Анализ химического состава кист различных систем жизнеобеспечения методом терагерцевой спектроскопии высокого разрешения

© В.Л. Вакс[1,2], Е.Г. Домрачева[1,2], М.Б. Черняева[1,2], В.А. Анфертьев[1], А.С. Черняева[1], А.А. Яблоков[1], В.А. Атдуев[1,3,4], К.А. Атдуев[1,3], М.А. Чичканов[3], К.А. Глушкова[5]

[1] Институт физики микроструктур РАН, Нижний Новгород, Россия
[2] Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского, Нижний Новгород, Россия
[3] Приволжский окружной медицинский центр, Нижний Новгород, Россия
[4] Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород, Россия
[5] Детская городская клиническая больница № 1, Нижний Новгород, Россия
E-mail: elena@ipm.sci-nnov.ru

Поступило в Редакцию 5 мая 2026 г.
В окончательной редакции 2 июня 2026 г.
Принято к публикации 23 октября 2026 г.

Изучен химический состав вторичных метаболитов, образующихся при термолизе кист различных органов систем жизнеобеспечения организма, с использованием разработанного авторами терагерцевого спектрометра высокого разрешения (118–175 GHz). Результаты исследования состава многокомпонентных газовых смесей продуктов термолиза жидкостного содержимого кист молочной железы и сопоставления с набором потенциальных маркеров кист органов уха, горла, носа продемонстрировали сходство полученных наборов веществ. Определение метаболитов в тканях и жидкостном содержимом кист органов различных систем жизнеобеспечения поможет установить метаболический профиль кист.

Ключевые слова: спектроскопия высокого разрешения, терагерцевый диапазон, метаболиты, кисты, жидкостное содержимое, системы жизнеобеспечения человеческого организма.

DOI: 10.61011/PJTF.2026.23.64008.9735k

В современной биомедицинской науке активно развиваются метаболические подходы к диагностике, направленные на идентификацию метаболитов — промежуточных и конечных продуктов жизнедеятельности организма, качественный и количественный состав которых объективно отражает текущее патофизиологическое состояние органа, ткани или биологической жидкости [1]. Основными аналитическими инструментами для обнаружения таких маркеров служат газовая и жидкостная хроматография (ГХ и ЖХ соответственно), часто комбинируемые с масс-спектрометрией (МС) [2], однако в рутинной клинической практике исследование биологического материала по-прежнему опирается преимущественно на гистологический и стандартный клинико-химический анализ.

Новообразования занимают лидирующие позиции в структуре патологий различных органов и систем жизнеобеспечения, что придает особую значимость их ранней диагностике [3]. Ключевая роль здесь отводится совокупности метаболических сдвигов, изменений белкового состава, генетических аномалий и эпигенетических перестроек, ассоциированных с определенными типами опухолей. Идентификация таких маркеров с помощью молекулярно-генетических методов позволяет не только уточнить диагноз, но и конкретизировать прогноз, а также персонализировать терапевтическую тактику [4]. Одним из распространенных типов доброкачественных образований в тканях различных систем жизнеобеспечения являются кисты. На протяжении нескольких десятилетий активно изучается молекулярный состав как самой ткани кист, так и их жидкостного содержимого. В работе [5] на образцах кистозной жидкости и протокового секрета молочной железы с помощью анализатора Technicon SMA 12/60 исследовалось соотношение концентраций натрия и калия, по которому выделяют два типа кист: апокриновые (секреторные) с высоким содержанием K^+ и низким содержанием Na^+, а также уплощенные (истонченные) с противоположным электролитным профилем. Исследована динамика этого соотношения по мере развития (деградации) кисты и определен ряд биохимических параметров: альбумин, кальций, фосфат, холестерин, глюкоза, мочевая кислота, креатинин, билирубин, активность щелочной фосфатазы, ЛДГ, SGOT, а также бикарбонат (HCO_3^-) и хлорид (Cl^-). В обзоре [6] были подтверждены различия кист I и II типов по соотношению электролитов ($K^+/Na^+ > 1.5$ против $Na^+/K^+ > 3-4$) и по содержанию белков, гормонов и факторов роста. В состав апокриновых кист входят стероидные гормоны, ростовые факторы (EGF, IGF-1), протеазы (катепсин D, ПСА/hK3), опухолевые маркеры (CA-125, CEA) и GCDFP-15. Позднее в качестве потенциальных биомаркеров, отражающих процессы внутри кист, стали рассматривать цитокины — низкомолекулярные пептидные информационные молекулы. Показано,

что в жидкости кист обоих типов присутствует широкий спектр цитокинов, причем концентрации ряда из них существенно различаются между типами [7]. Параллельно рассматривалась возможная роль экзогенных факторов в формировании кист молочной железы. В исследовании [8] изучалась связь между использованием антиперспирантов на основе алюминия и развитием кист молочных желез. Обнаружено, что содержание алюминия в жидкости кист апокринового типа значительно превышает его содержание в транссудативных кистах и сыворотке крови. Для молочной железы риск злокачественной трансформации кист относительно невелик, около 5% случаев рака ассоциированы с кистами [9]. В то же время для ряда других систем жизнеобеспечения, в частности мочевыводящей, этот показатель может быть значительно выше. Примерно в 10–15% случаев почечно-клеточный рак представлен кистозной структурой с неоднородным содержимым, что обусловлено распадом опухоли, внутренним ростом кисты с ее последующей малигнизацией (мультилокулярная карцинома, цистаденокарцинома) либо возникновением злокачественного процесса в стенке уже существующей кисты [10]. Основными методами визуализации при объемных образованиях почек служат экскреторная урография, УЗИ, КТ и МРТ, однако параллельно ведутся молекулярные исследования, направленные на поиск дифференциальных маркеров. В кистозной жидкости при почечно-клеточном раке повышен уровень карбоангидразы 9 (CA9), а экспрессия гена CD2AP в ткани почки может быть использована для разграничения мультилокулярной кистозной карциномы, почечно-клеточного рака и простой кисты [10]. Масштаб и результативность метаболомных исследований в онкологии отражены в обзоре, обобщившем применение масс-спектрометрии (ГХ-МС, ЖХ-МС) и спектроскопии ЯМР для поиска биомаркеров рака молочной железы в выдыхаемом воздухе, плазме, моче, слюне и тканях [11]. Показано, что метаболические сигнатуры способны не только различать подтипы опухолей (AUC $>$ 0.85), но и прогнозировать ответ на неоадъювантную химиотерапию, что подтверждает высокий потенциал использования низкомолекулярных метаболитов как диагностических и прогностических инструментов. Перспективными для исследования биологических жидкостей и тканей являются спектроскопические методы, в том числе в терагерцевом (THz) диапазоне частот. THz-спектроскопия, основанная на регистрации переходных сигналов и обладающая как высоким разрешением, так и рекордной чувствительностью [12], позволяет идентифицировать по вращательным спектрам молекулярный состав паров и продуктов термолиза кист различных органов систем жизнеобеспечения. При этом регистрируются линии поглощения для полярных (имеющих ненулевой дипольный момент) молекул, входящих в состав исследуемой многокомпонентной газовой смеси. Различия в химическом составе продуктов терморазложения между здоровыми и патологически измененными тканями дают информацию о потенциальных наборах молекул-маркеров конкретной патологии.

Цель работы состоит в выявлении химического состава вторичных метаболитов, образующихся при термическом разложении кист различных органов систем жизнеобеспечения, с использованием THz-спектроскопии высокого разрешения.

Для исследований были выбраны два образца жидкостного содержимого кист молочной железы: образцы SP1 и SP2 (пациенты женского пола, 49 лет и 41 год соответственно). Весь материал для исследования получен с использованием малоинвазивных вмешательств в рамках существующих стандартов Министерства здравоохранения РФ, которые не превышали необходимого оперативного лечения. Исследования проводились с использованием разработанного авторами THz-спектрометра высокого разрешения (с источником излучения на основе лампы обратной волны с рабочим диапазоном 118–175 GHz) с фазовой манипуляцией воздействующего на газ излучения [12]. Режим фазовой манипуляции позволяет проводить измерения на определенной частоте, что необходимо для наблюдения за поведением (увеличением или уменьшением концентрации) выбранного вещества. Зарегистрировать линию поглощения можно в двух режимах: первый — выбрать центральную частоту линии поглощения и зарегистрировать амплитуду линии поглощения и ее динамику, второй — перестраивать частоту в выбранном диапазоне частот и регистрировать все линии поглощения веществ смеси, лежащие в этом диапазоне частот. Спектрометр на основе фазовой манипуляции демонстрирует наиболее высокую чувствительность среди нестационарных спектрометров при доплеровском разрешении. При длине ячейки $l = 1$ m и времени измерения 1 s чувствительность спектрометра составляет $5 \cdot 10^{-10}\,\mathrm{cm}^{-1}$. При этом точность измерения интенсивности линии поглощения (без предварительной калибровки) $\leqslant 5\%$. Точность установки частоты составляет 10^{-9} от несущей. Методики пробоподготовки образцов для спектроскопического исследования были разработаны в ходе предыдущих исследований тканей кист ЛОР-органов и их жидкостного содержимого [13]. Образцы жидкостей в колбе предварительно обезвоживаются с использованием криогенной ловушки до получения пленки. После нагрева образца до температуры 250 °C смесь паров и газообразных продуктов термолиза напускается в предварительно откачанную измерительную ячейку до рабочего давления около $5 \cdot 10^{-2}$ mbar, затем прописывается спектр поглощения во всем рабочем диапазоне спектрометра. С использованием разработанного авторами программного обеспечения на основе спектроскопических онлайн-каталогов были идентифицированы зарегистрированные спектральные линии, на основе чего были определены вещества (рис. 1, 2), которые были сопоставлены с маркерами, выявленными в ходе предыдущих исследований кист верхнечелюстных пазух [13]. Анализ показал, что во всех образцах наблюдается высокое содержание таких веществ, как

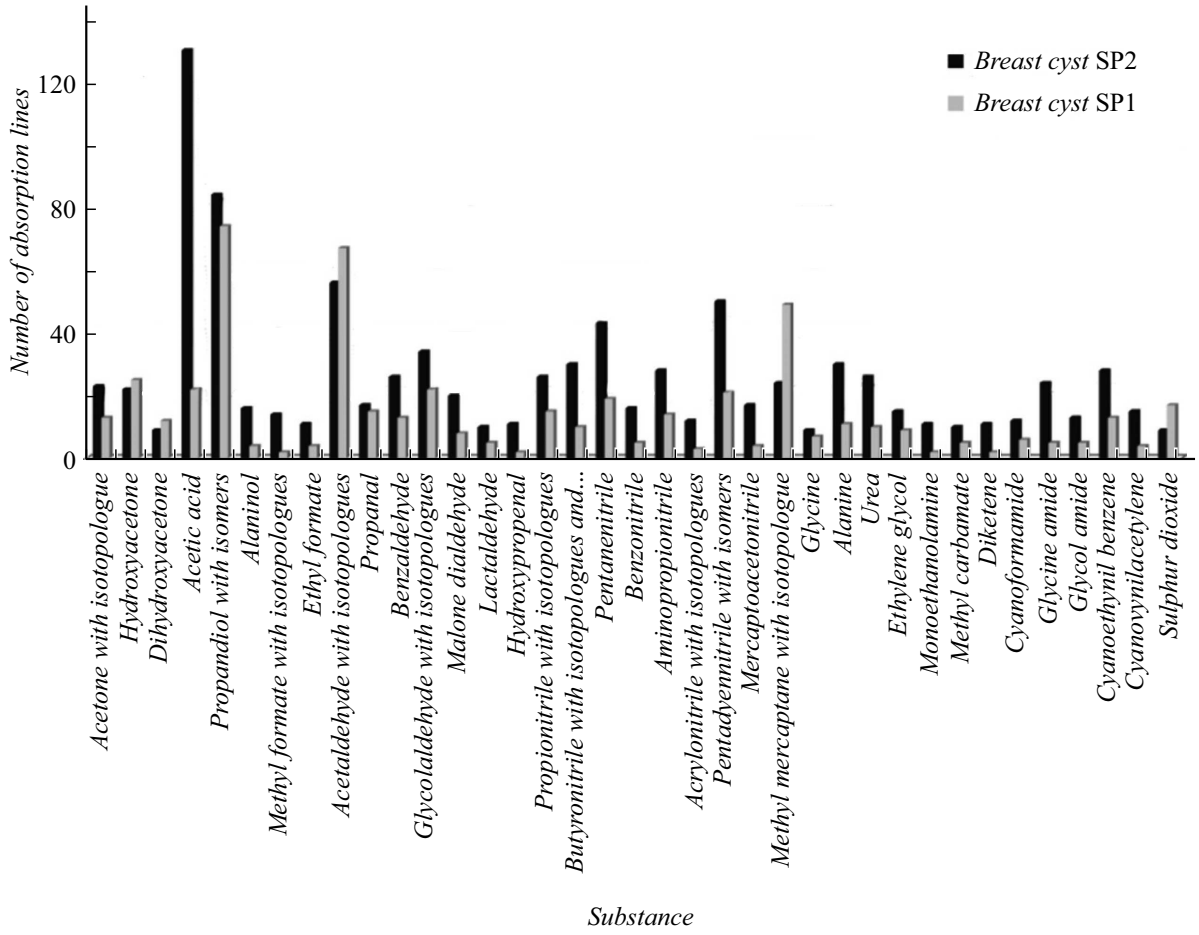


Рис. 1. Сравнение молекулярного состава продуктов термического разложения жидкостного содержимого двух образцов кист.

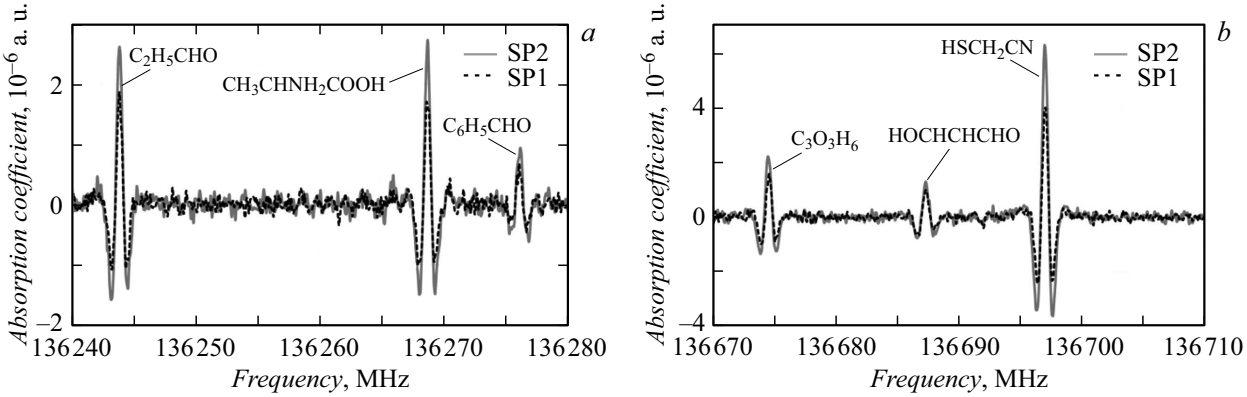


Рис. 2. Участки спектра для двух образцов жидкостного содержимого кист молочной железы. f_{exp}, f_{cat} — экспериментально измеренные частоты и частоты из каталога соответственно с линиями поглощения: *a* — C_2H_5CHO ($f_{exp} = 136\,243.7$ MHz, $f_{cat} = 136\,243.3931$ MHz), CH_3CHNH_2COOH ($f_{exp} = 136\,268.7$ MHz, $f_{cat} = 136\,268.5992$ MHz), C_6H_5CHO ($f_{exp} = 136\,276.2$ MHz, $f_{cat} = 136\,276.1881$ MHz); *b* — $C_3O_3H_6$ ($f_{exp} = 136\,674.4$ MHz, $f_{cat} = 136\,674.0717$ MHz), HOCHCHCHO ($f_{exp} = 136\,687.3$ MHz, $f_{cat} = 136\,687.4573$ MHz), $HSCH_2CN$ ($f_{exp} = 136\,697$ MHz, $f_{cat} = 136\,696.9804$ MHz).

гидроксиацетон, дигидроксиацетон, уксусная кислота, пропандиол с изомерами, ацетальдегид с изотопологами, пропаналь, бензальдегид, гликольальдегид с изотопологами, аминопропионитрил и метилмеркаптан. Следует отметить, что в образцах жидкостного содержимого кист верхнечелюстных пазух относительная концентрация уксусной кислоты, ацетальдегида с изотопологами и гликольальдегида с изотопологами выше, чем для образцов жидкостного содержимого кист молочных желез. В то же время для продуктов термолиза кист молочных желез наблюдается значительное содержание диоксида серы, который практически отсутствует в смеси продуктов

терморазложения кист верхнечелюстных пазух. Такие различия могут быть обусловлены типом и локализацией кисты, а также стадией ее развития. Но тем не менее наличие сходных наборов маркеров позволяет сделать вывод о сходном метаболическом профиле для кист органов различных систем жизнеобеспечения организма.

Идентификация сходных веществ в жидкостном содержимом кист и выявление сходства и различий в составе вторичных метаболитов кист разных систем жизнеобеспечения могут стать первым шагом к определению метаболического профиля при процессе развития кисты в целом, а также набора метаболитов при термолизе кистозной жидкости. Таким образом, показана потенциальная возможность использования THz-спектроскопии высокого разрешения для анализа метаболического состава жидкостного содержимого и тканей кист.

Финансирование работы

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (грант № 24-19-00623, https://rscf.ru/project/24-19-00623/).

Соблюдение этических стандартов

Все процедуры, выполненные в исследовании с участием людей, соответствуют этическим стандартам институционального и/или национального комитета по исследовательской этике и Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующим изменениям или сопоставимым нормам этики. От каждого из включенных в исследование участников было получено информированное добровольное согласие.

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Список литературы

[1] О.В. Астафьева, З.В. Жаркова, А.Л. Ясенявская, И.Б. Никитина, И.В. Горетова, И.В. Федосеев, О.А. Башкина, М.А. Самотруева, Сиб. науч. мед. журн., **42** (1), 13 (2022). DOI: 10.18699/ SSMJ20220102

[2] Р.Р. Фурина, Н.Н. Митракова, В.Л. Рыжков, И.К. Сафиуллин, Казан. мед. журн., **95** (1), 1 (2014). DOI: 10.17816/KMJ1445

[3] GBD 2023 Cancer Collaborators, Lancet, **406** (10512), 1565 (2025). DOI: 10.1016/S0140-6736(25)01635-6

[4] О.И. Кит, А.Ю. Максимов, Е.А. Дженкова, Н.Н. Тимошкина, Вестн. РАМН, **77** (3), 214 (2022). DOI: 10.15690/vramn2034

[5] O.W. Sartoriust, Breast Cancer Res. Treat., **35** (3), 255 (1995). DOI: 10.1007/BF00665977

[6] F. Mannello, G.A. Tonti, S. Papa, Breast Cancer Res. Treat., **97** (2), 115 (2006). DOI: 10.1007/s10549-005-9110-y

[7] D.C. Parish, M.W. Ghilchik, J.M. Day, J. Eaton, A. Purohit, M.J. Reed, J. Steroid Biochem. Mol. Biol., **104** (3-5), 241 (2007). DOI: 10.1016/j.jsbmb.2007.03.021

[8] F. Mannello, G.A. Tontia, P.D. Darbre, J. Appl. Toxicol., **29** (1), 1 (2009). DOI: 10.1002/jat.1384

[9] J.E. Devitt, Can. J. Surg., **31** (5), 356 (1988).

[10] А.В. Серегин, В.В. Борзецовская, Онкоурология, **8** (1), 102 (2012). https://oncourology.abvpress.ru/oncur/article/view/169

[11] R. Perestrelo, C. Luís, Metabolites, **15** (7), 428 (2025). DOI: 10.3390/metabo15070428

[12] В.Л. Вакс, В.А. Анфертьев, В.Ю. Балакирев, С.А. Басов, Е.Г. Домрачева, А.В. Иллюк, П.В. Куприянов, С.И. Приползин, М.Б. Черняева, УФН, **190** (7), 765 (2020). DOI: 10.3367/UFNr.2019.07.038613 [V.L. Vaks, V.A. Anfertev, V.Yu. Balakirev, S.A. Basov, E.G. Domracheva, A.V. Illyuk, P.V. Kupriyanov, S.I. Pripolzin, M.B. Chernyaeva, Phys. Usp., **63** (7), 708 (2020). DOI: 10.3367/UFNe.2019.07.038613].

[13] V. Vaks, E. Domracheva, M. Chernyaeva, V. Anfertev, A. Ayzenshtadt, K. Glushkova, A. Cherniaeva, J. Biophoton., **18** (12), e202400316 (2004). DOI: 10.1002/jbio.202400316