

ИНФРАКРАСНАЯ СПЕКТРОСКОПИЯ БИОЛОГИЧЕСКИХ ЖИДКОСТЕЙ И ТКАНЕЙ

УДК 612.422/423—073.584

Поступила 30.03.09 г.



А.С. Гордецов, д.х.н., профессор, зав. кафедрой общей химии

Нижегородская государственная медицинская академия, Н. Новгород

В настоящее время в экспериментальной и клинической медицине резко возрос интерес к новым методам диагностики, лечения и профилактики различных заболеваний, что, в частности, обусловлено появлением многочисленных электронных приборов, позволяющих проводить исследования качественных и количественных характеристик биологических жидкостей и тканей на уровне нанотехнологий, сделавших возможным выявление механизмов молекулярных превращений, которые вызывают патологические изменения в организме человека.

Проанализированы научные работы сотрудников Нижегородской государственной медицинской академии и других ученых по исследованию новейших способов диагностики заболеваний (в том числе онкологических) на основе изучения биологических материалов методом инфракрасной спектроскопии. Рассмотрена история вопроса. Описаны способы обработки биологических жидкостей и тканей, приемы получения ИК-спектров, приведены примеры математического анализа характеристик ИК-спектров. Сделан вывод о надежности новых ИК-спектроскопических способов диагностики и контроля качества лечения различных заболеваний.

Ключевые слова: инфракрасная спектроскопия, диагностика заболеваний, сыворотка крови, «образ болезни».

English

Infrared spectroscopy of biological fluids and tissues

A.S. Gordetsov, ChD, head of a general chemistry chair

Nizhny Novgorod state medical academy, N. Novgorod

Now there is a great interest in experimental and clinical medicine to the new methods of diagnosis, treatment and prophylaxis of different diseases. It is particularly stipulated by appearance of multiple electronic devices, permitting to investigate the qualitative and quantitative characteristics of biological fluids and tissues at the nanotechnology level, making possible a revealing of the molecular transformation mechanisms, causing the pathologic changes in the human organism.

The scientific works of the Nizhny Novgorod state medical academy collaborators and other scientists on investigation of the disease diagnosis new methods (including oncologic ones) on a basis of the biological material study by a method of infrared spectroscopy are analyzed. The question history is regarded. The methods of the biological fluid and tissue treatment and the IR-spectrum receipt are described; the examples of the IR-spectrum characteristic mathematical analysis are presented. A conclusion is made of the different disease treatment quality diagnosis and control new IR-spectroscopic method reliability.

Key words: infrared spectroscopy, diagnosis of diseases, blood serum, «image of disease».

Для информации: Гордецов Александр Сергеевич, тел. раб. 8(831)432-80-37; e-mail: chem@gma.nnov.ru.

Инфракрасная спектроскопия (ИК-спектроскопия) — раздел молекулярной оптической спектроскопии, изучающий спектры поглощения и отражения электромагнитного излучения в ИК-области, т.е. в диапазоне длин волн от 10^{-6} до 10^{-3} м [1]. В координатах «интенсивность поглощенного излучения—длина волны (или волновое число в диапазоне $10—4000$ см $^{-1}$, или частота колебательных переходов в диапазоне $3 \cdot 10^{11}—10^{14}$ Гц)» ИК-спектр представляет собой сложную кривую с большим числом максимумов и минимумов. Полосы поглощения появляются в результате переходов между колебательными уровнями основного электронного состояния изучаемой системы. Спектральные характеристики (положения максимумов полос, их полуширина, интенсивность) индивидуальной молекулы зависят от масс составляющих ее атомов, строения, особенностей межатомных сил, распределения заряда и др. Поэтому ИК-спектры отличаются высоким уровнем индивидуальности, что и определяет их ценность при идентификации и изучении строения соединений (особенно органических). В целом ИК-спектры характеризуют энергетическое состояние молекул, касающееся, в первую очередь, колебательных и вращательных движений ядер атомов и молекул. Поэтому их часто называют молекулярными спектрами, а метод относят к нанотехнологиям. В области волновых чисел $1400—700$ см $^{-1}$ ИК-спектры многих органических молекул настолько сложны, что отнесение всех абсорбционных полос к отдельным элементам строения вызывает значительные трудности даже при наличии обширного экспериментального материала [2]. Эту область используют для идентификации веществ, причем любые два вещества могут быть признаны идентичными, если их ИК-спектры в этой области полностью совпадают во всех деталях. Поэтому данную область спектра органических веществ (в том числе и входящих в состав биологических жидкостей и тканей) называют дактилоскопической («фингерпринт») [2, 3].

Экспериментальные исследования большого числа молекул, обладающих одними и теми же химическими группами, показали, что независимо от изменений в остальных частях молекулы эти одинаковые группы поглощают энергию в узком интервале частот. Такие частоты получили название характеристических или групповых [4, 5]. К ним относятся, например, колебания групп C-H, CH $_2$, CH $_3$, O-H, N-H, NH $_2$, C=C, C=O, NO $_2$, P=O, P-O-P и др. [5]. Наличие характеристических частот обусловлено тем, что в таком колебании наибольшее участие принимает некоторая группа атомов, а вклад остальной части молекулы мал, хотя, строго говоря, в каждом колебании изменяются длины связей и величины углов между ними. Таким образом, любое индивидуальное органическое вещество или смесь веществ имеют свои собственные неповторимые ИК-спектры, которые могут быть интерпретированы как качественно, так и количественно.

Для регистрации ИК-спектров используют классические спектрофотометры и фурье-спектрометры. Основными частями классического спектрофотометра являются источник непрерывного теплового излучения, монохроматор и неселективный приемник излучения.

Кювету с веществом (в любом агрегатном состоянии) помещают перед входной (иногда за выходной) щелью. Поток излучения делится на два луча, один из которых может проходить через кювету сравнения. В качестве диспергирующего устройства монохроматора применяют призмы из различных материалов (LiF, NaCl, KCl, CsF и др.) и дифракционные решетки. Последовательное выведение излучения различных длин волн на выходную щель и приемник излучения (сканирование) осуществляется поворотом призмы или решетки. Источники излучения — накаливаемые электрическим током стержни из различных материалов. В качестве приемников используют чувствительные терморезисторы, металлические и полупроводниковые термосопротивления (болотметры) и газовые термопреобразователи. Выходной сигнал имеет вид обычной спектральной кривой, регистрируемой либо непосредственно компьютерной системой, либо на бумажном носителе различных типов. Достоинствами приборов классической схемы являются простота конструкции, доступность, высокая воспроизводимость результатов и относительная дешевизна. Определенным недостатком является достаточно длительная (в течение минут) регистрация спектров и сравнительно невысокая (хотя и вполне достаточная для абсолютного большинства целей) разрешающая способность (до $0,1$ см $^{-1}$).

В фурье-спектрометрах отсутствуют входная и выходная щели, а в качестве основного элемента применяется интерферометр. Поток излучения также делится на два луча, которые проходят через образец и интерферируют между собой. Разность хода лучей варьируется подвижным зеркалом, отражающим один из пучков. Первоначальный сигнал зависит от энергии источника излучения и от поглощения образца и имеет вид суммы большого числа гармонических составляющих. Для получения спектра в обычной форме производится соответствующее фурье-преобразование с помощью встроенной ЭВМ. Достоинствами фурье-спектрометра являются быстрая (секунды и доли секунд) регистрация спектра и высокая разрешающая способность (до $0,001$ см $^{-1}$), однако имеются и недостатки — сложность изготовления прибора и его весьма высокая стоимость.

Все спектрофотометры снабжаются ЭВМ, которые производят первичную обработку спектров: накопление сигналов, отделение их от шумов, вычитание фона и спектра сравнения (спектра растворителя и материала кюветы), изменение масштаба записи, вычисление экспериментальных спектральных параметров, сравнение спектров с заданными, дифференцирование спектров и т.д. Кюветы для ИК-спектрофотометров изготавливают из прозрачных в ИК-области материалов. В качестве растворителей используют обычно CCl $_4$, CHCl $_3$, тетрахлорэтилен, вазелиновое масло [5]. Твердые образцы часто измельчают, смешивают с порошком KBr и прессуют таблетки. Для работы с агрессивными жидкостями и газами применяют специальные защитные напыления (Ge, Si) на окна кювет. Влияние воздуха устраняют вакуумированием прибора или продувкой его азотом. Образцы для исследова-

ния методом ИК-спектроскопии тщательно обезвоживают, так как вода разрушает солевую оптику и другие детали многих спектрофотометров. Техника работы подробно описана в монографии [5].

Метод ИК-спектроскопии широко используется в экспериментальной органической химии с середины прошлого века. Однако в медицинских исследованиях он практически не применялся в связи с необычайной сложностью состава и строения биологических структур. Поэтому известно лишь сравнительно небольшое количество научных работ, посвященных изучению и интерпретации ИК-спектров биологических жидкостей и тканей. Эти работы были начаты, как и во многих других случаях, сразу несколькими обособленными школами русских ученых.

Так, методом ИК-спектроскопии удалось впервые определить структуру пенициллина, в то время как другими методами этого не могли сделать. В 1949 г. в Раковом институте Нью-Йорка этим методом были систематизированы соединения стероидного ряда, затем появились работы по ИК-спектрам кератина [6]. Изучить ИК-спектры крови попытались Гейц и П.П. Пепиев [6], однако получить воспроизводящиеся результаты им не удалось в связи с низким уровнем техники того времени. В 1963 г. появилась работа, в которой были представлены результаты обследования **детей по поводу злокачественных заболеваний системы крови** (острый лейкоз, лимфогранулематоз, гипо- и апластическая анемия). В качестве одного из методов диагностики была предложена ИК-спектроскопия [6]. Запись спектров производилась на отечественном приборе ИКС-14 выпуска 1957 г., который, естественно, не обладал необходимой точностью и воспроизводимостью результатов. Сыворотка крови для исследования подготавливалась следующим образом. На подкладку из поваренной соли или хлорида серебра наносилась сыворотка, доведенная предварительным выпариванием до вязкого состояния. Затем она сушилась при температуре 47°C и нормальном давлении в течение суток. Спектры поглощения записывались в области волновых чисел 2000—600 см⁻¹, после чего анализировались по признаку наличия—отсутствия полос поглощения с максимумами при 1735, 1650, 1575, 1536, 1521, 1457, 1410, 1318, 1246, 1153, 1110, 1075 см⁻¹. Определенных корреляций с клиническими анализами не найдено, достаточно корректные качественные или количественные выводы не приведены. Сразу следует отметить, что основной ошибкой авторов было длительное нагревание сыворотки крови, поскольку спектральные свойства биологических жидкостей в этом случае резко изменяются (особенно под действием горячей воды). Кроме того, большинство выбранных полос поглощения не являются характеристическими. Приведем в виде цитаты основной вывод работы: «В настоящее время значение большинства полос поглощения еще не совсем ясно, требуется большая и длительная работа по их расшифровке и оценке. Это, тем не менее, ни в коей мере не умаляет большой ценности нового метода, так как посредством инфракрасной спектроскопии удается выявить очень тонкие нарушения структуры белков и

других составных частей крови и тканей человека, что может дать много нового при изучении патогенеза различных заболеваний».

В 1972 г. было опубликовано авторское свидетельство СССР на изобретение способа диагностики **опухолей костей** [7]. Целью изобретения было повышение точности диагностики, которое достигалось исследованием ИК-спектров образцов кости. Спектры регистрировались на спектрофотометре UR-20 (Carl Zeiss) в областях 1700—1400, 1200—1000 и 800—500 см⁻¹. Было заявлено, что характер спектров здоровых тканей отличается от спектров злокачественных новообразований, но доказательства не приведены. Для проведения исследования кусочек кости массой 1—1,5 г 2—3 мин промывали в теплой проточной воде и сушили в течение 6 ч при 50°C. Затем образец тщательно растирали в агатовой ступке, брали навеску 1,5 мг, смешивали с 300 мг KBr и снова растирали в агатовой ступке. Из полученной смеси в пресс-форме готовили таблетку, которую подвергали ИК-спектрометрии.

Значительно позже (в 1991 г.) данная работа была продолжена в кандидатской диссертации [8]. Здесь проба кости нагревалась 1,5 ч при 400°C, после чего она становилась «озоленной». Автор утверждал, что при этом вся вода и органические вещества были полностью удалены (с нашей точки зрения, это сомнительно). Проба растиралась с KBr, прессовалась таблетка, на приборе UR-20 получались ИК-спектры. В спектрах найдены интенсивные полосы поглощения в области 1150—900, 650—500 см⁻¹, которые автор относит к колебаниям группы PO₄³⁻, а также полосы с максимумами 1460, 1430, 880 см⁻¹ (CO₃²⁻). К «неорганической» части спектра отнесены также полосы: 1460, 1430, 1120, 1080, 1050, 1030, 980, 880, 610, 540 см⁻¹. С нашей точки зрения, по крайней мере, половина указанных пиков относится к колебаниям связей фосфор—кислород, углерод—кислород органических соединений, что говорит о высокой термодинамической стабильности сложных фосфорсодержащих веществ. На основании изучения ИК-спектров были сделаны следующие основные выводы: 1 — для здоровой кости и саркомы характерны одинаковые частоты, но интенсивность их различается, 2 — опухоли с высокой степенью минерализации менее злокачественны и наоборот, 3 — с помощью ИК-спектров саркомы могут быть разделены на 3 группы, 4 — метод ИК-спектроскопии позволяет прогнозировать течение остеогенной саркомы. Таким образом, выделенный нами 1-й вывод опровергает мнение авторов работы [6] о появлении новых и исчезновении старых полос поглощения при норме и различных патологиях.

В 1980 г. были опубликованы данные по ИК-спектрам выделенных дифференциальным центрифугированием с последующим экстрагированием изооктаном высушенных в вакууме **клеточных мембран органелл** [9]. ИК-спектры записывали на спектрофотометре UR-20, образцы готовили в виде таблеток с KBr или в виде пленок. С помощью рассматриваемого метода были убедительно доказаны изменения вторичной структуры фосфолипидных мембран под действием наркотических агентов, применяемых при общей анестезии.

тезии. В частности, было показано, что поглощение в области $1130\text{--}1110\text{ см}^{-1}$, характерное для колебаний симметричных С-О- и Р-О-связей, после эфирно-кислородного наркоза было менее выражено по сравнению с перидуральной анестезией. Полоса с максимумом при 1080 см^{-1} была отнесена к Р-О-связи РНК. Следует отметить, что работа [9], так же как и [8], была выполнена в Алма-Ате в Институте клинической и экспериментальной хирургии Минздрава Казахской ССР.

В том же году были описаны методики определения **липидных фракций в сыворотке крови** с помощью ИК-спектроскопии в работе, выполненной в Ленинградском институте акушерства и гинекологии АМН СССР [10]. Пробы венозной крови, взятой у людей, подготавливали для исследования следующим образом. Точно отмеренные 3 мл сыворотки высушивали из замороженного состояния под вакуумом. Из сухой сыворотки крови приготавливали хлороформ-метанольный экстракт липидов. Экстракт фильтровали и высушивали в токе аргона. После растворения экстракта в 1,5 мл CCl_4 снимали его спектр поглощения в области $1800\text{--}1700\text{ см}^{-1}$. Затем экстракт вновь высушивали в токе аргона и производили осаждение фосфолипидов: к высушенному экстракту прибавляли 5 мл метанола и 0,5 мл SiO_2 . После отфильтровывания SiO_2 и промывания фильтра метанолом экстракт вновь высушивали в токе аргона, затем вновь растворяли в 1,5 мл CCl_4 и снимали спектр в том же интервале длин волн. Концентрация липидов в экстракте была в 2 раза больше, чем в сыворотке крови. Съёмку спектров проводили на UR-20. После сравнения с обычными клиническими методами был сделан вывод, что метод ИК-спектроскопии позволяет с достаточной точностью определить содержание триглицеридов, эфиров холестерина, фосфолипидов и свободных жирных кислот в сыворотке крови.

В авторском свидетельстве СССР [11] разработан способ определения **состава желчных камней**, основанный на том, что образец камня обрабатывали хлороформом, в котором затем методом ИК-спектроскопии определяли химический состав экстрагированной липидной фракции. Использовалась область спектра поглощения в интервале $2000\text{--}600\text{ см}^{-1}$, причем показано, что согласно быстро воспроизводимым результатам состав желчных камней незначительно изменяется в зависимости от географического района.

Зарегистрирован и другой способ диагностики желчно-каменной болезни, разработанный в Сибирском филиале Всесоюзного научного центра хирургии АМН. Он заключается в исследовании ИК-спектров экстракта липидов, полученного обработкой желчи смесью хлороформа и метанола [12—14]. После высушивания экстракт растворяли в CCl_4 , раствор подвергали ИК-спектроскопии, определяли оптическую плотность реперных полос в области 1700 , 1450 и 3620 см^{-1} . Затем авторы применили прием, предложенный нами ранее [15]: определение соотношения оптических плотностей реперных полос поглощения. В качестве аналитического параметра авторы предложили соотношение плотностей полос с максимумами при 1700 и 1450 см^{-1} и при значении этого показателя, равном 1,4 и менее, а так-

же при максимальном значении оптической плотности реперной полосы в области 3620 см^{-1} диагностировали холестериновую желчно-каменную болезнь.

Позднее диагностика желчно-каменной болезни по ИК-спектрам желчных камней и желчи была усовершенствована нами в работах [16, 17].

Следует отметить, что автор небольшой обзорной работы по применению метода ИК-спектроскопии в медицине [18] подверг результаты нашего исследования серьезной критике. Так, он сообщил, что ему не удалось экспериментально подтвердить опубликованные данные. В частности, он усомнился в существовании пика поглощения 3620 см^{-1} , который был приписан гидрату холестерина. Кроме того, отмечено отсутствие деталей выполнения методики, описания оборудования и даже места выполнения исследований. Однако автор рассмотрел только данные публикации [14], а ссылок на аналогичные работы [12, 13] не дал. В библиографическом списке также нет указаний на какие-либо изобретения. В то же время в обзоре приведены основные приемы и подходы к подготовке образцов для спектрального анализа (применение таблеток с КВг, высушивание сыворотки крови непосредственно на сапфировой пластинке, выполнение анализа растворов органических веществ), обсуждены диапазоны длин волн ИК-спектра ($1000\text{--}2500$, $3000\text{--}4000$, 5000 нм), а также дано понятие о других известных методах анализа с применением инфракрасных волн, например о фотометрии многократного полного внутреннего отражения.

Данный метод был позднее применен для разработки способа диагностики онкологических заболеваний [19]. Спектральный анализ осуществляли в условиях многократно нарушенного полного внутреннего отражения в ИК-области спектра, а заболевание идентифицировали по появлению в спектре полос поглощения в диапазоне частот $1500\text{--}3000\text{ см}^{-1}$. Так, при появлении полосы поглощения на частоте 1625 см^{-1} идентифицировали рак крови, полосы 1735 см^{-1} — рак молочной железы, 1580 см^{-1} — рак печени, 2864 см^{-1} — лимфогранулематоз.

В 1991 г. в изобретении [20] был представлен способ диагностики степени тяжести септического состояния у детей. Авторы проводили классическую ИК-спектроскопию **высушенной капиллярной крови** и при наличии полосы поглощения с максимумом при $1105\text{--}1095\text{ см}^{-1}$ диагностировали пресепсис, при 1080 см^{-1} — легкую форму, при 1040 см^{-1} — среднетяжелую форму и при 1010 см^{-1} — тяжелую форму сепсиса.

Однако, по нашему мнению, столь категоричные утверждения авторов изобретений [19, 20] крайне сомнительны, поскольку, во-первых, полосы поглощения авторами не идентифицированы, во-вторых, появление или исчезновение определенных полос поглощения должно свидетельствовать о принципиальном изменении метаболизма в течение одной и той же болезни, что маловероятно, в-третьих, все названные полосы поглощения присутствуют в ИК-спектрах сыворотки крови любого человека (больного или здорового), в-четвертых, по одной полосе поглощения нельзя делать вывод об исчезновении или появлении какого-либо вещества,

так как каждое индивидуальное соединение имеет в ИК-спектре десятки полос поглощения (а не одну), и, в-пятых, до настоящего времени в литературе нет никаких данных о продолжении или применении этих работ, что приводит к мысли об их научной и практической несостоятельности.

И, наконец, следует рассмотреть довольно обширную группу работ, в которых были использованы аппараты, измеряющие коэффициенты пропускания (КПР) электромагнитной энергии ИК-области спектра. Так, в 1993 г. были опубликованы материалы изобретения по экспрессному способу диагностики субклинического мастита [21]. Поставленная цель достигалась тем, что проходящий через молоко световой поток раскладывали путем его пропускания через оптические светофильтры, например на шесть спектральных потоков с различными длинами волн от 0,6 до 2,0 мкм, и с помощью измерительной системы оценивали уровни КПР соответствующих длин волн. Способ обеспечивал своевременное диагностирование у животных мастита в начальной скрытой стадии.

Через 6 лет появился патент РФ Тверской медицинской академии, защищающий способ исследования биологических жидкостей и устройство для его осуществления [22]. Устройство, названное аппаратно-программным комплексом «Икар» 9/1, обеспечивает многократное облучение образца крови электромагнитными волнами ИК-диапазона, последующее измерение КПР и построение с помощью специальных компьютерных программ пространственных или горизонтальных графических профилей, отражающих свойства воды и компонентов крови в норме и при патологии. Применяемая методика описана также в изобретениях [23, 24]. Определяемым показателем служит процент пропускания оптической среды, являющийся величиной, обратно пропорциональной экстинкции раствора. Выходной информацией является степень поглощения (в % условных единиц) ИК-спектра излучения в любом из заданных интервалов спектра в течение 60—180 с. Данные обрабатывают по стандартной методике, получают средне-статистические результаты всех групп обследованных. Диагностика проводится по 4 интервалам ИК-спектров: 3500—3100, 3085—2732, 1468—1302, 1193—1057 см⁻¹. Главными недостатками метода являются: 1) отсутствие в рабочем процессе общедоступного высокоточного стандартного ИК-спектрофотометра; 2) акцент на водную составляющую, а не на биохимическую часть крови, которая перед анализом разбавляется вдвое внешней водно-спиртовой смесью (при этом теряется оригинальная кластерная структура воды, происходит гемолиз эритроцитов и т.д.); 3) весьма произвольное обращение с масштабированием графических профилей сравнения; 4) бездоказательные заявления о возможности определения абсолютного содержания отдельных компонентов; 5) шестидесятикратное облучение крови ИК-лучами (известно, что уже повторная съемка ИК-спектра крови не дает абсолютного совпадения с первоначальным спектром, так как структура крови изменяется). Следует также отметить, что данные патенты уже не поддерживаются авторами. Тем не менее на

основе этих патентов и определения интервалов КПР до 2003 г. включительно новые изобретения Тверской медакадемии продолжали публиковаться. Так, были предложены способ скрининг-диагностики критических состояний при алкоголизме [24], способ диагностики хронического аденоидита у детей и подростков [25], способ дифференциальной диагностики ишемического и геморрагического инсульта в острейшем периоде [26], способ диагностики сахарного диабета [27], способ дифференциальной диагностики сотрясения головного мозга и ушиба головного мозга легкой степени [28].

Таким образом, до начала наших работ в области применения метода ИК-спектроскопии для диагностики различных заболеваний были известны лишь публикации по исследованиям злокачественных болезней крови у детей [6], состава липидных фракций [9, 10], опухолей костей [7], желчи и желчных камней [11]. Другие научные исследования в данном направлении проводились либо параллельно, либо после публикации наших материалов.

Исследования по диагностике и контролю качества лечения различных заболеваний были начаты в Нижегородской государственной медицинской академии в конце 80-х годов прошлого столетия. Первые изобретения были посвящены изучению ИК-спектров **биоптатов тканей легкого** [15, 29, 30] и **предстательной железы** [30, 31], причем для обезвоживания тканей применяли гексаметилдисилазан (ГМДС) или диметилформамид (ДМФА). Биоптат ткани в количестве 0,05—0,5 г помещали в пробирку с 2 мл ГМДС или ДМФА, нагревали с обратным холодильником на масляной, глицериновой или водяной бане при 100—140°C в течение 1—2 ч, удаляли растворитель, промывали образец ткани диэтиловым эфиром, высушивали на воздухе при комнатной температуре, оценивали визуально с целью предварительного заключения о злокачественности болезни (черный цвет — не рак, белый — рак [30, 32]), снимали ИК-спектры поглощения в области 1200—1000 см⁻¹ на спектрофотометрах типа UR-20, Specord—75-IR, Specord-M80 или Perkin-Elmer-577 в виде таблеток с KBr или суспензии с вазелиновым маслом в окошках из KBr или ZnSe. После этого для тканей легкого рассчитывали соотношение высот (H) или оптических плотностей (D) полос поглощения с максимумами при 1160 и 1065 см⁻¹. При значении этого показателя, равном 0,49 и менее, диагностировали рак легкого. Для тканей предстательной железы рассчитывали соотношение высот или оптических плотностей полос поглощения (D_{1040}/D_{1065} и D_{1160}/D_{1065}). В случае, когда $D_{1040}/D_{1065} \geq 0,8$, а D_{1160}/D_{1065} принимало любое значение от 0,2 до 1,2, диагностировали аденому предстательной железы. При $D_{1040}/D_{1065} \geq 0,7$ и одновременно $D_{1160}/D_{1065} \geq 0,4$ диагностировали рак предстательной железы. Приведенные отношения и выводы были верифицированы послеоперационными гистологическими исследованиями тканей большой группы больных. Впоследствии указанные полосы поглощения в ИК-спектрах тканей легкого [33], бронхов [34] и кости [8] были отнесены исследователями Алма-Атинской школы ученых к полосам поглощения неорганических фосфатов, хотя в той же области

лежат и полосы фосфор-кислородных связей органических соединений типа фосфолипидов, фосфорилированных белков и макроэргов [2, 4, 5, 9, 35]. Следует подчеркнуть, что поскольку в качестве аналитических параметров были взяты относительные величины (D/D или H/H), зависимость от концентрации биоматериала в образце была практически исключена, поэтому отпала необходимость производить точное взвешивание биоптата ткани.

Метод ИК-спектроскопии был впервые применен нами в целях исследования **бронхоальвеолярных смывов (БАС)** при диагностике туберкулеза и рака легких [36—39]. Было обследовано 158 больных, находившихся на лечении в Автозаводском противотуберкулезном диспансере Н. Новгорода. Установлено, что наиболее информативным диапазоном спектра является область $1180—1025\text{ см}^{-1}$. Очередным этапом исследования стала разработка наиболее эффективных способов математической обработки результатов ИК-спектров БАС, причем наиболее результативными оказались расчеты по программе Mat-Cad. Данные спектрограмм рассчитывали по базисной линии максимумов высот пиков в полосах поглощения $1180, 1165, 1155, 1150, 1140, 1080, 1070, 1050, 1040, 1025\text{ см}^{-1}$. Была установлена особая значимость спектроскопических показателей в полосах поглощения 1180 и 1165 см^{-1} и определена последовательность аналитических отношений высот пиков: $1180/1165, 1180/1080, 1180/1070, 1165/1070, 1165/1050, 1150/1025, 1140/1080, 1080/1070, 1070/1040$. Введено понятие интегрального ИК-спектроскопического коэффициента, при значении которого ниже $0,8$ диагностировали туберкулез легкого, а при значении, равном $0,8$ или более — рак легкого. Значение интегрального коэффициента было выведено при статистической обработке приведенного ряда отношений в сравнении полученных результатов с окончательно установленными клиническими диагнозами. Установленная точность диагностики составила 90% . Изучение конфигурации ИК-спектрограмм БАС показало зависимость высоты пика поглощения с максимумом при 1105 см^{-1} от тяжести заболевания пациента вне связи с этиологией заболевания. Была рассчитана средняя гармоническая (xh) волнового числа при этой частоте. Полученный показатель сопоставляли с тяжестью состояния больного, распространенностью патологического процесса и показателями терапевтической динамики. Было найдено, что значение данного параметра менее $0,9$ соответствовало удовлетворительному состоянию больного, интервал $1,0—1,3$ — состоянию средней тяжести и более $1,4$ — тяжелому состоянию.

Убедившись в необычайно высокой информативности области ИК-спектра $1200—1000\text{ см}^{-1}$, мы перешли к ИК-спектроскопическому исследованию **сыворотки крови**. К этому времени мы уже установили, что один образец высушенной крови можно использовать для съемки ИК-спектра только однократно. По-видимому, в процессе ИК-спектроскопии химические и волновые характеристики даже сухой крови или сыворотки крови *in vitro* могут измениться и цифровые значения аналитических параметров, извлеченные во время матема-

тической обработки спектров, полученных после одно-, дву-, трехкратной и т.д. съемки, могут значительно отличаться друг от друга. Так, найдено, что даже кратковременное облучение крови во время терапевтических мероприятий *in vivo* влияет на свойства крови, что позволило найти критерии оценки эффективности низкоинтенсивного лазерного излучения при лазеротерапии [40, 41]. С этой целью у больного брали венозную кровь до и после сеанса лазерной терапии, высушивали ее при комнатной температуре, снимали ИК-спектры образцов, полученных в виде суспензии в тонком слое вазелинового масла между крышками из КВг на спектрофотометрах Specord-75 IR и Specord-M80. Больной оценивался как чувствительный к лазерному облучению в том случае, когда значение соотношения высот пиков (H/H) с максимумами при 1175 и 1140 см^{-1} до и после облучения уменьшалось на 15% и более. Производилась клиническая оценка эффективности терапии, причем было установлено, что для 20% пациентов лечение лазеротерапией было неэффективным. В результате данной работы был сделан вывод, что спектральные исследования сыворотки крови, а особенно нативной крови, требуют особой тщательности и защиты образцов биоматериала от внешних факторов (световое, тепловое излучение, сушка при повышенных температурах, разбавление любыми растворителями, в том числе водой, эфиром и т.п.).

В целях увеличения точности диагностики злокачественных новообразований было использовано сочетание возможностей методов ИК- и УФ-спектроскопии [42]. Образец **венозной крови** центрифугировали, помещали в кювету для последующего измерения спектра ее поглощения в области $430—715\text{ нм}$. Затем сыворотку сливали и высушивали при комнатной температуре, сухой остаток размельчали и смешивали с вазелиновым маслом, снимали ИК-спектр поглощения образца, рассчитывали значение отношения высоты пика с максимумом при 1165 см^{-1} к высоте пика с максимумом при 1070 см^{-1} (H_{1165}/H_{1070}) и при наличии полос поглощения при 680 и 715 нм и значении отношения $0,43$ и менее диагностировали злокачественное новообразование в организме человека. Следует отметить, что в некоторых случаях мы наблюдали переизлучение энергии сывороткой крови (отрицательные пики в области $660—670\text{ нм}$). Это происходило только с кровью пациентов, больных раком. Специальными опытами выявлено, что ИК-спектры сыворотки крови, предварительно использованной для УФ-спектроскопии, несколько отличаются от ИК-спектров образцов сыворотки, не подвергавшихся воздействию УФ-света, однако эти изменения практически не влияют на диагностические заключения. Достоверность выводов, полученных при статистической обработке результатов и ретроспективном сравнении с клиническими диагнозами, составила 97% . Работа проведена при обследовании 163 больных с клиническими диагнозами рака легкого, рака шейки матки и др., находившихся на излечении в Городской клинической больнице №13 Н. Новгорода.

При продолжении работы [37] нами был найден новый способ оценки степени тяжести состояния больных

бронхолегочными заболеваниями [43]. Он заключался в следующем: у пациента с бронхолегочной патологией (туберкулез, плеврит и т.п.) брали венозную кровь, отделяли сыворотку, высушивали ее, размельчали и готовили суспензию в вазелиновом масле, снимали ИК-спектры в области $1200\text{—}1000\text{ см}^{-1}$. Определяли высоту пиков полос поглощения с максимумами $1170, 1165, 1140, 1070\text{ см}^{-1}$, после чего вычисляли значение отношения высоты пика с максимумом при 1170 см^{-1} к высоте пика с максимумом при 1140 см^{-1} (Т) и значение отношения высоты пика с максимумом при 1165 см^{-1} к высоте пика с максимумом при 1070 см^{-1} (R). При значениях Т от 0,05 до 0,3 и значениях R от 0,2 до 0,7 состояние больного оценивали как крайне тяжелое, дальнейшее течение заболевания прогнозировали как неблагоприятное; при Т от 0,8 до 1,45 и R от 0,3 до 1,1 состояние больного характеризовали как состояние средней тяжести, прогноз заболевания был сомнительным; при Т от 1,46 до 2,6 и R от 0,35 до 1,1 состояние считалось удовлетворительным, прогноз — благоприятным, при Т от 2,61 и выше, а R от 0,45 до 0,95 состояние считалось удовлетворительным, прогноз — вполне благоприятным. Было обследовано 140 больных с бронхолегочными заболеваниями.

Информация, которую получают из ИК-спектров высушенной сыворотки крови, настолько достоверна и объемна, что может быть использована исследователями различными способами; они могут быть основаны на разных методах и уровнях математической обработки математических результатов (цифровых рядов). Эти цифровые ряды, как уже было показано, вычисляются по одной и той же схеме — получением отношений высот пиков, причем размеры, сочетания и многообразие этих рядов практически ничем не ограничены. Поэтому точность, чувствительность и специфичность способов диагностики зависят в основном от математического подхода к расчетам. Так, дополнительно к описанным способам диагностики бронхолегочных заболеваний нами была рассмотрена роль ИК-спектроскопии сыворотки крови в комплексной диагностике рака легкого

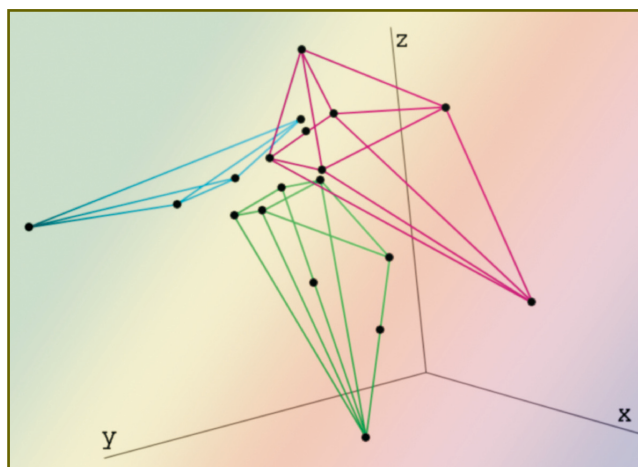


Рис. 1. ИК-спектроскопические «образы» сыворотки крови: синий — ХНЗЛ; красный — туберкулеза легких; зеленый — рака легких

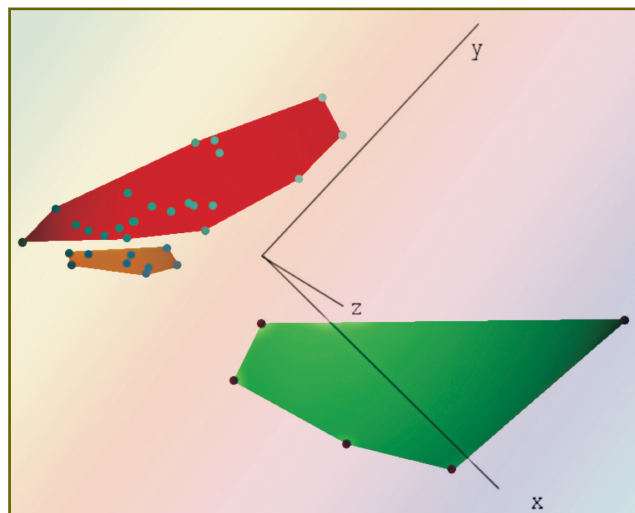


Рис. 2. ИК-спектроскопические «образы» сыворотки крови: красный — туберкулеза легких; коричневый — рака легких; зеленый — здорового человека

в плане сравнения спектральных характеристик крови до и после хирургического вмешательства, что позволяло достоверно судить о степени его эффективности и радикальности [44—46]. Кроме того, с помощью специальных математических программ были вычислены «образы болезней» рака, туберкулеза легких и неспецифических заболеваний легких [47—50], а также разработан способ диагностики потенциально активного туберкулеза органов дыхания [51, 52], подтвержденный рядом биохимических анализов [52, 53].

Цифровые данные для получения «математических образов» туберкулеза, рака и хронических неспецифических заболеваний легких (ХНЗЛ) были найдены описанным выше способом путем вычисления соответствующих отношений высот пиков с максимумами при $1170, 1150, 1140, 1070\text{ см}^{-1}$ [47—50]. При этом за оси x, y, z трехмерных «образов» были взяты соответственно отношения $1170/1070, 1150/1140$ и $1125/1025\text{ см}^{-1}$ для пространственного построения и взаимного разделения «образов» рака и туберкулеза легких и отношения $1170/1100, 1150/1140$ и $1125/1025\text{ см}^{-1}$ для разделения «образов» рака легких и ХНЗЛ. Каждый конкретный образец сыворотки крови обозначался одной точкой внутри или вне соответствующего «образа болезни», состоящего из сотен точек эталонных образцов сывороток крови, принадлежащих определенным клинически выверенным и подтвержденным формам заболеваний легких. Следует отметить, что «образы болезней» не пересекались в пространстве друг с другом и с «образом здоровья» (рис. 1, 2). Установлена высокая чувствительность диагностики (90%) при специфичности 97%. Найдено также, что «образы болезней» зависят от возраста пациентов. В работах [51, 52] вычислены «образы» активного и потенциально активного туберкулеза легких.

Исследование сыворотки крови методом ИК-спектроскопии позволило разработать способ оценки состояния больного очаговой склеродермией с целью опти-

мизации ее лечения [54—58]. Образец сухой сыворотки крови анализировали на ИК-спектрофотометре и при значении параметра $K < 2,0$ определяли первую клинико-реабилитационную группу (КРГ), при $K = 2,0—2,3$ — вторую КРГ и при $K \geq 2,4$ — третью КРГ. Параметр K рассчитывали по формуле:

$$K = [N_{1170}/N_{1165}] / [N_{1165}/N_{1070}].$$

К первой КРГ относили больных с распространенной бляшечной склеродермией либо бляшечной склеродермией с единичными очагами, но выраженной активностью процесса и наличием выраженных иммунологических нарушений, а также с системной склеродермией, ко второй КРГ — больных с ограниченной бляшечной склеродермией с умеренно выраженной степенью активности и при отсутствии выраженных иммунологических нарушений, к третьей КРГ — больных с отсутствием активности процесса и с очагами, находящимися в стадии атрофии.

Исследование ИК-спектров сыворотки крови позволило разработать новый способ дифференциальной диагностики дифтерии, ангины и инфекционного мононуклеоза [59—66]. При анализе спектрограммы определяли высоты пиков полос поглощения с максимумами при 1170, 1165, 1150, 1140, 1130, 1100, 1070, 1025 см^{-1} . Вычисляли среднее значение высот пиков (c), значение отношения высот пиков 1165/1170 см^{-1} (R), значение отношения высоты пика 1130 см^{-1} к параметру c (X), значение отношения высоты пика 1100 см^{-1} к параметру c (S). При $R < 0,37$; $X > 0,6$; $S > 0,7$ диагностировали дифтерию, при $R \geq 0,37$; $X > 0,6$; $S > 0,7$ — ангину, а при $R \geq 0,37$; $X \leq 0,6$; $S \leq 0,7$ — инфекционный мононуклеоз.

Для прогнозирования тяжести дифтерийной инфекции у детей вычисляли отношения высот пиков 1170/1165, 1165/1150, 1150/1140, 1140/1130, 1130/1100, 1100/1070, 1070/1025 см^{-1} , определяли показатели M и m — максимальное и минимальное из полученных значений, показатель $D = M - m$ и показатель c — среднее значение отношений высот пиков. Такая математическая обработка результатов убедительно показывает экстремально высокие и низкие относительные концен-

трации метаболитов, а также количественно оценивает интегральный концентрационный интервал (воспалительную реакцию) данной сыворотки крови. При значениях $D \geq 0,98$; $M \geq 1,39$; $c \geq 0,89$; $m \leq 0,5$ прогнозировали тяжелое течение заболевания с угрозой летального исхода, если же хотя бы один показатель не входил в эти пределы ($D < 0,98$, или $M < 1,39$, или $c < 0,89$, или $m > 0,5$), прогнозировали благоприятный исход заболевания.

В работах [64, 66] найдена взаимосвязь изменений параметров ИК-спектрального анализа сыворотки крови с уровнем нарушения метаболических процессов при инфекционной патологии у детей.

Логическим продолжением исследований было изучение ИК-спектров сыворотки крови детей, перенесших дифтерийную инфекцию с последующими осложнениями, вызванными дифтерийным токсином. Дальнейшее развитие направления привело к появлению новых способов диагностики — оценке степени тяжести заболеваний миокарда (в том числе у детей) [67—72]. Для расчетов были использованы полосы поглощения с частотами 1170, 1165, 1150, 1140, 1125, 1100, 1070, 1025 см^{-1} , причем основными диагностическими отношениями были найденные нами ранее параметры X и S [59—66]. Способ был применен и для дифференциальной диагностики ревматического и неревматического кардитов, диффузных болезней соединительной ткани миокарда и идиопатической кардиомиопатии, причем исследовалась и сыворотка крови детей, имеющих осложнения на сердце после дифтерии. Точность диагноза, верифицированного клиническими методами, составила 88%. Для диагностики были использованы параметры, подобные описанным выше.

Значительным шагом вперед было построение дифференциально-диагностических профилей комплексов спектральных параметров различных болезней с использованием шести осей (X , S , R , Q , MM , M), весьма облегчающих технику определения конкретных заболеваний и уточняющих сам диагноз (рис. 3) [69, 72]. Форма профиля указывает на наличие и тяжесть конкретного заболевания. Проведена статистическая обработка результатов с вычислением их специфичности,

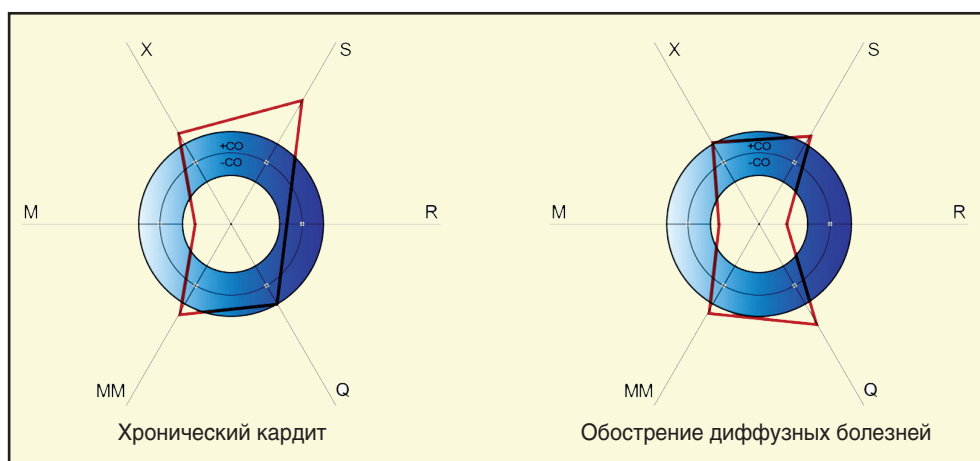


Рис. 3. Дифференциально-диагностические профили комплекса спектральных параметров при хроническом кардите и обострении диффузных болезней соединительной ткани

точности и чувствительности. Найдено, что увеличение показателя X (1125/с) коррелирует со степенью расширения левой границы сердца, приглушенностью тонов, выраженностью симптомов недостаточности кровообращения, нарастанием уровня ферментных маркеров поражений миокарда — лактатдегидрогеназы (ЛДГ), креатинфосфокиназы (КФК), повышением миоглобина, а также иммуноглобулинов класса G (IgG). Повышение показателя S (1100/с) сопряжено с увеличением частоты сердечных сокращений (ЧСС), систолического артериального давления (САД), повышением уровня ферментов — аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), ЛДГ, КФК, а также IgG. Снижение показателя R (1165/1070) имеет корреляционную связь с жалобами детей на слабость и кардиалгии, повышением ЧСС, САД, а также с нарастанием уровня острофазных показателей воспалительного процесса — α_2 -глобулинов, гаптаглобина и С-реактивного белка. Увеличение показателя Q (1070/с) также отражает динамику маркеров поражения миокарда — повышение ЛДГ, миоглобина и маркеров воспалительного процесса (гаптоглобина, С-реактивного белка). Повышение показателя ММ (максимальная величина всех показателей, вычисляемых как отношение высот пиков друг к другу) коррелирует со снижением значений САД, степенью недостаточности кровообращения и увеличением уровня γ -глобулинов.

В работе [73] найден способ диагностики острого лейкоза, причем следует отметить, что отношение высот полос поглощения 1165/1070 см^{-1} в ИК-спектрах сыворотки крови принимает самые меньшие значения (менее 0,25) по сравнению с тем же отношением параметров сывороток крови больных со всеми другими изученными патологиями. В этой связи способ представляется весьма надежным и простым, поскольку острый лейкоз в ИК-спектре сыворотки крови характеризуется резким уменьшением высоты пика при 1165 см^{-1} и столь же резким увеличением высоты пика при 1070 см^{-1} .

С помощью метода ИК-спектроскопии сыворотки крови удалось успешно диагностировать пиелонефрит у беременных [74, 75]. Для анализа были использованы те же высоты пиков, что и в работах [59—66], только вместо высоты пика 1130 взята высота пика 1125 см^{-1} . Вычисляли параметры А (1170/с), В (1100/с), m (минимальное значение отношения высот всех пиков к с). Полученные результаты соотносили с параметрами эталонных значений патологии и нормы, для которых установили следующие интервалы: патология — $A > 0,62$; $0,28 < B < 0,5$; $0,24 < m < 0,37$; норма — $0,43 < A < 0,62$; $B < 0,28$; $m < 0,24$.

Метод ИК-спектроскопии сыворотки крови весьма успешно применяется в целях установления прогноза течения и оценки эффективности лечения неспецифического язвенного колита у детей [76—80]. Эффективность терапии оценивается по динамике изменения параметра R (1165/1070 см^{-1}). При изменении R в сторону уменьшения проводимая терапия становится неэффективной, а в сторону увеличения — эффективной. Уменьшение R коррелирует с усилением выраженности

признаков хронизации болезни (с развитием склеротических изменений стенки толстой кишки, коэффициент корреляции $r = -0,9$; наличием псевдополипоза, $r = -1,0$; эндоскопической активностью, $r = -0,8$). Средние значения параметра R при поступлении детей в стационар в 1-й группе (благоприятное течение) составили $0,31 \pm 0,08$, во 2-й группе (неблагоприятное течение) — $0,42 \pm 0,13$. Средние значения R через 5—7 дней лечения в 1-й группе составили $0,58 \pm 0,27$, во 2-й группе $0,31 \pm 0,11$.

В наших патентах [81, 82] и публикациях [83, 84] описаны способы диагностики патологии печени и прогнозирования возможности хронизации гепатитов. Исходя из цифровых данных ИК-спектров сыворотки крови, вычисленных по частотам поглощения 1180, 11165, 1160, 1150, 1130, 1070, 1025 см^{-1} , найдены трехмерные «образы» патологий печени и «образ» состояния нормы в виде многогранников с определенными границами [81]. Получено надежное отличие параметров при вирусных гепатитах, циррозе и раке печени и норме. Риск хронизации устанавливали на основании динамики перемещения аналитических точек в поле графиков, вычисленных с помощью авторских компьютерных программ [82].

В патенте [85] мы продолжили работы по диагностике заболеваний предстательной железы. ИК-спектроскопические данные сыворотки крови были переведены в графические «образы» аденомы и рака предстательной железы, которые уверенно разделялись с «образом» нормы. Подобный подход позволил разработать и способ дифференциальной диагностики нарушений сперматогенеза [86].

Аналогично при построении соответствующих инфракрасных «образов болезней» были дифференцированы фиброзно-кистозная мастопатия и рак молочной железы [87]. При этом обследовались больные, проходившие лечение в Нижегородской областной клинической больнице им. Н.А. Семашко.

На базе Городской клинической хирургической больницы №7 успешно апробированы три способа дифференциальной диагностики форм острого панкреатита и прогнозирования исхода деструктивного панкреатита по ИК-спектрам сыворотки крови, причем были вычислены эталонные диагностические «образы» отечной и деструктивной форм острого панкреатита, стерильного и инфицированного панкреонекроза [88—94]. Новым шагом вперед было использование регрессионного анализа — одного из методов статистического моделирования. Моделью в данном случае явилось уравнение регрессии, коэффициенты которого рассчитывались в ходе анализа.

ИК-спектроскопическое исследование сыворотки крови позволило также разработать способ оценки состояния сердечно-сосудистой системы у детей с инсулинзависимым сахарным диабетом [95] и способ диагностики артериальной гипертензии [96, 97]. В работе [95] была обследована группа детей (40), проходивших лечение в Нижегородской областной детской клинической больнице Н. Новгорода. Как и в предыдущих случаях, наиболее информативными оказались полосы поглощения с максимумами при 1170, 1165, 1140, 1125,

1100, 1070, 1025 см^{-1} , причем вычислялись параметры s — среднее значение высот этих пиков, X — значение величины отношения высоты пика с максимумом при 1125 см^{-1} к величине s . При значениях $X \geq 0,7$ диагностировали легкую степень поражения миокарда, при $0,7 > X \geq 0,53$ — среднюю степень поражения, при $X < 0,53$ — тяжелую степень. Выводы верифицированы разнообразными рутинными способами диагностики.

Артериальная гипертензия [96, 97] диагностировалась по пикам поглощения 1170, 1165, 1150, 1140, 1050 см^{-1} , причем вычислялись отношения высот пиков 1170/1160, 1150/1140, 1150/1050 см^{-1} , после чего наличие артериальной гипертензии диагностировали при $0,05 \leq 1170/1160 \leq 0,34$; $0,8 \leq 1150/1140 \leq 1,2$; $0,63 \leq 1150/1050 \leq 1,6$. Исследовано 65 сывороток крови больных, проходивших лечение в Дорожной клинической больнице Н. Новгорода.

В настоящее время проводятся исследования, связанные с разработкой способов диагностики заболеваний головного мозга, поскольку ИК-спектроскопия сыворотки крови, по нашему мнению, может явиться надежным неинвазивным научно-практическим способом решения этой весьма актуальной задачи. Описание способов диагностики было опубликовано нами в работах [98—101]. Так, в результате анализа данных ИК-спектроскопии сыворотки крови установлено, что о высокой вероятности новообразования головного мозга свидетельствует наличие в ИК-спектре следующих отношений высот пиков поглощения: $1170/1160 \leq 0,32$; $1170/1150 \leq 0,29$; $1165/1160 \leq 0,71$; $1165/1150 \leq 0,64$. Отмечено, что для скрининг-диагностики новообразований головного мозга возможно использование каждого из указанных отношений в отдельности. Впоследствии был найден диагностический профиль комплекса спектральных параметров для выявления опухолей головного мозга (рис. 4) [101]. В процессе работы исследованы образцы сыворотки крови 198 больных, проходивших лечение в Городской клинической больнице №39 Н. Новгорода. Позднее возможность применения ИК-спектроскопии сыворотки крови в скрининговой диагностике объемных процессов головного мозга была независимо подтверждена в работе [102].

Параллельно с нашими работами проведены исследования по ИК-спектроскопии злокачественных опухолей головного мозга с применением в качестве биоматериала тканей опухолей [3, 103, 104]. Предложена новая схема классификации новообразований данного типа, основанная на обработке данных ИК-спектров методом линейного дискриминантного анализа [104].

В 2004 г. один из авторов проведенных работ большого коллектива ученых Нижегородской государственной медицинской академии по общему банку данных ИК-спектроскопии сыворотки крови 723 больных объединил все полученные результаты «рамочным» патентом [105].

В публикации [106] приведены данные по применению метода ИК-спектроскопии для диагностики различных заболеваний в условиях Центральной районной больницы г. Павлово Нижегородской области. Показано, что при диагностике онкологических заболеваний выявлены хорошие результаты: чувствительность — $86,6 \pm 6,2\%$, специфичность — $97,6 \pm 1,2\%$ и точность — $96 \pm 11,4\%$. Был сделан вывод, что исследование спектроскопических характеристик сыворотки крови расширяет диагностические возможности в онкологии и позволяет отбирать больных для дальнейшего обследования.

В 2001 г. Министерством здравоохранения РФ были изданы Методические рекомендации по использованию инфракрасной спектроскопии бронхоальвеолярной лаважной жидкости и сыворотки крови для дифференциальной диагностики туберкулеза и рака легких [107], а в 2006 г. Нижегородским НИИ детской гастроэнтерологии было получено регистрационное удостоверение по применению ИК-спектроскопии сыворотки крови для оценки эффективности терапии неспецифического язвенного колита у детей [108]. Имеются также методические рекомендации по восстановительному лечению больных ограниченной склеродермией [109].

Основы и логика медико-диагностического применения метода инфракрасной спектроскопии изложены в статье [110]. В сжатой форме они могут быть представлены следующим образом:

1. Очевидно, что изменениям организма на клеточном, а затем и на органном уровне должны предшествовать изменения химического состава биологических

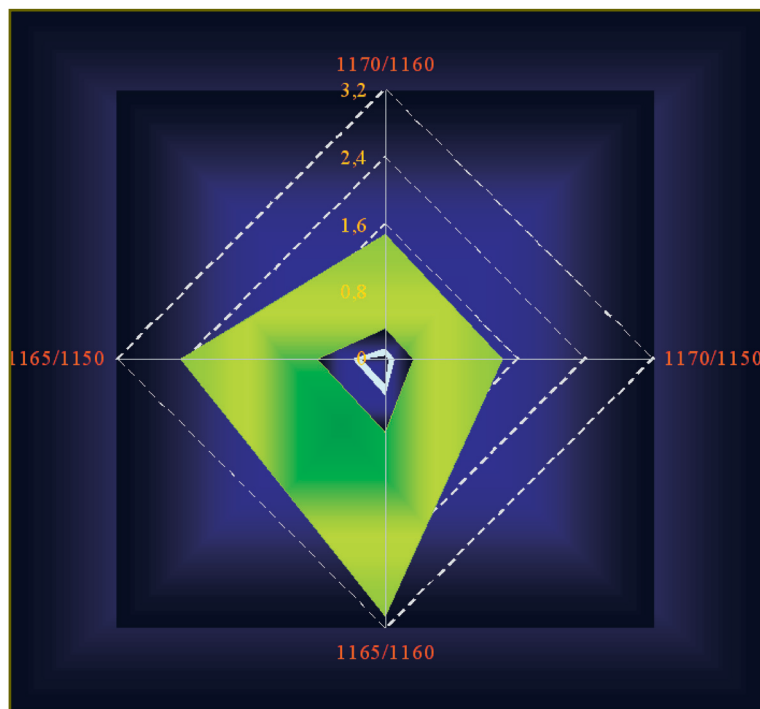


Рис. 4. Диагностический профиль комплекса ИК-спектроскопических параметров сыворотки крови в норме и при наличии патологии: зеленый — норма; голубой — новообразования головного мозга; 0—3,2 — отношения высот пиков полос поглощения

жидкостей и тканей, вызванные определенным «пусковым» сигналом (физическими, в том числе электромагнитными, химическими, биологическими, в том числе бактериологическими, вирусными и другими воздействиями).

2. Кровь проходит через все органы и ткани, получает и идеально отражает динамику изменений химической ситуации тела, причем сыворотка крови депонирует всю информацию об уровне и состоянии адаптации организма при любых внешних воздействиях в виде количественных концентрационных отношений химических веществ-метаболитов.

3. Живой организм — гармоничная система органов и тканей, в которых постоянно реализуются блоки параллельных и последовательных химических превращений многих тысяч сложнейших и сравнительно простых соединений — метаболитов.

4. Концентрации химических соединений в здоровых органах и тканях (в том числе и крови) или здоровом организме в целом количественно, а иногда и качественно не равны их концентрациям в патологическом состоянии. Эти концентрации создают определенный суммарный уровень (фон) электромагнитных колебаний в инфракрасных спектрах поглощения биологических жидкостей и тканей (в том числе и крови).

5. Отдельные патологические состояния органа, ткани или организма в целом смещают динамическое равновесие основных метаболитов крови в разной степени и на разную глубину, что влечет за собой соответствующие изменения относительных фоновых значений параметров инфракрасных спектров крови. Суммарные изменения абсолютных и относительных концентраций веществ (а следовательно, и соответствующих фоновых значений параметров инфракрасных спектров крови) и в этих псевдоравновесных химических состояниях зависят от степени, тяжести и вида заболевания, пола и возраста больного.

6. Изменения концентраций химических соединений и фоновых параметров спектров крови имеют место как в случае инфекционных заболеваний, вызванных вирусами или бактериями, так и в случаях органических патологических изменений или механических повреждений органов и тканей.

7. При наличии современных инфракрасных спектрофотометров, вычислительной техники, пакета специальных компьютерных программ и соответствующего ретроспективно стопроцентно верифицированного известными клиническими методами банка относительных фоновых значений инфракрасных спектров крови в норме и при различных патологиях становится возможным создание соответствующих «образов» здоровья и патологий в двумерном или трехмерном пространстве.

8. Задача построения «образов болезней» решается путем вычисления математических рядов частных от деления друг на друга оптических плотностей или высот определенных полос поглощения в инфракрасных спектрах сыворотки крови с последующим выбором диагностически значимых параметров. Суммарное матема-

тическое выражение относительных фоновых значений инфракрасного спектра сыворотки крови пациента превращается в одну точку в двух-, трех- или n-мерном пространстве, где осями координат служат отношения высот пиков аналитических полос поглощения. Если эта точка укладывается в графически выраженную группу здоровья, с помощью компьютера делается вывод о том, что болезнь отсутствует. Если же индивидуальный показатель пациента входит в плоский или пространственный «образ болезни», то делается вывод о форме и степени тяжести заболевания. В зависимости от поставленной задачи применяются разные формы математического и графического сопровождения результатов анализа. Это могут быть числовые ряды, группы отношений, диаграммы, плоские фигуры, округлые объемные тела или объемные многогранники. Возможны и другие способы математической обработки. Следует отметить, что все множества точек сформированы при исследовании более чем 10 000 верифицированных больных и здоровых людей (работа ведется более 30 лет и успешно продолжается в настоящее время).

Литература

1. Химическая энциклопедия. М: Советская энциклопедия; 1990; Т. 2: с. 492—494.
2. Общий практикум по органической химии. Под ред. А.Н. Коста. М: Мир; 1965.
3. *Krafft C., Sobottka S.B., Schackert G., Salzer R.* Analysis of human brain tissue, brain tumors and tumor cells by infrared spectroscopic mapping. *Analyst* 2004; 129(10): 921—925.
4. *Казицына Л.А., Куплетская Н.Б.* Применение УФ-, ИК- и ЯМР-спектроскопии в органической химии. М: Высшая школа; 1971.
5. *Кейтс М.* Техника липидологии. Выделение, анализ и идентификация липидов. М: Мир; 1975.
6. *Рапопорт Ж.Ж., Балуева Г.Р.* Метод инфракрасной спектроскопии при изучении злокачественных болезней крови. В кн.: Сборник научных трудов Красноярского медицинского института. Красноярск: Изд-во КГМИ; 1963; с. 324—328.
7. *Шафранский Л.Л., Кушников Ю.А., Левченко Л.В.* Способ диагностики опухолей костей. А.с. 306664 СССР, МКИ А61В10/00. 1972.
8. *Верченко В.В.* Клинико-спектроскопические критерии диагноза и прогноза остеогенной саркомы кости. Дис. ... канд. мед. наук. Алма-Ата; 1991.
9. *Веролович В.П., Полетаев Э.В., Рюдигер Э.Д.* Свободно-радикальное окисление липидов биомембран в условиях общей анестезии по данным инфракрасной спектроскопии. *Анестезиология и реаниматология* 1980; 7: 29—32.
10. *Исаков А.В.* Определение липидных фракций в сыворотке крови с помощью спектроскопии в инфракрасной области. *Лабораторное дело* 1980; 5: 290—293.
11. *Петросян А.Г., Ордуханян К.А.* Способ определения состава желчных камней. А.с. 976379 СССР, МПК G01N33/48. 1982.
12. *Чупин С.П., Сарапулова Г.И., Грицких Г.Л., Фролов Ю.Л.,*

- Семенов А.А., Тюрюмин Я.Л., Никифоров С.Б. Способ диагностики холестерина желчекаменной болезни. А.с. 1714505 СССР, МКИ А61В10/00. 1992.
13. Грицких Г.Л. Диагностика ранних проявлений холелитиаза с использованием спектроскопических методов исследования. Дис. ... канд. мед. наук. Иркутск; 1990.
 14. Чупин С.Н., Грицких Г.Л. Спектроскопические критерии литогенности желчи в ранней диагностике холелитиаза. М; 1993.
 15. Кукош В.И., Гордецов А.С., Мушкин Ю.И., Скобелева С.Е., Павлова Е.К., Учугина А.Ф., Мамаев Ю.П., Латяева В.Н., Дергунов Ю.И. Способ диагностики рака легкого. Патент РФ №1489373. 1995.
 16. Страхов А.В., Потехина Ю.П., Зубеев П.С., Гордецов А.С. Способ прижизненного определения вида органических камней желчного пузыря. Патент РФ №2299436, МПК G01N33/48. 2006.
 17. Зубеев П.С., Гордецов А.С., Страхов А.В., Жуков М.А., Лебедев А.В. Химический состав желчи и желчных камней у больных холецистолитиазом при инфракрасной спектроскопии. В кн.: Сборник научно-практических работ. Челябинск; 2006; Т. 6; с. 202—204.
 18. Балаховский И.С. Инфракрасная спектроскопия в клинической лабораторной диагностике. Клиническая лабораторная диагностика 1995; 4: 24—29.
 19. Антипов А.Н., Ламекин В.Ф., Пожидаев Е.Д., Пак Д.Д., Орлов А.П. Способ диагностики онкологического заболевания. Патент РФ №2108577, МПК G01N33/49 G01N21/35. 1998.
 20. Чуднер В.З., Воздвиженский В.Ф. Способ диагностики степени тяжести септического состояния у детей. А.с. 1698775 СССР, МПК G01N33/49. 1991.
 21. Ценкова Р.Н., Кирилин Н.И. Экспрессный способ диагностики субклинического мастита. А.с. 1832008 СССР, МКИ А61В10/00. 1993.
 22. Каргаполов А.В., Плигин А.М., Зубарева Г.М., Шматов Г.П. Способ исследования биологических жидкостей и устройство для его осуществления. Патент РФ №137126, МПК G01N33/487. 1999.
 23. Каргаполов А.В., Зубарева Г.М., Бородин Г.Е. Способ исследования крови. Патент РФ №2148257, МПК G01N33/49. 2000.
 24. Каргаполов А.В., Зубарева Г.М., Бородин Г.Е. Способ скрининг-диагностики критических состояний при алкоголизме. Патент РФ №2162226, МПК G01N33/49. 2000.
 25. Калиниченко О.В., Портенко Г.М., Каргаполов А.В. Способ диагностики хронического аденоидита у детей и подростков. Патент РФ №2164351, МПК G01N33/52, G01N33/483. 2001.
 26. Яковлев Н.А., Каргаполов А.В., Слюсарь Т.А. Способ дифференциальной диагностики ишемического и геморрагического инсульта в острейшем периоде. Патент РФ №2175446, МПК G01N33/52. 2001.
 27. Каргаполов А.В., Лунина Е.Ю., Петрухин И.С. Способ диагностики сахарного диабета. Патент РФ №2198402, МПК G01N33/487. 2003.
 28. Яковлев Н.А., Каргаполов А.В., Фомичев В.В., Слюсарь Т.А. Способ дифференциальной диагностики сотрясения головного мозга и ушиба головного мозга легкой степени. Патент РФ №2207572, МПК G01N33/52, G01N33/49. 2003.
 29. Кукош В.И., Гордецов А.С., Скобелева С.Е., Павлова Е.К., Учугина А.Ф., Мамаев Ю.П., Дергунов Ю.И. Способ подготовки биоптата для регистрации инфракрасных спектров при диагностике рака легкого. Патент РФ №1803990. 1994.
 30. Гордецов А.С. Синтез и исследование свойств некоторых азотных гетероциклических и гетерокумуленовых производных, содержащих элементы IV и V групп. Дис. ... доктора хим. наук. Н. Новгород; 1992.
 31. Кукош В.И., Гордецов А.С., Скобелева С.Е., Учугина А.Ф., Павлова Е.К., Мамаев Ю.П., Дергунов Ю.И. Способ диагностики заболеваний предстательной железы. Патент РФ №2018829, МПК G01N33/48. 1994.
 32. Кукош В.И., Гордецов А.С., Учугина А.Ф., Мамаев Ю.П., Дергунов Ю.И. Способ интраоперационной диагностики рака легкого. Патент РФ №1363996. 1995.
 33. Арзыкулов Ж.А. Клинико-спектроскопическая характеристика рака легкого. Дис. ... канд. мед. наук. Алма-Ата; 1990.
 34. Левинский Я.А. Сравнительная морфология и ИК-спектроскопия долевых и сегментарных бронхов человека в возрастном аспекте. В кн.: Современные проблемы оценки движущих факторов здоровья населения. Алма-Ата; 1991; с. 144—148.
 35. Afanasyeva N.I., Kolyakov S.F., Butvina L.N. Remote skin tissue diagnostics *in vivo* by fiber optic evanescent wave Fourier transform infrared (FEW-FTIR) spectroscopy. SPIE 1998; 3257: 260—266.
 36. Гордецов А.С., Гельфонд М.Л., Постриган П.И., Жаднов В.З., Пляскина Е.К. Способ диагностики рака легкого. Патент РФ №2121679, МПК G01N33/483. 1998.
 37. Гельфонд М.Л., Гордецов А.С., Жаднов В.З., Постриган П.И. Возможности применения инфракрасной спектроскопии бронхоальвеолярных смывов у больных туберкулезом легких. Проблемы туберкулеза 1997; 5: 34—36.
 38. Гельфонд М.Л. Возможности применения ИК-спектроскопии бронхоальвеолярных смывов бронхов в диагностике туберкулеза и рака легких. Нижегородский мед журнал 2002; 4: 98—99.
 39. Гельфонд М.Л. Диагностика туберкулеза легких с применением инфракрасной спектроскопии лаважной жидкости бронхов. Дис. ... канд. мед. наук. М.; 1996.
 40. Смирнова М.С., Гордецов А.С., Кузнецов А.Н. Способ определения индивидуальной чувствительности к низкоинтенсивному лазерному излучению. Патент РФ №2098820, МПК G01N33/49. 1997.
 41. Смирнова М.С. Лазерная и тренирующая терапия в оптимизации комплексного лечения острой пневмонии и хронического бронхита. Дис. ... канд. мед. наук. Н. Новгород; 1996.
 42. Гордецов А.С., Ильичева К.В., Цыбусов С.Н., Кулагина Н.В., Шамилашвили И.Н., Лебедев В.В. Способ диагностики злокачественных новообразований. Патент РФ №2117289, МПК G01N33/49, G01N33/483. 1998.

43. Гордецов А.С., Гельфонд М.Л., Жаднов В.З., Игнатъев А.А., Мамаева Л.А., Постриган П.И., Кулагина Н.В. Способ оценки степени тяжести состояния больных бронхолегочными заболеваниями. Патент РФ №2161803, МПК G01N33/52. 2001.
44. Федунь А.М., Кукош М.В., Гордецов А.С. Роль инфракрасной спектроскопии сыворотки крови в комплексной диагностике рака легкого. Нижегородский мед журнал 2002; 1: 60—65.
45. Федунь А.М. Результаты ИК-спектроскопического исследования сыворотки крови больных раком легкого после хирургического вмешательства. Нижегородский мед журнал 2002; 4: 102—104.
46. Федунь А.М. Хирургическое лечение рака легкого и оценка его эффективности методом инфракрасной спектроскопии. Дис. ... канд. мед. наук. Н. Новгород; 2002.
47. Игнатъев А.А., Гордецов А.С., Буланов Г.А., Жаднов В.З., Белоусов Ю.В., Гельфонд М.Л. и др. Применение инфракрасного спектроскопического анализа сыворотки крови в дифференциальной диагностике туберкулеза легких и неспецифических заболеваний легких. Деп. ВИНТИ РАН. №1386-В 2001 от 31.05.2001.
48. Игнатъев А.А., Гордецов А.С., Буланов Г.А., Жаднов В.З., Белоусов Ю.В., Гельфонд М.Л. и др. Применение инфракрасного спектроскопического анализа сыворотки крови в дифференциальной диагностике рака, туберкулеза легких и неспецифических заболеваний легких. Деп. ВИНТИ РАН. №1387-В 2001 от 31.05.2001.
49. Игнатъев А.А. Метод ИК-спектрометрии сыворотки крови в дифференциальной диагностике туберкулеза, рака и хронических неспецифических заболеваний легких. Нижегородский мед журнал 2002; 4: 100—102.
50. Игнатъев А.А. Возможности метода инфракрасной спектрометрии сыворотки крови в диагностике и дифференциальной диагностике рака, туберкулеза и неспецифических заболеваний легких. Дис. ... канд. мед. наук. Н. Новгород; 2001.
51. Гордецов А.С., Мамаева Л.А., Крылов В.Н., Лебедев А.В. Способ диагностики потенциально активного туберкулеза органов дыхания. Патент РФ №2327990, МПК G01N33/49. 2008.
52. Мамаева Л.А., Постриган П.И., Гордецов А.С., Крылов В.Н. Метод ИК-спектроскопии сыворотки крови в лабораторной диагностике потенциально активного туберкулеза легких. В кн.: Электромагнитные поля и излучения в биологии и медицине. Н. Новгород: Изд-во ННГУ; 2006; с. 49—53.
53. Мамаева Л.А. ИК-спектроскопия сыворотки крови в диагностике туберкулеза легких. 2002; 4: 105.
54. Смирнов А.В., Гордецов А.С., Чиненкова В.С., Гордецова С.А. Способ оценки состояния больного склеродермией. Патент РФ №2126966, МПК G01N33/48, G01N33/49. 1999.
55. Смирнов А.В. Оптимизация системы медицинской реабилитации больных ограниченной склеродермией. Дис. ... доктора мед. наук. Н. Новгород; 1997.
56. Смирнов А.В., Гордецов А.С., Пересторонина В.С. Новый метод комплексной оценки состояния больных ограниченной склеродермией. В кн.: Актуальные вопросы дерматовенерологии. Курск; 2000; Т. 3; с. 132—135.
57. Чиненкова В.С., Смирнов А.В., Гордецов А.С. Применение инфракрасной спектроскопии для оптимизации лечения очаговой склеродермии. Нижегородский мед журнал 2001; 4: 57—62.
58. Пересторонина В.С. Патогенетическая терапия больных ограниченной склеродермией женщин в пре- и постменопаузальном периоде с учетом особенностей нейроэндокринного статуса. Дис. ... канд. мед. наук. М; 2002.
59. Гордецов А.С., Краснов В.В., Лукушкина Е.Ф., Кулагина Н.В., Гордецова С.А. Способ дифференциальной диагностики дифтерии, ангины и инфекционного мононуклеоза. Патент РФ №2133034, МПК G01N33/483, G01N33/48. 1999.
60. Краснов В.В., Гордецов А.С., Кузмичев Ю.Г., Игнатъев А.А., Лукушкина Е.Ф., Кулагина Н.В. Применение инфракрасного спектроскопического анализа в дифференциальной диагностике инфекционных заболеваний, протекающих с синдромом ангины. Нижегородский мед журнал 2000; 3: 26—30.
61. Краснов В.В., Гордецов А.С., Кузмичев Ю.Г., Игнатъев А.А., Лукушкина Е.Ф., Кулагина Н.В. Способ прогнозирования тяжести течения дифтерийной инфекции у детей. Патент РФ №2189594, МПК G01N33/49. 2002.
62. Краснов В.В., Гордецов А.С., Кузмичев Ю.Г., Игнатъев А.А., Лукушкина Е.Ф. Возможности использования ИК-спектроскопического анализа сыворотки крови для прогноза течения токсической дифтерии у детей. Нижегородский мед журнал 2002; 4: 107—109.
63. Краснов В.В., Гордецов А.С., Кузмичев Ю.Г., Лукушкина Е.Ф. Применение инфракрасного спектроскопического анализа сыворотки крови для прогноза течения токсической формы дифтерии у детей. Вестник аритмологии 2000; 18: 94.
64. Краснов В.В. Современное течение дифтерии и ее осложнения у детей. Дис. ... доктора мед. наук. Н. Новгород; 2001.
65. Краснов В.В. Взаимосвязь изменений параметров ИК-спектрального анализа сыворотки крови и уровня нарушения метаболических процессов при инфекционной патологии у детей. Нижегородский мед журнал 2002; 4: 105—107.
66. Краснов В.В. Инфракрасный спектральный анализ сыворотки крови как отражение уровня нарушения метаболических процессов при инфекционной патологии у детей. Современ технол мед 2009; 1: 39—43.
67. Гордецов А.С., Лукушкина Е.Ф., Винярская И.В., Краснов В.В., Медведев А.П. и др. Способ диагностики заболеваний миокарда. Патент РФ №2140639, МПК G01N33/48, G01N33/49. 1999.
68. Гордецов А.С., Винярская И.В., Игнатъев А.А. Способ диагностики заболеваний миокарда. Патент РФ №2213968, МПК G01N33/49. 2003.
69. Винярская И.В., Гордецов А.С., Лукушкина Е.Ф., Куз-

- мичев Ю.Г., Кулагина Н.В. Применение метода инфракрасной спектроскопии в диагностике болезней миокарда у детей. Нижегородский мед журнал 2001; 2: 47—52.
70. Лукушкина Е.Ф., Гордецов А.С., Винярская И.В. Клиническая оценка показателей инфракрасной спектроскопии при болезнях миокарда у детей. Вестник аритмологии 2000; 18: 106.
 71. Гордецов А.С., Лукушкина Е.Ф., Винярская И.В., Краснов В.В. Перспектива использования метода ИК-спектроскопии в диагностике болезней миокарда у детей. Вестник аритмологии 2000; 18: 77.
 72. Винярская И.В. Клиническая оценка показателей инфракрасной спектроскопии при болезнях миокарда у детей. Дис. ... канд. мед. наук. Н. Новгород; 2000.
 73. Гордецов А.С., Игнатъев А.А., Волкова С.А. Способ диагностики острого лейкоза. Патент РФ №2210772, МПК G01N33/483, G01N33/52. 2003.
 74. Гордецов А.С., Добротина А.Ф., Егорова Н.А., Кокая А.А. Способ диагностики пиелонефрита у беременных. Патент РФ №2219550, МПК G01N33/52. 2003.
 75. Кокая А.А. Клинико-диагностическое значение спектрофотометрических показателей сыворотки крови у беременных с пиелонефритом. Дис. ... канд. мед. наук. Иваново; 2005.
 76. Федулова Э.Н., Гордецов А.С., Копейкин В.Н., Богомолов А.Р., Цирдава Г.Ю. Способ определения эффективности терапии неспецифического язвенного колита у детей. Патент РФ №2224253, МПК G01N33/49, G01N33/52. 2004.
 77. Федулова Э.Н. ИК-спектроскопия сыворотки крови при неспецифическом язвенном колите у детей. Нижегородский мед журнал 2002; 4: 109—111.
 78. Федулова Э.Н., Гордецов А.С., Копейкин В.Н., Богомолов А.Р. Инфракрасная спектроскопия сыворотки крови при язвенном колите у детей. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2003; 1: 168.
 79. Федулова Э.Н., Гордецов А.С., Тутина О.А., Лебедев А.В. Способ дифференциальной диагностики неспецифического язвенного колита и болезни Крона у детей. Патент РФ №2366956, МПК G01N33/52. 2009.
 80. Федулова Э.Н. Прогноз течения и оценка эффективности лечения неспецифического язвенного колита у детей. Дис. ... канд. мед. наук. Н. Новгород; 2003.
 81. Гордецов А.С., Корочкина О.В., Насонов С.В., Гамаюнов С.В. Способ диагностики патологии печени. Патент РФ №2246897, МПК A61B5/145, G01N33/52. 2005.
 82. Гордецов А.С., Корочкина О.В., Насонов С.В., Гамаюнов С.В. Способ прогнозирования хронических гепатитов. Патент РФ №2281508, МПК G01N33/49. 2006.
 83. Насонов С.В., Игнатъев А.А., Корочкина О.В., Гордецов А.С., Пахмутов В.В. Диагностика циррозов печени методом инфракрасной спектроскопии сыворотки крови. Деп. ВИНТИ РАН №1001-B2002 от 04.06.2002.
 84. Насонов С.В., Игнатъев А.А., Корочкина О.В., Гордецов А.С., Пахмутов В.В. Инфракрасная спектроскопия сыворотки крови у больных вирусными гепатитами. Деп. ВИНТИ РАН №1002-B2002 от 04.06.2002.
 85. Гордецов А.С., Светозарский Н.Л., Насонов С.В., Березкина Г.А., Артифексова А.А. и др. Способ диагностики заболеваний предстательной железы. Патент РФ №2246898, МПК A61B5/145, G01N33/52. 2005.
 86. Гордецов А.С., Березкина Г.А., Светозарский Н.Л., Гамаюнов С.В., Артифексова А.А., Крупин В.Н., Артифексов С.Б. Способ дифференциальной диагностики нарушений сперматогенеза. Патент РФ №2367957, МПК G01N33/52. 2009.
 87. Игнатъев А.А., Лаврова О.Л., Насонов С.В., Веселова О.Н., Веселова И.В., Терентьев И.Г. и др. Способ диагностики опухолей молочной железы. Патент РФ №2249216, МПК A61B10/00, G01N33/52. 2005.
 88. Гордецов А.С., Петров М.С., Кукош М.В., Учугина А.Ф., Емельянов Н.В. Способ дифференциальной диагностики деструктивного панкреатита. Патент РФ №2253868, МПК G01N33/49. 2005.
 89. Петров М.С., Гордецов А.С. Способ прогнозирования исхода деструктивного панкреатита. Патент РФ №2277243, МПК G01N33/49. 2006.
 90. Гордецов А.С., Петров М.С. Способ дифференциальной диагностики форм острого панкреатита. Патент РФ №2277244, МПК G01N33/49. 2006.
 91. Петров М.С., Кукош М.В., Гордецов А.С., Емельянов Н.В. Спектральный анализ сыворотки крови в комплексной оценке тяжести состояния больных острым панкреатитом. Нижегородский мед журнал 2004; 4: 26—30.
 92. Petrov M., Gordetsov A., Kukosh M. Usefulness of spectral analysis in the stratification cation severity of acute pancreatitis. European Journal of Clinical Investigation 2005; 35(12): 20.
 93. Petrov M.S., Gordetsov A.S., Kukosh M.V. Early prediction of severity in acute pancreatitis using infrared spectroscopy of serum. Pancreatology 2007; 7: 451—458.
 94. Петров М.С. Диагностика и оценка тяжести острого панкреатита методом инфракрасной спектрометрии. Дис. ... канд. мед. наук. Н. Новгород; 2005.
 95. Гордецов А.С., Лукушкина Е.Ф., Казакова Л.В., Карпович Е.И. Способ оценки состояния сердечно-сосудистой системы у детей с инсулинзависимым сахарным диабетом. Патент РФ №2250463, МПК G01N33/483. 2005.
 96. Гордецов А.С., Шкарин В.В., Сидорова Н.В., Лоенко Н.А. Способ диагностики артериальной гипертензии. Патент РФ №2261442, МПК G01N33/49. 2005.
 97. Лоенко Н.А. Фенотипические предикторы формирования гипертрофии миокарда левого желудочка у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией. Дис. ... канд. мед. наук. Н. Новгород; 2006.
 98. Гордецов А.С., Лебедь С.Л., Бояринов Г.А., Фраерман А.П. Способ диагностики новообразований головного мозга. Патент РФ №2253869, МПК G01N33/49. 2005.
 99. Бояринов Г.А., Гордецов А.С., Фраерман А.П., Лебедь С.Л. Диагностика новообразований головного мозга методом инфракрасной спектроскопии. Нижегородский мед журнал 2005; 3: 168—170.

100. Лебедь С.Л. Патофизиологическое обоснование применения озонированного физиологического раствора в послеоперационном периоде у больных с новообразованиями головного мозга. Дис. ... канд. мед. наук. Н. Новгород; 2005.
101. Гордецов А.С., Зимина С.В., Лебедь С.Л., Лебедев А.В., Медяник И.А., Шахов Б.Е. Инфракрасная спектроскопия в диагностике опухолей головного мозга. Нижегородский мед журнал 2008; 4: 24—27.
102. Соколов М.А., Игнатьев А.А., Артифексова А.А., Насонов С.В., Буланов Г.А. Применение инфракрасного спектрометрического анализа сыворотки крови в скрининговой диагностике объемных образований головного мозга. В кн.: Тез. докл. научн.-практ. конф. «Актуальные проблемы нейрохирургии». 2006, 27—28 сентября. Чебоксары; 2006; с.106—107.
103. Steiner G., Shaw A., Choo-Smith Lin-P'ing., Abuid M.H., Schackert G., Sobottka S., Steller W., Salzer R., Mantsch H.H. Distinguishing and grading human gliomas by IR spectroscopy. *Biopolymers* 2003; 72(6): 464—471.
104. Krafft C., Thummler K., Sobottka S.B., Schackert G., Salzer R. Classification of malignant gliomas by infrared spectroscopy and linear discriminant analysis. *Biopolymers* 2006; 82(4): 301—305.
105. Игнатьев А.А. Способ дифференциальной диагностики злокачественных новообразований и соматических незлокачественных заболеваний. Патент РФ №2232391, МПК G01N33/48, G01N33/49. 2005.
106. Комаров Р.Н., Гордецов А.С., Комаров Н.В., Канашкин О.В. Инфракрасная спектроскопия сыворотки крови в диагностике онкозаболеваний. Нижегородский мед журнал 2006; 1: 98—100.
107. Гордецов А.С., Гельфонд М.Л., Жаднов В.З., Кулагина Н.В., Постриган П.И. и др. Инфракрасная спектроскопия БАЛЖ и сыворотки крови при дифференциальной диагностике туберкулеза и рака легких. Методические рекомендации Минздрава РФ №2000/213 от 20.04.2001.
108. Нижегородский НИИ детской гастроэнтерологии Росздрава. Оценка эффективности терапии неспецифического язвенного колита у детей. Регистр. удостоверение. №ФС-2006/194 Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития от 10.08.2006.
109. Смирнов А.В., Гордецов А.С., Пересторонина В.С. Дифференцированные программы восстановительного лечения больных ограниченной склеродермией на основе комплексной оценки их состояния. Метод. реком. Н. Новгород; НГМА, ННИКВИ; 2004.
110. Гордецов А.С. Диагностическая ИК-спектроскопия. Настоящее и будущее. Нижегородский мед журнал 2002; 4: 95—98.