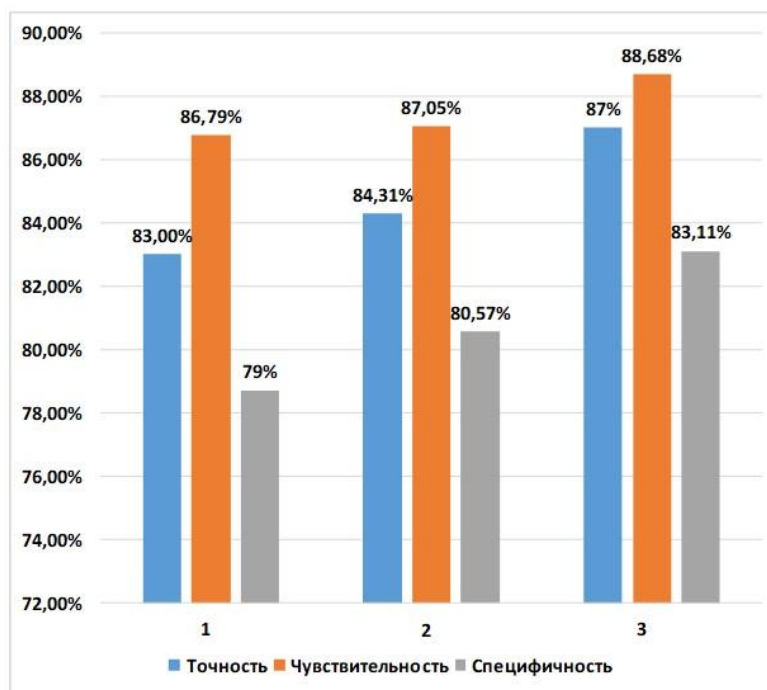


Рисунок 12 – Динамика основных параметров газоанализатора с 1 по 3 исследование

### Оценка влияния стадии онкологического заболевания на диагностические показатели сенсорного газоаналитического комплекса

Проведены исследования влияния стадии заболевания (T1-4N0-3M0-1) на диагностические показатели сенсорного газоаналитического комплекса. В данном исследовании, согласно классификации TNM, взяты пробы следующим образом: с I стадией – 61, II – 40, III – 33, IV – 25 (всего 159 пациентов). Из которых основную часть составляют мужчины – 106, женщины – 53. Количество проанализированных проб у здоровых добровольцев составило – 60.

Пробы выдыхаемого воздуха, полученные от пациентов, были разделены на 2 подгруппы в зависимости от стадии заболевания: 101 проба отобрана у пациентов с I-II стадией, 58 проб – у пациентов с III-IV. Усредненные показатели точности, специфичности и чувствительности классификатора в серии экспериментов по дифференциации проб выдыхаемого воздуха от добровольцев без ЗНО и пациентов с диагнозом рака легких ранних (I-II) стадий составили 82,06 %, 84,24 % и 79,31 %. Значение параметра AUC соответствовало 0,925 (рисунок 13).

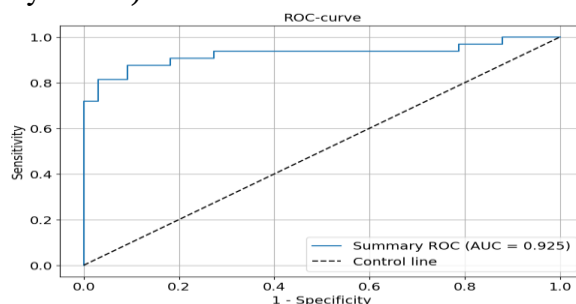


Рисунок 13 – ROC-анализ проб выдыхаемого воздуха от здоровых добровольцев и пациентов с установленным диагнозом рака легких ранних I-II стадий

При дифференциации проб, полученных от пациентов с распространённой (III-IV) стадией рака легких и здоровых добровольцев, точность составила 89,81 %, чувствительность 91,24 %, специфичности 86,53 %. Значение параметра AUC составило 0,965 (рисунок 14).

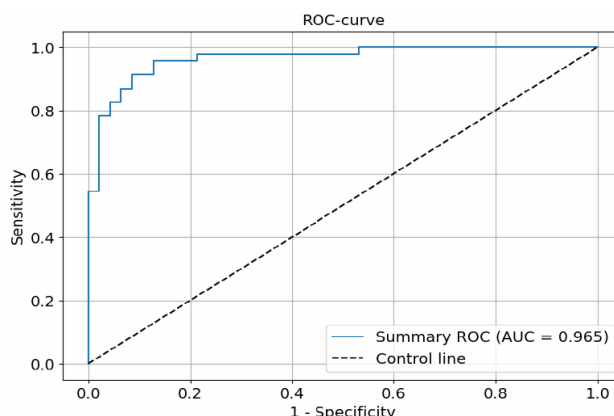


Рисунок 14 – ROC-анализ проб выдыхаемого воздуха от здоровых добровольцев и пациентов с РЛ распространённых (III-IV) стадий

При этом достоверного различия между группами пациентов I-II и III-IV стадий рака легких при определении основных параметров газоанализатора не наблюдалось ( $p = 0,067$ ).

Данные результаты свидетельствуют о наличии возможности дифференцировать пробы выдыхаемого воздуха как от пациентов с раком легких ранних стадий (I-II), так и с местно-распространёнными и метастатическими процессами (III-IV стадии соответственно), основываясь только на использовании данных о составе выдыхаемого воздуха. Точность дифференциации стадий заболевания может быть увеличена также за счет применения мультимодального подхода к обучению нейросетевого классификатора и увеличения количества проб в обучаемой выборке для каждого отдельного класса.

Анализ паттернов выдыхаемого воздуха, проведенный с помощью визуализации t-SNE-распределения продемонстрировал существенное различие между пробами выдыхаемого воздуха в двух классах (рисунок 15).

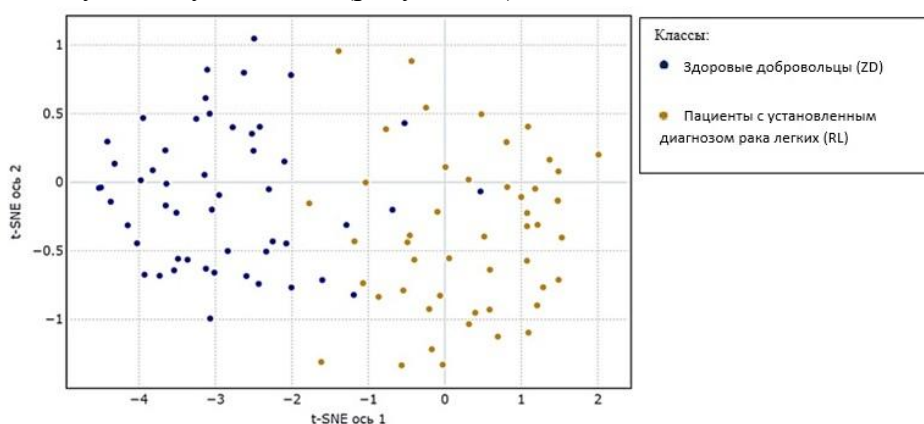


Рисунок 15 – t-SNE-визуализация проб выдыхаемого воздуха в двух классах (здоровые добровольцы (ZD) и пациенты с установленным диагнозом РЛ (RL))

Следует отметить, что усредненное значение параметра AUC по результатам исследований, проводимых с целью дифференциации подгрупп здоровых добровольцев и пациентов с онкологическими заболеваниями легких, превышало значение 0,95 (рисунок 16).

Данный результат свидетельствует о существовании глобального признака дифференциации и эффективной работе нейронной сети.

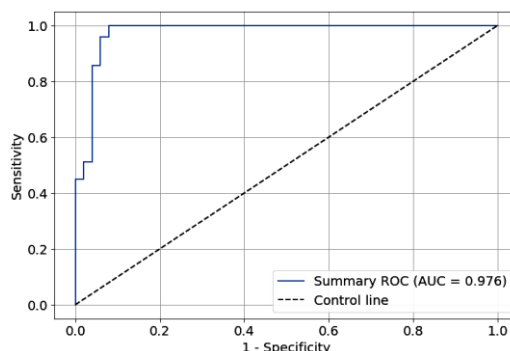


Рисунок 16 – ROC-анализ проб выдыхаемого воздуха от здоровых добровольцев и пациентов с установленным диагнозом рака легких всех стадий

Учитывая результаты исследований, можно сделать вывод, что метод диагностики рака легкого по составу выдыхаемого воздуха с учетом его точности, чувствительности и специфичности имеет высокую значимость для выявления онкологических заболеваний легких как на ранних (I–II) стадиях, где значение указанных показателей составляет 82,06 %, 84,24 % 79,31 % соответственно, так и на распространённых стадиях (III–IV), где показатели равны 89,81 %, 91,24 % и 86,53, % соответственно.

#### **Эффективность метода при исследовании группы валидации**

После морфологического подтверждения диагноза, в группе пациентов с не верифицированными очаговыми образованиям легких, получены следующие результаты: количество пациентов с доброкачественными образованиями (гамартомы) составило 38; с инфекционно-воспалительными процессами в легких (пневмония, туберкулез) – 31; с метастатическим поражением легких составило 27, из которых с первичным раком легкого выявлено 8 пациентов, это те пациенты, имеющие в анамнезе онкологический диагноз (в частности колоректальный рак, рак молочной железы) и получавшие ранее лечение с последующим переводом в III клиническую группу. У данных пациентов изначально предполагалось метастатическое поражение, однако после планового морфологического исследования было получено заключение о первичном раке легкого.

Проведены исследования о попытке дифференциации проб от 96 пациентов с не верифицированными очаговыми образованиями в легких как в сравнении со здоровыми добровольцами, так и между собой. Дополнительно проведен расчет диагностических показателей сенсорного газоаналитического комплекса в указанных выше подгруппах.

Были проведены ряд исследований с попыткой дифференциации пациентов с «патологическим процессом в легких»–«NP», включающий в себя весь онкологический процесс (рак легкого, метастазы) и «здоровыми добровольцами»–«Р». По данным ROC-анализа получено значительное отклонение от контрольной линии (среднее значение  $AUC=0.991$ ) (рисунок 17). На основании полученных данных можно сделать вывод, что имеется существенное отличие между сравниваемыми группами. Основные показатели диагностической эффективности: точность 91,03 %, чувствительность 93,14 %, специфичность 89,21 %.

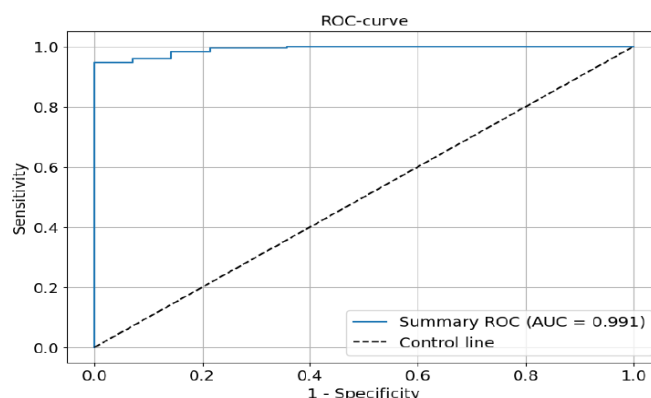


Рисунок 17 – ROC-анализ дифференциации пациентов «с онкологическим процессом»-«NP» и «здоровыми добровольцами»-«P»

Также в рамках работы проводилась серия исследований, направленная на установления возможности различия между собой данных пациентов с раком легких, пациентов с метастазами и пациентов с доброкачественными опухолями в легких, однако по t-SNE визуализации видно, что данные указанных испытуемых между собой отличаются несущественно, при этом данные как всех больных с онкологическими заболеваниями, так и по отдельности существенно отличаются от данных здоровых добровольцев (рисунки 18, 19, 20). Это говорит о наличии общего маркера патологического процесса в легочной ткани в данных экспериментах не проводилась, однако данная методика с высокой эффективностью позволяет четко дифференцировать пациентов с раком легких и здоровых добровольцев между собой, что является значимым критерием для использования данной методики в качестве диагностики, особенно для групп высокого риска.

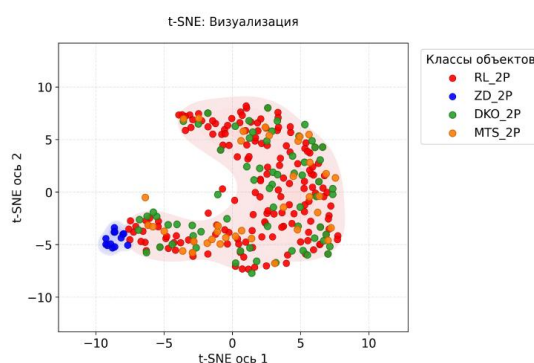


Рисунок 18 – Диаграмма распределения с помощью t-SNE визуализации между пациентами с доброкачественными образованиями в легких (DKO\_2P), раком легкого (RL\_2), метастатическим процессом в легких (MTS\_2P) и здоровых добровольцах (ZD\_2P)

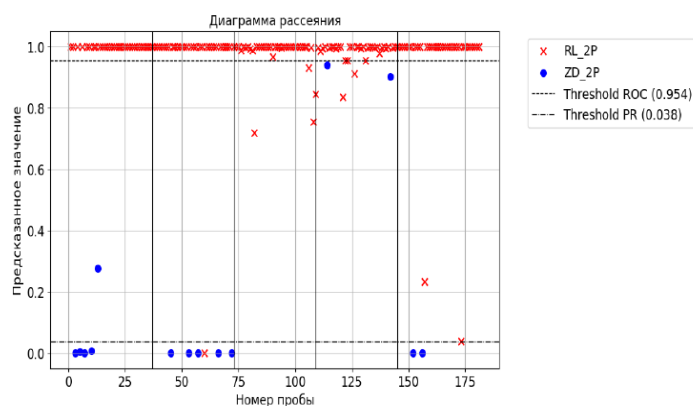


Рисунок 19 – Диаграмма распределения перекрестной проверки здоровых добровольцев (ZD\_2) и пациентов со злокачественным поражением легких (RL\_2)

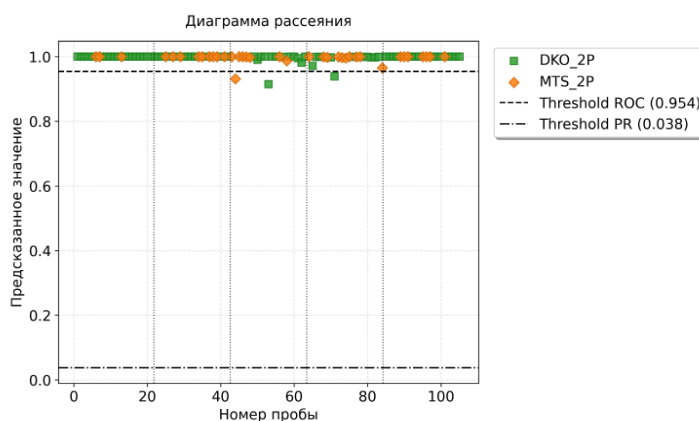


Рисунок 20 – Диаграмма распределения перекрестной пациентов с доброкачественными образованиями в легких (DKO\_2P) и злокачественными процессами (MTS\_2P)

Подводя итоги, в диагностическом потоке мы сможем отличить здорового пациента от больного с патологией легких. Если пациент попадает в группу с патологией, то следующим этапом ему предстоит проведение классических рентгенологических методов. Для здоровых – рисков не обнаружено.

Пациенты с различной патологией легких в будущем могут быть отличимы. По данным представленным на рисунке 18, имеется тенденция к более четкому выделению ядер. На данном этапе сравнения, количество пациентов для исследования очень мало, но даже на такой маленькой выборке мы видим тенденцию к различию классов, которая при увеличении выборки даст нам большую сосредоточенность ядер классификации.

Ключевым этапом в разработке методики является валидация. Это подразумевает проведение масштабных клинических исследований с участием значительного числа пациентов с подтвержденным раком легкого и здоровых лиц. Необходимо разработать стандартизированные протоколы сбора и анализа проб воздуха, выстроить алгоритмы для обработки получаемых данных, которые обладали бы высокой точностью, чувствительностью и специфичностью и смогли безошибочно распознавать больных пациентов от здоровых.

Изменения метаболизма в опухолевых клетках приводят к высвобождению специфических летучих органических соединений, которые затем обнаруживаются в выдыхаемом воздухе. Разработка чувствительных и селективных сенсоров, способных

детектировать эти соединения на низких концентрациях, является ключевым этапом в создании эффективной диагностической системы.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Измерение уровня летучих органических соединений в выдыхаемом воздухе считается одним из простых, надежных и неинвазивных способов контроля молекулярных изменений его состава.

Проанализировав полученные результаты можно сделать вывод, что газоанализатор, наряду со сложными дорогостоящими приборами, применяемым в настоящее время для проведения диагностики данных заболеваний, может также использоваться в диагностике заболеваний бронхолегочной системы.

Достоверность показаний и простота эксплуатации такого газоанализатора медицинским персоналом дают основание для рекомендации его внедрения в широкую медицинскую практику после проведения мультицентровых испытаний.

Таким образом, сенсорный газоаналитический комплекс является перспективным инструментом в арсенале врачей, а его внедрение в клиническую практику позволит существенно улучшить качество диагностики заболеваний бронхолегочной системы, особенно на ранних стадиях, когда преимущественно не верифицированные образования требуют тщательного и точного определения. Дальнейшие исследования и стандартизация методики позволят раскрыть весь потенциал данного метода.

## ВЫВОДЫ

1. Определен оптимальный способ отбора проб выдыхаемого воздуха. Установлено, что курение, прием пищи и время забора проб (утро/ вечер) не влияют на диагностические показатели разработанного газоаналитического комплекса и эффективность метода ( $AUC = 0,621$ ).
2. Основными биомаркерами в выдыхаемом воздухе, характерными для немелкоклеточного рака легкого, выявляемыми с помощью сенсорного газоаналитического комплекса, являются такие летучие органические соединения, как: *аммиак, водород, триметиламин, метилмеркаптан, сероводород, пропан, метан, бутан*.
3. Разработанный сенсорный газоаналитический комплекс обладает высокими диагностическими показателями при выявлении немелкоклеточного рака легкого (точность - 83,00 %, чувствительность - 86,79 % и специфичность - 78,72 %). При этом, использование в диагностическом алгоритме анамнестических факторов (пол и возраст пациентов, курение, наличие сопутствующих заболеваний) позволяет повысить диагностические показатели: точность – 87,00 %, чувствительность – 88,68 %, специфичность – 83,11 %.
4. Метод диагностики немелкоклеточного рака легкого по составу выдыхаемого воздуха обладает высокой диагностической значимостью как для выявления ранних (I–II) стадий (точность - 82,06%, чувствительность - 84,24 %, специфичность - 79,31 %), так и для местно-распространённых и метастатических (III–IV соответственно) процессов (точность – 89,81 %, чувствительность – 91,24 %, специфичность – 86,53 %).
5. Валидация метода на группе пациентов с первично злокачественными и метастатическими процессами в легких в дифференциации со здоровыми

добровольцами подтвердилась высокими показателями диагностической эффективности (точность 91,03 %, чувствительность 93,14 %, специфичность 89,21 %).

### ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью получения проб воздуха для выявления рака легкого целесообразно использовать пробоотборные мешки для забора газа, оборудованные клапаном. При этом специальной подготовки пациентов не требуется, поскольку курение, прием пищи и время забора проб выдыхаемого воздуха (утренние или дневные часы) не влияет на эффективность метода диагностики рака легкого.
2. Выявление характерных сигнальных молекулярных паттернов в выдыхаемом воздухе с помощью сенсорного газоаналитического комплекса обладает высокой эффективностью диагностики как ранних, так и поздних стадий рака легкого. Метод может быть рекомендован для использования в учреждениях здравоохранения для диагностики злокачественных новообразований легкого и для отбора пациентов на дополнительные методы обследования с целью верификации диагноза.

### СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

|       |   |                                                            |
|-------|---|------------------------------------------------------------|
| ДИ    | - | Доверительный интервал                                     |
| ДНК   | - | Дезоксирибонуклеиновая кислота                             |
| ЗНО   | - | Злокачественные новообразования                            |
| AUC   | - | Area Under the ROC Curve                                   |
| ECOG  | - | Eastern Cooperative Oncology Group                         |
| IASLC | - | The International Association for the Study of Lung Cancer |
| NLST  | - | National Lung Screening Trial                              |
| ROC   | - | Receiver Operating Characteristic analysis                 |
| TNM   | - | Tumor, nodus, Metastasis                                   |
| t-SNE | - | t-distributed stochastic neighbor embedding                |
| UICC  | - | Union for International Cancer Control                     |

### СПИСОК РАБОТ ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Родионов, Е. О. Ранняя диагностика рака легкого с помощью сенсорного газоаналитического комплекса: клиническое наблюдение [текст] / Е. О. Родионов, Д. Е. Кульбакин, **Д. В. Подолько**, Е. В. Обходская, А. В. Обходский, С. В. Миллер, А. А. Мох, В. И. Сачков, А. С. Попов, В. И. Чернов // Сибирский онкологический журнал. 2024. – Т. 23, № 6 – С. 168-175.
2. Обходский, А. В. Эффективность ранней диагностики рака легкого по составу выдыхаемого воздуха на основе нейросетевого и мультимодального подхода [текст] / А. В. Обходский, Е. В. Обходская, В. С. Лаконкин, Е. О. Родионов, Д. Е. Кульбакин, **Д. В. Подолько**, В. И. Сачков, В. И. Чернов, Е. Л. Чойнзонов // Сибирский онкологический журнал. 2025. – Т. 24, № 6. – С. 7-18.
3. Родионов, Е. О. Диагностика рака легкого на основе анализа летучих маркеров в выдыхаемом воздухе [текст] / Е. О. Родионов, **Д. В. Подолько**, А. В. Обходский, Е. В. Обходская, С. В. Миллер, Д. Е. Кульбакин, В. И. Сачков, А. С. Попов, В. С. Лаконкин, В. И. Чернов // Бюллетень сибирской медицины. 2025. – Т. 24, № 4. – С. 87-94.