

ОЦЕНКА ЛЕГКИХ УГЛЕВОДОРОДОВ В ВЫДЫХАЕМОМ ВОЗДУХЕ У СТУДЕНТОВ УНИВЕРСИТЕТА КАК ПРЕДИКТОРА МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ

[В.Ю. Куликов¹, Л.А. Руюткина¹, М.Ю. Сорокин¹, Е.С. Шабанова¹,
М.Н. Балдин², В.М. Грузнов², Д.В. Петровский³, Е.П. Шнайдер³, М.П. Мошкин³](#)

¹ ГОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет Росздрава»

² Институт нефтегазовой геологии и геофизики
им. А. А. Трофимука СО РАН (г. Новосибирск)

³ Институт цитологии и генетики СО РАН
(г. Новосибирск)

Исследованы корреляции общепринятых факторов риска метаболических нарушений, типичных для сахарного диабета, с содержанием легких углеводородов (С2–С3) в выдыхаемом воздухе, для определения которых использовали портативный поликапиллярный хроматограф ЭХО-В-ФИД. На основании оценки выдыхаемого воздуха у практически здоровых студентов показана прогностическая и диагностическая значимости регистрации легких углеводородов как ранних маркеров развития сахарного диабета.

Ключевые слова: газовая хроматография, сахарный диабет, ацетон, факторы риска

Куликов Вячеслав Юрьевич – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой нормальной физиологии ГОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет Росздрава», рабочий телефон: (383) 225-07-37

Руюткина Людмила Александровна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая курсом клинической и неотложной эндокринологии ФПК и ППВ ГОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет Росздрава», рабочий телефон : (383) 226-39-01

Сорокин Олег Викторович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры нормальной физиологии ГОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет Росздрава», рабочий телефон: (383) 225-07-37

Шабанова Елена Сергеевна – аспирант кафедры клинической и неотложной эндокринологии ФПК и ППВ ГОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет Росздрава», рабочий телефон : (383) 226-39-01

Балдин Михаил Николаевич – заведующий лабораторией Института нефтегазовой геологии и геофизики СО РАН, e-mail: BaldinMN@jpgg.nsc.ru

Грузнов Владимир Матвеевич – член-корреспондент РАН, заведующий отделом Института нефтегазовой геологии и геофизики СО РАН, e-mail: GruznovVM@jjpgg.nsc.ru

Петровский Дмитрий Валерианович – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории экологической генетики млекопитающих ИЦиГ СО РАН, e-mail: Dm_petr@bionet.nsc.ru

Шнайдер Елена Павловна – аспирант лаборатории экологической генетики млекопитающих ИЦиГ СО РАН, e-mail: Equ001@gmail.com

Мошкин Михаил Павлович – доктор биологических наук, профессор, заведующий лабораторией экологической генетики млекопитающих Института цитологии и генетики СО РАН, e-mail: Mmp@bionet.nsc.ru

Введение. Изучение состава выдыхаемого воздуха является обширной областью исследований, где могут найти применение различные инструментальные подходы с достаточно широким спектром аналитических характеристик [1].

Данные о выделении газообразных веществ несут ценную информацию об изменениях биохимических и физиологических процессов, происходящих в организме как в норме, так и при различных заболеваниях, развитие которых сопровождается не только изменениями метаболического профиля, но и одновременно характеризуется глубокими изменениями в газовой компоненте клетки и организма в целом. Некоторые из молекул, обладающие наибольшей специфичностью образования в организме, можно использовать в качестве естественных газообразных биомаркеров [2–4].

В публикациях последних лет [1] приводятся молекулярные газообразные соединения, для которых было отмечено изменение их содержания в выдыхаемом воздухе человека при некоторых заболеваниях. Но, по-видимому, особенно важно их изучение как предикторов заболевания, когда изменения газового состава опережают развитие того или иного патологического процесса и могут служить основой для проведения ранних профилактических и дифференцированных лечебных мероприятий. Выявление такого рода предикторов, в частности сахарного диабета среди населения, является важной как социальной, так и медико-биологической проблемой, особенно когда это касается здоровья молодых людей трудоспособного возраста.

Достаточно хорошо известно, что к факторам риска метаболического синдрома, как состояния предшествующего и сопровождающего сахарный диабет, относят избыточный вес, психоэмоциональные стрессы, курение, а также диабет 2-го типа, зарегистрированный у одного из близких родственников [5]. Наличие всего комплекса факторов и даже одного из них повышает вероятность возрастных нарушений обмена веществ, которые выражаются в развитии ожирения, гипергликемии, пониженной чувствительности к инсулину и других симптомах диабета 2-го типа [6]. Вышеперечисленные критерии вполне удовлетворяют статистическим требованиям популяционного прогноза. Но для индивидуально ориентированных предсказаний, на основе которых можно разрабатывать персонализированные профилактические мероприятия, чрезвычайно важно понять в какой мере наличие факторов риска

проявляется в регистрируемых изменениях обмена веществ, которые еще до постановки диагноза могут служить уточняющими прогностическими критериями [7].

Метаболические маркеры, сопряженные с факторами риска, были выявлены в ряде работ, основанных на измерение некоторых гормонов и продуктов белкового, углеводного и жирового обменов в образцах крови [8–10]. В последние годы в связи с развитием методов детектирования сверхмалых концентраций летучих углеводородов открывается заманчивая перспектива использовать для поиска маркеров будущих метаболических нарушений неинвазивный анализ газовых композиций выдыхаемого воздуха [11, 13, 14, 31].

Вместе с тем, существует ряд причин, ограничивающих широкое применение газоаналитических технологий, особенно при организации скрининговых исследований. К ним относится недостаточная чувствительность многих приборов для выявления диагностически значимых соединений, что требует предварительного концентрирования образцов с помощью низкотемпературных ловушек [15], а также большая продолжительность анализа отдельных проб при стандартной газовой хроматографии. Эти ограничения снимаются при использовании поликапиллярных хроматографов, которые позволяют многократно увеличить объем вводимой пробы, а использование коротких хроматографических колонок, хотя и снижает эффективность разделения газов, но позволяет сократить время анализа до 1–2 мин.

В данной работе, выполненной на студентах Новосибирского государственного медицинского университета, исследованы корреляции общепринятых факторов риска метаболических нарушений с содержанием легких углеводородов (C2–C3) в выдыхаемом воздухе, для определения которых использовали портативный поликапиллярный хроматограф ЭХО-В-ФИД. Применение поликапиллярной хроматографической колонки позволило более чем в 100 раз увеличить объем вводимой пробы, что в сочетании с высокочувствительным фотоионизационным детектором позволило снизить порог обнаружения поляризованных углеводородов до 1 ppb.

Материалы и методы. Были обследованы студенты Новосибирского государственного медицинского университета в возрасте 18–28 лет – 37 мужчин и 57 женщин после получения информированного согласия на участие в эксперименте. Согласно данным ежегодного медицинского осмотра, все испытуемые были отнесены к категории практически здоровых лиц. За 2-е суток до проведения обследования испытуемых просили не употреблять алкоголь, а также пищу с высоким содержанием специй – уксус, перец, чеснок, сырой лук и др.

Сбор образцов выдыхаемого воздуха проводили утром с 9 до 10 утра в одном и том же проветриваемом помещении при комнатной температуре 20–22 °С. Контроль за постоянством газовой компоненты воздуха в помещении проводился регулярно до проведения обследования с использованием указанного типа газового хроматографа. В первые 10 мин каждый испытуемый заполнял анкету со следующими вопросами:

- жалобы на здоровье в момент обследования;
- перенесенные заболевания;
- наличие диабета 2-го типа у одного из близких родственников;
- субъективная оценка собственного избыточного веса;
- занятие спортом;
- курение;
- прием алкоголя;

- у обследованных лиц оценивалась выраженность стресса, как индивидуальное ощущение на момент обследования.

У испытуемых измеряли рост и вес, на основании которых рассчитывали индекс массы тела (ИМТ): $\text{ИМТ} = \text{вес (кг)} / \text{рост (м)}^2$.

Обследованные лица после неглубокого вдоха проводили максимально возможный выдох в двухлитровые тедларовые мешки с клапаном (Supelco®).

Хроматографический анализ проб выдыхаемого воздуха проводили сразу после их получения на поликапиллярном хроматографе с фотоионизационным детектором Эхо-В-ФИД (ИНГГ СО РАН). Ввод проб проводился в автоматическом режиме с использованием оригинальной компьютерной программы Sorbat. Регистрировали 4 повторности, из которых для обработки использовали усредненные значения последних трех хроматограмм.

В области легких фракций на хроматографических кривых выдыхаемого воздуха было выделено 3 пика (рис. 1А). Но соединения, образующие 1-й пик, присутствовали в комнатном воздухе в количестве, сопоставимом с таковым в выдохе человека. Поэтому он был исключен из последующего анализа данных. Второй пик характеризовался варьирующим временем выхода – от 1,86 до 2,36 с. Эти вариации свидетельствуют о недостаточной эффективности разделения газовых фракций на используемой нами «короткой» хроматографической колонке. Третий пик, как показало введение ацетона в качестве свидетеля, был образован именно этим соединением (рис. 1Г).

Для определения газового состава 2-го пика был проведён анализ времени выхода известных летучих веществ (свидетелей), на основании которого можно предположить, что в его состав могут входить этанол и ацетальдегид (рис. 1В, Д). Эти углеводороды были найдены рядом других исследователей при масс-спектрометрическом анализе образцов выдыхаемого воздуха человека [16, 17]. Несмотря на недостаточную эффективность разделения веществ, образующих 2-й пик, мы использовали его при анализе влияния факторов риска на содержание летучих соединений в выдыхаемом воздухе. При статистическом анализе использовали также площади хроматографических пиков, отражающих концентрацию летучих соединений. Для второго пика также было использовано время выхода пика, вариации которого были обусловлены разным соотношением легких или тяжелых фракций.

Полученные данные анализировали с использованием пакета прикладных программ Statistica 7.0. Оценку значимости различий между показателями осуществляли по критерию t Стьюдента. При несоответствии нормальности распределения по тесту Колмогорова-Смирнова использовали непараметрические методы, при сравнении сравнительных выборок – тест Манна-Уитни. За достоверный принимали 95 % уровень статистической значимости. Полученные данные представлены в виде средней M и ошибки средней m ($M \pm m$). Взаимозависимости между ИМТ и хроматографическими характеристиками анализировали методом ранговой корреляции. Для оценки влияния пола и факторов риска на показатели, отражающие содержание углеводов в выдыхаемом воздухе, использовали ковариационный анализ с ИМТ в качестве ковариаты. Для приближения к нормальному распределению значения ацетонового пика были логарифмированы и в таком виде использовались при статистической обработке результатов, но в таблицах и на рисунках приведены нетрансформированные первичные значения.

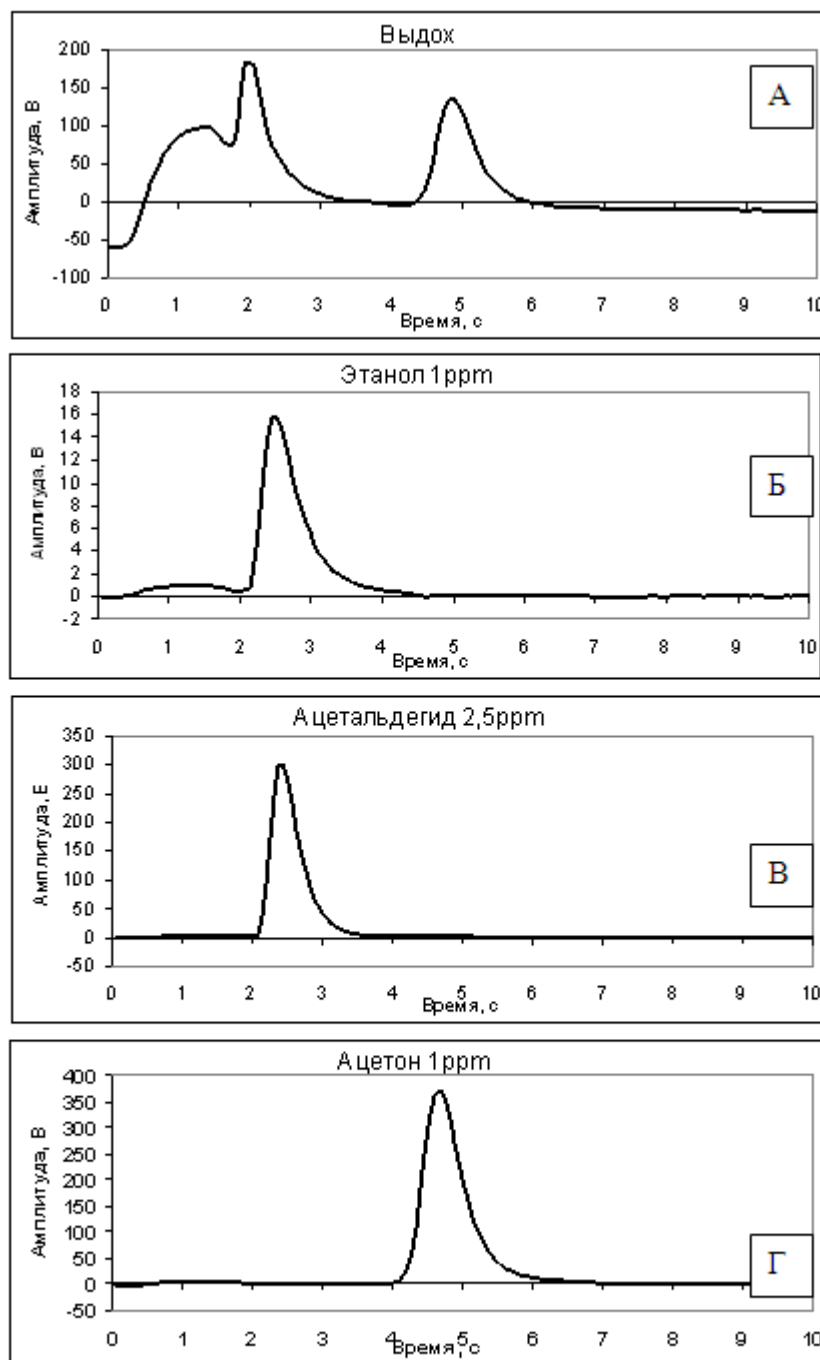


Рис. 1. Начальные отрезки хроматограмм, соответствующие времени выхода лёгких углеводов, полученные при анализе А) выдыхаемого воздуха; Б) этанола; В) ацетальдегида; Г) ацетона

Результаты исследования. Как видно из табл. 1, исследуемые юноши были выше ростом и имели больший вес по сравнению с девушками. Остальные показатели существенно не отличались у лиц разного пола. ИМТ варьировал у юношей от 17,5 до 33,6 и в 1,35 % случаев значения превышали общепринятые нормативные показатели. У девушек вариации ИМТ составляли от 16,6 до 27,7. Превышение нормативного уровня было отмечено у 0,7 % испытуемых.

Таблица 1

Антропометрическая характеристика обследованных лиц ($M \pm m$)

п/п	Обследуемые	Возр аст	Вес	Рост	ИМТ
	Мужчины (n = 37)	18,9 ± 0,3	69,6 ± 2,2***	178,0 ± 1,3***	22,0 ± 0,6**
	Женщины (n = 57)	19,1 ± 0,2	55,8 ± 1,2	165,7 ± 0,8	20,2 ± 0,3

Примечание: *** – $p < 0,001$ и ** – $p < 0,01$ по сравнению с женщинами (t – тест Стьюдента)

Средние значения хроматографических показателей (табл. 2) были статистически одинаковыми у мужчин и женщин. Вместе с тем, при анализе корреляций площади пиков и времени выхода второго пика с ИМТ были выявлены половые особенности (табл. 3). У мужчин ИМТ, отражающий упитанность испытуемого, отрицательно коррелировал с площадью 3-го ацетонового пика. У женщин эта корреляция была статистически незначимой.

Таблица 2

Площади пиков легких углеводов и время выхода 2-го пика у молодых мужчин и женщин ($M \pm m$)

Пол	2-й пик (время)	2-й пик	3-й пик
Мужчины (n = 37)	1,89 ± 0,01	133,5 ± 9,1	152,8 ± 20,9
Женщины (n = 57)	2,00 ± 0,01	115,5 ± 6,3	133,0 ± 12,9

Примечание: площади пиков и время наступления второго пика у мужчин и женщин статистически недостоверны

Таблица 3

Ранговая корреляция ИМТ с хроматографическими показателями

Показатели	Мужчин (n = 37)		Женщины (n=57)	
	r	p	r	p
2-й пик (время)	-0,11	= 0,52	-0,13	= 0,32
2-й пик (площадь)	-0,02	= 0,92	0,23	= 0,08
3-й пик	-0,43	= 0,009	0,08	= 0,56

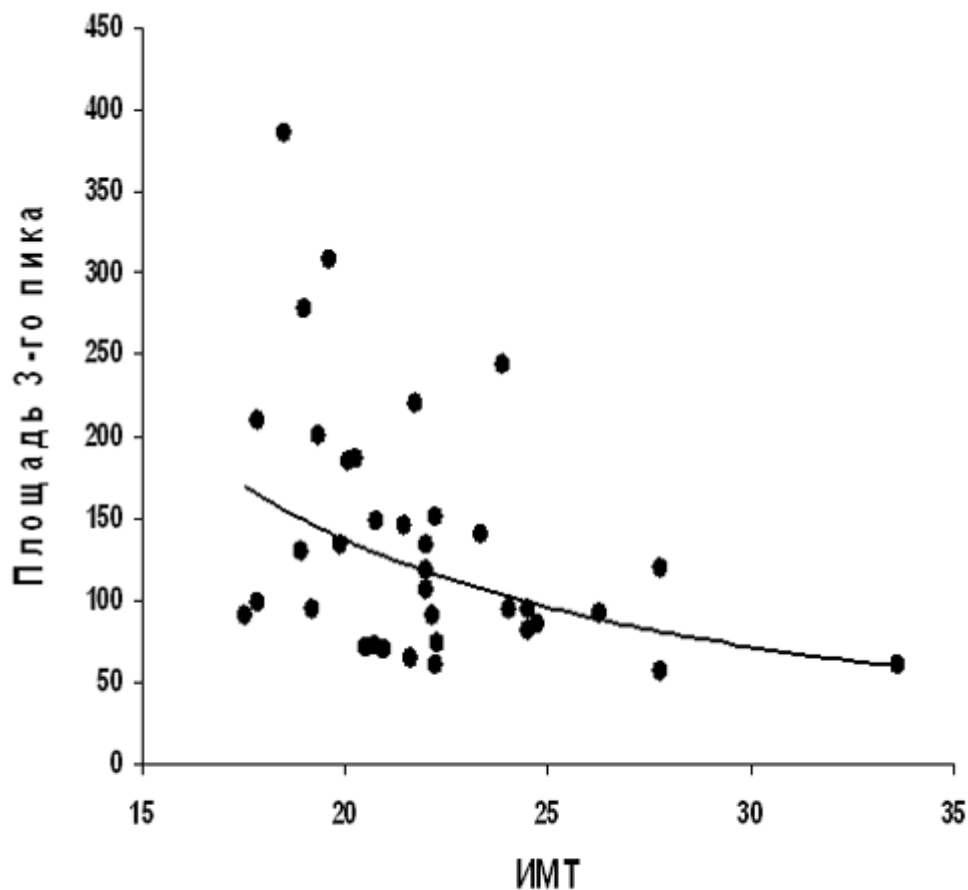


Рис. 2. Корреляции между ИМТ и площадью 3-го пика у молодых мужчин
($r = -0,43$, $p = 0,009$)

При многофакторном анализе по оценке влияния пола, курения и фактора риска (близкие родственники больны сахарным диабетом) на содержание легких углеводов в выдыхаемом воздухе значения ИМТ использовали в качестве ковариаты. На время выхода 2-го пика, которое варьировало от 1,86 до 2,36 с, не влиял ни один из исследуемых факторов. Площадь 2-го пика зависела от взаимодействия факторов – пол и наличие сахарного диабета у близких родственников ($F_{1,85} = 4,1$, $p = 0,047$). Влияние пола было статистически значимым у лиц, которые не имели близких родственников больных диабетом. При этом площадь второго пика была больше у мужчин, чем у женщин (рис. 3). Статистический эффект, обусловленный наличием диабета у родственников, проявлялся в достоверном увеличении площади 2-го пика у женщин.

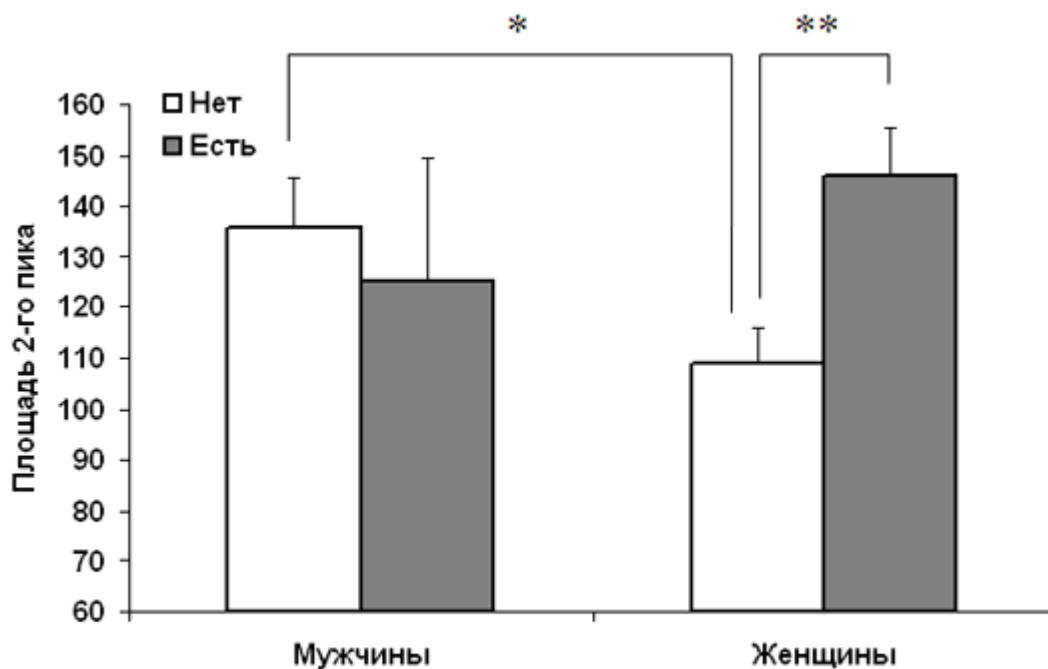


Рис. 3. Влияние пола и наличия диабета у близких родственников на площадь 2-го пика:
 * – $p < 0,05$, ** – $p = 0,02$, t – тест Стьюдента

Значимое влияние на площадь 3-го ацетонового пика было выявлено для взаимодействия факторов – пол и курение ($F_{1,85} = 7,0$, $p = 0,01$). При этом курение не влияло на содержание ацетона в выдыхаемом воздухе у мужчин. А у женщин курение сочеталось с почти двукратным увеличением площади ацетонового пика (рис. 4).

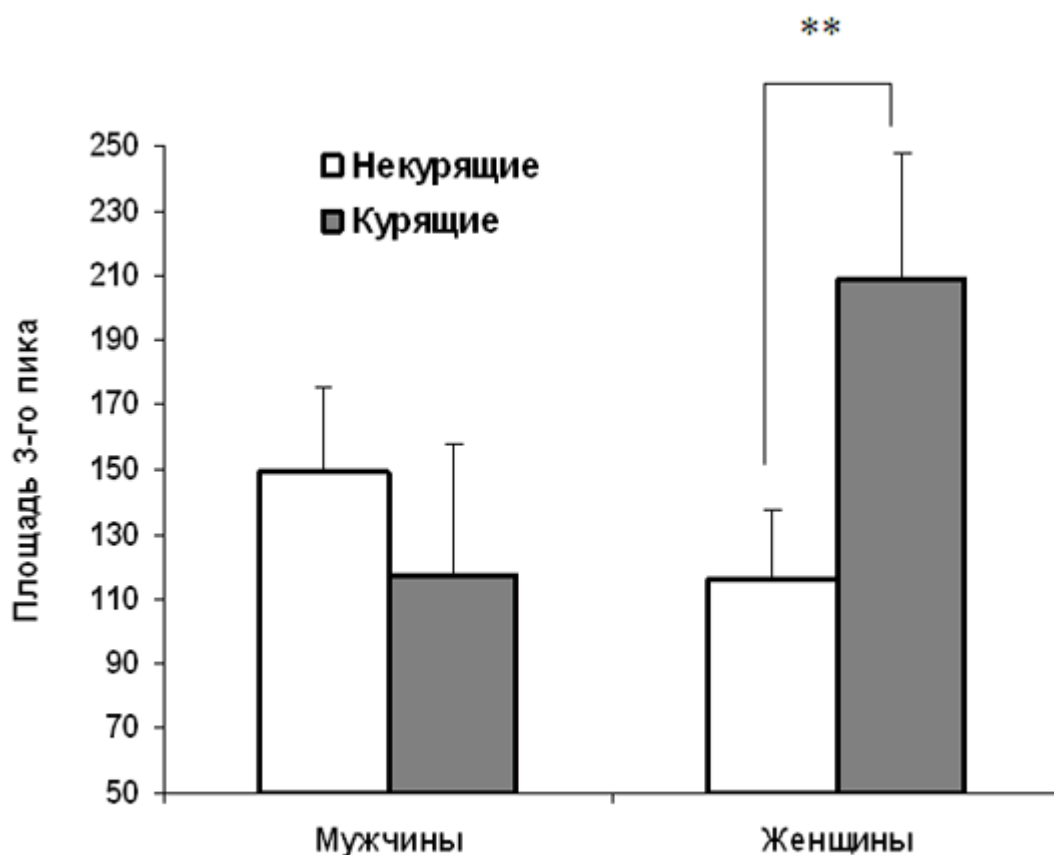


Рис. 4. Влияние пола и курения на площадь 3-го ацетонового пика:
 ** – $p = 0,005$, t – тест Стьюдента (сравнение логарифмированных значений)

Субъективная оценка стрессированности у мужчин коррелировала с отрицательным знаком на уровне близком к достоверности с площадью 2-го пика: $r = -0,32$, $n = 35$, $p = 0,06$. Линейная отрицательная корреляция была достоверной: $r = -0,35$, $n = 35$, $p < 0,05$.

У женщин состояние стрессированности, напротив, достоверно положительно коррелировало со временем выхода 2-го пика и с его площадью: $r = 0,36$, $n = 56$, $p = 0,006$ и $r = 0,28$, $n = 56$, $p = 0,04$. Полученные данные, представленные на рис. 5 и 6, достаточно наглядно отражают выявленную закономерность по особенностям взаимосвязи между состоянием психоэмоционального напряжения обследуемых лиц, величиной ацетонового пика и полом. По-видимому, выявленные закономерности отражают системные газометаболические профили, характеризующие половые варианты влияния реактивности лиц на состояние стресса.

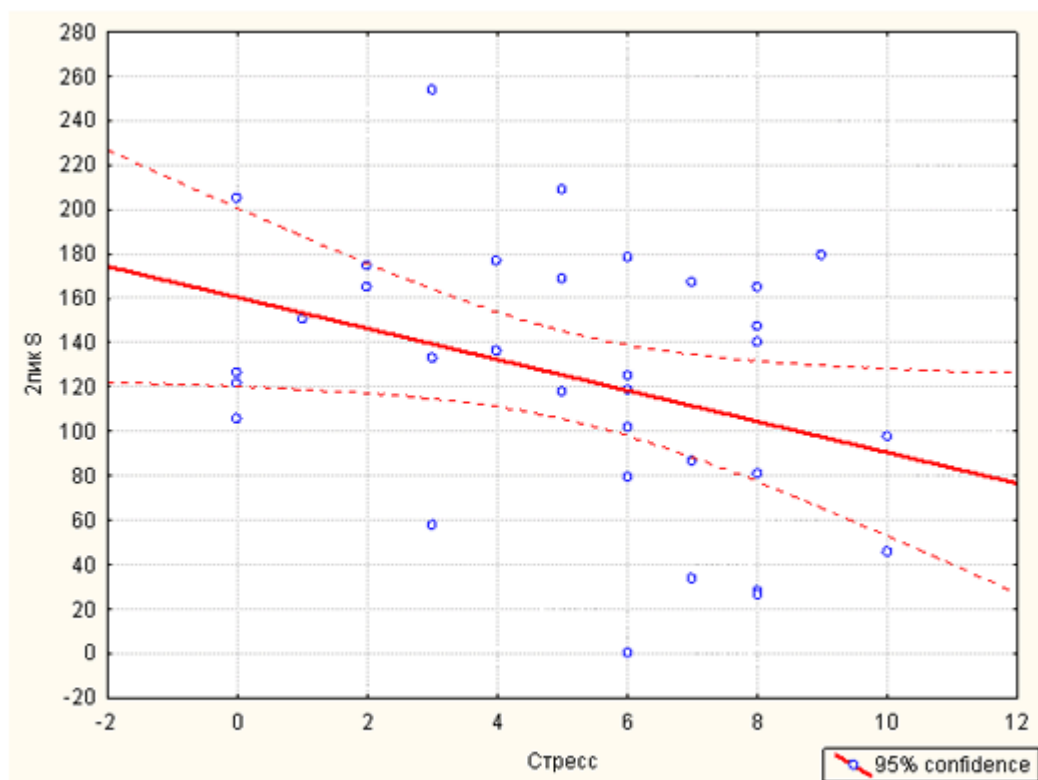


Рис. 5. Корреляция между площадью второго пика и выраженностью стресса у мужчин

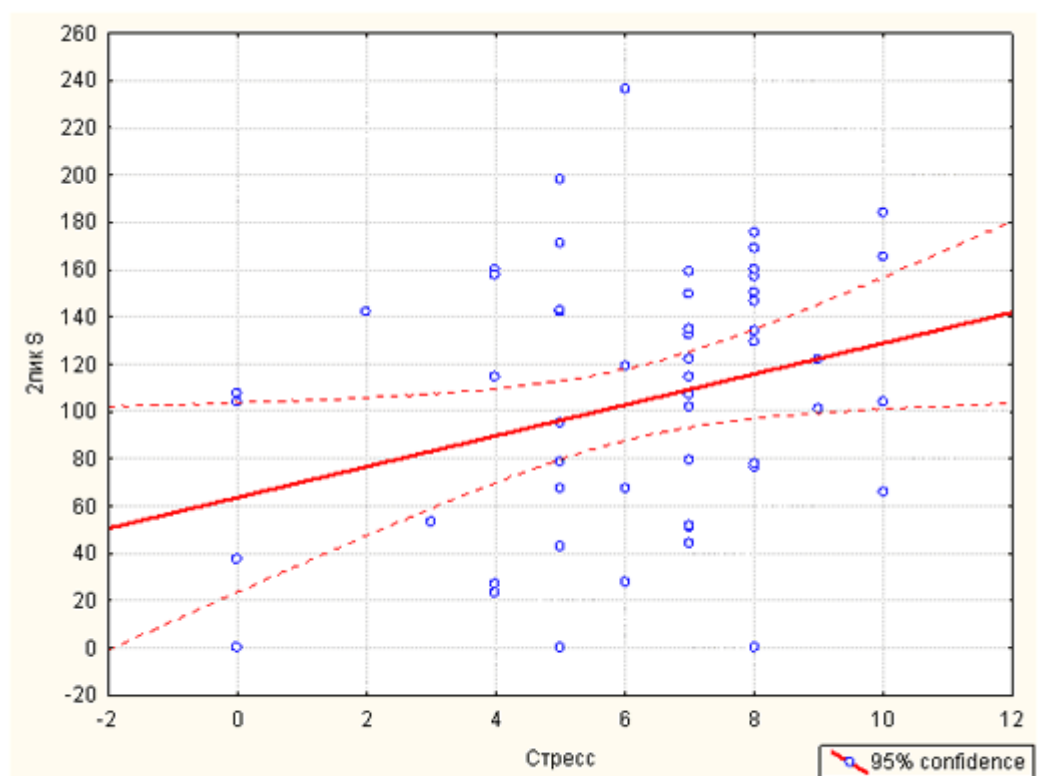


Рис. 6. Корреляция между площадью второго пика и выраженностью стресса у женщин

Обсуждение результатов. Таким образом, на основании проведенных исследований можно сделать несколько основных выводов. Первый из них отражает перспективность применения хроматографического метода (с использованием указанного

типа газового хроматографа) для создания экспресс-методов анализа предикторов сахарного диабета при массовых обследованиях с целью внедрения соответствующих профилактических мероприятий. Второй вывод заключается в необходимости более детального изучения проблемы влияния курения и стресса на риск возникновения сахарного диабета, а также роли курения в активации окислительного внутрилегочного, табакиндуцированного окислительного стресса. Третий вывод связан с необходимостью более четкой идентификации регистрируемых пиков с целью выявления и верификации соответствующих диагностических и специфических газометаболических профилей, отражающих системные перестройки метаболизма в условиях нормы, адаптации и патологии.

Согласно метаболомным базам данных, C2–C3 углеводороды являются промежуточными или побочными продуктами многих метаболических циклов (<http://www.genome.jp/kegg/kegg2.html>). Поэтому интенсивность их образования и выведения из организма может служить индикатором индивидуальных особенностей обмена веществ, в том числе и сопряженных с факторами риска метаболических нарушений. В ряде работ установлено, что легкие углеводороды могут служить дополнительными маркерами некоторых заболеваний [17–19].

Но эти исследования выполнены на лицах уже имеющих заболевания. Вместе с тем, полученные нами данные свидетельствуют о том, что индивидуальные особенности обмена веществ, обусловленные факторами риска метаболических нарушений, проявляются в регистрируемых изменениях содержания летучих продуктов метаболизма у практически здоровых мужчин и женщин. Причем характер сопряженной изменчивости состава выдыхаемого воздуха и факторов риска существенно зависит от пола испытуемых. Так, ИМТ, согласно которому 1,35 % испытуемых мужчин имели избыточный вес, отрицательно коррелировал с содержанием ацетона в выдыхаемом воздухе, причем это наблюдалось только у лиц мужского пола. Образование ацетона во многом обусловлено вовлечением жирных кислот в энергетический метаболизм [20, 21], например, при диабете 2-го типа [19], голодании [22] или длительной интенсивной физической работе [23]. Отрицательная корреляция ИМТ и ацетона свидетельствует о меньшем использовании жиров в энергетическом обмене упитанных мужчин. Вместе с тем, у девушек, для которых характерно более внимательное отношение к избыточному весу [24], эта корреляция была статистически незначимой. Одной из причин высокого уровня ацетона в выдыхаемом воздухе у ряда девушек с большими значениями ИМТ может быть сознательное ограничение потребления пищи.

Помимо корреляции с избыточным весом, содержание ацетона в выдыхаемом воздухе зависело от курения, которое стимулирует процессы липолиза, в том числе путем активации генов липолитических факторов [25]. Причем курение сочеталось с увеличением площади 3-го ацетонового пика только у женщин. У курящих женщин содержание ацетона в выдыхаемом воздухе было почти вдвое больше, чем у некурящих. Половые различия в метаболической реакции на курение хорошо согласуются с известными представлениями о больших изменениях массы тела при отказе от курения у женщин по сравнению с мужчинами [24].

Влияние факторов риска на параметры 2-го пика также зависело от пола. У женщин, имеющих близких родственников больных диабетом, площадь этого пика была больше по сравнению с таковой у испытуемых, чьи родственники не имели метаболических нарушений. В отличие от 3-го пика, который представлен ацетоном, в область 2-го пика попадают такие углеводороды, как этанол и ацетальдегид. Поскольку испытуемые не принимали алкоголь в течение 2-х дней до исследования, то этанол,

найденный в выдохе, имеет, главным образом, эндогенное происхождение, обусловленное, в частности, метаболизмом кишечных бактерий. Далее он с кровотоком попадает в альвеолярное пространство и в выдыхаемый воздух [26].

В организме человека этанол метаболизируется в ацетальдегид. Накопление этих веществ в крови и в выдыхаемом воздухе здоровых людей определяется не только и не столько темпами их образования, сколько последующим окислением ацетальдегида в ацетат. Окисление этанола и ацетальдегида катализируют НАД-зависимые ферменты, активность которых регулируется, в том числе, половыми гормонами. Причем андрогены подавляют их активность, а эстрогены, наоборот, стимулируют [27–29]. Это хорошо согласуется с тем, что при анализе испытуемых, не имевших родственников, больных диабетом, площадь второго пика была у мужчин существенно больше по сравнению с женщинами. Эти различия становятся особенно отчетливыми, если из анализа исключить лица, имеющие хотя бы один фактор риска – избыточный вес, родственников с диабетом, курение.

Вместе с тем, наличие фактора риска – диабет у близких родственников – приводит к существенному увеличению площади 2-го пика, как возможному индикатору более медленного катаболизма эндогенного алкоголя и его производных. Особенности метаболизма эндогенного этанола можно объяснить и различные варианты корреляций между площадью второго пика и состоянием напряжения (стресса) у мужчин и женщин. Так, в ряде работ было показано, что, с одной стороны наследственная отягощенность алкоголизмом у женщин почти в два раза превышает таковую у мужчин [32], с другой, скорость метаболизма этанола у женщин имеет свои особенности, обусловленные неодинаковым метаболизмом этанола из-за взаимодействия фермента алкогольдегидрогеназы (АДГ) с женскими половыми гормонами. Кроме того, отмечены половые различия в реакции ГГАС на стресс: у особой женского пола она более возбудима, амплитуда гормонального ответа выше по сравнению с особями мужского пола, что в значительной мере также связано с влиянием эстрогенов [33]. Не следует забывать и того факта, что на площадь 2-го пика могут оказывать и газообразные продукты, образующиеся в результате перекисного окисления липидов, что представляет самостоятельный интерес, поскольку появление такого критерия позволит с принципиально новых позиций подойти не только к интегральной оценке процессов перекисления на уровне целостного организма [30], но и объяснить половые отличия характера газообразных продуктов в выдыхаемом воздухе.

Итак, применение высокочувствительного поликапиллярного хроматографа позволяет зарегистрировать закономерные индивидуальные различия в содержании летучих соединений в выдыхаемом воздухе, которые могут быть обусловлены особенностями обмена веществ при наличии у испытуемых факторов риска метаболических нарушений. Принципиально важно, что характер взаимозависимостей между летучими соединениями и факторами риска, включая состояние стрессированности, отличается у мужчин и женщин, что указывает на необходимость гендерного подхода при использовании методов, основанных на анализе выдыхаемого воздуха как при построении лечебных и профилактических мероприятий в этих группах лиц [31], так и разработке прогностических критериев развития сахарного диабета в целом.

Список литературы

1. Степанов Е. В. Методы высокочувствительного газового анализа молекул маркеров в исследованиях выдыхаемого воздуха / Е. В. Степанов // Труды института общей физики им А. М. Прохорова. – 2005. – Т. 61. – С. 5–47.
2. Risby T. H. Clinical applications of breath biomarkers of oxidative stress status / T. H. Risby, S. S. Sehnert // *Free Radical Biology & Medicine*. – 1999. – Vol. 27, N 11/12. – P. 1182–1192.
3. DeZwart L. L., Meerman J.H.N., Commandeur J.N.M., Vermeulen N.P.E. Biomarkers of Free Radical Damage Applications in Experimental Animals and in Humans / L. L. DeZwart [et al.] // *Free Radical Biology & Medicine*. – 1999. – Vol. 26, N 1/2. – P. 202–226.
4. Лукаш С. И. Особенности работы матричных полупроводниковых сенсоров в системе «Электронный нос». Ч. I / С. И. Лукаш, И. Д. Войтович, Х. Алерс // Комп'ютерні засоби, мережі та системи. – 2007. – № 6. – С. 81–88.
5. Балаболкин М. И. Сахарный диабет : возможно ли обуздать его распространение и частоту осложнений? / М. И. Балаболкин // *Терапевт. арх.* – 1993. – № 10. – С. 4–9.
6. Eckel R. H. The metabolic syndrome / R. H. Eckel [et al.] // *The Lancet*. – 2005. – Vol. 365 (9468). – P. 1415–1428.
7. Lee K. Usefulness of the metabolic syndrome criteria as predictors of insulin resistance among obese Korean women / K. Lee // *Public Health Nutr.* – 2010. – Vol. 13 (2). – P. 181–6.
8. Gil-Campos M. Uric acid is associated with features of insulin resistance syndrome in obese children at prepubertal stage / M. Gil-Campos [et al.] // *Nutr Hosp.* – 2009. – Vol. 24(5). – P. 607–613.
9. Puchau B. Asymmetric dimethylarginine association with antioxidants intake in healthy young adults : a role as an indicator of metabolic syndrome features / B. Puchau [et al.] // *Metabolism*. – 2009. – Vol. 58 (10). – P. 1483–1488.
10. Agirbasli M. Sex hormones and metabolic syndrome in children and adolescents / M. Agirbasli [et al.] // *Metabolism*. – 2009. – Vol. 58 (9). – P. 1256–1262.
11. Phillips M. Variation in VOCs in the breath of normal humans / M. Phillips [et al.] // *J. Chromatogr. B*. – 1999. – Vol. 729. – P. 75–88.
12. Лукаш С. И. Особенности работы матричных полупроводниковых сенсоров в системе «Электронный нос» Ч. I / С. И. Лукаш, И. Д. Войтович, Х. Алерс // Комп'ютерні засоби, мережі та системи. – 2007. – № 6. – С. 81–88.
13. Moshkin M. P. The role of the immune system in behavioral strategies of reproduction / M. P. Moshkin [et al.] // *J. Reprod. Dev.* – 2000. – Vol. 46 (6). – P. 341–365.
14. Акулов А. Е. Антигенная стимуляция как фактор, модулирующий социальное поведение и хемосигналы самцов лабораторных мышей / А. Е. Акулов, Д. В. Петровский, М. П. Мошкин // *Журн. высш. нервной деятельности им. И. П. Павлова*. – 2009. – № 59 (3). – С. 335–343.
15. Phillips M. Detection of volatile organic compounds in breath / M. Phillips // In «Disease markers in exhaled breath». eds Marczin N., Kharitonov S.A., Yacoub M.H. and Barnes P.J. Marcel Dekker, New York, 2002. – P. 219–231.
16. Buszewski B. Analysis of exhaled breath from smokers, passive smokers and non-smokers by solid-phase microextraction gas chromatography/mass spectrometry / B. Buszewski [et al.] // *Biomed. Chromatogr.* – 2009. – Vol. 23 (5). – P. 551–556.
17. Bajtarevic A. Noninvasive detection of lung cancer by analysis of exhaled breath / A. Bajtarevic [et al.] // *BMC Cancer*. – 2009. – Vol. 9. – 348 p.
18. Van den Velde S. GC-MS analysis of breath odor compounds in liver patients / S. Van den Velde [et al.] // *J. Chromatogr. B. Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.* – 2008. – Vol. 875 (2). – P. 344–348.
19. Ueta I. Breath acetone analysis with miniaturized sample preparation device: in-needle preconcentration and subsequent determination by gas chromatography-mass

spectroscopy / I. Ueta [et al.] // J. Chromatogr. B. Analyt. Technol. Biomed. Life Sci. – 2009. – Vol. 877 (24). – P. 2551–2556.

20. Musa-Veloso K. Breath acetone is a reliable indicator of ketosis in adults consuming ketogenic meals / K. Musa-Veloso [et al.] // Am. J. Clin. Nutr. – 2002. – Vol. 76 (1). – P. 65–70.

21. Galassetti P. R. Breath ethanol and acetone as indicators of serum glucose levels : an initial report / P. R. Galassetti [et al.] // Diabetes Technol. Ther. – 2005. – Vol. 7 (1). – P. 115–23.

22. Kalapos M. P. Possible physiological roles of acetone metabolism in humans / M. P. Kalapos // Med. Hypotheses. – 1999. – Vol. 53 (3). – P. 236–242.

23. Mörk A. K. A human physiological model describing acetone kinetics in blood and breath during various levels of physical exercise / A. K. Mörk, G. Johanson // Toxicol. Lett. – 2006. – Vol. 164 (1). – P. 6–15.

24. White M. A. Smoke and mirrors : Magnified beliefs that cigarette smoking suppresses weight / M. A. White [et al.] // Addict. Behav. – 2007. – Vol. 32 (10). – P. 2200–2210.

25. Vanni H. Cigarette smoking induces overexpression of a fat-depleting gene AZGP1 in the human / H. Vanni [et al.] // Chest. – 2009. – Vol. 135 (5). – P. 1197–1208.

26. Novak B. J. Exhaled methyl nitrate as a noninvasive marker of hyperglycemia in type 1 diabetes / B. J. Novak [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci USA. – 2007. – Vol. 104 (40). – P. 15613–15618.

27. Teschke R. Effect of sex hormones on the activities of hepatic alcohol-metabolizing enzymes in male rats / R. Teschke, K. Heymann // Enzyme. – 1982. – Vol. 28 (4). – P. 268–77.

28. Simon F. R. Sexual dimorphic expression of ADH in rat liver : importance of the hypothalamic-pituitary-liver axis / F. Simon [et al.] // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver. Physiol. – 2002. – Vol. 283 (3). – P. G646–655.

29. Kishimoto R. Gender-related differences in mouse hepatic ethanol metabolism / R. Kishimoto [et al.] // J. Nutr. Sci Vitaminol. (Tokyo). – 2002. – Vol. 48 (3). – P. 216–224.

30. Куликов В. Ю. Активность реакций перекисного окисления липидов и содержание гликозаминогликанов у больных сахарным диабетом первого типа с диабетической нефропатией / В. Ю. Куликов [и др.] // Бюл. СО РАМН. – 2005. – № 3. – С. 83–86.

31. Куликов В. Ю. Перспективы применения хроматографического анализа выдыхаемого воздуха в клинической и профилактической медицине / В. Ю. Куликов, В. М. Грузнов, С. А. Асламова // Новые технологии в медицине : тез. докл. I объединенной научной сессии СО РАН и СО РАМН (19 июня 2002, Новосибирск). – Новосибирск, 2002.

32. Kelley M. L. Parental alcoholism : Relationships to adult attachment in college women and men / M. L. Kelley [и др.] // Addictive Behaviors. – 2004 Nov. – Vol. 29, N 8. – P. 1633–1636.

33. Резников А. Г. Пренатальный стресс и нейроэндокринная патология / А. Г. Резников [и др.]. – Черновцы : Изд-во «Медакадемия», 2004. – 320 с.

ESTIMATION OF LIGHT HYDROCARBONS IN EXHALATION AIR IN UNIVERSITY STUDENTS AS METABOLIC DISTURBANCES PREDICTOR

V.Y. Kulikov¹, L.A. Ruyatkina¹, M.Y. Sorokin¹, E.S. Shabanova¹,
M.N. Baldin², V.M. Gruznov², D.V. Petrovsky³, E.P. Shnaider³, M.P. Moshkin³

¹SEE HPE «Novosibirsk State Medical University Rushealth»
(c. Novosibirsk)

²Institute of Oil and Gas Geology and Geophysics in the name of A.A. Trofimuk
SD RAMS (c. Novosibirsk)

³Institute of Cytology and Genetics SD RAMS (c. Novosibirsk)

To determine the correlation of metabolic disturbances common risk factors, typical for diabetes, with light hydrocarbons (C2-C3) in exhalation air, portable poly-capillary chromatography ECHO-EW-PID was used. It showed light hydrocarbons prognosis and diagnostic significance as early diabetes development markers, in healthy students' exhalation air.

Keywords: gas chromatography, diabetes, acetone, risk factors

About authors:

Kulikov Viacheslav Yurjevich – doctor of medical sciences, professor, honored scientist RF, head of normal physiology department SEE HPE «Novosibirsk State Medical University Rushealth», office telephone: (383) 225-07-37

Ruyatkina Lyudmila Alexandrovna - doctor of medical sciences, professor, head of clinical and urgent endocrinology course FPQ and RPD SEE HPE «Novosibirsk State Medical University Rushealth», office telephone: (383) 226-39-01

Sorokin Oleg Viktorovich – candidate of medical sciences, normal physiology department assistant professor SEE HPE «Novosibirsk State Medical University Rushealth», office telephone: (383) 225-07-37

Shabanova Elena Sergeevna – post-graduate of clinical and urgent endocrinology FUQ and RMD SEE HPE «Novosibirsk State Medical University Rushealth», office telephone (383) 226-39-01

Baldin Mikhail Nikolaevich – head of Oil and Gas Geology and Geophysics Institute laboratory SD RAS, e-mail: BaldinMN@jogg.nsc.ru

Gruznov Vladimir Matveevich – corresponding member RAS, head of Oil and Gas Geology and Geophysics Institute department SD RAS, e-mail: GruznovVM@jogg.nsc.ru

Petrovskiy Dmitry Valerianovich – biological sciences candidate, senior scientific worker of ecological mammals' genetics laboratory IC and G SD RAS, e-mail: Dm petr@bionet.nsc.ru

Shnaider Elena Pavlovna – post-graduate of ecological mammals' genetics laboratory IC and G SD RAS, e-mail: Equ001@gmail.com

Moshkin Mikhail Pavlovich – biological sciences doctor, professor, head of ecological mammals' genetics laboratory Cytology and Genetics Institute SD RAS, e-mail: Mmp@bionet.nsc.ru

List of the Literature:

1. Stepanov E.V. Methods of molecule markers high-sensitive gas analyses in exhalation air study / E.V. Stepanov // Works of General Physics Institute in the name of A.M. Prokhorov. – 2005. – V. 61. – P. 5-47.
2. Risby T. H. Clinical applications of breath biomarkers of oxidative stress status / T. H. Risby, S. S. Sehnert // Free Radical Biology & Medicine. – 1999. – Vol. 27, N 11/12. – P. 1182–1192.
3. DeZwart L. L., Meerman J.H.N., Commandeur J.N.M., Vermeulen N.P.E. Biomarkers of Free Radi-cal Damage Applications in Experimental Animals and in Humans / L. L. DeZwart [et al.] // Free Radical Biology & Medicine. – 1999. – Vol. 26, N 1/2. – P. 202–226.
4. Lukash S.I. Matrix semi-conducting sensors work features in system «Electronic nose». P.I / S.I. Lukash, I.D. Voitovich, H. Alers // Computer measuring systems. – 2007. - № 6. – P. 81-88.
5. Balabolkin M.I. Diabetes: Is it possible to restrain its circulation and complications frequency? / M.I. Balabolkin // Theraput. arch. – 1993. - № 10. – P. 4-9.
6. Eckel R. H. The metabolic syndrome / R. H. Eckel [et al.] // The Lancet. – 2005. – Vol. 365 (9468). – P. 1415–1428.
7. Lee K. Usefulness of the metabolic syndrome criteria as predictors of insulin resistance among obese Korean women / K. Lee // Public Health Nutr. – 2010. – Vol. 13 (2). – P. 181–6.
8. Gil-Campos M. Uric acid is associated with features of insulin resistance syndrome in obese children at prepubertal stage / M. Gil-Campos [et al.] // Nutr Hosp. – 2009. – Vol. 24(5). – P. 607–613.
9. Puchau B. Asymmetric dimethylarginine association with antioxidants intake in healthy young adults : a role as an indicator of metabolic syndrome features / B. Puchau [et al.] // Metabolism. – 2009. – Vol. 58 (10). – P. 1483–1488.
10. Agirbasli M. Sex hormones and metabolic syndrome in children and adolescents / M. Agirbasli [et al.] // Metabolism. – 2009. – Vol. 58 (9). – P. 1256–1262.
11. Phillips M. Variation in VOCs in the breath of normal humans / M. Phillips [et al.] // J. Chromatogr. B. – 1999. – Vol. 729. – P. 75–88.
12. Akulov A.E. Anti-gene stimulation as a factor, modulating social behavior and haemo-signals of laboratory mail mice / A.E. Akulov, D.V. Petrovskiy, M.P. Moshkin // Journal of higher nerve activity in the name of I.P.Pavlov.-№ 59(3). – P. 335-343.
13. Phillips M. Detection of volatile organic compounds in breath / M. Phillips // In «Disease markers in exhaled breath». eds Marczin N., Kharitonov S.A., Yacoub M.H. and Barnes P.J. Marcel Dekker, New York, 2002. – P. 219–231.
14. Buszewski B. Analysis of exhaled breath from smokers, passive smokers and non-smokers by solid-phase microextraction gas chromatography/mass spectrometry / B. Buszewski [et al.] // Biomed. Chromatogr. – 2009. – Vol. 23 (5). – P. 551–556.

15. Bajtarevic A. Noninvasive detection of lung cancer by analysis of exhaled breath / A. Bajtarevic [et al.] // BMC Cancer. – 2009. – Vol. 9. – 348 p.
16. Van den Velde S. GC-MS analysis of breath odor compounds in liver patients / S. Van den Velde [et al.] // J. Chromatogr. B. Analyt. Technol. Biomed. Life Sci. – 2008. – Vol. 875 (2). – P. 344–348.
17. Ueta I. Breath acetone analysis with miniaturized sample preparation device: in-needle preconcentration and subsequent determination by gas chromatography-mass spectroscopy / I. Ueta [et al.] // J. Chromatogr. B. Analyt. Technol. Biomed. Life Sci. – 2009. – Vol. 877 (24). – P. 2551–2556.
18. Musa-Veloso K. Breath acetone is a reliable indicator of ketosis in adults consuming ketogenic meals / K. Musa-Veloso [et al.] // Am. J. Clin. Nutr. – 2002. – Vol. 76 (1). – P. 65–70.
19. Galassetti P. R. Breath ethanol and acetone as indicators of serum glucose levels : an initial report / P. R. Galassetti [et al.] // Diabetes Technol. Ther. – 2005. – Vol. 7 (1). – P. 115–23.
20. Kalapos M. P. Possible physiological roles of acetone metabolism in humans / M. P. Kalapos // Med. Hypotheses. – 1999. – Vol. 53 (3). – P. 236–242.
21. Mörk A. K. A human physiological model describing acetone kinetics in blood and breath during various levels of physical exercise / A. K. Mörk, G. Johanson // Toxicol. Lett. – 2006. – Vol. 164 (1). – P. 6–15.
22. White M. A. Smoke and mirrors : Magnified beliefs that cigarette smoking suppresses weight / M. A. White [et al.] // Addict. Behav. – 2007. – Vol. 32 (10). – P. 2200–2210.
23. Vanni H. Cigarette smoking induces overexpression of a fat-depleting gene AZGP1 in the human / H. Vanni [et al.] // Chest. – 2009. – Vol. 135 (5). – P. 1197–1208.
24. Novak B. J. Exhaled methyl nitrate as a noninvasive marker of hyperglycemia in type 1 diabetes / B. J. Novak [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci USA. – 2007. – Vol. 104 (40). – P. 15613–15618.
25. Teschke R. Effect of sex hormones on the activities of hepatic alcohol-metabolizing enzymes in male rats / R. Teschke, K. Heymann // Enzyme. – 1982. – Vol. 28 (4). – P. 268–77.
26. Simon F. R. Sexual dimorphic expression of ADH in rat liver : importance of the hypothalamic-pituitary-liver axis / F. Simon [et al.] // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver. Physiol. – 2002. – Vol. 283 (3). – P. G646–655.
27. Kishimoto R. Gender-related differences in mouse hepatic ethanol metabolism / R. Kishimoto [et al.] // J. Nutr. Sci Vitaminol. (Tokyo). – 2002. – Vol. 48 (3). – P. 216–224.
28. Kulikov V.Y. Reactive peroxide lipids oxidizing and glycosaminoglycan level in 1-st type diabetes patients with nephritis pathology / V.Y. Kulikov [et al.] // Bul. SD RAMS. – 2005. - № 3. – 3. P. 83-86.
29. Kulikov V.Y. Exhalation air chromatography analyses use prospects in clinical and preventive medicine / V.Y. Kulikov, V.M. Gruznov, S.A. Aslamova // New technologies in medicine: rep.thes. of I United Scientific Session SD RAS and SD RAMS (July, 19, 2002, Novosibirsk, 2002.
30. Kelley M. L. Parental alcoholism : Relationships to adult attachment in college women and men / M. L. Kelley [и др.] // Addictive Behaviors. – 2004 Nov. – Vol. 29, N 8. – P. 1633–1636.
31. Reznikov A.G. Prenatal stress and neuro-endocrine pathology / A.G. Reznikov [et al.]. – Chernovtsy: Publ. «Medacademy», 2004. – 320 p.