

Мы и наше дыхание

А. А. АПОЛОНСКИЙ

Представьте, что, почувствовав легкое недомогание или просто решив профилактически проверить состояние своего здоровья, вы отправились на прием к врачу. Там вы дуете в трубочку, сдавая самый простой в мире анализ – «пробу дыхания». А через какое-то время специалист, сверившись с вашим «физиологическим паспортом», где указаны показатели нормального именно для вас обмена веществ, сообщает о состоянии вашего организма и возможных неполадках, на которые нужно обратить внимание. Научная фантастика? Пока да. Но исследователи делают все, чтобы она стала реальностью: уже сейчас на основе анализа выдыхаемого воздуха можно провести объективную диагностику церебрального паралича и рака простаты

Ключевые слова: дыхание, метаболиты, спектроскопия, неинвазивная диагностика заболеваний.

Key words: breath, metabolites, spectroscopy, noninvasive medical diagnostics

« К нему склонился офицер. Гершанович почувствовал его по чужому дыханию, по смрадной нечистоте его внутренности, выносимой с дыханием наружу. »

А. Платонов. Седьмой человек »

Эта статья – попытка изложить взгляд исследователя на проблему создания диагностики состояния тела человека, со всеми сопутствующими эмоциями и объективными трудностями. Читатель не найдет здесь устоявшихся истин, но почувствует текучесть данного момента в развитии неинвазивной диагностики широкого спектра заболеваний.

Название навеяно статьей В. М. Говоруна «Мы и наши микробы» («НАУКА из первых рук», 2020), которую можно рассматривать как своего рода введение, касающееся бактерий, населяющих наш организм.



АПОЛОНСКИЙ Александр Анатольевич – кандидат физико-математических наук, старший научный сотрудник Института квантовой оптики общества Макса Планка (Гархинг, ФРГ) и Мюнхенского университета Людвиг Максимилиана. Координатор проектов Мюнхенского центра современной фотоники и Центра современных лазерных приложений (Гархинг). Автор и соавтор более 100 журнальных публикаций, 4 монографий и 7 патентов

Современная диагностика: какой она должна быть?

Традиционно медицинская диагностика включает три процедуры: беседа доктора с пациентом со сбором анамнеза, осмотр и лабораторные исследования. Но подчас все это не дает ясной картины заболевания, и тогда доктор либо принимает волевое решение по поводу наиболее вероятного диагноза, либо направляет пациента к другому специалисту. Мы исключим из обсуждения диагностические стратегии и тактики доктора Хауса из знаменитого американского телесериала и поговорим о более «простых», обыденных случаях заболевания.

Порассуждаем сначала о том, какую медицину (включая лечение, диагностику и профилактику здоровья) мы желаем нашим детям и внукам. В качестве примера возьмем онкологию. Первое: мы точно не хотим обнаруживать опухоль на той стадии, когда она уже достигла многосантиметровых размеров. Второе: зная, что главную опасность представляет не основная опухоль, а ее метастазы или *вторичные* (после удаления) новообразования, мы хотим знать: какова вероятность возникновения этой опухоли и как часто и куда она может метастазировать.

Сложность раннего обнаружения опухоли размером в миллиметры очевидна: на этой стадии она бессимптомна и ни один из существующих методов лучевой (рентген, ультразвук) или «меточной» диагностики (например, позитронно-эмиссионная томография) ее не может обнаружить. Просто непонятно – какой орган сканировать лучевым методом? А метки, которые должны накапливаться в опухоли, на этом этапе еще очень слабы, оставляя тот же вопрос: где их искать? Сканировать же все тело человека с пространственным разрешением в миллиметры – дело нереальное.

Что касается метастазирования, то это может случиться на любом этапе развития опухоли. И потом внезапно прекратиться, а мигрировавшие раковые клетки могут затаиться на годы и начать расти позже по неизвестной причине. Поэтому надежда, что в момент диагностики в кровотоке онкобольного удастся обнаружить циркулирующие там раковые клетки, не очень велика, хотя усилия, направленные на реализацию такой возможности, весьма значительны.

Что же остается? Остается общая диагностика организма на предмет его отклонения от нормы, но нормы для конкретного человека. Ведь любое заболевание – это отклонение от нормы. При этом такая диагностика должна не просто констатировать текущий воспалительный процесс

(о нем может говорить боль, повышенная температура, изменения в крови, моче и т. д.), а указывать на орган, где он идет. Возможно ли это в принципе? Ответ вы найдете в этой статье.

Молекулярные маркеры

Перспективная диагностика сфокусирована на выявлении *метаболитов* (обычно небольших молекул – продуктов обмена веществ), специфическим образом отличающих здорового человека от больного конкретным заболеванием. В этой статье акцент будет сделан на анализе дыхания как газовой фазы самой известной *биожидкости* – крови.

Моча и кровь в их естественной жидкой фазе должны рассматриваться как основные переносчики информации о заболевании в виде метаболитов. К сожалению, этот интуитивно ясный подход за десятилетия активных исследований (в основном с использованием *масс-спектрометрии* как инструмента их определения) до сих пор не дал позитивного выхлопа. Под последним подразумевается точность определения заболевания на уровне 95%.

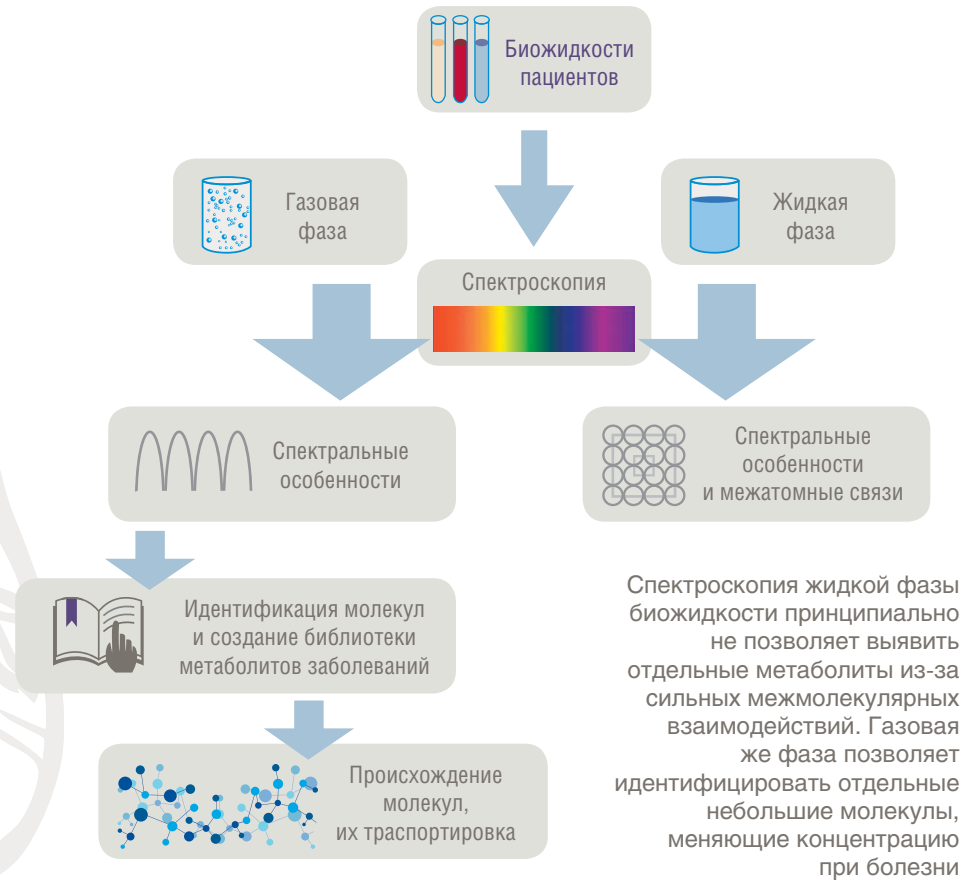
Масс-спектрометрия до сих пор является основным инструментом исследования метаболитов, хотя специалисты понимают ее неустранимые ограничения, главное из которых связано с *надежностью* получаемой информации. Другая модная диагностика – *электронный нос* – также страдает неустранимыми проблемами. И хотя броский прообраз его внешнего вида был анонсирован в популярном американском сериале *Elementary* – физического прототипа такого устройства до сих пор не существует.

Именно поэтому много лет назад в качестве инструмента для диагностики биожидкости мы выбрали *спектроскопию поглощения*. Этот метод основан на сравнении спектров падающего и прошедшего через образец инфракрасного излучения, поскольку в этом диапазоне волн каждая молекула и химическая связь в ней имеет свой уникальный профиль поглощения.

Спектроскопия биожидкости в ее жидкой фазе принципиально не позволяет выявить отдельные метаболиты. Причина – чисто физическая, и связана она с сильным взаимодействием молекул внутри жидкости. В результате возможен лишь анализ межатомных связей типа C=O, C–H и т. д., но ведь такие связи содержат все органические молекулы! Трудно себе представить, что такой анализ может дать надежные данные о заболевании. Спектроскопия же газовой составляющей биожидкости позволяет идентифицировать метаболиты – небольшие молекулы, меняющие концентрацию при определенной патологии. Это дает исследователю возможность наблюдать возникновение болезни, ее динамику и распространение в теле.



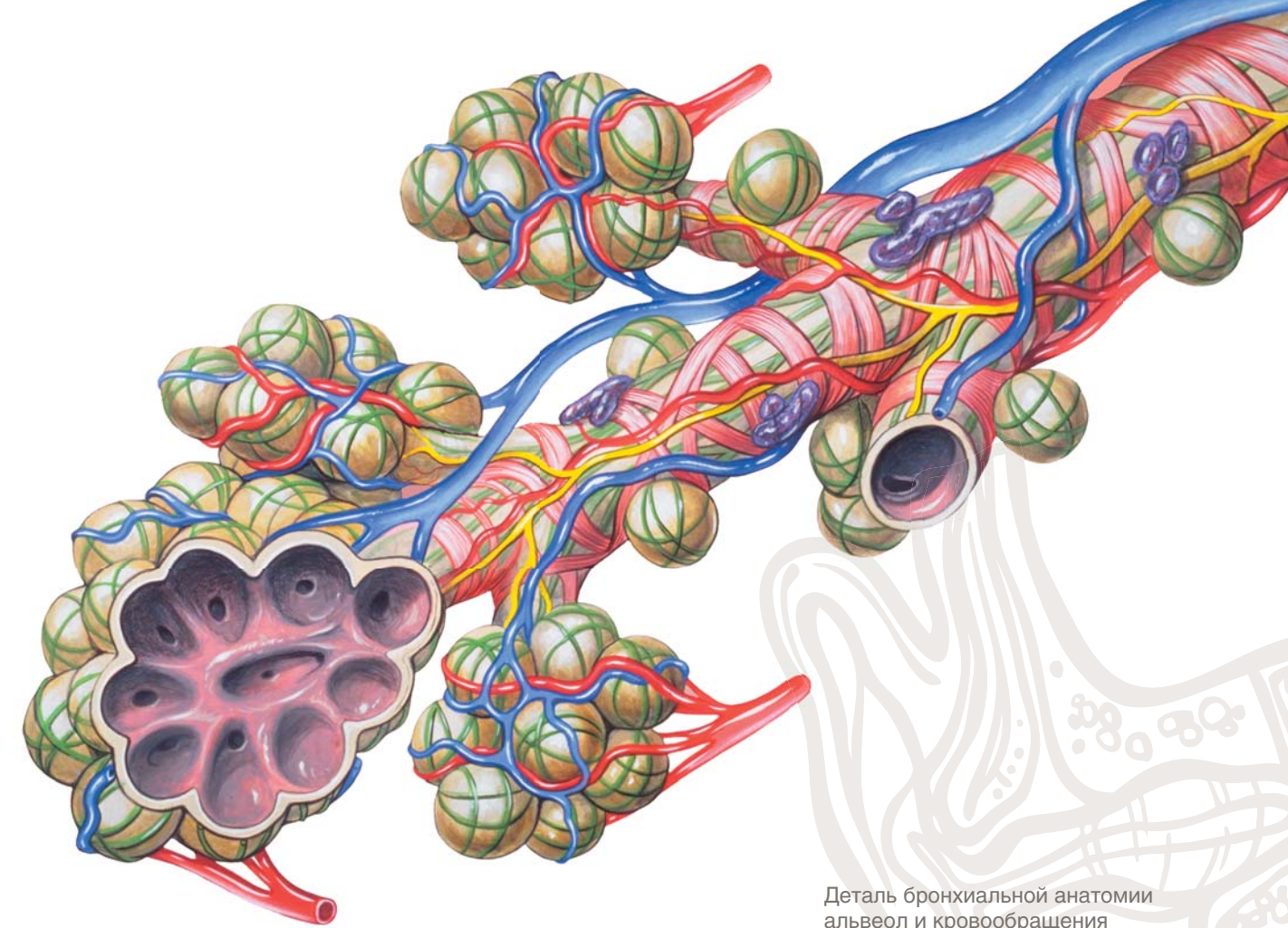
Метод спектроскопии поглощения основан на сравнении спектров инфракрасного излучения до и после прохождения образца. Когда изначальное излучение, имеющее куполообразный спектр (*вверху*), проходит через оптическую ячейку с образцом дыхания пациента, содержащего, к примеру, два вида различных молекул-метаболитов, его спектр меняется. Теперь он несет уникальную информацию об этих соединениях в виде двух «выеденных» спектральных частей различной глубины и ширины (*внизу*)



Как пахнет болезнь

О связи особенностей выдыхаемого воздуха с состоянием здоровья человека было известно еще древним грекам. Так, сладкий запах яблоч или ацетона изо рта сопутствует сахарному диабету, аммиака – гастриту, запах перегара – продуктам переработки спирта. Дыхание – не единственная форма биожидкости в газовой фазе. Многое может рассказать не только дыхание, но и запах пота, мочи, кала. Так, указанием на отклонение организма от нормы может послужить рыбный запах тела или уксусный – пота. Согласно нашему недавнему исследованию, информация, переносимая разными биожидкостями, является взаимодополняющей, что исключает спор о том, какая из них важнее для диагностики (Apolonski *et al.*, 2020).

Соединить знания греков с современной наукой удалось американцам Л. Полингу и М. Филлипсу и австрийцу А. Аманну. Дважды Нобелевский лауреат Полинг с помощью масс-спектрометрии обнаружил в выдыхаемом воздухе около 200 различных типов молекул. Филлипс – основатель исследовательской фирмы, работающей на военные ведомства, первым связал онкологию с конкретными газообразными метаболитами, доведя число последних до 3 тыс. Аманн, организовавший журнал *Journal of Breath Research* и Международную ассоциацию исследования дыхания (*International Association of Breath Research*), привел диагностику метаболитов в газовой фазе к ее современному пониманию. Его руководство содержит информацию о 800 молекулах, обнаруженных в газовой фазе биожидкостей (de L Costello *et al.*, 2014).



Деталь бронхиальной анатомии альвеол и кровообращения в легких. © Patrick J. Lynch

Такое большое число разных метаболитов внушает надежду на создание уникальных молекулярных наборов для каждого заболевания. Можно даже пофантазировать о создании в будущем соответствующей «библиотеки».

С другой стороны, чем больше будет в образце разных молекул, тем больше они будут «накладываться» друг на друга при детектировании в интересующем нас спектральном диапазоне, мешая выявлению «нужных». Выход был найден: суть метода, который мы назвали *метод матрешки*, сводится к удалению (физическому или численному) из исследуемого образца молекул с наибольшим поглощением, чтобы успешно определять молекулы с меньшим поглощением и меньшей концентрацией (Apolonski, Maiti, 2021).

Сейчас, в XXI в., врач все еще не имеет в своем арсенале диагностического прибора, основанного на анализе газовой фазы биожидкостей (далее для определенности будем говорить лишь о выдыхаемом воздухе). Единственный прообраз такого устройства – прибор для определения наличия желудочной бактерии *Helicobacter pylori*. Эта бактерия может активно перерабатывать мочевину (на что не способен организм самого человека), выделяя при этом углекислый газ как продукт переработки. Если проглотить мочевину, меченную изотопом углерода ¹³C, и зарегистрировать его увеличенную концентрацию в выдыхаемом воздухе, то можно говорить о присутствии *Helicobacter pylori* в желудке.

Еще одна проблема «газовой» диагностики связана с тем, что в теле человека одновременно идет большое число биохимических реакций, которые в настоящее время сведены в карту по типу линий московского метро, но еще более запутанную. В ней представлены уже известные метаболиты, циркулирующие в теле, и химические реакции, происходящие с ними. Но остается открытым вопрос: что происходит при болезни –

Кровь, омывая все органы и ткани человека, транспортирует не только кислород (из легких) и углекислый газ (в легкие). Она также переносит множество иных молекул (метаболитов), растворенных и нерастворенных. Проходя через легкие, кровь частично выделяет небольшие газовые метаболиты во внутренний объем этого органа. Этот процесс идет через тонкую, оплетенную капиллярами стенку альвеол – пузырьковидных структур, открывающихся в респираторные отделы легких. В легких человека имеется примерно 50 млн альвеол, общая площадь поверхности которых составляет около 100 м²

СЛОВАРЬ ТЕРМИНОВ

Метаболизм – набор химических реакций в живом организме.

Метаболит – продукт метаболизма, химическое соединение.

Метаболом – полный набор низкомолекулярных метаболитов человека.

Метаболические пути – набор биохимических реакций с участием ферментов, приводящих к производству специфических продуктов.

Суперконтинуум – когерентное излучение, перекрывающее спектр более одной октавы.

Фемтосекундный лазер – лазер, излучающий импульсы света длительностью менее 10⁻¹³ с.

появляются ли новые метаболиты, специфические для этой патологии, или мы имеем дело со смещением равновесной концентрации тех же метаболитов, которые циркулируют в здоровом теле?

Человек как остров стабильности

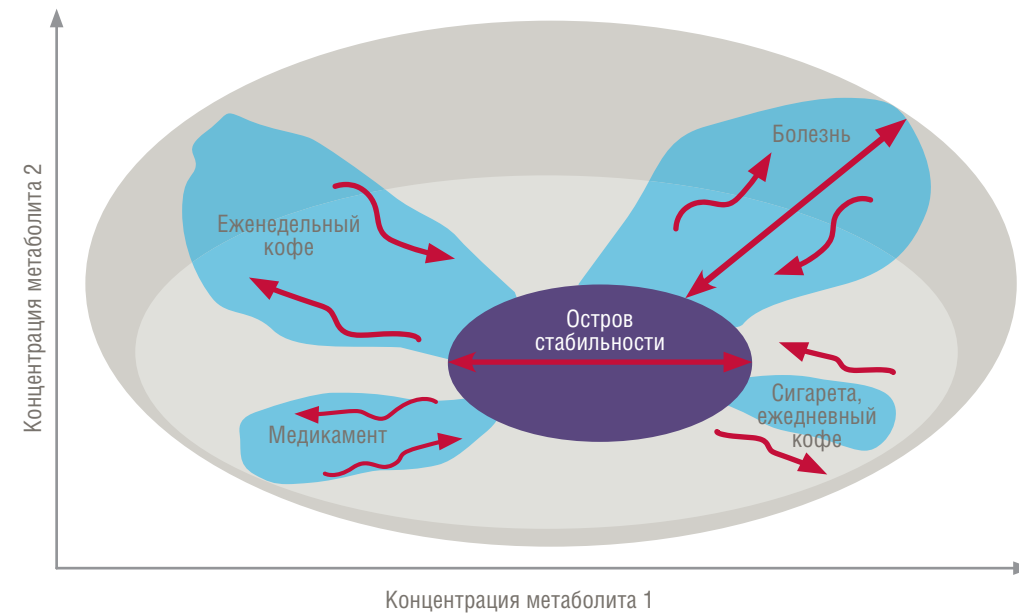
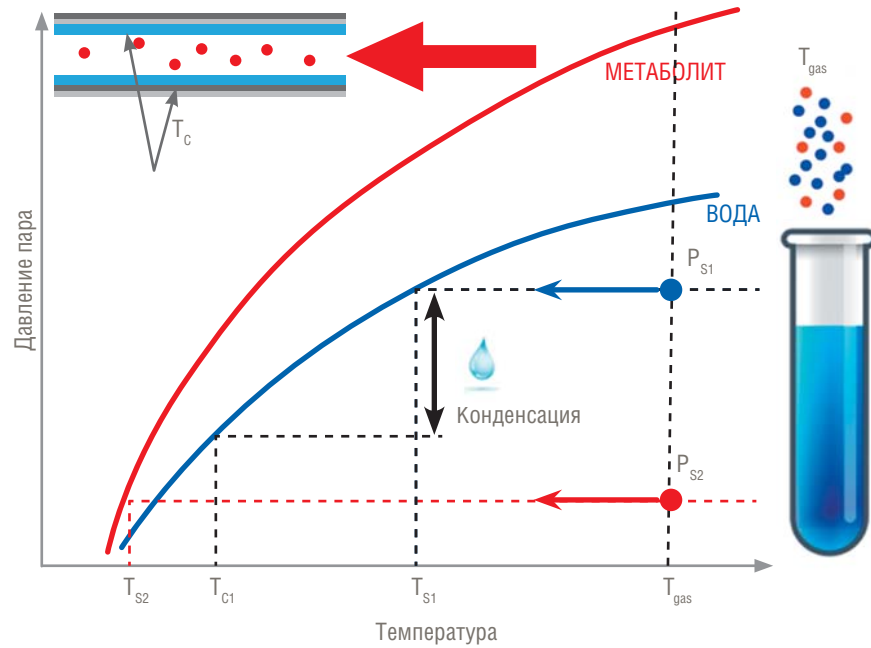
Общий подход в любой медицинской диагностике – статистическое сравнение групп больных и здоровых (контрольная группа). Если по результатам лабораторных исследований человек попадает в определенную ранее группу больных, то проблема диагностики решена. Впрочем, чтобы не ошибиться, нужно знать – не являются ли измеренные физиологические параметры нормальными для этого человека? К примеру, некоторые

люди десятилетиями живут с повышенным кровяным давлением, что воспринимается ими как норма. А у 10–30% здоровых людей наблюдается повышенное содержание метана в выдыхаемом воздухе.

Другими словами, речь идет о внутрипопуляционной изменчивости, характерной для всех живых организмов. Поэтому возможен и иной, персонализированный подход к проблеме диагностики. Если кровяное давление человека, его вес, содержание гемоглобина в крови, метаболиты выдыхаемого воздуха и другие параметры постоянны на протяжении длительного (годы) времени, и он при этом здоров, то любое их отклонение от его «личной» нормы может сигнализировать о начале заболевания. Чтобы обсуждать легитимность этого подхода, необходимо понять, насколько наши организмы стабильны на протяжении лет. Мы провели подобное исследование на восьми здоровых добровольцах, дополнив его изучением изменчивости состояния нашего организма на малых (часы-дни-недели) отрезках времени в зависимости от таких факторов, как 24-часовой физиологический цикл, физическая или умственная активность, употребление алкоголя или кофе, болезнь и ее излечение и т. д. (Maiti *et al.*, 2019).

Один из формальных выводов этой работы, важный для всех дальнейших исследований, таков: при любом анализе дыхательной пробы необходимо учитывать состояние человека. К примеру, известно, что анализ крови требуется сдавать натощак. Но в нашем случае список требований оказался существенно шире, что естественно, если мы претендуем на большую, чем обычно, точность исследования.

Принцип удаления паров воды из образца дыхания человека основан на изменении давления (концентрации) насыщенных газов при понижении температуры T_{gas} . Давление паров воды P_{S1} и метаболита P_{S2} остается неизменным до достижения температур T_{S1} и T_{S2} соответственно. При дальнейшем понижении температуры давление снижается согласно ходу графика насыщенного давления, специфического для каждой молекулы. При достижении температуры конденсации T_c молекула осаждается на стенках газового трубопровода и не попадает в газовую ячейку спектрометра. Поскольку давление насыщенных паров воды и температура их конденсации выше, чем у детектируемой молекулы-метаболита, происходит ее физическое удаление из исследуемого образца в диапазоне температур $T_{c2} < T < T_{c1}$. С помощью такого простого метода нам удалось в экспериментах уменьшить концентрацию воды в образце дыхания на три порядка



Концепция человеческого организма как «острова стабильности» базируется на том факте, что амплитуда кратковременных физиологических изменений меньше, чем долгосрочных. В качестве иллюстрации к этой концепции показан двумерный срез многомерного пространства, представляющий вариации концентраций двух продуктов метаболизма – метаболитов 1 и 2. Внутренний эллипс иллюстрирует небольшие ежедневные изменения, связанные, к примеру, с приемом ежедневной чашки кофе. Большой эллипс демонстрирует более сильные изменения концентраций из-за болезни или того же кофе, но употребляемого раз в неделю

Что касается деталей, то мы ожидали, что амплитуда долгосрочных изменений будет больше, нежели кратковременных. Это и было подтверждено экспериментально: кратковременные изменения состояния человека можно рассматривать как шум вокруг плавной физиологической «линии жизни».

Анализ данных дыхательных проб приятно удивил: во-первых, оказалось, что мы исключительно стабильны в долгосрочном плане (по крайней мере, на протяжении 3,5 лет – время проведения исследования). Так что каждого из нас можно представить как «остров стабильности» в океане физиологических параметров. При появлении заболевания наш индивидуальный остров дрейфует, но после излечения мы возвращаемся в наше начальное состояние.

Во-вторых, мы обнаружили, что каждый остров стабильности уникален по размеру и местоположению, т.е. между островами (людьми) имеется «пространство». Иными словами, мы все «робинзоны» – на одном острове всегда находится не более одного человека. И чем большее количество параметров (метаболитов) мы используем для определения нашего местоположения, тем более уникальным он становится.

Каждый метаболит – это новое измерение в пространстве параметров, которые нужно отслеживать. А вся их совокупность (*метаболом*) является «физиологическим паспортом», который можно составить для каждого из нас. Мы можем даже пофантазировать о «библиотеке» будущего, содержащей метаболомные книги жизней. В ней не будет одинаковых книг, и она

Инфракрасная спектроскопия в области 3–20 мк бурно развивается с упором на получение широкополосного суперконтинуума за счет нелинейных методов преобразования фемтосекундного лазерного излучения (Puriza et al., 2020). Этот подход призван компенсировать отсутствие широкополосного лазера в этой части спектра, который до сих пор не создан. Именно поэтому мы в наших исследованиях использовали безлазерный Фурье-спектрометр со сверхширокополосным термическим источником излучения в сочетании с системой удаления (вымораживания) водяных паров в анализируемых пробах дыхания (Maiti et al., 2018). Удалять пары воды необходимо из-за их сильного поглощения, блокирующего детектирование нужных молекул, находящихся в малых концентрациях

все время будет пополняться благодаря приходу в мир новых поколений людей.

Предложенная паспортизация может в каком-то смысле дополнить уже применяемые методы, такие как биометрия глаз, снятие отпечатков пальцев или голоса, но с существенным расширением. А именно: отслеживая направление дрейфа «острова» и сравнивая «библиотеки» метаболитов и болезней, мы можем надеяться диагностировать болезнь еще до появления первых симптомов.

Сам процесс сбора дыхательных проб несложен. Она собирается в одноразовый пластиковый пакет, содержимое которого потом переносится в оптическую ячейку спектрометра. Простота процедуры вселяет надежду, что люди могут делать ее регулярно, а не только в момент появления тревожных симптомов.

Кстати сказать, само название термина «остров стабильности» было навеяно ядерной физикой. Но в отличие от «ядерных островов стабильности», где упор делается на первом слове, смысл нашего термина смещен на второе слово. Как у В. Пелевина в его книге «Чапаев и Пустота»: слова у песен одни, но смысл их – разный.

Ответ на антибиотик

Мы исследовали влияние антибиотиков на изменение состояния человека на примере стандартного курса лечения, направленного на уничтожение уже упомянутой *Helicobacter pylori* (Maiti, Apolonski, 2021). Особенность этой бактерии в том, что она присутствует у более чем половины населения. Причем проникновение ее в человеческую популяцию произошло в историческом плане очень давно, что в итоге вылилось в весьма полезное сосуществование. Как мы сейчас понимаем, определенные бактерии необходимы нам для защиты от внешних бактерий-патогенов, для переработки пищи, производства витаминов, короткоцепочечных жирных кислот и других биологически активных соединений и т. д.

В этой истории есть одно «темное пятно»: в силу непонятных пока причин у очень небольшой (1%) части населения эта бактерия вызывает гастрит, который у одного из сотни заболевших ведет к зарождению раковой опухоли. Поэтому общепринятой практикой лечения гастрита является курс антибиотикотерапии.

Мы не ставили задачу проследить исчезновение *Helicobacter pylori*, а смотрели, как это лечение воздействует на другие бактерии, так как понятно, что не существует специфических антибиотиков, воздействующих лишь на этот микроорганизм.

Оказалось, что есть три сценария реакции организма. Во-первых, тривиальный, а именно отсутствие реакции. Во-вторых, мгновенная реакция, соответствующая действию антибиотиков, с последующим восстановлением благодаря параллельно принимаемому пробиотику как части курса лечения. Эта реакция соответствует воздействию на те бактерии, которые содержатся в пробиотике (и в нашем организме в нормальном состоянии). В-третьих, это медленное угнетение определенного вида бактерий, включая *Helicobacter pylori*, на протяжении месяцев после прекращения лечения.

Мы поняли, что в результате лечебного курса угнетается не только *Helicobacter pylori*, но и другие, полезные бактерии, и что необходимо найти способ восстановления их популяции путем расширения диапазона пробиотиков.

В связи с широким использованием антибиотиков людям нужно знать, что эти препараты меняют метаболом человеческого организма, что ведет

к угнетению его защитных функций, изменению работы «витаминового бюро» и другим негативным последствиям. Если наше наблюдение подтвердится другими исследованиями (прежде всего кала), то это откроет возможность объективного мониторинга состояния человека при медикаментозном лечении, которого нет в арсенале современного врача.

ЦП и рак простаты

Сегодня не существует объективной диагностики и такой болезни, как *церебральный паралич* (ЦП). Это заболевание, связанное с нарушением работы отдельных областей мозга, является врожденным и неизлечимым. Внешне оно выражается в затрудненной моторике, и существующая диагностика основана на визуальном наблюдении пациента специалистом. При этом известно, что если ЦП диагностировать в раннем (до двух лет) возрасте и сразу начать специальную терапию, то течение болезни можно существенно облегчить, что улучшит жизнь ребенка и родителей.

Мы выявили потенциальные маркеры болезни, которыми оказались производные *пропионовой кислоты* (Maiti et al., 2020). Это соединение образуется в кишечнике за счет ферментации пищи, и его производные обнаруживаются в пробах дыхания и здоровых людей. Повышенное содержание этих веществ в дыхании может служить признаком наличия второго канала поступления метаболитов, который соединяет кишечный тракт, мозг и легкие. В норме этот канал закрыт из-за наличия *гематоэнцефалического барьера*, защищающего мозг от проникновения опасных чужеродных веществ и микроорганизмов. Но в случае ЦП он нарушен, и метаболиты могут проходить через него в мозг, попадая затем в венозный кровоток, а потом и в легкие.

Замечу, что недавно опубликованные данные анализа образцов посмертной биопсии мозга больных ЦП выявили пропионоиевые метаболиты (Savasan et al., 2019), что подтверждает нашу рабочую гипотезу. Точность классификации таких больных с помощью нашего метода составила 93%. Основываясь на результатах этой полутораговой работы, мы предложили врачам проводить мониторинг на эти метаболиты новорожденных и будущих матерей, находящихся в группе риска.

Удовлетворительной диагностики сегодня нет и для онкологического заболевания мочеполовой системы – *рака простаты*. Существующая диагностика либо предполагает болезненную биопсию, либо имеет небольшую точность (< 70%). Поэтому разработка неинвазивной и точной диагностики очень востребована, особенно с учетом того, что, к примеру, в Германии рак простаты – третья по значимости причина смертности среди онкологических больных.

У больных раком простаты мы обнаружили восемь специфических метаболитов, пять из которых оказались продуктом деятельности бактерий (Maiti et al., Scientific Reports 2021). Средние концентрации всех этих соединений изменены по сравнению с контрольной группой. Наиболее значимым из них оказался *уксусный ангидрид* – производное *ацетальдегида*. В этот список попали также производные короткоцепочечных жирных кислот, один из *кетонов*, а также *углекислый* и *угарный* газы. Полный набор метаболитов позволяет диагностировать болезнь с точностью более 95%. Выявление лишь одного специфического маркера не дало бы такого надежного результата, поскольку его отличие от общепринятой «нормы» может быть следствием индивидуальных особенностей здорового организма, о чем говорилось выше.

В «физиологический паспорт» будет входить таблица концентраций, соответствующих равновесному состоянию различных метаболитов (координат «острова стабильности») данного человека, а также масштабы нормальных изменений этих концентраций в разных ситуациях

Важной особенностью уксусного ангидрида является его вовлечение в фундаментальный процесс ацетилирования (замещение атомов водорода в органических соединениях остатком уксусной кислоты, ацетильной группой), который у здорового человека и ракового больного идет по-разному. При этом, судя по данным литературы, уксусный ангидрид не обсуждался как возможный диагностический маркер при онкологических заболеваниях мочеполовой системы. Это во многом объясняется его нестабильностью в реальной системе биожидкостей: при взаимодействии с водой, которая есть в каждой из них, он превращается в уксусную кислоту. Именно поэтому это соединение не присутствует в моче, которая долго накапливается в организме, но может выжить в крови, попадая в венозную систему, ведущую к легким. Там уксусный ангидрид в течение буквально пары минут попадает в выдыхаемый воздух, где в сухой атмосфере остается стабильным

Тот же набор метаболитов оказался эффективным, чтобы отличить больных раком почек и мочевого пузыря от здоровых добровольцев. Этот результат позволил сделать важный вывод. Традиционно наличие бактерий в организме связывают с кишечным трактом, но в данном случае возможен сценарий, по которому мочеполовая система заражена бактериями, производящими все перечисленные выше метаболиты. Такой сценарий перекликается со случаем заражения *Helicobacter pylori*, которая является триггером развития рака желудка.

К настоящему времени в литературе уже собраны несколько аргументов в пользу заражения *пропионовокислыми бактериями*, которые входят в естественную микрофлору кожи, но при определенных обстоятельствах попадают в мочеполовую систему. Так, известно, что они очень медленно размножаются, и это коррелирует с тем, что вероятность заболеть раком простаты медленно увеличивается с возрастом (в 30 лет она оценивается в 30%, к 70 годам достигает 70%) (Gronberg, 2003). Тот факт, что нам удалось найти общие диагностические метаболиты для онкологических болезней разных органов мочеполовой системы, поддерживает идею, что пропионовокислые бактерии заражают (в неравной мере) не только простату, но и почки и мочевой пузырь (Maiti *et al.*, Scientific Reports, 2021).

В недавнем исследовании газовых метаболитов в моче больных раком простаты были также выявлены диагностические альдегиды (более сложные, нежели «наш» ацетальдегид) и кетоны, позволяющие диагностировать болезнь с точностью 86% (Lima *et al.*, 2019). Корреляция этих данных с полученными нами подтверждает комплементарность использованных подходов и дает основания больше доверять результатам работ каждого коллектива.

Перечисленные выше исследования говорят о том, что спектроскопическая диагностика на основе анализа дыхания может дать многообещающие результаты. По крайней мере, она либо позволяет более точно диагностировать заболевание, как в случае рака простаты, либо вообще может быть первым объективным диагностическим методом, как в случае с ЦП или лечением антибиотиками.

Автор считает своим долгом упомянуть здесь деятельность недавно ушедшего С. Н. Атутова. Его группа в новосибирском Институте автоматизации и электротехники СО РАН занималась и продолжает заниматься спектроскопией продуктов дыхания в газовом разряде. Важным достижением этой деятельности является использование спектроскопии видимого диапазона, где влияние водяных паров пренебрежимо. С другой стороны, используемый ими метод подготовки образца дыхания ведет к сложности в идентификации метаболитов.

Представление об «островах стабильности», базирующееся на неожиданном постоянстве физиологических данных здорового человека, дает основание использовать его для выявления начала заболеваний. Этот подход подразумевает создание индивидуальных биопаспортов. Мониторинг индивидуальной реакции на медикаментозное лечение позволит врачу объективно оценить успешность хода лечения и в случае выявления побочных эффектов или привыкания (что особенно актуально в онкологии) – сменить препарат.

В отличие от спектроскопии биожидкостей в жидкой фазе, наш подход позволяет выйти за рамки исследования, ограниченного лишь выявлением заболевания. Анализ образцов дыхания дает возможность идти глубже: идентифицировать метаболиты, соответствующие обнаруженным спектральным особенностям, предложить схему их возникновения и транспортировки, причем с возможностью ее последующей проверки.

Показательным примером этому служит уксусный ангидрид, о котором говорилось выше. Во-первых, в силу своей гидрофильности и короткого времени жизни это соединение не может быть выявлено в моче, которая сейчас служит основным носителем информации о состоянии мочеполовой системы. Во-вторых, его повышенная концентрация при онкологических заболеваниях мочеполовой системы предполагает наличие дополнительного источника, а именно – поселившихся в ней бактерий. И если это так, то это не только сужает поиск причин развития такого рака, но и предлагает понятную стратегию его профилактики путем раннего выявления и лечения антибиотиками либо бактериофагами.

Ко всему вышеизложенному можно добавить, что пока вся эта деятельность далека от завершения. Только один набор статистических данных по разным заболеваниям потребует значительных усилий и времени. Создание же более-менее полной библиотеки биомаркеров заболеваний, определение работоспособности биопаспортов при раннем распознавании болезни потребует, исходя из наблюдаемого прогресса и скептицизма медиков, десятилетий.

Для расширения этой библиотеки потребуются усовершенствование инструментария. В эту деятельность сейчас вовлечено много исследовательских групп, но пока его описание носит во многом технический характер. В качестве иллюстрации сложности проводимой работы приведу пример нашей группы: за пять лет работы мы создали лишь прототип нужного лазерного спектрометра, к тому же страдающий существенными недостатками (Pupeza *et al.*, 2020).

Что касается концепции «островов стабильности» отдельных людей, то она может быть расширена на «острова заболеваний» с использованием «библиотек» метаболитов и болезней, а также установленных связей между ними. Создание перечисленных библиотек – достойная задача для многих исследовательских коллективов. В конечном итоге на их основе может появиться и «мегабиблиотека» (навеяно книгохранилищем с Книгой Судеб братьев Стругацких и Вавилонской библиотекой Борхеса), где будет большой зал «Установленные связи между людьми, их метаболитами и болезнями».

Литература

- Говорун В. М. Мы и наши микробы // НАУКА из первых рук. 2020. № 2(87). С. 22–35.
- Apolonski A., Maiti K. S. Towards a standard operating procedure for revealing hidden volatile organic compounds in breath: the Fourier-transform IR spectroscopy case // Appl. Opt. 2021. V. 60. P. 4217–4224.
- Apolonski A., Roy S., Lampe R. and Maiti K. Molecular identification of bio-fluids in gas phase using infrared spectroscopy // Appl. Opt. 2020. V. 59. P. 36–41.
- de L Costello B., Amann A., Al-Kateb H. et al. A review of the volatiles from the healthy human body // J. Breath Res. 2014. V. 8. P. 014001.
- Lima A. R., Pinto J., Azevedo A. I. et al. Identification of a biomarker panel for improvement of prostate cancer diagnosis by volatile metabolic profiling of urine // Br. J. Cancer. 2019. V. 121. N. 10. P. 857–868.
- Maiti K. S., Apolonski A. Monitoring the Reaction of the Body State to Antibiotic Treatment against *Helicobacter pylori* via Infrared Spectroscopy: A Case Study // Molecules. 2021. V. 26(11). P. 3474.
- Maiti K. S., Lewton M., Fill E. and Apolonskiy A. Sensitive spectroscopic breath analysis by water condensation // J. Breath Res. 2018. V. 12, N. 4. 046003.
- Maiti K. S., Lewton M., Fill E. and Apolonski A. Human beings as islands of stability: Monitoring body states using breath profiles // Sci. Reports. 2019. V. 9(1). N. 16167.
- Maiti K. S., Roy S., Lampe R. and Apolonski A. Breath indeed carries significant information about a disease: Potential biomarkers of cerebral palsy // J. Biophoton. 2020. V. 13. P. e202000125.
- Maiti K. S., Fill E., Strittmatter F. et al. Towards reliable diagnostics of prostate cancer via breath // Sci. Rep. 2021. 11(1):18381. DOI: 10.1038/s41598-021-96845-z.
- Pupeza I., Huber M., Trubetskov M. et al. Field-resolved infrared spectroscopy of biological systems // Nature. 2020. V. 577. P. 52–59.
- Savasan Z. A., Yilmaz A., Ugur Z. et al. Metabolomic Profiling of Cerebral Palsy Brain Tissue Reveals Novel Central Biomarkers and Biochemical Pathways Associated with the Disease: A Pilot Study // Metabolites. 2019. V. 9. P. 27.