

МЕТОД ДИАГНОСТИКИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ НА ОСНОВЕ АНАЛИЗА ИЗОБРАЖЕНИЙ ХРОМАТО-МАСС-СПЕКТРОГРАММ ЛЕТУЧИХ МЕТАБОЛИТОВ МОЧИ

УДК 61–006–074

Поступила 11.09.2014 г.



А.А. Роженцов, д.т.н., профессор, зав. кафедрой радиотехнических и медико-биологических систем¹;

А.В. Коптина, к.т.н., докторант¹;

А.А. Митраков, аспирант кафедры радиотехнических и медико-биологических систем¹;

зав. эндоскопическим отделением²;

Т. Шарипова, студентка¹;

И. Цапаев, студент¹;

В.Л. Рыжков, аспирант кафедры радиотехнических и медико-биологических систем¹; врач-эндоскопист³;

К.А. Лычагин, аспирант кафедры радиотехнических и медико-биологических систем¹;

Р.Р. Фурина, аспирант кафедры радиотехнических и медико-биологических систем¹; врач-эндоскопист³;

Н.Н. Митракова, д.м.н., профессор кафедры радиотехнических и медико-биологических систем¹;

зав. эндоскопическим отделением³

¹Поволжский государственный технологический университет, Республика Марий Эл, Йошкар-Ола, 424000, пл. Ленина, 3;

²Нижегородский областной онкологический диспансер, Филиал №1, Нижний Новгород, 603126, ул. Родионова, 190, корп. 5;

³Республиканская клиническая больница, Марий Эл, Йошкар-Ола, 424030, ул. Осипенко, 33

Цель исследования — разработка метода ранней диагностики рака на основе анализа изображений хромато-масс-спектрограмм летучих метаболитов, содержащихся в моче, и оценка его эффективности.

Материалы и методы. Сформированы несколько групп пациентов по нозологическим типам: рак легкого, рак пищевода, рак желудка, рак толстой кишки, а также контрольная группа, состоящая из здоровых лиц. Исследование метаболических профилей онкологических заболеваний проводилось с использованием газовой хроматографии с последующим масс-спектрометрическим детектированием.

Результаты. По данным обработки изображений хромато-масс-спектрограмм летучих метаболитов мочи каждого из пациентов получены эталонные метаболические профили онкологических заболеваний. Предложенный метод выявления раковых заболеваний отличается простотой, неинвазивностью, низкой трудоемкостью и приемлемой стоимостью. Согласно оценке полученных результатов, чувствительность метода составляет 100%, специфичность — 90,62%, вероятность ошибок первого рода — 0, вероятность ошибок второго рода — 9,38%.

Заключение. Полученные результаты могут послужить основой для проведения исследований в области диагностики разных форм онкологических заболеваний.

Ключевые слова: летучие метаболиты мочи; онкомаркеры; хромато-масс-спектрометрия; метаболический профиль мочи.

English

A New Method to Diagnose Cancer Based on Image Analysis of Mass Chromatograms of Volatile Organic Compounds in Urine

A.A. Rozhentsov, D.Tech.Sc., Professor, Head of the Department of Radiotechnical and Biomedical Systems¹;

A.V. Koptina, PhD, Doctoral Candidate¹;

A.A. Mittrakov, Postgraduate, the Department of Radiotechnical and Biomedical Systems¹;

Head of the Department of Endoscopy²;

T. Sharipova, Student¹;

Для контактов: Митракова Нина Николаевна, e-mail: endomitrakova@mail.ru

I. Tsapaev, Student¹;

V.L. Ryzhkov, Postgraduate, the Department of Radiotechnical and Biomedical Systems¹; Endoscopist³;

K.A. Lychagin, Postgraduate, the Department of Radiotechnical and Biomedical Systems¹;

R.R. Furina, Postgraduate, the Department of Radiotechnical and Biomedical Systems¹; Endoscopist³;

N.N. Mitrakova, D.Med.Sc., Professor, the Department of Radiotechnical and Biomedical Systems¹;

Head of the Department of Endoscopy³

¹Volga State University of Technology, Lenin Square, 3, Yoshkar Ola, the Mari-El Republic, Russian Federation, 424000;

²Nizhny Novgorod Regional Oncologic Dispensary, Branch No.1, Rodionova St., 190, bld. 5, Nizhny Novgorod, Russian Federation, 603126;

³Republic Clinical Hospital, Osipenko St., 33, Yoshkar Ola, the Mari-El Republic, Russian Federation, 424000

The aim of investigation was to develop a technique to diagnose early cancer based on the image analysis of mass chromatograms of volatile organic compounds in urine, and assess its efficacy.

Materials and Methods. The patients were grouped by nosological types: lung cancer, esophageal cancer, gastric carcinoma, colon cancer.

A control group consisted of healthy individuals. Metabolic profiles of volatile organic compounds of urine were obtained using head space solid phase microextraction coupled to gas chromatography — mass spectrometry method.

Results. In accordance with the processed data of mass chromatograms of volatile organic compounds of urine for each patient and their comparison with images of control individuals, we made reference metabolic profiles of oncological diseases. The proposed technique for cancer detection is easy, non-invasive, low labor intensive and affordable. According to the assessment of the results obtained, the method sensitivity is 100%, specificity — 90.62%, type I error probability — 0%, type II error probability — 9.38%.

Conclusion. The findings could be used for the further understanding of etiology and pathology of various forms of oncological diseases.

Key words: urine volatile organic compounds; cancer biomarker; gas chromatography — mass spectrometry; metabolic profile.

Ранняя диагностика является необходимым условием успешного лечения онкологических заболеваний [1]. В настоящее время существует большое количество подходов к решению данной проблемы, однако проведение массовых обследований на их основе не всегда возможно из-за недостаточной доступности квалифицированной медицинской помощи, материальных и организационных проблем, низкой пропускной способности используемого оборудования [2–5]. В связи с этим разработка способа диагностики онкологических заболеваний, обладающего низкой трудоемкостью, не требующего значительных материальных затрат на проведение анализа, обеспечивающего возможность массовых обследований населения, остается актуальной задачей.

Одним из подходов может служить составление метаболических профилей онкологических заболеваний [6–8]. Наиболее доступным источником информации о метаболизме человека является моча, в частности ее летучие фракции [9–12]. Забор и анализ мочи — стандартная процедура при диспансеризации населения, поэтому выполнение дополнительного анализа не должно представлять организационных сложностей. Таким образом, построение метаболических профилей онкологических заболеваний на основе данных анализа летучих метаболитов, содержащихся в моче, представляет научный интерес.

Цель исследования — разработка метода ранней диагностики рака на основе анализа изображений хромато-масс-спектрограмм летучих метаболитов, содержащихся в моче, и оценка его эффективности.

Материалы и методы. Для выявления метаболических профилей онкологических заболеваний были сформированы группы пациентов с клинически подтвержденными формами рака, в том числе рака же-

лудка (n=12), рака легкого (n=14), рака кишечника (n=8), рака пищевода (n=12). Выбор именно этих форм онкопатологии обусловлен тем, что в российской статистике смертности они занимают лидирующие позиции: рак легких — 18,5%, желудка — 13,5% и толстой кишки — 12,7% [1]. Кроме того, была сформирована контрольная группа клинически здоровых людей (n=35).

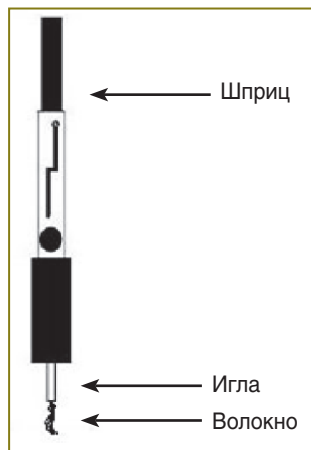
Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией, принятой в июне 1964 г. (Хельсинки, Финляндия) и пересмотренной в октябре 2000 г. (Эдинбург, Шотландия) и одобрено Этическим комитетом Поволжского государственного технологического университета. От каждого пациента получено информированное согласие.

Анализ состава летучих метаболитов мочи проводили методом газовой хромато-масс-спектрометрии (ГХ-МС). Для подготовки пробы использовали метод твердофазной микроэкстракции (ТФМЭ), при котором забор летучих метаболитов осуществляется с помощью специального волокна, входящего в состав шприца (рис. 1).

Перед каждым экспериментом для удаления остатков предыдущих проб из шприца игла конденсируется. Для этого ее помещают в испаритель с температурой 250°C и задают следующий режим работы хроматографа: температура колонки — 250°C; поток газа-носителя гелия через колонку — 1 мл/мин; температура испарителя — 250°C.

Через 5 мин конденсирования волокно втягивается в иглу и шприц извлекается. Затем в специальный герметичный и стерилизованный пузырек набирается 15 мл мочи пациента. Для лучшего выделения летучих фракций мочи в образец последовательно добавляется 250 мкл концентрированной соляной кислоты

Рис. 1. Шприц для ТФМЭ-метода



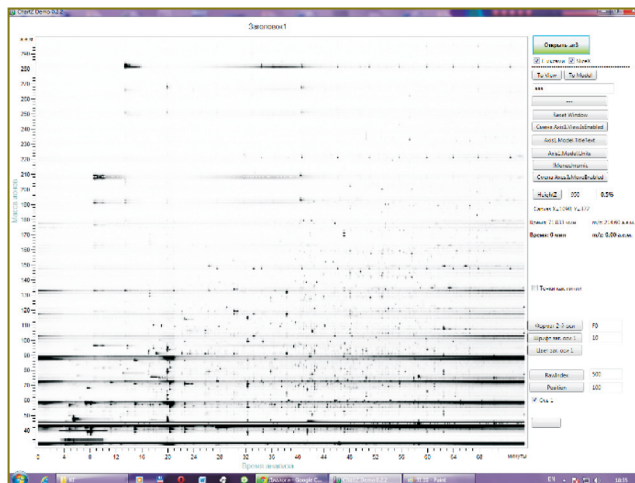
и 0,8 г соли NaCl. Полученный раствор сбалтывается таким образом, чтобы соль полностью растворилась, но без образования пены. После этого пузырек помещается в ванну термостата с температурой 48°C. Далее ТФМЭ-волокно помещается в пузырек над образцом мочи и в течение 15 мин в нем происходит адсорбция летучих веществ. Затем волокно вытягивается в иглу, извлекается из пузырька и помещается в испаритель хроматографа, где происходит десорбция летучих веществ и разделение их на компоненты. В масс-спектрометрическом детекторе компоненты разделяются на ионы и регистрируются, образуя масс-спектр. Через 6 мин после включения режима исследования шприц извлекается из испарителя. Через 75 мин процесс анализа завершается и формируется хромато-масс-спектрограмма, представляющая собой развертку во времени сигнала с выхода масс-спектрометрического детектора. На рис. 2 представлен пример изображений хромато-масс-спектрограмм. Уровень сигнала на выходе детектора кодируется яркостью изображения.

Стандартной процедурой обработки хромато-масс-спектрограмм является идентификация веществ, соответствующих выделенным в хроматограмме пикам, путем сопоставления полученных и эталонных масс-спектров. Из полученного перечня исключались вещества, выделяющиеся с поверхности колонки и других узлов хроматографа (табл. 1).

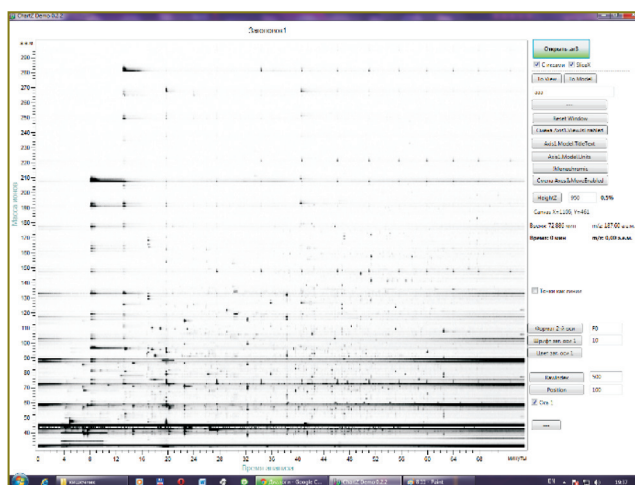
Эталонные масс-спектры берутся из библиотек масс-спектральных данных NIST 02, NIST 05, WILEY и др., которые подключаются к программам, как правило, входящим в состав масс-спектрометрического оборудования.

Далее определялась частота выявления каждого метаболита в различных группах и формировались их метаболические профили. Для этого выделялись те метаболиты, количество которых более чем на 20% выше в одной группе по сравнению с любой другой группой. После проведения данной процедуры были выявлены метаболические профили для каждого заболевания и для контрольной группы, представленные в табл. 2.

Расшифровка хромато-масс-спектрометрических



а



б

Рис. 2. Изображения 3D-спектрограмм: а — контрольная группа; б — колоректальный рак

Таблица 1

Перечень исключаемых веществ

№ п/п	Вещества
1	Cyclotetrasiloxane, octamethyl-
2	Cyclotrisiloxane, hexamethyl-
3	Disiloxane, hexamethyl-
4	Heptasiloxane, hexadecamethyl-
5	Hexasiloxane, tetradecamethyl-
6	Trisiloxane, 1,1,1,5,5,5-hexamethyl-3,3-bis(trimethylsilyl)oxy-

данных может сопровождаться ошибками, обусловленными неточностью выделения хроматографических пиков, ошибками идентификации веществ по масс-спектрам, неполнотой используемых библиотек и т.п. В связи с этим была рассмотрена возможность формирования метаболических профилей онкологических заболеваний непосредственно по изображе-

Т а б л и ц а 2

Метаболические профили различных групп

Контрольная группа	Рак желудка	Рак легкого	Рак кишечника
Benzene, 4-ethenyl-1,2-dimethyl-	2,6-Bis(1,1-di-methylethyl)-4-(1oxopropyl)phenol	2H-1-Benzopyran, 3,4,4a,5,6,8a-hexahydro-2,5,5,8a-tetramethyl-(2 α ,4 α ,8 α)-	Furan, 2,4-dimethyl-
Bicyclo3,1,0hex-2-ene, 4-methylene-1-(1-methylethyl)-	7-Octen-2-ol, 2,6-dimethyl-	Naphthalene, 1,2,3,4-tetrahydro-1,1,6-trimethyl-	Naphthalene, 1,6,7-trimethyl-
1,2-Bis(trimethylsilyl)-4,5-dimethylcyclohexa-1,4-diene	5-Hepten-2-one, 6-methyl-	2-Buten-1-one, 1-(2,6,6-trimethyl-1,3-cyclohexadien-1-yl)-, (E)-	3-Cyclohexene-1-methanol, α , α ,4-trimethyl-, (S)-
Acetamide	2-Cyclohexen-1-one, 3-(2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido3,4-bindol-1-yl)methyl-	1,5,5-Trimethyl-6-(3-methyl-buta-1,3-dienyl)-cyclohexene	β -Pinene
Phenyl-pentamethyl-disiloxane	2-Fluorobenzoic acid, 4-nitrophenyl ester	Methylene Chloride	3-Buten-2-ol, 2-methyl-
Ethane, 1,2-dichloro-	6-Methyl-6-(5-methylfuran-2-yl)heptan-2-one	2-Butenal, 3-methyl-	1,3-Cyclopentadiene, 5-(1-methylethylidene)-
Phosphorothioic acid, O-(2,6-dichloro-4-methylphenyl) O,O-dimethyl ester	Furan, 2-methyl-5-(methylthio)-	2-Hexanone, 5-methyl-	1,3,6-Octatriene, 3,7-dimethyl-, (E)-
Naphthalene, 1,2-dihydro-4-methyl-	Ethanol	Phenol, 3,5-dimethyl-	Hexanoic acid, 2-methyl-
Methyl Isobutyl Ketone	Ethanol, 2-phenoxy-	(R)-(+)-3-Methylcyclo-pentanone	Benzene, 3-(2-cyclohexylethyl)-6-cyclopentylhexyl-
Butanoic acid, 2-methyl-	Glycine, N-4-(trimethylsilyl)oxybenzoyl-, methyl ester	α -Methylstyrene	Pentanoic acid, 2,2,4-trimethyl-3-carboxyisopropyl, isobutyl ester
o-Xylene	Naphthalene, 1-methyl-7-(1-methylethyl)-	Glycine, N-phenyl-, ethyl ester	1-Methyl-1-(2-hydroxyethyl)-1-silacyclobutane
Phenol, 4-chloro-2,6-bis(1,1-dimethylethyl)-	Acetic acid, 2-ethylhexyl ester	5,7a-Didehydroindicine pertrimethylsilyl ether	Vanillin, tert-butyldimethylsilyl ether
1-Boraindane, 3-methyl-1-1-(trimethylsilyl)-2,4-cyclopentadien-3-yl-	1H-Pyrazole, 4,5-dihydro-5,5-dimethyl-4-isopropylidene-	2-Cyclopenten-1-one, 3-methyl-	Acetamide, N,N'-ethylenebis(N-nitro-
3-Ethylcyclopentanone	1H-Indene, 2,3-dihydro-1,1,3-trimethyl-3-phenyl-	Ethanone, 1-(2-hydroxyphenyl)-	Benzene, (dibromomethyl)-
Benzene, 1,3,5-trimethyl-	3-tert-Butylsulfanyl-3-fluoro-2-trifluoromethyl-acrylic acid methyl ester		
1,1,6,8-Tetramethyl-1,2-dihydro-naphthalene	Benzoic acid, 2-ethylhexyl ester		
Benzonitrile	1H-Inden-1-one, 2,3-dihydro-3,3,5,6-tetramethyl-		
Ethylbenzene	Cyclohexane, 1,3,5-trimethyl-2-octadecyl-		
2-Nonanone	Naphthalene, 2,3,6-trimethyl-		
1-Bromo2-methyl-2propanol			
4-Methyl-2,4-bis(4'-trimethylsilyloxyphenyl)pentene-1			
Ethanedioic acid, bis(trimethylsilyl) ester			
2,3-Pentanedione			
Benzene, 3,5-dimethyl-1-(phenylmethyl)-			

Окончание табл. 2

Контрольная группа	Рак желудка	Рак легкого	Рак кишечника
1-(1Trimethylsiloxyethyl)-3-trimethylsiloxy-benzene			
3,5-Dihydroxybenzamide			
15-Crown-5			

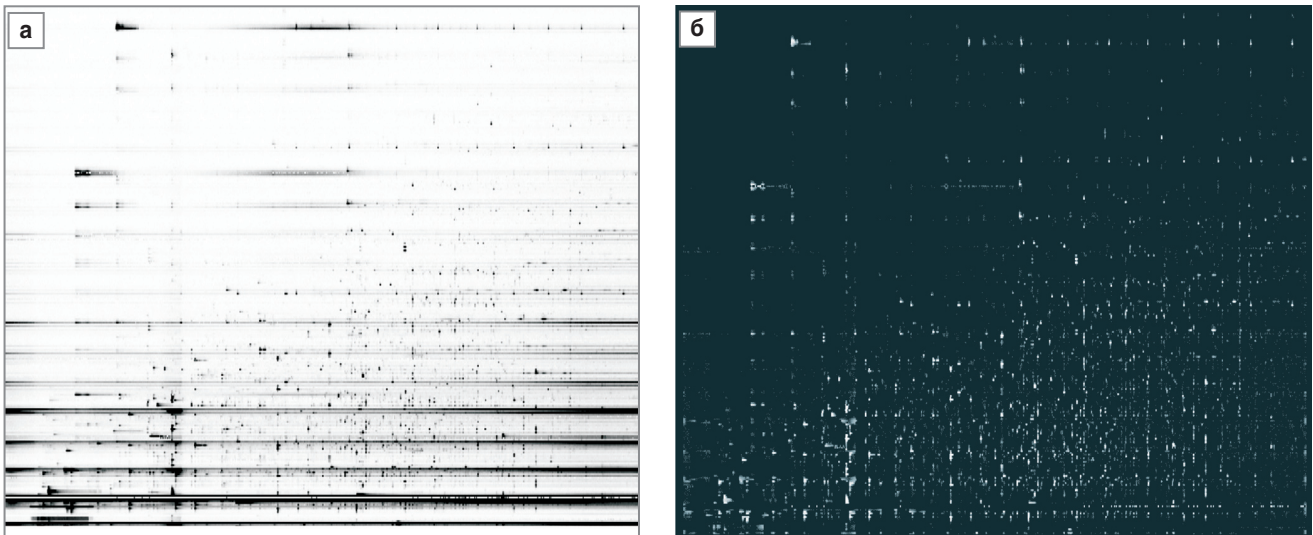


Рис. 3. Пример удаления помех из изображения хромато-масс-спектрограммы: а — исходное изображение; б — изображение после удаления помех

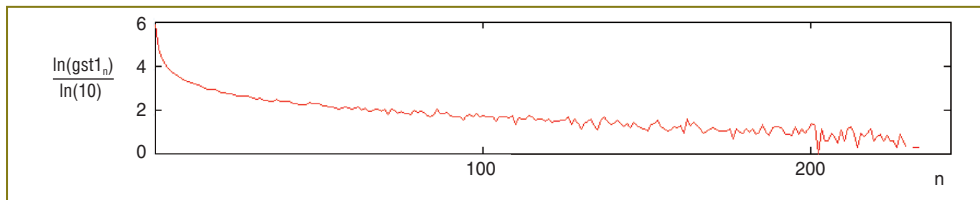


Рис. 4. Пример гистограммы яркости обработанного изображения хромато-масс-спектрограммы. По оси ординат использован логарифмический масштаб

ниям хромато-масс-спектрограмм летучих метаболитов мочи.

Процедура формирования изображений хромато-масс-спектрограмм, соответствующих метаболическим профилям различных онкологических заболеваний, состоит из нескольких этапов. Исходное изображение хромато-масс-спектрограммы содержит помимо полезной информации и значительную долю помех, обусловленных попаданием в детектор материалов внутреннего покрытия колонки, наличием примесей в газе-носителе и т.п. На изображении они проявляются в виде горизонтальных линий, наблюдаемых на всем протяжении хромато-масс-спектрограммы (см. рис. 2). Кроме того, возможен дрейф базовой линии хроматограммы, что может проявляться в виде изменения средней яркости изображения с течением времени. Для устранения указанных помех на первом этапе выполняется фильтрация изображения горизонтальным

стробом, удаляющим постоянную составляющую вдоль строки изображения. Значения яркости фоновых отсчетов в результирующем изображении определяются по формуле, предложенной авторами:

$$J_{x,y}^{обп} = \begin{cases} \frac{\sum_{s=1}^{s/2} J_{x+s,y}}{s}, & \text{если результат больше нуля;} \\ 0 & \text{в противном случае.} \end{cases}$$

где $J_{x,y}$ — яркость пикселя исходного изображения спектрограммы с координатами x, y ; s — размер апертуры фильтра; $J_{x,y}^{обп}$ — яркость пикселя обработанного изображения спектрограммы с координатами x, y .

На рис. 3 приведен пример обработки изображения хромато-масс-спектрограммы.

На следующем этапе с целью выявления наиболее характерных для данного пациента метаболитов проводится пороговая обработка полученного изобра-

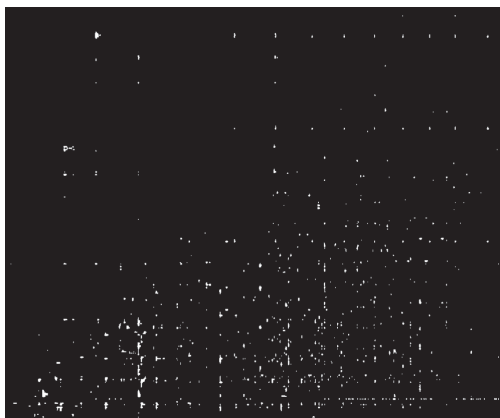


Рис. 5. Пример пороговой обработки изображения хромато-масс-спектрограммы

жения. Как показывает анализ гистограммы яркости (рис. 4), большая часть фоновых отсчетов в изображении хромато-масс-спектрограммы сосредоточена в диапазоне яркостей от 0 до 50, поэтому порог отсечения по яркости был выбран равным 50. На рис. 5 приведен пример пороговой обработки изображения, представленного на рис. 3, б.

Для формирования метаболического профиля определенной формы онкологического заболевания в соответствии с приведенной методикой обрабатываются все изображения хромато-масс-спектрограмм пациентов, принадлежащих к той или иной группе больных, а также здоровых людей из контрольной группы. Далее формируются групповые изображения, содержащие информацию обо всех метаболитах, присутствующих у пациентов данной группы. Для этого выполняется опе-

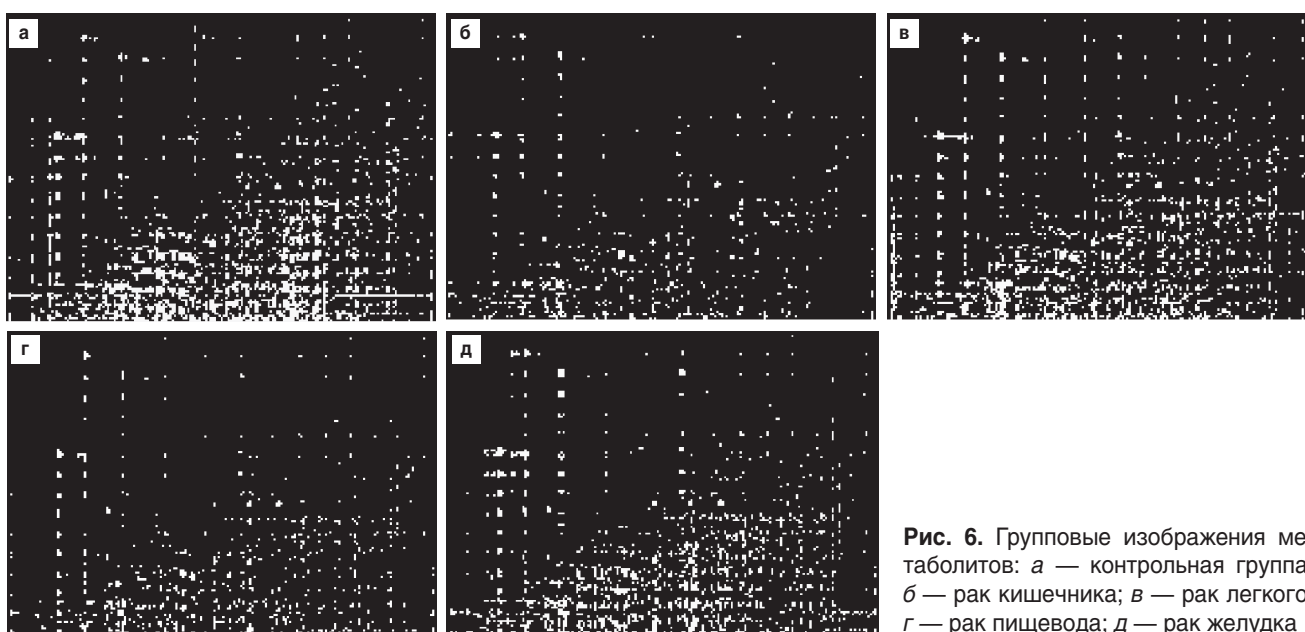


Рис. 6. Групповые изображения метаболитов: а — контрольная группа; б — рак кишечника; в — рак легкого; г — рак пищевода; д — рак желудка

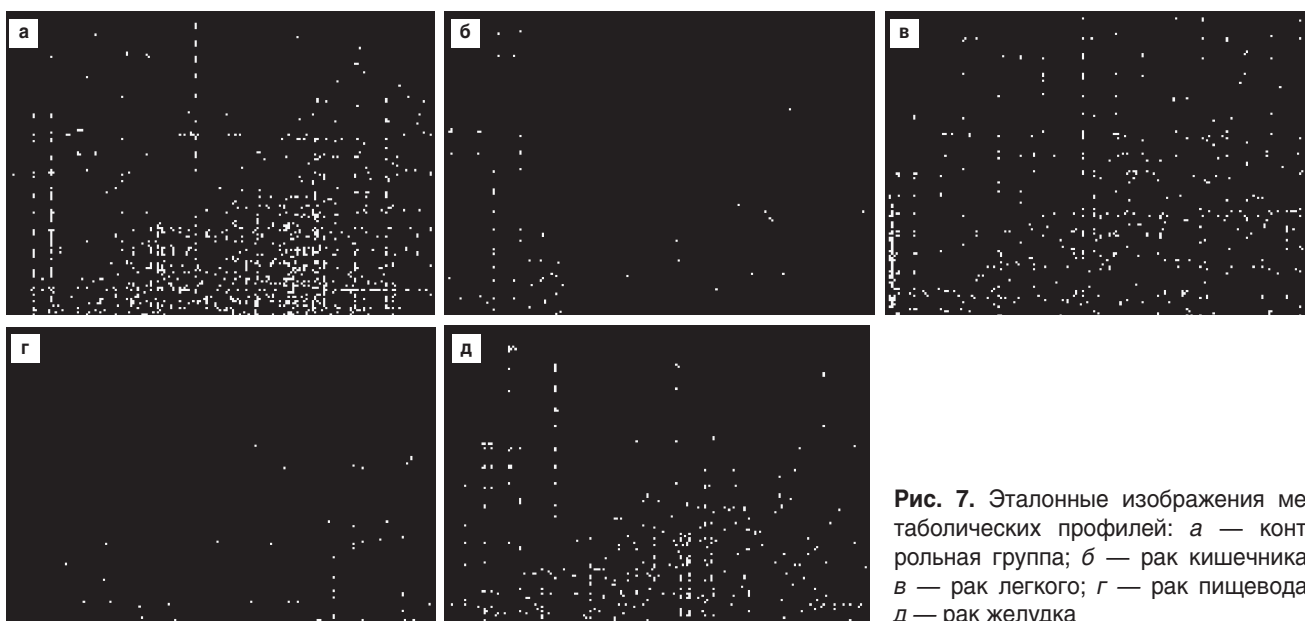


Рис. 7. Эталонные изображения метаболических профилей: а — контрольная группа; б — рак кишечника; в — рак легкого; г — рак пищевода; д — рак желудка

рация логического ИЛИ между всеми изображениями данной группы. На рис. 6 приведены примеры подобных изображений для людей из контрольной группы, пациентов с раком легкого, пищевода, желудка и кишечника.

На следующем этапе обработки в каждом изображении выявляются уникальные элементы и формируются эталонные изображения метаболических профилей в соответствии с правилом:

$$J_{x,y}^{\text{ЭТ}_m} = \begin{cases} 1, & \text{если } J_{x,y}^{\text{Обр}_n} = 0, m \neq n \text{ и } J_{x,y}^{\text{Обр}_m} \neq 0, n = 1, \dots, 5; m = 1, \dots, 5; \\ 0 & \text{в противном случае,} \end{cases}$$

где $J_{x,y}^{\text{ЭТ}_m}$ — яркость пикселя в эталонном метаболическом профиле m -го заболевания, $J_{x,y}^{\text{Обр}_n}$ — яркость пикселя обработанного изображения спектрограммы n -го заболевания с координатами x, y . Таким образом, в результирующее изображение данной группы пациентов попадают только те метаболиты, которые не встречаются в изображениях других групп. На рис. 7 приведены результаты формирования изображений хромато-масс-спектрограмм эталонных метаболических профилей.

Результаты. Для оценки возможности идентификации различных форм рака по данным исследования состава летучих метаболитов мочи был проведен эксперимент, в ходе которого статистическими методами анализировалась эффективность распознавания различных форм онкологических заболеваний. Для этого выполняли сравнительный анализ изображения хромато-масс-спектрограммы каждого из пациентов с изображениями эталонных хромато-масс-спектрограмм (см. рис. 7). В качестве результата распознавания принимали эталон, для которого была получена наибольшая мера сходства. После обработки всей выборки оценивали вероятности правильных и ошибочных решений (табл. 3).

Согласно оценке полученных результатов, чувствительность метода на рассмотренной выборке составляет 100%, специфичность — 90,62%, вероятность ошибок первого рода — 0, вероятность ошибок второго рода — 9,38%.

Обсуждение. В настоящее время наиболее известными и распространенными подходами к решению проблемы ранней диагностики онкологических заболеваний на уровне скрининга являются следующие.

1. Использование методов лучевой диагностики,

включающих в себя классические рентгенологические исследования, ультразвуковое исследование, томографические исследования (компьютерная, магнитно-резонансная, позитронно-эмиссионная томография), радиоизотопные (радионуклидные) исследования. Диагностическая ценность этих методов весьма высока, однако их использование требует привлечения высококвалифицированного медицинского и технического персонала, применения дорогостоящей диагностической аппаратуры, имеющей ограниченную пропускную способность. Поэтому использование этих методов для проведения скрининговых обследований населения в настоящее время не всегда целесообразно.

2. Эндоскопические исследования. Они проводятся преимущественно для обнаружения онкологических заболеваний, поражающих слизистые оболочки органов, к которым имеется доступ через естественные пути. Это ограничивает область применения данных методов.

3. Технологии метаболического профилирования. Эти технологии базируются на изменении метаболизма человека при возникновении онкологических заболеваний. Для анализа состава метаболитов применяются различные методы, в том числе магнитно-резонансная спектроскопия (МРС), ядерный магнитный резонанс — ЯМР (в основном ^1H ЯМР), Фурие-ионный циклотронный резонанс масс-спектрометрии и другие методы масс-спектрометрии, которые часто сочетаются с методами разделения — жидкостной хроматографией и газовой хроматографией. МРС может использоваться как дополнение к МРТ и позволяет обнаруживать специфические метаболиты в естественных условиях. Главное преимущество МРС — ее способность обнаруживать и количественно определять тканеспецифические метаболиты, недостатками служат низкая чувствительность и низкое спектральное разрешение.

Из всех перечисленных методов масс-спектрометрия является самым чувствительным методом, что делает перспективным ее применение в клинической практике.

Кроме выбора оптимальных методов чрезвычайно важной составляющей в диагностике различных форм онкологических заболеваний служит используемый материал. В этом плане интерес представляют следующие технологии.

1. Анализ состава выдыхаемого воздуха. Большое количество работ в данном направлении принадле-

Таблица 3

Оценка эффективности диагностики

Группы, человек	Контрольная группа (n=35)	Рак кишечника (n=8)	Рак легкого (n=14)	Рак пищевода (n=12)	Рак желудка (n=12)	Правильный диагноз, %
Контрольная группа	29	0	3	0	0	90,625
Рак кишечника	0	9	2	1	0	75
Рак легких	0	0	28	1	0	96,55172414
Рак пищевода	0	0	0	8	0	100
Рак желудка	0	0	0	1	26	96,2962963

жит коллективу под руководством М. Phillips [7, 8]. Ими разработана «индикаторная трубка» для автоматизированного анализа дыхания и обнаружения летучих органических соединений для различных видов рака. Наилучшие результаты получены ими при диагностике рака легких (84,5% — чувствительность и 81,0% — специфичность), однако по другим формам рака подобная информация отсутствует, что позволяет сделать предположения о недостаточной эффективности метода в этих случаях. Также отмечается необходимость разработки эффективных стандартизированных методик пробоподготовки.

2. Анализ состава тканей. Данный подход базируется на изменении химического состава тканей при возникновении патологий. Показана возможность диагностики рака пищевода, рака желудка, опухолей яичников, злокачественных и доброкачественных опухолей молочной железы. В качестве общего недостатка данного метода можно отметить необходимость проведения инвазивных процедур забора проб, сложность пробоподготовки перед проведением анализа.

3. Анализ состава крови. В отличие от анализа состава тканей, анализ крови имеет преимущества в плане получения образцов. В то же время образцы чувствительны к изменению температуры, pH, ионной концентрации и т.д. Недостатком данного подхода является сложность пробоподготовки и значительная зависимость получаемых результатов от условий проведения эксперимента. Отсутствует информация о возможности различения широкого спектра онкологических заболеваний.

Указанных недостатков лишен метод иммуноферментного анализа крови, однако стоимость комплексного исследования нескольких видов онкозаболеваний является достаточно высокой.

4. Анализ состава мочи. Известны работы по применению газовой хромато-масс-спектрометрии для обнаружения рака мочевого пузыря, груди, яичников, шейки матки, почки, гепатоцеллюлярной карциномы. Большинство исследований касаются различения только отдельных групп рака, для ряда из них получены хорошие диагностические результаты. В то же время вопросы выделения одного из нескольких видов рака в указанных работах не рассматривались и эффективность предложенных подходов для таких случаев не исследовалась.

Предложенная нами технология определения онкомаркеров на основе анализа состава летучих метаболитов мочи лишена всех вышеперечисленных недостатков. Высокая чувствительность метода, простота, неинвазивность, низкая трудоемкость и приемлемая стоимость делают его пригодным для скрининговых обследований населения.

Заключение. Предложенный метод выявления раковых заболеваний на основе анализа изображений хромато-масс-спектрограмм летучих метаболитов мочи отличается высокой эффективностью. Чувствительность метода — 100%, специфичность — 90,62%.

Полученные результаты могут послужить основой для проведения исследований в области диагностики

разных форм онкологических заболеваний, а также использоваться в клинической практике для первичной диагностики онкологических заболеваний.

Финансирование исследования и конфликт интересов. Исследование не финансировалось какими-либо источниками, и конфликты интересов, связанные с данным исследованием, отсутствуют.

Благодарность. Авторы выражают благодарность предприятию ЗАО СКБ «Хроматэк» за предоставленное оборудование и помощь при проведении исследований.

Литература

1. Статистика заболеваемости раком. <http://www.knigamedika.ru/novoobrazovaniya-onkologiya/statistika-zabolevaemosti-rakom.html>.
2. Фурина Р.Р., Митракова Н.Н., Рыжков В.Л., Сафиуллин И.К. Метаболомические исследования в медицине. Казанский медицинский журнал 2014; XCV(1): 1–6.
3. Oliveira P.A., Colaco A., Chaves H.R., et al. Chemical carcinogenesis. An Acad Bras Cienc 2007; 79(4): 593–616, <http://dx.doi.org/10.1590/S0001-37652007000400004>.
4. Царев Н.И., Царев В.И., Катраков И.Б. Практическая газовая хроматография. Барнаул: Изд-во Алт. ун-та; 2000; 156 с.
5. Patti G.J., Yanes O., Siuzdak G. Innovation: metabolomics: the apogee of the omics trilogy. Nat Rev Mol Cell Biol 2012; 13(4): 263–269, <http://dx.doi.org/10.1038/nrm3314>.
6. Zimmermann D., Hartmann M., Moyer M.P., et al. Determination of volatile products of human colon cell line metabolism by GC/MS analysis. Metabolomics 2007; 3(1): 13–17, <http://dx.doi.org/10.1007/s11306-006-0038-y>.
7. Phillips M., Gleeson K., Hughes J.M., et al. Volatile organic compounds in breath as markers of lung cancer: a cross-sectional study. Lancet 1999; 353: 1930–1933, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)07552-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(98)07552-7).
8. Phillips M., Cataneo R.N., Cummin A.R., et al. Detection of lung cancer with volatile markers in the breath. Chest 2003; 123(6): 2115–2123, <http://dx.doi.org/10.1378/chest.123.6.2115>.
9. Woo H.M., Kim K.M., Choi M.H., et al. Mass spectrometry based metabolomic approaches in urinary biomarker study of women's cancers. Clin Chim Acta 2009; 400(1–2): 63–69.
10. Kouremenos K.A., Pitt J., Marriott P.J. Metabolic profiling of infant urine using comprehensive two-dimensional gas chromatography: Application to the diagnosis of organic acidurias and biomarker discovery. J Chromatogr A 2010; 1217(1): 104–111, <http://dx.doi.org/10.1016/j.chroma.2009.10.033>.
11. Pauling L., Robinson A.B., Teranishi R., Cary P. Quantitative analysis of urine vapor and breath by gas-liquid partition chromatography. Proc Natl Acad Sci USA 1971; 68: 2374–2376.
12. Silva C.L., Passos M., Câmara J.S. Investigation of urinary volatile organic metabolites as potential cancer biomarkers by solid-phase microextraction in combination with gas chromatography-mass spectrometry. Br J Cancer 2011; 105(12): 1894–1904, <http://dx.doi.org/10.1038/bjc.2011.437>.

References

1. *Statistika zaboлеваemosti rakom [Cancer statistics]*. <http://www.knigamedika.ru/novoobrazovaniya-onkologiya/statistika-zaboлеваemosti-rakom.html>.
2. Furina R.R., Mitrakova N.N., Ryzhkov V.L., Safiullin I.K. Metabolomic research in medicine. *Kazanskij medicinskij zurnal* 2014; XCV(1): 1–6.
3. Oliveira P.A., Colaco A., Chaves H.R., et al. Chemical carcinogenesis. *An Acad Bras Cienc* 2007; 79(4): 593–616, <http://dx.doi.org/10.1590/S0001-37652007000400004>.
4. Tsarev N.I., Tsarev V.I., Katrakov I.B. *Prakticheskaya gazovaya khromatografiya [Practical Gas Chromatography]*. Barnaul: Izd-vo Alt. un-ta; 2000; 156 p.
5. Patti G.J., Yanes O., Siuzdak G. Innovation: metabolomics: the apogee of the omics trilogy. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2012; 13(4): 263–269, <http://dx.doi.org/10.1038/nrm3314>.
6. Zimmermann D., Hartmann M., Moyer M.P., et al. Determination of volatile products of human colon cell line metabolism by GC/MS analysis. *Metabolomics* 2007; 3(1): 13–17, <http://dx.doi.org/10.1007/s11306-006-0038-y>.
7. Phillips M., Cataneo R.N., Cummin A.R., et al. Detection of lung cancer with volatile markers in the breath. *Chest* 2003; 123(6): 2115–2123, <http://dx.doi.org/10.1378/chest.123.6.2115>.
8. Phillips M., Gleeson K., Hughes J.M., et al. Volatile organic compounds in breath as markers of lung cancer: a cross-sectional study. *Lancet* 1999; 353: 1930–1933, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)07552-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(98)07552-7).
9. Woo H.M., Kim K.M., Choi M.H., et al. Mass spectrometry based metabolomic approaches in urinary biomarker study of women's cancers. *Clin Chim Acta* 2009; 400(1–2): 63–69.
10. Kouremenos K.A., Pitt J., Marriott P.J. Metabolic profiling of infant urine using comprehensive two-dimensional gas chromatography: Application to the diagnosis of organic acidurias and biomarker discovery. *J Chromatogr A* 2010; 1217(1): 104–111, <http://dx.doi.org/10.1016/j.chroma.2009.10.033>.
11. Pauling L., Robinson A.B., Teranishi R., Cary P. Quantitative analysis of urine vapor and breath by gas-liquid partition chromatography. *Proc Natl Acad Sci USA* 1971; 68: 2374–2376.
12. Silva C.L., Passos M., Câmara J.S. Investigation of urinary volatile organic metabolites as potential cancer biomarkers by solid-phase microextraction in combination with gas chromatography-mass spectrometry. *Br J Cancer* 2011; 105(12): 1894–1904, <http://dx.doi.org/10.1038/bjc.2011.437>.