

DOI: <https://doi.org/10.17816/uroved642499>

«Электронный нос» в диагностике рака предстательной железы

М.С. Мосоян^{1,2}, И.Э. Джагацпанян³, А.А. Васильев¹, В.А. Макеев¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия;

² Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия;

³ Научно-производственное объединение «Прибор», Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Рак предстательной железы представляет собой значительную проблему современной онкоурологии из-за высокой заболеваемости и смертности, в значительной степени обусловленных несвоевременной диагностикой заболевания. В данной статье рассмотрены современные методы диагностики рака предстательной железы, включая биопсию и магнитно-резонансную томографию, а также их ограничения, такие как инвазивность и недостаточная чувствительность. С учетом необходимости разработки более точных и неинвазивных методов диагностики исследуется потенциал применения «электронного носа» — мультисенсорной системы, способной обнаруживать летучие органические соединения в образцах мочи. Обзор литературы показывает, что использование данной методики может обеспечить высокую чувствительность и специфичность в диагностике рака предстательной железы, аналогично результатам, полученным с помощью специально обученных собак. Статья включает анализ существующих исследований, подтверждающих эффективность «электронного носа» в выявлении заболевания, а также приведена методология машинного обучения, используемая для распознавания образцов мочи. Важное значение имеет создание единых стандартов анализа газового состава мочи с использованием «электронного носа». Для широкого внедрения данного диагностического метода необходимо проведение крупных рандомизированных исследований с формированием достаточной доказательной базы.

Ключевые слова: рак предстательной железы; «электронный нос»; летучие органические соединения; диагностика; машинное обучение.

Как цитировать

Мосоян М.С., Джагацпанян И.Э., Васильев А.А., Макеев В.А. «Электронный нос» в диагностике рака предстательной железы // Урологические ведомости. 2025. Т. 15, № 1. С. 63–73. DOI: <https://doi.org/10.17816/uroved642499>

DOI: <https://doi.org/10.17816/uroved642499>

Electronic nose technology in the diagnosis of prostate cancer

Mkrtich S. Mosoyan^{1,2}, Igor E. Jahatspanian³, Artyom A. Vasilev¹, Vladimir A. Makeev¹

¹ Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia;

² Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

³ Scientific and Production Association "Pribor", Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

Prostate cancer is a significant problem in modern oncurology due to its high incidence and mortality, largely due to untimely diagnosis of the disease. This article provides an overview of current diagnostic methods, including biopsy and magnetic resonance imaging, highlighting their limitations such as invasiveness and insufficient sensitivity. Given the need for more accurate and non-invasive diagnostic techniques, the potential use of an "electronic nose" — a multisensory system capable of detecting volatile organic compounds in urine samples — is explored. The literature review indicates that the use of this technique may offer high sensitivity and specificity in detecting prostate cancer, comparable to results obtained from specially trained detection dogs. The article analyzes recent clinical studies that validate the effectiveness of the electronic nose in identifying prostate cancer and describes the machine learning methodologies employed for recognizing urine samples. It is important to create uniform standards for the analysis of the gas composition of urine using the electronic nose. For the widespread implementation of this diagnostic method, it is necessary to conduct large randomized studies with the formation of a sufficient evidence base.

Keywords: prostate cancer; electronic nose; volatile organic compounds; diagnosis; machine learning.

To cite this article

Mosoyan MS, Jahatspanian IE, Vasilev AA, Makeev VA. Electronic nose technology in the diagnosis of prostate cancer. *Urology reports (St. Petersburg)*. 2025;15(1):63–73. DOI: <https://doi.org/10.17816/uroved642499>

Received: 03.12.2024

Accepted: 24.01.2025

Published online: 31.03.2025

Онкоурологические заболевания вносят значительный вклад в глобальный уровень заболеваемости и смертности, главным образом из-за несвоевременной диагностики [1, 2]. По прогнозам, смертность от этих заболеваний продолжит расти и, по разным оценкам, к 2030 г. будет причиной развития 13,1 млн летальных исходов по всему миру [3]. Рак предстательной железы (РПЖ) занимает первое место в мире по частоте встречаемости злокачественных новообразований у мужчин [4]. Так, в 2020 г. в мире было зарегистрировано 1,4 млн новых случаев РПЖ, а умерло от осложнений этого заболевания около 375 тыс. человек. В Российской Федерации встречаемость в 2020 г. составила 40 785 новых случаев, что делает его вторым по частоте онкологическим заболеванием, смертность — 12 565 случаев [5]. Одна из основных причин сохраняющихся высоких уровней заболеваемости и смертности от РПЖ — несвоевременная диагностика. Данное онкологическое заболевание длительное время протекает бессимптомно или с неспецифическими проявлениями, а появление симптомов уже связано с местно-распространенным, либо метастатическим процессом [6].

Согласно клиническим рекомендациям Европейской ассоциации урологов 2024 г., при диагностике РПЖ основанием для выполнения биопсии является повышение уровня простатспецифического антигена (ПСА) и/или выявление участка каменистой плотности при пальцевом ректальном исследовании, а также данные о наличии патологического очага в предстательной железе по результатам магнитно-резонансной томографии (МРТ) органов малого таза с внутривенным контрастированием [7, 8]. На сегодняшний день имеющиеся методы диагностики РПЖ инвазивны и обладают ограниченной чувствительностью и специфичностью, что указывает на необходимость разработки более точных методов скрининга, поскольку это приводит к снижению выявления рака на ранних стадиях и высоким показателям смертности. Одним из наиболее простых и доступных методов диагностики РПЖ является пальцевое ректальное исследование. Данный метод диагностики субъективен и его можно отнести к «поздним» методам диагностики, поскольку очаг каменистой плотности, характерный для РПЖ, может быть выявлен лишь при значительном увеличении очага в размерах либо его «поверхностном» расположением в периферических отделах предстательной железы. Так, в рамках исследования PROBASE ($n = 6537$) только у 57 больных были выявлены изменения при проведении пальцевого ректального исследования, характеризующиеся наличием очагов каменистой плотности; тем не менее онкологический процесс был верифицирован лишь у 3, что соответствует 0,03% его выявляемости [9, 10]. В метаанализе А. Matsukawa и соавт. [11] 85 798 мужчин прошли скрининг на наличие РПЖ, у 4718 пациентов (6,6%) были выявлены изменения при пальцевом ректальном исследовании. Помимо низкой прогностической ценности такой метод исследования ассоциирован с дискомфортом и стрессом для пациента [12].

Интерес к выявлению маркеров онкологических заболеваний в биологических жидкостях возник еще в 1960–1970-е годы на фоне бурного прогресса в развитии иммунологии, при этом первая работа по количественному определению уровня ПСА для диагностики РПЖ была проведена Т.А. Stame и соавт. в 1980 г. [13]. С 2000-х годов определение уровня общего ПСА стало одним из самых часто используемых методов скрининга и диагностики РПЖ, оставаясь рекомендованным методом диагностики и в настоящее время. Несмотря на широкое применение в клинической практике, анализ на определение уровня общего ПСА является довольно неспецифичным, что служит причиной выполнения неоправданных биопсий предстательной железы в 2/3 случаев [7, 14, 15]. С другой стороны, нередко встречаются случаи выявления клинически значимого РПЖ у пациентов с нормальным уровнем общего ПСА [16]. По результатам различных исследований данных аутопсий примерно у 40% мужчин, не проходящих ежегодную диспансеризацию, имеется РПЖ; этот показатель возрастает до 60% в группе пациентов старше 80 лет. Примечательно, что только в 32% случаев у этих пациентов выявляется клинически значимый рак (ISUP ≥ 2) [17]. По данным Q. Gao и соавт. [18], после первичной биопсии РПЖ диагностируется лишь в 22% случаев, а у более 1/3 пациентов по результатам биопсии выявляется клинически незначимый процесс. Поскольку ПСА содержится в сыворотке в различных молекулярных формах (свободный ПСА, различные его изоформы), было предпринято много усилий для повышения диагностической точности анализа путем количественного определения этих изоформ. Несмотря на то что учет отношения свободного ПСА к общему, изоформа р2PSA повышает частоту выявления рака, они не являются достаточно ценными и экономически целесообразными в диагностике РПЖ [14].

На сегодняшний день при подозрении на наличие РПЖ до выполнения биопсии предстательной железы с целью стадирования возможного онкологического процесса рекомендовано выполнение МРТ органов малого таза с внутривенным контрастированием [8]. Отрицательная прогностическая ценность МРТ высока, около 90%, и демонстрирует минимальную вариабельность в разных центрах. Напротив, положительная прогностическая ценность сравнительно невелика: зарегистрированные значения составляют 17, 46 и 75% для поражений с оценками системы визуализации предстательной железы (PI-RADS) в 3, 4 и 5 баллов соответственно. Однако исследования, сравнивающие очаги поражения, выявленные при МРТ с данными гистологического исследования после радикальной простатэктомии, показали, что 8–24% клинически значимого РПЖ (ISUP ≥ 2) могут быть не обнаружены с помощью методов визуализации, в том числе при МРТ предстательной железы [19]. Это может быть связано с аппаратным и человеческим фактором в оценке патологических очагов, а также наличием редких гистологических подтипов рака, в том числе крибриформного РПЖ [20].

Непрерывная работа по снижению инвазивности диагностики привела к появлению в 2022 г. исследования V.H. Meissner и соавт. [21], в котором 25 пациентам была проведена робот-ассистированная радикальная простатэктомия без предварительно выполненной биопсии предстательной железы. По результатам MPT предстательной железы с внутривенным контрастированием у всех пациентов определялись патологические очаги PI-RADS ≥ 4 . Всем пациентам также была выполнена позитронная эмиссионная томография с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ) с Ga68-PSMA, по результатам которой определялись достоверные признаки патологического накопления радиофармпрепарата в предстательной железе ($SUV_{max} \geq 9,0$). По результатам гистологического исследования удаленной предстательной железы у всех пациентов был выявлен клинически значимый РПЖ (ISUP ≥ 2). Результаты исследования свидетельствуют о возможности выполнения радикальной простатэктомии без предварительной биопсии предстательной железы, однако требуются исследования с большими выборками пациентов, одобренные этическим комитетом [21].

Таким образом, для более точной ранней диагностики и скрининга РПЖ, а самое главное, для соответствия критериям неинвазивности существует необходимость разработки новых диагностических методов. В последние годы было изучено несколько потенциально прогрессивных биомаркеров и тест-систем, таких как антиген РПЖ (Prostate cancer antigen, PCA3), индекс здоровья простаты (Prostate health index, PHI) (одобрен FDA), а также коммерческие: тест-система 4 калликреинов [общего ПСА, свободного ПСА, интактного ПСА и человеческой калликреин-связанной пептидазы 2 (4KScore)], молекулярно-диагностические тест-системы SelectMDx, ConfirmMDx, MiPS, Стокгольмский тест-3 (Stockholm3) и др. [22–27].

Антиген рака простаты (PCA3) был открыт в конце 1990-х годов в ходе совместной работы двух исследовательских групп из Университета Рэдбаунд и госпиталя Джона Хопкинса и представляет собой крупнопептидную молекулу РНК, картированную на хромосоме 9q21–22 в пределах интрона 6 гена *PRUNE2*, которая, как было установлено, избыточно экспрессируется в раковых клетках предстательной железы. Уровень мРНК PCA3 измеряется в осадке мочи после пальцевого ректального исследования. Хотя PCA3 является надежным инструментом для выявления РПЖ, в исследованиях отмечается отсутствие корреляции с агрессивностью рака или клинической стадией опухоли [27].

В 2012 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов в США (Food and Drug Administration, FDA) одобрило использование индекса здоровья простаты для раннего выявления РПЖ. Индекс здоровья простаты — это комплексный тест, который представляет собой произведение доли -2проПСА во фракции свободного ПСА на корень квадратный из величины общего ПСА. По результатам большого

многоцентрового проспективного исследования с участием 892 мужчин с уровнем общего ПСА от 2 до 10 нг/мл, индекс здоровья простаты показал чувствительность от 80 до 95%, а специфичность данной тест-системы показала более высокие результаты по сравнению с определением общего и свободного ПСА [24].

В 2012 г. группой американских ученых во главе с A.J. Vickers был предложен анализ определения 4 калликреинов крови для оценки наличия клинически значимого РПЖ у пациента (4Kscore). Данная тест-система основана на измерении 4 калликреинов крови (общего ПСА, свободного ПСА, интактного ПСА и человеческой калликреин-связанной пептидазы 2), а также учитывает клинические параметры: возраст, данные пальцевого ректального исследования, результаты биопсии предстательной железы в анамнезе [26]. Точность данного метода в систематическом обзоре S.M. Zappala и соавт. [28] составила 81%, однако до сих пор отсутствует достаточная доказательная база для рутинного применения 4Kscore в диагностике клинически значимого РПЖ. Несмотря на перспективные результаты вышеперечисленных методов диагностики, а также таких диагностических инструментов, как Стокгольмский тест, SelectMDx, ConfirmMDx, MiPS, на сегодняшний день их применение ограничено более низкой экономической эффективностью по сравнению с традиционными методами диагностики [8, 22–27].

Следовательно, учитывая наличие ограниченности диагностической точности вышеперечисленных методов исследования, сохраняется необходимость в создании более специфичного, при этом неинвазивного и более доступного метода диагностики и скрининга РПЖ [29].

Цель данного обзора — представить методологию и последние результаты исследований, в которых использовался «электронный нос» для диагностики РПЖ.

Для написания данной работы выполнен обзор научной литературы по базам PubMed, Medscape, eLibrary с использованием ключевых слов: «рак предстательной железы», «летучие органические соединения», «электронный нос». Проанализированы результаты исследований, проведенных группами ученых из России, США, стран Европы, Китая и изданных преимущественно в период с 2020 по 2024 г.

С давних времен врачи стремились использовать мочу для оценки наличия заболеваний [29]. Как продукт фильтрации почек моча является субстратом для выведения продуктов жизнедеятельности организма из кровотока, при этом она доступна в больших количествах, а также не требует инвазивных вмешательств для ее получения. Моча обладает потенциалом для получения ценной информации не только о наличии заболеваний мочевыделительной и мужской половой систем, но и о заболеваниях отдаленных систем органов, что обусловлено содержанием в моче характерных летучих органических соединений (ЛОС) [30, 31]. Последние представляют собой химические соединения природного происхождения, которые

характеризуются низкой температурой кипения [32]. Данные вещества образуются в результате окислительного стресса и перекисного окисления клеточных мембран и выводятся через кал, мочу и пот [33–36]. Выделение характерных для тех или иных заболеваний специфических летучих органических молекул подтверждается многочисленными исследованиями с использованием специально обученных собак-ищейек [1, 37–42]. Однако интеграция собак в клиническую практику, несмотря на высокие показатели чувствительности, специфичности и точности выявления онкологических заболеваний, в частности РПЖ, сталкивается с рядом ограничений, включая длительное и дорогостоящее обучение, подверженность животных скуке, усталости, проблемы с включением собак в клинические протоколы [43, 44].

В свете многообещающих результатов исследований, связанных со способностью собак обнаруживать РПЖ путем анализа образцов мочи, некоторые ученые рассматривают возможность использования инструментальных методов, таких как «электронный нос», с целью достижения аналогичных результатов [37–40, 43–45]. «Электронный нос» — это мультисенсорная система, состоящая из массива селективных или неселективных сенсоров с перекрестной чувствительностью, обученных для распознавания образов из разнообразных смесей паров и газов. Современные устройства «электронный нос» обеспечивают селективное обнаружение отдельных газов даже при минимальных концентрациях благодаря наличию неселективных сенсоров, что отличает их от традиционных сенсорных систем [46]. Подобно обонятельной системе млекопитающих, программная часть «электронного носа» включает в себя сенсорную сеть (матрицы датчиков газа, пути передачи газа) и блок обработки данных, который идентифицирует и классифицирует каждый обнаруженный запах, формируя уникальные цифровые признаки обнаруженных химических веществ [47–52]. Каждый из датчиков «электронного носа» представлен

металлоксидной пленкой и измерительным преобразователем и адсорбирует на своей поверхности ЛОС, при этом изменяется частота резонанса из-за изменения массы на поверхности датчика, что регулируется пропорциональным законом Зауэрбрея [53]. Взаимодействие между ЛОС и датчиками регулируется слабыми связями, такими как ван-дер-ваальсовы, диполь-дипольные и водородные. Изменение частоты каждого датчика по отношению к базовой линии представляет собой отклик этого датчика. Конечный результат представляет собой отпечаток откликов всех датчиков. Матрица, содержащая все проведенные измерения, затем извлекается с помощью специального программного обеспечения [54].

Перед применением в диагностике онкологического заболевания «электронный нос» проходит этап машинного обучения: наборы летучих органических соединений, характерные для основной и контрольной групп, подлежат анализу данным прибором с формированием базы данных «образов» мочи пациентов с онкологическим заболеванием, с которыми в дальнейшем проводится сравнение на этапе исследования новых образцов мочи. Данный процесс носит понятие машинного обучения, которое включает сбор данных, моделирование, обучение прибора и стандартизацию методов оценки результатов (рис. 1) [47, 54]. Одни из главных преимуществ «электронного носа» — экономия времени, удобство использования, низкая стоимость и миниатюрность (рис. 2) [49, 50].

Первые работы по изучению применения «электронного носа» в диагностике РПЖ по образцам мочи были опубликованы А. D'Amico и соавторами в 2012 г. в пилотном исследовании с участием 21 пациента с диагнозом РПЖ. «Электронный нос» показал многообещающие результаты в диагностике РПЖ, что послужило «отправной» точкой для других исследований [55] (табл. 1).

Способность «электронного носа» отличать РПЖ от доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) по составу ЛОС мочи оценивали А. Roine и соавт. [56].

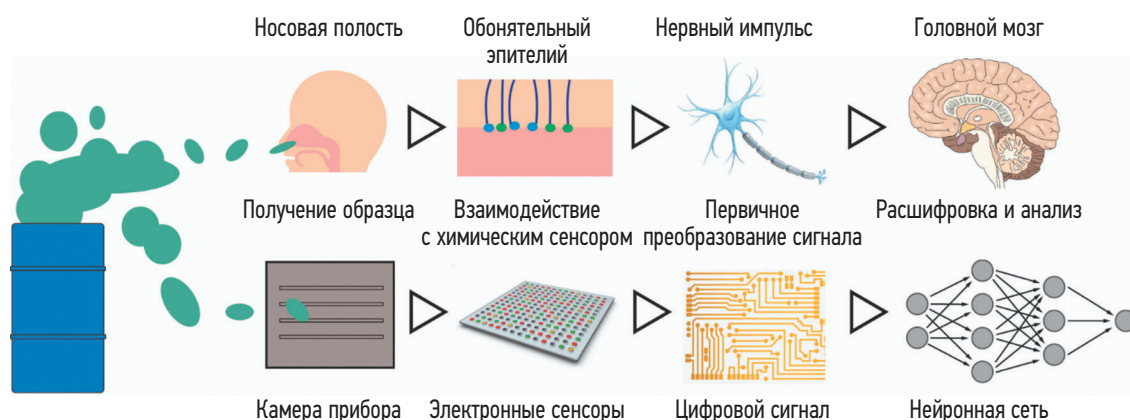


Рис. 1. Алгоритм распознавания запахов с помощью «электронного носа» (сравнительная схема биологического и электронного носа). Фото: Марианна Еркнапешян / Научная Россия. Информация взята с портала «Научная Россия» (<https://scientificrussia.ru/>).
Fig. 1. Algorithm for odor recognition using an electronic nose (comparative diagram of biological and electronic noses). Photo: Marianna Yerknepeshyan / Scientific Russia. Information sourced from the portal “Scientific Russia” (<https://scientificrussia.ru/>).

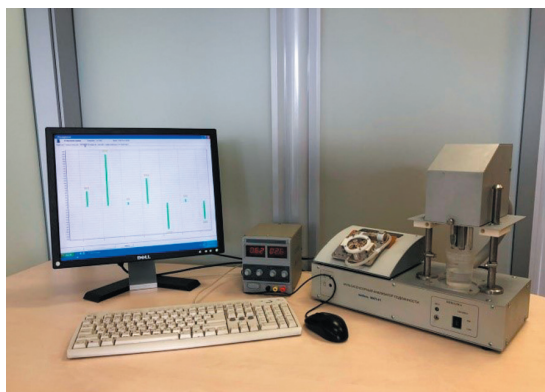


Рис. 2. «Электронный нос» Арамос 7. Источник фото: НПО «Прибор» (Санкт-Петербург).

Fig. 2. Electronic nose "Aramos 7". Photo source: NPO "Pribor" (Saint Petersburg).

В исследование было включено 50 пациентов с РПЖ, которым планировалась робот-ассистированная радикальная простатэктомия, и 15 пациентов с ДГПЖ, которым планировалась трансуретральная резекция предстательной железы. Чувствительность «электронного носа» в выявлении РПЖ составила 78%, специфичность 67% (площадь под кривой 0,77). Известно, что наиболее часто РПЖ встречается в периферической зоне, которая не резецируется при трансуретральной резекции предстательной железы, что не позволяет однозначно сказать об отсутствии РПЖ у пациентов. Данный факт служил ограничением исследования.

О важности правильной пробоподготовки для достоверных результатов диагностики РПЖ с применением «электронного носа» свидетельствуют результаты проспективного исследования А. Asimakopoulou и соавт. [54]. В их работе были исследованы образцы мочи 41 пациента перед выполнением биопсии предстательной железы. Каждый пациент сдавал два образца мочи в отдельные контейнеры: инициальную и среднюю порции. Оба образца подвергались анализу с помощью «электронного носа» немедленно после сдачи. Начальная порция мочи более точно указывала на наличие РПЖ по сравнению со средней порцией мочи. «Электронный нос» корректно распознал наличие РПЖ в 10 из 14 случаев — чувствительность 71,4% (95% доверительный интервал, ДИ, 42–92%), а также корректно распознал отсутствие РПЖ у 25 из 27 пациентов — специфичность 92,6%; ДИ 76–99%).

С. Solovieva и соавт. [57] изучали результаты применения «электронного носа» для выявления паттернов ЛОС мочи, характерных для РПЖ. В исследование было включено 89 образцов мочи (43 пациента с подтвержденным РПЖ и 46 пациентов контрольной группы). Авторы сравнивали различные способы машинного обучения «электронного носа», наилучший результат показала модель логистической регрессии. Чувствительность определения РПЖ с использованием данной модели составила 100%, специфичность 93%. Ограничение данного исследования состояло в сравнительно небольшой выборке пациентов. Для получения более

точных и достоверных результатов применения модели логистической регрессии в диагностике РПЖ с помощью «электронного носа» необходимо проведение крупных многоцентровых исследований с большим количеством пациентов.

Выявляемость ЛОС с помощью «электронного носа» в трех порциях мочи изучали L. Capelli и соавт. [44]. В исследовании участвовало 132 пациента с диагнозом РПЖ и 60 пациентов контрольной группы. Чувствительность выявления РПЖ в трех порциях мочи составила: 81, 75 и 27% для начальной, средней и терминальной порции соответственно. Чувствительность при сборе мочи уретральным катетером составила 91%. Однако при этом авторы не описывают специфичность и точность исследования. Эти результаты коррелируют с результатами исследования А. Asimakopoulou и соавт. [54], которые впервые указали на взаимосвязь первой порции мочи с большей выявляемостью РПЖ.

В 2022 г. А. Filianoti и соавт. [58] провели исследование эффективности «электронного носа» при определении набора ЛОС мочи пациентов с РПЖ и мочи здоровых пациентов, чувствительность метода составила 82,7%, специфичность 88,5%. При этом авторы допускают, что на результаты исследования могли повлиять такие факторы, как диета, прием лекарственных препаратов, курение и прием алкогольных напитков, наличие хронической болезни почек, которые не были учтены в исследовании.

Точность диагностики РПЖ с помощью «электронного носа», анализируя образцы мочи, в 2022 г. исследовали G. Taverna и соавт. [38]. В слепое проспективное исследование было включено 174 пациента: 88 (50,6%) в группу РПЖ и 86 (49,4%) в контрольную группу. По результатам исследования чувствительность методики составила 85,2% (13 ложноотрицательных результатов из 88), специфичность 79,1% (18 ложноположительных результатов из 86). Авторы отмечают, что даже при уровне ПСА менее 2,5 нг/мл, отрицательном результате пальцевого ректального исследования, отрицательном семейном анамнезе нельзя исключить наличие РПЖ.

Таблица 1. Результаты чувствительности, специфичности и точности диагностики рака предстательной железы с помощью «электронного носа»

Table 1. Results of sensitivity, specificity, and accuracy of prostate cancer diagnosis using an electronic nose

Авторы	Количество па- циентов основной группы (n)	Количество паци- ентов контрольной группы (n)	Чувствительность, %	Специфичность, %
A. Roine и соавт. (2014) [56]	50	15	78%	67%
A. Asimakopoulos и соавт. (2014) [54]	14	27	71,4%	92,6%
S. Solovieva и соавт. (2019) [57]	43	46	100%	93%
L. Capelli и соавт. (2021) [44]	132	60	82%	87%
A. Filianoti и соавт. (2022) [58]	133	139	82,7%	88,5%
G. Taverna и соавт. (2022) [38]	88	86	85,2%	79,1%
C.M. Duran Acevedo и соавт. (2024) [60]	66	47	94,2%	96,6%
H. Heers и соавт. (2024) [61]	56	53	77%	62%

G. Taverna и соавт. [59] в 2024 г. провели исследование с изучением возможности оценки агрессивности РПЖ (высокодифференцированный, умеренно дифференцированный, низкодифференцированный) с помощью анализа наборов ЛОС мочи с применением «электронного носа». Обучение «электронного носа» осуществлялось на основе анализа мочи 329 пациентов тренировочной группы, которые в свою очередь были разделены на 3 группы: высокодифференцированного (64 пациента), умеренно дифференцированного (131 пациент) и низкодифференцированного РПЖ (134 пациента). Всем пациентам тренировочной группы ($n=329$) была выполнена радикальная простатэктомия. После прохождения этапа обучения в тестовую группу было включено 120 образцов мочи пациентов перед радикальной простатэктомией. Точность оценки агрессивности РПЖ с помощью «электронного носа» составила 79,2%. В исследовании показана высокая точность определения агрессивности РПЖ при анализе совокупности ЛОС мочи с помощью электронного носа. Однако авторы отмечают, что в исследовании участвовала сравнительно небольшая выборка пациентов. Для большей надежности необходимо проведение мультицентровых исследований [59].

В исследование по оценке эффективности диагностики РПЖ с помощью «электронного носа», проведенное С.М. Durán Acevedo и соавт. [60], было включено 113 пациентов: 66 — с гистологически подтвержденным РПЖ, 47 — контрольная группа, в которую были включены пациенты с ДГПЖ, хроническим простатитом и здоровые участники. Перед исследованием пациенты не ели пищу в течение 10 ч, не курили, не принимали алкоголь, лекарственные средства. Точность определения РПЖ либо отсутствия онкологического заболевания составила 95,5%. Однако это исследование является одноцентровым, и для подтверждения результатов требуется проведение многоцентровых исследований с большим количеством пациентов.

H. Heers и соавт. [61] оценивали эффективность диагностики РПЖ с помощью «электронного носа» по образцам средней порции мочи. В исследование было включено 56 пациентов с верифицированным РПЖ и 53 пациента контрольной группы. Чувствительность методики составила 77%, специфичность 62%. Результаты исследования ограничены относительно небольшой выборкой пациентов. Не проводилась также стратификация риска РПЖ пациентов основной группы на клинически значимый и незначимый по классификации d'Amico.

Несмотря на многочисленные исследования, посвященные применению «электронного носа» в диагностике РПЖ, и значительный прогресс в этой области, на сегодняшний день остаются нерешенными несколько сложных проблем. В частности, в большинстве исследований не учитываются такие факторы, как: сопутствующие заболевания, в том числе сопровождающиеся изменением метаболизма (сахарный диабет, подагра, мочекаменная болезнь и др.), возраст, генетические, географические отличия пациентов, образ жизни, в том числе диета, прием лекарственных препаратов, прием алкоголя менее чем за 24 ч до исследования. Дизайн исследований, посвященных диагностике РПЖ с помощью «электронного носа», разнородный; каждая из работ ссылается только на свои результаты или другие работы с присущими им ограничениями, и на сегодняшний день не разработано всеобщих баз данных, которые содержат информацию о совокупности ЛОС, характерных для РПЖ. Однако, несмотря на разнородность методологии проведенных исследований, данные проблемы постепенно решаются за счет создания более строгих дизайнов, стремления к стандартизации методики пробоподготовки [51, 62].

Одной из выявленных проблем применения «электронного носа», несмотря на высокие показатели чувствительности, специфичности и точности, также является снижение со временем точности ответа датчиков за счет их окисления. Данный процесс в литературе получил

название «дрейфа сенсоров». Дрейф сенсоров — не поддающееся предварительной оценке изменение отклика сенсоров «электронного носа» с течением времени при воздействии одних и тех же летучих органических соединений в одинаковых условиях. В подавляющем большинстве исследований проблема дрейфа, а также воспроизводимость результатов измерений различными приборами «электронного носа» не рассматривалась. Этот факт ограничивает их применение в клинической практике, и проблема дрейфа остается одной из важнейших задач, которые необходимо решить для применения «электронного носа» в клинической практике [63, 64].

С. Вах и соавт. [65] разработали модель коррекции дрейфа на основе алгоритма ортогональной коррекции сигнала (orthogonal signal correction, OSC) для диагностики РПЖ. Эта стратегия эффективно нивелирует эффект дрейфа датчиков в течение 1 года эксплуатации. Авторами было также предложено проведение 5 этапов коррекции отклонения сигнала от датчиков (5-OSC), что позволило восстановить точность диагностики РПЖ после первого года эксплуатации с 55 до 80%. Тем не менее концепция использования 5-шаговой коррекции сигнала от сенсоров еще требует оценки более долгосрочных результатов для применения в клинической практике.

Таким образом, данный обзор литературы показывает многообещающий потенциал «электронного носа» для раннего неинвазивного выявления РПЖ, однако для внедрения этого метода в клинические рекомендации по скринингу и диагностике РПЖ необходимо проведение крупных рандомизированных исследований с формированием достаточной доказательной базы. Важное значение имеет создание единых стандартов анализа газового состава мочи с помощью «электронного носа» [51, 54]. Одной из основных проблем, требующих решения, является ограниченная доступность данных уже проведенных исследований. Наличие в открытом доступе данных о ЛОС мочи пациентов с РПЖ и здоровых участников экспериментов, единых алгоритмов машинного обучения позволило бы сэкономить значительное время и облегчило бы стандартизацию применения «электронного носа» в клинической практике [62].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Wood S, Knowles M, Thompson D, et al. Proteomic studies of urinary biomarkers for prostate, bladder and kidney cancers. *Nat Rev Urol*. 2013;10:206–218. doi: 10.1038/nrurol.2013.24
2. Richards MA. The size of the prize for earlier diagnosis of cancer in England. *Br J Cancer*. 2009;101:125–129. doi: 10.1038/sj.bjc.6605402
3. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics. *Cancer J Clin*. 2018;68(1):7–30. doi: 10.3322/caac.21442
4. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. М.С. Мосоян — концепция и дизайн исследования, анализ полученных данных, редактирование текста рукописи; И.Э. Джагацпаян — анализ данных литературы, редактирование текста рукописи; А.А. Васильев, В.А. Макеев — сбор материала, анализ данных литературы, написание текста статьи. Авторы одобрили версию для публикации, а также согласились нести ответственность за все аспекты работы, гарантируя надлежащее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой ее части.

Источники финансирования. Отсутствуют.

Раскрытие интересов. Авторы заявляют об отсутствии отношений, деятельности и интересов за последние три года, связанных с третьими лицами (коммерческими и некоммерческими), интересы которых могут быть затронуты содержанием статьи.

Генеративный искусственный интеллект. При создании настоящей статьи технологии генеративного искусственного интеллекта не использовали.

ADDITIONAL INFO

Authors' contribution. M.S. Mosoyan, concept and design of the study, analysis of the data obtained, editing of the manuscript; I.E. Jagatspanyan, analysis of literature data, editing of the manuscript; A.A. Vasiliev, V.A. Makeev, collection of material, analysis of literature data, writing the text of the article. The authors have approved the version for publication and have also agreed to be responsible for all aspects of the work, ensuring that issues relating to the accuracy and integrity of any part of it are properly considered and addressed.

Funding sources. No funding.

Disclosure of interests. The authors have no relationships, activities or interests for the last three years related with for-profit or not-for-profit third parties whose interests may be affected by the content of the article.

Generative AI. Generative AI technologies were not used for this article creation.

for 36 cancers in 185 countries. *Cancer J Clin*. 2021;71(3):209–249. doi: 10.3322/caac.21660S

5. Kaprin AD, Starinsky BB, Shakhzadova AO, editors. *Malignant neoplasms in Russia in 2020 (morbidity and mortality)*. Moscow: P.A. Herzen MNIOL. Branch of NMRC Radiology of the Ministry of Health of Russia; 2021. 252 p. (In Russ.)

6. Nicholson BD, Hamilton W, O'Sullivan J, et al. Weight loss as a predictor of cancer in primary care: a systematic review and meta-analysis. *Br J Gen Pract*. 2018;68(670):e311–e322. doi: 10.3399/bjgp18X695801

7. Mottet N, van den Bergh RCN, Briers E, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG guidelines on prostate cancer — 2020 update. Part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent. *Eur Urol*. 2021;79(2):243–262. doi: 10.1016/j.eururo.2020.09.042
8. European Association of Urology. *Prostate cancer*. 2024. Available from: <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>
9. Arsov C, Albers P, Herkommer K, et al. A randomized trial of risk-adapted screening for prostate cancer in young men — results of the first screening round of the PROBASE trial. *Int J Cancer*. 2022;150(11):1861–1869. doi: 10.1002/ijc.33940
10. Krilaviciute A, Becker N, Lakes J, et al. Digital rectal examination is not a useful screening test for prostate cancer. *Eur Urol Oncol*. 2023;6(6):566–573. doi: 10.1016/j.euo.2023.09.008
11. Matsukawa A, Yanagisawa T, Bekku K, et al. Comparing the performance of digital rectal examination and prostate-specific antigen as a screening test for prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur Urol Oncol*. 2024;7(4):697–704. doi: 10.1016/j.euo.2023.12.005
12. Romero FR, Romero AW, Filho TB, et al. Patients' perceptions of pain and discomfort during digital rectal exam for prostate cancer screening. *Arch Esp Urol*. 2008;61(6):850–854. doi: 10.4321/S0004-06142008000600019
13. Rao AR, Motiwala HG, Karim OM. The discovery of prostate-specific antigen. *BJU Int*. 2007;101(1):5–10. doi: 10.1111/j.1464-410X.2007.07138.x
14. Bax C, Taverna G, Eusebio L, et al. Innovative diagnostic methods for early prostate cancer detection through urine analysis: A review. *Cancers*. 2018;10(4):123. doi: 10.3390/cancers10040123
15. Blute ML Jr, Abel EJ, Downs TM, et al. Addressing the need for repeat prostate biopsy: new technology and approaches. *Nat Rev Urol*. 2015;12(8):435–444. doi: 10.1038/nrurol.2015.159
16. Pepe P, Panella P, Savoca F, et al. Prevalence and clinical significance of prostate cancer among 12,682 men with normal digital rectal examination, low psa levels (≤ 4 ng/ml) and Percent free PSA cutoff values of 15 and 20 %. *Urol Int*. 2007;78(4):308–312. doi: 10.1159/000100833
17. Zlotta A, Egawa S, Pushkar D, et al. Prevalence of prostate cancer on autopsy: cross-sectional study on unscreened Caucasian and Asian men. *J Natl Cancer Inst*. 2013;105(14):1050–1058. doi: 10.1093/jnci/djt151
18. Gao Q, Su X, Annabi MH, et al. Application of urinary volatile organic compounds (VOCs) for the diagnosis of prostate cancer. *Clin Genitourin Cancer*. 2019;17(3):183–190. doi: 10.1016/j.clgc.2019.02.003
19. Barrett T, de Rooij M, Giganti F, et al. Quality checkpoints in the MRI-directed prostate cancer diagnostic pathway. *Nat Rev Urol*. 2023;20(1):9–22. doi: 10.1038/s41585-022-00648-4
20. Grizzi F, Bax C, Hegazi MA, et al. Early detection of prostate cancer: The role of scent. *Chemosensors*. 2023;11(7):356. doi: 10.3390/chemosensors11070356
21. Meissner VH, Rauscher I, Schwamborn K, et al. radical prostatectomy without prior biopsy following multiparametric magnetic resonance imaging and prostate-specific membrane antigen positron emission tomography. *Eur Urol*. 2022;82(2):156–160. doi: 10.1016/j.eururo.2021.11.019
22. Sanda MG, Feng Z, Howard DH, et al. Association between combined TMPRSS2: ERG and PCA3 RNA urinary testing and detection of aggressive prostate cancer. *JAMA Oncol*. 2017;3(8):1085–1093. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.0177
23. Haese A, Trooskens G, Steyaert S, et al. Multicenter optimization and validation of a 2-gene mRNA urine test for detection of clinically significant prostate cancer before initial prostate biopsy. *J Urol*. 2019;202(2):256–263. doi: 10.1097/JU.0000000000000293
24. McKiernan J, Donovan MJ, Margolis E, et al. A prospective adaptive utility trial to validate performance of a novel urine exosome gene expression assay to predict high-grade prostate cancer in patients with prostate-specific antigen 2–10 ng/ml at initial biopsy. *Eur Urol*. 2018;74(6):731–738. doi: 10.1016/j.eururo.2018.08.019
25. Becerra MF, Venkatasai SA, Bhattu AS, Punnen S. Serum and urine biomarkers for detecting clinically significant prostate cancer. *Urol Oncol: Semin Orig Investig*. 2021;39(10):686–690. doi: 10.1016/j.urolonc.2020.02.018
26. Vickers AJ, Cronin AM, Roobol MJ, et al. A four-kallikrein panel predicts prostate cancer in men with recent screening: Data from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer, Rotterdam. *Clin Cancer Res*. 2010;16(12):3232–3239. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-0122
27. Galasso F, Giannella R, Bruni P, et al. PCA3: a new tool to diagnose prostate cancer (PCa) and a guidance in biopsy decisions. Preliminary report of the UrOP study. *Arch Ital Urol Androl*. 2010;82(1):5–9.
28. Zappala SM, Scardino PT, Okrongly D, et al. Clinical performance of the 4Kscore Test to predict high-grade prostate cancer at biopsy: A meta-analysis of us and European clinical validation study results. *Rev Urol*. 2017;19(3):149–155. doi: 10.3909/riu0776
29. Jordaens S, Zwaenepoel K, Tjalma W, et al. Urine biomarkers in cancer detection: A systematic review of preanalytical parameters and applied methods. *Int J Cancer*. 2023;152(10):2186–2205. doi: 10.1002/ijc.34434
30. Schmidt K, Podmore I. Current challenges in volatile organic compounds analysis as potential biomarkers of cancer. *J Biomark*. 2015;2015:981458. doi: 10.1155/2015/981458
31. Hanna GB, Boshier PR, Markar SR, et al. Accuracy and methodologic challenges of volatile organic compound-based exhaled breath tests for cancer diagnosis: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2019;5(1):e182815. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.2815
32. Kusano M, Mendez E, Furton KG. Comparison of the volatile organic compounds from different biological specimens for profiling potential. *J Forensic Sci*. 2013;58(1):29–39. doi: 10.1111/j.1556-4029.2012.02215.x
33. Gallagher M, Wysocki C, Leyden J, et al. Analyses of volatile organic compounds from human skin. *Br J Dermatol*. 2008;159(4):780–791. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08748.x
34. Ashley DL, Bonin MA, Cardinali FL, et al. Determining volatile organic compounds in human blood from a large sample population by using purge and trap gas chromatography/mass spectrometry. *Anal Chem*. 1992;64(9):1021–1029. doi: 10.1021/ac00033a011
35. Phillips M, Herrera J, Krishnan S, et al. Variation in volatile organic compounds in the breath of normal humans. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl*. 1999;729(1–2):75–88. doi: 10.1016/S0378-4347(99)00127-9
36. Costello BL, Ratcliffe N.M. Volatile organic compounds (VOCs) found in urine and stool. In: *Volatile biomarkers*. Amsterdam: Elsevier; 2013. P. 405–462. doi: 10.1016/B978-0-44-462613-4.00022-2
37. Balseiro SC, Correia HR. Is olfactory detection of human cancer by dogs based on major histocompatibility complex-dependent odour components? A possible cure and a precocious diagnosis of cancer. *Med Hypotheses*. 2006;66(2):270–272. doi: 10.1016/j.mehy.2005.08.027

38. Taverna G, Grizzi F, Tidu L, et al. Accuracy of a new electronic nose for prostate cancer diagnosis in urine samples. *Int J Urol*. 2022;29(8):890–896. doi: 10.1111/iju.14912
39. Boedeker E, Friedel G, Walles T. Sniffer dogs as part of a bi-modal bionic research approach to develop a lung cancer screening. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2012;14(5):511–515. doi: 10.1093/icvts/ivr070
40. Taverna G, Tidu L, Grizzi F, et al. Olfactory system of highly trained dogs detects prostate cancer in urine samples. *J Urol*. 2015;193(4):1382–1387. doi: 10.1016/j.juro.2014.09.099
41. MacGregor M, Shirazi SH, Chan KM, et al. Cancer cell detection device for the diagnosis of bladder cancer from urine. *Biosens Bioelectron*. 2020;171:112699. doi: 10.1016/j.bios.2020.112699
42. Chan KM, Gleadle JM, Gregory PA, et al. Selective micro-fluidic capture and detection of prostate cancer cells from urine without digital rectal examination. *Cancers*. 2021;13(21):5544. doi: 10.3390/cancers13215544
43. Lippi G, Cervellini G. Canine olfactory detection of cancer versus laboratory testing: myth or opportunity. *Clin Chem Lab Med*. 2012;50(3):435–439. doi: 10.1515/cclm.2011.672
44. Capelli L, Bax C, Grizzi F, Taverna G. Optimization of training and measurement protocol for eNose analysis of urine headspace aimed at prostate cancer diagnosis. *Sci Rep*. 2021;11:20898. doi: 10.1038/s41598-021-00033-y
45. Ahmad F, Cherukuri MK, Choyke PL. Metabolic reprogramming in prostate cancer. *Br J Cancer*. 2021;125:1185–1196. doi: 10.1038/s41416-021-01435-5
46. Novikova LB, Kuchmenko TA. The analytical capabilities of the systems of artificial sense of smell and taste. Part 1. "Electronic nose". *Proceedings of the Voronezh State University of Engineering Technologies*. 2019;81(3):236–241. doi: 10.20914/2310-1202-2019-3-236-241 EDN: XHBHXS
47. Pearce TC. Computational parallels between the biological olfactory pathway and its analogue "The Electronic Nose": Part II. Sensor-based machine olfaction. *Biosystems*. 1997;41(2):69–90. doi: 10.1016/S0303-2647(96)01660-7
48. Sankaran S, Khot LR, Panigrahi S. Biology and applications of olfactory sensing system: a review. *Sens Actuator B Chem*. 2012; 171–172:1–17. doi: 10.1016/j.snb.2012.03.029
49. Hagleitner C, Hierlemann A, Lange D, et al. Smart single-chip gas sensor microsystem. *Nature*. 2001;414:293–296. doi: 10.1038/35104535
50. Francesco F, Fuoco R, Trivella MG, et al. Breath analysis: trends in techniques and clinical applications. *Microchem J*. 2005;79(1–2): 405–410. doi: 10.1016/j.microc.2004.10.008
51. Karakaya D, Ulucan O, Turkan M. Electronic nose and its applications: a survey. *Int J Autom Comput*. 2020;17:179–209. doi: 10.1007/s11633-019-1212-9
52. Cheng L, Meng Q, Lilienthal AJ, Qi P-F. Development of compact electronic noses: A review. *Meas Sci Technol*. 2021;32(6):062002. doi: 10.1088/1361-6501/abef3b
53. Sauerbrey G. Use of quartz crystals for weighing thin films and for microweighing. *Z Physik*. 1959;155:206–222. doi: 10.1007/BF01337937
54. Asimakopoulos A, Del Fabbro D, Miano R, et al. Prostate cancer diagnosis through electronic nose in the urine headspace setting: a pilot study. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2014;17:206–211. doi: 10.1038/pcan.2014.11
55. D'Amico A, Santonico M, Pennazza G, et al. A Novel approach for prostate cancer diagnosis using a gas sensor array. *Procedia Eng*. 2012;47:1113–1116. doi: 10.1016/j.proeng.2012.09.346
56. Roine A, Veskimäe E, Tuokko A, et al. Detection of prostate cancer by an electronic nose: A proof of principle study. *J Urol*. 2014;192(1):230–234. doi: 10.1016/j.juro.2014.01.113
57. Solovieva S, Karnaukh M, Panchuk V, et al. Potentiometric multi-sensor system as a possible simple tool for non-invasive prostate cancer diagnostics through urine analysis. *Sens Actuators B: Chem*. 2019;289:42–47. doi: 10.1016/j.snb.2019.03.072
58. Filianoti A, Costantini M, Bove AM, et al. Volatilome analysis in prostate cancer by electronic nose: A pilot monocentric study. *Cancers*. 2022;14(12):2927. doi: 10.3390/cancers14122927
59. Taverna G, Grizzi F, Bax C, et al. Prostate cancer risk stratification via eNose urine odor analysis: a preliminary report. *Front Oncol*. 2024;14:1339796. doi: 10.3389/fonc.2024.1339796
60. Durán Acevedo CM, Carrillo Gómez JK, Cuastumal Vasquez CA, Ramos J. Prostate cancer detection in Colombian patients through e-senses devices in exhaled breath and urine samples. *Chemosensors*. 2024;12(1):11. doi: 10.3390/chemosensors12010011
61. Heers H, Chwilka O, Huber J, et al. VOC-based detection of prostate cancer using an electronic nose and ion mobility spectrometry: A novel urine-based approach. *Prostate*. 2024;84(8):756–762. doi: 10.1002/pros.24692
62. Janfaza S, Banan Nojavani M, Khorsand B, Nikkha M. Cancer odor database (COD): a critical databank for cancer diagnosis research. *Database*. 2017;2017:bax055. doi: 10.1093/database/bax055
63. Oh EH, Song HS, Park TH. Recent advances in electronic and bioelectronic noses and their biomedical applications. *Enzyme Microb Technol*. 2011;48(6–7):427–437. doi: 10.1016/j.enzmtec.2011.04.003
64. Biasioli F, Yeretzian C, Mark TD, et al. Direct-injection mass spectrometry adds the time dimension to (B) VOC analysis. *TrAC Trends Anal Chem*. 2011;30(7):1003–1017. doi: 10.1016/j.trac.2011.04.005
65. Bax C, Prudenza S, Gaspari G, et al. Drift compensation on electronic nose data for noninvasive diagnosis of prostate cancer by urine analysis. *iScience*. 2021;25(1):103622. doi: 10.1016/j.isci.2021.103622

ОБ АВТОРАХ

Мкртич Семенович Мосоян, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0003-0081-6985; e-mail: moso03@yandex.ru

Игорь Эдуардович Джагацпанян, канд. техн. наук;
ORCID: 0000-0002-4858-6499; e-mail: drjie@mail.ru

AUTHORS' INFO

Mkrtych S. Mosoyan, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;
ORCID: 0000-0003-0081-6985; e-mail: moso03@yandex.ru

Igor E. Jahatspanian, Cand. Sci. (Engineering);
ORCID: 0000-0002-4858-6499; e-mail: drjie@mail.ru

ОБ АВТОРАХ

Артем Александрович Васильев; eLibrary SPIN: 3359-1097;
e-mail: scapaflow12@gmail.com

***Владимир Александрович Makeev**; адрес: Россия, 191014,
Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; eLibrary SPIN: 9408-7310;
e-mail: dr.makeev2016@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

AUTHORS' INFO

Artyom A. Vasilev, MD; eLibrary SPIN: 3359-1097;
e-mail: scapaflow12@gmail.com

***Vladimir A. Makeev**, MD; address: 2 Akkuratova st.,
Saint Petersburg, 191014, Russia; eLibrary SPIN: 9408-7310;
e-mail: dr.makeev2016@mail.ru