

УДК 543.613;543.544.3;543.51

ВЛИЯНИЕ СОПУТСТВУЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ НА ПРОФИЛЬ ЛЕТУЧИХ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ, ВХОДЯЩИХ В СОСТАВ ВЫДЫХАЕМОГО ВОЗДУХА ПАЦИЕНТОВ С РАКОМ ЛЕГКИХ

© 2023 г. Э. М. Гашимова^а*, А. З. Темердашев^а,
В. А. Порханов^б, И. С. Поляков^б, Д. В. Перунов^б

^аКубанский государственный университет
ул. Ставропольская, 149, Краснодар, 350040 Россия

^бНаучно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 им. С.В. Очаповского
ул. 1 Мая, 167, Краснодар, 350086 Россия

*e-mail: elina.gashimova@yandex.ru

Поступила в редакцию 11.03.2023 г.

После доработки 30.03.2023 г.

Принята к публикации 30.03.2023 г.

Диагностика рака легких по выдыхаемому воздуху — перспективное направление развития медицины, однако многие пациенты помимо рака легких имеют и другие сопутствующие заболевания, что может сказываться на качестве создаваемых диагностических методов. Настоящая работа посвящена изучению возможного влияния наиболее распространенных сопутствующих заболеваний: хронической сердечной недостаточности, гипертонии, ожирения, сахарного диабета и атеросклероза на состав летучих органических соединений из выдыхаемого воздуха пациентов с раком легких с использованием метода газовой хромато-масс-спектрометрии. Найдены некоторые компоненты и их соотношения, отличающиеся в группах пациентов с раком легких с различными сопутствующими заболеваниями.

Ключевые слова: ГХ-МС, выдыхаемый воздух, летучие органические соединения, рак легких, сопутствующие заболевания.

DOI: 10.31857/S0044450223090050, **EDN:** ZWSMXI

Разработка и внедрение неинвазивных способов диагностики может повысить качество лечения и способствовать увеличению охвата пациентов за счет простоты процедур диагностики и отсутствия дополнительных требований к стерильности оборудования и квалификации медицинского персонала. Такой подход позволяет выявлять заболевания на ранних этапах, что может значительно увеличить эффективность и сократить срок курса лечения.

Выдыхаемый воздух — один из наиболее интересных объектов исследования для неинвазивной диагностики различных заболеваний, потенциал которого активно изучается [1–3]. Наибольший интерес представляют легочные заболевания, в частности рак легких — одно из опаснейших онкологических заболеваний с максимальным количеством летальных исходов [4–6]. Продемонстрирована возможность диагностировать и другие легочные заболевания, такие как астма [7], хроническая обструктивная болезнь легких [8, 9], муковисцидоз [10], а также различные инфекционные заболевания: COVID 19 [11, 12], туберкулез [13] и др. [14]. С другой стороны, изучается возможность диагностирования не только легочных заболеваний

по компонентам выдыхаемого воздуха: онкологических заболеваний различных локализаций [15–18], сахарного диабета [19, 20], заболеваний печени и желудочно-кишечного тракта [21, 22].

Независимо от типа заболевания в исследованиях по выявлению биомаркеров в выдыхаемом воздухе участвуют две группы добровольцев — с наличием и отсутствием заболевания. В результате выявляют уникальные биомаркеры, характерные для одной из исследуемых групп добровольцев, либо совокупности наиболее отличных компонентов, на основании которых с применением математического моделирования создают диагностическую модель. Для идентификации биомаркеров заболеваний выдыхаемый воздух целесообразно анализировать методом газовой хромато-масс-спектрометрии (ГХ-МС), учитывая возможность проведения качественного и количественного анализа профиля летучих органических соединений (ЛОС) одновременно [23, 24]. Однако ввиду длительности анализа и сложности обработки данных, а также многостадийности процедуры анализа, включающей отбор проб, концентрирование компонентов (чаще всего в сорбции

онных трубках [24–26] либо на волокне для твердофазной микроэкстракции [27, 28]) применяют и альтернативные методы: спектрометрию ионной подвижности с детектированием ионов в масс-спектрометре [29], масс-спектрометрию выбранных ионов в потоке [30, 31], масс-спектрометрию с реакцией переноса протона [32, 33]. Перечисленные методы превосходят ГХ-МС по времени и по простоте процедуры анализа, однако уступают на этапе идентификации компонентов. Предложены и более простые конструкции по типу “электронный нос” и мобильные диагностические комплексы, как коммерчески доступные, например Aeonose [34] или Cyranose 320 [35], так и оригинальные [36, 37], для решения задач диагностики различных заболеваний. Подобные приборы способны детектировать совокупность компонентов без возможности идентификации, кроме того, их можно настраивать на определенные компоненты. В качестве примера можно привести аналитическую систему с планарными микрофлюидными колонками и термодесорбером для определения ацетона в выдыхаемом воздухе [38].

Несмотря на разнообразие применяемых аналитических методов для выявления биомаркеров заболеваний, довольно часто перечень предполагаемых биомаркеров для диагностики разных заболеваний может совпадать, например, ацетон относят к биомаркерам как рака легких, так и сахарного диабета, а содержание гептанола отличается у здоровых людей и пациентов с раком молочной железы, раком легких, раком желудка [1]. В то же время в различных исследованиях перечень предполагаемых биомаркеров для одного и того же заболевания, например рака легких, существенно отличается [25, 27, 29]. Другой проблемой является наличие у пациента сопутствующих заболеваний, что может не всегда учитываться при проведении исследований. В частности, образцы выдыхаемого воздуха, полученные от пациентов с раком легких и пациентов с другими легочными заболеваниями, сравнивали неоднократно [39, 40]. Кроме того, сравнивали пациентов с раком легких с наличием и отсутствием сопутствующих заболеваний легких [41]. Однако пациенты могут иметь целый ряд заболеваний, в том числе и не только легочных, которые могут вносить вклад в вариативность профилей ЛОС, что необходимо принимать во внимание.

В настоящей работе исследовано влияние сопутствующих заболеваний на профиль ЛОС из выдыхаемого воздуха пациентов с раком легких с целью выявления предполагаемых веществ-кандидатов и их соотношений, изменяющихся в зависимости от наличия или отсутствия сопутствующего заболевания. Представлены результаты ГХ-МС-анализа выдыхаемого воздуха пациентов с раком легких, у которых кроме этого диагностированы хроническая сердечная недостаточность

(ХСН), гипертония, ожирение, сахарный диабет и атеросклероз.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Участники исследования. Эксперимент проводили с участием 53 больных раком легких, проходивших курс лечения в НИИ ККБ № 1 им. С.В. Очаповского (Краснодар). У 14 пациентов помимо рака легких диагностированы ХСН, гипертония и ожирение; 12 пациентов с раком легких также больны сахарным диабетом; у пяти пациентов с раком легких диагностирован атеросклероз; 22 пациента не имели сопутствующих заболеваний. Медианы возрастов всех групп участников исследования находились в пределах от 58 до 70 лет. Пробы отбирали натошак. В случае если пациент курил, пробы отбирали минимум через 2.5 ч после курения. Перед отбором проб участники исследования не менее 10 мин находились в спокойном состоянии в помещении, где проходит отбор проб. Локальный этический комитет НИИ ККБ им. С.В. Очаповского министерства здравоохранения Краснодарского края (протокол № 122 заседания локального этического комитета от 19.12.2019 г.) одобрил проведение данного клинического исследования.

Материалы и методы. Стандартные образцы бензола, толуола, этанола, ацетонитрила, *n*-гептана, *n*-гексана (>95%, Sigma-Aldrich, США), диэтилового эфира (>95%, Acros Organics, Бельгия), ацетона, пропанола-1, пропанола-2 х. ч. (Вектон, Россия), этилацетата, бутилацетата х. ч. (Компонент-реактив, Россия) использовали при проведении ГХ-МС-анализа.

Приборы и оборудование. Для отбора проб использовали тедларовые пробоотборные пакеты объемом 5 л (Supelco, Bellefonte, PA, США). Отобранные пробы выдыхаемого воздуха концентрировали в сорбционные трубки с сорбентом Tenax TA (35/60 меш) (ЗАО СКБ “Хроматэк”, Россия). Концентрирование проводили следующим образом: 0.5 л пробы из пробоотборного пакета пропускали со скоростью 200 мл/мин через сорбционную трубку с применением аспиратора ПВ-2 (ЗАО СКБ “Хроматэк”, Россия). В день отбора проб также отбирали пробу окружающего воздуха.

Для проведения ГХ-МС-анализа использовали газовый хроматограф Хроматэк-Кристалл 5000.2 с квадрупольным масс-спектрометрическим детектором Хроматэк МСД с источником электронной ионизации и двухстадийным термодесорбером ТДС-1 (ЗАО СКБ “Хроматэк”, Россия). Хроматографическое разделение ЛОС проводили на капиллярной колонке Supelco Supel-Q PLOT (30 м × 0.32 мм). Условия концентрирования и анализа проб оптимизированы ранее [42]. Полученные данные обрабатывали с помощью программного обеспечения “Хроматэк Аналитик” (ЗАО СКБ

Таблица 1. Условия анализа проб выдыхаемого воздуха методом газовой хромато-масс-спектрометрии с термодесорбцией

Параметр	Значение			
Термодесорбер				
Газ-носитель	Гелий			
Температура крана, °C	150			
Температура переходной линии, °C	180			
Температура десорбции, °C	250			
Начальная температура ловушки, °C	−10			
Конечная температура ловушки, °C	250			
Время десорбции, мин	5			
Хромато-масс-спектрометр				
Температура инжектора, °C	250			
Деление потоком	1 : 10			
Температура источника ионизации, °C	200			
Температура переходной линии, °C	250			
Режим сканирования	Сканирование полного ионного тока			
Диапазон сканирования масс, Да	33–220			
Энергия ионизации, эВ	70			
Температурная программа:				
скорость нагрева, °C/мин	0	10	6	4
<i>t</i> , °C	50	150	220	250
время, мин	0	0	7	0
скорость потока газа-носителя, мл/мин	1.30			

“Хроматэк”, Россия). Условия ГХ-МС-анализа приведены в табл. 1.

При отсутствии стандартных образцов компоненты идентифицировали путем сопоставления полученных масс-спектров с библиотечными (NIST 17). Удовлетворительным признавали результат, при котором фактор подобия спектра превышал 85%.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Создание способа диагностики рака легких путем анализа выдыхаемого воздуха — весьма сложная задача, решение которой предложено различными исследовательскими группами, однако отличия в результатах весьма существенны. Данная задача требует комплексного подхода и предварительной оценки влияния многих факторов, одним из которых является наличие у пациентов сопутствующих заболеваний. Рак легких нередко диагностируется у пациентов, имеющих и другие заболевания, что часто не учитывается. Данная работа посвящена оценке влияния некоторых сопутствующих заболеваний на состав выдыхаемого воздуха пациентов с раком легких. Заболевания сердечно-сосудистой системы наиболее распространены среди пациентов с раком легких, так как большинство из них — пожилые люди. Весьма распространены заболеваниями данной категории пациен-

тов являются также сахарный диабет, атеросклероз, заболевания желудка и ожирение. Анализировали выдыхаемый воздух пациентов с раком легких с четырьмя типами сопутствующих заболеваний: хронической сердечной недостаточностью, гипертонией и ожирением; сахарным диабетом; заболеваниями желудка, включая различные формы гастрита и эрозию желудка; атеросклерозом. Профиль ЛОС каждой из групп сопоставляли с профилем ЛОС группы пациентов с раком легких, не имеющих сопутствующих заболеваний с применением теста Манна–Уитни. В табл. 2 представлены соединения и соотношения, отличающиеся в группах каждого из заболеваний. Из всех сопутствующих заболеваний на профиль ЛОС выдыхаемого воздуха меньше всего влияют заболевания желудка. В работе [43], посвященной разработке способов диагностики заболеваний желудка по составу выдыхаемого воздуха с применением “электронного носа”, потенциальные биомаркеры не идентифицировали. В работе [44] сопоставление данных о пациентах с гастритом и с раком желудка показало пониженное содержание 1,3-диоксолан-2-метанола и бензотиазола и повышенное содержание ряда других компонентов у пациентов с гастритом. В работе [45] наличие в выдыхаемом воздухе диметилсульфида отнесли к ожирению, однако в настоящем исследовании зафиксировано большое число сульфосодержащих соединений в разных

Таблица 2. Соединения (соотношения), отличающиеся в группах больных раком легких в зависимости от наличия и типа сопутствующего заболевания (тест Манна–Уитни)

Сопутствующее заболевание	Соединение (соотношение)	<i>p</i> -уровень
Заболевания желудка	2,3-Бутандион	0.0059
	2,3-Бутандион/аллил метил сульфид	0.0155
ХСН + Гипертония + Ожирение	Диметил трисульфид	0.0067
	1-Метилтиопропен	0.0222
	1-Метилтиопропан	0.0119
	Диметил трисульфид/диметилдисульфид	0.0016
	Диметил трисульфид/1-метилтиопропан	0.0212
	Диметил трисульфид/диметилсульфид	0.0119
	Диметил трисульфид/ацетон	0.0061
	Диметил трисульфид/изопрен	0.0108
	2,3-Бутандион/диметилдисульфид	0.0285
	2,3-Бутандион/2-пентанон	0.0031
	2,3-Бутандион/1-метилтиопропен	0.0045
	2,3-Бутандион/1-метилтиопропан	0.0178
	2,3-Бутандион/диметилсульфид	0.0273
Сахарный диабет	Бензальдегид/диметилсульфид	0.0475
	Аллил метил сульфид/1-метилтиопропен	0.0166
	Аллил метил сульфид/1-метилтиопропан	0.0320
	1-Метилтиопропан/диметилсульфид	0.0065
	1-Метилтиопропан/изопрен	0.0382
Атеросклероз	2-Бутанон/аллил метил сульфид	0.0137
	2-Бутанон/2-пентанон	0.0192
	2-Бутанон/изопрен	0.0115
	Ацетонитрил/аллил метил сульфид	0.0192
	Аллил метил сульфид/1-метилтиопропен	0.0493
	Ацетон/изопрен	0.0045

соотношениях, отличающихся у пациентов с раком легких с ожирением и без. В исследовании [46] наблюдали отличия в содержании 7-метил-3-метил-1,6-октадиена, 2-ацетилпиррола и 1-метокси-4-(1-пропенил)-бензола в зависимости от индекса массы тела. Эти соединения попадают в организм экзогенно, так как являются продуктами метаболизма искусственных подсластителей. В настоящем исследовании подобные компоненты не наблюдали, возможно, из-за того, что пробы отбирали натошак. Ранее [47] нами изучена другая выборка пациентов с раком легких и частично рассмотрен вопрос о некоторых сопутствующих заболеваниях, однако в исследовании участвовало гораздо меньше пациентов с сопутствующими заболеваниями. При ожирении наблюдали более высокие соотношения бензальдегид/ацетонитрил и бензальдегид/2,3-бутандион; некоторые соотношения, включающие сульфосодержащие компоненты и 2,3-бутандион, статистически значимо отличались в случае гипертонии. В данной работе также получен ряд других соотношений с сульфосодержащими соединениями и 2,3-бутандионом

при ожирении и гипертонии. В данном случае отличия могут быть обусловлены тем, что в данной работе у пациентов присутствуют гипертония, ожирение и ХСН одновременно, что тоже необходимо принимать во внимание. Соотношение бензальдегид/диметилсульфид статистически значимо отличалось в случае сахарного диабета как в предыдущем исследовании [47], так и в настоящем. Основным биомаркером сахарного диабета является ацетон [38, 48], однако в данном исследовании статистически значимых отличий в случае ацетона не наблюдалось, что может быть связано с тем, что рак легких сильнее сказывается на профиле ЛОС выдыхаемого воздуха, чем сахарный диабет. Отмечено [49], что атеросклероз может быть причиной повышенного содержания альдегидов в выдыхаемом воздухе, однако в данной работе подобных закономерностей не выявлено.

Тест Манна–Уитни позволяет рассматривать только две группы наблюдений, в то время как тест Крускала–Уоллиса – несколько групп с учетом всех возможных попарных сравнений. Первоначально было важно рассмотреть все группы

Таблица 3. Соединения (соотношения), отличающиеся в группах больных раком легких с различными сопутствующими заболеваниями (тест Крускала–Уоллиса)

Соединение (соотношение)	<i>p</i> -уровень
2,3-Бутандион	0.0449
Диметил трисульфид/диметилдисульфид	0.0164
Диметил трисульфид/ацетон	0.0476
2-Бутанон/аллил метил сульфид	0.0331
2-Бутанон/2-пентанон	0.0263
2,3-Бутандион/2-пентанон	0.0124
2,3-Бутандион/1-метилтиопропен	0.0191
Алил метил сульфид/1-метилтиопропен	0.0483
Ацетон/изопрен	0.0257

пациентов с различными сопутствующими заболеваниями по отдельности в сравнении с пациентами без сопутствующих заболеваний. Далее все соединения, отличающиеся хотя бы в одной из групп, проверяли на предмет отличия во всех группах одновременно с применением теста Крускала–Уоллиса. В табл. 3 представлен перечень соединений и их соотношений, значения которых статистически значимо отличались в группах пациентов с различными сопутствующими заболеваниями и без заболеваний. На рис. 1 представлены диаграммы размаха соотношений данных соединений. Многие из данных параметров ранее относили к биомаркерам рака легких: содержание 2,3-бутандиона [27]; соотношение диметилтрисуль-

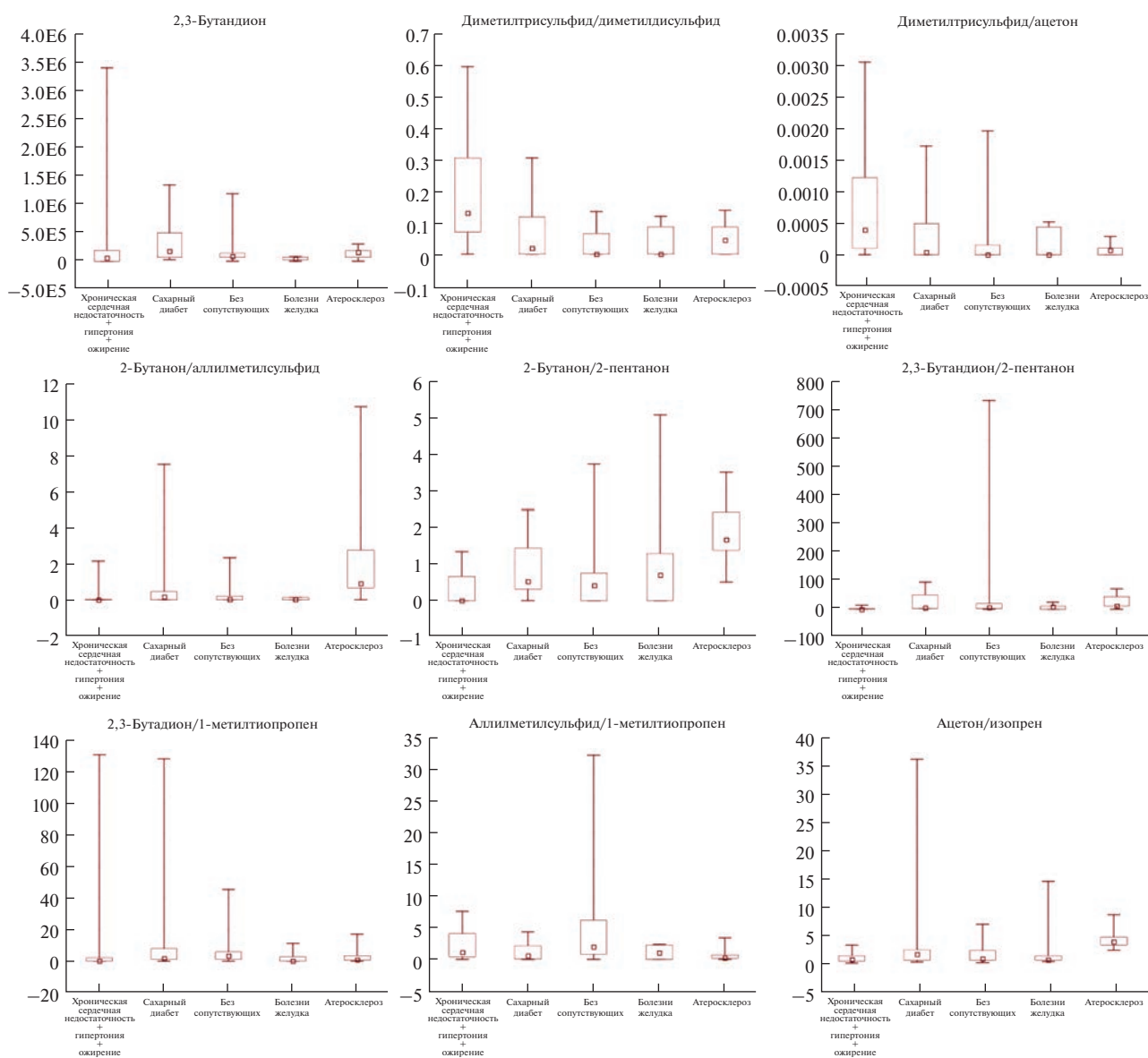


Рис. 1. Диаграммы размаха соотношений летучих органических соединений, отличающихся в группах пациентов с раком легких с различными сопутствующими заболеваниями.

фид/диметилдисульфид ранее неоднократно и для разных выборок относили к биомаркерам рака легких [47, 50], соотношение 2-бутанон/2-пентанон также фигурирует в качестве биомаркера [47], тем не менее изменения содержания данных компонентов и их соотношений могут быть обусловлены наличием у пациента сопутствующего заболевания. Выборка в данном исследовании слишком мала, чтобы говорить о четко выявленных закономерностях, однако данный вопрос следует рассматривать более детально, так как наличие у пациентов сопутствующих заболеваний может искажать профиль ЛОС выдыхаемого воздуха, что впоследствии отразится на чувствительности создаваемых диагностических моделей.

Исследования проводили в рамках выполнения проекта Российского научного фонда и Кубанского научного фонда № 22-13-20018 с использованием научного оборудования ЦКП “Эколого-аналитический центр” Кубанского государственного университета.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Sharma A., Kumar R., Varadwaj P. Smelling the disease: Diagnostic potential of breath analysis // *Mol. Diagn. Ther.* 2023. <https://doi.org/10.1007/s40291-023-00640-7>
2. Yan H., Zhou Y.-G. Electrical sensing of volatile organic compounds in exhaled breath for disease diagnosis // *Curr. Opin. Electrochem.* 2022. V. 33. Article 100922.
3. Kaloumenou M., Skotadis E., Lagopati N., Efsthathopoulos E., Tsoukalas D. Breath analysis: A promising tool for disease diagnosis — the role of sensors // *Sensors.* 2022. V. 22. Article 1238.
4. Antoniou S.X., Gaude E., Ruparel M., Schee M.P., Janes S.M., Rintoul R.C. The potential of breath analysis to improve outcome for patients with lung cancer // *J. Breath Res.* 2019. V. 13. № 3. Article 034002.
5. Keogh R.J., Riches J.C. the use of breath analysis in the management of lung cancer: Is it ready for primetime? // *Curr. Oncol.* 2022. V. 29. P. 7355.
6. Peled N., Fuchs V., Kestenbaum E.H., Oscar E., Bitran R. An update on the use of exhaled breath analysis for the early detection of lung cancer // *Lung Cancer (Auckl).* 2021. V. 12. P. 81.
7. Nidheesh V.R., Mohapatra A. K., Nayak R., Unnikrishnan V.K., Kartha V. B., Chidangil S. UV laser-based photoacoustic breath analysis for the diagnosis of respiratory diseases: Detection of asthma // *Sens. Actuators B: Chem.* 2022. V. 370. Article 132367.
8. Velzen P., Brinkman P., Knobel H.H., Berg J.W.K., Jonkers R.E., Loijmans R.J., Prins J.M., Sterk P.J. Exhaled breath profiles before, during and after exacerbation of COPD: A prospective follow-up study // *J. Chronic Obstr. Pulm. Dis.* 2019. V. 5–6. P. 330.
9. Cazzola M., Segreti A., Capuano R., Bergamini A., Martinelli E., Calzetta L., Rogliani P., Ciaprinini C., Ora J., Paolesse R., Natale C.D., D'Amico A. Analysis of exhaled breath fingerprints and volatile organic compounds in COPD // *COPD Res. Pract.* 2015. V. 1. № 7. Article 32.
10. Dijk F., Woollam M., Angarita-Rivera P., Siegel A., Agarwal M., Davis M., Chmiel J.F., Sanders D.B. Volatile organic compounds in exhaled breath as biomarkers of pulmonary exacerbations in children with cystic fibrosis // *J. Clin. Med.* 2021. V. 10. № 1. P. 330.
11. Zamora-Mendoza B.N., Martinez L.D.L., Rodríguez-Aguilar M., Mizaikoff B., Flores-Ramírez R. Chemometric analysis of the global pattern of volatile organic compounds in the exhaled breath of patients with COVID-19, post-COVID and healthy subjects. Proof of concept for post-COVID assessment // *Talanta.* 2022. V. 236. Article 122832.
12. Ibrahim W., Cordell R.L., Wilde M.J., Richardson M., Carr L., Dasi A.S.D., 1,2, Hargadon B., Free R.C., Monks P.S., Brightling C.E., Greening N.J., Siddiqui S. Diagnosis of COVID-19 by exhaled breath analysis using gas chromatography–mass spectrometry // *ERJ Open Res.* 2021. V. 7. Article 00139.
13. Zetola N.M., Modongo C., Matsiri O., Tamuhla T., Mbongwé B., Matlhagela K., Sepako E., Catini A., Sirugo G., Martinelli E., Paolesse R., Natale C.D. Diagnosis of pulmonary tuberculosis and assessment of treatment response through analyses of volatile compound patterns in exhaled breath samples // *J. Infect.* 2017. V. 74. № 4. P. 367.
14. Berna A.Z., John O.A.R. Breath metabolites to diagnose infection // *Clin. Chem.* 2021. V. 68. № 1. P. 43.
15. Xiang L., Wu S., Hua Q., Bao C., Liu H. Volatile organic compounds in human exhaled breath to diagnose gastrointestinal cancer: A meta-analysis // *Front. Oncol.* 2021. V. 11. Article 606915.
16. Leon-Martínez L.D., Rodríguez-Aguilar M., Gorocica-Rosete P., Domínguez-Reyes C.A., Martínez-Bustos V., Tenorio-Torres J.A., Ornelas-Rebolledo O., Cruz-Ramos J.A., Balderas-Segura B., Flores-Ramírez R. Identification of profiles of volatile organic compounds in exhaled breath by means of an electronic nose as a proposal for a screening method for breast cancer: A case-control study // *J. Breath Res.* 2020. V. 14. № 4. Article 046009.
17. Chung J., Akter S., Han S., Shin Y., Choi T.G., Kang I., Kim S.S. Diagnosis by volatile organic compounds in exhaled breath from patients with gastric and colorectal cancers // *Int. J. Mol. Sci.* 2023. V. 24. № 1. Article 129.
18. Waltman C.G., Marcelissen T.A.T., Roermund J.G.H. Exhaled-breath testing for prostate cancer based on volatile organic compound profiling using an electronic nose device (Aeonose™): A preliminary report // *Eur. Urol. Focus.* 2020. V. 6. № 6. Article 1220.
19. Paleczek A., Grochala D., Rydosz A. Artificial breath classification using XGBoost algorithm for diabetes detection // *Sens.* 2021. V. 21. Article 4187.
20. Kalidoss R., Umapath S. A comparison of online and offline measurement of exhaled breath for diabetes pre-screening by graphene-based sensor; from powder processing to clinical monitoring prototype // *J. Breath Res.* 2019. V. 13. Article 036008.
21. Stavropoulos G., Munster K., Ferrandino G., Saucá M., Ponsioen C., Schooten F.-J., Smolinska A. Liver impairment — the potential application of volatile organic compounds in hepatology // *Metabolites.* 2021. V. 11. Article 618.

22. Hintzen K.F.H., Grote J., Wintjens A.G.W.E., Lubbers T., Eussen M.M.M., Schooten F.J., Bouvy N.D., Peeters A. Breath analysis for the detection of digestive tract malignancies: Systematic review // *BJS Open*. 2021. V. 5. № 2. Article zrab013.
23. Scheepers M.H.M.C., Al-Difaie Z., Brandts L., Peeters A., Grinsven B., Bouvy N.D. Diagnostic performance of electronic noses in cancer diagnoses using exhaled breath: A systematic review and meta-analysis // *BJS Open*. JAMA. Netw. Open. 2022. V. 5. № 6. Article e2219372.
24. Westphal K., Dudzik D., Waszczuk-Jankowska M., Graff B., Narkiewicz K., Markuszewski M.J. Common strategies and factors affecting off-line breath sampling and volatile organic compounds analysis using thermal desorption-gas chromatography-mass spectrometry (TD-GC-MS) // *Metabolites*. 2023. V. 13. Article 8.
25. Pesesse R., Stefanuto P.H., Schleich F., Louis R., Focant J.F. Multimodal chemometric approach for the analysis of human exhaled breath in lung cancer patients by TD-GC × GC-TOFMS // *J. Chromatogr. B*. 2019. V. 1114–1115. P. 146.
26. Oort P.M., Brinkman P., Slingers G., Koppen G., Maas A., Roelofs J.J., Schnabel R., Bergmans D. C., Raes M., Goodacre R., Fowler S.J., Schultz M.J., Bos L.D. Exhaled breath metabolomics reveals a pathogen-specific response in a rat pneumonia model for two human pathogenic bacteria: A proof-of-concept study // *Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol.* 2019. V. 316. № 5. P. L751.
27. Filipiak W., Filipiak A., Sponring A., Schmid T., Zelger B., Ager C., Klodzinska E., Denz H., Pizzini A., Lucciarini P., Jamnig H., Troppmair J., Amann A. Comparative analyses of volatile organic compounds (VOCs) from patients, tumors and transformed cell lines for the validation of lung cancer-derived breath markers // *J. Breath Res.* 2014. V. 8. № 2. <https://doi.org/10.1088/1752-7155/8/2/027111>
28. Mendel J., Frank K., Edlin L., Hall K., D. Webb, Mills J., Holness H.K., Furton K.G., Mills D. Preliminary accuracy of COVID-19 odor detection by canines and HS-SPME-GC-MS using exhaled breath samples // *Forensic Sci. Int.: Synergy*. 2021. V.3. Article 100155.
29. Lamote K., Vynck M., Thas O., Cleemput J., Nackaerts, K., Meerbeeck J.P. Exhaled breath to screen for malignant pleural mesothelioma: A validation study // *Eur. Respir. J.* 2017. V. 50. № 6. Article 1700919.
30. Smith D., Spanel P., Demarais N., Langford V.S., McEwan M.J. Recent developments and applications of selected ion flow tube mass spectrometry (SIFT-MS) // *Mass Spectrom. Rev.* 2023. Article e21835.
31. Tsou P.H., Lin Z.L., Pan Y.C., Yang H.C., Chang C.J., Liang S.K., Wen Y.F., Chang C.H., Chang L.Y., Yu K.L., Liu C.J., Keng L.T., Lee M. R., Ko J.C., Huang G.H., Li Y.K. Exploring volatile organic compounds in breath for high-accuracy prediction of lung cancer // *Cancers*. 2021. V. 13. № 6. Article 1431.
32. Pleil J.D., Hansel A., Beauchamp J. Advances in proton transfer reaction mass spectrometry (PTR-MS): Applications in exhaled breath analysis, food science, and atmospheric chemistry // *J. Breath Res.* 2019. V. 13. № 3. Article 039002.
33. Jung Y.J., Seo H.S., Kim J.H., Song K.Y., Park C.H., Lee H.H. Advanced diagnostic technology of volatile organic compounds real time analysis analysis from exhaled breath of gastric cancer patients using proton-transfer-reaction time-of-flight mass spectrometry // *Front. Oncol.* 2021. V. 11. Article 560591.
34. Kort S., Brusse-Keizer M., Gerritsen J. W., Schouwink H., Citgez E., Jongh F. Maten J., Samii S., Bogart M., Palen J. Improving lung cancer diagnosis by combining exhaled-breath data and clinical parameters // *ERJ Open Res.* 2020. V. 6. № 1. Article 00221.
35. Dragonieri S., Quaranta V.N., Carratu P., Ranieri T., Resta O. Exhaled breath profiling by electronic nose enabled discrimination of allergic rhinitis and extrinsic asthma // *Biomarkers*. 2019. V. 1. P. 70.
36. Saidi T., Moufid M., Beleño-Saenz K.J., Welearegay T.G., Bari N.E., Jaimes-Mogollon A.L., Ionescu R., Bourkadi J.E., Benamor J., Ftouh M. E., Bouchikhi B. Non-invasive prediction of lung cancer histological types through exhaled breath analysis by UV-irradiated electronic nose and GC/QTOF/MS // *Sens. Actuators B: Chem.* 2020. V. 311. Article 127932.
37. Cai Y., Huang L., Sun W., Xu C., Ren X., Ye Y., Zhu Y., Sun L., Jiang D., Zhang Q., Wang Y. Noninvasive analysis of exhaled breath for gastric cancer diagnosis using paper-based smartphone nano-optoelectronic noses // *Sens. Actuators B: Chem.* 2023. V. 381. Article 133411.
38. Платонов И.А., Колесниченко И.Н., Павлова Л.В., Муханова И.М., Платонов В.И. Мобильный диагностический комплекс для экспрессного количественного определения ацетона в выдыхаемом воздухе // *Сорбционные и хроматографические процессы*. 2022. Т. 22. № 4. С. 365.
39. Corradi M., Poli D., Banda I., Bonini S., Mozzoni P., Pinelli S., Alinovi R., Andreoli R., Ampollini L., Casalini A., Carbognani P., Goldoni M., Mutti A. Exhaled breath analysis in suspected cases of non-small-cell lung cancer: A cross-sectional study // *J. Breath Res.* 2015. V. 9. № 2. Article 027101.
40. Hubers A.J., Brinkman P., Boksem R.J., Rhodius R.J., Witte B.I., Zwinderman A.H., Heideman D.A.M., Duin S., Koning R., Steenbergen R.D.M., Snijders P.J.F., Smit E.F., Sterk P.J., Thunnissen E. Combined sputum hypermethylation and enose analysis for lung cancer diagnosis // *J. Clin. Pathol.* 2014. V. 67. № 8. P. 707.
41. Hashoul D., Haick H. Sensors for detecting pulmonary diseases from exhaled breath // *Eur. Respir. Rev.* 2019. V. 28. № 152. Article 190011.
42. Гашимова Э.М., Темердашев А.З., Порханов В.А., Поляков И.С., Перунов Д.В., Азарян А.А., Дмитриева Е.В. Оценка возможности газохроматографического определения летучих органических соединений в выдыхаемом воздухе для неинвазивной диагностики рака легких // *Журн. аналит. химии*. 2019. Т. 74. № 5. С. 365.
43. Chen Y., Xia R., Feng Y. The research of chronic gastritis diagnosis with electronic noses // *J. Sens.* 2021. V. 2021. Article 5592614.
44. Tong H., Wang Y., Li Y., Liu S., Chi C., Liu D., Guo L., Li E., Wang C. Volatile organic metabolites identify patients with

- gastric carcinoma, gastric ulcer, or gastritis and control patients // *Cancer Cell Int.* 2017. V. 17. Article 108.
45. *Oyerinde A.S., Selvaraju V., Babu J.R., Geetha T.* Potential role of oxidative stress in the production of volatile organic compounds in obesity // *Antioxidants.* 2023. V. 12. № 1. Article 129.
46. *Blanchet L., Smolinska A., Baranska A., Tigchelaar E., Swertz M., Zhernakova A., Dallinga J. W., Wijmenga C., Schooten F.J.* Factors that influence the volatile organic compound content in human breath // *J. Breath Res.* 2017. V. 11. № 1. Article 016013.
47. *Temerdashev A.Z., Gashimova E.M., Porkhanov V.A., Polyakov I.S., Perunov D.V., Dmitrieva E.V.* Non-Invasive lung cancer diagnostics through metabolites in exhaled breath: Influence of the disease variability and comorbidities // *Metabolites.* 2023. V. 13. Article 203.
48. *Dixit K., Fardindoost S., Ravishankara A., Tasnim N., Hoorfar M.* Exhaled breath analysis for diabetes diagnosis and monitoring: Relevance, challenges and possibilities // *Biosensors.* 2021. V. 11. Article 476.
49. *Das S., Pal M.* Non-invasive monitoring of human health by exhaled breath analysis: A comprehensive review // *J. Electrochem. Soc.* 2020. V. 167. Article 037562.
50. *Gashimova E., Osipova A., Temerdashev A., Porkhanov V., Polyakov I., Perunov D., Dmitrieva E.* Study of confounding factors influence on lung cancer diagnostics effectiveness using gas chromatography–mass spectrometry analysis of exhaled breath // *Biomark. Med.* 2021. V. 15. № 11. P. 821.