



# ЦИФРОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ЗДРАВООХРАНЕНИИ

*Совместный научно-практический семинар*

*МИЭМ НИУ ВШЭ и*

*Лаборатории управления общественным здоровьем ИПУ РАН*

Москва, МИЭМ НИУ ВШЭ, 25-10-2023

РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК



ИНСТИТУТ ПРОБЛЕМ  
ПЕРЕДАЧИ ИНФОРМАЦИИ  
им. А.А.Харкевича

**Елена Ивановна Родионова**

**ЛЕТУЧИЕ МАРКЕРЫ  
ЗАБОЛЕВАНИЙ**

# Химические сигналы - основная форма социальной коммуникации для многих видов животных

[Индивидуальный запах и запах индивида  
1-3].



Индивидуальный запах (неизменен всю жизнь) связан с геномом

Запах индивида (изменяемый) – возраст, гормональный статус, социальный статус, болезни, диета и т.д.

# Химические сигналы передают информацию о заболеваниях

---

Химические сигналы, состоящие из небольших летучих молекул, выделяемых организмом, передают информацию о состоянии здоровья. Летучий метаболом, отражающий как специфические, так и неспецифические метаболические изменения, связанные с заболеванием, формирует "обонятельный образ" болезни.

---

Kimball BA, Wilson DA, Wesson DW. Alterations of the volatile metabolome in mouse models of Alzheimer's disease. *Scientific reports*. 2016 Jan 14;6(1):1-8.

Olsson MJ, Lundström JN, Kimball BA, Gordon AR, Karshikoff B, Hosseini N, Sorjonen K, Olgart Höglund C, Solares C, Soop A, Axelsson J. The scent of disease: human body odor contains an early chemosensory cue of sickness. *Psychological science*. 2014 Mar;25(3):817-23.

Sarolidou G, Axelsson J, Kimball BA, Sundelin T, Regenbogen C, Lundström JN, Lekander M, Olsson MJ. People expressing olfactory and visual cues of disease are less liked. *Philosophical Transactions of the Royal Society B*. 2020 Jun 8;375(1800):20190272.

Gordon AR, Kimball BA, Sorjonen K, Karshikoff B, Axelsson J, Lekander M, Lundström JN, Olsson MJ. Detection of inflammation via volatile cues in human urine. *Chemical senses*. 2018 Nov 1;43(9):711-9.

Kwak J, Gallagher M, Ozdener MH, Wysocki CJ, Goldsmith BR, Isamah A, Faranda A, Fakharzadeh SS, Herlyn M, Johnson AC, Preti G. Volatile biomarkers from human melanoma cells. *Journal of Chromatography B*. 2013 Jul 15;931:90-6

# Диагностика по запаху



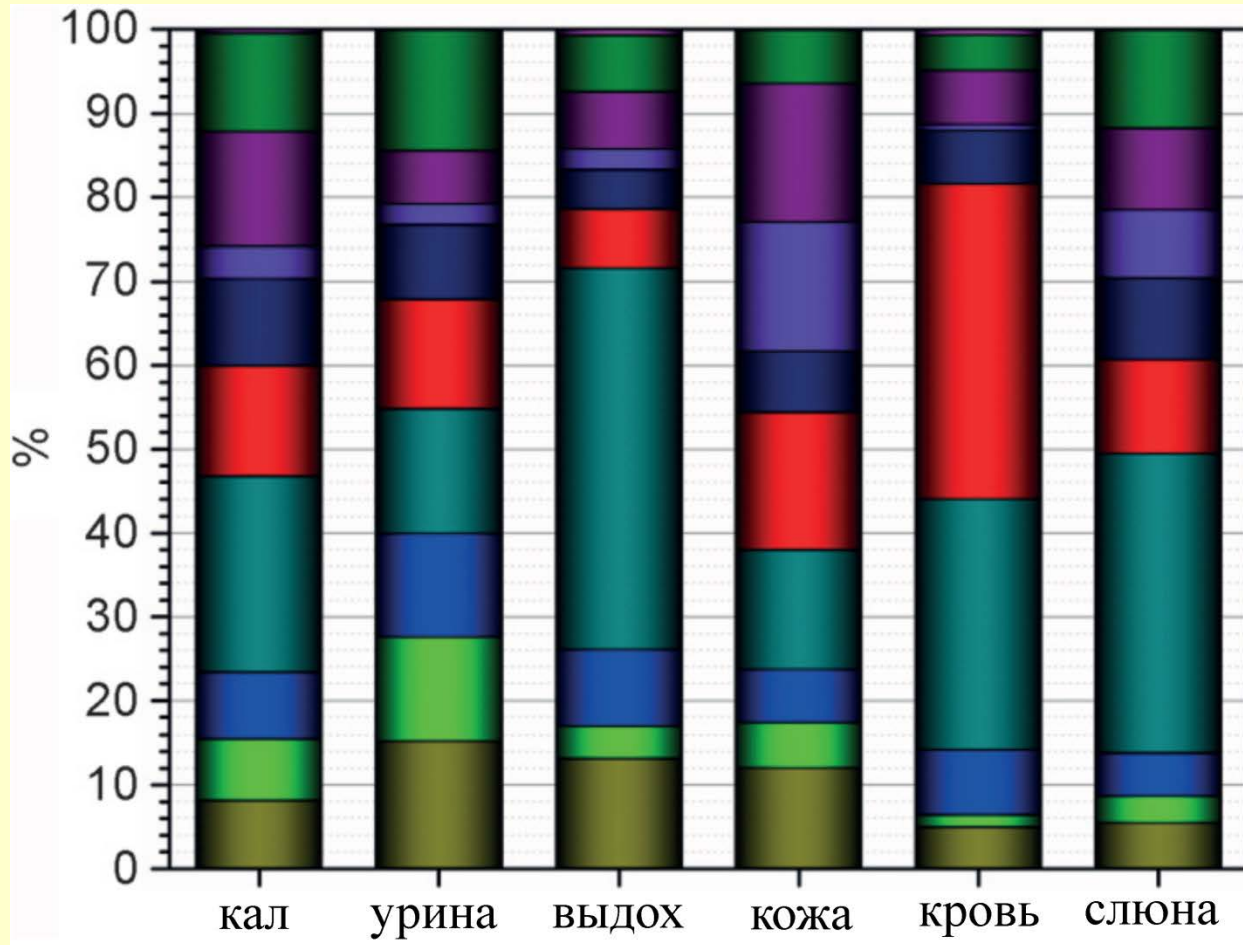
Джой Милн

Врачи всегда использовали обоняние в качестве диагностического инструмента, будь то раневые инфекции на поле боя или пациент с диабетическим кетоацидозом в приемном отделении. Человеческий нос остается ценным инструментом и сейчас, когда навыки диагностики у постели больного уступают место современным аналитическим методам. Способность человека диагностировать заболевания по запаху лишь в очень редких случаях становилась предметом количественных исследований. Тем не менее, наши органы чувств предоставляются бесплатно и являются одними из самых доступных диагностических инструментов.

## Запахи болезней

От больного краснухой исходит запах свежееоципанных перьев, тиф сопровождается ароматом теплого ржаного хлеба, дифтерия пахнет сладковато-приторно. Запах ацетона или альдегидный запах груш может появиться при сахарном диабете. При патологии почек присоединяется запах аммиака.

# Летучие органические соединения, выделяемые человеком



2577 ЛОС в физиологических жидкостях человека[1]



# Онкологические заболевания

---

- С развитием эффективных методов лечения онкологических заболеваний их ранняя диагностика становится все более актуальной.
- Известные биомаркеры онкологических заболеваний пока малоэффективны
- Современные методы диагностики (КТ, МРТ, ПЭТ) требуют больших временных и финансовых затрат, влекут за собой некоторые риски для здоровья пациентов (радиационное воздействие, потенциальная опасность ненужных биопсий при доброкачественных поражениях).
- Нужны новые способы скрининга и ранней диагностики – дешевые, быстрые и неинвазивные.

«Идеальный»  
анализатор  
ЛОС.  
Диагностика  
по запаху?

Источник	Пораженный орган	Тип образца	Чувствительность/ Специфичность	Величина группы (Больные/здоровые)
Ehmann et. al., 2012	Легкие	Выдох	71% (51-88%) / 93% (87-98%)	60 / 160
McCulloch et. al., 2004	Молочная железа	Выдох	88% (75-100%) / 98% (90-99%)	6 / 17
Willis et. al., 2004	Мочевой пузырь	Моча	41% (23-58%)	9 / 54
D'Amico et. al., 2008	Кожа (меланома)	Ткань	75-86% успешных выборов	7 / 98
Horvath et. al., 2010	Яичники	Ткань и кровь	Ткань: 99% / 97% Кровь: 100% / 98%	40 / 200
Sonoda et. al., 2011	Прямая кишка	Выдох и фекалии	Выдох: 91%/ 99% Фекалии: 97% / 99%	Выдох: 33 / 132 Фекалии: 37 / 148
Yamamoto et al., 2020	Шейка матки	Моча	100%/100%	34/161
Feil et al., 2021	Легкие	Моча Выдох	Моча: 73,8%/95,9% Выдох: 62,4%/89,4%	41/246
Kure et. al., 2021	Молочные железы	Моча	100%/100%	40 рак молочной железы/142 другие опухоли/18 здоровых





# ЛОС, связанные с развитием гепатокарциномы: подходы к поиску маркеров онкологических заболеваний



Е.И. Родионова

Институт проблем  
передачи информации  
РАН



В.Г. Трунов



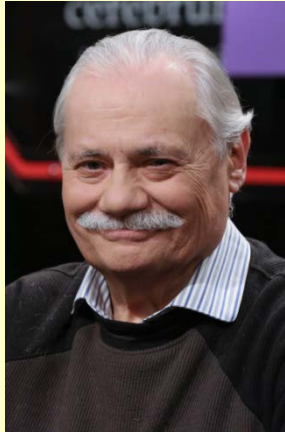
М.Ю. Кочевалина



Г.А. Когунь

Кинологический  
отдел ДУАБ ОАО  
“Аэрофлот –  
Российские  
авиалинии”

Институт общей физики  
им. А.М. Прохорова РАН



К.Т. Сулимов



НИИ канцерогенеза РОНЦ им.  
Н.Н. Блохина РАМН

О.В. Морозова

С.М. Никифоров



А.В. Пенто

# Начало

---

- Показано, что на состав ЛОС, выделяемых организмом человека и животных, влияют различные заболевания в том числе и онкологические. Эти запахи могут быть обнаружены другими животными и/или инструментальными методами, и поэтому летучие метаболиты привлекательны, как биомаркеры для диагностики различных заболеваний, дающие потенциальную возможность разрабатывать их быстрый и недорогой скрининг.
- Рак - сложное заболевание и, помимо собственно злокачественного роста, больной организм от здорового отличают и многие другие процессы. Животные, скорее всего, пользуются разными сигналами, реагируя на запах метаболитов процессов, связанных с пролиферацией опухоли, таких как воспаление, ангиогенез, некроз, но, возможно, они способны выделять комплекс веществ, непосредственно связанный с изменением метаболизма злокачественных клеток

# Экспериментальная модель опухоли



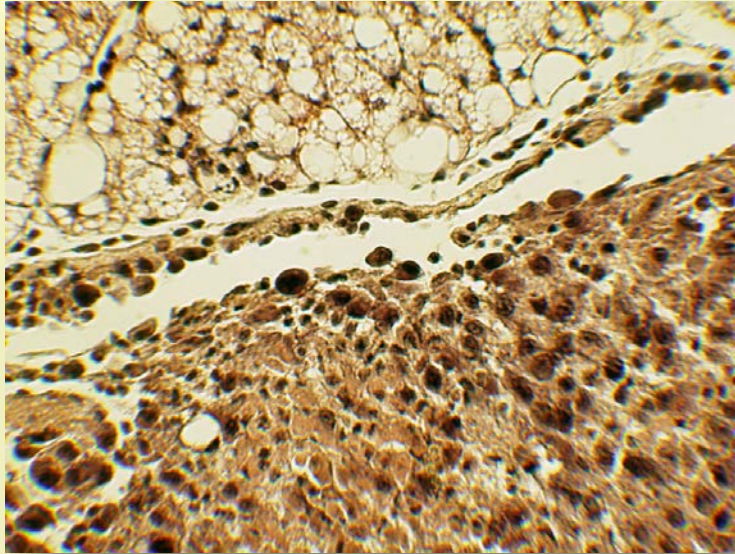
НЗЗ – клеточная культура получена в НИИ канцерогенеза РОНЦ из перевиваемого штамма гепатоцеллюлярного рака (ГЦР), индуцированного у самцов мышей BDF1 однократным введением 90 мг/кг диэтилнитрозамина. Подкожная опухоль - быстро растущий низко дифференцированный ГЦР.

Модельные пациенты - мыши линии BDF<sub>1</sub>-f<sub>1</sub>

У мышей собирали мочу с 1 по 8 сутки после перевивки ткани (от введения до развития опухоли, видимой невооруженным глазом через кожу у всех мышей).



# Развитие перевитой опухолевой ткани

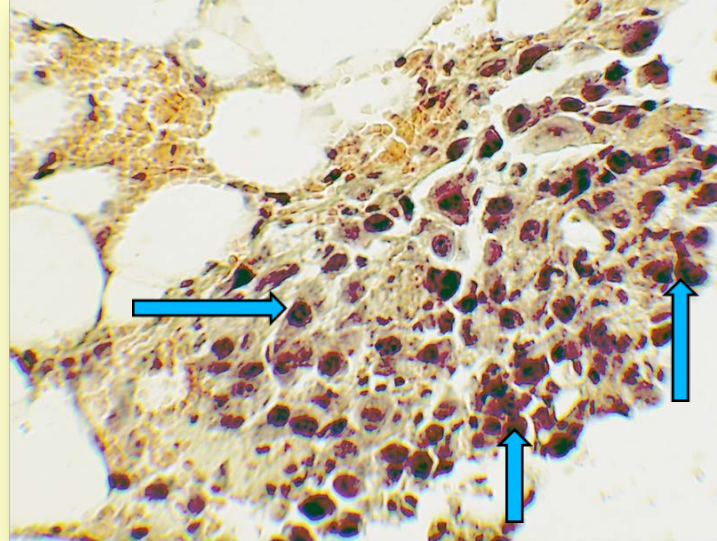


*1 сутки после перевивки*

Кровоизлияние на месте травмы

Опухолевая ткань была представлена узлом с небольшим очагом некроза и небольшими группами клеток

Погибшие клетки опухолевой ткани

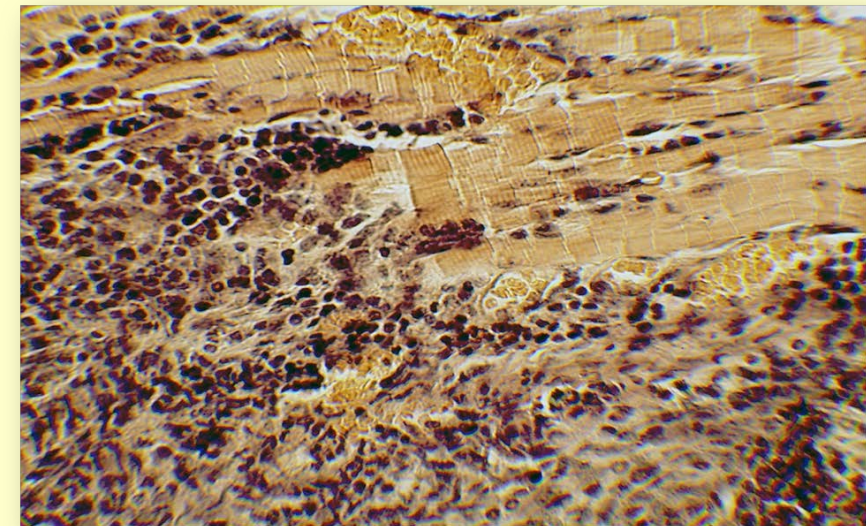


*3 сутки после перевивки*

Начало прорастания в жировую и соединительную ткань

В жировой ткани наблюдали отдельно лежащие опухолевые клетки

Наблюдалось небольшое количество опухолевых клеток с митозами, в том числе патологическими.



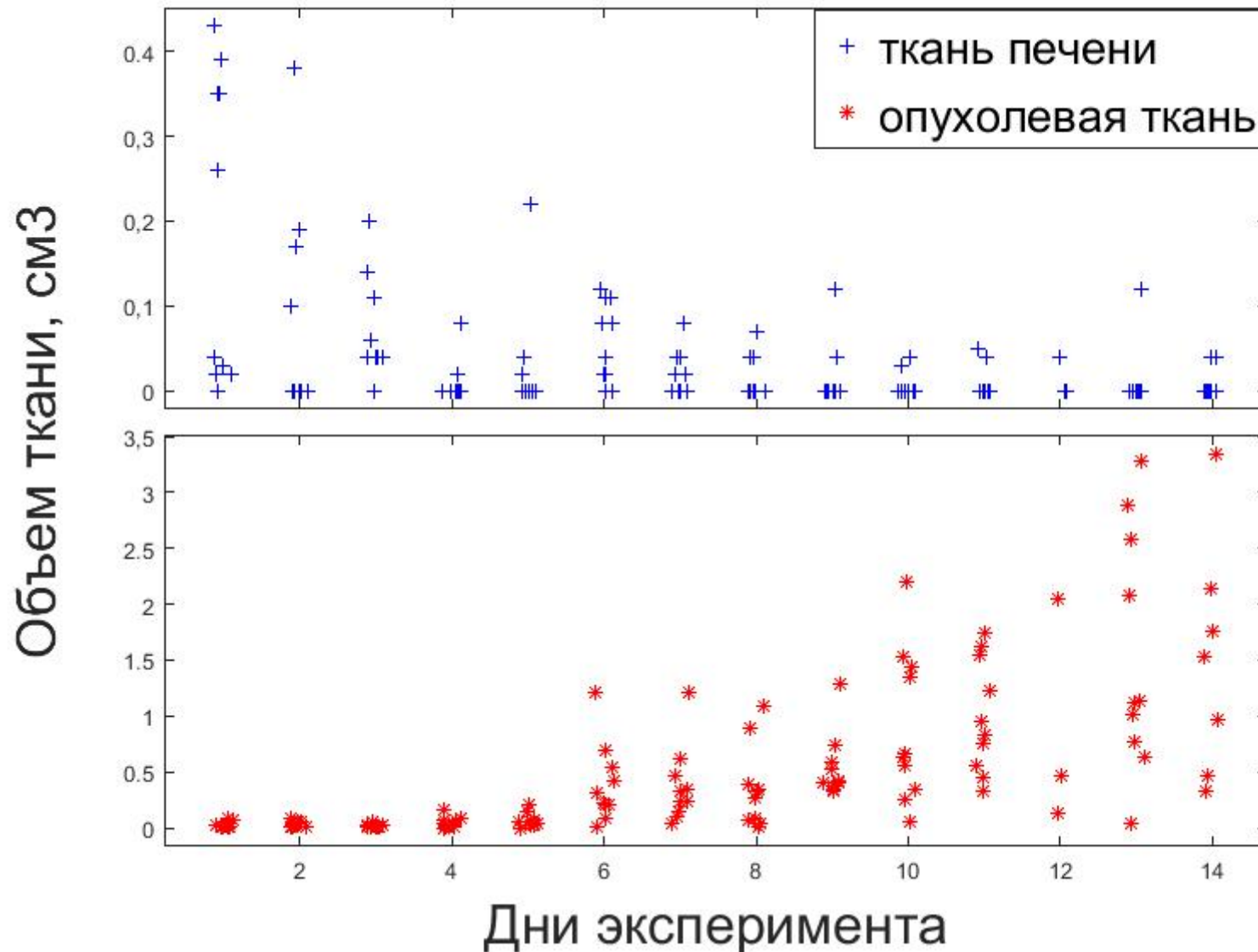
*9 сутки после перевивки*

Прорастание опухоли в волосяной фолликул, а также в мышечную и жировую ткань

Многочисленные митозы, в том числе патологические

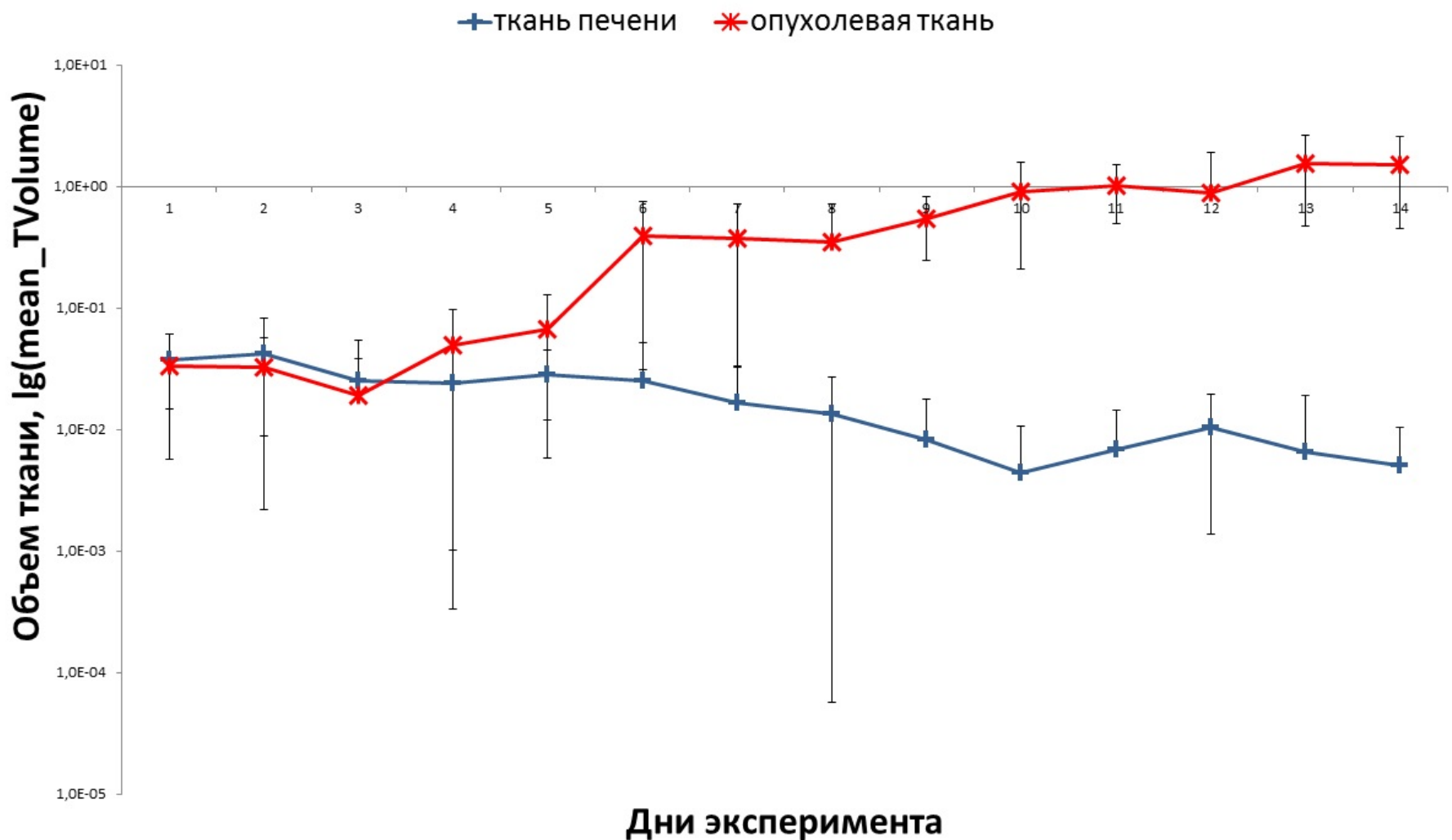
Некроз

# Изменение объема перевитой ткани





# Изменение объема перевитой ткани



# Эксперименты с мышами - биосенсорами



Мыши линии СВА

# Эксперименты с мышами - биосенсорами

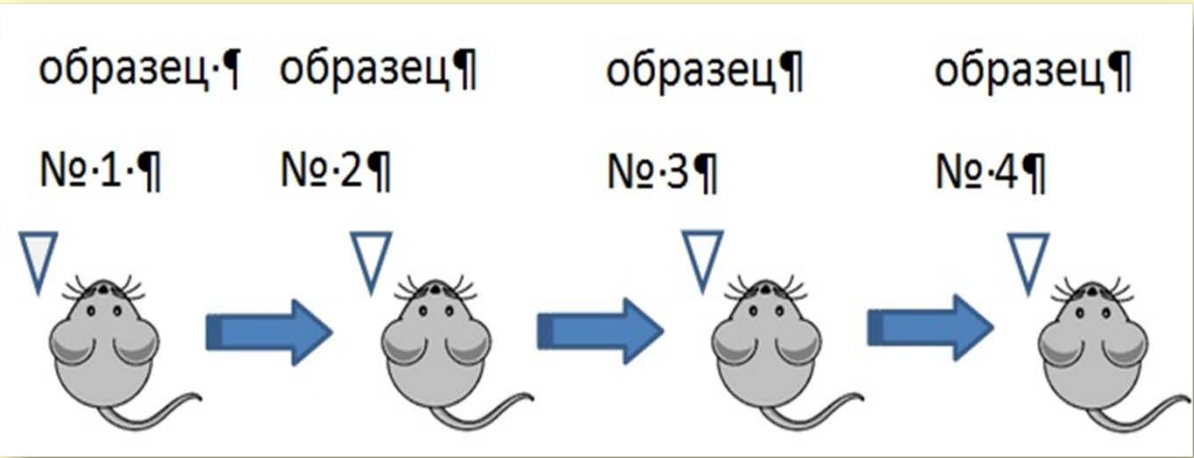


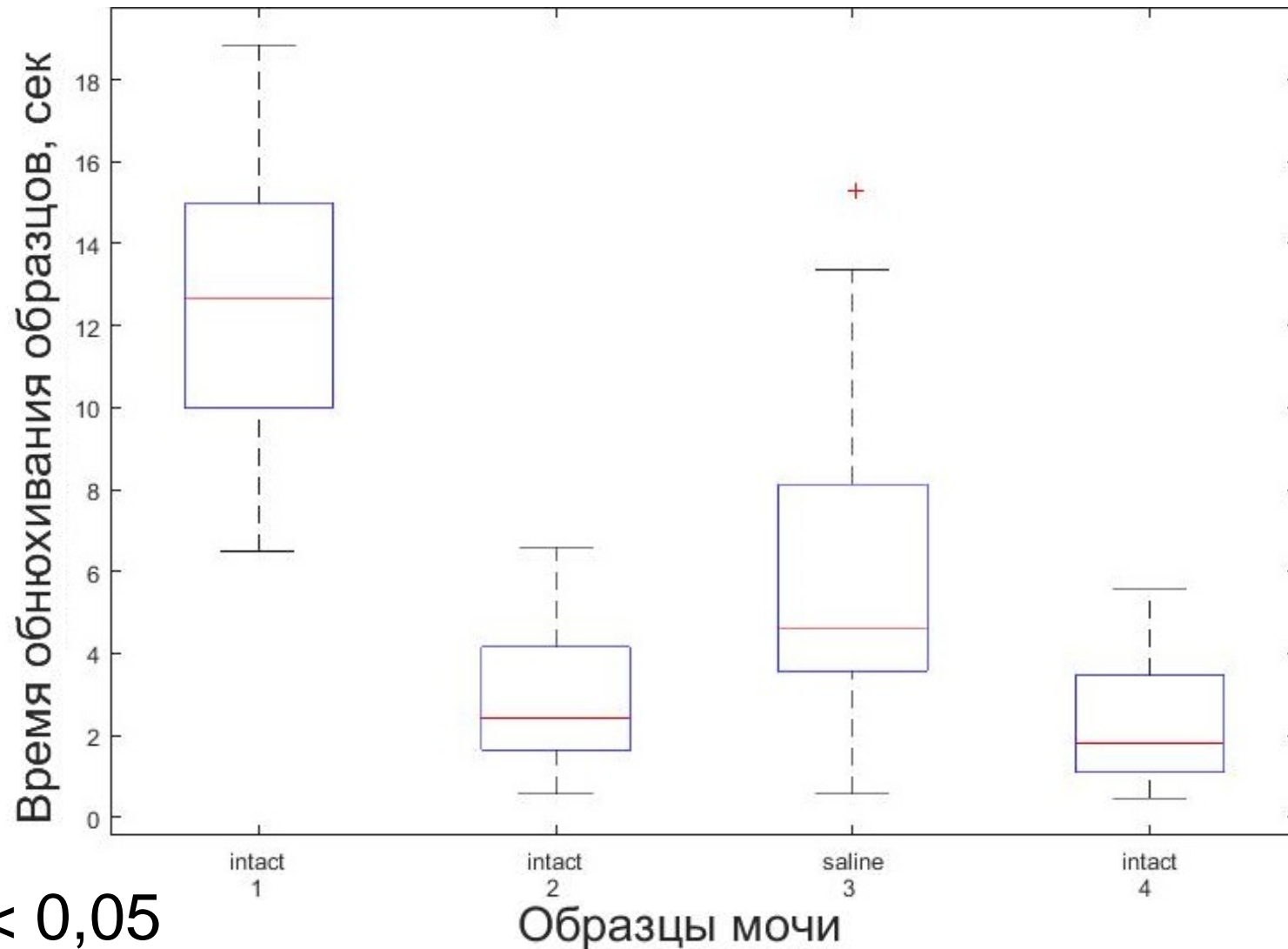
Схема расположения предъявляемых образцов в экспериментах по первому варианту методики Н-D



Схема расположения предъявляемых образцов в экспериментах по методике Н-D2

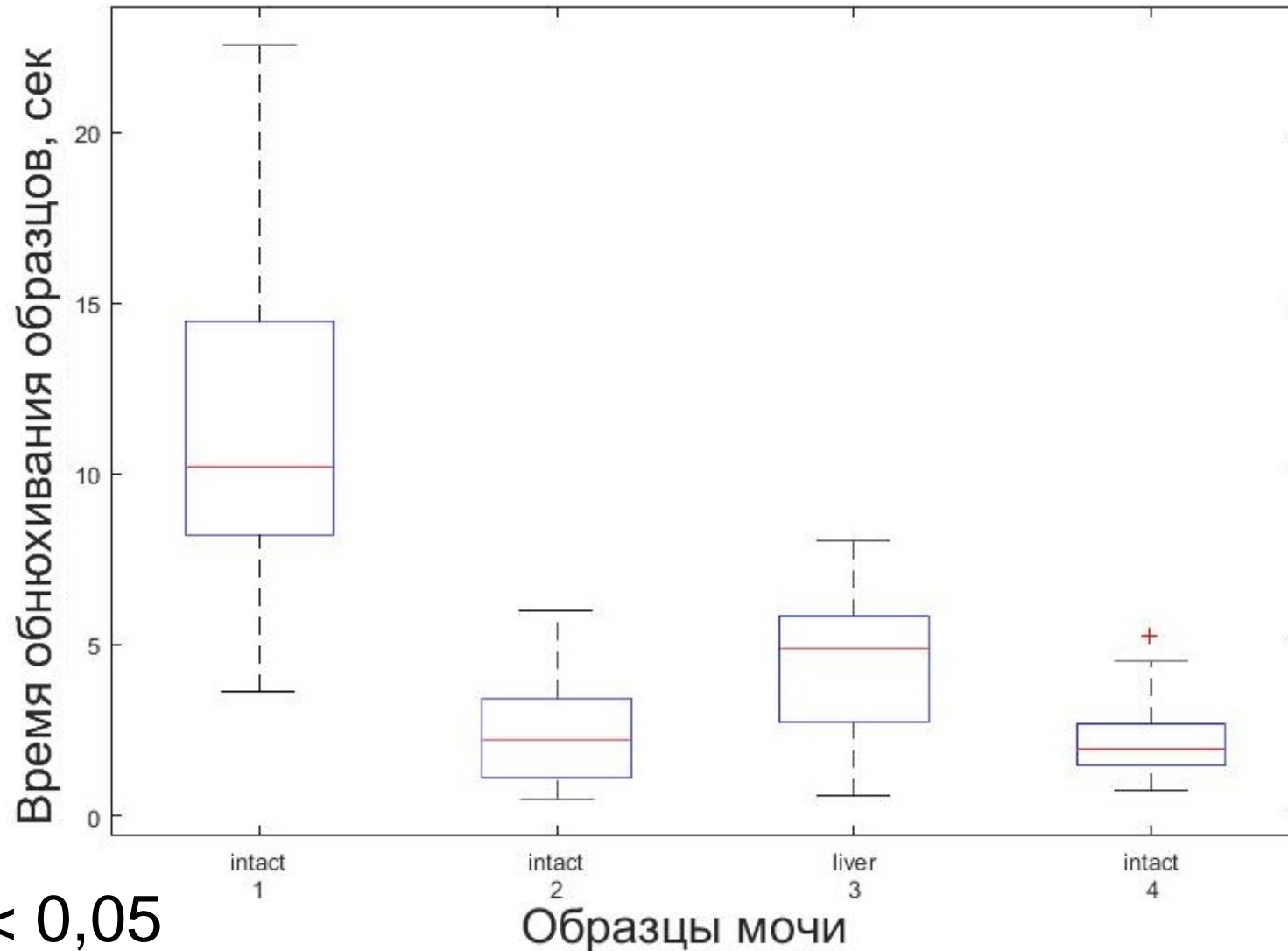


# Реакция мыши-сенсора на образцы мочи одной и той же мыши до и после введения физраствора





# Реакция мыш-сенсора на образцы мочи одной и той же мыши до и после введения ткани здоровой печени

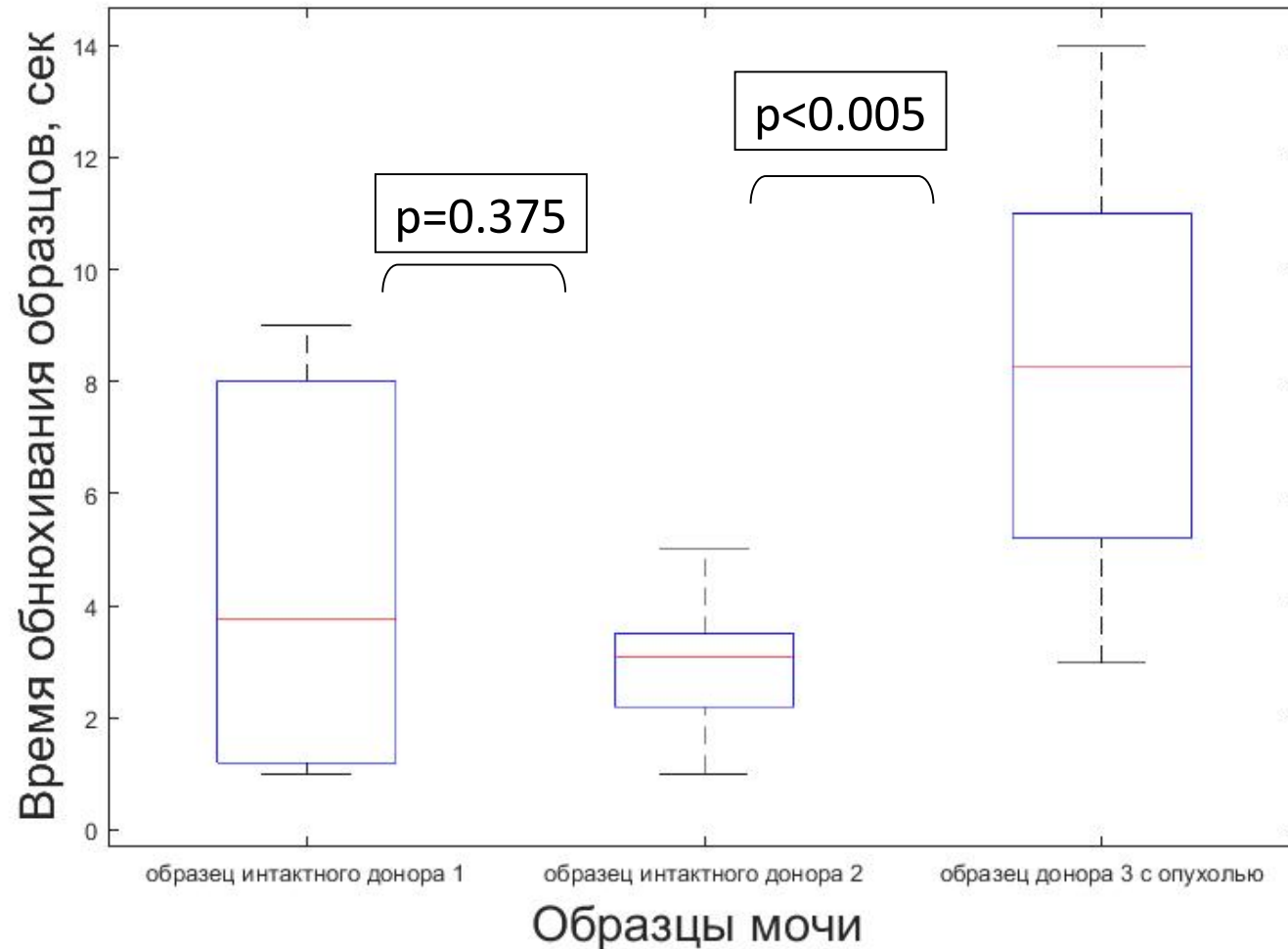


$p < 0,05$



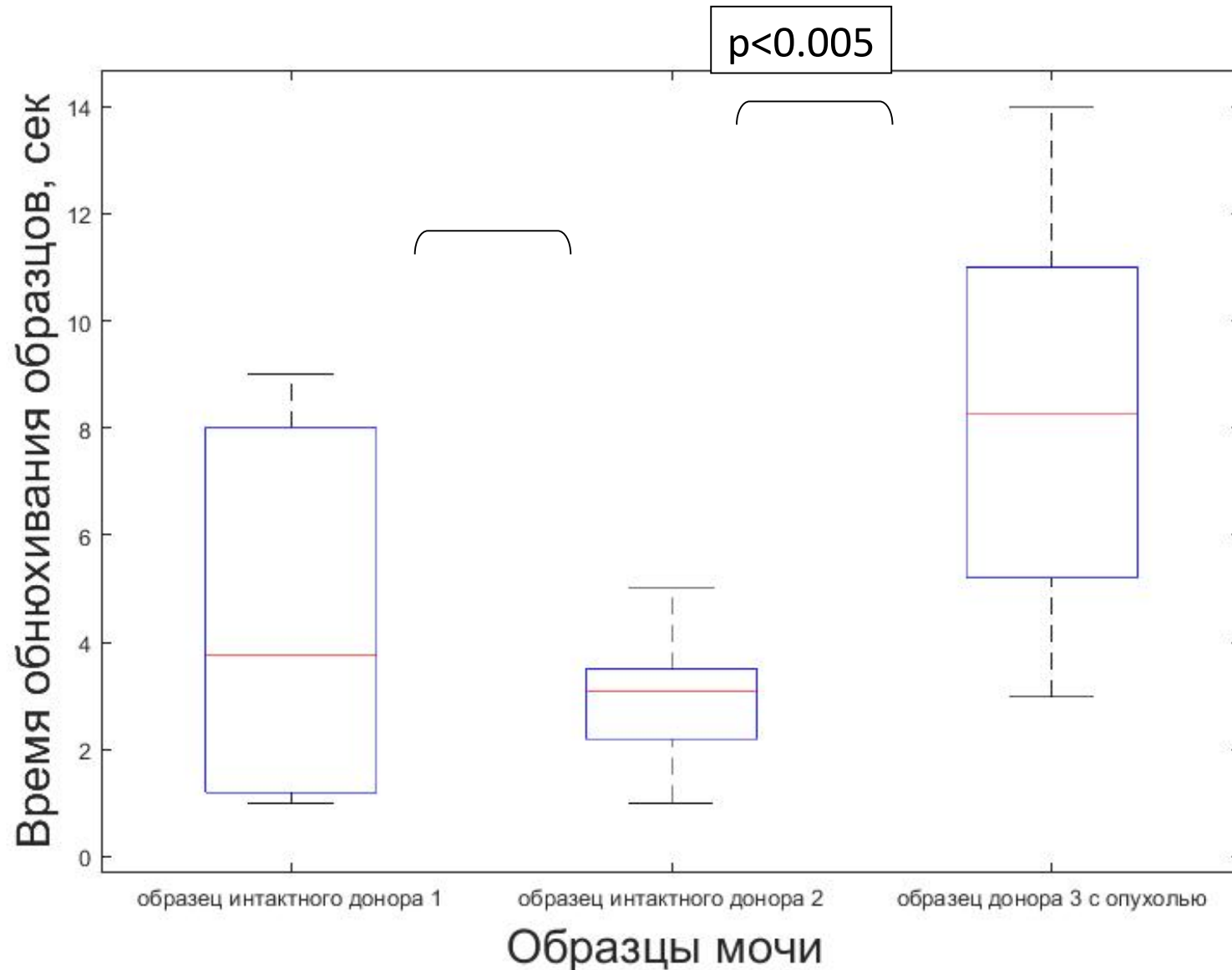


# Распознавание больного среди интактных ЖИВОТНЫХ



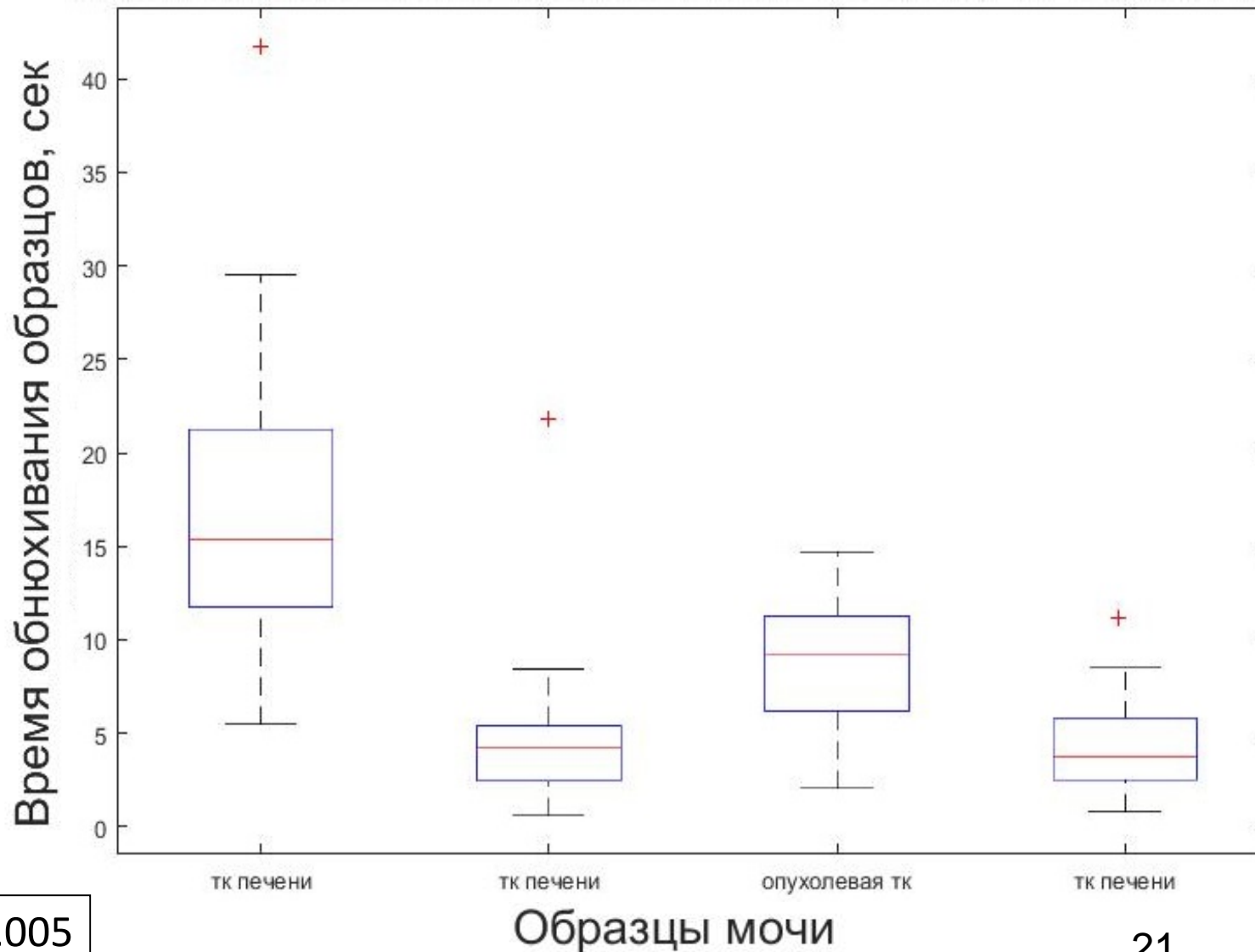


# Реакция мыши-сенсора на образцы мочи одной и той же мыши до и после введения опухолевой ткани





# Реакция биосенсора на образцы мочи одной и той же мыши после введения ткани здоровой печени и опухолевой ткани



$p < 0.005$

# Эксперименты с собаками



Поиск по заданному запаху  
Двойной слепой эксперимент



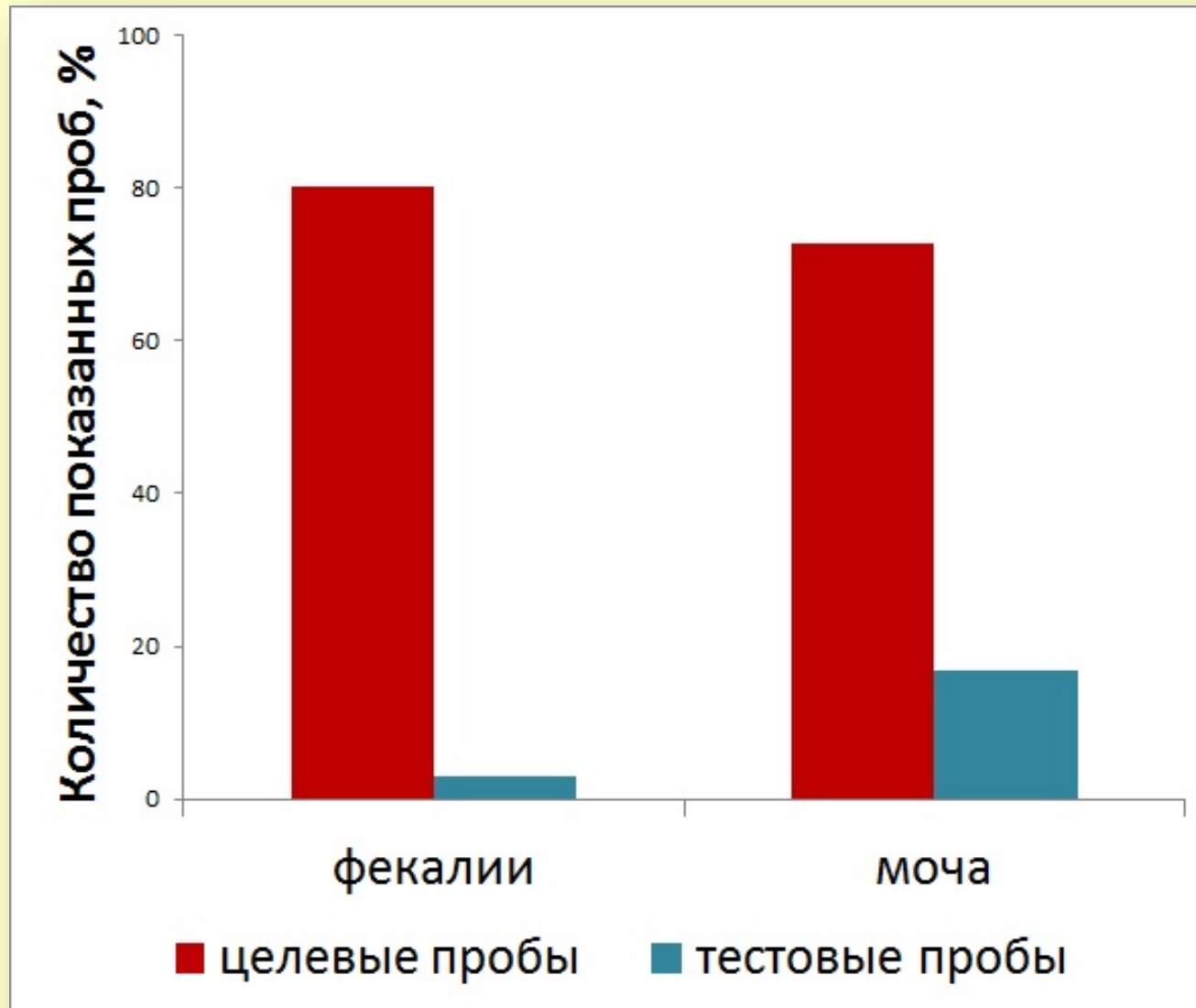
# Эксперименты с собаками







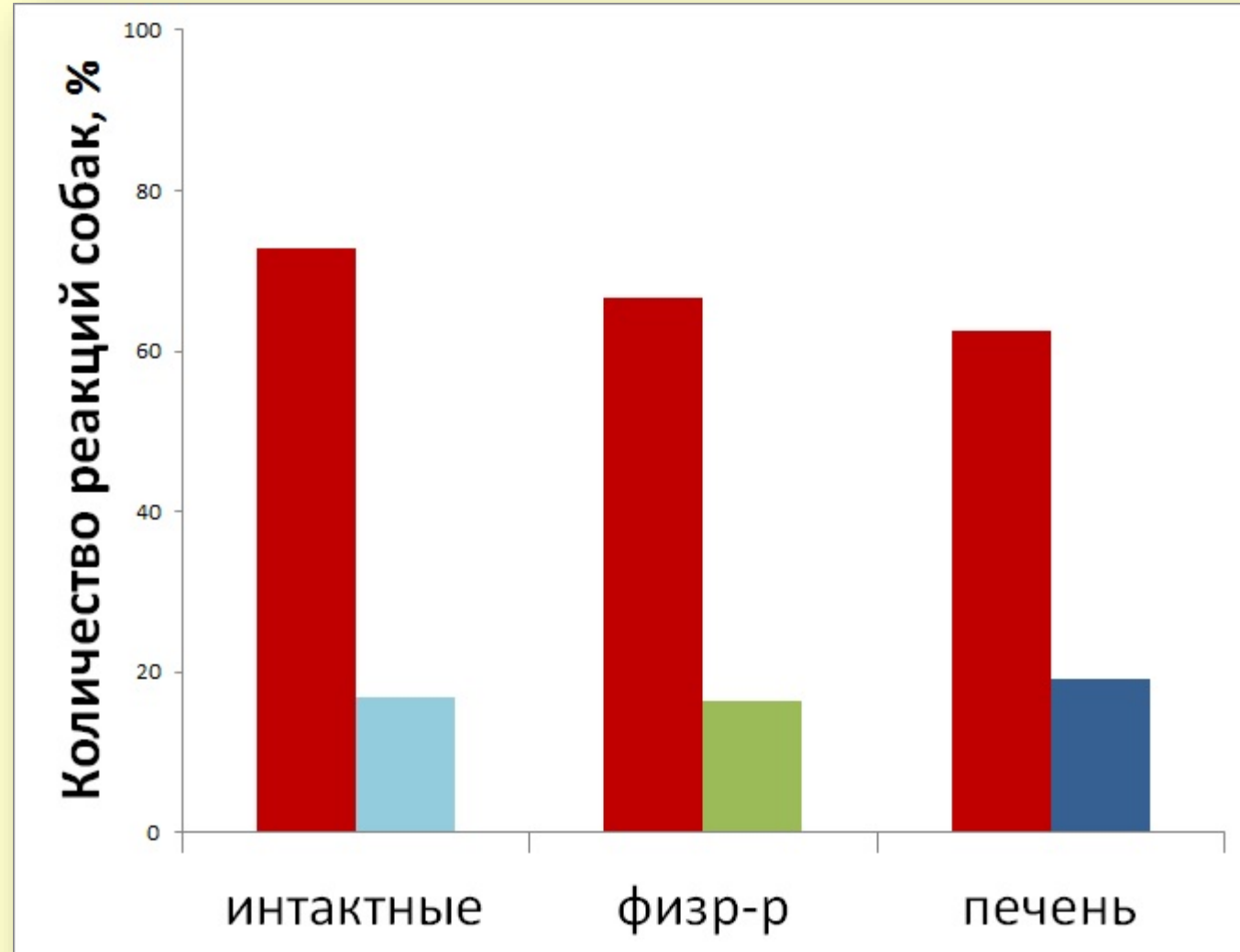
# Поиск собаками выделений больных мышей среди здоровых (интактных)



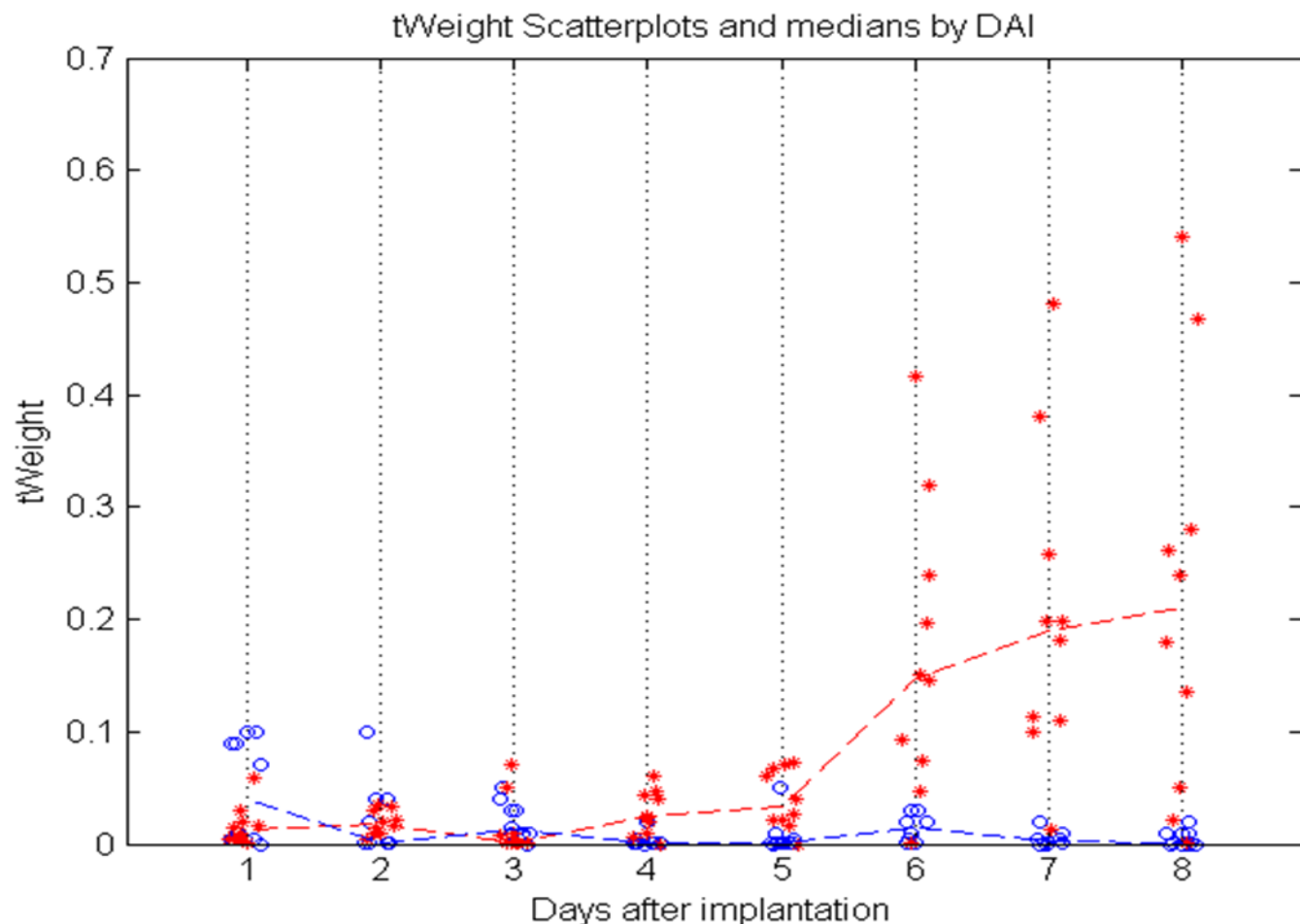
Е. И. Родионова, М. Ю.  
Кочевалина, Е. В. Котенкова, О.  
В. Морозова, Г. А. Когунь, Е. Л.  
Батаева, А. В. Амбарян.  
Распознавание животными-  
макросматиками летучих  
органических веществ,  
связанных с развитием  
гепатокарциномы: подходы к  
поиску маркеров  
онкологических заболеваний.  
Известия ран. Серия  
биологическая, 2015, № 3, с.  
293–301



Поиск собаками проб мочи больных мышей среди здоровых (интактные, физр-р, ткань здоровой печени)



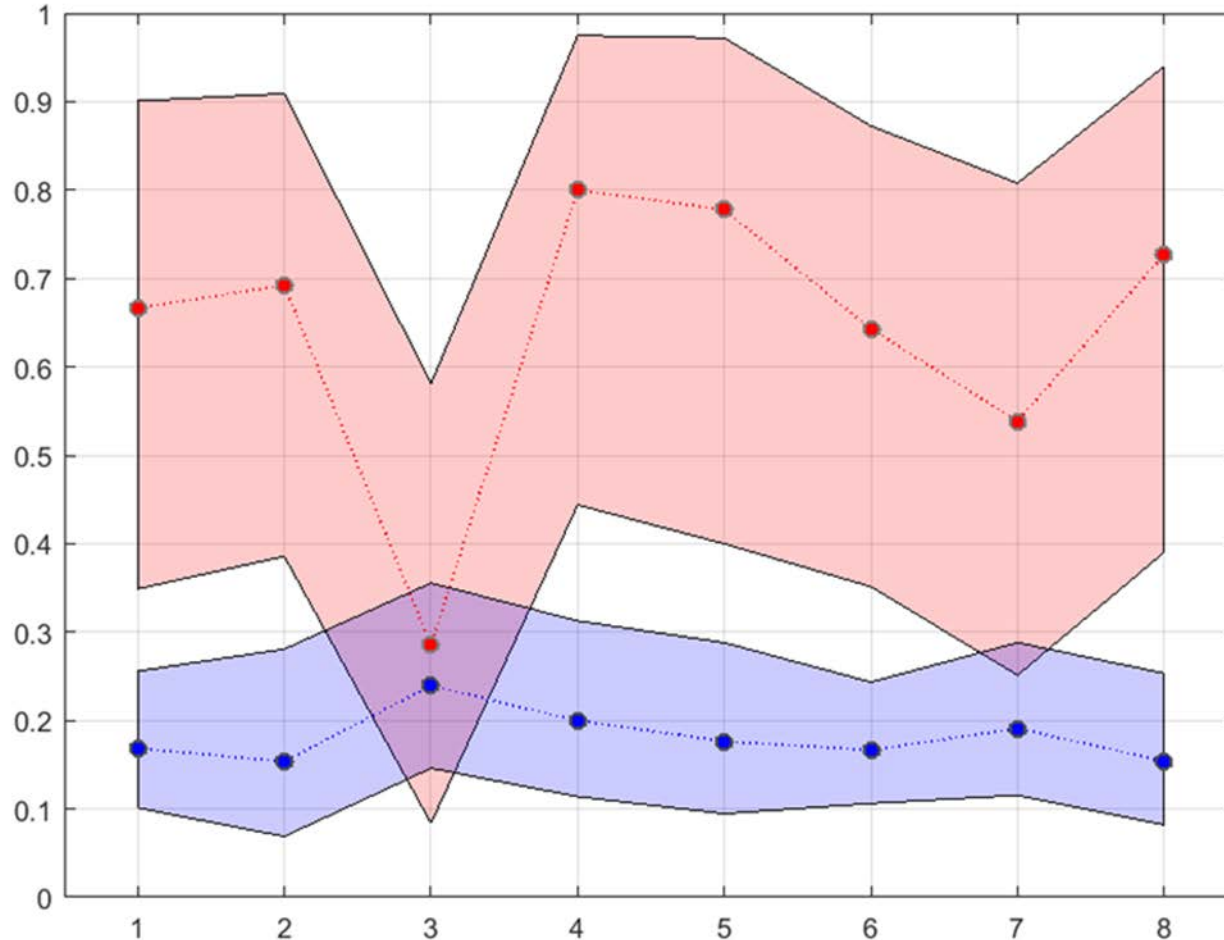
# Изменение массы перевитой ткани



Изменения массы ткани гепатокарциномы Н33 (красные кружки) и ткани здоровой печени (синие кружки) по дням после перевивания. По горизонтальной оси показаны дни после введения, а по вертикальной – значения массы измененной ткани («опухоли») в граммах. Для наглядности, медианы однопипных измерений массы соединены штриховыми линиями.



# Распознавание больных животных на разные сутки после введения опухолевой ткани



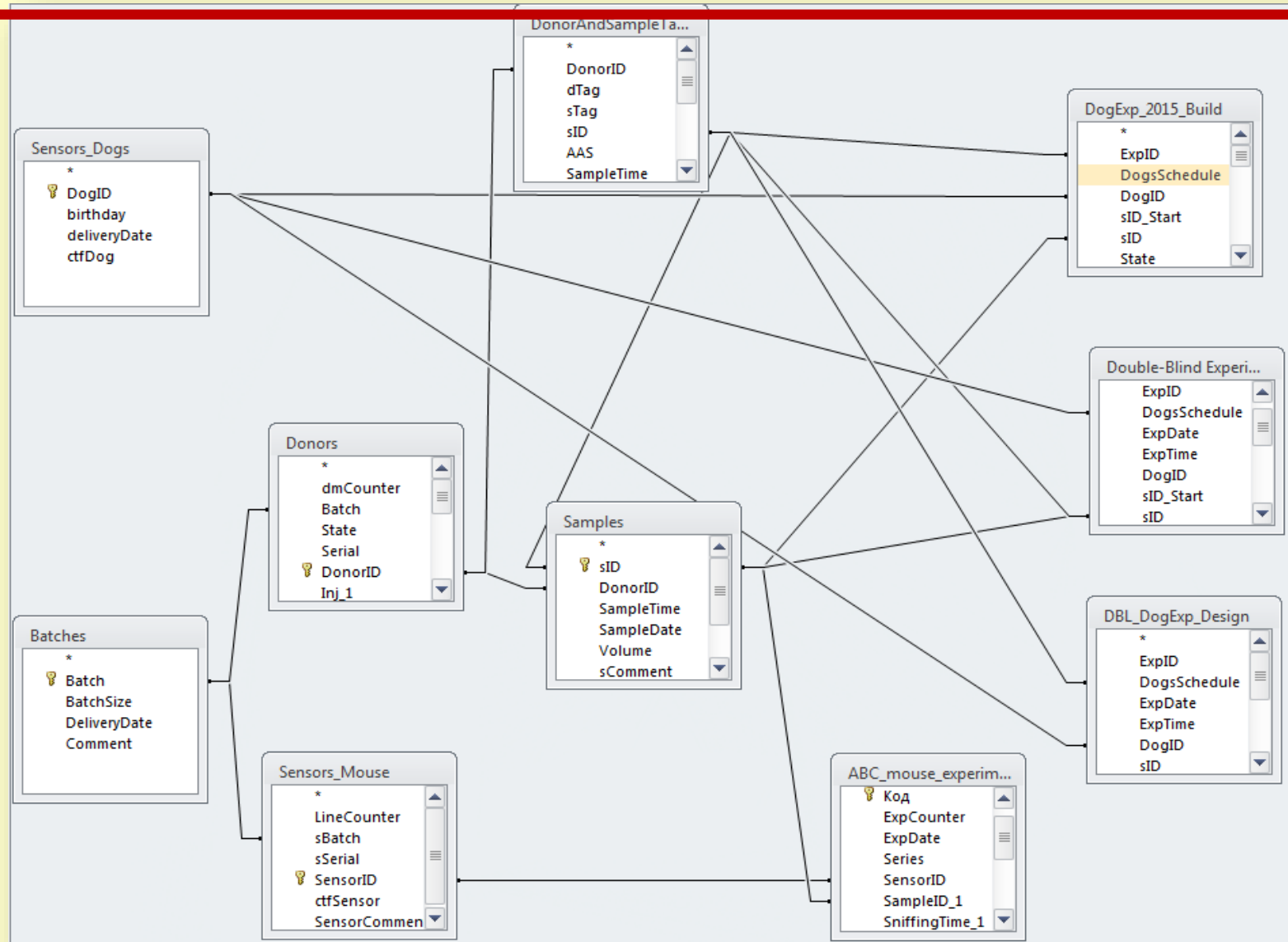
Относительные частоты истинно положительных и ложноположительных реакций собак на образцы мочи, собранные на соответствующий день. Красными и синими маркерами показаны доли истинно положительных и ложноположительных реакций собак на образцы мочи соответственно. Закрашенные области соответствуют 95% доверительному интервалу на каждый из 8 дней исследования.

М. Ю. Кочевалина, В. Г. Трунов, О. В. Морозова, Г. А. Когунь, Е. И. Родионова. Изменение запаха мочи мышей в динамике формирования перевитой опухоли гепатокарциномы Н33. Известия РАН. Серия биологическая, 2020, № 5, 28 стр. 517-525



- 6 собак, 133 мышей биосенсоров, 480 мышей доноров, 280 образцов ткани, более 7500 проб мочи
- *Переменные*: тип инъекции, сутки после инъекции, количество инъекций, возраст донора, время хранения образцов, номер предъявления, расстояние от контрольной пробы до целевой пробы, «мусор», время сбора, очередность сенсоров
- Инструктор, очередность сенсоров, расстояние между контрольной и целевой пробой, время сбора образцов мочи, продолжительность хранения проб, количество введений

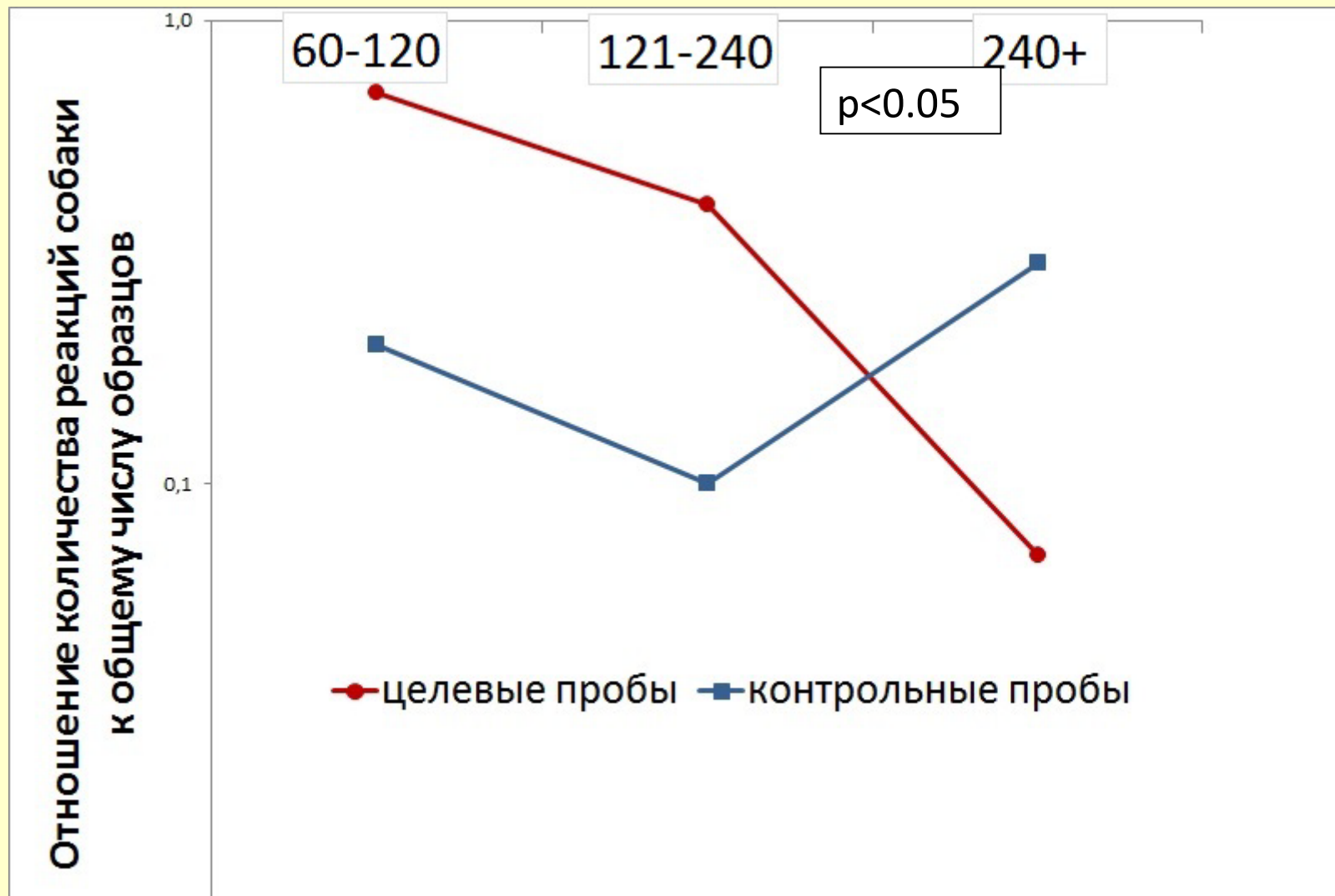
# База данных



# Влияние количества травм (инъекций), полученных модельной мышью, на реакцию собак



# Влияние возраста модельной мыши на реакцию собак



# Масс-спектрометрия

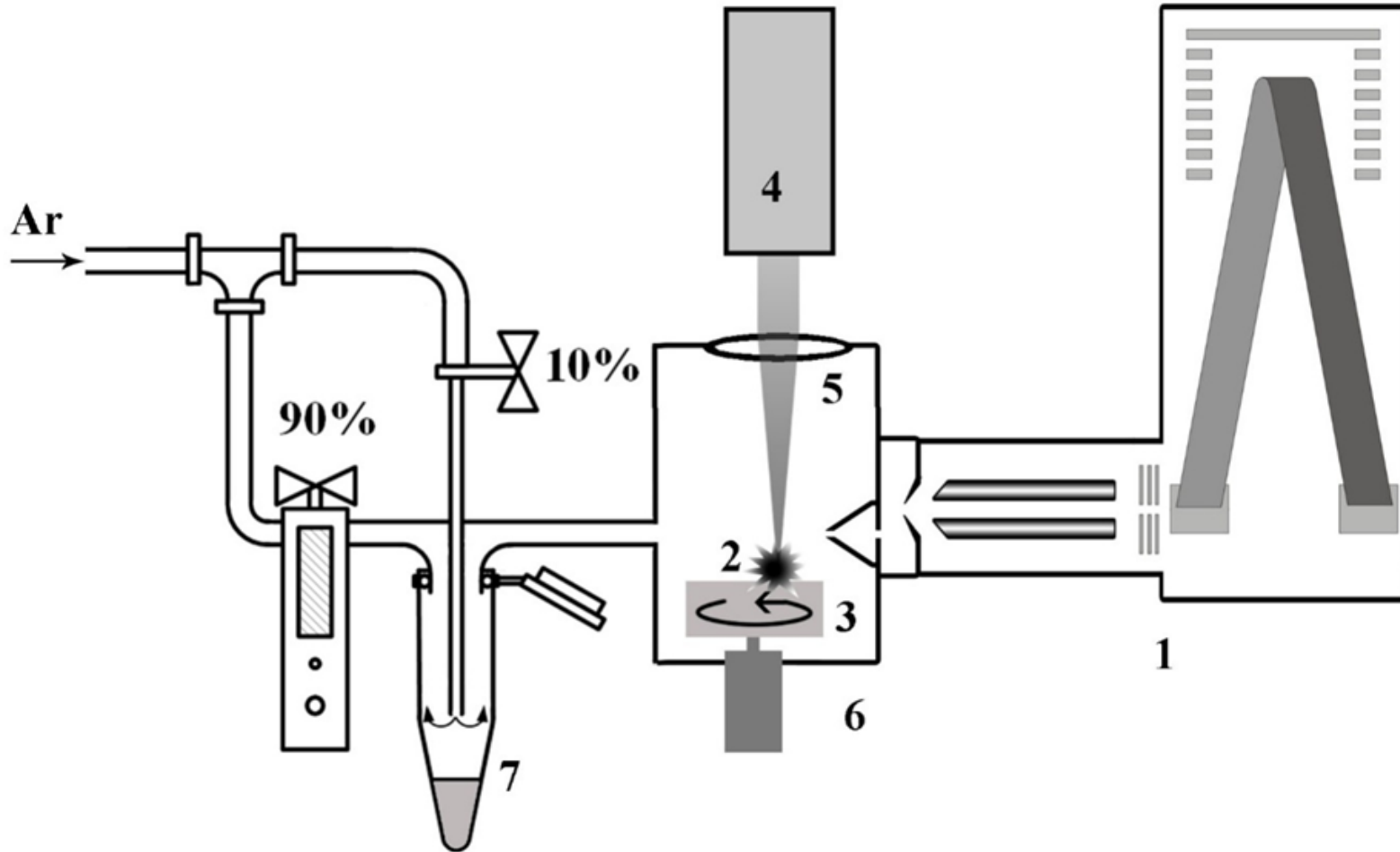
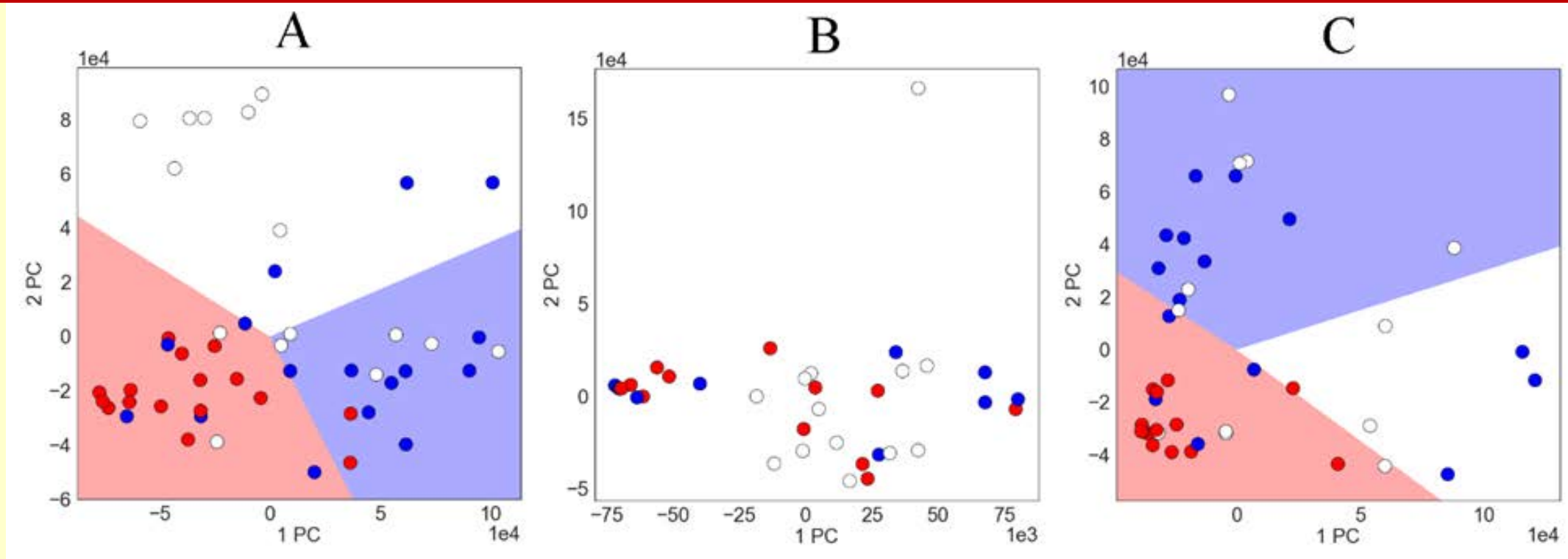


Схема лазерного масс-спектрометра

1– времяпролетный масс-анализатор, 2 –лазерная плазма, 3 – вращающаяся металлическая мишень, 4 – Nd:YAG лазер, 5 – фокусирующая линза, 6 – камера ионизации, 7 – микроцентрифужная пробирка.



# Масс-спектрометрия



Результаты применения PCA к масс-спектрам для 3 групп по дням после перевивки ткани: А -1-3 день, Б – 4-5 день, В-7-8 день. Белые круги – пробы мочи интактных мышей, синие – пробы мочи мышей с перевитой тканью здоровой печени, красные – пробы мочи мышей с перевитой тканью гепатокарциномы.

# Спасибо за внимание!

