

# Применение газовой хроматографии в медицине\*

А. В. Астахов<sup>1</sup>, И. А. Платонов<sup>2</sup>, В. И. Платонов<sup>2</sup>, И. Н. Колесниченко<sup>2</sup>

УДК 543.544.3

Сохранение и защита здоровья населения является основной стратегической задачей любого государства, поэтому развитие методов диагностики заболеваний на ранних стадиях и выявление факторов риска возникновения функциональных нарушений жизненно важных органов и систем является первостепенной задачей. Для диагностики используют приемы и методы из различных областей науки – физические, радиологические, биологические и физико-химические. Среди физико-химических наиболее широкое применение нашли газохроматографические методы. В статье обсуждаются достижения, возможности и перспективы неинвазивной диагностики с помощью газовой хроматографии.

**Ключевые слова:** газовая хроматография, масс-спектрометрия, неинвазивные методы диагностики, биомаркеры, пробоотбор, детекторы

Газовая хроматография, оформившаяся как инструментальный метод примерно 50 лет назад, стала одним из наиболее широко используемых методов анализа в различных отраслях. Высокое разрешение, отличная чувствительность, возможность количественных определений и легкость применения – все эти качества выделяют ее среди остальных аналитических методов. Используя высокоэффективные капиллярные колонки, можно достичь эффективности разделения в сотни тысяч теоретических тарелок и чувствительности на уровне пикограмм. Газовая хроматография в сочетании с масс-спектрометрией стала мощным рутинным средством разделения и идентификации, в том числе в сфере медицинского анализа, криминалистике, токсикологии, фармакологии. Такое распространение газохроматографических методов обусловлено их неоспоримыми преимуществами по сравнению с другими аналитическими методами:

- высокая информативность метода за счет разделения и анализа десятков-сотен соединений за один цикл;

- низкие пределы обнаружения;
- экспрессность анализа (в основном время анализа от 1 до 15 мин);
- хорошая воспроизводимость анализа (СКО в пределах 1–5% в зависимости от концентрации определяемых маркеров);
- надежное аппаратное оформление;
- автоматизация процесса анализа с выдачей полного протокола, сохранение данных анализа в архиве ПЭВМ;
- универсальность применения, один и тот же хроматограф можно использовать для многих задач;
- за счет низкого предела обнаружения достаточно небольшого количества биологических проб для анализа (несколько микролитров);
- использование в основном неинвазивных методов отбора проб (моча, слюна, слезы, пот, волосы, выдыхаемый воздух и др.).

Развитие газовой хроматографии и миниатюризация технических средств создала предпосылки для широкого внедрения их в медицинскую клиническую практику и стремительного развития методов неинвазивной диагностики.

Методы неинвазивной диагностики за последние десять лет вышли на передовой край науки и активно внедряются в рутинную медицинскую практику, также как и устройства персонализированной медицины. Неинвазивные методы обеспечивают

\* На правах рекламы.

<sup>1</sup> Научно-производственная фирма «Мета-хром», Йошкар-Ола, [astahov-av@meta-chrom.ru](mailto:astahov-av@meta-chrom.ru).

<sup>2</sup> Самарский национально-исследовательский университет имени академика С. П. Королева, Самара.

достоверность результатов без сложного инвазивного отбора биологических материалов, сопряженного с опасностью заражения внутрибольничными инфекциями, облучения или проникновения во внутренние системы [1, 2]. Перспективным является анализ выдыхаемого воздуха (ВВ) человека, содержащиеся в нем летучие соединения (ЛС) несут информацию о метаболических и биофизических процессах, происходящих в организме человека. Профиль ВВ для каждого человека индивидуален и насчитывает порядка 3500 летучих соединений, среди которых выделяют порядка двадцати диагностически значимых биомаркера (табл. 1), содержание которых коррелирует с клиническими проявлениями заболевания: водород, окись углерода, окись азота, сероводород, аммиак, метан, пентан, изопрен, ацетон и т. д. Оснащение медицинских учреждений аналитическими системами для анализа ВВ позволит своевременно выявлять сердечно-сосудистые, эндокринные патологии и воспаления нижних дыхательных путей. Также можно отслеживать динамику и эффективность терапии, выявлять факторы риска развития осложнений и ранней диагностики при диспансеризации и профилактических осмотрах. Такая практика уже имеет место в различных странах Западной Европы, Северной Америки, Индии и Азиатско-тихоокеанского сектора. Среди диагностируемых заболеваний и функциональных нарушений – диабет, ацидокетоз, кетоз, сердечная недостаточность, астма, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), воспалительные заболевания легких аллергической и инфекционной этиологии, оксидативный стресс, нарушение липидного обмена,

синдром избыточного бактериального роста (СИБР), воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта. Некоторые из них имеют четкую корреляцию с биохимическими показателями крови (например, ацетон в ВВ и уровень глюкозы в крови). Другие помогают выявить природу заболевания и определить путь терапии (например, оксид азота используется для определения необходимости применения стероидной тактики лечения) или группы биомаркеров, по которым проводят уточнение или дифференциацию диагноза (например, альдегиды, метан, пентан, этан, водород).

Основные аналитические пути решения сфокусированы на применении газовой хроматографии и масс-спектрометрии [3] при создании сенсорных систем, селективных к анализируемым биомаркерам, а также разработке систем отбора пробы выдыхаемого воздуха или его конденсата. Вместе с тем, остается актуальной разработка комплексных подходов, позволяющих обеспечить широкое практическое применение, поскольку внедрение серийных анализов в медицинскую практику сдерживается отсутствием унифицированных подходов и доступного аналитического и приборного обеспечения, позволяющего в режиме экспресс-анализа количественно определять биомаркеры в выдыхаемом воздухе.

Основной проблемой при анализе ВВ является низкий уровень обнаружения биомаркеров – порядка одной молекулы на миллион или миллиард молекул воздуха. В мировой практике для этого используют преимущественно высокочувствительные и селективные аналитические приборы,

**Таблица 1.** Примеры биомаркеров, применяемых в клинической медицинской практике

Биомаркер / максимально допустимый предел	Основное заболевание
Аммиак / 250 ppb	Почечная недостаточность, дисфункция печени, цирроз печени, язвенная болезнь
Оксид азота / 25 ppb	Астма, ХОБЛ, астмоподобные заболевания, вызванные аллергией, легочные инфекции, рак легких
Сероводород / 8–16 ppb	Астма, воспаление дыхательных путей, неприятный запах изо рта, заболевания зубов и т. д.
Ацетон / 0,9 ppm	Диабет, кетоз, ацидокетоз
Изопрен / 105 ppb	Сахарный диабет, гиперхолестеринемия
Метан, этан, пентан	Заболевания кишечника и толстой кишки, рак молочной железы, заболевания печени, астма и т. д.
Альдегиды	Онкологические заболевания, рак легких, рак молочной железы, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, энцефалопатия Вернике и т. д.

методы концентрирования и сложную систему пробоотбора. Высокая себестоимость такого анализа экономически нецелесообразна и ограничена для широкого использования в медицинской практике. Поэтому основной путь решения этой проблемы состоит в разработке селективных газохроматографических систем, отвечающих требованиям предела детектирования при сохранении метрологических характеристик и соблюдении требований портативности, экспрессности анализа, миниатюризации аналитической аппаратуры и упрощение интерфейса. Совмещение подобных видов анализа с клинически значимыми неинвазивными исследованиями биологических жидкостей открывают

широкие перспективы для ранней диагностики и выявления факторов риска развития патологий, что определяет успешность лечения наиболее опасных болезней и правильный выбор метода терапии. В последние десятилетия в медицине для клинических анализов внедряются современные методы, такие как хроматография. Раннюю диагностику проводят на основании определения специальных биохимических маркеров или метаболитов, появляющихся в биологических жидкостях человека при конкретных заболеваниях.

Анализ биохимических маркеров используется:

- для скрининга населения и выявления опасных заболеваний при профилактических осмотрах;
- для подтверждения заболеваний;
- для мониторинга эффективности терапии;
- для предсказания прогноза лечения;
- для определения природы возникновения патологии.

Во многих случаях достаточно определить только маркеры для диагностики заболеваний, однако иногда требуется проанализировать метаболический профиль уровня многих компонентов.

Современные хроматографические методы позволяют определять биохимические маркеры на уровне  $10^{-9}$ – $10^{-15}$  г (в зависимости от методов концентрирования и применяемых детекторов), что и дает возможность проводить диагностику заболеваний на самых ранних стадиях, при которых в большинстве случаев возможно полное излечение.

Маркерами чаще всего являются биологически активные сравнительно низкомолекулярные соединения: нуклеозиды, нуклеотиды, катехоламины, углеводороды, производные аминокислот (в частности, гомоцистеин и др.), стероиды, сахара, индолы, органические кислоты, витамины и др. Для анализа применяют методы газовой хроматографии, высокоэффективной жидкостной хроматографии, газовой хроматографии – масс-спектрометрии и капиллярного электрофореза.

За последние годы рынок отечественного приборостроения претерпел качественное изменение и значительно расширил сегмент высокочувствительных и портативных приборов, как среди газохроматографического оборудования, так и для высокоэффективной жидкостной хроматографии, капиллярного электрофореза и других систем анализа. Они предназначены для решения традиционных задач, а также для медицинских исследований, анализа метаболитов и различных биосред, в том числе выдыхаемого воздуха.



Рис. 1. Газовый хроматограф «Кристаллюкс-4000М»

Примером такого лабораторного оборудования является хроматограф «Кристаллюкс-4000М», который прошел испытания в ряде медицинских центров, в том числе в Йошкар-Оле. На него получено Регистрационное удостоверение № ФСР 2011/12063 от 26 октября 2011 года Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития (ФСН), подтверждающее, что он является изделием медицинского назначения. Получена также Лицензия № ФСН ФС-99-04-000590-13 от 7 ноября 2013 года на осуществление производства и технического обслуживания медицинской техники.

«Кристаллюкс-4000М» комплектуется девятью детекторами (ПИД, ДТП, ТХД, ЭЗД, ФИД, ТИД, ПФД, ГИД, МСД) для анализа различных классов веществ. В хроматографе предусмотрены: электронный контроль давления и расхода газов с высокой точностью, режимы ввода пробы с делением и без деления потока, высокая точность поддержания температуры термостатов с возможностью тридцатиступенчатого программирования температуры во время анализа.

Компьютерная программа «NetChrom» версии 2.1 обеспечивает: автоматическую обработку



Рис. 2. Мобильный диагностический комплекс на базе портативного газового хроматографа «ПИА»

данных анализа и градуировку, автоматический ввод жидких проб с помощью дозатора на 15, 20, 27, 121 или 209 проб, автоматический ввод паровой фазы над биологическими жидкостями из 14 или 42 проб, расчет результатов при проведении поверки

## ОСНОВНЫЕ ПРЕИМУЩЕСТВА:

- \* Высокая чувствительность и точность измерений
- \* Полная автоматизация
- \* Адаптация под любые задачи заказчика

- \* Надежность и простота эксплуатации
- \* Изучение и моделирование каталитических процессов
- \* Лабораторные установки для нефтехимии

## ОСНОВНЫЕ ОБЛАСТИ ПРИМЕНЕНИЯ:

**Хроматограф Кристаллюкс-4000М**  
для одновременного автоматического ввода проб в два аналитических канала

**Реакторная установка для испытаний катализаторов гидроизодепарафинизации и гидроочистки масляных фракций**

ООО «НПФ «Мета-хром»  
424000, Россия, Республика Марий Эл, г. Йошкар-Ола, ул. Баумана, 100  
Тел.: (8362) 42-49-97, 73-45-24, 42-22-66 | Факс: 42-49-97

Web: [www.meta-chrom.ru](http://www.meta-chrom.ru)  
E-mail: [m\\_chrom@mari-el.ru](mailto:m_chrom@mari-el.ru)

хроматографа. В состав хроматографа входят также периферийные устройства: компьютер, генераторы водорода и азота, компрессор воздуха, термодесорбер и другие устройства. «Кристаллюкс-4000М» также применяется в фармацевтической промышленности для анализа лекарственных субстанций и остаточных количеств растворителей в готовых лекарственных формах.

Для неинвазивного количественного определения биомаркеров в выдыхаемом воздухе разработан мобильный диагностический комплекс на основе портативного газового хроматографа «ПИА» (номер в Госреестре средств измерений 60785-15) [4, 5], предназначенный для экспрессного количественного определения ацетона в выдыхаемом воздухе. Диагностический комплекс оснащен термостатируемым устройством пробоотбора с системой селективного улавливания мешающих компонентов, термохимическим детектором, планарной хроматографической колонкой с каналами внутренним сечением 0,8 мм<sup>2</sup>, заполненными сорбентом Carborack В (фракция 80–100 mesh), и системой автоматического программируемого дозирования. Температура термостата колонок 60 °С, давление 75 кПа. Общее время анализа составляет 3 мин, время удерживания для ацетона 151 с, предел детектирования по ГОСТ 8.485-2013 составляет 0,2 ppm. В состав комплекса входит также система для калибровки в идентичных условиях и методика проведения анализа в диагностически значимом диапазоне концентраций: от 0,5 ppm ацетона в выдыхаемом воздухе до 20 ppm при диагностике диабета, расширенная неопределенность для нижнего диапазона не превышает 20%. Указанный диапазон включает в себя интервал концентраций, соответствующий физиологической норме для здорового человека (менее 0,9 ppm), пограничному значению (0,9–2 ppm), характеризующемуся как группа риска или начало заболевания, и более 2 ppm – диагностический интервал, характеризующий патологию (диабет). Значения более 2 ppm дают важный инструмент для динамического наблюдения за эффективностью терапии. На фото (рис. 2) представлен мобильный диагностический комплекс для экспрессного количественного определения ацетона в выдыхаемом воздухе на основе портативного газового хроматографа «ПИА». Габаритные размеры комплекса, включая необходимую для проведения анализа периферию, 20 × 40 × 45 см, вес 2 кг, совокупный вес со всеми дополнительными устройствами, газовыми баллонами и аккумулятором составляет около 8 кг, прибор может легко транспортироваться и прост в управлении.

## Литература

1. Копылов Ф. Ю., Сыркин А. Л., Чомахидзе П. Ш., Быкова А. А., Шалтаева Ю. Р., Беляков В. В., Першенков В. С., Самотаев Н. Н., Головин А. В., Васильев В. К., Малкин Е. К., Громов Е. А., Иванов И. А., Липатов Д. Ю., Яковлев Д. Ю. Перспективы диагностики различных заболеваний по составу выдыхаемого воздуха. *Клиническая медицина*. 2013;10:16–21.
2. Куликов В. Ю., Руюткина Л. А., Сорокин М. Ю., Шабанова Е. С., Балдин М. Н., Грузнов В. М., Ефименко А. П., Петровский Д. В., Шнайдер Е. П., Мошкин М. П. Взаимосвязь между содержанием в выдыхаемом воздухе ацетона и особенностями метаболических нарушений у больных сахарным диабетом первого и второго типов. [Электронный ресурс] *Медицина и образование в Сибири: электронный научный журнал*. 2011;1:2.
3. Гашимова Э. М., Темердашев А. З., Порханов В. А., Поляков И. С., Перунов Д. В., Осипова А. К., Дмитриева Е. В. Оценка возможности дифференцирования гистологического типа и локализации опухоли у пациентов с раком легких по составу выдыхаемого воздуха. *Журнал аналитической химии*. 2021;76(8):723–729.
4. Платонов И. А., Колесниченко И. Н., Павлова Л. В., Муханова И. М., Платонов В. И. Мобильный диагностический комплекс для экспрессного количественного определения ацетона в выдыхаемом воздухе. *Сорбционные и хроматографические процессы*. 2022;22(4):365–376.
5. Колесниченко И. Н., Платонов И. А., Платонов В. И. и др. Микроаналитические системы для определения эндогенных биомаркеров в выдыхаемом воздухе. *Современная наука: актуальные проблемы и пути их решения*. 2016;1(23): 41–46.

## References

1. Kopylov F. Yu., Syrkin A. L., Chomakhidze P. Sh., Bykova A. A., Shaltayeva Yu. R., Belyakov V. V., Pershenkov V. S., Samotaev N. N., Golovin A. V., Vasiliev V. K., Malkin E. K., Gromov E. A., Ivanov I. A., Lipatov D. Yu., Yakovlev D. Yu. Prospects for diagnosing various diseases based on the composition of exhaled air. *Klinicheskaya medicina = Clinical medicine*. 2013;10:16–21.
2. Kulikov V. YU., Ruyatkina L. A., Sorokin M. YU., Shabanova E. S., Baldin M. N., Gruznov V. M., Efimenko A. P., Petrovskij D. V., SHnajder E. P., Moshkin M. P. The relationship between the content of acetone in exhaled air and the characteristics of metabolic disorders in patients with diabetes mellitus of the first and second types. [Web resurs] *Medicina i obrazovanie v Sibiri: elektronnyj nauchnyj zhurnal = Medicine and education in Siberia: electronic scientific journal*. 2011;1:2.
3. Gashimova E. M., Temerdashev A. Z., Porhanov V. A., Polyakov I. S., Perunov D. V., Osipova A. K., Dmitrieva E. V. Assessing the possibility of differentiating the histological type and tumor location in patients with lung cancer based on the composition of exhaled air. *Zhurnal analiticheskoy khimii = Journal of Analytical Chemistry*. 2021;76(8):723–729.
4. Platonov I. A., Kolesnichenko I. N., Pavlova L. V., Mukhanova I. M., Platonov V. I. A mobile diagnostics suite for the express quantitative determination of acetone in exhaled breath. *Sorbtsionnye i khromatograficheskie protsessy = Sorption and chromatographic processes*. 2022;22(4):365–376.
5. Kolesnichenko I. N., Platonov I. A., Platonov V. I. and etc. Analytical micro concentrating systems for determination of endogenous biomarkers in exhaled air. *Sovremennaya nauka: aktual'nye problemy i puti ih resheniya = Modern science: current problems and ways to solve them*. 2016;1(23): 41–46.

Статья поступила в редакцию 10.10.2023

Принята к публикации 25.10.2023



20-22  
МАРТА 2024



XXIII МЕЖДУНАРОДНЫЙ ФОРУМ  
**ЭКОЛОГИЯ**  
БОЛЬШОГО ГОРОДА

ОСНОВНЫЕ РАЗДЕЛЫ

- ПРИРОДООХРАННАЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ И УСЛУГИ
- ЭКОЛОГИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ
- УПРАВЛЕНИЕ ОТХОДАМИ:  
ТЕХНОЛОГИИ. ОБОРУДОВАНИЕ. УСЛУГИ
- ВОДОСНАБЖЕНИЕ, ВОДООТВЕДЕНИЕ,  
ПОДГОТОВКА И ОЧИСТКА ВОДЫ
- ЗЕЛЁНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ /  
СОЗДАНИЕ КОМФОРТНОЙ ГОРОДСКОЙ СРЕДЫ

СПЕЦИАЛЬНЫЙ ПРОЕКТ  
«ГОРОДСКАЯ СРЕДА: ЭКОЛОГИЯ,  
КОМФОРТ, ТРАНСФОРМАЦИЯ»  
ФОРУМ: «ОСОБО ОХРАНЯЕМЫЕ ТЕРРИТОРИИ РОССИИ»

ПРИ ПОДДЕРЖКЕ



ПРАВИТЕЛЬСТВО  
САНКТ-ПЕТЕРБУРГА

[ECOLOGY.EXPOFORUM.RU](http://ECOLOGY.EXPOFORUM.RU)

КОНГРЕССНО-ВЫСТАВОЧНЫЙ ЦЕНТР

**EXPOFORUM**

РОССИЯ, САНКТ-ПЕТЕРБУРГ, ПЕТЕРБУРГСКОЕ ШОССЕ, 64/1

