



ИППИ РАН

# Изменение паттерна летучих органических соединений при развитии гепатокарциномы



М.Ю. Кочевалина \*, А. Бухарина\*\*, А.В. Пенто\*\*, О.В. Морозова\*\*\*, Г.А. Когунь\*\*\*\*, В.Г. Трунов \*, С.М. Никифоров\*\*, Е.И. Родионова\*

\*Институт проблем передачи информации им. А.А. Харкевича; \*\*Институт общей физики им. А.М. Прохорова РАН; \*\*\* НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, \*\*\*\*Кинологический отдел ФТС аэрофлот Шереметьево

Ряд исследований, включая наше, показали, что собаки могут отличать больных животных от здоровых по запаху, т.е. собаки используют изменения в паттерне летучих органических соединений (ЛОС), связанные с течением болезни, для выявления искомым образцов. Кроме того, в нашем исследовании было показано, что изменение паттерна ЛОС мочи связано с ростом и развитием перевитой гепатокарциномы, а не с сопутствующими процессами, и приведено сравнение эффективности определения паттерна ЛОС мочи больных животных обученными собаками и модифицированным лазерным масс-спектрометром.

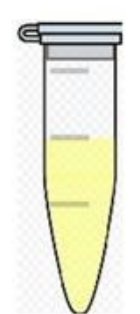
## Экспериментальная модель опухоли

штамм H33 перевиваемой гепатокарциномы мышей, индуцированной ранее у таких же мышей BDF1-f1



интактные физ. р-р ткань здоровой печени гепатокарцинома H33

8 859 проб



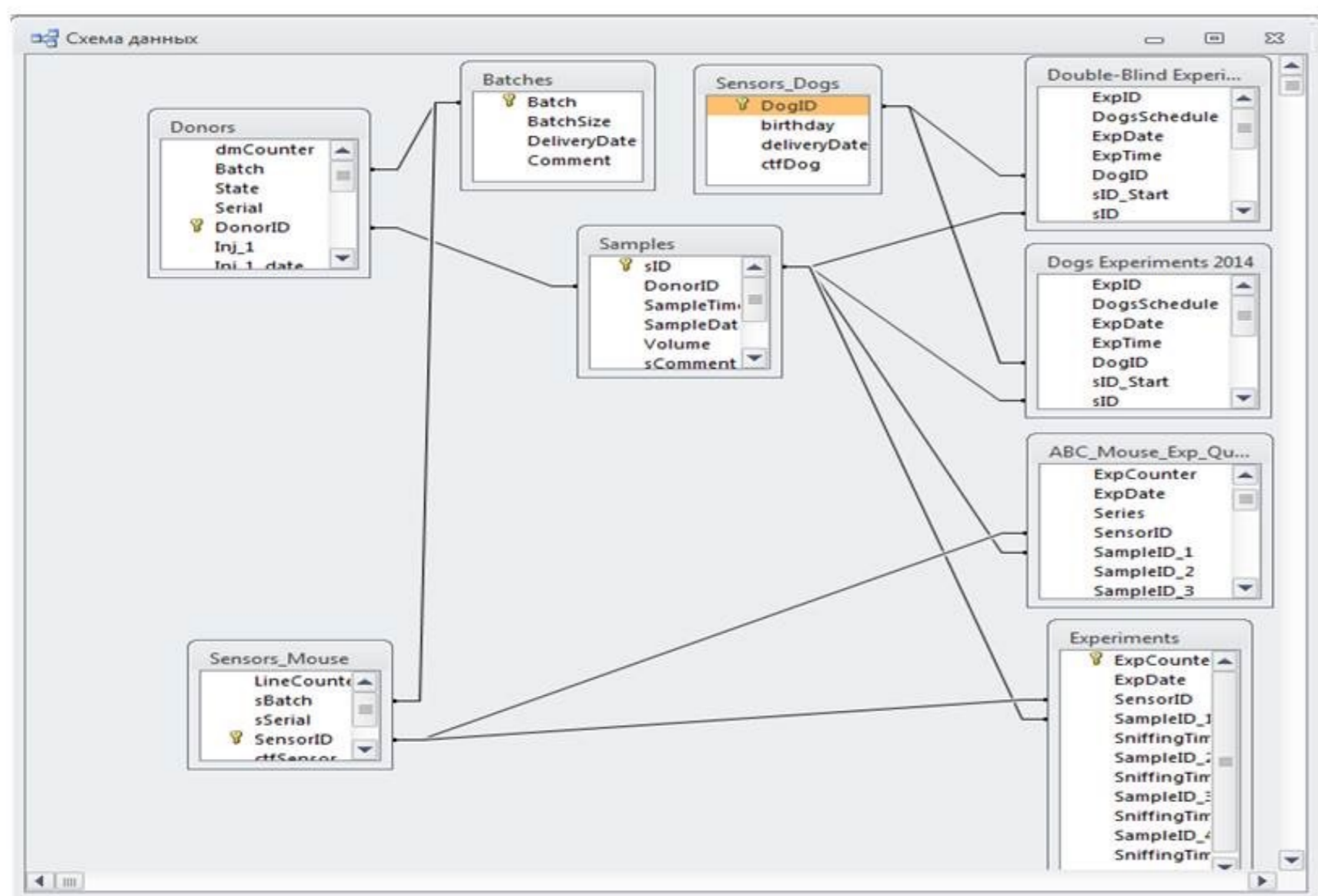
- масса животного
- масса и объем ткани
- описание ткани



140+140 больных и контрольных образцов перевитой ткани животных

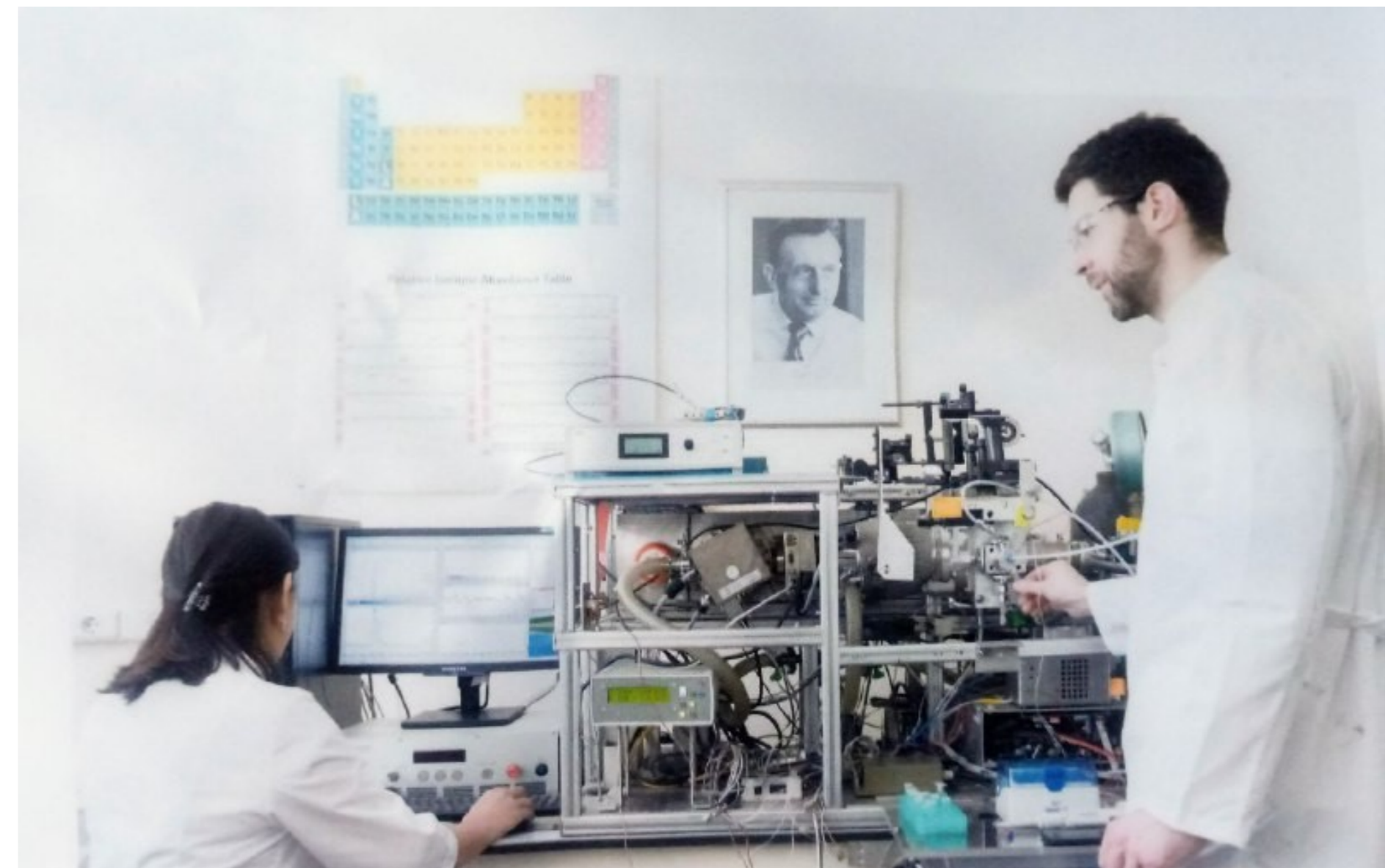
В качестве пациентов использовались гибридные мыши-самцы BDF1-f1 и штамм перевиваемой гепатокарциномы. Использование мышей в качестве пациентов позволяет не только контролировать переменные, но и экспериментально влиять на структуру выделяемых ЛОС и анализировать их с помощью масс-спектрометра, что в будущем приведет к пониманию принципов кодирования запахов болезней. Мышам контрольной группы перевивали здоровую ткань печени, или делали инъекцию физиологического раствора или оставляли интактными. Ежедневно после перевивки ткани собирали образцы мочи мышей и ткани. Мочу использовали в экспериментах на собаках и исследовали с помощью модифицированного лазерного масс-спектрометра.

## база данных Odor of Disease (ODD)



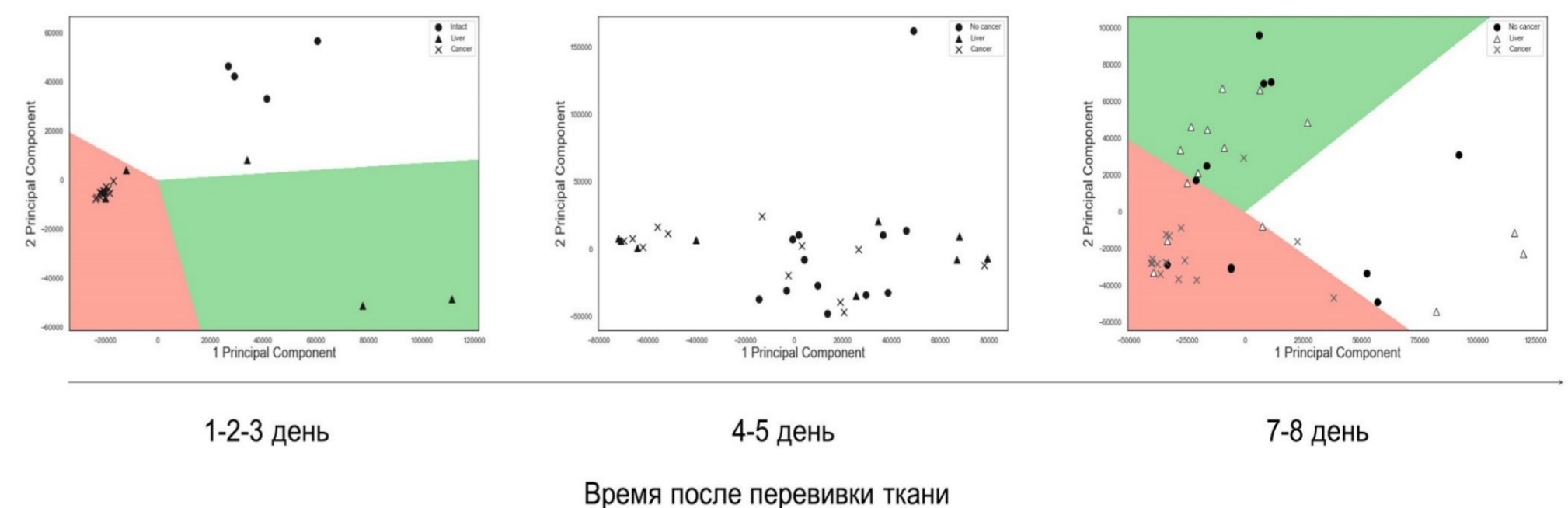
Мы проверяли влияние 11 факторов на формирование специфического паттерна ЛОС мочи. Среди этих факторов были такие, например, как возраст мышей; количество инъекций, перенесенных животным; время хранения образца мочи. Трудоемкость экспериментов по исследованию изменений комплекса ЛОС с одной стороны и необходимость анализа влияния перечисленных факторов на результаты экспериментов с другой привели нас к поиску метода, позволяющего оценить влияние факторов без проведения прямых экспериментов по исследованию каждого из них. Современные электронные базы данных позволяют не только накапливать и хранить данные, но и формулировать новые вопросы ко всей совокупности данных.

## методика – «поиск по заданому запаху»

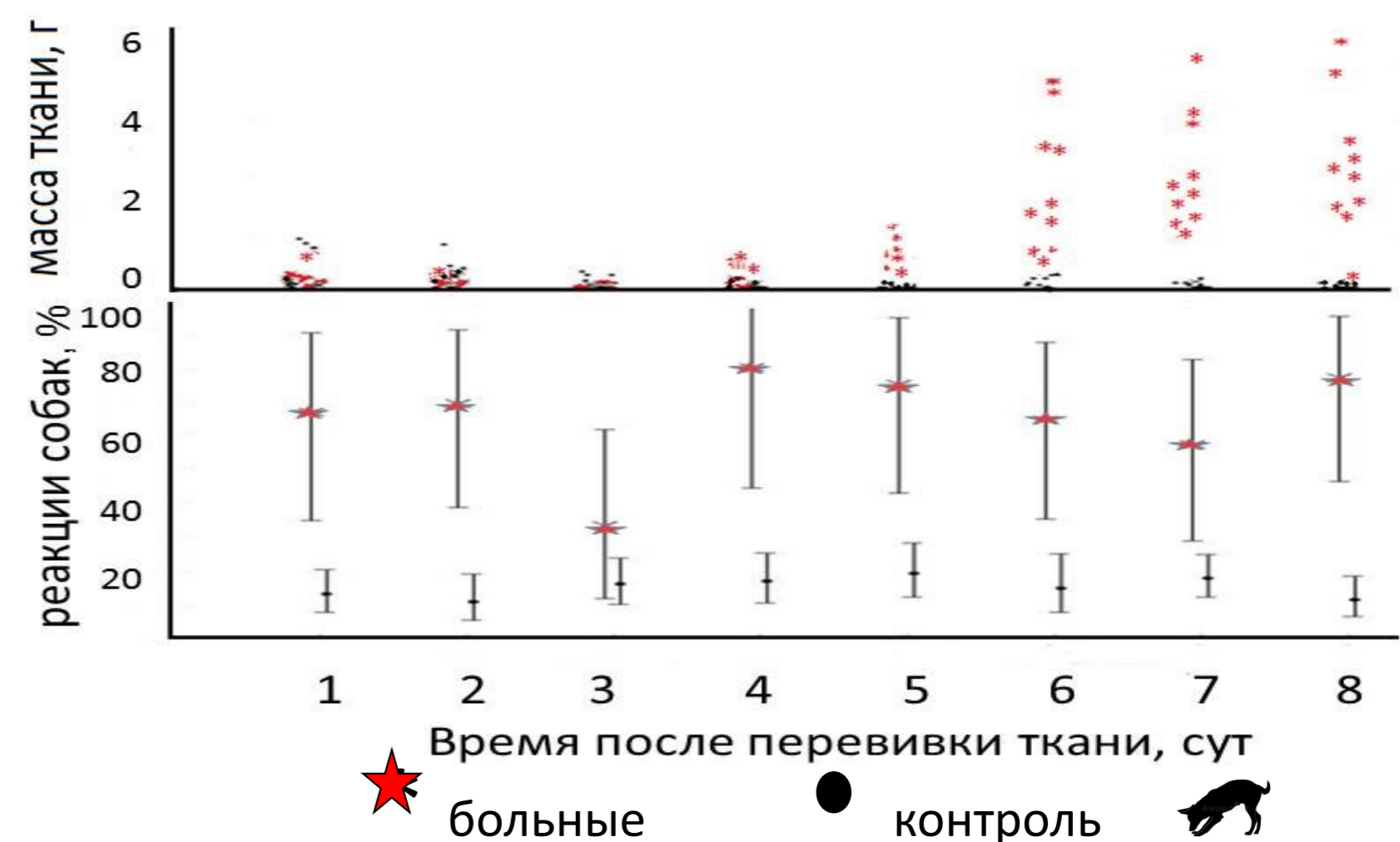


Образцы мочи исследовали с помощью модифицированного лазерного масс-спектрометра, рефлекторного квадрупольного времяпролетного м-спектрометра (QTOF MS).

Масс-спектры образцов обрабатывали методом анализа главных компонент (PCA) для уменьшения размерности и визуализации набора данных. Метод логистической регрессии по первым двум компонентам разделил образцы на три группы – интактные, с перевитой здоровой тканью печени и больные, как в первые трое суток, так и на 7-8 сутки после перевивки ткани. Однако, на 4-5-сутки после перевивки ткани масс-спектры не удалось разделить на группы. Точность кластеризации образцов больных животных составила 75 %.



## Изменения спектра летучих соединений мочи на разных стадиях развития опухоли



Во время развития опухоли количество, тип, распределение и уровень экспрессии ЛОС изменяется. В наших экспериментах эффективность обнаружения собаками и разделение масс-спектров паттернов ЛОС больных животных на группы хорошо согласуются с развитием перевитой гепатокарциномы. Однако успешное определение паттерна ЛОС больного животного зависит от стадии развития перевитой опухолевой ткани.