



В. Г. Передерий, А. В. Казнодій

Национальный медицинский университет
имени А. А. Богомольца, Киев

Запахи разных болезней: диагностика с помощью дыхательных тестов и анализа летучих органических соединений

Известно, что человек в процессе своей жизнедеятельности, в том числе во время болезни, выделяет более 3000 запахов, которые являются как конечными, так и промежуточными продуктами метаболизма организма и микробного содружества. Установлено, что для выявления колоректального рака, желудочно-кишечных и других заболеваний можно применять газовую хромато-масс-спектрометрию, спектроскопию ядерного магнитного резонанса, «электронный нос».

Ключевые слова: дыхательный тест, летучие органические соединения, колоректальный рак, аденома, скрининг, «электронный нос», «обоняние собаки».

Общеизвестно, что при метаболизме происходит распад сложных органических соединений до простых. Этот процесс сопровождается образованием многочисленных запахов, которые мы в ряде случаев можем непосредственно уловить с помощью обоняния. Однако человеческое обоняние способно уловить лишь незначительную часть из более чем 3 тыс. запахов, образующихся как в результате обычной жизнедеятельности человека, так и при возникновении большого количества болезней. Еще в начале 1930-х было установлено, что конечные метаболические продукты можно пометить при помощи изотопов, в частности изотопа углерода, как радиоактивного (^{14}C), так и нерадиоактивного (^{13}C), и таким образом диагностировать разные патологические состояния и болезни. К сожалению, тогда эти тесты можно было проводить лишь на масс-спектрометрах, а позднее — на хромато-масс-спектрометрах, которые являются дорогими приборами и используются в основном в научных целях. Для широкого использования в медицинской практике метод должен быть дешевым, доступным и быстрым в отношении диагностики. В начале 1990-х был предложен метод инф-

ракрасной спектрометрии (ИС) (на котором основаны ^{13}C -дыхательные тесты), позволивший упростить и ускорить диагностику до нескольких часов и даже минут. Этот метод на порядок дешевле, чем хромато-масс-спектрометрия.

^{13}C -дыхательные тесты

В настоящее время в гастроэнтерологической практике применяют более 50 дыхательных тестов, которые являются одними из наиболее точных неинвазивных исследований многих заболеваний желудочно-кишечного тракта. Так, с помощью ^{13}C -дыхательных тестов можно определить наличие инфекции *Helicobacter pylori*, скорость опорожнения желудка, синдром избыточного бактериального роста (СИБР), внешнесекреторную недостаточность поджелудочной железы, количество нормально функционирующих клеток печени, расход энергии, разные виды энтеропатии и др. Нами эти тесты используются в диагностике и контроле за лечением уже на протяжении 17 лет. С их помощью обследованы более 50 тыс. пациентов [3].

Лидером среди ^{13}C -дыхательных тестов является ^{13}C -мочевинный дыхательный тест, который позволяет диагностировать инфекцию *Helicobacter pylori* почти со 100 % точностью. В связи

с этим ^{13}C -мочевинный дыхательный тест в мировой гастроэнтерологической практике рассматривают как золотой стандарт диагностики этой инфекции [3].

^{13}C -метацетиновый дыхательный тест позволяет определить состояние дезинтоксикационной функции печени и долю нормально функционирующих клеток печени раньше и точнее, чем биохимические анализы крови, а также наличие фиброза печени на ранних стадиях [3].

^{13}C -октаноевый дыхательный тест применяют для исследования скорости эвакуации твердой, полужидкой и жидкой пищи из желудка, что позволяет определить степень нарушения моторно-эвакуаторной функции желудка. Наш опыт — это более 1 тыс. проведенных и проанализированных тестов, по результатам которых установлена возможность определять степень тяжести нарушений моторно-эвакуаторной функции желудка и подбирать необходимые дозы препаратов (разовая, суточная и курсовая) для адекватной коррекции этих нарушений и контроля за эффективностью лечения. Показаниями для проведения октаноевого дыхательного теста являются: все случаи неисследованной диспепсии; все варианты функциональной диспепсии; гастроэзофагеальная болезнь (тест позволяет объективизировать замедленную эвакуацию желудка и назначить лечение, которое, по нашим данным, способно на 90 % снизить риск развития ранних рецидивов гастроэзофагеальной болезни); повторное появление симптомов диспепсии после успешной эрадикации *H. pylori*; хронический панкреатит; сахарный диабет (тест позволяет корректировать время введения инсулина и проводить прокинетику терапию); системные заболевания соединительной ткани; подозрение на гастропарез другого генеза [4].

^{13}C -лактозный дыхательный тест позволяет диагностировать лактазную недостаточность, то есть непереносимость молока, а также продуктов из молока (молочнокислых продуктов, мягких и твердых сыров). Показан всем лицам с жалобами на метеоризм (повышенное газообразование), урчание и боли в животе любой локализации и диарею (постоянную или эпизодическую).

^{13}C -амилазный дыхательный тест помогает исследовать одну из внешнесекреторных функций поджелудочной железы — определить количество фермента амилазы, который расщепляет углеводы.

^{13}C -триглицеридный дыхательный тест позволяет косвенно определить количество панкреатической липазы, которая расщепляет жиры, выделенную в двенадцатиперстную кишку. С его

помощью можно достаточно точно установить не только среднетяжелую и тяжелую степень внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы, но и легкую ее степень.

^{13}C -бикарбонатный дыхательный тест позволяет определить состояние основного обмена и его изменения в зависимости от психоэмоциональных и физических нагрузок. Сравнив результаты выполнения теста в состоянии покоя и при физической нагрузке, врач может подобрать диету, которая поможет избавиться от таких заболеваний, как ожирение, жировая болезнь печени, сахарный диабет 2 типа, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия и др.

Водородные дыхательные тесты

В практическую гастроэнтерологию внедрены водородные дыхательные тесты, которые также являются быстрым неинвазивным методом диагностики различных заболеваний, и способствуют назначению своевременной и оптимальной терапии. В 2008 г. был принят Римский консенсус по водородным дыхательным тестам, в котором изложены рекомендации международных экспертов относительно показаний и методов проведения водородных дыхательных тестов при заболеваниях пищеварительного канала [18].

Принцип водородных дыхательных тестов основан на том, что часть водорода, образовавшегося при ферментации бактериями субстрата в толстой кишке, попадает в кровь и выделяется при выдохе, что позволяет определить его количество. С помощью разных технологий установлено, что объем кишечного газа в норме составляет менее 200 мл [9, 20]. За сутки в среднем из организма выводится 0,1–0,5 л газов.

Целью забора дыхательной пробы является сбор альвеолярного воздуха, в котором содержание CO_2 постоянно и составляет около 5% [22]. Экскретируемый через легкие водород (около 14–20%) отражает его кишечную продукцию в толстой кишке. Таким образом, измерив концентрацию водорода в выдыхаемом воздухе, можно оценить его кишечную продукцию [21]. Более высокая концентрация CO_2 , выделяющегося из прямой кишки, обнаружена в случаях, когда концентрация водорода в газах также была высокой из-за бактериальных ферментативных реакций [18].

Водородный дыхательный тест с глюкозой применяют для диагностики чрезмерного бактериального роста в тонкой кишке. При наличии ряда условий тонкий кишечник может быть заселен избыточным количеством микроорганизмов. Это состояние получило название «синдром избыточного бактериального роста» и может

проявляться метеоризмом, схваткообразными болями в животе, диареей, недостаточностью жирорастворимых витаминов (А, D, E, К) и витамина В₁₂, что может вызывать сухость кожи, рахит, нарушение репродуктивной функции у женщин, нарушение системы свертывания крови и др.

Данный тест с лактозой позволяет диагностировать непереносимость молока и продуктов из молока (лактазная недостаточность).

Водородный дыхательный тест с лактулозой применяют для определения времени транзита по тонкой кишке. Нарушение времени транзита может вызывать боль в животе без четкой локализации, бурчание, вздутие и диарею. Данное нарушение встречается при синдроме раздраженного кишечника и других заболеваниях кишечника, часто сочетается с ферментопатиями (фруктозной, лактазой) и пищевой непереносимостью [3].

Методы анализа летучих органических соединений

В последние годы появилась возможность изучать не только выдыхаемый воздух, но и запахи (летучие органические соединения), исходящие от человека.

По результатам применения современных методов диагностики установлено, что запахи, выделяемые человеком как конечный продукт метаболизма, изменяются вследствие инфицирования, воспаления, опухолевых заболеваний, а также под воздействием некоторых внешних факторов (лекарства, диета) или изменения в составе микроорганизмов. Запахи, исходящие от здорового человека и в случае воздействия перечисленных факторов, существенно отличаются, причем это в большой степени зависит от того, какой субстрат используют для диагностики. Поэтому при анализе запахов, выделяемых легкими, с поверхности кожи либо определяемых в кале, получают разные результаты у одного и того же человека, когда он здоров и болен.

В настоящее время диагностику запахов проводят на основе анализа количества летучих органических соединений (ЛОС), которые можно использовать как информативные неинвазивные биомаркеры общего состояния метаболизма человека, позволяющие определить состояние здоровья или болезни [29]. В частности, анализ ЛОС (газ, отходящий из кишечника) позволяет выявить на ранних стадиях колоректальный рак (КРР), который еще не выявляется при колоноскопии [6].

Летучие органические соединения состоят из газообразных химических веществ на основе

углерода. Они воспринимаются с помощью сенсорной обонятельной нервной системы и образуют молекулярную основу для нашего обоняния. Анализируют ЛОС в выдыхаемом воздухе, моче, поте, вагинальных выделениях и фекалиях (табл. 1). Таким образом, ученые получили возможность распознавать запахи у пациента с той или иной патологией.

Дважды лауреат Нобелевской премии Лайнус Полинг был первым, кто в 1971 г. выявил несколько сотен летучих органических веществ в очень низких концентрациях (частиц на миллиард/частиц на триллион) в выдыхаемом воздухе [23]. В настоящее время существуют несколько методов, позволяющих идентифицировать — газовая хромато-масс-спектрометрия (ГХ-МС) (разделение ЛОС по физическим и химическим свойствам) и спектроскопия ядерного магнитного резонанса (ЯМР). Эти техники позволяют установить связь отдельных ЛОС со специфичными патофизиологическими изменениями в организме. Кроме того, анализировать ЛОС можно с помощью модели органа чувств [27]. Эта методика напоминает обоняние у млекопитающих и поэтому называется «электронным носом» (eNose) [11]. Хотя последний метод не позволяет идентифицировать специфичные ЛОС, благодаря ему можно избежать необходимости в дорогостоящем и трудоемком тестировании путем предоставления результатов в реальном времени и распределении пациентов на группы. Модель органа чувств наиболее подходящая для ежедневной клинической практики, где специфические знания о ЛОС не являются обязательными. Кроме того, данная методика имеет высокую пропускную способность, что особенно важно для программы скрининга населения.

Таблица 1. Содержание летучих органических соединений у здоровых лиц [13]

Субстрат	Количество соединений
Выдыхаемый воздух	872
Слюна	359
Кровь	154
Грудное молоко	256
Секрет кожи	532
Моча	279
Кал	381

Хромато-масс-спектрометрия. Масс-спектрометры используют для анализа органических и неорганических соединений. Большинство анализируемых образцов представляют собой смеси. Даже при использовании эффективных способов подготовки проб для выделения интересных соединений приходится анализировать смесь. Значение газовой и жидкостной хроматографии объясняется их способностью разделять компоненты смеси. Сочетание газовой хроматографии с масс-спектрометрией — метод, с помощью которого все составляющие 100-компонентной смеси можно разделить и идентифицировать, если даже их содержание в пробе составляет ничтожное количество [2].

Первым условием, необходимым для получения масс-спектра, является превращение нейтральных молекул и атомов в заряженные частицы — ионы. Этот процесс называется ионизацией и по-разному осуществляется для органических и неорганических веществ.

Второе необходимое условие — перевод ионов в газовую фазу в вакуумной части масс-спектрометра. Глубокий вакуум обеспечивает беспрепятственное движение ионов внутри масс-спектрометра, а при его отсутствии ионы рассеиваются и рекомбинируют (превращаются в незаряженные частицы). Органические вещества в большинстве случаев представляют собой многокомпонентные смеси. Например, в запахе жареной курицы содержится 400 компонентов (то есть 400 органических соединений) [31].

Хромато-масс-спектрометрия — гибрид хроматографии (газовой или жидкостной) и масс-спектрометрии. Процессы разделения и анализа при использовании этого метода протекают независимо друг от друга.

Как газовый хроматограф, так и масс-спектрометр представляют собой в принципе относительно несложные приборы, а получаемые с помощью каждого из них аналитические данные просты для понимания и использования. Когда эти два прибора соединяют в единую хромато-масс-спектрометрическую систему, то возможности такой системы увеличиваются экспоненциально. Для того чтобы проанализировать огромное количество данных, полученных при помощи ГХ-МС, необходим специальный компьютер. Полученные с помощью ГХ-МС-детектора спектры позволяют получить такую информацию о качественном составе пробы, какую не могут дать другие газохроматографические детекторы [1, 2].

Спектроскопия ядерного магнитного резонанса. ЯМР-спектроскопия — спектроскопический метод исследования химических объектов. Суть

метода заключается в том, что одни и те же ядра атомов в зависимости от своего окружения в молекуле дают разные сигналы ЯМР. Отличие такого сигнала ЯМР от сигнала стандартного вещества позволяет определить так называемый химический сдвиг, который обусловлен химическим строением изучаемого вещества. Методика ЯМР позволяет определить химическое строение веществ, конформацию молекул, эффекты взаимного влияния, внутримолекулярные превращения. Наиболее важными для химии и практического использования являются спектроскопия протонного магнитного резонанса (ПМР-спектроскопия), а также спектроскопия ЯМР на ядрах углерода-13 (^{13}C -ЯМР-спектроскопия), фтора-19 (^{19}F -ЯМР-спектроскопия), фосфора-31 (^{31}P -ЯМР-спектроскопия).

Подобно ИС ЯМР-спектроскопия дает информацию о молекулярном строении химических веществ, но более полную. ЯМР-спектроскопия позволяет изучать динамические процессы в образце — определять константу скорости химических реакций, величину энергетических барьеров внутримолекулярного вращения. Это делает ЯМР-спектроскопию удобным средством как в теоретической органической химии, так и для анализа биологических объектов. На сегодняшний день ЯМР-спектроскопия является единственным методом, который не нуждается в разделении смеси исследуемых метаболитов. Хотя чувствительность ЯМР-спектроскопии несколько ниже, чем ГХ-МС, она позволяет быстро, одновременно и с высокой точностью определить все виды низкомолекулярных метаболитов. Для этого метода характерны высокая воспроизводимость результатов и простота подготовки образцов для исследования.

«Обоняние собаки» («собачий нюх»). У человека общая площадь обонятельных клеток составляет около 4 см^2 , а у немецкой овчарки — 150 см^2 . У человека около 5 млн обонятельных клеток, у фокстерьера — 150 млн, у немецкой овчарки — 200 млн. Таким образом, можно предположить, что нюх собаки примерно в 40 раз чувствительнее, чем человека, некоторые эксперты считают, что еще больше.

Собака по запаху секрета может определить наличие опухоли: по запаху пота — рак кожи, по запаху мочи — рак мочевого пузыря, по запаху дыхания — рак легкого, по запаху вагинального секрета — рак яичников. В 2011 г. было проведено и опубликовано единственное исследование определения с помощью обоняния собаки наличия КРР в выдыхаемом воздухе и водянистых образцах стула [30]. По сравнению с диагности-

кой КРР, проведенной с помощью колоноскопа, специально обученный лабрадор-ретривер был в состоянии отличить пациентов с КРР от здоровых лиц с высокой чувствительностью (0,91) и специфичностью (0,99) по содержанию ЛОС в выдыхаемом воздухе. Результат был еще выше для ЛОС водянистых образцов кала (чувствительность — 0,97, специфичность — 0,99). Методика исследования кала на скрытую кровь имеет чувствительность 0,70, специфичность — 0,85 [30]. Хотя собачье обоняние наглядно продемонстрировало потенциал изучения ЛОС для диагностики КРР, существуют препятствия, ограничивающие использование «собачьего нюха» в клинической практике. Так, обучение собак является дорогостоящим (в США обучение 1 собаки в среднем составляет 14 тыс. дол., а содержание инструктора и собаки — 100 тыс. дол. в год) и занимает много времени. Кроме того, вариабельность выполнения задания собаками остается высокой. В будущем результаты, полученные электронными датчиками (eNose), распознающими основные ЛОС, будут несомненно более достоверными, чем результаты «собачьих заключений».

Диагностика колоректального рака по специфическому запаху

Проведены исследования по диагностике разных заболеваний по специфическим запахам, включая рак легких, молочных желез, простаты. Наибольшее количество работ проведено в отношении КРР, что позволило уже сегодня применять этот метод в практической медицине.

При скрининге потенциальных биомаркеров КРР обнаружены как системные, так и локальные ЛОС в области опухоли. В частности, ЛОС могут быть получены непосредственно из опухоли. Опухолевые клетки имеют нарушенный метаболизм, что связано с их безудержным ростом. Как правило, некроз тканей происходит параллельно с ростом опухолевых клеток. В обоих процессах образуются ЛОС, которые в подобных концентрациях не обнаруживаются у здоровых людей. В месте опухоли в кровотоке разрушаются молекулы. Некоторые из них могут впоследствии быть обнаружены в виде выделенных (фекальных) биомаркеров [24]. Есть доказательства связи между прогрессированием КРР и изменением микробиоты кишечника [8, 19]. Полученные из фекалий ЛОС в значительной степени отражают состав микробиоты и являются биомаркерами для выявления КРР.

Второй источник выдыхаемых биомаркеров, связанных с наличием КРР, — системные эффек-

ты КРР (повышение окислительного стресса, усиление катаболизма и активация иммунной системы) [12]. При КРР интерес представляют выдыхаемые и фекальные ЛОС, являющиеся основными образцами для идентификации системного и местного источников ЛОС.

Выдыхаемые летучие органические соединения.

Впервые исследование с использованием выдыхаемых ЛОС для выявления КРР было проведено специально приспособленным наносенсором на основе ГХ-МС, который был чувствителен к выбранным ЛОС [24]. Впоследствии С. Altomare и соавт. [6] на основе этого метода отобрали 15 летучих соединений, содержание которых изменяется у больных с КРР по сравнению со здоровыми. Прогностическая модель, основой которой является анализ летучих веществ, продемонстрировала чувствительность 0,86 и специфичность 0,83. Эффективность данной модели была подтверждена у 25 пациентов с КРР, при этом общая точность анализа составила 76%. То, что существующая технология пока не позволяет превысить рекомендуемый для скрининга и диагностики уровень 80%, связано с тем, что после того, как ЛОС вырабатываются в толстой кишке, они растворяются в крови. Поэтому значительная доля местно выработанных ЛОС в выдыхаемом воздухе не определяется.

Фекальные летучие органические соединения.

Различные профили ЛОС в фекалиях выявляли также при заболеваниях, связанных с дисбиозом (табл. 2). Единственное исследование по выявлению КРР и предраковых аденом по результатам анализа ЛОС в кале с использованием eNose продемонстрировало многообещающие результаты [14]. В общей сложности было проанализировано 157 образцов стула (у 40 пациентов с КРР, 60 — с распространенными аденомами и 57 здоровых лиц). Профили ЛОС, полученные из фекалий пациентов с КРР, значительно отличались от таких у здоровых лиц (чувствительность — 0,85, специфичность — 0,87). Результаты у пациентов с распространенными аденомами также отличались от таких у здоровых лиц (чувствительность — 0,62, специфичность — 0,86). Можно предположить, что анализ ЛОС в образцах фекалий перспективен в качестве нового высокочувствительного скрининга для раннего распознавания КРР.

Перспективы практического применения анализа летучих органических соединений

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что анализ ЛОС для выявления предраковых заболеваний толстой кишки и КРР перспективен в

Таблиця 2. **Исследования летучих органических соединений при доброкачественных желудочно-кишечных заболеваниях**

Болезнь	Образец	Техника	Источник литературы
Воспалительные заболевания кишечника	Кал	GC-MS	17, 32
	Моча	eNose Асимметричный спектрометр подвижности ионов	7
Неалкогольная жировая болезнь печени	Кал	GC-MS	26
	Выдыхаемый воздух	Масс-спектрометрия селективного потока ионов по трубке	5
Clostridium difficile-ассоциированные колиты	Кал госпитализированных пациентов	«Собачий нюх»	10
Ротавирусные гастроэнтериты	Кал	«Человеческий нюх»	25
Некротический энтероколит	Кал	GC-MS	16
Синдром раздраженного кишечника	Кал	GC sensor	28

качестве будущей программы неинвазивного скрининга. Если объединить анализ ЛОС и фекально-иммунохимический тест на скрытую кровь, то точность скрининга КРР и аденомы значительно повысится. Высокая чувствительность первичного скрининга будет способствовать раннему и эффективному лечению КРР.

Высокая специфичность скрининг-теста на основе ЛОС будет способствовать улучшению соотношения цены и качества по сравнению с колоноскопией, при этом процедура является значительно легче выполнимой и безопасной. Результаты, полученные с помощью анализа ЛОС, будут более точными, чем общего анализа крови.

По мере совершенствования технологии потребительские eNoses смогут стать доступными для анализа ЛОС на дому. Это особенно важно для мониторинга терапевтического лечения у больных с КРР или для определения с помощью колоноскопии области наблюдения. Для уточнения роли ЛОС в выявлении КРР и аденом кишечника необходимо провести дополнительные исследования, так как в повседневной клинической практике требуется метод со специфичностью и чувствительностью более 80 %.

До того, как тест на основе анализа ЛОС будет внедрен в практику, необходимо преодолеть несколько препятствий. Во-первых, разработать методику стандартизации анализов ЛОС в выдыхаемом воздухе и при оценке фекалий. Это необходимо для сопоставимости данных. Во-вторых, решающее значение имеют оптимальные условия для детальных исследований. На-

пример, имеются данные о влиянии диеты на выделение ЛОС. Хорошо известно, что разные диеты могут приводить к тому, что при дыхании выделяются разные запахи, из-за этого состав ЛОС в выдыхаемом воздухе изменяется. Что касается фекальных ЛОС, то в одной работе было показано, что у детей с целиакией, находящихся на аглютеновой диете, выявлено существенное отличие в фекальных ЛОС по сравнению со здоровыми детьми без диетических ограничений [15]. Это может быть объяснимо отличиями в ежедневном пищевом рационе и связью с микробиотой.

Также рассматриваются другие факторы, например, прием препаратов и воздействие факторов окружающей среды. Вместо жесткого контроля этих параметров, вероятно, будут усовершенствоваться датчики и методы обработки данных, что может повысить надежность и точность метода. Это может постепенно упростить требования к забору и анализу проб. Усовершенствование датчиков будет иметь решающее значение для определения биомаркеров, характерных для аденомы и карциномы.

Имеются предварительные данные о совместном применении ГХ-МС и eNose [24]. При тщательных исследованиях *in vivo* и *in vitro* ГХ-МС может помочь определить набор биомаркеров, который является одновременно чувствительным и специфическим в отношении КРР и его предшественников. Эти ЛОС могут быть использованы для выбора соответствующего датчика для распознавания целевых ЛОС. Кроме

того, усовершенствование датчиков, избирательно взаимодействующих с ограниченным набором химических веществ, будет способствовать повышению достоверности этих тестов. Перспективным направлением может быть минимизация объема ГХ-МС, спектрометрии подвижности ионов и разработка специфичных наносенсоров. На основе имеющихся данных точно оценить фактические затраты невозможно.

Выводы

Анализ «запаха» разных болезней на основании летучих органических соединений позволяет неинвазивным методом выявить спектр опре-

деленных биомаркеров. Отличие результатов анализа дыхательных и фекальных летучих органических соединений будет основанием для заключения о наличии или отсутствии у пациентов колоректального рака или кишечных adenom. Будущие исследования с разработкой новых датчиков для точного определения конкретных летучих органических соединений при колоректальном раке позволят повысить диагностическую точность метода. Такой метод может революционизировать методы скрининга для выявления колоректального рака и других желудочно-кишечных заболеваний, а также минимизировать мониторинг терапии.

Список литературы

1. Баффингтон Р., Уилсон М. Детекторы для газовой хроматографии: Пер. с нем. — М.: Мир, 1993. — 80 с.
2. Карасек Ф., Клемент Р. Введение в хромато-масс-спектрометрию: Пер. с англ. — М.: Мир, 1993. — 237 с.
3. Передерий В.Г., Ткач С.М., Сизенко А.К., Швец О.В. Клиническое применение водородных дыхательных тестов в гастроэнтерологии // Сучасна гастроентерол. — 2010. — № 4 (54). — С. 26—33.
4. Швец Н.И., Бенца Т.М. Синдром нарушения моторики верхних отделов пищеварительного тракта в практике терапевта: диагностика и лечение // Газета «Новости медицины и фармации». Гастроэнтерология. — 2010. — 323.
5. Alkhoury N., Cikach F., Eng K. et al. Analysis of breath volatile organic compounds as a noninvasive tool to diagnose non-alcoholic fatty liver disease in children // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. — 2014. — 26. — P. 82—87.
6. Altomare D.F., Di Lena M., Porcelli F. et al. Exhaled volatile organic compounds identify patients with colorectal cancer // Br. J. Surg. — 2013. — 100. — P. 144—150.
7. Arasaradnam R.P., Ouaret N., Thomas M.G. et al. A novel tool for noninvasive diagnosis and tracking of patients with inflammatory bowel disease // Inflamm. Bowel Dis. — 2013. — 19. — P. 999—1003.
8. Arthur J.C., Perez-Chanona E., Muhlbauer M. et al. Intestinal inflammation targets cancer-inducing activity of the microbiota // Science. — 2012. — 338. — P. 120—123.
9. Bedell G.N., Marshall R., Dubois A.B. et al. Measurement of the volume of gas in the gastrointestinal tract; values in normal subjects and ambulatory patients // J. Clin. Invest. — 1956. — 35. — P. 336—345.
10. Bomers M.K., van Agtmael M.A., Luik H. et al. Using a dog's superior olfactory sensitivity to identify Clostridium difficile in stools and patients: proof of principle study // BMJ. — 2012. — 345. — P. e7396.
11. Buck L., Axel R. A novel multigene family may encode odorant receptors: a molecular basis for odor recognition // Cell. — 1991. — 65. — P. 175—187.
12. Buszewski B., Keszy M., Ligor T. et al. Human exhaled air analytcs: biomarkers of diseases // Biomed. Chromatogr. — 2007. — 21. — P. 553—566.
13. De Lacy Costello B., Amann A., Al-Kateb et al. A review of the volatiles from the healthy human body // J. Breath Res. — 2014. — 27. — P. 026001.
14. De Meij T.G., Larbi I.B., van der Schee M.P. et al. Electronic nose can discriminate colorectal carcinoma and advanced adenomas by fecal volatile biomarker analysis: proof of principle study // Int. J. Cancer. — 2014. — 134. — P. 1132—1138.
15. Di Cagno R., Rizzello C.G., Gagliardi F. et al. Different fecal microbiotas and volatile organic compounds in treated and untreated children with celiac disease // Appl. Environ. Microbiol. — 2009. — 75. — P. 3963—3971.
16. Garner C.E., Ewer A.K., Elasoquad K. et al. Analysis of faecal volatile organic compounds in preterm infants who develop necrotising enterocolitis: a pilot study // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. — 2009. — 49. — P. 559—565.
17. Garner C.E., Smith S., de Lacy Costello B. et al. Volatile organic compounds from feces and their potential for diagnosis of gastrointestinal disease // FASEB J. — 2007. — 21. — P. 1675—1688.
18. Gasbarrini A., Corazza G.R., Gasbarrini G., Montalto M. 1st Rome H2-Breath Testing Consensus Conference Working Group. Methodology and indications of H2-breath testing in gastrointestinal diseases: the Rome Consensus Conference // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2009, Mar 30. — 29 (suppl. 1). — P. 1—49.
19. Konstantinov S.R., Kuipers E.J., Peppelenbosch M.P. Functional genomic analyses of the gut microbiota for CRC screening // Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. — 2013. — 10. — P. 741—745.
20. Levitt M.D. Volume and composition of human intestinal gas determined by means of an intestinal washout technique // N. Engl. J. Med. — 1971. — 284. — P. 1394—1398.
21. Levitt M.D., Donaldson R.M. Use of respiratory hydrogen (H2) excretion to detect carbohydrate malabsorption // J. Lab. Clin. Med. — 1970. — 75. — P. 937—945.
22. Niu H.C., Schoeller D.A., Klein P.D. Improved gas chromatographic quantitation of breath hydrogen by normalization to respiratory carbon dioxide // J. Lab. Clin. Med. — 1979. — 94. — P. 755—763.
23. Pauling L., Robinson A.B., Teranishi R. et al. Quantitative analysis of urine vapor and breath by gas-liquid partition chromatography // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1971. — 68. — P. 2374—2376.
24. Peng G., Hakim M., Broza Y.Y. et al. Detection of lung, breast, colorectal, and prostate cancers from exhaled breath using a single array of nanosensors // Br. J. Cancer. — 2010. — 103. — P. 542—551.
25. Poulton J., Tarlow M.J. Diagnosis of rotavirus gastroenteritis by smell // Arch. Dis. Child. — 1987. — 62. — P. 851—852.
26. Raman M., Ahmed I., Gillevet P.M. et al. Fecal microbiome and volatile organic compound metabolome in obese humans with nonalcoholic fatty liver disease // Clin. Gastroenterol. Hepatol. — 2013. — 11. — P. 868—875.

27. Rock F, Barsan N, Weimar U. Electronic nose: current status and future trends // Chem. Rev. — 2008. — 108. — P. 705—725.
28. Shepherd S.F., McGuire N.D., de Lacy Costello B.P. et al. The use of a gas chromatograph coupled to a metal oxide sensor for rapid assessment of stool samples from irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease patients // J. Breath. Res. — 2014. — 8. — P. 026001.
29. Shirasu M., Touhara K. The scent of disease: volatile organic compounds of the human body related to disease and disorder // J. Biochem. 2011. — 150. — P. 257—266.
30. Sonoda H., Kohnoe S., Yamazato T. et al. Colorectal cancer screening with odour material by canine scent detection // Gut. — 2011. — 60. — P. 814—819.
31. Talrose V.L., Ljubimova A.K. Secondary Processes in the Ion Source of a Mass Spectrometer (Reprint from 1952) // J. Mass Spectrom. — 1998. — 33. — P. 502—504.
32. Walton C., Fowler D.P., Turner C. et al. Analysis of volatile organic compounds of bacterial origin in chronic gastrointestinal diseases // Inflamm. Bowel Dis. — 2013. — 19. — P. 2069—2078.

В. Г. Передерій, А. В. Казнодій

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ

Запахи різних захворювань: діагностика за допомогою дихальних тестів та аналізу летких органічних сполук

Відомо, що людина у процесі своєї життєдіяльності, і зокрема під час хвороби, виділяє понад 3000 запахів, які є як кінцевими, так і проміжними продуктами метаболізму організму, а також мікробної співдружності. Встановлено, що для виявлення колоректального раку, шлунково-кишкових та інших захворювань можна застосовувати газову хромато-мас-спектрометрію, спектроскопію ядерного магнітного резонансу, «електронний ніс».

Ключові слова: дихальний тест, леткі органічні сполуки, колоректальний рак, аденома, скринінг, «електронний ніс», «нюх собаки».

V. G. Perederiy, A. V. Kaznodii

O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

The smells of various diseases: diagnosis with breath tests and analysis of volatile organic compounds

It is known that people in the course of their life and especially during illness emit over 3000 smells that are both final and intermediate products of metabolism of the body, as well as of microbial community. It has been established that such techniques as chromatography-mass spectrometry, nuclear magnetic resonance spectroscopy, «eNose» can be applied to detect colorectal cancer gastrointestinal diseases and other disorders.

Key words: breath test, volatile organic compounds, colorectal cancer, adenoma, screening, electronic nose, canine scent.

Контактна інформація

Передерій В'ячеслав Григорович, д. мед. н., проф., зав. кафедри
01030, м. Київ, бульв. Т. Шевченка, 17

Стаття надійшла до редакції 20 травня 2015 р.