

## ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ИК-ФУРЬЕ-СПЕКТРОСКОПИИ СЛЮНЫ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Бельская Л.В., Сарф Е.А.

Омский государственный педагогический университет

ул. Набережная Тухачевского, 14, г. Омск, 644043, РФ; e-mail: Ludab2005@mail.ru

Поступила в редакцию: 29.06.2018

**Аннотация.** Показана принципиальная возможность диагностики рака легкого и молочной железы с использованием метода ИК-Фурье-спектроскопии. Статистически достоверные отличия для ИК-спектров слюны больных раком легкого наблюдаются в спектральном диапазоне 1070-1240 см<sup>-1</sup> и могут быть отнесены к нуклеиновым кислотам. Для группы пациентов с раком молочной железы отличий в спектрах значительно больше: различаются по интенсивности полосы поглощения фосфодиэфирных групп, нуклеиновых кислот и фосфолипидов (1300 и 800 см<sup>-1</sup>), метильных и метиленовых групп молекул белков, липидов, а также карбоксильных групп жирных кислот и аминокислот (1500-1300 см<sup>-1</sup>), ДНК и РНК (1700-1580 см<sup>-1</sup>), а также метильных и метиленовых групп насыщенных и ненасыщенных алкильных цепей (3050-2800 см<sup>-1</sup>). Выявлены коэффициенты I1398/I454 и I1240/I1310, изменение которых на фоне онкологической патологии статистически достоверно.

**Ключевые слова:** слюна, инфракрасная спектроскопия, диагностика, рак легкого, рак молочной железы.

Все заболевания человека сопровождаются биохимическими изменениями в инфицированных клетках, тканях и органах, и эти изменения обычно происходят до изменения морфологии клеток и появления клинически выраженных симптомов. Поскольку ИК-Фурье-спектроскопия может отражать эти изменения на молекулярном уровне, ее можно использовать как инструмент для раннего выявления заболеваний [1]. С конца 1980-х по настоящее время ИК-Фурье-спектроскопия была использована для исследования ряда онкологических заболеваний, включая рак толстой кишки, гортани, желудка и т.д. [2-5]. ИК-Фурье-спектроскопия также была применена для диагностики рака легких [6-8]. В частности, при исследовании мокроты были выделены пять полос поглощения (1656, 1577, 1411, 1024 и 964 см<sup>-1</sup>), которые могут разделять спектры больных раком легких от нормальных спектров с использованием многофакторного анализа [9]. В другом исследовании было проведено сравнение опухолевой и здоровой ткани легких с помощью ИК-Фурье-спектроскопии, при этом было выделено четыре относительных коэффициента интенсивности, такие как I1640/I1550, I1460/I1400, I1240/I1310 и I1080/I1160 [10]. Yano et al. проанализировали ИК-спектры тканей легких, и обнаружили, что отношение I1045/I1467 можно использовать для разделения злокачественных и нормальных тканей [11]. Вышеприведенные исследования показали, что ИК-Фурье-спектроскопия является мощным инструментом для диагностики рака легких.

Слюна в ИК-спектроскопии в настоящее время находит ограниченное применение, в частности для диагностики заболеваний полости рта [12, 13]. В нескольких исследованиях получены многообещающие результаты, связанные с количественным анализом биохимических компонентов, что позволяет получать информацию о биохимическом составе слюны в реальном времени без использования реагентов [14, 15]. Тем не менее применение слюны для диагностики онкологических заболеваний с использованием ИК-Фурье-спектроскопии в литературе не описано. В связи с чем целью настоящего исследования являлось определение принципиальной возможности применения ИК-Фурье-спектроскопии слюны для диагностики онкологических заболеваний на примере рака легкого и рака молочной железы.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании случай – контроль приняли участие добровольцы, которые были разделены на 2 группы: основную (с диагнозом рак легкого и рак молочной железы) и контрольную группу (условно здоровые). Основная группа включала 40 больных раком легкого (плоскоклеточный рак – 16, аденокарцинома – 16, нейроэндокринные опухоли – 8 человек); 50 больных раком молочной железы. Контрольная группа включала условно здоровых пациентов, у которых при проведении плановой диспансеризации не было выявлено патологии легких и молочных желез. Включение в группы происходило параллельно. В качестве критериев включения рассматривались: возраст пациентов 30–75 лет, отсутствие какого-либо лечения на момент проведения исследования, в том числе хирургического, химиотерапевтического или лучевого, отсутствие признаков активной инфекции (включая гнойные процессы), проведение санации полости рта. Критерии исключения: отсутствие гистологической верификации диагноза. Исследования одобрены на заседании комитета по этике БУЗ Омской области «Клинический онкологический диспансер» от 21 июля 2016 г., протокол № 15.

У всех участников до начала лечения проводили забор слюны в количестве 2 мл. Образцы слюны собирали утром натощак путем сплевывания в стерильные пробирки, центрифугировали при 7000 об/мин. Образцы

объемом 50 мкл высушивали на подложке из селенида цинка в термостате при 37 °С. ИК-спектры поглощения регистрировали на ИК-Фурье-спектрометре «ФТ-801» (СИМЕКС) в диапазоне 500-4000 см<sup>-1</sup>.

Статистический анализ полученных данных выполнен при помощи программ Statistica 10.0 (StatSoft) непараметрическим методом с использованием в зависимых группах критерия Вилкоксона, в независимых группах – U-критерия Манна-Уитни. Описание выборки производили с помощью подсчета медианы (Me) и интерквартильного размаха в виде 25-го и 75-го перцентилей [LQ; UQ]. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На первом этапе исследование проведено усреднение ИК-спектров для образцов, принадлежащих к каждой исследуемой группе (рис. 1). Для каждой группы на ИК-спектре слюны можно выделить три основные группы макромолекул: липиды (3000-2800 см<sup>-1</sup>), белки (1700-1600 см<sup>-1</sup> и 1560-1500 см<sup>-1</sup>) и нуклеиновые кислоты (1250-1000 см<sup>-1</sup>). Широкая полоса поглощения при 3273 см<sup>-1</sup> соответствует амиду А. Узкая полоса средней интенсивности при 2057 см<sup>-1</sup> относится к тиоцианатным анионам (SCN<sup>-</sup>). Данная полоса характерна именно для слюны и проявляется в области спектра, которая обычно не содержит никакого пикового поглощения из биологических образцов. Две узкие полосы, расположенные при 1649 см<sup>-1</sup> и 1543 см<sup>-1</sup>, классифицированы как полосы поглощения амида I и II, соответственно. Полоса, наблюдаемая при 1075 см<sup>-1</sup> в спектрах слюны, соответствует фрагментам сахаров. Оставшиеся менее интенсивные полосы поглощения соответствуют метиленовым группам боковых цепей аминокислот в белках и липидах (1452 см<sup>-1</sup>), боковых цепей аминокислот (1396 см<sup>-1</sup>), амиду III /фосфолипидам (1286-1320 см<sup>-1</sup>) и фрагментам сахаров, гликозилированных белков и фосфатным группам в нуклеиновых кислотах (1080-950 см<sup>-1</sup>).

Качественных отличий между спектрами слюны исследуемых групп не выявлено, тем не менее ИК-спектры могут характеризовать наличие патологических процессов в организме человека. Поэтому на следующем этапе исследования было проведено сравнение интенсивностей полос поглощения в ИК-спектрах слюны больных раком легкого, раком молочной железы и здоровых добровольцев (табл. 1, 2). При этом группа больных раком легкого включала пациентов только мужского пола, поэтому для корректной оценки полученных результатов контрольная группа также разбита по полу (табл. 1).

Показано, что статистически достоверные отличия для ИК-спектров слюны больных раком легкого наблюдаются в спектральном диапазоне 1070-1240 см<sup>-1</sup> (табл. 1). Полосы в данном спектральном диапазоне могут быть отнесены к нуклеиновым кислотам [16]. Слюна содержит внеклеточную ДНК, а геномный анализ показал, что 70 % ДНК слюны происходит из плазмы крови и 30 % от микробиоты полости рта [17]. Известно, что в крови человека, а значит и в слюне, содержание свободных (внеклеточных) нуклеиновых кислот повышено при некоторых патологических процессах (онкологическое заболевание, воспаление, травма и т.п.) [18].

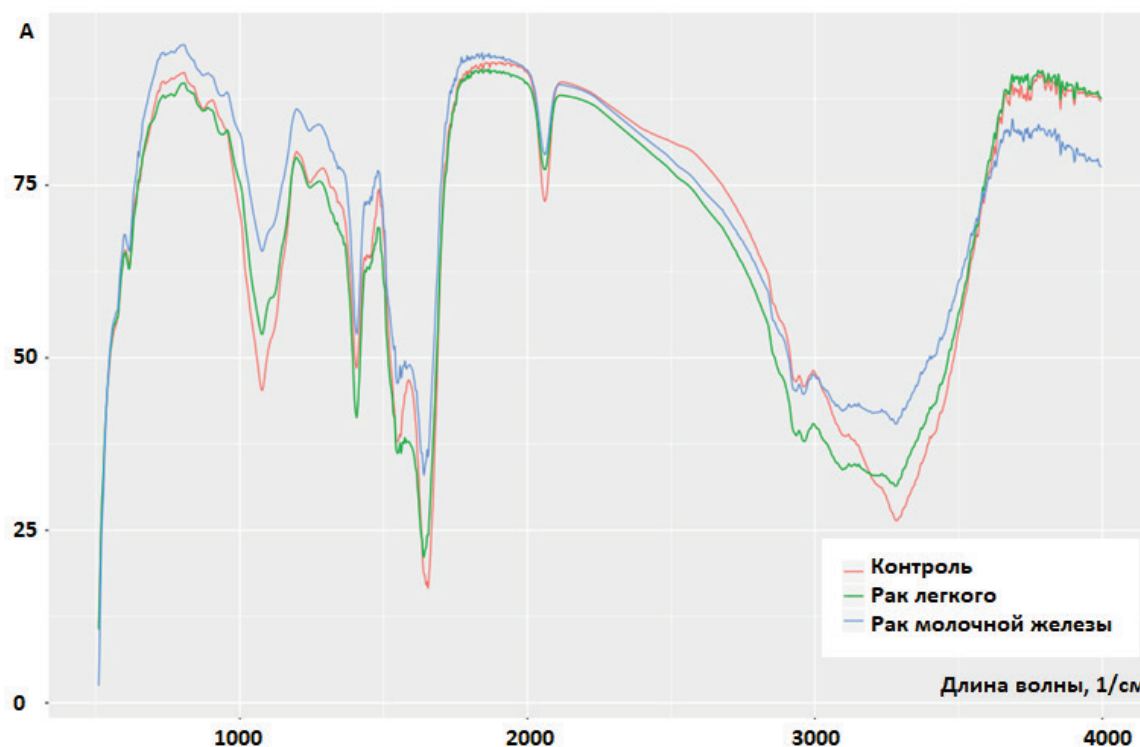


Рисунок 1. ИК-спектр слюны образцов исследуемых групп

Таблица 1. Интенсивность полос поглощения в спектрах здоровых мужчин и пациентов с раком легкого

Длина волны, см <sup>-1</sup>	Контроль (М), n=71	Рак легкого, n=40	p-value
613-615	35,3 [29,0; 41,0]	35,6 [31,6; 41,7]	0,5273
860	11,5 [6,4; 18,3]	11,4 [6,1; 19,0]	0,8042
925-935	14,9 [9,3; 22,5]	16,7 [8,0; 21,9]	0,9638
960-970	18,3 [14,3; 26,1]	16,5 [10,0; 23,5]	0,0972
1070-1080	57,2 [44,8; 65,6]	44,2 [35,5; 54,7]	<b>0,0007</b>
1120-1130	46,4 [37,2; 53,4]	37,4 [29,6; 49,4]	<b>0,0060</b>
1155-1165	34,7 [28,4; 41,9]	28,7 [22,8; 38,1]	<b>0,0152</b>
1240	26,6 [20,8; 32,6]	21,6 [16,4; 30,4]	<b>0,0447</b>
1310	26,4 [21,4; 32,7]	24,1 [19,1; 34,2]	0,2564
1400	52,9 [45,3; 67,5]	58,4 [47,6; 69,3]	0,8150
1460	36,2 [29,4; 47,2]	33,0 [25,4; 43,8]	0,1153
1550	70,5 [56,7; 79,9]	62,7 [55,0; 76,1]	0,1678
1640	93,9 [78,2; 97,2]	83,5 [63,5; 98,9]	0,2653
1735	17,5 [10,3; 22,3]	13,2 [9,8; 19,4]	0,1834
2060	23,6 [13,4; 36,9]	19,4 [12,8; 28,6]	0,2337
2850	44,2 [34,8; 52,9]	47,1 [37,0; 58,4]	0,5365
2875	47,9 [36,7; 55,5]	50,7 [38,7; 62,9]	0,4784
2930	58,5 [45,2; 66,9]	61,9 [49,0; 73,0]	0,5365
2950	59,3 [46,9; 68,0]	62,1 [50,3; 74,5]	0,5319
3070	65,7 [49,7; 75,5]	66,4 [54,4; 78,8]	0,8751
3266	82,1 [64,9; 87,8]	72,6 [43,3; 88,1]	0,1185
3280	83,4 [65,8; 89,1]	72,9 [43,8; 89,1]	0,0958

Так, в крови онкологических больных обнаружены происходящие из опухолевых клеток фрагменты ДНК, «опухолевые» мРНК и микроРНК [19, 20]. Присутствие в крови как здоровых людей, так и онкологических больных, циркулирующих ДНК и РНК обусловлено двумя процессами: клеточным распадом (апоптозом и некрозом) и клеточной секрецией [21]. Клеточный распад ведет к высвобождению клеточного содержимого, фрагментации молекул и их фагоцитозу. Циркулирующие в кровотоке опухолевые клетки также могут вносить вклад в пул внеклеточных молекул [22]. В зависимости от механизма клеточной гибели и молекулярной структуры, они в разной степени подвержены воздействию внеклеточной среды, богатой нуклеазами: дунитевые ДНК защищены лучше, чем одонитевые мРНК, а наиболее устойчивы микроРНК – в силу своих малых (22-24 основания) размеров. Установлено, что нормальные клетки претерпевают, как правило, упорядоченный процесс апоптоза с образованием и поступлением в кровоток дискретных фрагментов преимущественно мононуклеосомного размера (около 150 пар оснований), тогда как для опухолевых клеток более характерен некроз (образующиеся при этом ДНК гетерогенны и имеют размер в интервале 200-400 пар оснований) [20]. В зависимости от стадии процесса и, соответственно, от размера опухоли доля «опухолевых» ДНК варьирует в широких пределах (от 3 до 93 % общей массы циркулирующей ДНК) [23].

Для группы пациентов с раком молочной железы отличий в спектрах значительно больше (табл. 2). Колебания фосфодиэфирных групп, нуклеиновых кислот и фосфолипидов, обнаруженных между 1300 и 800 см<sup>-1</sup>, считаются полезными спектральными биомаркерами для выявления рака [24]. Для характеристики клеточной активности (например, при прогрессировании рака) может быть использована полоса поглощения 970 см<sup>-1</sup>, которая описывает процессы фосфорилирования белков, а также содержание клеточной ДНК [25]. В спектральной области 1500-1300 см<sup>-1</sup> могут быть обнаружены колебания метильных и метиленовых групп молекул белков, липидов, а также карбоксильных групп жирных кислот и аминокислот [26]. Область 1700-1580 см<sup>-1</sup> считается очень важной, поскольку полосы поглощения в этой зоне могут характеризовать ДНК и РНК, а также давать информацию об изменениях конформационной структуры белков [27, 28]. Полосы 1740-1710 см<sup>-1</sup> в основном приписываются поглощению фосфолипидов, однако полоса при 1714 см<sup>-1</sup> может быть отнесена к поглощению нуклеиновых кислот, что может использоваться в качестве прогностического маркера, в частности при лейкемии [29].

Таблица 2. Интенсивность полос поглощения в спектрах здоровых женщин и пациентов с раком молочной железы

Длина волны, см <sup>-1</sup>	Контроль (Ж), n=99	РМЖ, n=35	p-value
613-615	35,9 [31,8; 42,8]	33,1 [29,8; 36,8]	<b>0,0316</b>
860	9,8 [5,6; 19,1]	5,4 [3,2; 11,5]	<b>0,0083</b>
925-935	14,6 [7,6; 20,1]	10,0 [4,7; 16,2]	<b>0,0430</b>
960-970	17,9 [12,1; 23,8]	9,3 [6,8; 17,5]	<b>0,0001</b>
1070-1080	52,3 [42,9; 63,9]	31,7 [22,7; 42,9]	<b>0,0000</b>
1120-1130	41,9 [33,6; 48,8]	28,1 [19,0; 37,3]	<b>0,0000</b>
1155-1165	32,4 [25,3; 38,4]	20,7 [14,0; 29,6]	<b>0,0000</b>
1240	23,4 [18,6; 28,3]	14,9 [9,8; 22,6]	<b>0,0000</b>
1310	21,8 [18,2; 27,9]	17,9 [11,4; 25,8]	<b>0,0050</b>
1400	44,6 [36,8; 56,4]	44,8 [28,9; 60,7]	0,4957
1460	31,2 [25,9; 37,5]	24,2 [15,7; 31,2]	<b>0,0013</b>
1550	60,6 [48,2; 68,3]	50,7 [37,5; 70,6]	0,1956
1640	86,6 [61,2; 96,8]	62,7 [43,4; 84,3]	<b>0,0008</b>
1735	13,8 [9,5; 18,9]	9,6 [7,6; 13,3]	<b>0,0009</b>
2060	23,6 [12,8; 32,8]	16,1 [11,5; 25,2]	<b>0,0410</b>
2850	38,0 [28,6; 47,9]	40,8 [30,7; 54,9]	0,2009
2875	39,6 [29,9; 50,4]	41,9 [31,3; 58,1]	0,2492
2930	49,2 [38,6; 60,6]	52,9 [36,5; 69,3]	0,3823
2950	49,9 [38,8; 62,3]	52,8 [36,3; 70,4]	0,4704
3070	55,2 [41,9; 68,7]	54,1 [38,4; 72,0]	0,8060
3266	73,9 [50,9; 85,9]	53,6 [42,3; 72,0]	<b>0,0047</b>
3280	75,3 [52,1; 87,3]	54,3 [42,8; 72,9]	<b>0,0035</b>

Интервал 3050-2800 см<sup>-1</sup>, который содержит колебания метильных и метиленовых групп насыщенных и ненасыщенных алкильных цепей, может оказаться полезным для оценки проницаемости мембран клеток, а также процессов окислительной модификации белков [30].

Следует отметить, что во всем спектральном диапазоне интенсивность полос поглощения при раке молочной железы и раке легкого ниже, чем для образцов контрольной группы (табл. 1, 2). Исключение составляет диапазон 2800-3050 см<sup>-1</sup>, что может быть связано более выраженными процессами перекисного окисления липидов клеточных мембран и нарастанием эндогенной интоксикации на фоне онкологической патологии.

Полученные результаты подтверждаются использованием многомерных статистических методов, в частности дискриминантного анализа (рис. 2). На диаграмме рассеяния канонических значений видно, что точки, соответствующие образцам контрольной группы, располагаются левее вертикальной оси «0-0», тогда как точки, соответствующие пациентам с раком молочной железы и легкого, расположены правее. Четкого разделения относительно горизонтальной оси не отмечено, что, по-видимому, обусловлено общими для данных групп изменениями в организме человека при онкологической патологии.

Из литературных данных известно, что дополнительную диагностическую значимость могут иметь не только интенсивности поглощения на определенных длинах волн, но и соотношения интенсивностей отдельных пиков. Так, потенциально информативным может быть отношение интенсивностей пиков 2955/2921 см<sup>-1</sup>, которое показывает соотношение разветвленных и неразветвленных молекул липидов и жирных кислот (CH<sub>3</sub>/CH<sub>2</sub>). На фоне онкологической патологии это соотношение ниже, чем в норме [31]. Это указывает на то, что липиды и жирные кислоты в клетках рака печени имеют менее разветвленные цепи и / или более длинные цепи, чем в нормальных клетках печени. Соотношение интенсивностей пиков 1744/1082 см<sup>-1</sup> может представлять соотношение липиды (жирные кислоты) / нуклеиновые кислоты. Повышение данного коэффициента при раке свидетельствует о том, что содержание липидов и жирных кислот увеличивается по сравнению с нуклеиновыми кислотами. Отношение интенсивностей пиков 1640/1535 см<sup>-1</sup> можно использовать для отражения вторичных белковых структур [32]. Отношение интенсивности полос поглощения 1398/1454 см<sup>-1</sup> также характеризует изменения во вторичной структуре белков, а также процессы, связанные с нарушением гипометилирования [28].

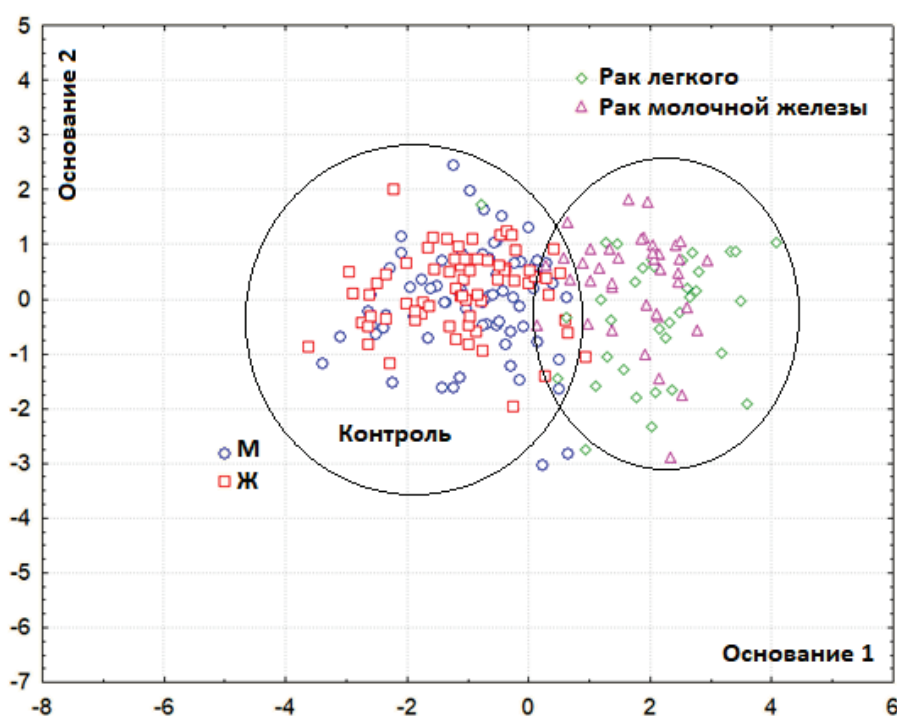


Рисунок 2. Диаграмма рассеяния канонических значений для исследуемых групп

Zhang et al. сравнивали раковые и нераковые ткани легких с помощью FTIR-спектроскопии, и они обнаружили, что четыре относительных коэффициента интенсивности, такие как  $I_{1640}/I_{1550}$ ,  $I_{1460}/I_{1400}$ ,  $I_{1240}/I_{1310}$  и  $I_{1080}/I_{1160} \text{ cm}^{-1}$ , являются полезными факторами для разделения злокачественных и здоровых тканей [10].

Показано, что для обеих групп изменение соотношений пиков при переходе от здоровых добровольцев к онкологическим больным однотипно (табл. 3, 4). При этом статистически достоверно увеличивается соотношение  $I_{1398}/I_{1454}$ , которое представляет собой отношение интенсивности полос поглощения метиленовых групп боковых цепей аминокислот ( $1398 \text{ cm}^{-1}$ ) и боковых цепей аминокислот в белках и липидах ( $1454 \text{ cm}^{-1}$ ). Соотношение  $I_{1460}/I_{1400}$  представляет собой величину, обратную соотношению  $I_{1398}/I_{1454}$ , поэтому закономерно уменьшается при переходе от контрольной группы к основным. Соотношение  $I_{1240}/I_{1310}$  уменьшается, причем более существенно уменьшение интенсивности полосы поглощения фосфолипидов ( $1240 \text{ cm}^{-1}$ ), чем амида III ( $1310 \text{ cm}^{-1}$ ). Для рака молочной железы статистически достоверно также уменьшение соотношения  $I_{1640}/I_{1535}$ , характеризующее интенсивности полос поглощения амида I и амида II (табл. 4).

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, показана принципиальная возможность диагностики рака легкого и молочной железы с использованием метода ИК-Фурье-спектроскопии. Выявлены коэффициенты  $I_{1398}/I_{1454}$  и  $I_{1240}/I_{1310}$ , изменение которых на фоне онкологической патологии статистически достоверно.

Таблица 3. Соотношение интенсивностей пиков в спектрах здоровых мужчин и пациентов с раком легкого

Отношение интенсивностей	М, n=155	РЛ, n=40	p-value	$\pm\Delta$ , %
$I_{2955}/I_{2921}$	1,016 [1,008; 1,026]	1,017 [1,002; 1,026]	0,6175	+0,1
$I_{1744}/I_{1082}$	0,314 [0,213; 0,390]	0,321 [0,254; 0,455]	0,2806	+2,2
$I_{1640}/I_{1535}$	1,276 [1,168; 1,423]	1,247 [1,138; 1,340]	0,4280	-2,3
$I_{1398}/I_{1454}$	1,541 [1,339; 1,726]	1,743 [1,458; 1,946]	<b>0,0060</b>	+13,1
$I_{1460}/I_{1400}$	0,649 [0,579; 0,747]	0,574 [0,514; 0,686]	<b>0,0060</b>	-11,6
$I_{1240}/I_{1310}$	1,004 [0,936; 1,044]	0,887 [0,832; 0,954]	<b>0,0000</b>	-11,7
$I_{1080}/I_{1160}$	1,554 [1,365; 1,833]	1,514 [1,409; 1,669]	0,5692	-2,6

Таблица 4. Соотношение интенсивностей пиков в спектрах здоровых женщин и пациентов с раком молочной железы

Отношение интенсивностей	Ж, n=128	PMЖ, n=35	p-value	±Δ, %
I 2955/2921	1,013 [0,999; 1,020]	1,006 [0,990; 1,022]	0,2451	-0,7
I 1744/1082	0,272 [0,202; 0,427]	0,309 [0,230; 0,452]	0,1468	+13,6
I 1640/1535	1,351 [1,227; 1,521]	1,184 [1,124; 1,317]	<b>0,0001</b>	-12,4
I 1398/1454	1,417 [1,252; 1,740]	1,786 [1,591; 1,991]	<b>0,0000</b>	+26,0
I 1460/1400	0,706 [0,575; 0,799]	0,560 [0,502; 0,629]	<b>0,0000</b>	-20,7
I 1240/1310	1,013 [0,968; 1,061]	0,887 [0,825; 0,955]	<b>0,0000</b>	-12,4
I 1080/1160	1,614 [1,457; 1,834]	1,584 [1,430; 1,730]	0,2751	-1,9

**Список литературы / References:**

- Bunaciu A.A., Hoang V.D., Aboul-Enein H.Y. Applications of FT-IR Spectrophotometry in Cancer Diagnostics. *Critical Reviews in Analytical Chemistry*, 2015, vol. 45(2), pp. 156-165.
- Zwielly A., Mordechai S., Sinielnikov I., Salman A., Bogomolny E., Argov S. Advanced statistical techniques applied to comprehensive FTIR spectra on human colonic tissues. *Med. Phys.*, vol. 37(3), pp. 1047-1055.
- Sheng D., Wu Y., Wang X., Huang D., Chen X., Liu X. Comparison of serum from gastric cancer patients and from healthy persons using FTIR spectroscopy. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 2013, vol. 116, pp. 365-369.
- Baker M.J., Gazi E., Brown M.D., Shanks J.H., Clarke N.W., Gardner P. Investigating FTIR based histopathology for the diagnosis of prostate cancer. *J. Biophotonics*, 2009, vol. 2, pp. 104-113, DOI: 10.1002/jbio.200810062.
- Ostrovsky E., Zelig U., Gusakova I., Ariad S., Mordechai S., Nisky I., Kapilushnik J. Detection of Cancer Using Advanced Computerized Analysis of Infrared Spectra of Peripheral Blood. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 2013, vol. 60(2), pp. 343-353.
- Ollesch J., Theegarten D., Altmayer M., Darwiche K., Hager T., Stamatis G., Gerwert K. An infrared spectroscopic blood test for non-small cell lung carcinoma and subtyping into pulmonary squamous cell carcinoma or adenocarcinoma. *Biomedical Spectroscopy and Imaging*, 2016, vol. 5, pp. 129-144, DOI: 10.3233/BSI-160144.
- Ma X.D., Jiang S.P., Wang W., Li C.X., Wang H.Y. Comparison study on FTIR Spectra of finger nails of normal people and patients with lung cancer. *Chin. J. Spectrosc. Lab*, 2007, vol. 24, pp. 456-459.
- Sun X., Xu Y., Wu J., Zhang Y., Sun K. Detection of lung cancer tissue by attenuated total reflection Fourier transform infrared spectroscopy - a pilot study of 60 samples. *Journal of surgical research*, 2013, vol. 179, pp. 33-38.
- Lewis P.D., Lewis K.E., Ghosal R., Bayliss S., Lloyd A.J., Wills J., Godfrey R., Kloer P., Mur L.A.J. Evaluation of FTIR Spectroscopy as a diagnostic tool for lung cancer using sputum. *BMC Cancer*, 2010, vol. 10, pp. 3-10, DOI: 10.1186/1471-2407-10-640.
- Wang X., Shen X., Sheng D., Chen X., Liu X. FTIR spectroscopic comparison of serum from lung cancer patients and healthy persons. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 2014, vol. 122, pp. 193-197.
- Yano K., Ohoshima S., Gotou Y., Kumaido K., Moriguchi T., Katayama H. Direct measurement of human lung cancerous and noncancerous tissues by fourier transform infrared microscopy: can an infrared microscope be used as a clinical tool? *Anal. Biochem.*, 2000, vol. 287, pp. 218-225.
- Giorgini E., Balercia P., Conti C., Ferraris P., Sabbatini S., Rubini C., Tosi G. Vibrational Spectroscopy in Body Fluids Analysis. *Journal of Molecular Structure*, 2013, vol. 1051, pp. 226-232.
- Yip H.K., To W.M. An FTIR study of the effects of artificial saliva on the physical characteristics of the glass ionomer cements used for art. *Dental Materials*, 2005, vol. 21, pp. 695-703.
- Khaustova S., Shkurnikov M., Tonevitsky E., Artyushenko V., Tonevitsky A. Noninvasive biochemical monitoring of physiological stress by Fourier transform infrared saliva spectroscopy. *Analyst*, 2010, vol. 135, pp. 3183-3192, DOI: 10.1039/c0an00529k.
- Perez-Guaita D., Ventura-Gayete J., Pérez-Rambla C., Sancho-Andreu M., Garrigues S., de la Guardia M. Protein determination in serum and whole blood by attenuated total reflectance infrared spectroscopy. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 2012, vol. 404(3), pp. 649-656.
- Bogomolny E., Argov S., Mordechai S., Huleihel M. Monitoring of viral cancer progression using FTIR microscopy: a comparative study of intact cells and tissues. *Biochim. Biophys. Acta*, 2008, vol. 1780(9), pp. 1038-1042.
- Nonaka T., Wong D.T.W. Saliva-Exosomics in Cancer: Molecular Characterization of Cancer-Derived Exosomes in Saliva. *The Enzymes*, 2017, vol. 42, pp. 125-151.
- Кондратова В.Н., Ботезату И.В., Шелепов В.П., Лихтенштейн А.В. Внеклеточные нуклеиновые кислоты как маркеры опухолевого роста. *Российский биотерапевтический журнал*, 2013, № 12(3), с. 3-10.

[Kondratova V.N., Botezatu I.V., Shelepov V.P., Likhtenshteyn A.V. Extracellular nucleic acids as markers of tumor growth. *Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal*, 2013, vol. 12(3), pp. 3-10. (In Russ.)]

19. Garcia V., Garcia J.M., Pena C., Silva J., Domínguez G., Lorenzo Y., Diaz R., Espinosa P., de Sola J.G., Cantos B., Bonilla F. Free circulating mRNA in plasma from breast cancer patients and clinical outcome. *Cancer Lett.*, 2008, vol. 263, pp. 312-320, DOI: 10.1016/j.canlet.2008.01.008.

20. Miura N., Nakamura H., Sato R., Tsukamoto T., Harada T., Takahashi S., Adachi Y., Shomori K., Sano A., Kishimoto Y., Ito H., Hasegawa J., Shiota G. Clinical usefulness of serum telomerase reverse transcriptase (hTERT) mRNA and epidermal growth factor receptor (EGFR) mRNA as a novel tumor marker for lung cancer. *Cancer Sci.*, 2006, vol. 97, pp. 1366-1373, DOI: 10.1111/j.1349-7006.2006.00342.x.

21. Stroun M., Maurice P., Vasioukhin V., Lyautey J., Lederrey C., Lefort F., Rossier A., Chen X.Q., Anker P. The origin and mechanism of circulating DNA. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 2000, vol. 906, pp. 161-168.

22. Schwarzenbach H., Alix-Panabieres C., Muller I., Letang N., Vendrell J.P., Rebillard X., Pantel K. Cell-free tumor DNA in blood plasma as a marker for circulating tumor cells in prostate cancer. *Clin. Cancer Res.*, 2009, vol. 15, pp. 1032-1038, DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-08-1910.

23. Jian G., Songwen Z., Ling Z., Qinfang D., Jie Z., Liang T., Caicun Z. Prediction of epidermal growth factor receptor mutations in the plasma/pleural effusion to efficacy of gefitinib treatment in advanced non-small cell lung cancer. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, 2010, vol. 136, pp. 1341-1346, DOI: 10.1007/s00432-010-0785-z.

24. Dovbeshko G.I., Chegel V.I., Gridina N.Y., Repnytska O.P., Shirshov Y.M., Tryndiak V.P., Todor I.M., Solyanik G.I. Surface enhanced IR absorption of nucleic acids from tumor cells: FTIR reflectance study. *Biopolymers*, 2002, vol. 67(6), pp. 470-486.

25. Argov S., Sahu R.K., Bernshtain E., Salam A., Shohat G., Zelig U., Mordechai S. Inflammatory bowel diseases as an intermediate stage between normal and cancer: a FTIR-microspectroscopy approach. *Biopolymers*, 2004, vol. 75(5), pp. 384-392.

26. Yang Y., Sule-Suso J., Sockalingum G.D., Kegelaer G., Manfait M., El Haj A.J. Study of tumor cell invasion by Fourier transform infrared microspectroscopy. *Biopolymers*, 2005, vol. 78(6), pp. 311-317.

27. Li Q.B., Sun X.J., Xu Y.Z., Yang L.M., Zhang Y.F., Weng S.F., Shi J.S. Diagnosis of gastric inflammation and malignancy in endoscopic biopsies based on Fourier transform infrared spectroscopy. *Clin. Chem.*, 2005, vol. 51(2), pp. 346-350.

28. Ganim Z., Chung H.S., Smith A.W., Deflores L.P., Jones K.C., Tokmakoff A. Amide I two-dimensional infrared spectroscopy of proteins. *Acc. Chem. Res.*, 2008, vol. 41(3), pp. 432-441, DOI: 10.1021/ar700188n.

29. Schultz C.P. The Potential Role of Fourier Transform Infrared Spectroscopy and Imaging in Cancer Diagnosis Incorporating Complex Mathematical Methods. *Technology in Cancer Research & Treatment*, 2002, vol. 1(2), pp. 95-104.

30. Petibois C., Deleris G. Chemical mapping of tumor progression by FT-IR imaging: towards molecular histopathology. *Trends Biotechnol.*, 2006, vol. 24(10), pp. 455-462, DOI: 10.1016/j.tibtech.2006.08.005.

31. Sheng D., Xu F., Yu Q., Fang T., Xia J., Li S., Wang X. A study of structural differences between liver cancer cells and normal liver cells using FTIR spectroscopy. *Journal of Molecular Structure*, 2015, vol. 1099, pp. 18-23.

32. Zhou S., Xu Z., Ling X.F., Li Q.B., Xu Y.Z., Zhang L., Zhao H.M., Wang L.X., Hou K.Y., Zhou X.S., Wu J.G. FTIR spectroscopic characterization of freshly removed breast cancer tissues. *Chin. J. Oncol.*, 2006, vol. 28(7), pp. 512-514.

## POSSIBILITIES OF APPLICATION OF SALIVA FTIR-SPECTROSCOPY FOR THE DIAGNOSIS OF CANCER

Bel'skaya L.V., Sarf E.A.

Omsk State Pedagogical University

Naberezhnaya Tukhachevskogo str., 14, Omsk, 644043, Russia; e-mail: Ludab2005@mail.ru

**Abstract.** The basic possibility of diagnosing lung and breast cancer using the method of IR Fourier spectroscopy is shown. Statistically significant differences for infrared spectra of saliva in patients with lung cancer are observed in the spectral range of 1070-1240  $\text{cm}^{-1}$  and can be attributed to nucleic acids. For the group of patients with breast cancer, the differences in the spectra are significantly larger: absorption bands of phosphodiester groups, nucleic acids and phospholipids (1300 and 800  $\text{cm}^{-1}$ ), methyl and methylene groups of protein molecules, lipids, and carboxyl groups of fatty acids and amino acids (1500 -1300  $\text{cm}^{-1}$ ), DNA and RNA (1700-1580  $\text{cm}^{-1}$ ), as well as methyl and methylene groups of saturated and unsaturated alkyl chains (3050-2800  $\text{cm}^{-1}$ ) differ in intensity. Coefficients revealed I1398/1454 and I1240/1310, whose change against the background of oncological pathology is statistically significant.

**Key words:** saliva, infrared spectroscopy, diagnosis, lung cancer, breast cancer.