

На правах рукописи



Гашимова Элина Мансуровна

**ХРОМАТОМАСС-СПЕКТРОМЕТРИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА РАКА ЛЕГКИХ ПО
ВЫДЫХАЕМОМУ ВОЗДУХУ**

1.4.2 – Аналитическая химия (химические науки)

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Краснодар
2022

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Кубанский государственный университет»

Научный руководитель: **Темердашев Азамат Зауалевич**
доктор химических наук, доцент, ФГБОУ ВО
«Кубанский государственный университет»,
профессор кафедры аналитической химии

Официальные оппоненты: **Карцова Людмила Алексеевна**
доктор химических наук, профессор, ФГБОУ ВО
«Санкт-Петербургский государственный
университет», профессор кафедры органической химии

Паутова Алиса Константиновна
кандидат химических наук, Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии,
НИИ общей реаниматологии им. В.А. Неговского,
старший научный сотрудник лаборатории метаболизма критических состояний (Москва)

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
«Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится *24 ноября в 14 часов 00 минут* на заседании диссертационного совета 24.2.320.05 при ФГБОУ ВО «Кубанский государственный университет» по адресу: 350040, Краснодар, ул. Ставропольская, д. 149, ауд. 3030Л. С диссертацией и авторефератом можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО "Кубанский государственный университет", на сайтах ВАК Минобрнауки РФ <https://vak.minobrnauki.gov.ru> и ФГБОУ ВО «КубГУ» <http://www.kubsu.ru>

Отзывы на автореферат в двух экземплярах с указанием контактных данных и заверенных печатью организации прошу направлять по адресу: 350040, Краснодар, ул. Ставропольская, д. 149, Ученому секретарю диссертационного совета 24.2.320.05 Киселевой Наталии Владимировне.

Автореферат разослан «___» _____ 2022 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета



Киселева
Наталия Владимировна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Онкологические заболевания являются, помимо сердечно-сосудистых, одними из наиболее распространенных причин смерти. Большое разнообразие форм и проявлений не всегда удается диагностировать на ранних и сложно лечить на запущенных стадиях и приводят к тяжелому протеканию болезни, повышению вероятности летального исхода. Рак легких – наиболее агрессивный вид онкологии с рекордным количеством летальных исходов. Симптомы данного заболевания зачастую неспецифичны, и могут быть ошибочно отнесены к признакам старения или курения, а для установления диагноза в большинстве случаев необходима биопсия, инвазивная и длительная, сопряженная со стрессом процедура, а в некоторых случаях с необходимостью госпитализации пациента.

В последние годы во всем мире активно проводятся исследования, направленные на разработку альтернативных способов диагностики рака легких по специфичным биомаркерам в биологических матрицах. Особенно интересными представляются подходы, предполагающие неинвазивный отбор проб, такие, как выдыхаемый воздух, конденсат выдыхаемого воздуха, слюна, моча и другие, из которых наиболее простым и непосредственно связанным с работой легких является выдыхаемый воздух. В связи с этим, разработка методов диагностики и анализа, позволяющих выявить рак легких на ранних стадиях, представляется актуальной проблемой. Выявление по наличию / отсутствию или изменению содержания биомаркеров позволит диагностировать рак легких на ранних стадиях, более эффективно определить характер заболевания и повысить эффективность назначаемой терапии.

Многие научные центры в мире работают в данном направлении, но диагностика рака легких по данным анализа выдыхаемого воздуха по-прежнему находится на исследовательском уровне и практически не используется в клинической практике. На сегодняшний день не установлен достоверный перечень биомаркеров, характерный для данного заболевания. Среди применяемых для диагностики этого заболевания аналитических методов наиболее информативным является метод газовой хромато-масс-спектрометрии, позволяющий выявлять потенциальные для рака легких биомаркеры, проводить качественный и количественный анализ выдыхаемого воздуха. Возможности этого метода позволяют рассматривать его как наиболее обоснованный и оптимальный способ изучения профиля летучих органических соединений (ЛОС) из выдыхаемого воздуха и идентификации потенциальных биомаркеров.

Диссертационное исследование выполнялось в рамках проекта Госзадания Минобрнауки РФ № FZEN-2020-0022, грантов РФФИ (№ 20-33-90033) и Российского научного фонда и Кубанского научного фонда № 22-13-20018 с использованием научного оборудования ЦКП «Эколого-аналитический центр» ФГБОУ ВО «КубГУ».

Цель диссертационного исследования – создание неинвазивного способа диагностики рака легких по компонентному составу выдыхаемого человеком воздуха методами хромато-масс-спектрометрии на основе выявленного перечня наиболее информативных для заболевания биомаркеров.

Для достижения поставленной цели решали следующие **задачи**:

- оптимизация условий отбора проб выдыхаемого воздуха, концентрирования и детектирования аналитов (ЛОС) аналитическими методами;
- изучение аналитических характеристик «электронного носа» на основе пьезосенсоров, хроматографического разделения и детектирования по отношению к компонентам выдыхаемого воздуха;
- выявление потенциальных биомаркеров рака легких по результатам анализа выдыхаемого воздуха различными аналитическими методами;
- влияние статуса курения, гендерной принадлежности, гистологического типа, локализации и резекции опухоли на состав выдыхаемого воздуха;
- оптимизация условий концентрирования выделяемых опухолевой тканью ЛОС, сопоставление различных профилей, характерных для выдыхаемого воздуха;
- построение диагностических моделей различными методами машинного обучения.

Научная новизна диссертационного исследования.

1. Разработан способ диагностики рака легких, включающий ГХ-МС анализ выдыхаемого воздуха и выявление потенциальных биомаркеров заболевания.
2. Получены данные по влиянию статуса курения, гендерной принадлежности, гистологического типа, локализации и резекции опухоли на профиль ЛОС выдыхаемого воздуха.
3. Установлены профили выдыхаемого воздуха и выделяемых опухолевыми тканями летучих органических соединений, по соотношениям их содержаний построены диагностические модели различными методами машинного обучения.

Практическая значимость.

Разработаны методика анализа выдыхаемого воздуха при диагностике рака легких и программное приложение, позволяющие диагностировать рак легких с высокой вероятностью по профилю ЛОС выдыхаемого воздуха (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2021662555 «Прогнозирование рака легких методом нейронных сетей»).

По результатам проведенных исследований оформлена заявка на патентование на «Способ диагностики рака легких».

Положения, выносимые на защиту:

- методика газохроматографического анализа выдыхаемого человеком воздуха;
- дифференциация проб выдыхаемого воздуха различных групп больных раком легких и здоровых людей;
- хемометрическая оценка влияния статуса курения и гендерной принадлежности на компонентный состав выдыхаемого воздуха;
- оценка вариативности компонентного состава выдыхаемого воздуха в зависимости от гистологического типа и локализации опухоли, изменчивости профиля ЛОС после удаления опухоли;
- результаты исследований по изучению профиля выделяемых опухолевой тканью ЛОС;

– программа для ЭВМ для диагностики рака легких по результатам анализа выдыхаемого воздуха.

Степень достоверности результатов. Достоверность полученных результатов обусловлена значительным объемом экспериментальных данных, репрезентативностью выборки анализируемого материала, применением методов машинного обучения и хемометрической оценки данных, использованием современных методов анализа и научного оборудования для хроматографических и масс-спектрометрических исследований.

Апробация работы. Результаты работы обсуждены на V Всероссийском симпозиуме «Разделение и концентрирование в аналитической химии и радиохимии» (Краснодар, 2018 г.), XXI Менделеевском съезде по общей и прикладной химии (Санкт-Петербург, 2019 г.), 25th International Symposium on Separation Sciences (Лодзь, 2019 г.), III Всероссийской конференции по аналитической спектроскопии с международным участием (Краснодар, 2019 г.), IV Всероссийской конференции по аналитической хроматографии и капиллярному электрофорезу (Краснодар, 2020 г.), MENDELEEV 2021 The XII International Conference On Chemistry For Young Scientists (Санкт-Петербург, 2021 г.), VI Всероссийском симпозиуме «Разделение и концентрирование в аналитической химии и радиохимии» с международным участием (Краснодар, 2021 г.).

Публикации. По результатам проведенных исследований опубликованы 7 статей в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК РФ и индексируемых в международных базах Web of Science и Scopus, а также 10 тезисов докладов в материалах научных конференций, зарегистрирована 1 программа для ЭВМ.

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

Личный вклад автора. Соискателем обобщены, систематизированы данные по теме диссертации, выполнены экспериментальные и теоретические исследования по концентрированию и детектированию летучих органических соединений, разделению и детектированию их по отношению к компонентам выдыхаемого воздуха, выявлению потенциальных биомаркеров рака легких, построению диагностических моделей различными методами машинного обучения.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во **введении** обоснована актуальность диссертационной работы, сформулированы ее цели и задачи, научная новизна и практическая значимость исследования.

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

Анализ литературных данных показал, что основным методом исследования анализируемых объектов является газовая хроматография с масс-спектрометрическим детектированием. Отмечена вариативность условий подготовки проб, анализа, статистической обработки данных и изучаемых групп, которая в большинстве случаев не позволяет сопоставлять результаты, полученные различными исследовательскими группами.

В экспериментальной части описаны объекты исследования, реактивы и материалы, основное и вспомогательное научное оборудование, методы и методики проведения анализа. Приводятся результаты, позволившие оптимизировать методики анализа вдыхаемого воздуха аналитическими методами. Представлены результаты анализа различными аналитическими методами выдыхаемого воздуха различных групп – пациентов с раком легких и здоровых добровольцев. Проанализированы влияние различных факторов на профиль ЛОС в выдыхаемом воздухе, вариативность профиля ЛОС в выдыхаемом воздухе пациентов с раком легких в зависимости от гистологического типа, локализации опухоли, изменчивости профиля ЛОС пациентов с раком легких и с доброкачественными опухолями после резекции. Исследованы профили выделяемых опухолевой тканью ЛОС, проведен статистический анализ этих данных, построены диагностические модели.

Объекты исследования. Объектами исследования были образцы выдыхаемого воздуха и опухолевой ткани. Для отбора проб выдыхаемого воздуха были задействованы 194 пациента с раком легких различных гистологических типов, 195 здоровых добровольцев и 5 пациентов с доброкачественными опухолями. Для исследования профилей выделяемых опухолевой тканью ЛОС анализировали 17 образцов опухолевой и 1 образец отобранной вокруг образца опухолевой ткани здоровой ткани, образцы были предоставлены НИИ ККБ № 1 им. С.В. Очаповского, г. Краснодар от 17 пациентов с раком легких.

Реактивы и материалы. Экспериментальные исследования проводили с использованием стандартных образцов этанола, бензола, толуола, ацетонитрила, н-гексана, н-гептана, н-октана, н-декана, н-ундекана и н-додекана (> 95%, Sigma-Aldrich, США), диэтилового эфира (основного вещества > 95%, Acros Organics, Бельгия), ацетона, 2-бутанола, 2-бутанола и 2-пропанола (Вектон, Россия, х.ч.), этилацетата, бутилацетата (Компонент-реактив, Россия, х.ч.).

Научное и вспомогательное оборудование. Отбор проб осуществляли в пакеты из тедлара (Supelco, Bellefonte, PA, США) или лавсана (ООО НПФ "ЭКАН") объемом 5 л. Выдыхаемый воздух концентрировали в сорбционные трубки, наполненные сорбентами Chromosorb 106 (60/80 меш), Tenax TA (35/60 меш), Porapak N (50/80 меш) и комбинированный сорбент (Tenax GR, Carborack B, Carbosieve SIII) (ЗАО СКБ "Хроматэк", Россия) с использованием аспиратора ПВ-2 (ЗАО СКБ "Хроматэк", Россия).

Хроматографические исследования проводили, используя систему, включающую двухстадийный термодесорбер ТДС-1 (ЗАО СКБ "Хроматэк", Россия) и газовый хроматограф Хроматэк-Кристалл 5000.2 с пламенно-ионизационным детектором (ЗАО СКБ "Хроматэк", Россия) или квадрупольным масс-спектрометрическим детектором Хроматэк МСД, оснащенного источником электронной ионизации (ЗАО СКБ "Хроматэк",

Россия). Разделение компонентов осуществляли на капиллярных колонках Agilent HP-FFAP (50 м × 0.32 мм, 0.5 мкм), SGE CR-5 (30 м × 0.32 мм, 1.0 мкм), SGE Equility 1701 (30 м × 0.32 мм, 0.25 мкм), Bruker CP-Porabond-Q (50 м × 0.32 мм, 0.45 мкм), Supelco Supel-Q PLOT (30 м × 0.32 мм). Интерпретацию масс-спектров проводили с использованием библиотек масс-спектров Nist'17, а также путем сопоставления параметров удерживания аналитов и стандартных веществ.

Выдыхаемый воздух анализировали также с применением электронного носа «МСWbioG – 8» (ООО «Сенсорика - новые технологии»). Образцы опухолевых тканей отбирали в стеклянные флаконы объемом 50 мл (Simax, Чехия) сразу после резекции и доставляли в лабораторию в медицинском холодильнике для изотермических биологических образцов (Термо-Конт МК, Россия).

Газохроматографическое определение ЛОС в выдыхаемом воздухе

Оптимизацию условий определения ЛОС в выдыхаемом воздухе проводили методом газовой хроматографии с пламенно-ионизационным детектированием (ГХ-ПИД). На первом этапе изучали эффективность и селективность газохроматографических колонок Equility TM 1701, CR5, HP-FFAP, и CP-Porabond-Q по отношению к компонентам, присутствующим в выдыхаемом воздухе. На рисунке 1 представлены ГХ-ПИД хроматограммы выдыхаемого воздуха здорового добровольца, полученные с применением различных колонок.

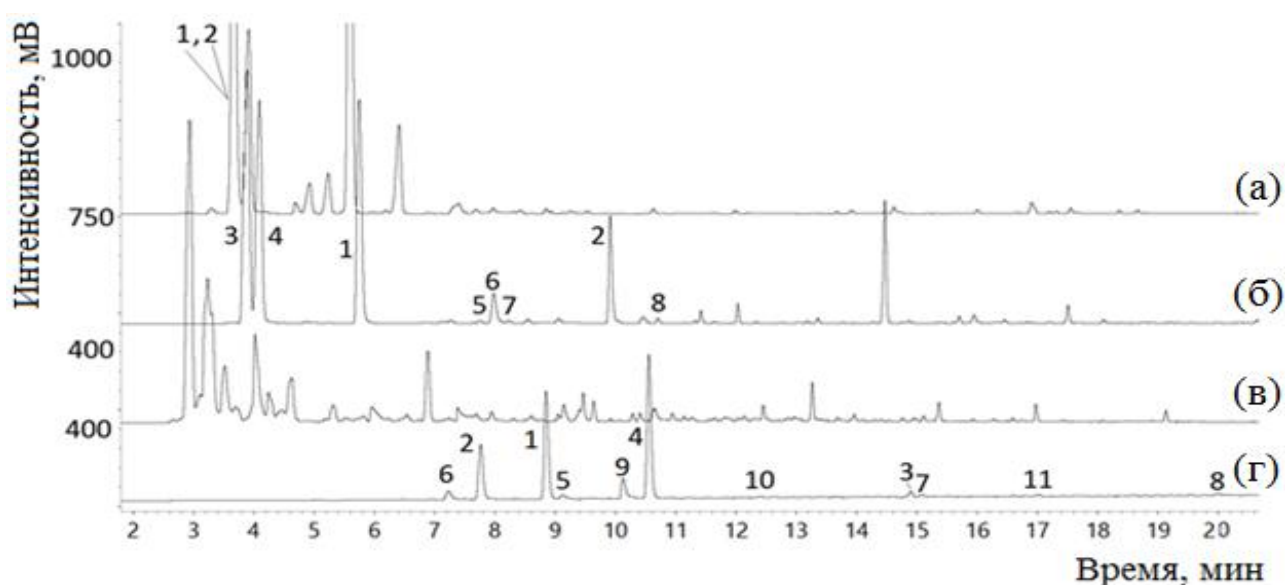


Рисунок 1. ГХ-ПИД хроматограммы сконцентрированного в сорбционной трубке Tenax TA выдыхаемого воздуха здорового добровольца, полученные с использованием колонки (а – CR-5, б – HP FFAP, в – Equility TM 1701, г – CP-Porabond-Q); 1 – ацетон, 2 – ацетонитрил, 3 – гексан, 4 – изопрен, 5 – 2-пропанол, 6 – этанол, 7 – бензол, 8 – толуол, 9 – диэтиловый эфир, 10 – 2-бутанон, 11 – пентаналь)

Колонка Equility TM 1701 является среднеполярной, позволяет разделять спирты и ароматические углеводороды, но оказалась недостаточно эффективной при разделении низкомолекулярных эндогенных соединений, представляющих в наших исследованиях

наибольший интерес. Неполярная колонка CR-5 также не обеспечивает эффективное разделение малых полярных веществ, например, ацетона и ацетонитрила, являющихся одними из основных компонентов выдыхаемого воздуха, что, потенциально, может привести к потере достаточно весомой части информации. Обратная ситуация наблюдается в случае использования колонки HP FFAP, предназначенной для эффективного разделения полярных соединений. Колонка CP-Porabond-Q обеспечивает разделение легколетучих соединений, и отличается повышенными параметрами удерживания для соединений многих классов. Для анализа выдыхаемого воздуха такая колонка представляется оптимальной, так как позволяет разделить более широкий перечень ЛОС в выдыхаемом воздухе.

Эффективность различных типов сорбентов для концентрирования ЛОС из выдыхаемого воздуха оценивали сравнением 4 наиболее распространенных коммерчески доступных типов сорбентов: Chromosorb 106, Tenax TA, Porapak N и комбинированный сорбент (Tenax GR, Carborpack B, Carbosieve III). Для этого отбирали пробу объемом 5 л. По 1 л пробы воздуха со скоростью 50 мл/мин прокачивали через вышеуказанные сорбенты, которые затем анализировали на колонке CP-Porabond-Q. Наиболее стабильные результаты достигнуты с использованием сорбента Tenax TA, который выбрали для проведения дальнейших исследований. Оптимальный сорбируемый объем и скорость пропускания пробы через сорбент составили 0,5 л пробы при скорости 200 мл/мин.

Аналитические характеристики определения компонентов выдыхаемого воздуха с использованием «электронного носа» на основе пьезосенсоров

Несмотря на информативность и надежность ГХ-МС существенно уступает в производительности, мобильности и простоте применения таким устройствам, как электронный нос, что делает подобные устройства особенно интересными с точки зрения применения в диагностических целях. Изучали возможность применения «электронного носа» «MCWbioG – 8» на основе пьезокварцевых микровесов, покрытых пленочными сорбентами: углеродные нанотрубки 1 (УНТ1), нитрат оксида циркония 1 (Zr1), дициклогексан-18-краун-6 (ДЦГ18К), биогидроксиапатит 1 (ГА1), биогидроксиапатит 2 (ГА2), нитрат оксида циркония 2 (Zr2), полиэтиленгликоль сукцинат (ПЭГСк), углеродные нанотрубки 1 (УНТ2) для анализа выдыхаемого воздуха.

Из аналитических характеристик электронного носа рассматривали несколько параметров: аналитический сигнал ($\Delta F_{\max,i}$, Гц); площадь «визуального отпечатка», ($S_{в.о.}$, Гц с), представляющая собой матрицу ΔF_{\max} нескольких сенсоров; параметр относительной чувствительности сенсоров к аналиту, представляющий собой отношение максимальных сигналов двух сенсоров к выбранным соединениям ($A_{ij \max}$). Рассчитывали идентификационные параметры A_{ij} и выбрали наиболее информативные диапазоны значений для каждого из параметров, строили градуировочные зависимости площади «визуального отпечатка» максимальных откликов сенсоров от концентрации различных индивидуальных соединений, по которым оценили пределы обнаружения, определения и концентрационный диапазон (таблица 1).

При проведении анализов с применением «электронного носа» требуется достаточно жесткий контроль условий окружающей среды, в частности температуры, влажности и присутствия растворителей, существенно влияющих на аналитический сигнал. В ходе исследования оптимизировали условия анализа выдыхаемого воздуха с применением «электронного носа»: объем пробы выдыхаемого воздуха (10 мл) и время анализа (200 с, где 10 с – ввод пробы, 70 с – сорбция компонентов пробы и 120 с – десорбция).

Таблица 1. Аналитические характеристики определения индивидуальных соединений с применением «электронного носа»

Соединение	Предел обнаружения, г/м ³	Предел определения, г/м ³	Диапазон С, г/м ³
Ацетон	15	50	50–500
Ацетонитрил	3	50	50–250
Диэтиловый эфир	35	100	100–900
Гексан	15	50	50–500
Метанол	3	10	10–60
Этанол	3	10	10–60
2-Пропанол	3	10	10–90
1-Бутанол	3	10	10–120
2-Бутанол	3	10	10–120
Изоамиловый спирт	3	10	10–120
Бензол	3	10	10–70
Толуол	3	10	10–140
Этилацетат	10	30	30–140
Бутилацетат	3	10	10–60
Вода	3	10	10–120

ГХ-МС и ГХ-ПВД анализ выдыхаемого воздуха пациентов с раком легких и здоровых людей

Методами ГХ-МС и ГХ-ПВД установили наиболее часто встречающиеся в выдыхаемом воздухе ЛОС. Анализ выдыхаемого воздуха 75 пациентов с раком легких и 75 здоровых людей проводили с применением метода ГХ-ПВД в оптимизированных ранее условиях. Из данной выборки по 20 образцов из каждой группы анализировали методом ГХ-МС. ГХ-МС и ГХ-ПВД хроматограммы выдыхаемого воздуха пациентов с раком легких и здорового человека представлены на рисунках 2 и 3.

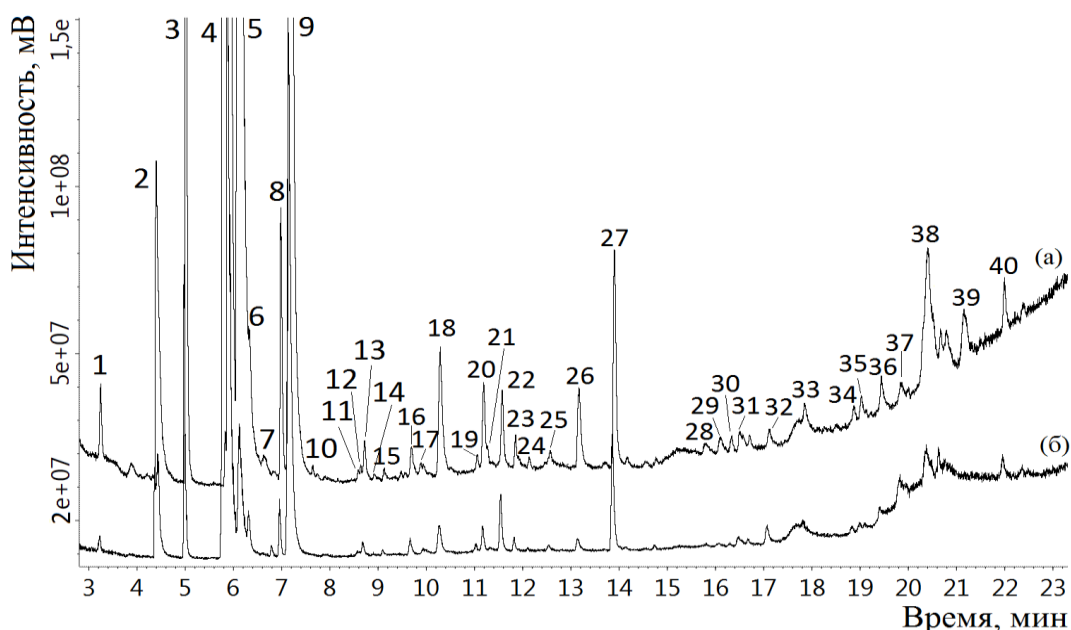


Рисунок 2. ГХ-МС хроматограммы по полному ионному току выдыхаемого воздуха больного (а) раком легких и здорового (б) человека по полному ионному току; 1 – ацетальдегид, 2 – этанол, 3 – ацетонитрил, 4 – ацетон, 5 – 2-пропанол, 6 – диметилсульфид, 7 – метилацетат, 8 – диэтиловый эфир, 9 – изопрен, 10 – 1,4-пентадиен, 11 – бутаналь, 12 – 2,3-бутандион, 13 – 2-бутанон, 14 – диметилкарбонат, 15 – этилацетат, 16 – гексан, 17 – 3-метил-3-пентен-ин, 18 – бензол, 19 – 2-пентанон, 20 – пентаналь, 21 – 2,5-диметилфуран, 22 – 1-метилтиопропан, 23 – 1-метилтиопропен, 24 – гептан, 25 – 1-пентанол, 26 – толуол, 27 – гексаналь, 28 – этилбензол, 29 – м-ксилол + р-ксилол, 30 – 3-гептанон, 31 – 2-гептанон, 32 – фенол, 33 – бензальдегид, 34 – 6-метил-5-гептен-он, 35 – 1,4-дихлорбензол, 36 – октаналь, 37 – 2-этил-2-гексанол, 38 – 1,2-нонандиен, 39 – 1,1-(1,4-фенилен)бис-этанон, 40 – нонаналь

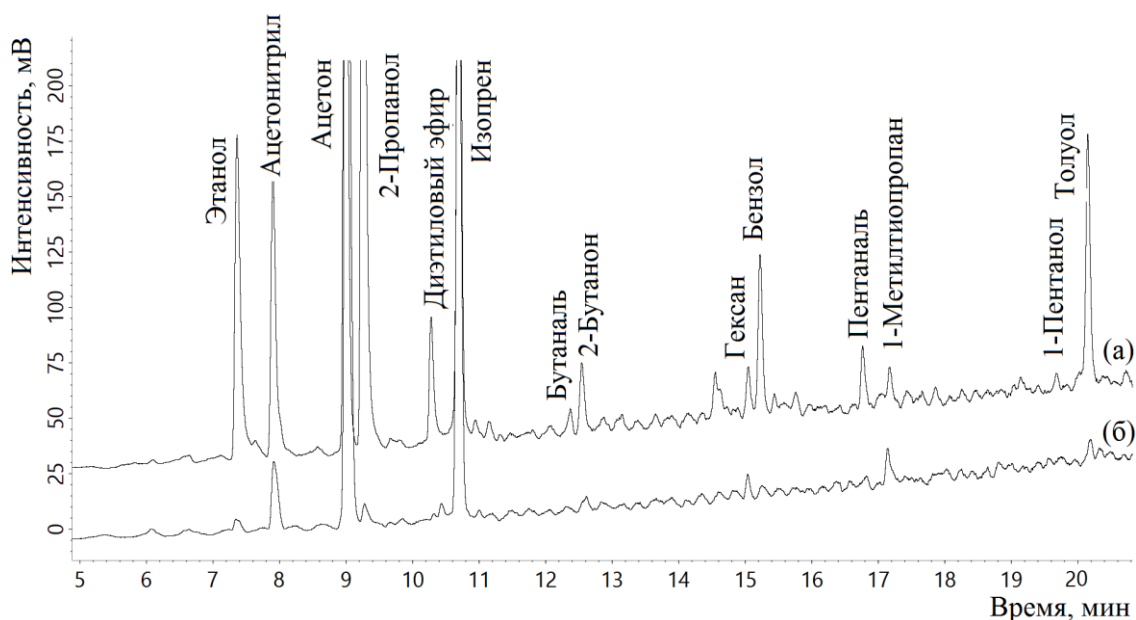


Рисунок 3. ГХ-МС хроматограммы выдыхаемого воздуха больного раком легких (а) и здорового (б) человека

По результатам исследований установили перечень наиболее часто регистрируемых в выдыхаемом воздухе ЛОС, выявленных при ГХ-МС и ГХ-ПВД анализах, представленный в таблице 2.

Таблица 2. Частота детектирования ЛОС в выдыхаемом воздухе методами ГХ-МС и ГХ-ПВД, %

Детектор	ПВД	ПВД	МСД	МСД
Соединение	Рак легких	Здоровый	Рак легких	Здоровый
Количество образцов	75	75	20	20
Ацетонитрил	100	97	100	100
Ацетон	100	100	100	100
Изопрен	100	100	100	100
Бутаналь	55	29	70	50
2-Бутанон	68	49	95	80
Гексан	91	88	100	85
Бензол	79	43	60	30
Пентаналь	67	83	95	90
1-Пентанол	56	49	90	70
Толуол	76	53	85	50
1-Метилтиопропан	59	73	95	60
Диметилсульфид	48	53	100	100
2-Пентанон	81	67	90	90
Диэтиловый эфир	80	84	90	100
Этилацетат	39	43	30	60
Этилбензол	-	-	65	30
<i>m</i> -Ксилол + <i>n</i> -ксилол	-	-	60	30
<i>o</i> -Ксилол	-	-	55	60
2-Гептанон	-	-	85	85
2,3-Бутандион	-	-	90	75
Гексаналь	-	-	100	100
Диметилкарбонат	-	-	60	20
Лимонен	-	-	75	55

Статистический анализ результатов ГХ-ПВД анализа выдыхаемого воздуха проводили по площадям пиков всех соединений, их соотношениям к наиболее встречавшимся – ацетону, ацетонитрилу и изопрену. С помощью ранговой корреляции Спирмена выявили ЛОС и их соотношения, коррелирующие с заболеванием (таблица 3).

Данные соединения и их соотношения использовали в качестве входных параметров для построения двух типов диагностических моделей с применением нейронных сетей (ИНС). Входные значения одной модели представляли собой площади пиков 8 ЛОС, другой – 8 соотношений. Производительности моделей на обучающей, контрольной и тестовой выборках представлены в таблице 4.

Таблица 3. ЛОС и их соотношения, коррелирующие со статусом заболевания

Соединение (соотношение)	Коэффициент корреляции
Ацетонитрил	0.448
Изопрен	0.193
Бутаналь	0.317
Гексан	0.170
Бензол	0.346
2-Пентанон	0.274
Пентаналь	-0.255
Толуол	0.352
2-Бутанон	0.223
Толуол/ацетонитрил	0.240
1-Метилтиопропан /ацетонитрил	-0.236
1-Пентанол/ацетонитрил	-0.175
Гексан/ацетонитрил	-0.272
Бутаналь/изопрен	0.284
Пентаналь/изопрен	-0.267
2-Бутанон/изопрен	0.170
Бензол/ацетон	0.367

Таблица 4. Производительность диагностических моделей

Выборка	Специфичность, % переменные (соотношения)	Чувствительность, % переменные (соотношения)	Производительность, % переменные (соотношения)
Обучающая выборка	98.1 (92.3)	88.4 (92.3)	93.3 (92.3)
Контрольная выборка	90.0 (100.0)	90.0 (90.0)	90.0 (95.0)
Тестовая выборка	100.0 (100.0)	100.0 (92.3)	100.0 (96.2)

Анализ образцов выдыхаемого воздуха с применением «электронного носа» и ГХ-МС

Образцы выдыхаемого воздуха 40 пациентов с раком легких и 40 здоровых людей проанализировали параллельно методами «электронный нос» и ГХ-МС. На рисунке 4 представлены диаграммы максимумов и временные хроночастотограммы проб выдыхаемого воздуха пациента с раком легких и здорового добровольца, измеренные с применением «электронного носа» в одинаковых условиях. Разность в площадях полученных отпечатков между больным и здоровым составила 2,13 %, а отличия между максимумами сорбции отдельно взятых сенсоров не превышали стандартное отклонение в условиях повторяемости (10%). Соответственно, результаты анализа проб выдыхаемого воздуха больного и здорового человека оказались идентичными, что говорит о том, что данная конфигурация электронного носа не позволяет дифференцировать пробы выдыхаемого воздуха больного и здорового человека. «Электронный нос» чувствителен к различным летучим соединениям, но высокое содержание воды в образцах выдыхаемого воздуха перекрывает аналитический сигнал других летучих компонентов.

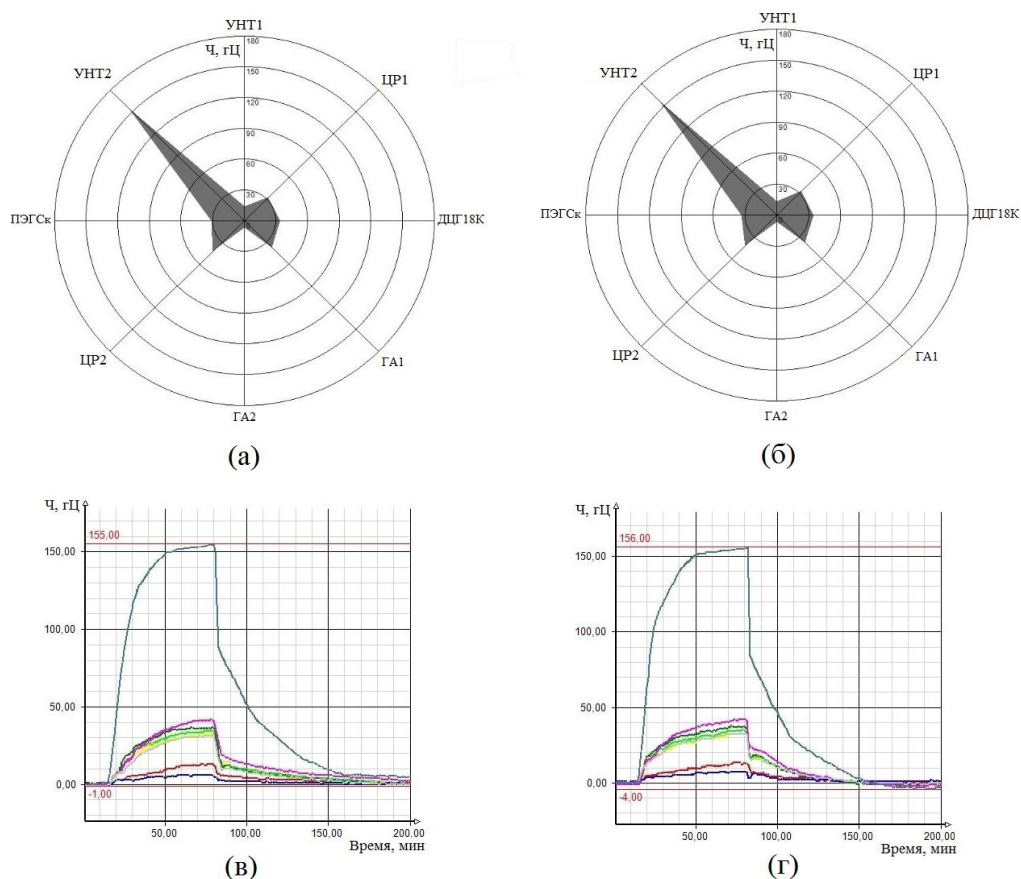


Рисунок 4. Типичные визуальные отпечатки (а) пациента с раком легких и (б) здорового добровольца и соответствующие временные хроночастотограммы (в и г)

Образцы, проанализированные с применением электронного носа, параллельно проанализировали методом ГХ-МС (таблица 5). Для выявления наиболее характерных отличий в профилях ЛОС выдыхаемого воздуха больных и здоровых людей применяли статистическую обработку данных. В таблице представлены соединения и соотношения, имеющие статистически значимую взаимосвязь со статусом заболевания (p -уровень < 0.05).

Таблица 5. Корреляционные коэффициенты потенциальных соединений-маркеров и их соотношений

Соединение / соотношение	Коэффициент корреляции
1-Метилтиопропен	0.224
Диметил дисульфид	0.227
2-Пентанон	0.276
Гексан	-0.300
Бензол	0.231
Толуол	0.304
Диметил трисульфид	0.424
1-Бутанол	-0.268
Гексаналь	-0.382
Бутилацетат	-0.339
Октаналь	0.271

Продолжение таблицы 5

Соединение / соотношение	Коэффициент корреляции
Гексан / 2-пентанон	-0.322
Бензол / изопрен	0.239
Толуол / изопрен	0.310
1-Пентанол / ацетонитрил	-0.223
Ундекан / 2.3-бутандион	-0.244
Додекан / 2.3-бутандион	-0.426
Пентаналь / ацетонитрил	-0.354
2-Гептанон / ацетонитрил	-0.221
Диметил трисульфид / диметил дисульфид	0.451
Нонаналь / ацетон	0.230
Деканаль / 2.3-бутандион	-0.245
Гептан / 2.3-бутандион	-0.233
1-Бутанол / 2.3-бутандион	-0.371
Гексаналь / 2.3-бутандион	-0.524
Бутаналь / ацетон	0.257
Бутилацетат / 1-метилтиопропен	-0.379
Октаналь / ацетон	0.297

Для построения диагностической модели использовали метод случайный лес. Для обеспечения надежности полученных результатов анализируемую выборку разделили на 3 равные части и для каждого типа (на основе переменных или их соотношений) строили 3 модели, в которых каждую из частей использовали как тестовую. Такой подход позволил оценить производительность моделей, где в качестве тестовых данных применяли весь массив данных. Производительности моделей представлены в таблице 6.

Таблица 6. Производительность диагностических моделей, построенных с использованием трех различных разбиений данных на обучающую и тестовую выборки

Выборка			1	2	3
ЛОС	Обучающая выборка	Чувствительность	85.7	96.5	93.3
		Специфичность	73.3	85.1	81.4
	Тестовая выборка	Чувствительность	75.0	63.6	70.0
		Специфичность	50.0	61.5	69.2
Соотношения ЛОС	Обучающая выборка	Чувствительность	75.0	93.1	86.7
		Специфичность	90.0	92.5	92.5
	Тестовая выборка	Чувствительность	83.3	72.7	100.0
		Специфичность	80.0	84.6	76.9

Из полученных результатов видно, что на тестовом наборе данных производительность модели на основе соотношений площадей пиков значительно выше, что показывает целесообразность использования соотношений площадей пиков вместо площадей пиков ЛОС.

Для каждой выборки строили полярные диаграммы важности предикторов (рисунок 5). Из рисунка видно, что только гексаналь является одним из самых значимых среди

площадей пиков ЛОС вне зависимости от набора данных. Из полученных соотношений площадей пиков ЛОС значительными были соотношения гексаналь / 2,3-бутандион и диметилтрисульфид / диметилдисульфид.

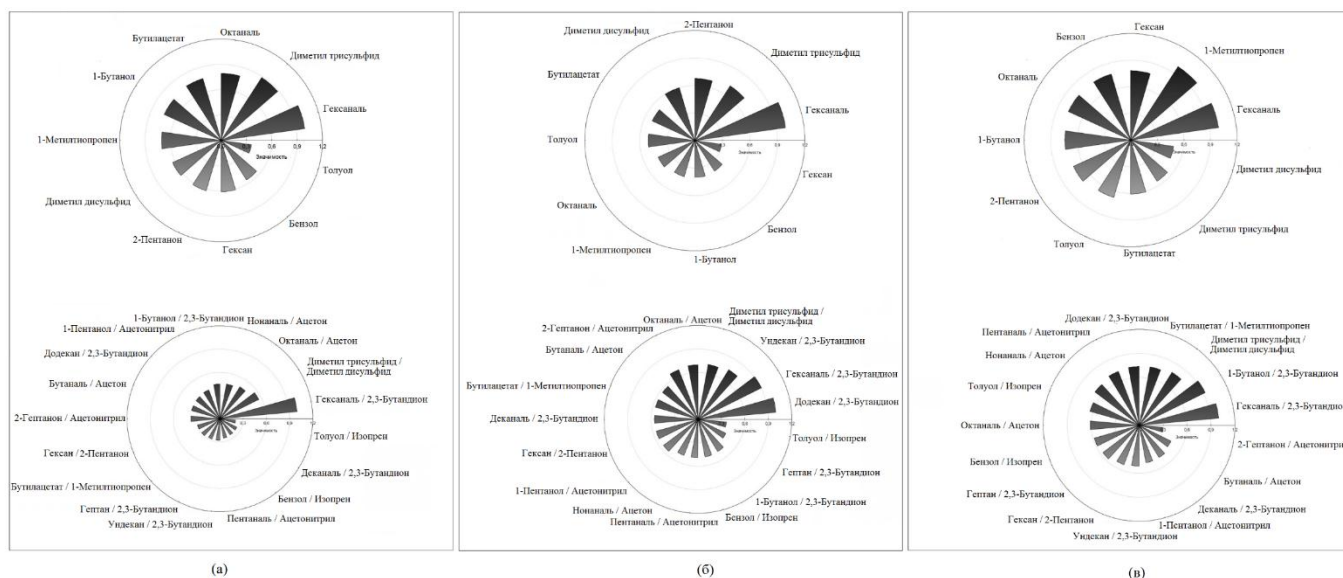


Рисунок 5. Полярные диаграммы важности предикторов для моделей, построенных по площадям пиков и соотношениям ЛОС на наборах данных 1-3

В зависимости от набора данных менялась важность остальных переменных существенно, которая не позволяла выделение и исключение из модели менее важных предикторов. 7 соотношений из 8 (исключение соотношение 2-бутанон / изопрен) являются статистически значимыми при анализе проб методом ГХ-ПИД (таблица 3). Эти же соотношения также статистически значимы с использованием детектора МСД и с участием другой группы добровольцев, повторяющихся компонентов среди площадей пиков ЛОС, было гораздо меньше - 2-пентанон, гексан, бензол и толуол.

Влияние различных факторов на состав ЛОС в выдыхаемом воздухе

Результаты ГХ-МС анализа проб выдыхаемого воздуха 40 пациентов с раком легких и 40 здоровых людей проанализировали также не только с позиции «норма-патология», но и на предмет статистически значимой взаимосвязи с такими факторами, как гендерная принадлежность и статус курения. Выявлено, что некоторые параметры коррелируют не только со статусом заболевания, но и другими факторами (таблица 7).

Данные разделили на обучающую (70%) и тестовую (30%) выборки. Построили два типа моделей с применением логистической регрессии. Входные параметры первого типа моделей включали в себя только параметры, коррелирующие исключительно со статусом заболевания (параметры, коррелирующие с гендерной принадлежностью и статусом курения, были исключены). В качестве входных параметров второго типа моделей использовали все коррелирующие со статусом заболевания параметры, включая гендерную принадлежность и статус курения. Каждый из типов моделей строили для соединений и их соотношений. Производительность моделей представлена в таблице 8.

Таблица 7. Коэффициенты корреляции потенциальных соединений-маркеров и их соотношений со статусом курения и гендерной принадлежностью

Соединение, соотношение	Статус заболевания	Статус курения	Гендерная принадлежность
	Коэффициент корреляции		
1-Метилтиопропен	0.224	-0.125	0.315
2-Пентанон	0.276	0.365	-0.065
Бензол	0.231	0.374	0.194
Толуол	0.304	0.296	0.122
Гексаналь	-0.382	-0.040	-0.240
Бутилацетат	-0.339	-0.028	-0.223
Бензол / изопрен	0.239	0.392	0.220
Толуол / изопрен	0.310	0.296	0.125
1-Пентанол / ацетонитрил	-0.223	0.062	-0.262
Гексаналь / 2,3-бутандион	-0.524	-0.086	-0.232
Бутилацетат / 1-метилтиопропен	-0.379	-0.003	-0.281

Таблица 8. Производительность диагностических моделей

Параметры, задействованные в построении модели	ЛОС		Соотношения ЛОС	
	Чувствительность	Специфичность	Чувствительность	Специфичность
Все соединения	97	93	58	72
Соединения, коррелирующие только со статусом заболевания	76	93	75	72
Все соотношения	97	93	75	81
Соотношения, коррелирующие только со статусом заболевания	97	96	83	81

Как видно, построенные на основе соотношений ЛОС модели оказались более устойчивы к влиянию различных факторов, а их производительность выше как на обучающей, так и на тестовой выборках.

Вариативность профилей ЛОС пациентов с раком легких от различных факторов в зависимости от гистологического типа и локализации опухоли

Для изучения профилей ЛОС в выдыхаемом воздухе пациентов с раком легких различных гистологических типов и выявления признаков, характерных для конкретного гистологического типа заболевания, проводили анализ образцов методом ГХ-МС. Обследовали 80 пациентов с раком легких трех наиболее часто встречающихся гистологических типов, из них 40 пациентов – аденокарцинома, 31 – плоскоклеточным раком легких и 9 – мелкоклеточным раком. У 40 пациентов опухоль находилась в центральной, остальных 40 – периферической части легкого. Статистический анализ данных проводили с использованием непараметрических тестов Манна-Уитни и Крускала-Уоллиса.

В таблице 9 представлены соединения и их соотношения, статистически значимо отличающиеся в группах онкобольных с разной локализацией опухоли (р-уровень < 0.05).

Таблица 9. Статистически значимо отличающиеся в группах пациентов с раком легких с разной локализацией опухоли по тесту Манна-Уитни соединения и их соотношения

Соединение / соотношение	р-уровень
1-Пентанол	0.035
2-Бутанон / 2-пентанон	0.040
Диметилдисульфид / 2,3-бутандион	0.017
1-Пентанол / 2,3-бутандион	0.005
Бутаналь / 2,3-бутандион	0.022

Статистически значимые различия относительно гистологического типа не наблюдали для индивидуальных ЛОС, но они были выявлены для некоторых их соотношений (таблица 10).

Таблица 10. Статистически значимо отличающиеся в группах онкобольных с разным гистологическим типом по тесту Крускала-Уоллиса соединения и их соотношения

Соотношение	р-уровень
1-Метилтипропан / диметилдисульфид	0.0485
Диметилдисульфид / 1-метилтипропен	0.0494
Ундекан / алилметилсульфид	0.0424

Сравнительные характеристики до и послеоперационных профилей ЛОС в выдыхаемом воздухе пациентов с раком легких и доброкачественными опухолями

Проводили сравнения профилей летучих органических соединений в выдыхаемом воздухе пациентов с раком легких и доброкачественными опухолями до и после операции. В эксперименте принимали участие 12 добровольцев: 7 пациентов с раком легких и 5 – доброкачественными опухолями. Пробы выдыхаемого воздуха отбирали до и после операции перед выпиской пациента.

На первом этапе изучили изменение качественного состава образцов, полученных до и после операции. В большинстве случаев после операции не обнаруживали алилметилсульфид как среди пациентов со злокачественной, так и с доброкачественной опухолью. Также наблюдали уменьшение процента пациентов, в выдыхаемом воздухе которых после операции определяли толуол, этилбензол и гептан. Качественный состав выдыхаемого воздуха до и после операции менялся, но характер изменения был идентичен как для злокачественных, так и доброкачественных опухолей. Учитывая малый размер выборки, для оценки значимости изменений параметров до и после операции использовали непараметрический критерий Уилкоксона для связанных выборок. В таблице 11 представлены параметры, статистически значимо изменяющиеся до и после операции в группах пациентов со злокачественными и доброкачественными опухолями. Стоит отметить, что площадь пика ни одного из рассматриваемых соединений

статистически значимо не отличалась в выдыхаемом воздухе пациентов до и после резекции, такие изменения наблюдали только для соотношений ЛОС.

Таблица 11. Параметры, значения которых статистически значимо менялись после операции в группах пациентов со злокачественными и доброкачественными опухолями

Доброкачественные опухоли	p-уровень
Диметилдисульфид / 2-пентанон	0.043
Злокачественные опухоли	
Диметилдисульфид / ацетон	0.043
1-Метилтипропан / 1-метилтипропен	0.028
1-Метилтипропен / диметилсульфид	0.018
1-Метилтипропен / ацетон	0.028
1-Метилтипропен / изопрен	0.018
2,3-Бутандион / диметилсульфид	0.046

Идентификация потенциальных биомаркеров рака легких в опухолевых тканях

Одним из косвенных доказательств изменения профиля ЛОС в выдыхаемом воздухе, обусловленных активностью опухолевой ткани, является исследование содержащихся непосредственно в опухолевых тканях ЛОС.

Для идентификации потенциальных биомаркеров рака легких проводили в статическом режиме концентрирование выделяемых опухолевыми тканями летучих органических соединений с применением сорбционных трубок. На первом этапе исследовали влияние температуры на эффективность извлечения аналитов. Для этого образец ткани с наибольшей массой (8,8 г.) делили на две части, помещали каждую из них в колбу на 1 л, которую термостатировали при 37 / 50 °С в течение 10 минут, затем 500 мл воздуха над образцом пропускали со скоростью 200 мл/мин через сорбционную трубку. Наибольшую информативность анализа наблюдали при 50 °С, поэтому дальнейшие исследования проводили в этих условиях.

Снижение скорости пропускания воздуха через сорбент за счет разряжения воздуха в колбе в течение отбора проб приводило к нарушению работы аспиратора. При анализе образцов ткани варьировали объемы колбы от 0.5 до 1 л и воздуха, сконцентрированного от 0.3 до 0.5 л в сорбционную трубку. Большинство образцов термостатировали в колбе 0,5 л и концентрировании 0,375 л воздуха над образцом. Время термостатирования образца варьировали в диапазоне 10-60 мин. При нагревании образца в течение 60 мин. наблюдали значительное повышение интенсивности сигнала изопропанола, используемого в качестве дезинфицирующего средства, и севофлурана, входящего в состав анестезии. При продолжительном выдерживании образцов с большей массой возможен перегруз детектора за счет большего извлечения данных компонентов, поэтому большинство образцов термостатировали в течение 15 мин. В таблице 12 представлена частота появления ЛОС в образцах опухолевой ткани. Как видно из таблицы, практически во всех образцах присутствовали изопропанол, севофлуран и гексафторизопропиловый спирт, имеющие

экзогенное происхождение, а присутствующие в выдыхаемом воздухе ЛОС (таблица 2) в опухолевых тканях наблюдали в значительно меньшем количестве образцов.

Таблица 12. Идентифицированные в опухолевых тканях ЛОС

Компонент	%	Компонент	%
Ацетонитрил	47	1-Бутанол	29
Ацетон	65	Бензол	24
Изопропанол	82	2-Бромгексан	12
Севофлуран	100	Пентанон	35
Изопрен	6	Пентаналь	29
1-Пропанол	35	Гептан	12
2-метил-2-пропанол	29	1-Пентанол	18
Гексафторизопропиловый спирт	94	Толуол	18
Диэтиловый эфир	35	Гексаналь	12
Метакролеин	35	Бутилацетат	35
Метил винил кетон	35	о-Ксилол	12
Бутаналь	24	м-Ксилол + п-Ксилол	18
2-Бутанон	47	3-Гептанон	18
Диметилкарбонат	12	2-Гептанон	18
Этилацетат	53	Гептаналь	24
Гексан	35		

ГХ-МС анализ проб выдыхаемого воздуха расширенной выборки добровольцев, статистический анализ и моделирование

Для получения более представительной выборки методом ГХ-МС проводили анализ выдыхаемого воздуха 112 пациентов с раком легких и 120 здоровых добровольцев.

Для повышения надежности результатов статистической обработки данных рассматривали только соединения, встречающиеся в более чем в 50% случаях: ацетон, ацетонитрил, изопрен, 2-бутанон, 1-метилтиопропан, аллил метил сульфид, 1-метилтиопропен, диметилсульфид, диметилдисульфид, 2-пентанон, 2,3-бутандион, гексан, толуол, 1-пентанол, гептан, пентаналь, октан, 3-гептанон, 2-гептанон, диметилтрисульфид, бензальдегид, октаналь, нонаналь. Учитывая большую достоверность использования значения соотношений площадей пиков, доказанное ранее с использованием разных групп участников исследования и разное оборудование, в дальнейших исследованиях рассматривали только данный показатель. Для всех соотношений рассчитали коэффициенты корреляции Спирмена ($p=0,05$). Диагностические модели строили по соотношениям ЛОС с наиболее высокими статистически значимыми коэффициентами корреляции (таблица 13).

Исследовали различные алгоритмы машинного обучения (логистическая регрессия, случайный лес, метод опорных векторов и искусственные нейронные сети) для создания диагностической модели с максимальной производительностью. Набор данных случайным образом разделили на 2 выборки: обучающую (70%) и тестовую (30%). Для обеспечения надежности выборку полученных результатов разделили на 3 равные части и для каждого типа моделей (на основе каждого из алгоритмов машинного обучения)

строили 3 модели, в которых каждую из частей использовали как тестовую. Для каждой модели рассчитали чувствительность и специфичность как для обучающих, так и тестовых данных и провели сравнение диагностической точности построенных моделей (таблица 14).

Таблица 13. Коэффициенты корреляции соотношений, задействованных в построении диагностических моделей

Соотношение	Коэффициент корреляции
Гексан / 2-пентанон	-0.309
Толуол / ацетон	0.252
1-Пентанол / ацетон	0.136
Пентаналь / 2-пентанон	-0.346
Диметил трисульфид / диметил дисульфид	0.271
Нонаналь / 2,3-бутандион	-0.153
Гептан / аллил метил сульфид	-0.157
2-Бутанон / 2-пентанон	-0.320
Изопрен / ацетон	0.227
1-Метилпропан / ацетон	-0.149
Диметилсульфид / ацетон	0.205
Ацетонитрил / ацетон	-0.269

Таблица 14. Производительность диагностических моделей с использованием 3 различных разбиений данных на обучающую и тестовую выборки

Алгоритм машинного обучения	Обучающая выборка, %						Тестовая выборка, %					
	Чувствительность			Специфичность			Чувствительность			Специфичность		
Выборка	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
Логистическая регрессия	78	79	84	78	77	75	80	79	71	76	69	81
Случайный лес	86	88	92	85	87	79	79	79	75	80	80	73
Метод опорных векторов	77	80	73	80	89	71	79	82	70	83	66	78
Нейронные сети	89	88	87	85	85	75	88	85	82	86	80	81

На имеющей наибольшую производительность на тестовой выборке (нейронные сети) модели разработали программное приложение, позволяющее выявлять вероятность заболевания. Пример определения вероятности наличия заболевания у добровольца по результатам анализа его выдыхаемого воздуха представлены на рисунке 7.

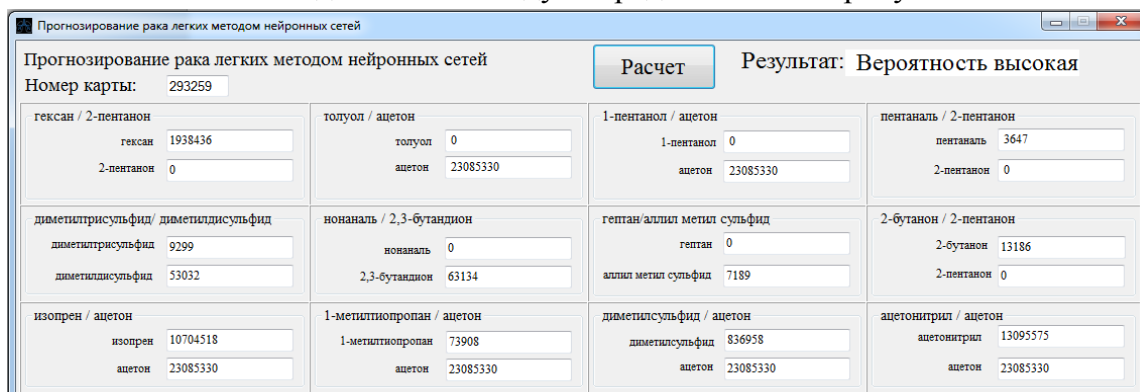


Рисунок 7. Диалоговое окно программного приложения

ВЫВОДЫ

1. Изучены, оптимизированы условия газохроматографического (ГХ-ПИД и ГХ-МС) определения летучих органических соединений в выдыхаемом воздухе. Оптимальные условия анализа - применение PLOT-колонок (дивинилбензол) в сочетании с концентрированием аналитов на сорбентах типа Tenax TA (Поли (2,6-дифенил-р-фениленоксид)) при перекачивании 0.5 л пробы выдыхаемого воздуха через сорбент со скоростью 200 мл/мин. Проведен анализ выдыхаемого воздуха, идентифицирован перечень основных содержащихся в выдыхаемом воздухе ЛОС (ацетонитрил, ацетон, изопрен, бутаналь, 2-бутанон, гексан, бензол, пентаналь, 1-пентанол, толуол, 1-метилтиопропан, диметилсульфид, 2-пентанон, диэтиловый эфир, этилацетат, этилбензол, м-ксилол, п-ксилол, о-ксилол, 2-гептанон, 2,3-бутандион, гексаналь, диметилкарбонат, лимонен).

2. Проведен хемометрический анализ результатов ГХ-ПИД анализа выдыхаемого воздуха. Построены диагностические модели с применением нейронных сетей на основе площадей пиков ЛОС и их соотношений. Точность диагностических моделей обоих типов на тестовой выборке превышала 90%.

3. Изучены аналитические характеристики «электронного носа» на основе пьезосенсоров и оценена возможность ее применения для диагностики рака легких по результатам анализа выдыхаемого воздуха 40 пациентов с раком легких и 40 здоровых людей. Выявлено, что существенное влияние на формирование аналитического сигнала оказывают пары воды, которые не позволяют дифференцировать выдыхаемый воздух пациентов с раком легких и здоровых добровольцев.

4. Показана эффективность диагностической модели диагностики рака легких с применением метода случайный лес по соотношениям ЛОС выдыхаемого воздуха 40 пациентов с раком легких и 40 здоровых людей, определенных методом ГХ-МС. Чувствительность моделей на тестовой выборке при анализе индивидуальных ЛОС составляла 63.6 – 75.0%, по их соотношениям 72.7 – 100.0%. Специфичность модели с использованием индивидуальных ЛОС находилась в диапазоне 50.0 – 69.2%, по их соотношениям 76.9 – 84.6%. Рассмотрено влияние гендерной принадлежности и статуса курения на состав выдыхаемого воздуха и на точность диагностических моделей. Построенные на основе соотношений ЛОС модели оказались более устойчивыми к влиянию различных факторов, а их производительность была выше как на обучающей, так и на тестовой выборках.

5. Выявлены параметры профиля ЛОС, отличающиеся в зависимости от гистологического типа и локализации опухоли. Среди пациентов со злокачественной и доброкачественной опухолью в большинстве случаев после операции не обнаруживали аллилметилсульфид, перечень остальных отличающихся параметров был различен для доброкачественной и злокачественной опухоли. Статистически значимые различия относительно гистологического типа не наблюдали для индивидуальных ЛОС, но они были выявлены для некоторых их соотношений

6. ГХ-МС анализ опухолевых тканей показал, что наиболее часто присутствующие в выдыхаемом воздухе ЛОС обнаруживаются в опухолевых тканях в меньшем количестве образцов.

7. Построены диагностические модели по соотношениям ЛОС с применением различных алгоритмов машинного обучения, из которых наибольшую производительность имели нейронные сети. Разработано программное приложение, позволяющее с высокой вероятностью диагностировать рак легких (чувствительность – 88%, специфичность – 86%).

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Гашимова, Э. М. Оценка возможности газохроматографического определения летучих органических соединений в выдыхаемом воздухе для неинвазивной диагностики рака легких / Э.М. Гашимова, А.З. Темердашев, В.А. Порханов [и др.] // Журн. аналит. химии. – 2019. – Т. 74. – №5. – С. 365–372.

2. Gashimova, E. Investigation of different approaches for exhaled breath and tumor tissue analyses to identify lung cancer biomarkers / E. Gashimova, A. Temerdashev, V. Porkhanov [et al.] // Heliyon. – 2020. – V. 6. – e04224.

3. Gashimova, E. Study of confounding factors influence on lung cancer diagnostics effectiveness using gas chromatography–mass spectrometry analysis of exhaled breath / E. Gashimova, A. Osipova, A. Temerdashev [et al.] // Biomarkers in medicine. – 2021. – V. 15. – №11. – P. 821–829.

4. Свидетельство: 2021662555. Прогнозирование рака легких методом нейронных сетей: программа для ЭВМ / Э.М. Гашимова, А.З. Темердашев, В.А. Порханов, И.С. Поляков, Д.В. Перунов (RU); правообладатель ФГБОУ ВО КубГУ. № 2021661638; Заявл. 22.07.2021., опублик. 30.07.2021, 351 КБ.

5. Гашимова, Э. М. Оценка возможности дифференцирования гистологического типа и локализации опухоли у пациентов с раком легких по составу выдыхаемого воздуха / Э. М. Гашимова, А. З. Темердашев, В. А. Порханов [и др.] // Журн. аналит. химии. – 2021. – Т. 76. – №8. – С. 723–729.

6. Gashimova, E. Exhaled breath analysis by using GC-MS and «electronic nose» for lung cancer diagnostics / E. Gashimova, A. Osipova, A. Temerdashev [et al.] // Anal. Methods. – 2021. – V. 13. – №40. – P. 4793–4804.

7. Гашимова, Э. М. Летучие органические соединения из выдыхаемого воздуха как биомаркеры рака легких. Достижения и возможные проблемы / Э.М. Гашимова, А.З. Темердашев, В.А. Порханов [и др.] // Журн. аналит. химии. – 2022. – Т. 77. – № 7. – С. 585–615.

8. Гашимова, Э. М. Сравнительная характеристика до и послеоперационных профилей летучих органических соединений из выдыхаемого воздуха пациентов с раком легких и пациентов с доброкачественными опухолями / Э. М. Гашимова, А. З. Темердашев, В. А. Порханов [и др.] // Журн. аналит. химии. – 2022. – Т. 77. – № 12.

9. Гашимова, Э.М. Оптимизация условий хроматографического определения летучих органических соединений в выдыхаемом воздухе / Э.М. Гашимова, А.З. Темердашев, В. А. Порханов, И. С. Поляков, Д. В. Перунов, А.А. Азарян, Е.В. Дмитриева // V Всероссийский симпозиум «Разделение и концентрирование в аналитической химии и радиохимии» с международным участием. Сборник тезисов докладов. – Краснодар. – 2018. – С.139.

10. Гашимова, Э.М. Применение хроматографических методов для выявления маркеров рака легких / Э.М. Гашимова, А.З. Темердашев, В. А. Порханов, И. С. Поляков, Д. В. Перунов, А.А. Азарян, Е.В. Дмитриева // V Всероссийский симпозиум «Разделение и концентрирование в аналитической химии и радиохимии» с международным участием. Сборник тезисов докладов. – Краснодар. – 2018. – С.140.

11. Гашимова, Э.М. Исследование возможности газохроматографического определения летучих органических соединений для диагностики рака легких / Э.М. Гашимова, А.З. Темердашев, В.А. Порханов, И.С. Поляков, Д.В. Перунов, А.А. Азарян, Е.В. Дмитриева // XXI Менделеевский съезд по общей и прикладной химии. Сборник тезисов докладов. – Санкт-Петербург. – 2019. – С. 343.

12. Гашимова, Э.М. Подтверждение эндогенного происхождения предполагаемых маркеров рака легких путем, сравнения профилей летучих органических соединений из выдыхаемого воздуха больных раком легких и из образцов опухолевых тканей / Э.М. Гашимова, А.З. Темердашев, В.А. Порханов, И.С. Поляков, Д.В. Перунов, А.А. Азарян, Е.В. Дмитриева // XXI Менделеевский съезд по общей и прикладной химии. Сборник тезисов докладов. – Санкт-Петербург. – 2019. – С. 344.

13. Gashimova, E. Determination of Volatile Organic Compounds from Lung Cancer Patients Exhaled Air and Cancer Tumor Tissues for the Endogenous Origin Conformation of Putative Biomarkers / E. Gashimova, A. Temerdashev, V. Porkhanov, I. Polyakov, D. Perunov, A. Azaryan, E. Dmitrieva // 25th International Symposium on Separation Sciences. Book of abstracts. – Lodz. – 2019. – P. 110.

14. Gashimova, E. Investigation of Different Approaches to Statistical Data Analysis for the Classification of Lung Cancer Patients and Healthy Volunteers by Using Exhaled Air Volatile Organic Compounds Profiles / E. Gashimova, A. Temerdashev, V. Porkhanov, I. Polyakov, D. Perunov, A. Azaryan, E. Dmitrieva // 25th International Symposium on Separation Sciences. Book of abstracts. – Lodz. – 2019. – P. 111.

15. Гашимова, Э.М. Применение статистического моделирования для целей классификации пациентов с онкологией легких и здоровых людей с использованием профилей летучих органических соединений из выдыхаемого воздуха / Э. М. Гашимова, А. З. Темердашев, В. А. Порханов, И. С. Поляков, Д. В. Перунов, А. А. Азарян, Е. В. Дмитриева // III Всероссийская конференция по аналитической спектроскопии с международным участием. Сборник тезисов докладов. – Краснодар. – 2019. – С. 153.

16. Гашимова, Э.М. Применение анализа выдыхаемого воздуха с использованием электронного носа с массивом пьезокварцевых сенсоров и ГХ-МС для диагностики рака легких / Э.М. Гашимова, А.К. Осипова, А.З. Темердашев, В.А. Порханов, И.С. Поляков, Д.В. Перунов, Е.В. Дмитриева // IV Всероссийская конференция по аналитической хроматографии и капиллярному электрофорезу. – Краснодар. – 2020. – С. 23.

17. Gashimova, E. Evaluation of the possibility of tumor histological type and localization differentiation in lung cancer patients by exhaled breath composition / E. Gashimova, A. Temerdashev, V. Porkhanov, I. Polyakov, D. Perunov, A. Osipova // XII International conference on Chemistry for young scientists. Book of abstracts. – Saint Petersburg. – 2021. – P. 64.

18. Гашимова, Э. М. Оценка эффективности различных методов машинного обучения для диагностики рака легких с использованием профилей летучих органических

соединений из выдыхаемого воздуха / Э. М. Гашимова, А. К. Осипова, А. З. Темердашев, В. А. Порханов, И. С. Поляков, Д. В. Перунов, А. К. Осипова // VI Всероссийский симпозиум «Разделение и концентрирование в аналитической химии и радиохимии» с международным участием. – Краснодар. – 2021. – С. 148.

Автор выражает глубокую признательность академику РАН Порханову В.А., первому заместителю главного врача, канд. мед. наук Полякову И.С., онкологу Перунову Д.В. (НИИ ККБ № 1 им. С.В. Очаповского, г. Краснодар), профессору «ВГУИТ», Кучменко Т.А. и сотрудникам кафедры аналитической химии и УНПК «Аналит» ФГБОУ ВО «КубГУ» за оказанную помощь и содействие.

Гашимова Элина Мансуровна

Хроматомасс-спектрометрическая диагностика рака легких по выдыхаемому воздуху

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Подписано в печать 20.09.2022 г.

Формат 60×84 1/16. Бумага офсетная. Печать цифровая.

Уч.-изд. л. 1,0. Тираж 100 экз. Заказ № 4953.4

Издательско-полиграфический центр

Кубанского государственного университета
350040, г. Краснодар, ул. Ставропольская, 149.