

## МЕТРОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ СКРИНИНГА И РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ РАКА ЛЕГКИХ И ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ ПРИ АНАЛИЗЕ ЛЕТУЧИХ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ В ВЫДОХЕ ЧЕЛОВЕКА

Заречнова Анастасия Алексеевна

Научный руководитель – Вишняков Игорь Михайлович, старший научный  
сотрудник ФГУП «ВНИИМ им. Д.И. Менделеева»

На настоящий момент смертность от хронической обструктивной болезни лёгких (далее - ХОБЛ) и рака лёгких являются четвёртой и пятой по значимости причиной смерти во всём мире [1]. Исследования летучих органических соединений (далее – ЛОС) в выдохе человека позволят диагностировать данные заболевания на начальной стадии их возникновения и в дальнейшем значительно снизят смертность. К сожалению, на данный момент измерение летучих метаболитов для ранней диагностики рака лёгких и ХОБЛ пока не может быть внедрено в медицинские учреждения – существует множество «пробелов» в исследованиях, препятствующих применению данного метода в клинической практике.

Измерение летучих органических соединений в выдохе начали проводить еще в XX веке. Одно из первых исследований было проведено известным ученым Л. Полингом в 1971 году, где он определил, что концентрация ЛОС в выдохе изменяется в зависимости от эмоционального состояния человека [2]. Эта работа вызвала большой интерес и стала толчком для исследования содержания летучих метаболитов в выдохе. Измерение ЛОС открыло исследователям новое направление в медицине - новый метод диагностики заболеваний, в том числе и онкологических.

В 2018 году мы провели в научно-исследовательском институте метрологии «ВНИИМ им. Д.И. Менделеева» измерение содержания некоторых ЛОС в выдохе здоровых добровольцев методом газовой хроматографии с масс-селективным детектором (ГХ-МС) [3]. Результаты мы сравнили с результатами Тёрнер и др., которые были получены методом SIFT-MS (selected ion flow tube mass spectrometry) [4]. Измеренные и усреднённые концентрации ЛОС в выдохе обоих исследований (Geometric Mean (Lg) ± GSD) представлены на рис. 1.

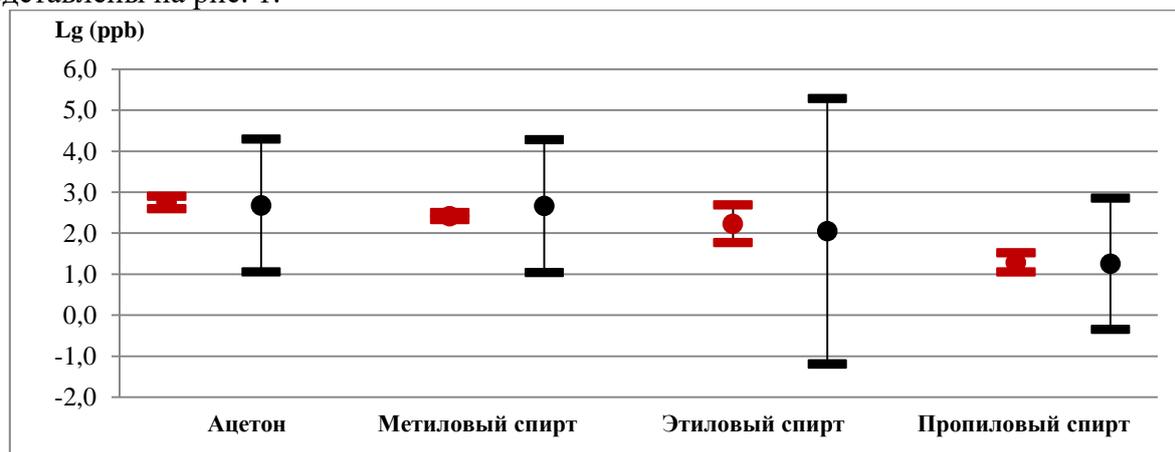


Рис. 1. Концентрации ЛОС в выдохе здоровых добровольцев.  
Красным цветом обозначены результаты, полученные методом ГХ-МС, чёрным – SIFT-MS.

На рисунке можно увидеть, что средние концентрации ЛОС в выдохе двух исследований близки. Однако наблюдается большой разброс данных (GSD) в исследовании Тёрнер и др., что может быть обусловлено различными факторами, например, разная возрастная категория добровольцев, образ жизни, или точность метода измерения ЛОС [4]. К сожалению, сравнить наши результаты или результаты Тёрнер с опорными значениями

пока невозможно из-за существенной нехватки данных и факторами, препятствующими воспроизводимости и сопоставимости результатов измерений.

Основная причина плохой воспроизводимости и плохой сопоставимости результатов исследований является отсутствие стандартизации при отборе проб выдоха и измерении ЛОС различными методами в разных лабораториях. Необходимо создать стандартизированный метод отбора проб выдоха, избегая гипервентиляции в лёгких и конденсации влаги при проведении анализа.

Следующей причиной является отсутствие стандартных образцов с содержанием ключевых биомаркеров рака лёгких и ХОБЛ в диапазоне 1 – 50 нмоль/моль. Проведённые измерения в различных исследованиях уже идентифицировали ключевые биомаркеры, присутствующие в выдохе пациентов с раком лёгких: метилэтилкетон, пропиловый спирт, этилбензол и гексаналь [5].

Третья причина плохой воспроизводимости и сопоставимости результатов измерений неразрывно связана с предыдущей – отсутствие системы, имитирующей выдох человека. Наш выдох содержит около 6% насыщенной воды, 5% углекислого газа и 15% кислорода. Создание системы естественного выдоха и применения её в совокупности с разработанными стандартными образцами, содержащими компоненты-биомаркеры рака легких и ХОБЛ, максимально приблизят калибровочную систему к выдоху человека, что способствует получению более правильных результатов измерений и их сопоставимости при различных исследованиях.

Решение перечисленных проблем является первостепенной задачей перед специалистами для внедрения нового метода в медицинскую практику. Полученные результаты в различных исследованиях нельзя принимать в качестве нормируемых показателей, так как ни в одном исследовании перечисленные причины плохой воспроизводимости и сопоставимости результатов не были устранены. Ключевым решением является объединение между специалистами различных областей, изучающими данное направление, обмен информацией о полученных результатах и совместное достижение поставленной цели.

### **Литература**

[1] «Measurements for screening and early diagnosis of lung diseases from exhaled breath», SRT-h12, EMPIR Call 2018 – Health, SI Broader Scope, Normative and Research Potential, EUROMET

[2] L. Pauling et al., Quantitative analysis of urine vapor and breath by gas-liquid partition chromatography, Proc Nat Acad Sci USA 68 (1971), 2374–2376.

[3] Заречнова А.А., Вишняков И.М. «Исследование выдоха методом ГХ-МС», VII Конгресс молодых ученых, рубрика «Стандартизация и метрология», 2018 г.

[4] Smith D., Turner C. and Spanel P. 2007 «Volatile metabolites in the exhaled breath of healthy volunteers: their levels and distributions» J. Breath Res. 1 014004

[5] Oakley-Girvan, Sharon Watkins Davis «Breath based volatile organic compounds in the detection of breast, lung, and colorectal cancers: A systematic review». Journal of Cancer Biomarkers 2017.