На правах рукописи

Тимурзиева Алина Борисовна

ДИАГНОСТИКА ПАТОЛОГИИ ЛОР-ОРГАНОВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СПЕКТРОСКОПИИ КОМБИНАЦИОННОГО РАССЕЯНИЯ СВЕТА И ФЛЮОРЕСЦЕНЦИИ

3.1.3. Оториноларингология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Москва – 2026

Работа выполнена на кафедре оториноларингологии медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

Научный консультант:

Попадюк Валентин Иванович, доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Виноградов Вячеслав Вячеславович, доктор медицинских наук, доцент, начальник научно-клинического отдела онкологии ЛОР-органов Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии Федерального медико-биологического агентства»

Мареев Глеб Олегович, доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой оториноларингологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Шахов Андрей Владимирович, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры болезней уха, горла и носа им. профессора В.Ю. Шахова Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится 23 декабря 2026 г. в 1 4 : 0 0 часов на заседании постоянно действующего диссертационного совета ПДС 0300.029 при ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» по адресу: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6.

С диссертацией можно ознакомиться в читальном зале УНИБЦ (Научная библиотека) ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6) и на сайте https://www.rudn.ru/science/dissovet/dissertacionnye-sovety/pds-0300029

Автореферат разослан « » октября 2026 г.

Ученый секретарь ПДС 0300.029

кандидат медицинских наук, доцент Чернолев Анна Ильинична

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Заболевания ЛОР-органов сохраняют высокую медико-социальную значимость, поскольку являются широко распространенными в общей популяции, нередко характеризуются рецидивирующим течением, снижением качества жизни пациентов, а также высокими показателями заболеваемости и смертности [Широкая А.В., Свистушкин В.М., Шатохина С.Н. и соавт., 2013; Каприн А.Д. и соавт., 2017; Крюков А.И. и соавт., 2017; Рязанцев С.В. и соавт., 2017; Дайхес Н.А., Виноградов В.В., Ким И.А. и соавт., 2021; Ульянова Ю.В. и соавт., 2022; Дайхес Н.А., Виноградов В.В., Решульский С.С. и соавт., 2025; Жуйкова, Л.Д. и соавт., 2025; Douglas C. M. et al., 2017; Cui S. et al., 2018; Fokkens W. J. et al., 2020; Borșa R.M. et al., 2023; Yang B. et al., 2025; Sung H. et al., 2026]. Данная проблема является драйвером к развитию стратегических направлений общественного здоровья и здравоохранения, ориентированных на максимально раннее выявление данной патологии. Для решения поставленной задачи необходимы разработка и внедрение высокотехнологичных экспресс-методов диагностики, способных обеспечивать высокие показатели чувствительности, специфичности и общей диагностической точности при быстром и неинвазивном исследовании биологических тканей, а также не требующих проведения специальной пробоподготовки [Kong K. et. al., 2015; Ember K. J. I. et al., 2017; Chen X. et al., 2023]. В данном аспекте особый интерес представляет собой рассмотрение методологии с использованием комбинационного рассеяния света и флюоресценции (КРСФ), которая может быть отнесена к перспективным инструментам диагностики воспалительного и опухолевого процесса различной локализации при разработке специальных алгоритмов экспресс-анализа патоморфологических, физиологических, микробиологических, метаболических и иных характеристик исследуемых биологических тканей в норме и при патологии, ex vivo и in vivo. Подобные технологии, сочетающие в себе многоволновой анализ спектральных характеристик тканей, при разработке специальных алгоритмов могут рассматриваться как мощный инструмент диагностики в дополнение к существующим методам раннего выявления воспалительных и опухолевых заболеваний. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), опухолевые заболевания являются одной из ведущих причин смертности, при этом заболеваемость ежегодно только растет [Cui S. et al., 2018]. Соответственно, перед организаторами здравоохранения стоит сложная задача – определение стратегических направлений общественного здоровья, направленных на снижение данного бремени. Одними из важнейших в данном вопросе являются разработка и внедрение методов ранней неинвазивной экспресс-диагностики воспалительных, предопухолевых и опухолевых изменений тканей при заболеваниях ЛОР-органов. Раннее выявление злокачественных новообразований создает возможность своевременного начала лечения, повышает вероятность благоприятного исхода

заболевания и поэтому относится к числу наиболее актуальных задач клинической медицины и современного здравоохранения [Crosby D. et al., 2022; Koster H. J. et al., 2022].

Степень разработанности темы исследования

В клинической практике диагностика заболеваний ЛОР-органов основывается на комплексном применении взаимодополняющих методов, включающих в себя сбор анамнеза и клиническое обследование, молекулярно-биологические, эндоскопические и другие методы исследования, а также лучевую визуализацию и, при подозрении на опухолевый процесс, морфологическую верификацию диагноза [Hernández B. et. al., 2014; Fokkens W.J. et. al., 2020; Machiels, J.P. et. al., 2020]. При этом основная сложность заключается в ограниченных возможностях идентификации изменений, происходящих в тканях на стадии инициации патологического процесса. Для повышения качества организации медицинской помощи необходима разработка высокотехнологичных медицинских вмешательств, способствующих решению задачи проведения ранней диагностики. В зависимости от показаний комплекс применяющихся взаимодополняющих методов может включать в себя общеклинические и биохимические исследования, микробиологический анализ, полимеразную цепную реакцию, патоморфологическое и иммуногистохимическое, ультразвуковое исследования, компьютерную и магнитно-резонансную томографию и др. [Gelardi M. et al., 2016; Ciolofan M.S. et al., 2017; Liu, C. H. et al., 2019; Fokkens W.J. et al., 2020; Ghaffari K. et al., 2024; Lewis J. S. Jr. et al., 2025; Resteghini, C., et al., 2025; Szekely, D. et al., 2025], однако патогистологическая верификация на сегодняшний день относится к одной из наиболее прецизионных [Zhang Y. et al., 2025]. Несмотря на высокую точность и специфичность гистологического метода, часто он занимает длительное время и требует использования дополнительных реактивов и пробоподготовки; помимо этого, его использование в значительной мере зависит от профессиональных навыков специалиста. Соответственно, представляется целесообразным разработать метод ускоренной ранней экспресс-диагностики воспалительных и опухолевых заболеваний. В литературе продемонстрирован значимый потенциал использования оптических технологий в клинической медицине, включая спектроскопию комбинационного рассеяния света и флюоресценции [Kong K. et al., 2015; Lin H. et al., 2019; Wang Y. et al., 2024]. Разработка специальных алгоритмов ранней диагностики, основанных на применении комбинационного рассеяния света и флюоресценции в совокупности с методами машинного обучения и искусственного интеллекта, может рассматриваться как перспективное направление общественного здоровья и инструмент повышения качества медицинской помощи в различных областях клинической практики [Тимурзиева А.Б., Попадюк В.И., Кириченко И.М. и соавт., 2026; Faur, C. I. et al., 2022; Chen, B. et al., 2025; Lewis, S. et al., 2025; Ralbovsky, N. M., et al., 2020; Li, J. et al., 2021; Wang, Y. et al., 2024; Zhu X. et al., 2025; Zhou T. et al., 2026], включая оториноларингологию. Несмотря на

наличие большого числа источников по использованию спектроскопии комбинационного рассеяния света в диагностике патологии опухолевого генеза, мы отметили недостаточное количество данных по применению метода в диагностике воспалительных заболеваний ЛОР-органов, а также практически полное отсутствие литературы в отношении проведения многоволновой диагностики воспалительных и опухолевых заболеваний ЛОР-органов, что и явилось предрасполагающим фактором к выполнению настоящей работы. Учитывая значимые диагностические характеристики метода, такие как высокие уровни скорости, точности, чувствительности и специфичности, отсутствие необходимости использования дополнительных реактивов, а также неразработанность на сегодняшний день алгоритмов диагностики заболеваний ЛОР-органов с использованием спектроскопии комбинационного рассеяния света и флюоресценции (СКРСФ), была определена цель исследования.

Цель: разработать метод неинвазивной экспресс-диагностики воспалительных и опухолевых заболеваний ЛОР-органов с использованием спектроскопии комбинационного рассеяния света и флюоресценции (СКРСФ).

Задачи исследования:

1. Обосновать информативность использования спектроскопии комбинационного рассеяния света и флюоресценции в разработке метода дифференциальной экспресс-диагностики воспалительных и опухолевых заболеваний ЛОР-органов.

2. Апробировать метод спектроскопии комбинационного рассеяния света и флюоресценции для проведения дифференциальной экспресс-диагностики воспалительных и опухолевых заболеваний ЛОР-органов in vivo и ex vivo.

3. Оценить диапазон клинического использования метода спектроскопии комбинационного рассеяния света и флюоресценции (СКРСФ) в диагностике заболеваний ЛОР-органов.

4. Разработать диагностические критерии и показатели для идентификации патологии ЛОР-органов воспалительного и опухолевого генеза с использованием метода СКРСФ.

5. Определить диагностическую ценность спектрально-метаболомного анализа при заболеваниях ЛОР-органов и разработать метод ранней неинвазивной многоволновой их экспресс-диагностики на основе индивидуальных спектральных характеристик тканей.

6. Разработать алгоритмы экспресс-диагностики воспалительных и опухолевых заболеваний полости носа и околоносовых пазух, глотки, гортани, уха с использованием СКРСФ ex vivo и in vivo.

7. Обосновать диагностическую значимость метода экспресс-анализа воспалительных и опухолевых заболеваний головы и шеи с использованием СКРСФ и определить его перспективы в разработке методики ранней неинвазивной диагностики.

Научная новизна работы

1. Впервые были продемонстрированы информативность и диапазон клинического применения комбинированного метода СКРСФ для ранней неинвазивной идентификации патологии ЛОР-органов с использованием специальных критериев и показателей.

2. Впервые была проанализирована информативность использования многоволнового спектрально-метаболомного анализа в ранней неинвазивной диагностике заболеваний ЛОР-органов.

3. Впервые были предложены критерии и показатели для проведения ранней многоволновой неинвазивной дифференциальной диагностики заболеваний ЛОР-органов с использованием метода СКРСФ.

4. Впервые были разработаны алгоритмы экспресс-диагностики воспалительных и опухолевых заболеваний полости носа, околоносовых пазух, глотки, гортани и уха с использованием СКРСФ in vivo и ex vivo.

5. Впервые продемонстрирован диапазон клинического применения метода СКРСФ в ранней неинвазивной диагностике воспалительных и опухолевых заболеваний головы и шеи с использованием специальных алгоритмов диагностики и комбинированной методики in vivo и ex vivo в качестве перспективы его использования в клинической практике врача.

Теоретическая и практическая значимость работы

В ходе проведенной научно-исследовательской работы была разработана и апробирована методика использования СКРСФ в корреляции с метаболомным анализом и многоволновой диагностикой для ранней неинвазивной идентификации патологии головы и шеи (ЛОР-органов) воспалительного и опухолевого генеза; продемонстрирован диапазон ее клинического применения. Далее были приведены алгоритмы ранней неинвазивной экспресс-идентификации воспалительных и опухолевых заболеваний полости носа и околоносовых пазух, глотки, гортани, уха с использованием СКРСФ. Также разработаны алгоритмы экспресс-диагностики воспалительных и опухолевых заболеваний головы и шеи с использованием СКРСФ, что в перспективе позволит осуществлять диагностику патологического процесса на ранней его стадии, определять степень поражения и проникновения в ткани, границы резекции опухолевой ткани и ткани, вовлеченной в воспалительный процесс. Разработанную методику ранней неинвазивной экспресс-диагностики воспалительных и опухолевых заболеваний можно отнести к первичной скрининговой диагностике в клинической практике врача, так как она позволяет своевременно направить пациента на рациональное лечение, существенно повысив качество его жизни и эффективность системы здравоохранения.

Методология и методы исследования

В исследовании принимали участие пациенты с воспалительными и опухолевыми

заболеваниями ЛОР-органов (органов головы и шеи). Научно-исследовательская работа проведена в несколько этапов ex vivo и in vivo с использованием аппаратно-программных комплексов, функционирующих на длинах волн лазерного излучения 405, 532, 785, 1064 нм, конфокального микроскопа и оптоволоконного световода. Статистическая обработка данных проводилась методами Савицкого-Голея, линейного дискриминантного анализа, принципа наименьших квадратов, главных компонент, случайного леса, путем применения матриц неточностей и построения ROC-кривых с расчетом чувствительности и специфичности метода, согласно распределению Пуассона, с последующей разработкой дифференциально-диагностических критериев, показателей и алгоритмов при патологии ЛОР-органов (органов головы и шеи) воспалительной и опухолевой природы.

Положения, выносимые на защиту

1. Метод спектроскопии комбинационного рассеяния света и флюоресценции (СКРСФ) является информативным в ранней неинвазивной экспресс-диагностике заболеваний ЛОР-органов, поскольку продемонстрировал высокие уровни чувствительности, специфичности и скорости в дифференциации патологии воспалительного и опухолевого генеза от интактной области.

2. Разработанные алгоритмы диагностики с использованием спектроскопии комбинационного рассеяния света и флюоресценции (СКРСФ) могут применяться как ex vivo, так и in vivo для проведения оптической биопсии и скрининга патологии воспалительного и опухолевого генеза при патологии ЛОР-органов.

3. Разработанный метод экспресс-диагностики воспалительных и опухолевых заболеваний ЛОР-органов с использованием СКРСФ и спектрально-метаболомного анализа является информативным в дифференциации патоморфологических и метаболических характеристик тканей интактной области от тканей, вовлеченных в патологический процесс.

4. Применение различных длин волн при использовании алгоритмов ранней неинвазивной экспресс-диагностики заболеваний ЛОР-органов (органов головы и шеи) позволяет получить максимально полную информацию о заболевании: типе патологического процесса, стадии заболевания, вероятности его рецидива, оценки границ резекции и скрининге данной патологии в перспективе.

Степень достоверности и апробация результатов

Продемонстрированные результаты исследования показали высокий уровень достоверности данных с использованием многопараметрического анализа, при этом чувствительность и специфичность метода приближаются к 100% при дифференциации интактных тканей и тканей, вовлеченных в воспалительный, опухолевый процесс при патологии ЛОР-органов. Группы пациентов, участвовавших в исследовании на всех его этапах, были

сопоставимы по полу и возрасту, а размер выборки был рассчитан по общепринятым формулам и превышал минимальный. В ходе исследования применялся многофакторный анализ данных, в том числе, с использованием метода главных компонент, линейного дискриминантного анализа, частичных наименьших квадратов, случайного леса, Савицкого-Голея и их комбинации (PCA → LDA/PLS-DA → Random Forest → ROC-анализ) с последующим представлением матриц неточностей для проведения дифференциальной диагностики патологии ЛОР-органов воспалительного и опухолевого генеза, что продемонстрировало информативность метода СКРСФ в идентификации заболеваний воспалительной и опухолевой природы ex vivo и in vivo. Материалы научной работы представлены на научных конференциях: IV Международной научно-практической конференции молодых ученых, аспирантов и студентов «Здоровье населения и развитие» («Population, Public Health and Development») (Москва, 20-21 апреля 2018 г.); Научно-практической конференции «Клиническая диагностика и персонализированная медицина» (Москва, 16-17 ноября 2022 г.); «Басовские чтения» в отделении квантовой радиофизики им. Н.Г. Басова на базе Физического института им. П.Н. Лебедева РАН (Москва, 2023 г., премия имени Н.Г. Басова), «Перспективы использования эффектов флюоресценции и комбинационного рассеяния света в диагностике воспалительных и опухолевых заболеваний головы и шеи» (Физический институт им. П.Н. Лебедева РАН, Москва, 2023 г.); VIII Международной морфологической научно-практической конкурс-конференции студентов и молодых ученых, посвященной 100-летию со дня рождения профессора Н.В. Донских (Новосибирск, 2023); I Конгрессе Международного общества клинической физиологии и патологии (ISCPP2023) (Москва, 13-14 октября 2023 г.); SIBS-2023 VII Сеченовском международном биомедицинском саммите (Москва, 8-9 ноября 2023 г.); Втором Гомельском международном конгрессе «Инфекционные болезни, микробиология и иммунология» (Беларусь, Гомель, 12–13 сентября 2024 г.); I Всероссийском Форуме молодых ученых «Медицинская наука: вчера, сегодня, завтра» (Москва, 18-19 апреля 2024 г., почетная грамота РАН); Научно-практической конференции «Клиническая диагностика и персонализированная медицина» (Москва, 10-11 сентября 2024 г.); VII Школе-конференции молодых ученых «Прохоровские недели» (Москва, 22-24 октября 2024 г.); SIBS-2024 VIII Сеченовском международном биомедицинском саммите (Москва, 6-7 ноября 2024 г.); Всероссийской научно-практической конференция с международным участием «Актуальные вопросы здоровья населения и развития здравоохранения на уровне субъекта Российской Федерации», посвященной 100-летию кафедры общественного здоровья и здравоохранения ИГМУ (Иркутск, 6 декабря 2024 г.); Всероссийском научно-образовательном конгрессе с международным участием «Онкорадиология» (Москва, 13-15 февраля 2025 г.); Второй научно-практической конференции с международным участием «Университетская медицина в оториноларингологии: междисциплинарные вопросы».

К 125-летию кафедры оториноларингологии с клиникой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России (Санкт-Петербург, 27-28 марта 2025 г.); III Конгрессе Международного общества клинической физиологии и патологии (ISCPP 2025) (Москва, 12-14 мая 2025 г.); Научно-практической конференции «Скобелкинские чтения. Лазерные технологии в медицине» (Москва, 4 июня 2025 г.); Всероссийском форуме оториноларингологов с международным участием «Актуальные вопросы оториноларингологии: от истории к современным исследованиям», посвященном 100-летию профессора В.Ю. Шахова (Нижний Новгород, 20-21 июня 2025 г.); IX International Conference on Ultrafast Optical Science UltrafastLight-2025 (Moscow, September 29-October 2, 2025); Научно-практической конференции с международным участием «Здоровье–стратегический ресурс России» (Москва, 3 декабря 2025 г.); Межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы здоровья населения и развития здравоохранения на уровне субъекта Российской Федерации», посвященная 80-летию Победы в Великой Отечественной войне и 105-летию факультетских клиник ФГБОУ ВО ИГМУ (Иркутск, 4 декабря 2025 г.); II Всероссийском Форуме молодых ученых «Медицинская наука: вчера, сегодня, завтра» (Москва, 16-17 апреля 2026 г., почетная грамота РАН); XV Петербургском форуме оториноларингологов России (Санкт-Петербург, 28-30 апреля 2026 г.); Научно-практической междисциплинарной конференции «За гранью оториноларингологии» (Москва, 21-22 мая 2026 г.); XXIV Московской научно-практической конференции с международным участием «Оториноларингология: традиции и современность. Итоги первой четверти столетия» (Москва, 27-28 мая 2026 г.); Научно-практической конференции «Скобелкинские чтения. Лазерные технологии в медицине» (Москва, 5 июня 2026 г.) и др. Апробация диссертации проведена на заседании кафедры оториноларингологии медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», протокол № 2 от 16 сентября 2026 г.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационное исследование соответствует паспорту специальности 3.1.3. Оториноларингология, а именно п. 2 «Разработка и усовершенствование методов диагностики и профилактики ЛОР-заболеваний».

Личный вклад автора в результаты исследования

Автор работы лично внесла вклад в каждый из этапов научного исследования. Автором проведен анализ источников литературы, включая нормативно-правовые документы, сформулированы основная идея, цель и задачи исследования, разработан дизайн исследования, выполнен представленный объем исследования, разработана методология исследования, проведены сбор, анализ, обработка данных. Автор проводила обследование пациентов, включенных в исследование, а также измерения спектров, создавала базу данных спектральных

характеристик тканей в норме и при патологии, разрабатывала дифференциально-диагностические алгоритмы при патологии ЛОР-органов с использованием описанной методологии, представляла результаты проведенного исследования в виде различных научных трудов, включая патенты, статьи, участие в конференциях и других мероприятиях, по итогам которых сформировала научно-исследовательскую работу, согласно установленным критериям.

Внедрение в практику

Результаты исследования внедрены в практическую работу ООО «Клинический госпиталь на Яузе», «АСТ-Медикал», «Медицинский центр высоких технологий «ЛазерВита», «Онколинн», ГБУЗ «Центр общественного здоровья и медицинской профилактики г. Сочи», АО «Медицинские услуги». Материалы диссертации внедрены в учебно-педагогический процесс кафедры оториноларингологии, лечебно-диагностический и учебный процесс кафедры эндоскопии, эндоскопической и лазерной хирургии факультета непрерывного медицинского образования медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы».

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования опубликованы 53 научные работы: 13 статей – в журналах международных баз цитирования (SCOPUS), 19 статей в журналах базы цитирования RSCI, 1 статья в научных изданиях ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, 1 статья в других журналах и 15 тезисов в сборниках научно-практических конференций. Получены 4 патента на изобретение Российской Федерации.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 312 страницах машинописного текста, иллюстрирована 9 таблицами, 122 рисунком, 3 приложениями. Список литературы включает источников: отечественных – 108; зарубежных – 255.

МЕТОДОЛОГИЯ, ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Объем исследования. Общая характеристика объектов исследования

Настоящее исследование было одобрено Независимым этическим комитетом на всех этапах его проведения (протокол № 3 заседания Комитета по Этике РУДН от 10 марта 2026 г.). Результаты получены в соответствии с этическими стандартами, утвержденными действующей версией Хельсинской декларации.

Концепция работы заключается в исследовании диапазона клинического применения метода спектроскопии комбинационного рассеяния света и флюоресценции для ранней неинвазивной идентификации воспалительных и опухолевых заболеваний ЛОР-органов с

использованием разработанных в ходе исследования дифференциально-диагностических алгоритмов. Объектом исследования являлись ткани пациентов с хроническими воспалительными и опухолевыми заболеваниями ЛОР-органов. Предметом исследования являются уникальные спектроскопические характеристики тканей в норме и при патологии при оценке их путем проведения спектрального анализа (морфологических, метаболических, функциональных параметров) тканей, определенными в норме и при воспалительных и опухолевых заболеваниях ЛОР-органов в сравнительном аспекте, сопоставленные с данными гистологического исследования.

Под термином «спектрально-метаболомный анализ» мы понимаем такой вид диагностики, при котором используются феномен комбинационного рассеяния света и эффект флюоресценции в сочетании с определением биомаркеров заболевания. Он позволяет получить характеристики тканей на всех уровнях их организации – метаболическом, морфологическом, функциональном– с использованием эффектов комбинационного рассеяния света (КРС) и флюоресценции, обеспечивающих идентификацию специфичности процесса на уровне молекулярного его строения. Под «интактной тканью» мы подразумеваем ткань, не вовлеченную в патологический процесс [Gessel, M. et al., 2015].

Выбор метода СКРСФ в идентификации заболеваний ЛОР-органов обоснован необходимостью повышения скорости, чувствительности и специфичности с последующей одномоментной интерпретацией информативных критериев индивидуальных спектральных характеристик тканей в норме и при патологии. Для выявления и подтверждения диагностической информативности СКРСФ при воспалительном и опухолевом процессе при заболеваниях ЛОР-органов мы провели сравнительное исследование, проанализировав спектры тканей ЛОР-органов в норме и при патологии. Для подтверждения клинических данных и соответствующих им спектральных характеристик мы использовали гистологический метод исследования. В исследовании принимали участие пациенты в возрасте от 18 до 101 года со следующими заболеваниями/состояниями ЛОР-органов (органов головы и шеи): кисты околоносовых пазух (N=558), хронический риносинусит с формированием и без формирования полипов (N=664 и N=571, соответственно), плоскоклеточная карцинома полости носа и околоносовых пазух (N=288), плоскоклеточная карцинома небных миндалин (N=272), хронический тонзиллит компенсированной и декомпенсированной формы и аденоидные вегетации (лимфоидная ткань небных миндалин и аденоидных вегетаций, N=775), хронический средний отит с формированием и без формирования холестеатомы (N=137 и N=129, соответственно), адгезивный отит (N=131), гломусная опухоль среднего уха (N=75), плоскоклеточная карцинома гортани (N=149), полипы гортани (N=131), плоскоклеточная карцинома носоглотки (N=109), базальноклеточная карцинома кожи (N=272), плоскоклеточная

карцинома кожи (N=261), метастазы плоскоклеточной карциномы в лимфатические узлы (N=89), плоскоклеточная карцинома слюнных желез (N=112) и другие. При этом измерения проводились в 10-20 точках исследуемой области в зависимости от однородности исследуемой ткани, которая маркировалась перед проведением гистологического исследования. Сравнение в каждом исследуемом случае проводилось с интактной слизистой оболочкой аналогичной локализации, окружающей ткань, вовлеченную в патологический процесс (опухолевый или воспалительный). Нормирование спектральных показателей проводилось относительно собственной интактной ткани того же пациента; таким образом, интактная ткань являлась внутрипарным контролем. Также проводилось сравнение классов тканей аналогичной анатомической локализации для выявления наиболее информативных линий комбинационного рассеяния света в качестве дифференциально-диагностических показателей. Распределение по возрасту проводилось в соответствии с классификацией ВОЗ: 18-44, 45-59, 60-74, 75–89 и ≥90 лет. Все сравниваемые нозологические формы не имели достоверных статистически значимых различий по полу и возрасту как при сравнении их между собой, так и при попарном сравнении интактной ткани и ткани, вовлеченной в патологический процесс при заболеваниях ЛОР-органов. В соответствии с концепцией, дизайн исследования представлен на рисунке 1. При сравнении с интактной тканью для анализа количественного спектрального показателя применялась формула парного сравнения:

$$\boldsymbol{n = \frac{\left(Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta}\right)^2 \sigma_d^2}{\Delta_d^2}}$$

σd – стандартное отклонение внутрипарных различий; Δd – минимальное клинически значимое различие; 1−β=0,90; n – необходимое количество парных наблюдений, то есть количество пациентов, у каждого из которых исследуются два связанных измерения; $Z_{1-\alpha/2}$ – критическое значение стандартного нормального распределения для выбранного двустороннего уровня значимости; α– вероятность ошибки первого рода; при α=0,05: $Z1-\alpha/2=Z_{0,975} = 1,96$, где $Z_{1-\beta}$ – критическое значение стандартного нормального распределения, соответствующее заданной статистической мощности; β – вероятность ошибки второго рода; 1−β – статистическая мощность исследования; при мощности 90%: β=0,10, $Z_{1-\beta} = Z_{0,90} = 1,282$; σd – стандартное отклонение внутрипарных различий между двумя связанными измерениями; σ2d – дисперсия внутрипарных различий; Δd – минимально клинически или биологически значимое среднее различие между парными измерениями; индекс d («difference») – это разность внутри каждой пары.

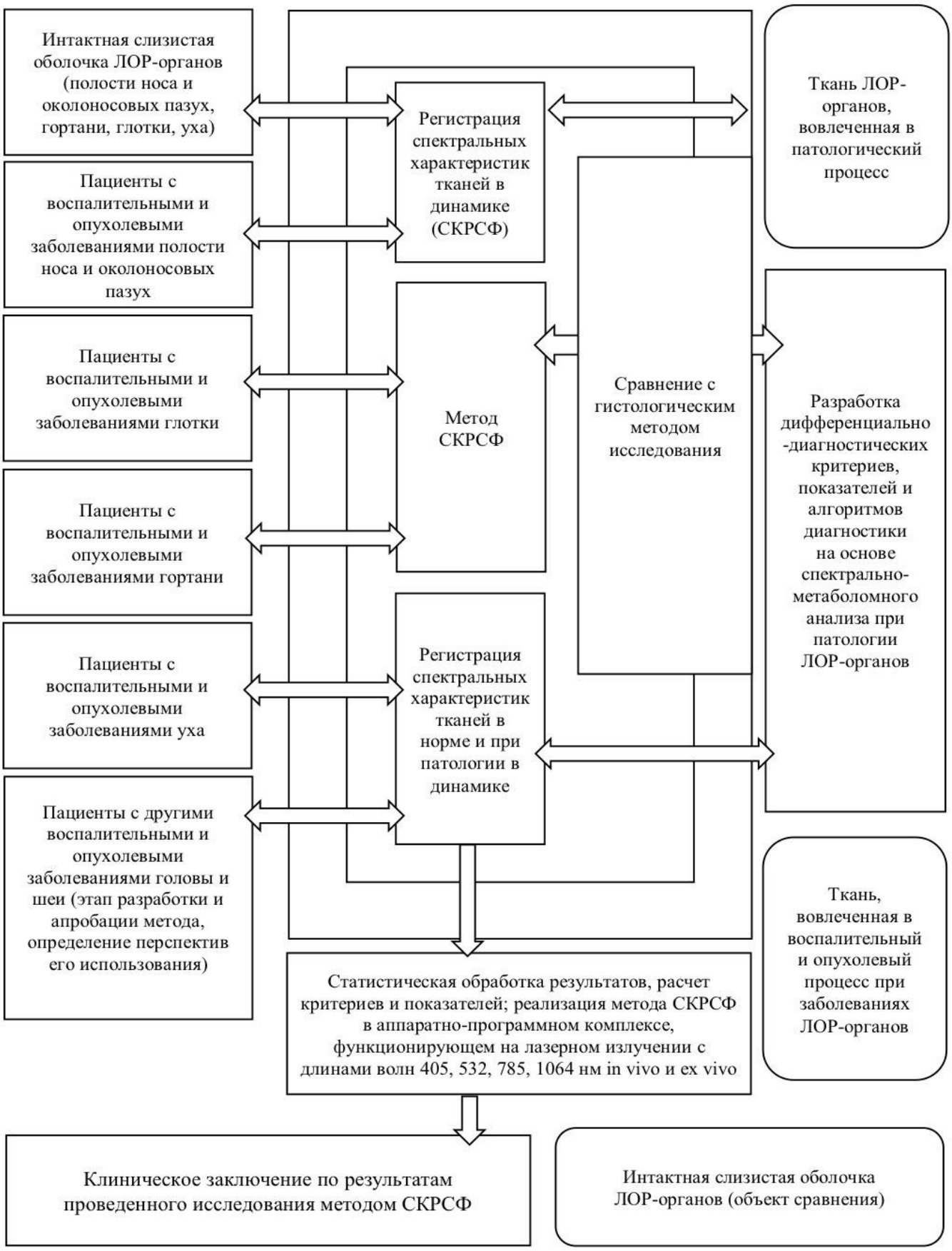

Рисунок 1 – Концепция и дизайн исследования

Этапы выполнения исследования. Основными этапами работы для обоснования применения метода СКРСФ и определения его диагностических возможностей в клинической оториноларингологической практике были следующие: разработка и апробация метода в проведении дифференциальной диагностики воспалительных и опухолевых заболеваний ЛОР-органов (органов головы и шеи); подбор оптимальных параметров и разработка методологии исследования; регистрация спектральных характеристик интактной и ткани, вовлеченной в воспалительный и опухолевый процесс при патологии ЛОР-органов ex vivo с использованием длин волн лазерного излучения: 405, 532, 785, 1064 нм; регистрация спектральных характеристик интактной и ткани, вовлеченной в воспалительный и опухолевый процесс при патологии ЛОР-органов in vivo с использованием длин волн лазерного излучения: 405, 532, 785, 1064 нм; проведение сравнительной характеристики спектров КРСФ тканей ЛОР-органов при воспалительных и опухолевых заболеваниях; оценка морфометрических, метаболических, функциональных характеристик тканей ЛОР-органов в норме и при патологии с использованием СКРСФ и гистологического метода исследования с последующим определением биомаркеров заболевания; оценка чувствительности и специфичности разработанной методики; оценка возможности применения метода СКРСФ для проведения экспресс-диагностики заболеваний ЛОР-органов; обоснование возможности и перспектив применения СКРСФ в экспресс-диагностике заболеваний ЛОР-органов и другой патологии головы и шеи.

Характеристика используемых аппаратно-программных комплексов для проведения диагностики методом СКРСФ. При разработке и апробации метода СКРСФ применялись аппаратно-программные комплексы, функционирующие на длинах волн лазерного излучения: 405, 532, 785, 1064 нм. Для проведения исследований ex vivo использовался конфокальный микроскоп со встроенным спектроскопом, для проведения измерений in vivo применялся аппаратно-программный комплекс с наличием оптоволоконного световода.

Статистическая обработка результатов исследования. Полученные спектры тканей при заболеваниях ЛОР-органов и других органов головы и шеи обрабатывались методами Савицкого-Голея, линейного дискриминантного анализа и главных компонент (PCA–LDA), проекций на латентные структуры с дискриминантным анализом (PLS-DA), случайного леса (Random Forest, RF) с последующим формированием спектральных матриц, построением ROC-кривых с расчетом чувствительности и специфичности разработанного способа диагностики (проводился многопараметрический/многофакторный сравнительный анализ).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Апробация методики проведения измерений при использовании СКРСФ в диагностике заболеваний ЛОР-органов (органов головы и шеи)

На первом этапе исследований была проведена разработка и апробация методологии с использованием СКРФ в диагностике заболеваний головы и шеи. Проведенная серия экспериментов продемонстрировала наиболее рациональные условия конфокальной спектроскопии комбинационного рассеяния света для проведения экспресс-диагностики патологии ЛОР-органов. При проведении измерений ex vivo наиболее информативными оказались измерения нативного материала на стеклах с алюминиевым напылением по сравнению с анализом образцов в парафиновых блоках и на кварцевых стеклах, а также криосрезов, фиксированных в геле [Тимурзиева А.Б., Попадюк В.И., Кириченко И.М. и соавт., 2026]. Были разработаны критерии диагностики и обоснована информативность использования спектрально-метаболомного анализа в ранней неинвазивной диагностике воспалительных и опухолевых заболеваний ЛОР-органов и других органов головы и шеи. На последующих этапах исследования были проанализированы спектры интактных тканей и тканей, вовлеченных в воспалительный и опухолевый процесс при заболеваниях ЛОР-органов с использованием длин волн лазерного излучения 405, 532, 785, 1064 нм.

Научно-практическое обоснование применения и разработка многоволновой спектроскопии комбинационного рассеяния света в ранней экспресс-диагностике заболеваний полости носа и околоносовых пазух. Отличительной особенностью разработанного и представленного в работе метода является возможность проведения ранней неинвазивной экспресс-диагностики патологического процесса с применением нескольких длин волн и последующей идентификацией биомаркеров заболеваний ex vivo и in vivo. Проведение метода СКРСФ позволило дифференцировать спектры интактной слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух (рисунок 2) от спектров ткани полипов (рисунок 3).

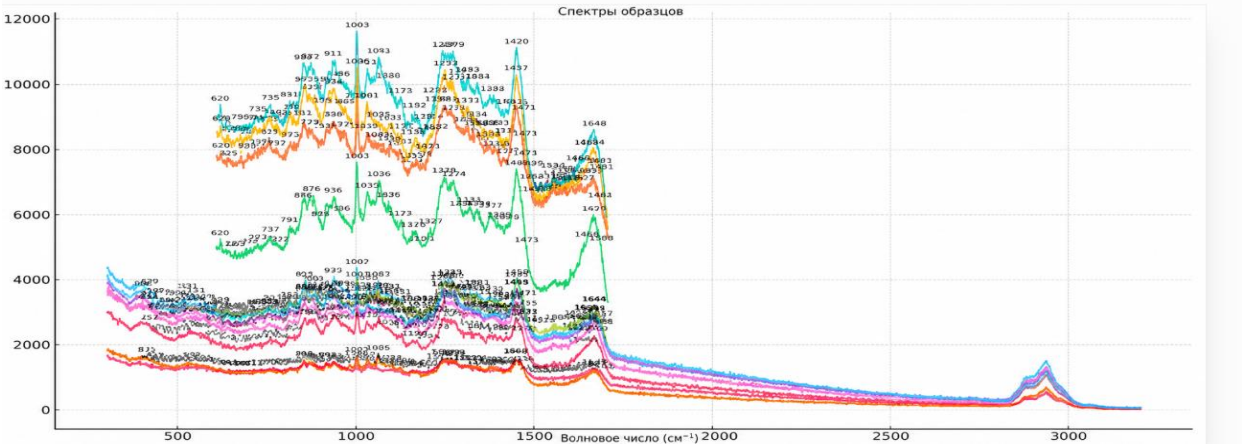

Рисунок 2 – Спектры комбинационного рассеяния света интактной слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух. По оси абсцисс – величины волновых чисел (в $см^{-1}$), по оси ординат – интенсивность сигнала (в относительных единицах)

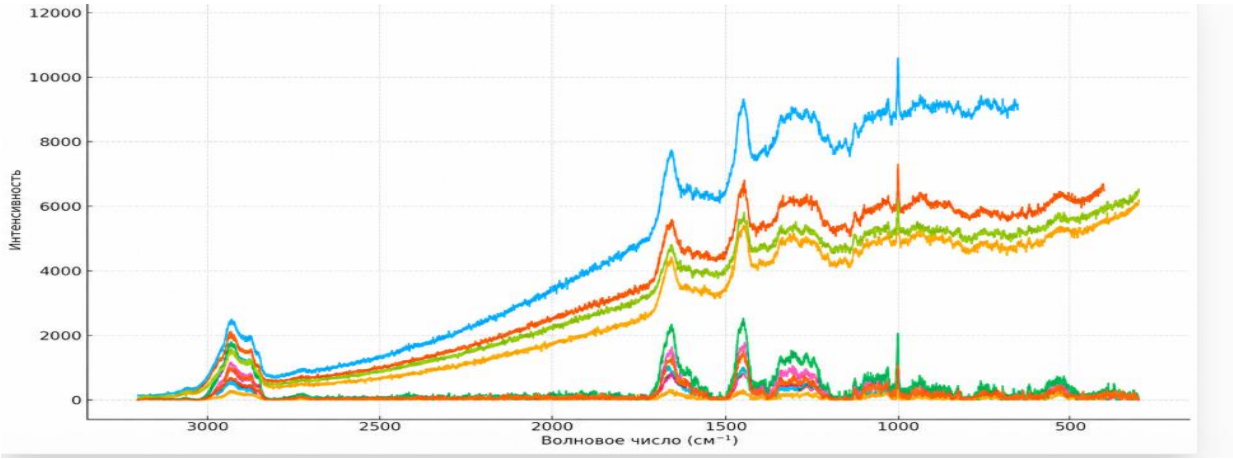

Рисунок 3 – Спектры комбинационного рассеяния света слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух, вовлеченных в воспалительный процесс при полипозном риносинусите (спектры ткани полипов). По оси абсцисс – величины волновых чисел (в $см^{-1}$), по оси ординат – интенсивность сигнала (в относительных единицах)

В ходе исследования были проанализированы спектры ткани полипов в сравнении с интактной слизистой оболочкой околоносовых пазух, а также с тканями кист околоносовых пазух; помимо этого, спектральный анализ проводился в отношении плоскоклеточной карциномы околоносовых пазух в сравнительном аспекте с хроническим риносинуситом различных типов. Дифференциация интактной слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух и полипозной ткани при полипозном риносинусите, а также ткани кист околоносовых пазух и слизистой оболочки околоносовых пазух при хроническом риносинусите без формирования полипов была выполнена с показателями специфичности, чувствительности и точности, близкими к 100%, для расчета итоговых показателей чувствительности и специфичности применялось распределение Пуассона. В ходе исследования было отмечено, что в спектрах КРС полипов (рисунок 4) обращают на себя внимание линии КРС, характерные для периостина (рисунок 5) и других компонентов биологической ткани, которые позволяют отличить их от спектров кист околоносовых пазух и слизистой оболочки околоносовых пазух, вовлеченной в воспалительный процесс при хроническом риносинусите без формирования полипов. На рисунке 4 визуализируются характерные пики, соответствующие компонентам белков, включая амидные полосы I и III; аминокислот, в том числе фенилаланину и пролину, а также нуклеиновым кислотам и липидам. Выявленные компоненты отражают процессы хронического воспаления и ремоделирования слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух, характерные для полипозного риносинусита (ПР).

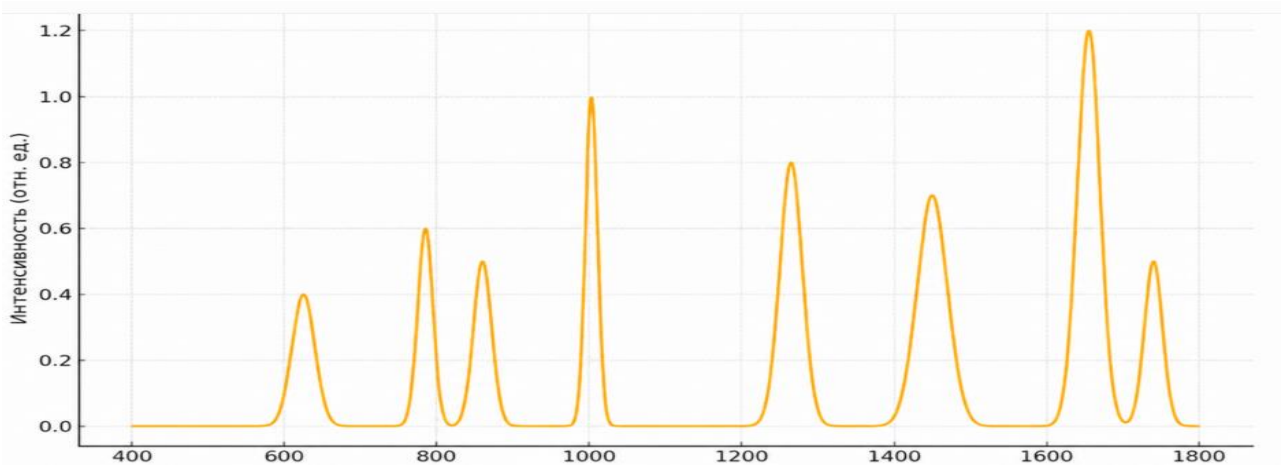

Рисунок 4 – Спектр комбинационного рассеяния света, зарегистрированный с поверхности полипозной ткани при риносинусите. По оси абсцисс- величины волновых чисел (в $см^{-1}$), по оси ординат – интенсивность сигнала (в относительных единицах)

В ходе исследования были также выделены индивидуальные спектральные линии, характерные для полипозного риносинусита и ассоциированные с наличием периостина, гликозаминогликанов и различных классов липидов. Указанные соединения могут рассматриваться как значимые биомаркеры данного заболевания. На рисунке 5 представлен спектр комбинационного рассеяния света белка периостина, уровень экспрессии которого был повышен при эозинофильном воспалении, характерном для полипозного риносинусита, что было продемонстрировано в ходе проведенного исследования.

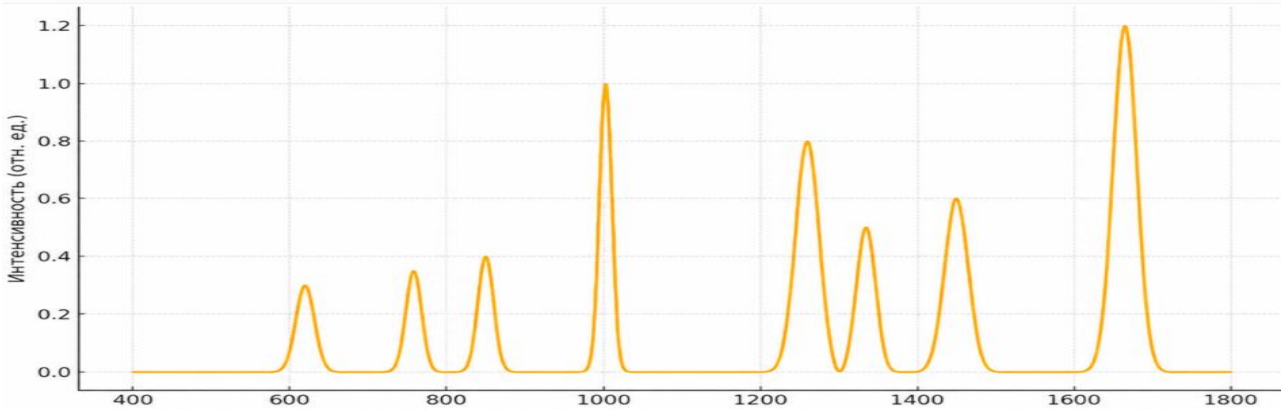

Рисунок 5 – Спектр комбинационного рассеяния света белка периостина

К характерным полосам комбинационного рассеяния света (КРС) в данном спектре относятся пик 1003 $см^{-1}$, соответствующий фенилаланину, и полоса в области 1665 $см^{-1}$, ассоциированная с амидом I. Совокупность выявленных спектральных характеристик отражает белковую структуру периостина. Для периостина также характерно наличие интенсивных полос в области амида I при 1665 $см^{-1}$, амида III и аминокислот пролинового ряда в диапазоне около 850 $см^{-1}$. Результаты серии проведенных исследований свидетельствуют о том, что периостин может рассматриваться как потенциальный биомаркер при выполнении многоволновой

спектроскопии комбинационного рассеяния света. На усредненных спектрах комбинационного рассеяния света (КРС) при полипозном риносинусите, интактной слизистой оболочке околоносовых пазух, кистах верхнечелюстных пазух представляется возможным проанализировать индивидуальные спектральные критерии и показатели, позволяющие дифференцировать их между собой (рисунок 6).

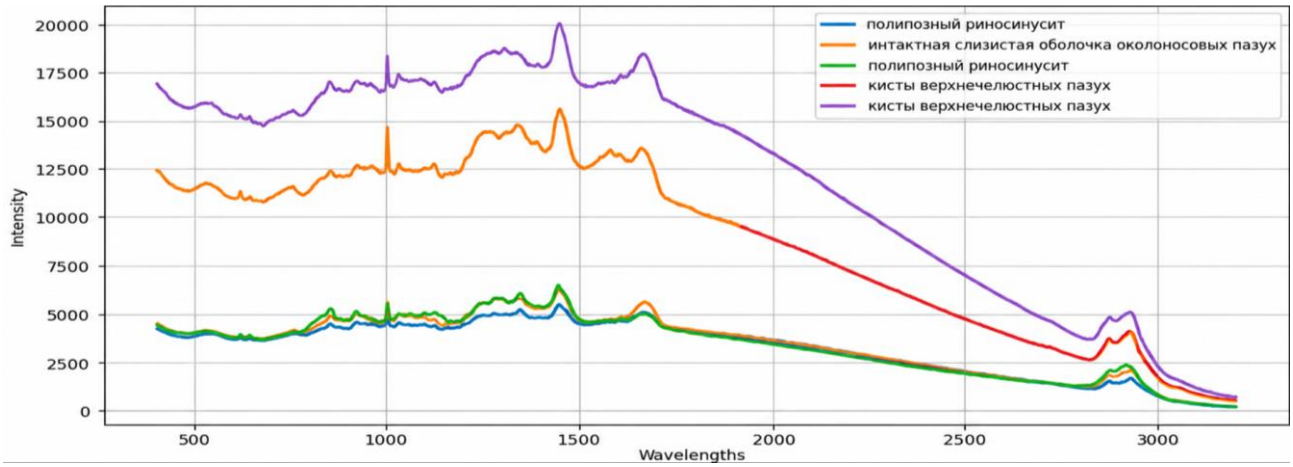

Рисунок 6 – Усредненные спектры комбинационного рассеяния света (КРС) исследуемых групп. По оси абсцисс – величины волновых чисел (в $см^{-1}$), по оси ординат – интенсивность сигнала (в относительных единицах, ОЕ)

Модель случайного леса в отношении дифференциации интактной ткани слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух от ткани, вовлеченной в воспалительный процесс при различных формах хронического риносинусита, и кист околоносовых пазух продемонстрировала важность исследуемых признаков в группах (рисунок 7).

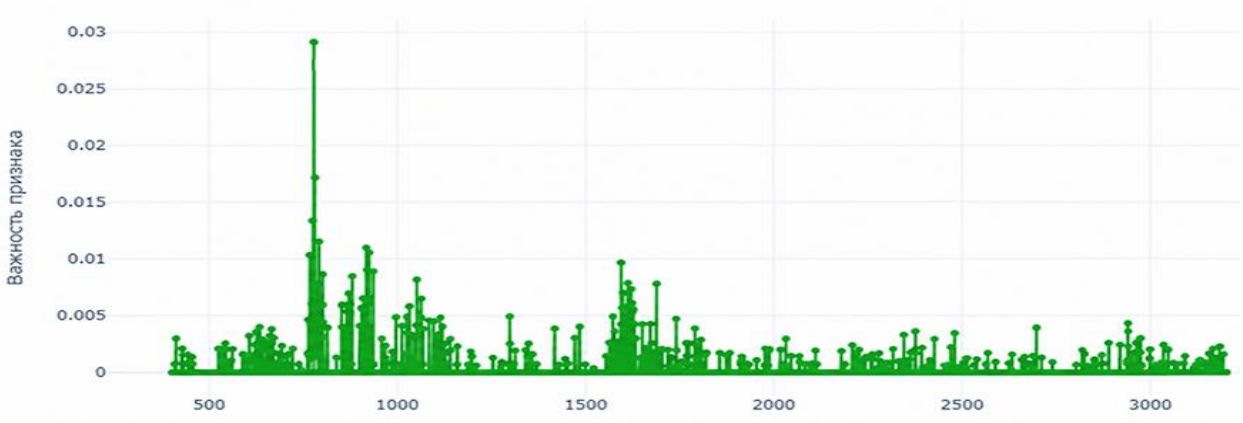

Рисунок 7 – Модель с использованием метода случайного леса (Random forest)

Подобный анализ был проведен не только для проведения «оптической биопсии ex vivo», но и для анализа спектров in vivo, что можно использовать с точки зрения скрининговой экспресс-диагностики и назначения персонализированного лечения, оценки эффективности проводимой терапии полипозного риносинусита и других заболеваний полости носа и околоносовых пазух, профилактики рецидивов заболевания и оценки границ резекции ткани,

вовлеченной в патологический процесс. Серия проведенных экспериментов и исследований ex vivo явилась основой для последующего применения методики in vivo.

Диагностика in vivo. Использование метода СКРСФ позволило разработать дифференциально-диагностические критерии в отношении полипозного риносинусита и кист верхнечелюстных пазух после удаления базовой линии и сглаживания (рисунок 8).

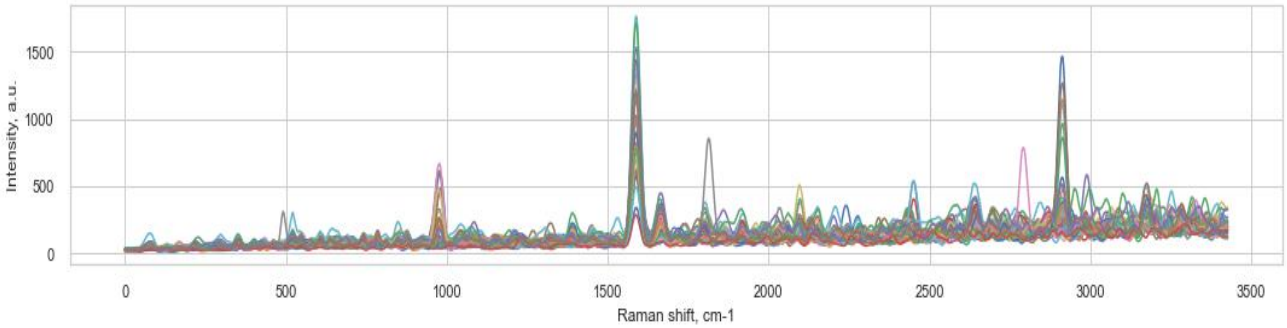

Рисунок 8 – Спектры КРС полипозной ткани верхнечелюстной пазухи при полипозном риносинусите и кист верхнечелюстных пазух. По оси абсцисс – величины волновых чисел (в $см^{-1}$), по оси ординат – интенсивность сигнала (в относительных единицах)

При обработке данных было отмечено, что при построении графика зависимости MSE (среднеквадратичного отклонения) от количества PLS-компонент с последующим построением PLS-DA модели и применения метода кросс-валидации – «leave one out» позволил получить ROC кривую (Receiver Operating Characteristic), характеризующую диагностическую эффективность модели классификации (рисунок 9), при этом в отношении показателей чувствительности и специфичности рассчитывались 95% доверительные интервалы с использованием метода, основанного на распределении Пуассона.

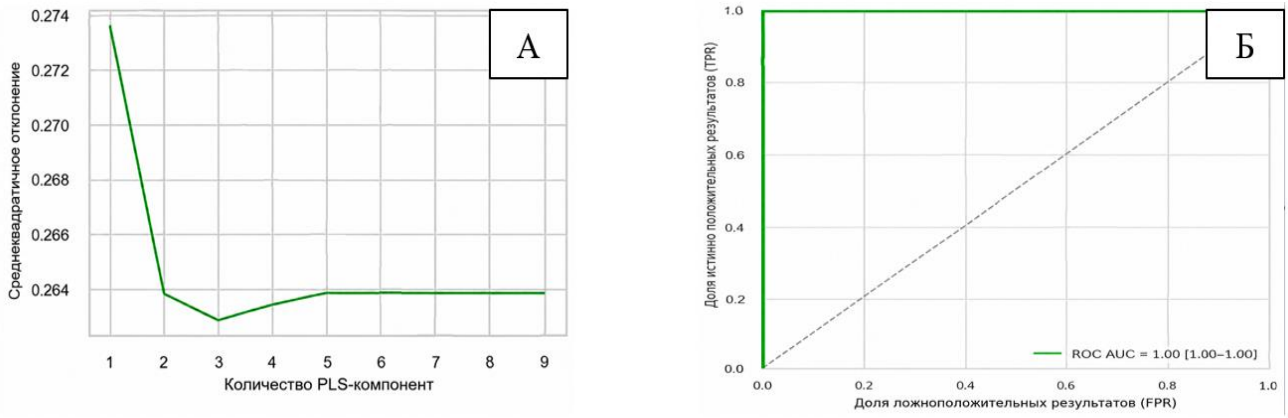

Рисунок 9 – График зависимости MSE от количества PLS компонент (А), ROC-кривая (Б) По оси абсцисс – доля ложноположительных результатов (False Positive Rate, FPR), по оси ординат – доля истинно положительных результатов (True Positive Rate, TPR), соответствующая чувствительности модели

При этом наиболее информативные линии комбинационного рассеяния света (VIP-полосы – Variable Importance in Projection), которые позволяют дифференцировать полипозный риносинусит от кист околоносовых пазух, относятся к дифференциально-диагностическим показателям (рисунок 10).

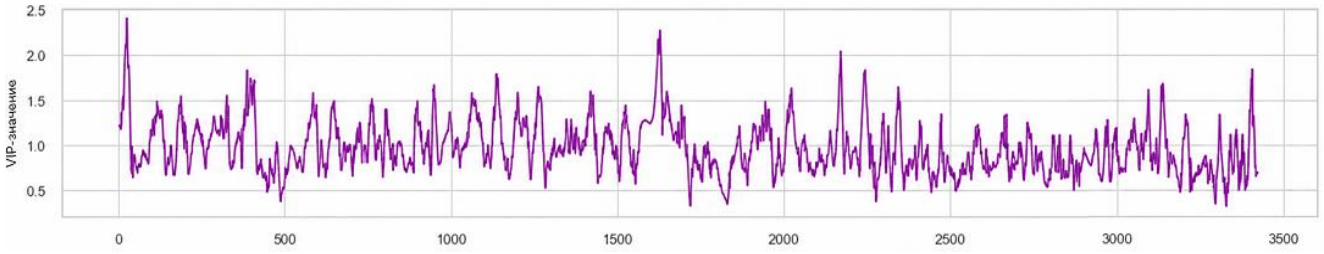

Рисунок 10 – Наиболее информативные линии комбинационного рассеяния света (VIP-полосы), позволяющие дифференцировать полипозный риносинусит от кист околоносовых пазух. По оси абсцисс – величины волновых чисел, по оси ординат – значения VIP-полос

Спектры КРС, информативные для проведения дифференциации интактной слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух и полипозной ткани при полипозном риносинусите после удаления базовой линии и сглаживания позволили продемонстрировать информативность применения метода не только ex vivo, но и in vivo (рисунок 11).

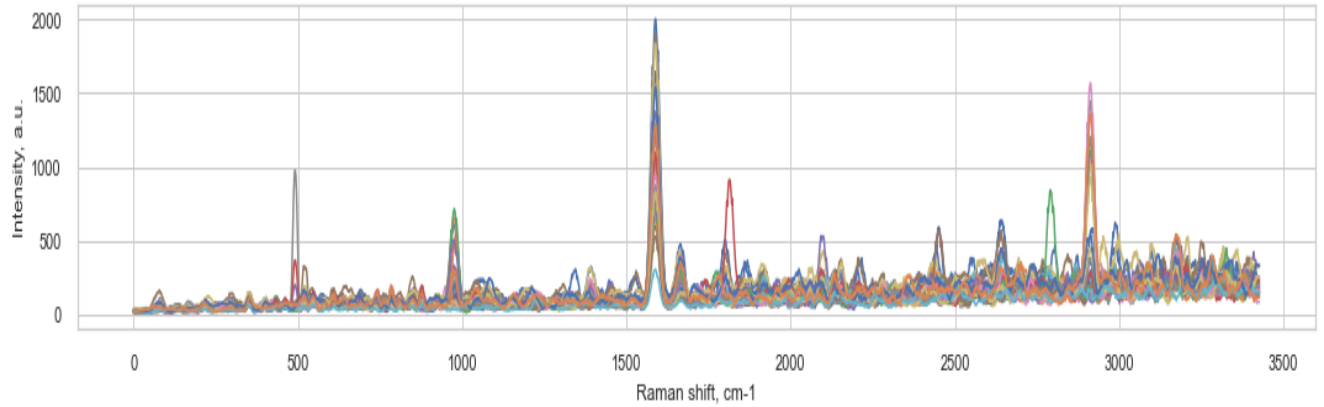

Рисунок 11 – Спектры КРС для дифференциации интактной ткани слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух и полипозной ткани при полипозном риносинусите после удаления базовой линии и сглаживания

Наиболее информативные линии комбинационного рассеяния света – VIP-полосы, позволяющие дифференцировать спектр полипозной ткани при полипозном риносинусите от спектра интактной слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух, не вовлеченной в патологический процесс, позволяют рассматривать их в качестве дифференциально-диагностических показателей (рисунок 12).

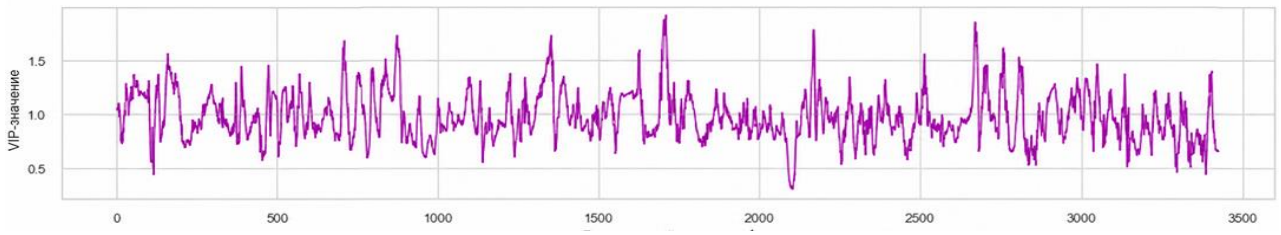

Рисунок 12 – Наиболее информативные линии комбинационного рассеяния света – VIP-полосы для дифференциации полипозного риносинусита, интактной слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух, не вовлеченной в патологический процесс и кист околоносовых пазух. По оси абсцисс отмечены значения волновых чисел ($см^{-1}$), по оси ординат – величины VIP-показателей (ОЕ).

Помимо оценки спектральных различий с выделением VIP-полос и построением ROC-кривых, был выполнен анализ биомаркеров полипозной ткани. В результате исследования были идентифицированы наиболее значимые компоненты, которые могут рассматриваться как информативные критерии ранней неинвазивной диагностики полипозного риносинусита. Из основных выделенных нами компонентов, которые могут служить диагностическими показателями при постановке диагноза «Полипозный риносинусит» на ранней стадии можно отметить следующие компоненты: амид I (ν C=O): 1650–1660 $см^{-1}$; амид II (δ N–H): 1550–1560 $см^{-1}$; ν C=O жирных кислот: ~1740 $см^{-1}$; наличие ν C–H-групп (метильные и метиленовые): 2950–2850 $см^{-1}$; δ C–H: 1470–1440 $см^{-1}$ (углеводы и фосфо-, эфирные связи); ν C–O–C (углеводы): 1200–1000 $см^{-1}$; ν P=O (фосфаты): 1250–1220 $см^{-1}$; O–H/N–H растяжения: широкий диапазон 3200–3600 $см^{-1}$; C=C (ароматические/ненасыщенные): около 1600 $см^{-1}$; C=O **(**кетоны, эфиры, карбоновые кислоты): 1700–1720 $см^{-1}$. Таким образом, полученные линии комбинационного рассеяния света позволяют охарактеризовать набор индивидуальных метаболомных характеристик полипозного риносинусита по сравнению с интактной тканью. Так, амид I (1630–1670 $см^{-1}$) и амид III (1224–1268 $см^{-1}$) отражают структуру α-спирали и β-складок; отмечаются пики дисульфидных связей (505–545 $см^{-1}$) и аминокислот с ароматическим кольцом (750, 830, 1002 $см^{-1}$ и выше) – маркеры боковых цепей. Наличие липидов характеризуется соответствующими CH_2/CH_3 группами (1360–1450 $см^{-1}$) и C–C- растяжением (1065–1070 $см^{-1}$) и пиками на 2870–2917 $см^{-1}$, что отражает насыщенность липидами и белками; для нуклеиновых кислот характерны пики 726, 785, 1575–1609 $см^{-1}$ и линии PO_2^- фосфатной группы (1090–1096 $см^{-1}$) – универсальные маркеры ДНК/РНК, цитохромы характеризуются наличием линий КРС на 1129, 1310–1315 $см^{-1}$, что является сигналом клеточного стресса/апоптоза, для соотношения тирозина/триптофана характерно наличие пиков ~750, 830–850, 1615 $см^{-1}$ [Xie S. et al., 2023]. При полипозном риносинусите регистрировались линии комбинационного рассеяния, которые не были характерны для интактной слизистой оболочки полости носа и околоносовых

пазух, а также кист околоносовых пазух и слизистой оболочки околоносовых пазух при хроническом риносинусите без формирования полипов. Следует отметить, что при стандартном осмотре слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух не визуализировались изменения полипозного характера, которые были позднее выявлены результатами спектроскопического исследования данной области. Дополнительные отличительные пики, которые также можно применять при проведении дифференциальной диагностики: 853 (пролин, гидроксипролин, тирозин), 940 (белки, коллаген), 1078 (фосфолипиды, триолеин, нуклеиновые кислоты), 1335 (белки/триптофан, эластин, цитохром B, миоглобин, аденозин, гуанин), 1554 (амид-II, триптофан, гем, белки), 2885 (липиды, белки) и 2940 $см^{-1}$ (белки, нуклеиновые кислоты, липиды). Как было продемонстрировано в исследовании, в интактной слизистой оболочке пики 853 и 1078 $см^{-1}$ встречаются, однако они выражены слабее; линии комбинационного рассеяния света аминокислот и липидов регистрируются без усиленного сигнала, характеризующего воспалительный процесс. Таким образом, полипозная ткань характеризуется усиленными пиками на 853, 940, 1078, 1335, 1554, 2885–2940 $см^{-1}$, отражающими структурно-метаболические изменения в ткани, чего не наблюдается в норме. Гликозоаминогликаны (ГАГ) являются неотъемлемым компонентом протеогликанов, которые являются составляющими соединительной ткани. Среди полученных пиков ГАГ можно выделить области КРС ~1066–1070 $см^{-1}$, соответствующее симметричному растяжению OSO_3 (сульфатов), ~1248 $см^{-1}$, - связям C–O–C, ~1378 $см^{-1}$, - CH_3-колебаниям [Brézillon S et al., 2017], а также 1000–1200 $см^{-1}$ и 1300–1450 $см^{-1}$, соответствующих ГАГ (сульфаты, CH-группы) [Gao T. et al., 2021]. Спектральный анализ с использованием описанных выше методов был проведен в отношении дифференциации различной патологии полости носа и околоносовых пазух с использованием СКРСФ (дифференциальной диагностики воспалительного и опухолевого процесса в проекции полости носа и околоносовых пазух). При сравнении спектров плоскоклеточной карциномы околоносовых пазух и их интактной слизистой оболочки также были отмечены спектральные различия (рисунок 13).

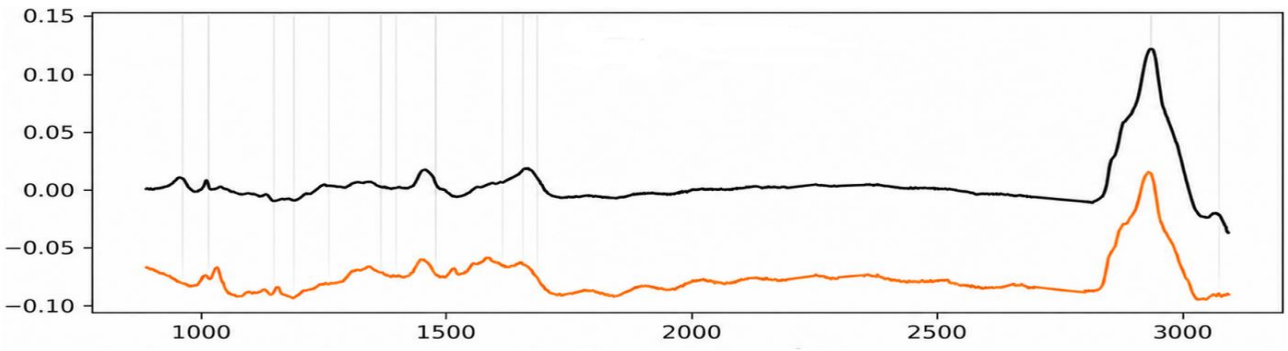

Рисунок 13 – Усредненные спектры интактной слизистой оболочки полости носа (обозначена черным цветом) и околоносовых пазух и плоскоклеточной карциномы полости

носа и околоносовых пазух (обозначена оранжевым цветом). По оси абсцисс – величины волновых чисел в обратных сантиметрах ($см^{-1}$), по оси ординат – интенсивность сигнала в относительных единицах

Научно-практическое обоснование применения и разработка многоволновой спектроскопии комбинационного рассеяния света в ранней экспресс-диагностике заболеваний глотки. Помимо использования СКРСФ в диагностике патологии полости носа и околоносовых пазух метод зарекомендовал себя в дифференциации воспалительного и опухолевого процесса в глотке. При сравнении спектральных характеристик плоскоклеточной карциномы носоглотки и лимфоидной ткани миндалин наиболее значимыми были следующие VIP- полосы -показатели модели PLS-DA: 500, 570, 1098, 1161, 1519, 2880 и 2931 $см^{-1}$ (рисунок 14). Результаты исследования свидетельствуют о возможности применения метода для ускоренной идентификации злокачественного процесса и перспективности его использования в качестве «оптической биопсии» ex vivo и скрининговой методики in vivo для идентификации патологического процесса на стадии его инициации.

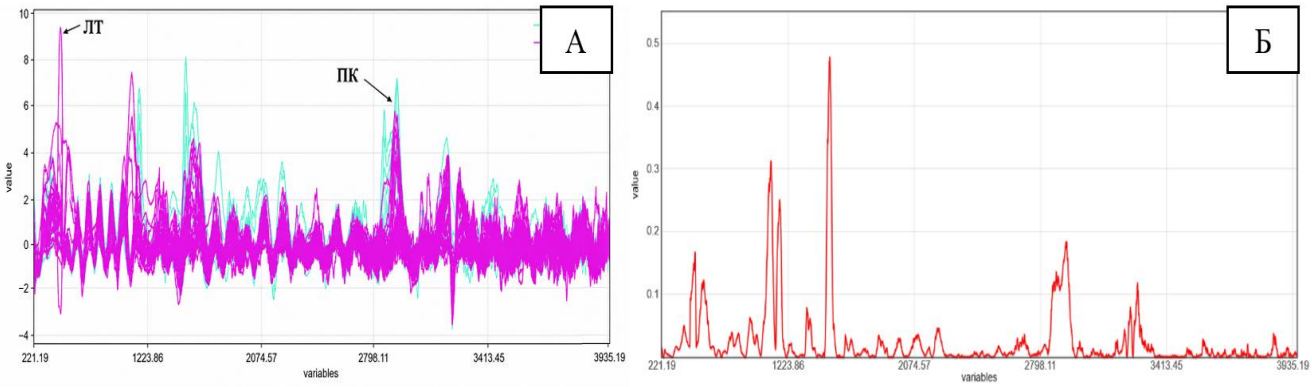

Рисунок 14 – Модель после предварительной обработки спектров плоскоклеточной карциномы (ПК) носоглотки и лимфоидной ткани миндалин (ЛТ); модель после сглаживания, выделения сигнала КРС, нормирования и центрирования. По оси абсцисс указаны волновые числа в $см^{-1}$, по оси ординат – интенсивность сигнала в относительных единицах (ОЕ) (А); наиболее информативные линии КРС для дифференциации спектров лимфоидной ткани миндалин и плоскоклеточной карциномы носоглотки (Б)

После обработки спектров выделены наиболее значимые спектральные линии КРС, информативные для дифференциации воспалительного и опухолевого процесса при патологии носоглотки (рисунок 14). Анализ таких полос необходим для интерпретации морфометрических, метаболических и функциональных различий между интактной тканью, хроническим воспалительным процессом, доброкачественным новообразованием и злокачественной трансформацией клеток. Линии КРС отражают состав метаболитов и структурные изменения ткани.

В отдельном сравнении были исследованы спектральные характеристики плоскоклеточной карциномы небных миндалин и хронического тонзиллита компенсированной формы (согласно классификации хронического тонзиллита по И.Б. Солдатову [Солдатов И.Б., 1975] (рисунок 15).

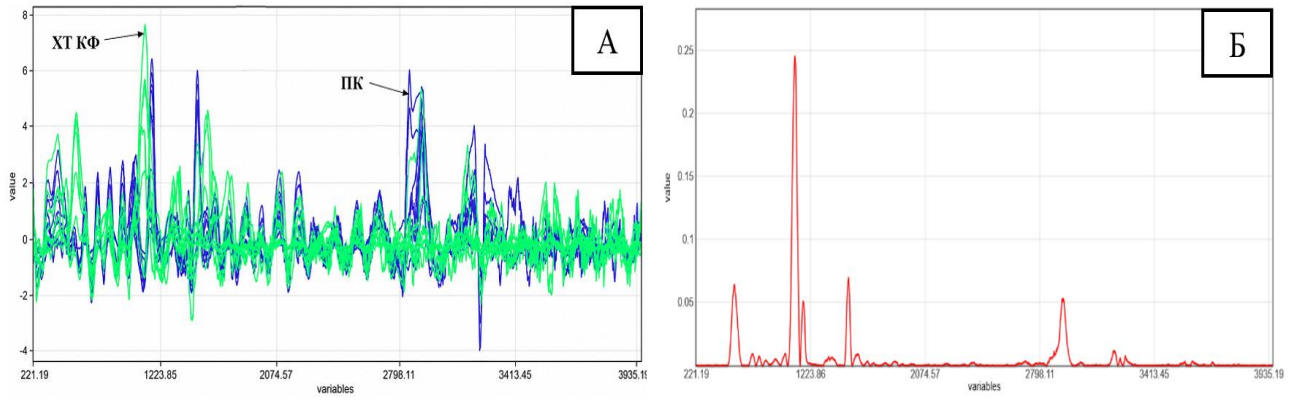

Рисунок 15 – Модель после предварительной обработки спектров плоскоклеточной карциномы небных миндалин и ткани небных миндалин при хроническом тонзиллите компенсированной формы (ХТ КФ); модель после сглаживания, выделения сигнала КРС, нормирования и центрирования) (А); наиболее информативные полосы при сравнении плоскоклеточной карциномы (ПК) и ткани небных миндалин при хроническом тонзиллите компенсированной формы (ХТ КФ) (Б). По оси абсцисс указаны волновые числа в $см^{-1}$, по оси ординат – интенсивность сигнала в относительных единицах (ОЕ)

Наиболее информативными полосами КРС при указанном сравнении были 573, 1094, 1162, 1520 и 2932 $см^{-1}$ (рисунок 15). Полученные результаты подтверждают возможность разделения хронического воспалительного процесса в глотке и опухолевой ткани при плоскоклеточной карциноме с использованием СКРСФ. При сравнении спектральных особенностей ткани небных миндалин при хроническом тонзиллите декомпенсированной формы и плоскоклеточной карциноме небных миндалин была отмечена воспроизводимость диагностических результатов (рисунок 16). Спектральные характеристики тканей после предварительной обработки при дифференциации плоскоклеточной карциномы небных миндалин и хронического тонзиллита декомпенсированной формы позволили выделить наиболее информативные линии КРС в данном случае: 488, 1149, 1358, 1516, 1575, 1627, 2861 и 2931 $см^{-1}$ (рисунок 16).

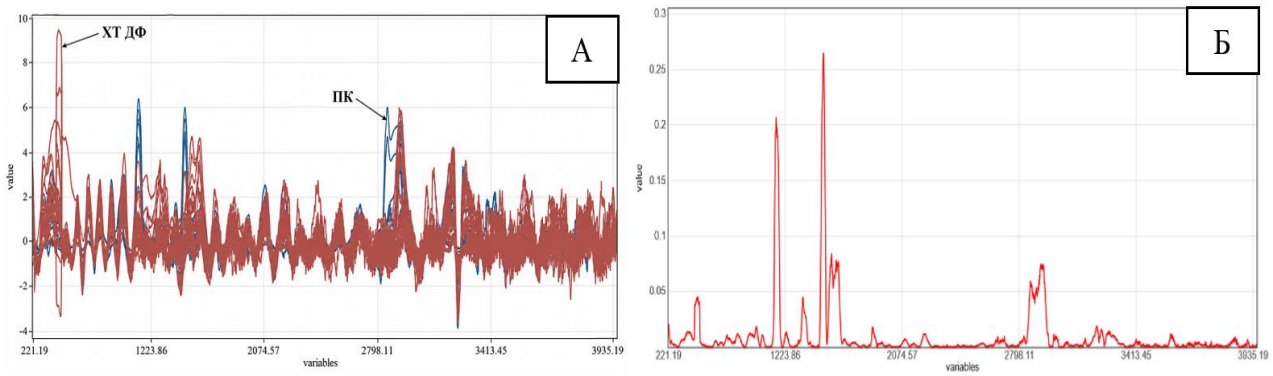

Рисунок 16 – Спектральные характеристики после предварительной обработки при дифференциации плоскоклеточной карциномы глотки и хронического тонзиллита декомпенсированной формы (А); наиболее информативные линии КРС для дифференциации ПК небных миндалин и хронического тонзиллита декомпенсированной формы (Б)

Флюоресценция в диагностике воспалительного процесса при патологии ЛОР-органов. Помимо комбинационного рассеяния света следует обратить внимание на феномен флюоресценции тканей ЛОР-органов. В ходе исследования был проведен эксперимент, доказывающий влияние сигнала флюоресценции на общую характеристику спектров тканей при патологии ЛОР-органов. Спектральные характеристики ткани небных миндалин при хроническом тонзиллите характеризуются увеличением интенсивности флюоресценции ткани небных миндалин по сравнению с интактной областью, появлением дополнительных пиков на величинах волновых чисел 6350-6400 $см^{-1}$, нарушением структурированности ткани небных миндалин по сравнению с интактной тканью (рисунок 17, А). В свою очередь, при анализе спектральных характеристик ткани в области миндаликовых ниш пациента К. 28 лет спустя 2 недели после двусторонней тонзиллэктомии было отмечено, что интенсивность флюоресценции снизилась, структурированность ткани частично восстановилась. Спектральные характеристики хронического тонзиллита сохранялись: была изменена структурированность ткани, интенсивность флюоресценции отмечалась выше значений, которые регистрируются в норме, однако более не визуализировался дополнительный пик флюоресценции на величине волнового числа 6350 $см^{-1}$ (рисунок 17, Б).

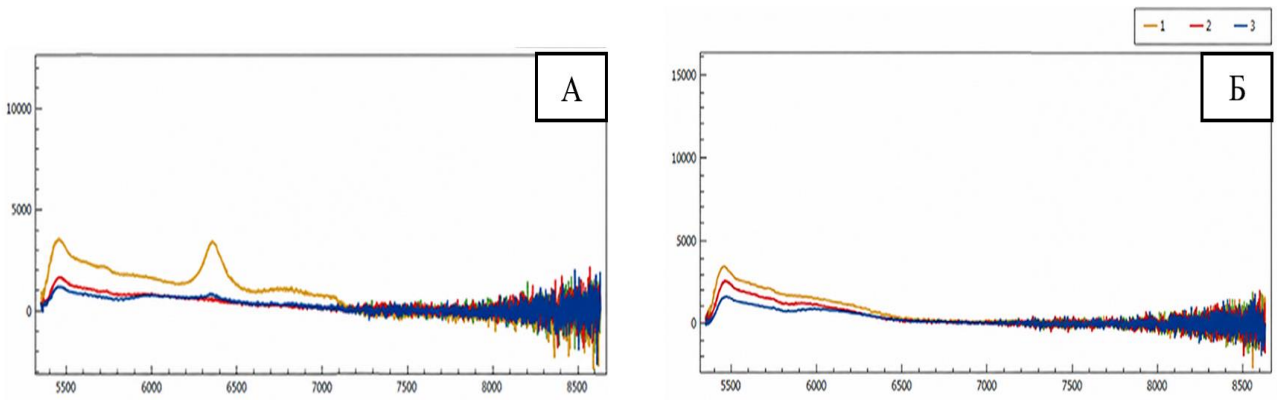

Рисунок 17 – Спектры ткани небных миндалин пациента с хроническим тонзиллитом (А); спектры ткани в области миндаликовых ниш пациента К. 28 лет спустя 2 недели после двусторонней тонзиллэктомии (Б). По оси абсцисс – величины волновых чисел ($см^{-1}$), по оси ординат – относительные единицы интенсивности флюоресценции (ОЕ)

Научно-практическое обоснование применения и разработка многоволновой спектроскопии комбинационного рассеяния света в ранней экспресс-диагностике заболеваний гортани. В исследовании участвовали пациенты с плоскоклеточной карциномой гортани и полипами гортани. Спектры, полученные при данных заболеваниях, сравнивались со спектрами интактной слизистой оболочки гортани. Предпосылкой к проведению исследования явилась необходимость идентификации рака гортани на ранней стадии.

Спектроскопическое исследование, фиброларингоскопия и морфологическая верификация. Исследования проводились ex vivo непосредственно после удаления вовлеченной в патологический процесс ткани; интервал между иссечением материала и регистрацией спектра составлял 1-5 секунд. Применялся аппаратно-программный комплекс для проведения измерений ex vivo и in vivo, который позволил охарактеризовать не только особенности линий КРС, но и сигнала флюоресценции. В ходе исследования были получены спектры плоскоклеточной карциномы гортани (рисунок 18).

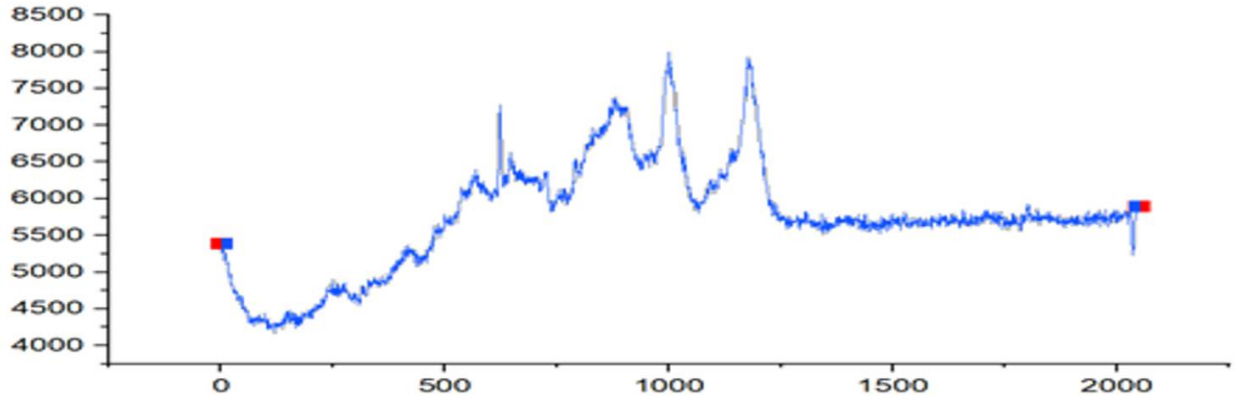

Рисунок 18– Спектр комбинационного рассеяния света ткани голосовых складок при плоскоклеточной карциноме гортани. По оси абсцисс – величины волновых чисел ($см^{-1}$), по оси ординат – интенсивность сигнала в относительных единицах (ОЕ)

Гистологическая верификация применялась во всех наблюдениях, включая оценку краев резекции. Основной сложностью при постановке диагноза «Рак гортани» является то, что пациенты обращаются на поздней стадии, при этом при объективном осмотре выявляются признаки злокачественного роста с участками хронического воспаления, наличием слизистого отделяемого, что затрудняет диагностику (рисунок 19, А, Б). Определение границ резекции сопряжено с трудностями, поскольку необходимо идентифицировать участок анатомических структур гортани, подлежащих удалению без существенного влияния на функцию гортани, что

обеспечивает профилактику рецидива заболевания. При гистологической верификации диагноза отмечается картина рака голосовых складок (рисунок 19, В). Однако объективного осмотра недостаточно для постановки диагноза, соответственно, необходима разработка метода, позволяющего оценить изменения злокачественного характера неинвазивно в режиме реального времени.

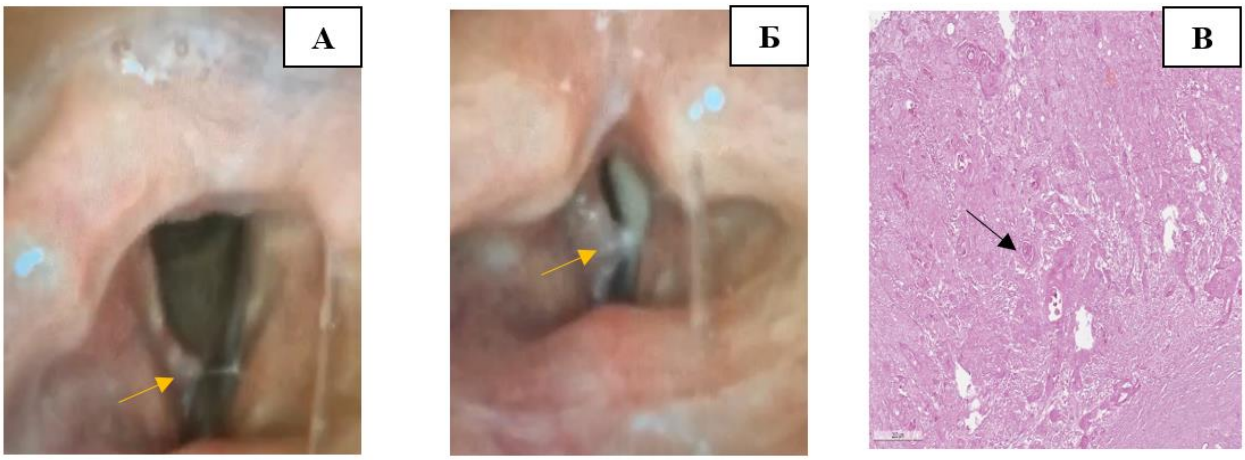

Рисунок 19 – Фиброларингоскопическая картина гортани на вдохе (А) и при фонации (Б): признаки злокачественного роста опухоли (желтая стрелка – плоскоклеточная карцинома гортани) и микропрепарат голосовых складок при плоскоклеточной карциноме голосовых складок (черная стрелка – кератиновые жемчужины) (В)

Спектральные признаки плоскоклеточной карциномы гортани. При проведении исследований in vivo в группе пациентов с недифференцированной плоскоклеточной карциномой гортани в спектральных кривых регистрировались пики КРС в областях 1250, 1400 и 1900 $см^{-1}$ [Тимурзиева А.Б, Попадюк В.И., Дуванский В.А., 2024]. У пациентов с низкодифференцированной неороговевающей плоскоклеточной карциномой гортани в спектральной кривой определялись линии КРС в областях 1200 и 2900 $см^{-1}$ (рисунок 20), помимо выраженного флюоресцентного фона.

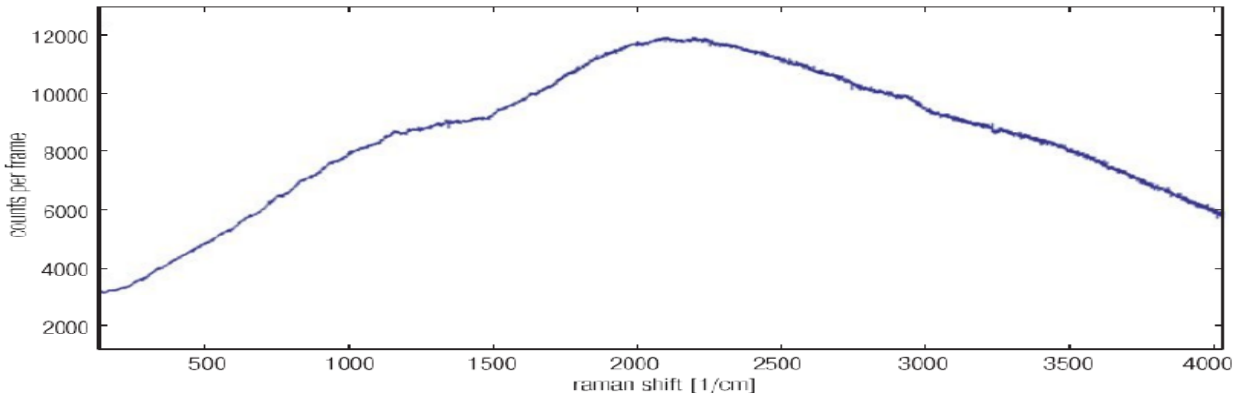

Рисунок 20 – Спектр низкодифференцированной неороговевающей плоскоклеточной карциномы гортани. По оси абсцисс – величины волновых чисел ($см^{-1}$),

по оси ординат – интенсивность сигнала в относительных единицах (ОЕ)

В группе пациентов с плоскоклеточной карциномой гортани и метастатическим поражением регионарных лимфатических узлов основные пики КРС определялись на величинах волновых чисел 1100, 1500 и 2900 $см^{-1}$, а дополнительные пики – на 800, 900, 1000, 1250, 1400, 1600, 1700 и 2700 $см^{-1}$ (рисунок 21).

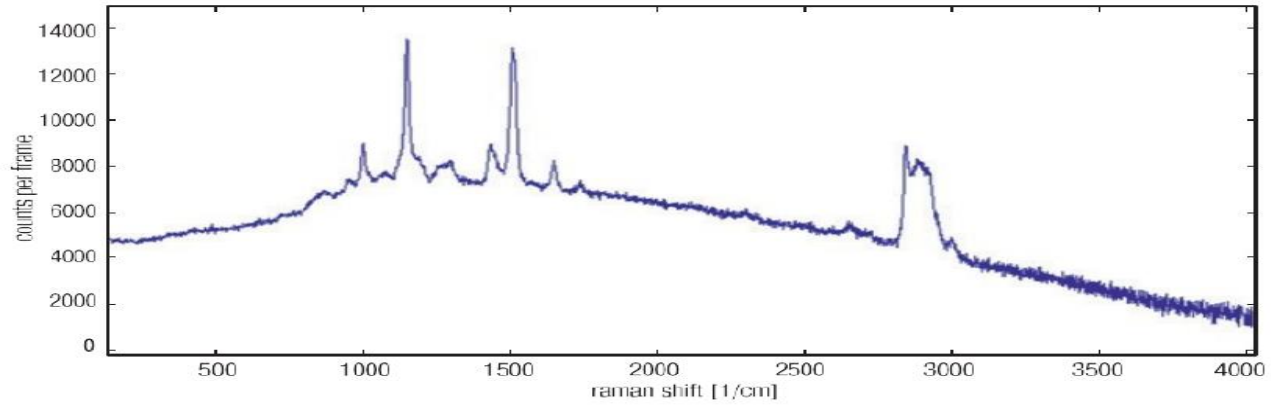

Рисунок 21 – Спектр плоскоклеточной карциномы гортани при метастазировании в регионарные лимфатические узлы. По оси абсцисс – величины волновых чисел ($см^{-1}$), по оси ординат – интенсивность сигнала в относительных единицах (ОЕ)

Результаты спектроскопического исследования подтверждались гистологическим исследованием. Спектры, зарегистрированные у пациентов с ларингеальной интраэпителиальной неоплазией (ЛИН III), отличались меньшей интенсивностью основных пиков и более плавными переходами между отдельными участками на спектральной кривой и, несмотря на выраженный генерализованный флюоресцентный фон, сохранялась возможность выделения пиков в областях 1100, 1500 и 2900 $см^{-1}$ (рисунок 22).

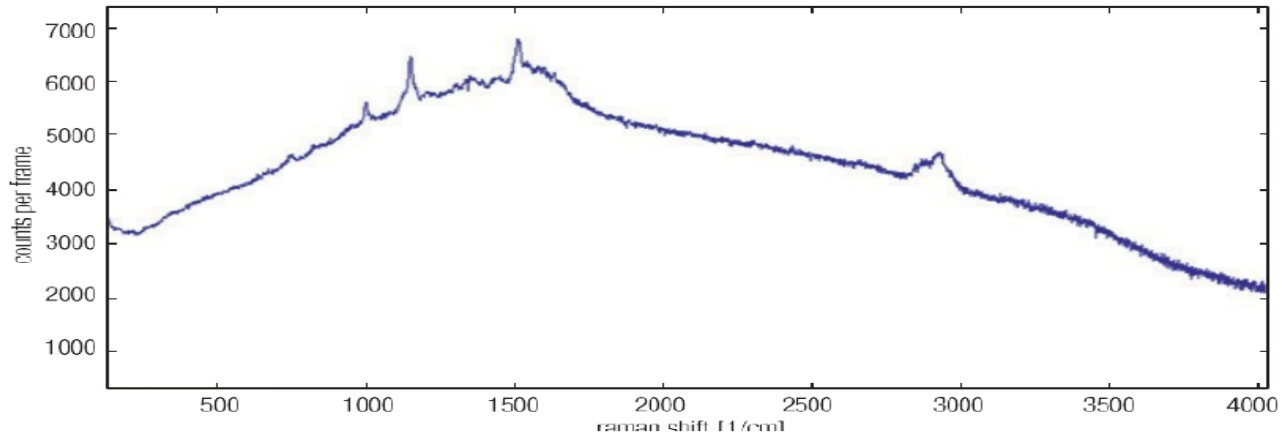

Рисунок 22 – Спектр ткани гортани при ларингеальной интраэпителиальной неоплазии (ЛИН III). По оси абсцисс – величины волновых чисел ($см^{-1}$), по оси ординат – интенсивность сигнала в относительных единицах (ОЕ)

Дифференциация спектров плоскоклеточной карциномы гортани и полипов гортани с использованием метода СКРСФ позволила выделить наиболее информативные линии КРС при доброкачественном и злокачественном процессе (рисунок 23).

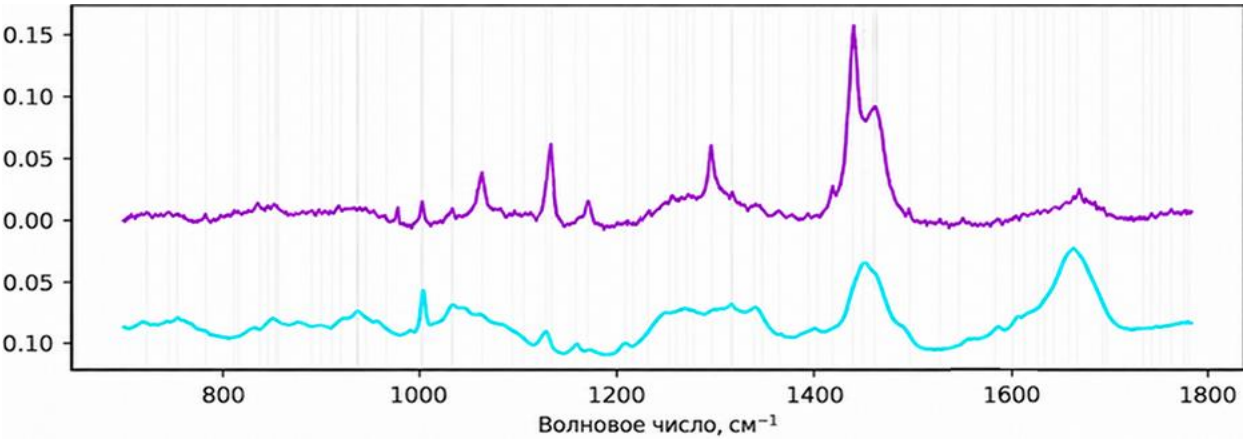

Рисунок 23 – График усредненных спектров сравниваемых нозологий: плоскоклеточной карциномы голосовых складок и полипов гортани. Сопоставление важности спектральных признаков Random Forest и усредненных спектров классов плоскоклеточной карциномы гортани (изображено на графике фиолетовым цветом) и полипов гортани (изображено на графике бирюзовым цветом). По оси абсцисс – величины волновых чисел в $см^{-1}$, по оси ординат – нормированная интенсивность КРС в относительных единицах

Диагностическая результативность метода. Во всех наблюдениях спектроскопическое заключение сопоставляли с результатами гистологического исследования. Помимо спектральных различий между интактной тканью гортани и плоскоклеточной карциномой, дополнительные дифференциально-диагностические показатели были выявлены между ороговевающим и неороговевающим вариантами плоскоклеточной карциномы гортани, что создает предпосылки для спектроскопической оценки морфологического типа опухоли в качестве проведения «оптической экспресс-биопсии» с использованием метода СКРСФ.

Научно-практическое обоснование применения и разработка многоволновой спектроскопии комбинационного рассеяния света в ранней экспресс-диагностике заболеваний уха. Учитывая то, что заболевания уха также являются широко распространенными, целесообразным явилось разработать алгоритмы диагностики воспалительных и опухолевых заболеваний данной локализации. Была проведена регистрация спектров тканей среднего уха, как интактной слизистой оболочки, так и ткани, вовлеченной в воспалительный и опухолевый процесс при хроническом гнойном среднем отите с формированием холестеатомы и без ее формирования, а также при адгезивном отите, гломусной опухоли среднего уха в сравнительном аспекте. Основной сложностью при регистрации спектров было то, что отмечался выраженный сигнал флюоресценции, который, по-видимому, может быть связан с микробиологической составляющей и нарушением структурированности ткани при

патологическом процессе [Тимурзиева А.Б., 2020]. В области интактной слизистой оболочки среднего уха регистрировались следующие характерные линии КРС: 781, 1095, 1154, 1340, 1451, 1514, 1640, 2054, 2204, 2729, 2937 и 3070 $см^{-1}$, а также линии в областях 1050, 1150, 1500 и 2950 $см^{-1}$ (рисунок 24).

Спектральная кривая слизистой оболочки среднего уха при хроническом среднем отите без формирования холестеатомы в стадии ремиссии характеризовалась резким повышением интенсивности флюоресценции, при этом выявленные особенности позволили дифференцировать измененную ткань от интактной слизистой оболочки среднего уха. Наиболее выраженными линиями КРС были следующие: 550, 722, 836, 955, 1003, 1093, 1154, 1307, 1339, 1434, 1516, 1584, 1637, 1742, 2065, 2244, 2448, 2586, 2684, 2731, 2882, 2936 и 3065 $см^{-1}$ (рисунок 25).

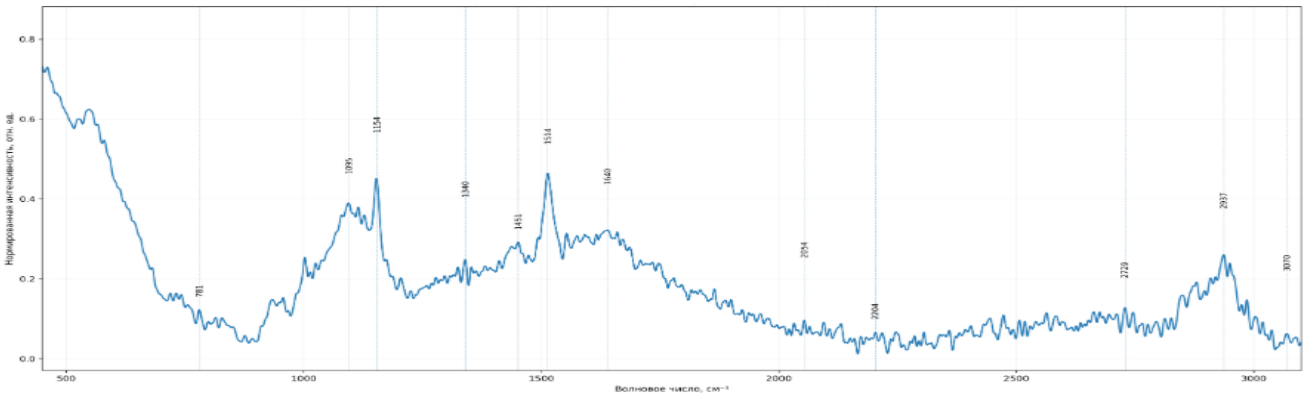

Рисунок 24 – Усредненный спектр интактной слизистой оболочки среднего уха. По оси абсцисс – величины волновых чисел ($см^{-1}$), по оси ординат – интенсивность в относительных единицах (ОЕ)

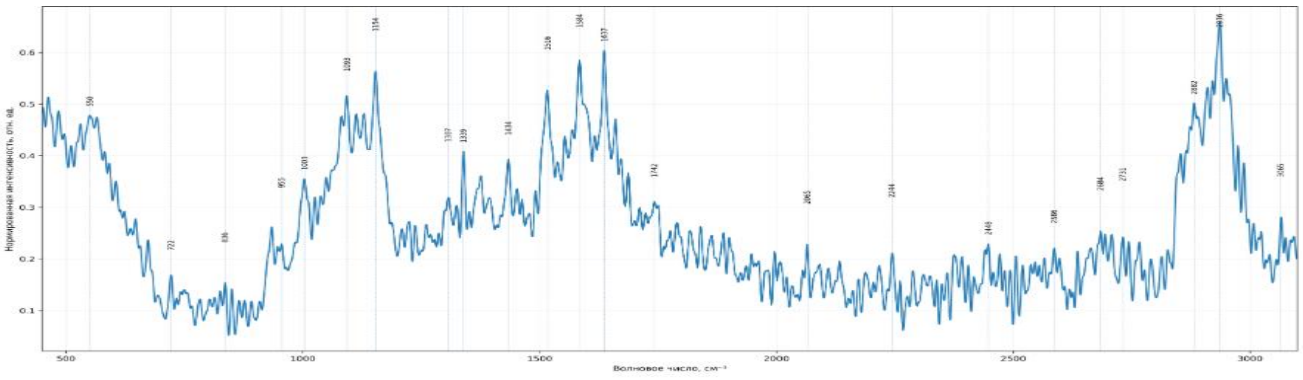

Рисунок 25 – Спектр слизистой оболочки среднего уха при хроническом среднем отите без формирования холестеатомы, ремиссия.

По сравнению со спектральной кривой, регистрируемой при хроническом воспалительном процессе в стадии ремиссии, спектр рубцово-измененной ткани барабанной полости при адгезивном среднем отите характеризовался первоначальным увеличением интенсивности флюоресценции с последующим постепенным ее снижением. Кривая имела

неравномерный зубчатый контур. Наиболее информативными линиями КРС на усредненном спектре были следующие: 555, 742, 827, 933, 1113, 1150, 1206, 1308, 1340, 1353, 1435, 1465, 1518, 1662, 1688, 1752, 2844, 2864, 2880, 2894, 2911, 2938, 2987-2990 и 3067 см⁻¹ (рисунок 26).

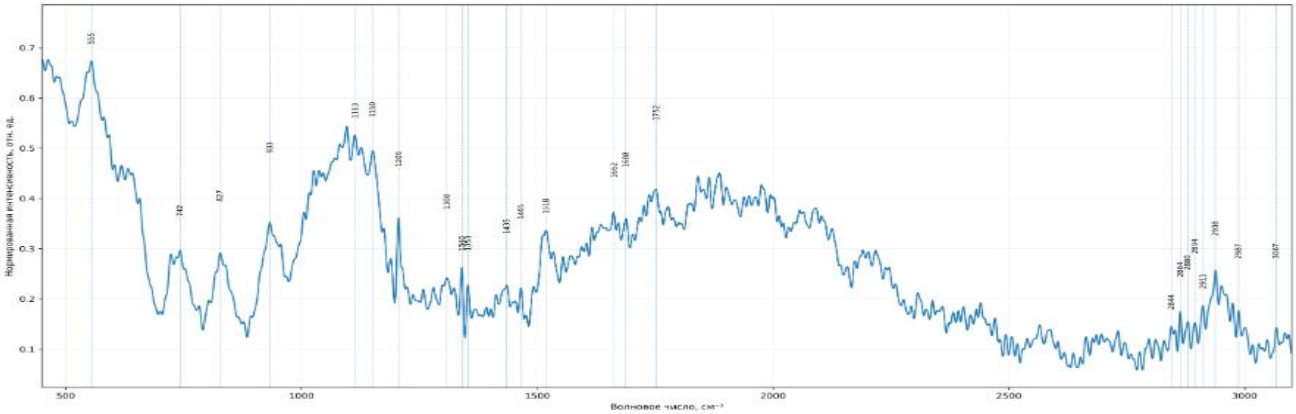

Рисунок 26 – Усредненный спектр рубцово-измененной ткани при адгезивном среднем отите

На данном этапе исследования было отмечено, что отмечаются различия между спектральной кривой грануляционной ткани среднего уха и спектрами рубцово-измененной ткани, сформировавшейся в результате длительно протекающего адгезивного процесса (более года). Спектр грануляционной ткани характеризовался более выраженным и резким снижением интенсивности флюоресценции. На усредненном спектре визуализировались линии КРС: 743, 827, 934, 1002, 1154, 1339, 1452, 1516, 1584, 1637, 1661, 1746, 1790, 1840, 2173, 2311, 2405, 2438, 2471, 2554, 2665, 2937, 3069 см⁻¹ (рисунок 27).

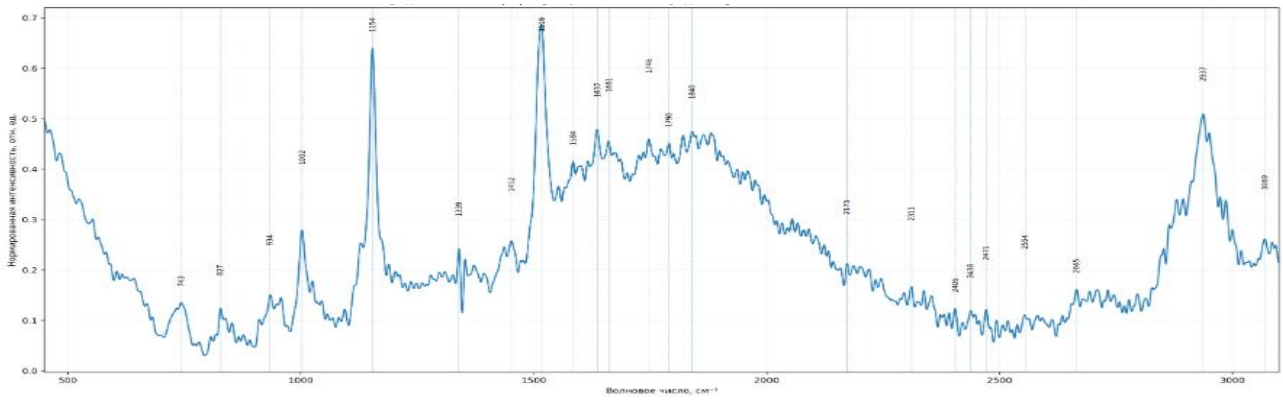

Рисунок 27 – Усредненный спектр ранней грануляционной ткани среднего уха непосредственно после стихания острого процесса

При адгезивном отите наиболее значимые линии КРС были 602 см⁻¹, 743 см⁻¹, 828 см⁻¹, 934 см⁻¹, 1026 см⁻¹, 1096 см⁻¹, 1206 см⁻¹. При анализе спектров ранней грануляционной ткани среднего уха наиболее значимыми являются следующие линии КРС: 1153 см⁻¹, 1517 см⁻¹, 2881 см⁻¹, 2911 см⁻¹, 2938 см⁻¹, 2974 см⁻¹, 3068 см⁻¹. Наиболее выраженными различиями по величине вклада можно считать следующие величины волновых чисел: 1096 см⁻¹, 1517 см⁻¹, 2938 см⁻¹,

(более выражены при грануляциях), 602 см$^{-1}$ и 1026 см$^{-1}$ (более выражены на поздней стадии адгезивного отита) (рисунок 28).

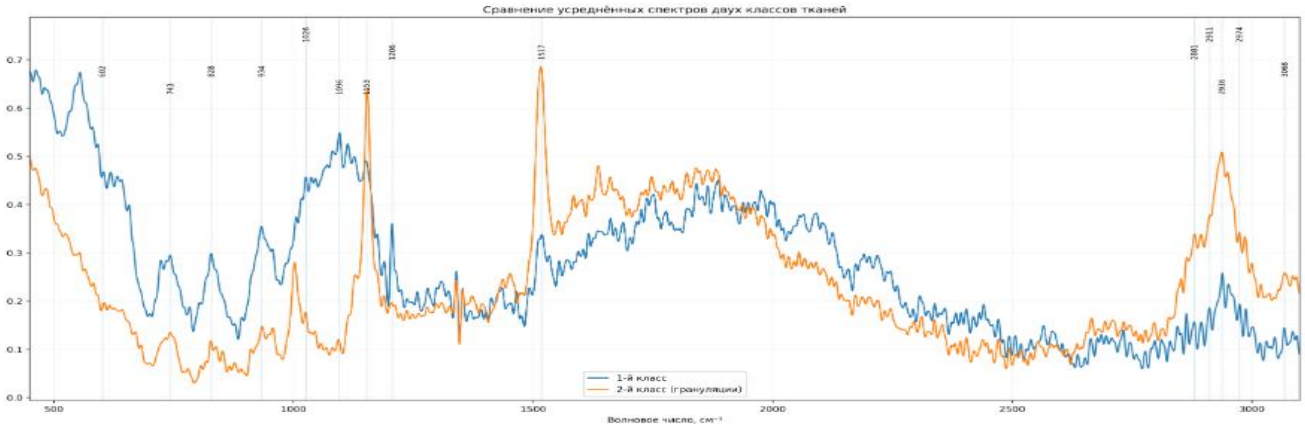

Рисунок 28 – Спектры рубцово-измененной ткани при адгезивном отите (спектральная кривая синего цвета) в сравнении с грануляционной тканью на ранней стадии формирования адгезивного процесса в среднем ухе (кривая оранжевого цвета)

По сравнению с ранее описанными изменениями, спектр ткани холестеатомы среднего уха характеризовался значительно более высокой интенсивностью флюоресцентного сигнала, превышающей 70000 относительных единиц. После удаления флюоресцентного фона были выделены следующие линии КРС: 833, 932, 1026, 1207, 1467, 1889, 1977, 2566, 2708 и 2846 см$^{-1}$. Из них наиболее информативными были: 833, 932, 1026, 1207, 1467 и 2846 см$^{-1}$, при этом линии КРС 932, 1889 и 2566 см$^{-1}$ обнаруживались в 100% случаев, 1026 и 1977 см$^{-1}$ - в 98% случаев (рисунок 29).

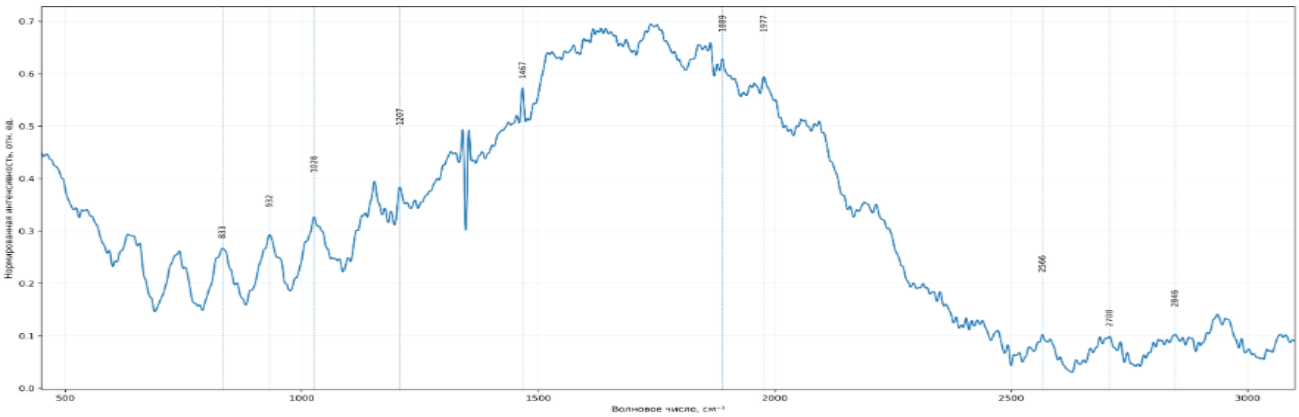

Рисунок 29 –Усредненный спектр холестеатомы среднего уха

Спектральная кривая гломусной опухоли среднего уха характеризовалась первоначальным увеличением интенсивности флюоресценции, после чего отмечалось ее резкое снижение. В диапазонах около 1050, 1150 и 1500 см$^{-1}$ регистрировались пики низкой амплитуды. Наиболее устойчивыми были линии КРС 832, 933, 1354, 1888 и 2705 см$^{-1}$ (рисунок 30).

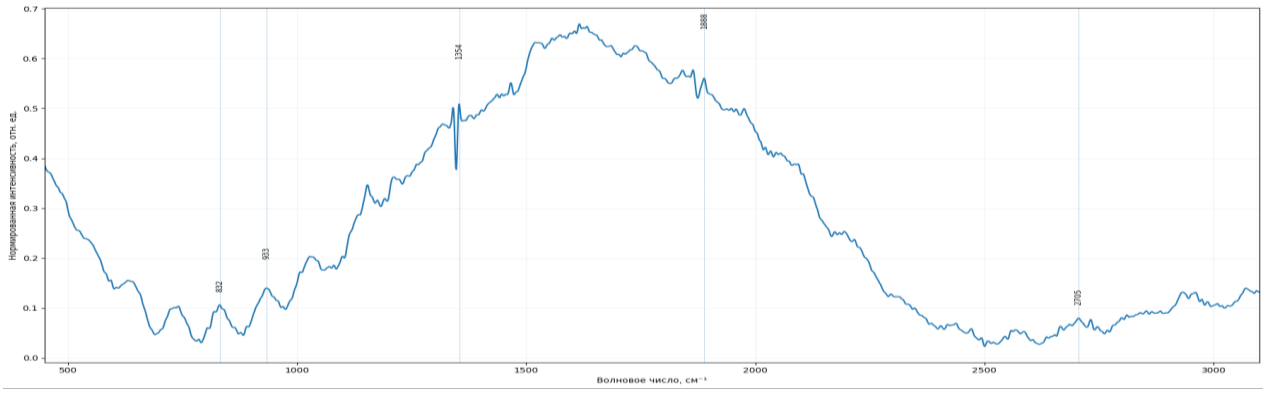

Рисунок 30 –Усредненный спектр гломусной опухоли среднего уха

Сравнительный анализ спектров интактной слизистой оболочки среднего уха (обозначен синим цветом), слизистой оболочки среднего уха при хроническом среднем отите без формирования холестеатомы (желтым цветом) и при формировании холестеатомы (красным цветом) продемонстрировал наиболее информативные линии КРС интактной слизистой оболочки среднего уха: 781, 1095, 1154, 1340, 1451, 1514, 1640, 2054, 2204, 2729, 2937, 3070 $см^{-1}$, холестеатомы: 833, 932, 1026, 1207, 1467, 1889, 1977, 2566, 2708, 2846 $см^{-1}$, хронического отита без формирования холестеатомы: 550, 722, 836, 955, 1003, 1093, 1154, 1307, 1339, 1434, 1516, 1584, 1637, 1742, 2065, 2244, 2448, 2586, 2684, 2731, 2882, 2936, 3065 $см^{-1}$. При этом наиболее значимыми для проведения дифференциальной диагностики были VIP-полосы: 1319, 1353, 1468, 1851, 2522, 2548, 2624, 2658, 2694, 2741, 2793, 2824, 2891 и 3067 $см^{-1}$ (рисунок 31).

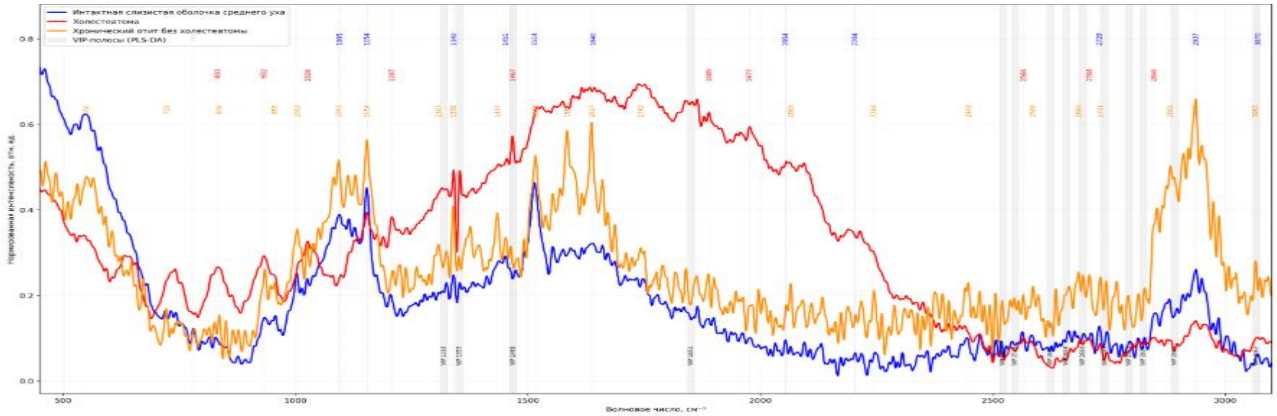

Рисунок 31 – Спектры интактной слизистой оболочки среднего уха, слизистой оболочки среднего уха при хроническом гнойном среднем отите без формирования холестеатомы и при формировании холестеатомы

Спектральные характеристики тканей при хроническом среднем отите с развитием холестеатомы, адгезивном отите, гломусной опухоли среднего уха и интактной слизистой оболочке среднего уха и сопоставление спектров из данных групп продемонстрировали, что наиболее выраженные различия между ними локализуются в областях 1300–1460 $см^{-1}$, 1760 $см^{-1}$ и 2590–2940 $см^{-1}$. PLS-DA-анализ позволил определить VIP-полосы, наиболее значимые для

разделения данных классов: 581, 1301, 1353, 1764, 2326, 2599, 2627, 2660, 2765, 2871, 2907 и 2937 $см^{-1}$. Среди них особенно информативными представляются диапазоны 1301–1353 $см^{-1}$ и 2871–2937 $см^{-1}$. Полученные результаты позволяют утверждать, что метод комбинационного рассеяния света позволяет дифференцировать интактную слизистую оболочку среднего уха, гломусную опухоль среднего уха и холестеатому по комплексу спектральных признаков (рисунок 32).

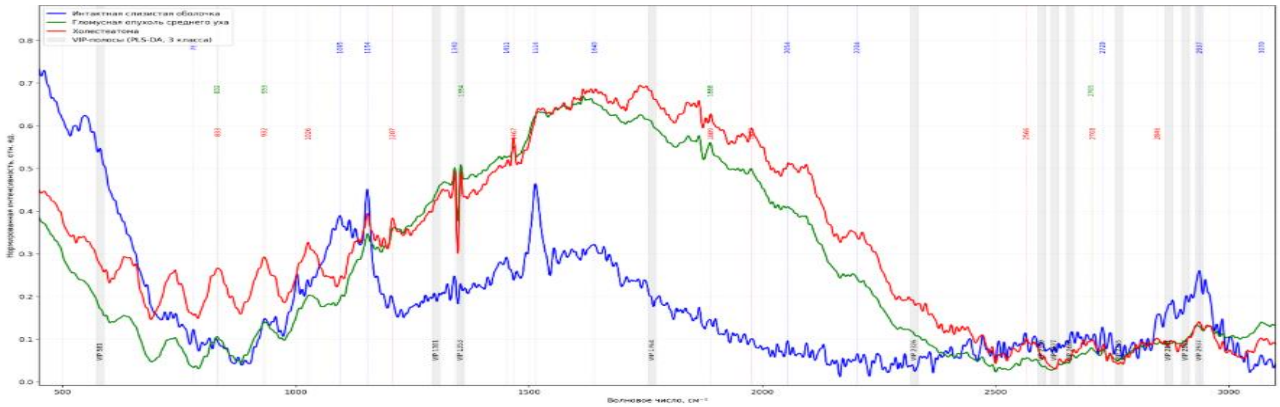

Рисунок 32 – Спектры тканей среднего уха при хроническом среднем отите с развитием холестеатомы, адгезивном отите, гломусной опухоли среднего уха и интактной слизистой оболочке среднего уха

Полученные результаты свидетельствовали о целесообразности разработки алгоритмов экспресс-диагностики патологии уха с использованием СКРСФ, что и было выполнено на следующем этапе исследования. Спектральные характеристики заболеваний полости носа, околоносовых пазух, глотки, гортани и уха необходимо сопоставлять с интактной тканью той же локализации для проведения сравнительного анализа метаболитов и морфометрических показателей тканей в норме и при патологии.

Разработка алгоритма диагностики воспалительных и опухолевых заболеваний ЛОР-органов с использованием спектроскопии комбинационного рассеяния света и флюоресценции. Результаты представленных выше исследований подтверждают информативность применения спектроскопии комбинационного рассеяния света и флюоресценции для ранней неинвазивной экспресс-диагностики заболеваний ЛОР-органов. В рамках серии исследований и экспериментальных работ был проведен комплексный анализ спектральных характеристик комбинационного рассеяния света и флюоресценции при различных заболеваниях ЛОР-органов. В исследование были включены следующие группы заболеваний/состояний: плоскоклеточная карцинома небных миндалин, гортани, носоглотки и околоносовых пазух; аденоидные вегетации; хронический тонзиллит; хронический риносинусит с формированием полипов и без их развития; хронический средний отит с формированием

холестеатомы и без ее развития; адгезивный отит, гломусная опухоль среднего уха и другие.

В отношении различных видов патологии ЛОР-органов были изучены индивидуальные спектральные критерии и показатели, позволяющие проводить их дифференциацию от интактной ткани соответствующей анатомической локализации. Каждый исследованный случай сопровождался гистологической верификацией. Регистрация спектров осуществлялась с использованием лазерного излучения с длинами волн 405, 532, 785 и 1064 нм, рассчитывались чувствительность и специфичность метода (таблица 1). Для каждой из исследованных нозологических форм были определены наиболее информативные линии комбинационного рассеяния света. Каждая полоса КРС соотносилась с определенным биохимическим компонентом тканей ЛОР-органов при соответствующем патологическом процессе. Выявленные в ходе исследования спектрально-метаболомные особенности кривых КРС были положены в основу разработки алгоритмов экспресс-диагностики. Для дифференциации заболеваний ЛОР-органов от интактных тканей аналогичной локализации были разработаны алгоритмы диагностики, которые идеологически могут быть представлены единым блоком (рисунок 33).

Разработка диагностических алгоритмов для каждой патологии с применением СКРСФ в перспективе создает возможность проведения ранней неинвазивной экспресс-диагностики воспалительных и опухолевых заболеваний ЛОР-органов. Комплексное применение фиброларингоскопии, NBI-эндоскопии (узкоспектральной эндоскопии), лазерной допплеровской флоуметрии (ЛДФ), СКРСФ и оптической когерентной томографии (ОКТ) в сочетании с патоморфологической диагностикой и биохимическим анализом индивидуальных маркеров специфических изменений в тканях ЛОР-органов позволяет выявлять различия в молекулярном составе и особенностях кровотока и других характеристиках интактных тканей и тканей, вовлеченных в опухолевый, предопухолевый или воспалительный процесс. Спектральные характеристики имеют не только графическое, но и числовое представление, что создает возможности для применения методов машинного обучения при разработке высокочувствительных диагностических систем. Проведение спектрального анализа при заболеваниях ЛОР-органов и других органов головы и шеи в сочетании с технологиями машинного обучения и искусственного интеллекта позволяет сформировать специализированную базу данных спектров. Создание такой базы представляет практическую ценность для своевременной маршрутизации пациентов на лечение, обеспечения мониторинга за состоянием здоровья пациента, повышения качества медицинской помощи и увеличения продолжительности их здоровой жизни [Тимурзиева А.Б., Зудин А.Б., 2026].

Таблица 1 – Итоговые показатели чувствительности и специфичности метода СКРСФ

Сравнение (положительный / отрицательный класс)	**Se, %**	**95% ДИ Se, %**	**Sp, %**	**95% ДИ Sp, %**
Кисты околоносовых пазух / хронический риносинусит без полипов	100,0	99,34–100	100,0	99,35–100
Кисты околоносовых пазух / полипозный риносинусит	100,0	99,34–100	100,0	99,44–100
Кисты околоносовых пазух / плоскоклеточная карцинома околоносовых пазух	100,0	99,34–100	100,0	98,72–100
Хронический риносинусит без формирования полипов / полипозный риносинусит	100,0	99,35–100	100,0	99,44–100
Хронический риносинусит с формированием полипов / плоскоклеточная карцинома околоносовых пазух	100,0	99,35–100	100,0	98,72–100
Полипозный риносинусит / плоскоклеточная карцинома околоносовых пазух	100,0	99,44–100	100,0	98,72–100
Плоскоклеточная карцинома небных миндалин / хронический тонзиллит, компенсированная форма	100,0	98,64–100	100,0	99,04–100
Плоскоклеточная карцинома небных миндалин / хронический тонзиллит, декомпенсированная форма	90,0	85,6–93,5	95,8	93,3–97,6
Плоскоклеточная карцинома носоглотки / лимфоидная ткань миндалин	86,3	77,3–92,3	87,8	85,0–90,1
Плоскоклеточная карцинома носоглотки / интактная ткань	94,50	88,02–97,98	100,0	96,62–100
Плоскоклеточная карцинома гортани / полипы гортани	100,0	97,5–100	100,0	97,2–100
Адгезивный отит / хронический средний отит с холестеатомой	95,42	90,03–98,32	99,27	95,93–99,98
Адгезивный отит / хронический средний отит без холестеатомы	94,66	88,99–97,85	98,45	94,40–99,81
Хронический средний отит с холестеатомой / хронический средний отит без холестеатомы	97,08	92,52–99,20	99,22	95,68–99,98
Адгезивный отит + хронический средний отит с холестеатомой / гломусная опухоль среднего уха	96,27	93,14–98,21	98,67	92,57–99,97

Ранняя неинвазивная экспресс-диагностика / скрининг / оптическая биопсия / мониторинг терапии / оценка рецидива / оценка биомаркеров	
↓	
Выбор режима исследования в зависимости от клинической ситуации	
↓	↓
IN VIVO	**EX VIVO**
Осмотр: передняя и задняя риноскопия, эндоскопическое исследование полости носа и носоглотки; КТ/МРТ — при наличии показаний; мезофарингоскопия, NBI-эндоскопия — при наличии показаний, непрямая ларингоскопия, фиброларингоскопия, видеоларингостробоскопия; отоскопия; аудиометрия/тимпанометрия и др.	Биопсийный материал из полости носа/околоносовых пазух, глотки, гортани, уха; выделение участка, вовлеченного в воспалительный и/или опухолевый процесс, сравнение с интактной тканью аналогичной анатомической локализации
↓	↓
Выбор участка ткани, потенциально задействованного в воспалительный и/или опухолевый процесс, и интактной референсной точки аналогичной локализации; проведение спектрально-метаболомного анализа в нескольких анатомических точках	Стандартизация при подготовке образца и выбор нескольких точек регистрации спектральных характеристик; при наличии изменений патологического характера– сравнение с интактной зоной сравнения
↓	↓
СКРСФ через оптоволоконный световод: регистрация флюоресценции и спектра КРС в нескольких точках (405/532/785/1064 нм)	СКРСФ ex vivo: конфокальный микроскоп и спектроскоп; регистрация флюоресценции и КРС в нескольких точках образца (405/532/785/1064 нм)
↓	↓
Получение графических и числовых спектральных данных, критериев и показателей; сравнение спектров ткани, вовлеченной в воспалительный и/или опухолевый процесс, и интактной ткани анатомической локализации	Сопоставление спектров интактной ткани и ткани, вовлеченной в патологический процесс; последующая корреляция с гистологическим исследованием, при необходимости – биохимическим и морфометрическим анализом
↓	
Предобработка спектров (фильтр Савицкого–Голея) → статистический/многомерный анализ (PCA, LDA, PLS) → при наличии обученной модели машинное обучение/ИИ и сопоставление с базой спектров	
↓	
КЛАССИФИКАЦИЯ: референсные значения / воспалительный процесс / доброкачественное новообразование / злокачественное новообразование / предопухолевые изменения (дисплазия) и др. → формирование заключения и клиническая верификация	
↓	
СКРИНИНГ	Референсные значения → плановый осмотр. Отклонение от референсных значений→ диагностика методом СКРСФ и маршрутизация пациента
ОПТИЧЕСКАЯ БИОПСИЯ	In vivo: спектральная оценка очага патологии и выбор анатомической зоны для проведения прицельной биопсии. Ex vivo: неинвазивный спектрально-метаболомный анализ и выбор анатомических зон для проведения гистологического исследования
МОНИТОРИНГ ТЕРАПИИ	Повторное проведение метода СКРСФ в сопоставимых точках/образцах → динамика изменения спектров и качественного и количественного состава биомаркеров → оценка изменений на фоне лечения
ОЦЕНКА РЕЦИДИВА	Контроль после лечения → сравнение с исходным и референсным профилем → подозрение на рецидив → повторное обследование и верификация
БИОМАРКЕРЫ	Информативные линии КРС и флюоресценция → биохимическая/метаболомная интерпретация полученных спектров → пополнение базы спектров

Рисунок 33 – Единый алгоритм ранней неинвазивной экспресс-диагностики патологии ЛОР-органов с использованием СКРСФ

Применение СКРСФ позволяет дифференцировать ткани ЛОР-органов, пораженные опухолевым, предопухолевым и воспалительным процессом от интактных тканей. Использование данного метода создает возможности для ранней неинвазивной диагностики соответствующей патологии, повышения качества организации медицинской помощи за счет разработки специализированных диагностических алгоритмов, улучшения качества жизни пациентов, а также снижения экономического бремени, обусловленного поздним выявлением заболеваний и необходимостью применения дорогостоящих методов лечения. Профилактике заболеваний ЛОР-органов на всех уровнях необходимо уделять особое внимание. Решение данной задачи требует участия не только работников медицинских организаций, но и специалистов смежных направлений в рамках междисциплинарного подхода.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработка методов ранней неинвазивной диагностики воспалительных и опухолевых заболеваний ЛОР-органов относится к одному из актуальных направлений стратегического развития страны, так как способствует повышению качества жизни пациентов и совершенствованию организации медицинской помощи. Многоволновая диагностика при проведении спектроскопии комбинационного рассеяния света позволяет проанализировать тип опухолевой ткани, выявить различия между опухолевым и воспалительным процессом и интактной областью на уровне биомаркеров, что было показано в настоящем исследовании. В связи с этим, помимо научно-клинического обоснования эффективности использования СКРСФ в оториноларингологии были проведены исследования ex vivo и in vivo, подтверждающие высокие уровни чувствительности, специфичности и точности метода с определением биомаркеров заболевания. Формирование «Базы референсных спектров и спектров при патологии воспалительного и опухолевого генеза при патологии ЛОР-органов», разработка стандартизированных критериев и показателей, дифференциально-диагностических алгоритмов при различных заболеваниях головы и шеи явились основными в достижении цели проведенного исследования. В ходе разработки методологии были проанализированы спектральные характеристики тканей ЛОР-органов в норме, при воспалительном, предопухолевом и опухолевом процессе. Был проведен анализ спектров комбинационного рассеяния света и флюоресценции, а также выделены наиболее информативные линии КРС в корреляции с метаболомными маркерами, рассчитаны наиболее значимые индексы и разработан алгоритм диагностики для проведения экспресс-дифференциации различной патологии ЛОР-органов. Получены спектры КРС, зарегистрированные ex vivo, при патологии ЛОР-органов с использованием СКРСФ, при этом было проведено разделение классов с высокими уровнями чувствительности, специфичности и точности. Выполнен сравнительный спектральный анализ в следующих группах нозологий: при хроническом тонзиллите компенсированной и

декомпенсированной формы (ХТ КФ и ХТ ДФ, соответственно), аденоидных вегетациях, плоскоклеточной карциноме (ПК) носоглотки, ротоглотки, гортани, полости носа и околоносовых пазух, хроническом риносинусите (ПР) с формированием и без формирования полипов (ХР), кистах околоносовых пазух, хроническом гнойном среднем отите с формированием (ХСО ХС) и без формирования холестеатомы (ХСО), адгезивном отите, гломусной опухоли среднего уха а также других заболеваниях ЛОР-органов (органов головы и шеи), пораженных доброкачественным, злокачественным и воспалительным процессом, в том числе, при метастазировании опухолевого процесса в регионарные лимфатические узлы для определения перспективы развития метода в клинической практике. При регистрации спектральных характеристик in vivo проводилась многоволновая экспресс-диагностика при указанной выше патологии. Выделялись наиболее информативные линии КРС, характерные для биомаркеров заболеваний. Полученные результаты ex vivo и in vivo имеют практическую значимость для проведения ранней экспресс-диагностики, выбора персонализированного лечения, мониторинга эффективности проводимой терапии и профилактики рецидива заболевания.

В ходе проведения исследований был разработан алгоритм расчета дифференциально-диагностических показателей при патологии ЛОР-органов, который включал в себя регистрацию спектров комбинационного рассеяния света и флюоресценции (КРСФ) в интактной точке и в исследуемых точках тканей, вовлеченных в воспалительный, опухолевый или предопухолевый процесс; определен клинический диапазон применения СКРСФ при использовании различных длин волн; выделены наиболее значимые информативные линии КРС, которые позволяют проводить дифференциацию тканей в норме и при патологии; выполнены расчет диагностических показателей, включая вклад флюоресценции и КРС в общий сигнал относительно соответствующего показателя в интактной точке и автоматизированное сравнение полученных значений; сформировано заключение путем автоматического расчета индексов в режиме реального времени. Полученные результаты имеют практическую значимость, поскольку обеспечивают возможность получения информации о вероятном развитии заболеваний ЛОР-органов на ранней стадии. Это способствует своевременному назначению наиболее эффективной терапии, снижению вероятности хирургического вмешательства, прогнозированию риска рецидивирования заболевания, оценке эффективности проводимого лечения и организации скрининга данной патологии.

Таким образом, в ходе проведенного исследования был разработан метод ранней неинвазивной многоволновой экспресс-диагностики воспалительных и опухолевых заболеваний полости носа и околоносовых пазух, гортани, глотки, уха и других заболеваний головы и шеи с использованием спектрально-метаболомного анализа. При реализации разработанного метода в

аппаратно-программном комплексе многоволновой диагностики представляется возможным анализировать спектрально-метаболомные характеристики тканей как под микроскопом со встроенным спектроскопом ex vivo, так и с использованием оптоволоконного световода и специализированного программного обеспечения для расчета и регистрации диагностических критериев и индексов в режиме реального времени. Результатом проведенных исследований стали разработки, описанные в 4 патентах на изобретение Российской Федерации: № 2716593 («Способ экспресс-диагностики воспалительных заболеваний глотки с использованием флюоресцентной спектрометрии и специального алгоритма для оценки морфометрических, метаболических, функциональных изменений тканей в динамике»), № 2726062 («Способ дифференциальной и ранней диагностики заболеваний ЛОР-органов воспалительной и опухолевой этиологии с использованием раман-флюоресцентной спектрометрии»), № 2723139 («Способ дифференциальной диагностики форм хронического тонзиллита с использованием раман-флюоресцентной спектроскопии»), № 2862795 («Способ ранней неинвазивной многоволновой экспресс-диагностики полипозного риносинусита с использованием комбинационного рассеяния света»).

ВЫВОДЫ

1. Обоснование использования СКРСФ (спектроскопии комбинационного рассеяния света и флюоресценции) в ранней неинвазивной идентификации воспалительных и опухолевых заболеваний ЛОР-органов и последующая разработка соответствующих алгоритмов их экспресс-диагностики позволили продемонстрировать высокий уровень его информативности в клинической практике.

2. Апробация метода спектроскопии комбинационного рассеяния света и флюоресценции при проведении дифференциальной экспресс-диагностики воспалительных и опухолевых заболеваний ЛОР-органов in vivo и ex vivo продемонстрировала наибольшую информативность ее проведения при отсутствии дополнительной пробоподготовки.

3. Определен диапазон клинического применения метода спектроскопии комбинационного рассеяния света и флюоресценции (СКРСФ) и проиллюстрирована возможность его использования в диагностике заболеваний ЛОР-органов воспалительного и опухолевого генеза.

4. Разработанные диагностические критерии и показатели экспресс-идентификации заболеваний ЛОР-органов с использованием спектроскопии комбинационного рассеяния света и флюоресценции продемонстрировали информативность при дифференциации интактной ткани и ткани, вовлеченной в воспалительный и опухолевый процесс при данной патологии.

5. Предложенные спектральные критерии и показатели проведения ранней

дифференциальной неинвазивной экспресс-диагностики патологии воспалительной и опухолевой этиологии полости носа, околоносовых пазух, глотки, гортани и уха, а также некоторых других заболеваний головы и шеи, продемонстрировали уровень чувствительности в диапазоне 86,3-100%, специфичности – 87,8-100% в зависимости от сравниваемых нозологических групп.

6. Разработанный метод ранней неинвазивной многоволновой экспресс-диагностики воспалительных и опухолевых заболеваний ЛОР-органов с использованием спектрально-метаболомного анализа позволил определить наиболее информативные линии КРС для дифференциации патологии полости носа, околоносовых пазух, глотки, гортани и уха.

7. Разработанные алгоритмы экспресс-диагностики воспалительных и опухолевых заболеваний полости носа и околоносовых пазух, глотки, гортани, уха с использованием СКРСФ ex vivo и in vivo позволили продемонстрировать возможность использования метода в качестве оптической биопсии и проведения скрининга при патологии ЛОР-органов.

8. Обоснована информативность метода многоволнового экспресс-анализа воспалительных и опухолевых заболеваний ЛОР-органов (органов головы и шеи) с использованием СКРСФ, что позволило определить дальнейшие перспективы разработки ранней неинвазивной их диагностики.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Метод спектроскопии комбинационного рассеяния света и флюоресценции (СКРСФ) в совокупности с метаболомным анализом рекомендуется использовать в ранней неинвазивной экспресс-диагностике воспалительных и опухолевых заболеваний ЛОР-органов, так как имеет высокие уровни чувствительности, специфичности и точности при высокой скорости и отсутствии специальной пробоподготовки.

2. СКРСФ является информативной и рекомендуется к применению в качестве дополнительного метода неинвазивной дифференциальной экспресс-диагностики доброкачественных и злокачественных новообразований ЛОР-органов, а также воспалительных заболеваний уха, глотки, гортани, полости носа и околоносовых пазух, так как позволяет выделить наиболее значимые биомаркеры заболеваний на стадии их инициации.

3. Для получения наиболее полной информации о процессах, происходящих в тканях, рекомендуется использовать многоволновую диагностику с использованием СКРСФ, так как каждая длина волны позволяет проанализировать определенный этап при проведении диагностики за счет свойств лазерного излучения при взаимодействии с биологической тканью.

4. СКРСФ позволяет проводить экспресс-диагностику in vivo и ex vivo и в перспективе рекомендуется в качестве оптической экспресс-биопсии и скринингового метода при патологии ЛОР-органов.

5. Разработка и внедрение в клиническую оториноларингологическую практику метода СКРСФ позволяет повысить качество диагностики, своевременно направить пациента на рациональное лечение и повысить эффективность лечения, соответственно, рекомендуется к применению в качестве дополнительного метода диагностики.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Публикации в изданиях, включенных в международные базы цитирования (SCOPUS)

1. Тимурзиева, А.Б. Обоснование применения лазерно-флюоресцентной спектрометрии в идентификации воспалительных заболеваний глотки / А.Б. Тимурзиева, Г.Н. Никифорова, В.М. Свистушкин, А.Н. Герасимов, М.Т. Александров // Вестник оториноларингологии. – 2020. – Т. 85. – № 3. – С. 36-42.

2. Тимурзиева, А.Б. О некоторых аспектах совершенствования организации медицинской помощи пациентам с патологией ЛОР-органов / А.Б. Тимурзиева // Сибирский научный медицинский журнал. – 2024. – Т. 44. – № 5. – С. 61-72.

3. Тимурзиева, А.Б. О некоторых вопросах развития современной системы здравоохранения / А.Б. Тимурзиева, А.Л. Линденбратен // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2024. – Т. 32. – № 4. – С. 723-730.

4. Тимурзиева, А.Б. Обоснование использования раман-флуоресцентной спектроскопии в экспресс-диагностике рака гортани / А.Б. Тимурзиева, В.И. Попадюк, В.А. Дуванский // Head and Neck / Голова и шея. Российское издание. Журнал Общероссийской общественной организации «Федерация специалистов по лечению заболеваний головы и шеи». – 2024. – Т. 12. – № 4. – С. 34-40.

5. Тимурзиева, А.Б. Спектральный анализ в метаболомике новообразований кожи / А.Б. Тимурзиева, А.Б. Зудин // Клиническая дерматология и венерология. – 2025. – Т. 24. – № 3. – С. 277-283.

6. Тимурзиева, А.Б. Микроспектроскопия комбинационного рассеяния в диагностике злокачественных новообразований кожи / А.Б. Тимурзиева, В.И. Попадюк, М.С. Федина, Е.Н. Римская, С.Н. Шелыгина, К.Г. Кудрин // Вестник оториноларингологии. – 2025. – Т. 90. – № 2. – С. 37-40.

7. Тимурзиева, А.Б. Ранняя экспресс-диагностика опухолевых заболеваний кожи головы и шеи при микроспектроскопии комбинационного рассеяния света / А.Б. Тимурзиева, В.И. Попадюк, Е.Ю. Вертиева, М.С. Федина, А.Р. Омарова, Е.Н. Римская, С.Н. Шелыгина, И.Н. Сараева // Профилактическая медицина. – 2025. – Т. 28. – № 2. – С. 87-92.

8. Тимурзиева, А.Б. Ранняя неинвазивная экспресс-диагностика базальноклеточной карциномы кожи головы и шеи для повышения качества организации онкологической помощи / А.Б. Тимурзиева, Е.Н. Римская, К.Г. Кудрин, С.Н. Шелыгина, В.А. Дуванский, М.В. Рябов //

Профилактическая медицина. – 2023. – Т. 26. – № 11. – С. 29-33.

9. Тимурзиева, А.Б. Разработка метода экспресс-диагностики хронического риносинусита с использованием комбинационного рассеяния света / А.Б. Тимурзиева, В.И. Попадюк, И.М. Кириченко, А.С. Акулова, А.С. Занозин, Е.В. Переведенцева, Н.Н. Мельник // Российская ринология. – 2026. – Т. 34, № 1:36-46.

10. Тимурзиева, А.Б., Зудин А.Б. Некоторые вопросы организации диагностики и профилактики заболеваний ЛОР-органов / А.Б. Тимурзиева // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2026. – Т. 34, № 2. DOI: 10.32687/0869-866X-2026-34-2-207-215.

11. Rimskaya, E. Multispectral Raman differentiation of malignant skin neoplasms in vitro: search for specific biomarkers and optimal wavelengths / E. Rimskaya, S. Shelygina, A. Timurzieva, I. Saraeva, E. Perevedentseva, N. Melnik, K. Kudrin, D. Reshetov, S. Kudryashov // International Journal of Molecular Sciences. – 2023. – Vol. 24. – № 19. – P. 14748.

12. Rimskaya, E. Multi-wavelength Raman differentiation of malignant skin neoplasms / E. Rimskaya, A. Gorevoy, S. Shelygina, E. Perevedentseva, A. Timurzieva, I. Saraeva, N. Melnik, S. Kudryashov, A. Kuchmizhak // International Journal of Molecular Sciences. – 2024. – Vol. 25. – № 13. – P. 7422.

13. Saraeva, I.N. Analysis of skin neoplasms' Raman spectra using the lorentz approximation method: pilot studies / I.N. Saraeva, E.N. Rimskaya, A.B. Timurzieva, A.V. Gorevoy, S.N. Sheligyna, V.I. Popadyuk, E.V. Perevedentseva, S.I. Kudryashov // JETP Letters. – 2024. – Vol. 119. – № 7. – P. 556-563.

Публикации в изданиях, включенных в RSCI

14. Тимурзиева, А.Б. Использование раман-флуоресцентных технологий в ранней диагностике воспалительных и опухолевых заболеваний как часть стратегического направления формирования общественного здоровья и инструмент для повышения качества оказания медицинской помощи: обзор литературы / А.Б. Тимурзиева // Лазерная медицина. – 2021. – Т. 25. – № 4. – С. 42-50. DOI: 10.37895/2071-8004-2021-25-4-42-50.

15. Тимурзиева, А.Б. Разработка методов ранней неинвазивной диагностики для повышения качества оказания медицинской помощи пациентам с новообразованиями различной локализации / А.Б. Тимурзиева, В.И. Кукушкин, В.А. Дуванский // Медицинская физика. – 2023. – № 2. – С. 98-99.

16. Тимурзиева, А.Б. Совершенствование ранней неинвазивной диагностики для повышения эффективности и качества оказания медицинской помощи при заболеваниях глотки / А.Б. Тимурзиева, В.И. Попадюк, В.А. Дуванский, В.И. Кукушкин // Медицинская физика. – 2023. – № 2. – С. 97-98.

17. Сараева, И.Н. Анализ спектров комбинационного рассеяния света при возбуждении на длинах волн 532 и 785 нм для экспресс-диагностики опухолей кожи / И.Н. Сараева, Е.Н. Римская, А.В. Горевой, А.Б. Тимурзиева, С.Н. Шелыгина, Е.В. Переведенцева, С.И. Кудряшов // Оптика и спектроскопия. – 2024. – Т. 132. – № 1. – С. 13-20.

18. Тимурзиева, А.Б. Диагностика опухолевых заболеваний с использованием спектроскопии комбинационного рассеяния света и фотолюминесценции / А.Б. Тимурзиева, Д.Д. Аргун, И.С. Садиков, В.И. Попадюк, В.А. Дуванский, В.И. Кукушкин // Медицинская физика. – 2024. – № 2. – С. 53-54.

19. Тимурзиева, А.Б. Разработка алгоритма ранней диагностики опухолей кожи головы и шеи с использованием конфокальной сканирующей спектроскопии комбинационного рассеяния света и фотолюминесценции / А.Б. Тимурзиева, В.А. Дуванский, Е.Н. Римская, В.И. Попадюк, С.Н. Шелыгина, К.Г. Кудрин // Медицинская физика. – 2024. – № 2. – С. 54-55.

20. Тимурзиева, А.Б. Ранняя неинвазивная диагностика воспалительных и опухолевых заболеваний головы и шеи с использованием комбинационного рассеяния света и флюоресценции / А.Б. Тимурзиева, В.И. Кукушкин // Журнал инфектологии. – 2024. – Т.16, № 3, прил. 1. – С. 183.

21. Тимурзиева, А.Б. Разработка алгоритма ранней диагностики рака гортани с использованием спектроскопии комбинационного рассеяния света и фотолюминесценции / А.Б. Тимурзиева, В.И. Попадюк, В.А. Дуванский, В.И. Кукушкин // Медицинская физика. – 2024. – № 2. – С. 56-57.

22. Тимурзиева, А.Б. 2d-сканирующая конфокальная микроспектроскопия комбинационного рассеяния света и фотолюминесценции в диагностике рака кожи головы и шеи / А.Б. Тимурзиева, В.И. Попадюк, В.А. Дуванский, М.С. Федина, Е.Н. Римская, С.Н. Шелыгина, К.Г. Кудрин // Медицинская физика. – 2024. – № 2. – С. 55-56.

23. Шелыгина, С.Н. Дифференциация новообразований кожи методом спектроскопии комбинационного рассеяния с длиной волны возбуждения 532 nm в диапазоне высоких волновых чисел / С.Н. Шелыгина, Е.Н. Римская, А.Б. Тимурзиева, И.Н. Сараева, К.Г. Кудрин, А.Е. Рупасов, А.А. Настулявичус // Оптика и спектроскопия. – 2024. – Т. 132. – № 1. – С. 88-96.

24. Тимурзиева, А.Б. Перспективы использования комбинационного рассеяния света и флюоресценции для неинвазивной экспресс-диагностики плоскоклеточной карциномы ЛОР-органов (органов головы и шеи) / А.Б. Тимурзиева, В.И. Кукушкин, В.А. Дуванский, В.И. Попадюк // Медицинская физика. – 2025. – № 2. – С. 66.

25. Тимурзиева, А.Б. Неинвазивная экспресс-диагностика заболеваний уха / А.Б. Тимурзиева, В.И. Кукушкин, В.И. Попадюк, В.А. Дуванский // Медицинская физика.– 2025. – № 2. – С. 66-67.

26. Тимурзиева, А.Б. Алгоритмы ранней неинвазивной экспресс-диагностики заболеваний ЛОР-органов (органов головы и шеи) с использованием спектрально-метаболомного анализа / А.Б. Тимурзиева // Медицинская физика. – 2026. – № 2S. – С.74.

27. Тимурзиева, А.Б. Диагностика патологии носоглотки с использованием технологии комбинационного рассеяния света, флюоресценции и эндоскопического исследования / А.Б. Тимурзиева // Медицинская физика. – 2026. – № 2S. – С. 74-75.

28. Тимурзиева, А.Б. Ранняя диагностика и вопросы коморбидности в клинической практике / А.Б. Тимурзиева, А.Б. Зудин, Е.А. Далинина // Клиническая медицина. – 2026. – Т. 104. – № 4. – С. 264-271.

29. Тимурзиева, А.Б. Экспресс-диагностика воспалительных и опухолевых заболеваний уха с использованием спектроскопии комбинационного рассеяния света / А.Б. Тимурзиева, В.И. Кукушкин, В.И. Попадюк, В.А. Дуванский // Медицинская физика. – 2026. – № 2S. – С. 75.

30. Тимурзиева, А.Б. Экспресс-диагностика заболеваний гортани с использованием спектроскопии комбинационного рассеяния света и флюоресценции / А.Б. Тимурзиева, В.И. Кукушкин, В.И. Попадюк, В.А. Дуванский // Медицинская физика. – 2026. – № 2S. – С. 76.

31. Тимурзиева, А.Б. Использование спектроскопии комбинационного рассеяния света и флюоресценции в неинвазивной экспресс-диагностике плоскоклеточной карциномы глотки с метастазированием в лимфатические узлы / А.Б. Тимурзиева, В.И. Попадюк, В.А. Дуванский, П.К. Большакова, М.С. Федина, В.И. Кукушкин // Медицинская физика.– 2026. –№ 2S. – С.76-77.

32. Тимурзиева, А.Б. Экспресс-диагностика заболеваний полости носа и околоносовых пазух с использованием спектроскопии комбинационного рассеяния света / А.Б. Тимурзиева, И.С. Садиков, В.А. Дуванский, В.И. Попадюк, В.И. Кукушкин // Медицинская физика. – 2026. – № 2S. – С. 77.

Публикации в изданиях, включенные в перечень, рекомендуемый ВАК/РУДН

33. Тимурзиева, А. Б. Разработка стандартных операционных процедур для ранней неинвазивной диагностики заболеваний ЛОР-органов с использованием спектроскопии комбинационного рассеяния света / А. Б. Тимурзиева // Российская оториноларингология. – 2026. – Т. 25(3). – С. 15-22. DOI: 10.18692/1810-4800-2026-3-15-22.

Материалы конференций и другие научные периодические издания

34. Тимурзиева, А. Б. Влияние развития современных высокотехнологичных медицинских вмешательств на повышение качества оказания медицинской помощи в оториноларингологии и потребительский выбор медицинской организации / А.Б. Тимурзиева, В.И. Кукушкин // Здоровье населения и развитие – Москва: НИУ ВШЭ. – 2018. – С. 284–296.

35. Тимурзиева, А.Б. Перспективы использования раман-флюоресцентных медицинских технологий в ранней диагностике воспалительных и опухолевых заболеваний головы и шеи с

целью повышения качества оказания медицинской помощи: краткий обзор и результаты собственных исследований / А.Б. Тимурзиева, И.С. Садиков // Медицинский алфавит. – 2022. – № 3. – С. 41-46. DOI: 10.33667/2078-5631-2022-3-41-46.

36. Тимурзиева, А.Б. Ранняя неинвазивная дифференциальная экспресс-диагностика злокачественных новообразований кожи с использованием 2d-сканирующей конфокальной микроспектроскопии фотолюминесценции и комбинационного рассеяния света / А.Б. Тимурзиева, Е.Н. Римская, С.Н. Шелыгина, И.Н. Сараева, К.Г. Кудрин // SIBS-2023 VII Сеченовский международный биомедицинский саммит.: Москва, 8-9 ноября 2023 г.

37. Тимурзиева, А.Б. Разработка метода ранней неинвазивной диагностики опухолевых заболеваний ЛОР-органов / А.Б. Тимурзиева // В сборнике: Морфологические науки – фундаментальная основа медицины. Материалы VIII Международной морфологической научно-практической конкурс-конференции студентов и молодых ученых, посвященной 100-летию со дня рождения профессора Н.В. Донских.: Новосибирск, 7 декабря 2023 г. – С. 407-409.

38. Тимурзиева, А.Б. Разработка методов ранней неинвазивной диагностики опухолевых заболеваний для совершенствования качества организации онкологической помощи / А.Б. Тимурзиева // Всероссийский Форум молодых ученых «Медицинская наука: вчера, сегодня, завтра», посвященный 300-летию Российской Академии Наук и 80-летию отделения медицинских наук РАН.: Москва, 18-19 апреля 2024 г. – С. 2021-2027. https://www.xn---300-53d2dokz2a.xn--p1ai/

39. Тимурзиева А.Б., Попадюк В.И, Дуванский В.А., Римская Е.Н., Шелыгина С.Н., Кудрин К.Г. Разработка алгоритмов ранней диагностики опухолевых заболеваний головы и шеи с использованием комбинационного рассеяния света и фотолюминесценции. Научно-практическая конференция «Скобелкинские чтения. Лазерные и оптические технологии в эндоскопии и эндоскопической хирургии»: Москва, 28 июня 2024 г. https://eventumc.com/meropriyatiya/nauchno-prakticheskaya-konferenciya-lazernye-i-opticheskie-texnologii/. Материалы конференции опубликованы в журнале «Медицинская физика» – 2024. – №2. – С. 54-55.

40. Тимурзиева, А.Б. Ранняя диагностика новообразований ЛОР-органов с использованием спектроскопии комбинационного рассеяния света и флюоресценции / А.Б. Тимурзиева, В.И. Кукушкин // Научно-практическая конференция «Клиническая диагностика и персонализированная медицина» Тезисы II Научно-практической конференции.: Москва, 10-11 сентября 2024 г. – С. 30.

41. Тимурзиева, А.Б. Экспресс-диагностика опухолей кожи области головы и шеи с использованием конфокальной микроспектроскопии комбинационного рассеяния света / А.Б. Тимурзиева, А.Р. Омарова, Е.Н. Римская, С.Н. Шелыгина, И.Н. Сараева // В книге:

Клиническая диагностика и персонализированная медицина. Тезисы II Научно-практической конференции.: Москва, 10-11 сентября 2024 г. – С. 41. https://cdpmconf.ru/

42. Тимурзиева, А.Б. Спектроскопия комбинационного рассеяния света и флюоресценции в диагностике заболеваний ЛОР-органов / А. Б. Тимурзиева // SIBS-2024 VIII Сеченовский международный биомедицинский саммит.: Москва, 6-7 ноября 2024 г. – С. 40-41.

43. Тимурзиева, А.Б. Экспресс-идентификация новообразований кожи с использованием конфокальной микроспектроскопии комбинационного рассеяния света для повышения качества организации онкологической помощи / А.Б. Тимурзиева, М.С. Федина, Е.Н. Римская, С.Н. Шелыгина, К.Г. Кудрин // SIBS-2024 VIII Сеченовский международный биомедицинский саммит.: Москва, 6-7 ноября 2024 г. – С. 40.

44. Шелыгина, С.Н. Дифференциальная диагностика плоскоклеточной карциномы кожи in vitro методом спектроскопии комбинационного рассеяния света / С.Н. Шелыгина, Е.Н. Римская, И.Н. Сараева, А.Б. Тимурзиева // В книге: VII Школа-конференция молодых ученых «Прохоровские недели».: Москва, 22-24 октября 2024 г.–С. 216-217. https://pw-conf.gpi.ru/

45. Тимурзиева, А.Б. Диагностика воспалительных и опухолевых заболеваний ЛОР-органов с использованием флюоресцентной спектроскопии и комбинационного рассеяния света / А.Б. Тимурзиева // Всероссийский научно-образовательный конгресс с международным участием «Онкорадиология».: Москва, 13-15 февраля 2025 г. – С. 49. https://oncoradiology.ru/.

46. Тимурзиева, А.Б. Использование инновационных технологий в ранней диагностике заболеваний ЛОР-органов / А.Б. Тимурзиева // Всероссийский форум молодых ученых «Медицинская наука: вчера, сегодня, завтра»: Москва. 16-17 апреля 2026 г. – С. 171-172. Почетная грамота РАН.

47. Тимурзиева, А.Б. Разработка метода экспресс-диагностики патологии ЛОР-органов с использованием комбинационного рассеяния света и флюоресценции / А.Б. Тимурзиева, В.И. Попадюк// XV Петербургский форум оториноларингологов России.: г. Санкт-Петербург, 28-30 апреля 2026 г.

48. Тимурзиева, А. Б. Ранняя неинвазивная диагностика патологии ЛОР-органов с использованием спектроскопии комбинационного рассеяния света и флюоресценции / А.Б. Тимурзиева // За гранью оториноларингологии: сборник тезисов Научно-практической конференции: Москва, 21–22 мая 2026 г. – С. 36.

49. Saraeva, I.N. Surface-enhanced IR absorption of P. aeruginosa bacteria / I.N. Saraeva, E.R. Tolordava, D.P. Shcherbinin, D.V. Buliga, A.B. Timurzieva, D.N. Khmelenin, A.A. Rudenko, A.V. Ivanov // IX International Conference on Ultrafast Optical Science UltrafastLight-2025.: Moscow, September 29-October 2 2025.

Патенты

50. Патент № 2723139 Российская Федерация, МПК G01N 33/52 (2006.01). Способ дифференциальной диагностики форм хронического тонзиллита с использованием раман-флюоресцентной спектроскопии: № 2018105982: заявл. 16.02.2018: опубл. 09.06.2020 / А.Б. Тимурзиева

51. Патент № 2716593 Российская Федерация, МПК G01N 33/48 (2006.01). Способ экспресс-диагностики воспалительных заболеваний глотки с использованием флюоресцентной спектрометрии и специального алгоритма для оценки морфометрических, метаболических, функциональных изменений тканей в динамике: № 2018145669: заявл. 21.12.2018: опубл. 13.03.2020 / А.Б. Тимурзиева

52. Патент № 2862795 Российская Федерация. Способ ранней неинвазивной многоволновой экспресс-диагностики полипозного риносинусита с использованием комбинационного рассеяния света: № 2025120700: заявл. 28.07.2025: опубл. 26.05.2026 / А.Б. Тимурзиева, Ю.Е. Абрамов, В. И. Кукушкин, Д. Н. Артемьев.

53. Патент № 2726062 Российская Федерация, МПК G01N 21/65 (2006.01), G01N 33/48 (2006.01). Способ дифференциальной и ранней диагностики заболеваний ЛОР-органов воспалительной и опухолевой этиологии с использованием раман-флюоресцентной спектрометрии: № 2018130130: заявл. 20.08.2018: опубл. 08.07.2020 / А.Б. Тимурзиева, В.И. Кукушкин, Д.Н. Артемьев.

Список сокращений и условных обозначений

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ГАГ –гликозаминогликаны

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

КРС – комбинационное рассеяние света

КРСФ – комбинационное рассеяние света и флюоресценция

ЛДФ – лазерная допплеровская флоуметрия

ЛИН III – ларингеальная интраэпителиальная неоплазия (выраженная дисплазия)

ЛТ – лимфоидная ткань

ОЕ – относительные единицы

ОКТ – оптическая когерентная томография

ПК гортани – плоскоклеточная карцинома гортани

ПК небных миндалин – плоскоклеточная карцинома небных миндалин

ПК носоглотки – плоскоклеточная карцинома носоглотки

ПК полости носа и околоносовых пазух – плоскоклеточная карцинома полости носа и

околоносовых пазух

ПР – полипозный риносинусит

РНК – рибонуклеиновая кислота

СКРС – спектроскопия комбинационного рассеяния света

СКРСФ – спектроскопия комбинационного рассеяния света и флюоресценции

ХР – хронический риносинусит

ХСО – хронический средний отит

ХСО ХС – хронический средний отит с формированием холестеатомы

ХТ ДФ – хронический тонзиллит, декомпенсированная форма

ХТ КФ – хронический тонзиллит, компенсированная форма

AUC – area under curve, площадь под ROC-кривой

FPR- ложноположительные результаты

MSE – среднеквадратичное отклонение

NBI-эндоскопия – Narrow Band Imaging (узкоспектральная визуализация)

PCA-LDA – PCA (метод главных компонент) и LDA (линейный дискриминантный анализ)

PLS-DA – метод наименьших квадратов с проведением дискриминантного анализа

Random Forest, RF – алгоритм случайного леса

ROC-кривая – Receiver Operating Characteristic (рабочая характеристика приемника)

TPR- истинно положительные результаты

VIP-полосы – Variable Importance in Projection (индекс важности переменных в проекции)

Тимурзиева А.Б.

Диагностика патологии ЛОР-органов с использованием спектроскопии комбинационного рассеяния света и флюоресценции

Исследование посвящено разработке метода ранней неинвазивной экспресс-диагностики воспалительных и опухолевых заболеваний ЛОР-органов с использованием спектроскопии комбинационного рассеяния света и флюоресценции. В ходе исследования были продемонстрированы информативность и диапазон клинического применения СКРСФ для ранней неинвазивной идентификации патологии ЛОР-органов (органов головы и шеи); доказана информативность использования многоволнового спектрально-метаболомного анализа в ранней неинвазивной диагностике заболеваний ЛОР-органов (органов головы и шеи); предложены критерии и показатели для проведения ранней неинвазивной дифференциальной диагностики заболеваний ЛОР-органов с использованием СКРСФ; разработаны алгоритмы экспресс-диагностики воспалительных и опухолевых заболеваний полости носа, околоносовых пазух, глотки, гортани и уха с использованием СКРСФ in vivo и ex vivo.

Метод СКРСФ с использованием специальных дифференциально-диагностических алгоритмов является высокочувствительным, высокоспецифичным, точным, неинвазивным и позволяет оценить морфометрические, метаболические, физиологические параметры тканей ЛОР-органов в норме и при патологии на ранней стадии в экспресс-режиме и в перспективе может применяться в качестве дополнительного инструмента диагностики в клинической практике врача.

Timurzieva A.B.

Diagnosis of ENT- pathology using Raman and Fluorescence Spectroscopy

This study aims to develop a method for the early, non-invasive, and rapid diagnosis of inflammatory and neoplastic ENT-diseases using Raman and fluorescence spectroscopy. The study demonstrated the informative value and clinical applicability of Raman and fluorescence spectroscopy for the early, non-invasive identification of ENT- (head and neck)-pathology. It also demonstrated the informative value of multiwavelength spectral-metabolomic analysis in the early, non-invasive diagnosis of ENT-diseases. Criteria and indicators for early, non-invasive differential diagnosis of ENT-diseases using Raman and fluorescence spectroscopy were proposed. The algorithms for the express-diagnosis of inflammatory and tumor diseases of the nasal cavity, paranasal sinuses, pharynx, larynx, and ear using Raman and fluorescence spectroscopy in vivo and ex vivo were developed. The method of Raman-fluorescent spectroscopy is highly efficient, fast, highly specialized, non-invasive by using of special differential diagnostics` algorithms and allows to determine morphometric, metabolic, physiological parameters of ENT-organs in normal and pathology at the early stage and it could be used as additional diagnostic instrument in the clinical practice.