

УДК 543.613;543.544.3;543.51

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДО- И ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ПРОФИЛЕЙ ЛЕТУЧИХ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ ИЗ ВЫДЫХАЕМОГО ВОЗДУХА ПАЦИЕНТОВ С РАКОМ ЛЕГКИХ И С ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ

© 2022 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 14.04.2022 г.

После доработки 19.04.2022 г.

Принята к публикации 20.04.2022 г.

Анализ выдыхаемого воздуха – перспективный подход для диагностики рака легких в клинической практике. Исследованы профили летучих органических соединений из выдыхаемого воздуха пациентов со злокачественными и доброкачественными образованиями до и после оперативного вмешательства. Характер изменений качественного состава выдыхаемого воздуха после операции идентичен для доброкачественных и злокачественных опухолей, однако соотношения площадей пиков некоторых компонентов, которые статистически значимо изменялись после операции, отличались у пациентов со злокачественными и доброкачественными образованиями.

Ключевые слова: выдыхаемый воздух, летучие органические соединения, ГХ–МС, рак легких, доброкачественные опухоли.

DOI: 10.31857/S0044450222120039

Высокие темпы прогрессирования рака легких и отсутствие явной симптоматики патологии на ранних стадиях – основные причины большого количества летальных исходов среди пациентов с данным заболеванием [1]. Высокая смертность и тяжелое течение рака легких на запущенных стадиях обуславливают рост интереса ученых к разработке альтернативных способов диагностики, способных выявлять патологию на ранних стадиях. Особенно актуальными являются способы, предполагающие неинвазивный отбор проб, что позволяет проводить тестирование не только в высокоспециализированных клиниках, но и на поликлиническом уровне в режиме скрининга. Среди объектов исследования наиболее перспективным представляется выдыхаемый воздух [2–4].

Первые работы, посвященные выявлению биомаркеров рака легких в профиле летучих органических соединений (ЛОС) в выдыхаемом воздухе, появились еще в конце восьмидесятих годов прошлого столетия [5–7], а к настоящему времени опубликованы результаты целого ряда исследований на эту тему с применением различ-

ных аналитических методов [8–10]. Наиболее широкое распространение получил метод газовой хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием (ГХ–МС), так как он позволяет получать информацию о качественном и количественном составе пробы [11–17]. Помимо ГХ–МС, для анализа выдыхаемого воздуха применяют и другие варианты масс-спектрометрии: масс-спектрометрию с реакцией переноса протона [18], масс-спектрометрию ионной подвижности [19, 20], масс-спектрометрию выбранных ионов в потоке [21].

В последние годы растет количество публикаций, посвященных применению сенсорных систем типа “электронный нос” [22–24] различных конфигураций для анализа выдыхаемого воздуха в диагностических целях, что обусловлено простотой и высокой скоростью анализа и зачастую отсутствием стадии подготовки проб. Показана возможность использования различных типов коммерчески реализуемых приборов для анализа выдыхаемого воздуха для диагностики рака легких, например Aeonose [25, 26], представляющего

собой сенсорную систему, состоящую из полупроводниковых датчиков на основе оксидов металлов, или “Суганосе 320” [27–29], состоящего из сенсоров на основе проводящих полимеров. Продемонстрирована также возможность применения множества альтернативных сенсорных систем: на основе кварцевых микровесов [30, 31], на основе наночастиц [32, 33], колориметрических [34] и комбинированных сенсорных систем [35, 36].

Несмотря на большое количество исследований, посвященных выявлению биомаркеров рака легких в выдыхаемом воздухе с использованием различных аналитических методов, подобный способ диагностики не внедрен в клиническую практику. Результаты работ различных авторов зачастую разрознены, а перечень предполагаемых биомаркеров в значительной степени варьируется [13–15, 18]. Классическая схема эксперимента представляет собой исследование профилей ЛОС в выдыхаемом воздухе пациентов с раком легких и здоровых людей и построение классификационной модели на основании набора компонентов, наиболее отличающихся в исследуемых группах. Зачастую в исследованиях задействуют только пациентов, еще не проходивших лечения, однако дополнительным подтверждением того, что изменения содержания ЛОС действительно обусловлены заболеванием, может служить информация, полученная в результате исследования профиля ЛОС в выдыхаемом воздухе пациентов с раком легких до и после операции: если изменения в профиле ЛОС в выдыхаемом воздухе обусловлены опухолью, то, вероятно, после удаления опухоли из организма профиль ЛОС будет меняться. С другой стороны, нередко сопоставляют профили ЛОС в выдыхаемом воздухе пациентов с раком легких и здоровых добровольцев без каких-либо легочных патологий, однако некоторые легочные заболевания, например доброкачественные опухоли, невозможно отличить от рака легких при диагностике с помощью компьютерной томографии, поэтому для установления диагноза в большинстве случаев требуется хирургическое вмешательство. В связи с этим особый интерес представляет не только сопоставление групп “норма–патология”, но и групп со злокачественным и доброкачественным образованиями в легких.

В данной работе представлены результаты применения метода ГХ–МС для анализа выдыхаемого воздуха пациентов с раком легких (злокачественной опухолью) и доброкачественными опухолями до и после резекции, исследована изменчивость профилей ЛОС после резекции в зависимости от типа патологии.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Участники исследования. В эксперименте участвовали 12 пациентов, которым в результате осмотра торакальным хирургом была назначена операция по удалению опухоли, характер которой был известен только на основании гистологического исследования операционного материала. Пробы “до операции” отбирали перед поступлением пациента в хирургическое отделение НИИ ККБ № 1 им. С.В. Очаповского (Краснодар) на операцию. Пробы “после операции” отбирали перед выпиской пациента, т. е. через 5–10 дней после операции. Пробы отбирали с утра натощак. Проведение клинического исследования одобрено локальным этическим комитетом (протокол № 122 заседания локального этического комитета НИИ ККБ им. С.В. Очаповского министерства здравоохранения Краснодарского края от 19.12.2019 г.).

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

Приборы и оборудование. Пробы отбирали в тедларовые пробоотборные пакеты объемом 5 л (Supelco, Bellefonte, PA, США), которые перед использованием пятикратно кондиционировали азотом. Отбор проб осуществляли после того, как добровольцы минимум в течение 10 мин находились в спокойном состоянии без физических нагрузок. Добровольцы заполняли пробоотборный пакет в следующем режиме: участники исследования задерживали воздух на 10 с и совершали глубокий выдох в пакет для отбора проб, повторяя процедуру до заполнения пакета. Образцы выдыхаемого воздуха концентрировали с применением сорбционных трубок, наполненных сорбентом Тенпах ТА (35/60 меш), (ЗАО СКБ “Хроматэк”, Россия), для чего часть пробы из пробоотборного пакета объемом 0.5 л пропускали со скоростью 200 мл/мин через сорбционную трубку с помощью аспиратора ПВ-2 (ЗАО СКБ “Хроматэк”, Россия). Для каждой пробы параллельно отбирали пробу окружающего воздуха для учета влияния экзогенных компонентов.

Для ГХ–МС-анализа применяли систему, состоящую из двухстадийного термодесорбера ТДС-1 (ЗАО СКБ “Хроматэк”, Россия) и газового хроматографа Хроматэк-Кристалл 5000.2, соединенного с квадрупольным масс-спектрометрическим детектором Хроматэк МСД, оснащенный источником электронной ионизации. Компоненты разделяли на капиллярной колонке Supelco Supel-Q PLOT (30 м × 0.32 мм). Условия концентрирования и анализа проб оптимизированы ра-

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

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

нее [37]. Для управления и обработки полученных данных использовали программное обеспечение “Хроматэк Аналитик” (ЗАО СКБ “Хроматэк”, Россия). Условия разделения и детектирования приведены в табл. 1.

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

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на актуальность и интерес многих исследователей к разработке способа диагностики рака легких по выдыхаемому воздуху, на сегодняшний день ключевым вопросом остается определение исчерпывающего перечня биомаркеров, изменение содержания в выдыхаемом воздухе которых свидетельствовало бы о наличии либо отсутствии заболевания, а также доказательство того, что изменения содержания ЛОС действительно обусловлены патологией. Другой не менее важной проблемой остается селективность предполагаемых биомаркеров рака легких по отноше-

нию к другим заболеваниям. Например, в исследовании [16] отмечают, что группы пациентов с раком легких, доброкачественными опухолями и здоровых добровольцев с высокой достоверностью удается дифференцировать лишь по наличию или отсутствию патологии в целом, однако разделить доброкачественную и злокачественную опухоли с высокой точностью не представляется возможным. В работе [38] авторам удалось классифицировать пациентов с раком легких и доброкачественными опухолями с общей точностью, не превышающей 65%.

Одним из косвенных подтверждений причастности опухоли к изменениям в профиле ЛОС в выдыхаемом воздухе может служить изменчивость профиля ЛОС после удаления опухоли из организма, причем интересным представляется рассмотрение как злокачественной, так и доброкачественной опухоли. В работе [39] наблюдали статистически значимое снижение концентраций изопрена и декана после операции у пациентов с раком легких, а в работе [40] подобную зависимость наблюдали для 2-бутанона, 2-гидроксиацетальдегида и 4-гидроксигексеналя.

Ранее опубликована только одна работа [41], в которой рассматривается изменение профиля ЛОС в выдыхаемом воздухе после операции у пациентов со злокачественными и доброкачественными опухолями с применением электронного носа. Показано, что профили ЛОС в выдыхаемом воздухе у пациентов с раком легких изменяются сильнее, чем профили ЛОС в случае доброкачественной опухоли, однако в работе отсутствует информация об изменениях качественного и количественного состава выдыхаемого воздуха до и после операции в случае злокачественной и доброкачественной опухоли.

В настоящем исследовании применяли метод ГХ-МС для сопоставления профилей ЛОС в выдыхаемом воздухе до и после резекции злокачественной и доброкачественной опухолей. Из результатов гистологического исследования операционного материала установлено, что среди пациентов, участвующих в эксперименте, у семи – рак легких, а у пяти – доброкачественная опухоль (три пациента – фибромартозная гамартома, два пациента – хондромартозная гамартома). На первом этапе изучали изменение качественного состава образцов, полученных до и после операции (табл. 2). Как видно из табл. 2, в большинстве случаев после операции не обнаруживали аллилметилсульфид как у пациентов со злокачественной, так и с доброкачественной опухолью. Ранее аллилметилсульфид не относили к биомаркерам рака легких, однако он входил в состав соотношения, статистически значимо отличающегося у пациентов с раком легких разных гистологических типов [42]. Также можно наблюдать уменьшение доли пациентов, у которых после операции наблюдали толуол, этилбензол и гептан. Данные ЛОС неоднократно относили к биомаркерам рака легких [16, 39], однако их присутствие в выдыхаемом воздухе скорее связывают с курением [43, 44]. Стоит отметить, что если изменения качественного состава выдыхаемого воздуха до и после операции наблюдались, то их характер был идентичен как для злокачественных, так и для доброкачественных опухолей.

При статистической обработке полученных данных в качестве параметров использовали площади пиков соединений и их соотношения. Учитывая малый размер выборки, для оценки значимости изменений параметров до и после операции использовали непараметрический критерий Уилкоксона для связанных выборок. Данный критерий использовали только для тех соединений и их соотношений, которые присутствовали в более чем 50% образцов во всех четырех рассматриваемых группах: в группах с доброкачественными или злокачественными опухолями до или после операции, а именно: ацетон, изопрен, диметилсульфид, диметилдисульфид, 1-метилтипропан,

2-пентанон, 1-метилтипропен, ацетонитрил и 2,3-бутандион.

В табл. 3 представлены параметры, статистически значимо изменяющиеся до и после операции в группах пациентов со злокачественными и доброкачественными опухолями. Стоит отметить, что площадь пика ни одного из рассматриваемых соединений статистически значимо не отличалась в выдыхаемом воздухе пациентов до и после резекции; такие изменения наблюдались только для соотношений ЛОС. У пациентов с доброкачественной опухолью статистически значимо изменились после операции только соотношения диметилдисульфид/2-пентанон, однако в случае злокачественной опухоли – шесть соотношений (табл. 3). Таким образом, подход, предполагающий рассмотрение в качестве параметров не только соединений, но и их соотношений, более чувствителен и позволяет выявить большее количество взаимосвязей с заболеванием. Данный подход позволяет также выявлять более устойчивые параметры, на которые в меньшей степени влияют возможные мешающие факторы, что продемонстрировано нами ранее [42, 45]. В данной работе найдены соотношения компонентов, значения которых статистически значимо отличаются у пациентов до и после операции, однако среди них нет соотношений, которые рассматривались ранее в качестве потенциальных биомаркеров. В первую очередь, это может быть обусловлено небольшим количеством рассматриваемых соединений ввиду малой выборки данных. Стоит отметить, что в исследованиях, проводимых ранее, в качестве группы сравнения рассматривали здоровых людей без патологий легких, а в данное исследование включены также пациенты с доброкачественными опухолями. В исследовании других авторов [39] наблюдали статистически значимое снижение концентрации изопрена после операции у пациентов с раком легких, однако в данной работе подобную зависимость не обнаружили. Остальные соединения, концентрации которых изменялись после резекции по данным авторов работ [39, 40], не рассматривали ввиду их отсутствия в большинстве образцов. Из полученных результатов видно, что удаление доброкачественной и злокачественной опухоли по-разному сказывается на профиле наиболее часто встречающихся в выдыхаемом воздухе пациентов ЛОС. Для подтверждения полученных результатов необходимо провести анализ выдыхаемого воздуха большего количества пациентов с доброкачественными и злокачественными образованиями. Представляет интерес сопоставление полученных результатов с результатами исследований с участием большого количества пациентов с раком легких и здоровых людей и рассмотрение в качестве параметров не только ЛОС, но и их соотношений.

Таблица 2. Частота появления (%) летучих органических соединений у пациентов с раком легких и доброкачественными опухолями до и после операции

ЛОС	Вся выборка	Рак легких		Доброкачественная опухоль	
		до операции	после операции	до операции	после операции
Ацетон	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
Изопрен	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
Диметилсульфид	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
Диметилдисульфид	95.8	100.0	85.7	100.0	100.0
1-Метилтиопропан	87.5	85.7	100.0	60.0	100.0
2-Пентанон	87.5	100.0	85.7	60.0	100.0
1-Метилтиопропен	83.3	100	85.7	60.0	80.0
Ацетонитрил	83.3	100	71.4	100.0	60.0
2,3-Бутандион	83.3	85.7	85.7	80.0	80.0
Гексан	66.7	71.4	57.1	100.0	40.0
Диметил трисульфид	62.5	85.7	57.1	60.0	40.0
2-Бутанон	54.2	28.5	71.4	40.0	80.0
Аллилметилсульфид	45.8	100.0	14.3	60.0	0.0
Гептан	50.0	71.4	28.5	100.0	0.0
Гексаналь	50.0	71.4	57.1	20.0	60.0
Бензальдегид	45.8	57.1	28.5	20.0	80.0
Толуол	41.7	71.4	0.0	80.0	20.0
Этилбензол	41.7	71.4	0.0	60.0	40.0
Пентаналь	37.5	14.2	42.8	20.0	80.0
Октан	37.5	42.8	28.5	20.0	40.0
1-Пентанол	37.5	42.8	28.5	20.0	40.0
Нонаналь	37.5	42.8	28.5	20.0	60.0
Додекан	37.5	42.8	42.8	0.0	40.0
Октаналь	37.5	42.8	28.5	20.0	40.0
Бутаналь	29.2	14.2	28.5	20.0	60.0
Деканаль	20.8	42.8	14.3	0.0	20.0
<i>m + n</i> -Ксилол	20.8	57.1	0.0	0.0	20.0
<i>o</i> -Ксилол	20.8	57.1	0.0	0.0	20.0
Бензол	20.8	57.1	14.3	0.0	0.0
Пропилбензол	16.7	42.8	0.0	0.0	20.0
Нонан	12.5	14.2	0.0	20.0	20.0
Ундекан	12.5	28.5	0.0	20.0	0.0
Бутилацетат	12.5	28.5	0.0	0.0	20.0
Гептаналь	12.5	14.2	14.3	0.0	20.0

Таблица 3. Параметры, значения которых статистически значимо изменялись после операции в группах пациентов со злокачественными и доброкачественными опухолями

Параметр	p-Уровень
Доброкачественные опухоли	
Диметилдисульфид/2-пентанон	0.043
Злокачественные опухоли	
Диметилдисульфид/ацетон	0.043
1-Метилтиопропан/1-метилтиопропен	0.028
1-Метилтиопропен/диметилсульфид	0.018
1-Метилтиопропен/ацетон	0.028
1-Метилтиопропен/изопрен	0.018
2,3-Бутандион/диметилсульфид	0.046

Исследование выполнено за счет средств гранта Российского научного фонда и Кубанского научного фонда № 22-13-20018 с использованием научного оборудования ЦКП “Эколого-аналитический центр” Кубанского госуниверситета.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Huang J., Deng Y., Tin M. S., Lok V., Ngai C. H., Zhang L., Lucero-Prisno D.E., Xu W., Zheng Z.-J., Elcarte E., Withers M., Wong M.C.S. Distribution, risk factors, and temporal trends for lung cancer incidence and mortality: A global analysis // *Chest*. 2022. V. 161. № 4. P. 1101.
- 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.
- 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.
- Marzorati D., Mainardi L., Sedda G., Gasparri R., Spaggiari L., Cerveri P. A review of exhaled breath key role in lung cancer diagnosis // *J. Breath Res.* 2019. V. 13. № 3. Article 034001.
- O'Neill H.J., Gordon S.M., O'Neill M.H., Gibbons R.D., Szidon J.P. A computerized classification technique for screening for the presence of breath biomarkers in lung cancer // *Clin. Chem.* V. 34. № 8. P. 1613.
- Preti G., Labows J.N., Kostelc J.G., Aldinger S. Daniele R. Analysis of lung air from patients with bronchogenic carcinoma and controls using gas chromatography-mass spectrometry // *J. Chromatogr. B: Biomed. Sci. App.* 1988. V. 432. P. 1.
- Phillips M., Gleeson K., Hughes J.M.B., Greenberg J., Cataneo R.N., Baker L., McVay W.P. Volatile organic compounds in breath as markers of lung cancer: A cross-sectional study // *Early Report*. 1999. V.353. № 9168. P. 1930.
- Wallace M.A.G., Pleil J.D. Evolution of clinical and environmental health applications of exhaled breath research: Review of methods: Instrumentation for gas-phase, condensate, and aerosols // *Anal. Chim. Acta*. 2018. V. 28. № 152. Article 190011.
- Hashoul D., Haick H. Sensors for detecting pulmonary diseases from exhaled breath // *Eur. Respir. Rev.* 2019. V. 28. № 152. Article 190011.
- Hua Q., Zhu Y., Liu H. Detection of volatile organic compounds in exhaled breath to screen lung cancer: A systematic review // *Future Oncol.* 2018. V. 14. № 16. P. 1647.
- Phillips M., Bauer T.L., Cataneo R.N., Lebauer C., Mundada M., Pass H.I., Ramakrishna N., Rom W.N., Vallieres E. Blinded validation of breath biomarkers of lung cancer, a potential ancillary to chest ct screening // *Plos One*. 2015. V. 10. № 12. Article e0142484.
- 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.
- Zou Y., Wang Y., Jiang Z., Zhou Y., Chen Y., Hu Y., Jiang G., Xie D. Breath profile as composite biomarkers for lung cancer diagnosis // *Lung Cancer*. 2021. V. 154. P. 206.
- 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.
- Rudnicka J., Kowalkowska T., Buszewski B. Searching for selected VOCs in human breath samples as potential markers of lung cancer // *Lung Cancer*. 2019. V. 135. P. 123.
- Wang M., Sheng J., Wu Q., Zou Y., Hu Y., Ying K., Wan H., Wang P. Confounding effect of benign pulmonary diseases in selecting volatile organic compounds as markers of lung cancer // *J. Breath Res.* 2018. V. 12. № 4. Article 046013.
- Wang C., Long Y., Li W., Dai W., Xie S., Liu Y., Zhang Y., Liu M., Tian Y., Li Q., Duan Y. Exploratory study on classification of lung cancer subtypes through a combined k-nearest neighbor classifier in breathomics // *Sci. Rep.* 2020. V. 10. № 1. P. 5880.
- Wehinger A., Schmid A., Mechtcheriakov S., Ledochowski M., Grabmer C., Gastl G.A., Amann A. Lung cancer detection by proton transfer reaction mass-spectrometric analysis of human breath gas // *Int. J. Mass Spectrom.* 2007. V. 265. P. 49.
- Handa H., Usuba A., Maddula S., Baumbach J.I., Mine-shita M., Miyazawa T. Exhaled breath analysis for lung cancer detection using ion mobility spectrometry // *Plos One*. 2014. V. 9. № 12. Article e114555.
- Lamote K., Vynck M., Thas O., Cleemput J., Nackaerts, K., Meerbeek J.P. Exhaled breath to screen for malignant pleural mesothelioma: A validation study // *Eur. Respir. J.* 2017. V. 50. № 6. Article 1700919.
- 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. P. 1431.

22. Swanson B., Fogg L., Julion W., Arrieta M.T. Electronic nose analysis of exhaled breath volatiles to identify lung cancer cases: A systematic review // J. Assoc. Nurses AIDS Care. 2020. V. 31. № 1. P. 71.
23. Hekiem N.L.L., Ralib A.A.M., Hattar M.A.M., Ahmad F.B., Nordin A.N., Rahim R.A., Za'bah N.F. Advanced vapour sensing materials: Existing and latent to acoustic wave sensors for VOCs detection as the potential exhaled breath biomarkers for lung cancer // Sens. Actuators A: Phys. 2021. V. 329. Article 112792.
24. Khanmohammadi A., Aghaie A., Vahedi E., Qazvini A., Ghanei M., Afkhami A., Hajian A., Bagheri H. Electrochemical biosensors for the detection of lung cancer biomarkers: A review // Talanta. 2020. V. 206. Article 120251.
25. Goor R., Hooren M., Dingemans A.M., Kremer B., Kross K. Training and validating a portable electronic nose for lung cancer screening // J. Thorac. Oncol. 2018. V. 13. № 5. P. 676.
26. 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.
27. Dragonieri S., Annema J.T., Schot R., Schee M.P.C., Spanevello A., Carratu P., Resta O., Rabe K.F., Sterk P.J. An Electronic nose in the discrimination of patients with non-small cell lung cancer and COPD // Lung Cancer. 2009. V. 64. № 2. P. 166.
28. Tirzite M., Bukovskis M., Strazda G., Jurka N., Taivans I. Detection of lung cancer with electronic nose and logistic regression analysis // J. Breath Res. 2018. V. 13. № 1. Article 016006.
29. 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.
30. D'Amico A., Pennazzab G., Santonico M., Martinelli E., Roscionic C., Gallucci G., Paolessed R., Natalea C.D. An investigation on electronic nose diagnosis of lung cancer // Lung Cancer. 2010. V. 68. № 2. P. 170.
31. Rocco R., Incalzi R.A., Pennazza G., Santonico M., Pedone C., Bartoli I.R., Vernile C., Mangiameli G., La Rocca A., De Luca G., Rocco G., Crucitti P. BIONOTE E-Nose technology may reduce false positives in lung cancer screening programmes // Eur. J. Cardiothorac. Surg. 2016. V. 49. № 4. P. 1112.
32. Broza Y.Y., Kremer R., Tisch U., Gevorkyan A., Shiban A., Best L.A., Haick H.A. Nanomaterial-based breath test for short-term follow-up after lung tumor resection // Nanomedicine: Nanotechnol. Biol. Med. 2013. V. 9. № 1. P. 15.
33. Peng G., Hakim M., Broza Y. Y., Billan S., Abdah-Bortnyak R., Kuten A., Tisch U., Haick H. Detection of lung, breast, colorectal, and prostate cancers from exhaled breath using a single array of nanosensors // Br. J. Cancer 2010. V. 103. № 4. P. 542.
34. Mazzone P.J., Wang X.F., Lim S., Jett J., Choi H., Zhang Q., Beukemann M., Seeley M., Martino R., Rhodes P. Progress in the development of volatile exhaled breath signatures of lung cancer // Ann. Am. Thorac. Soc. 2015. V. 12. № 5. P. 752.
35. Liu B., Yu H., Zeng X., Zhang D., Gong J., Tian L., Qian J., Zhao L., Zhang S., Liu R. Lung cancer detection via breath by electronic nose enhanced with a sparse group feature selection approach // Sens. Actuators B: Chem. 2021. V. 339. Article 129896.
36. Li W., Liu H., Xie D., He Z., Pi X. Lung cancer screening based on type-different sensor arrays // Sci. Rep. 2017. V. 7. № 1. Article 1969.
37. 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.
38. Corradi M., Poli D., Banda I., Bonini S., Mozzoni P., Pinnelli 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.
39. Poli D., Carbognani P., Corradi M., Goldoni M., Acampa O., Balbi B., Bianchi L., Rusca M., Mutti A. Exhaled volatile organic compounds in patients with non-small cell lung cancer: Cross sectional and nested short-term follow-up study // Respir. Res. 2005. V. 6. № 1. P. 71.
40. Bousamra M., Schumer E., Li M., Knipp R.J., Nantz M.H., Berkel V., Fu X.A. Quantitative analysis of exhaled carbonyl compounds distinguishes benign from malignant pulmonary disease // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2014. V. 148. № 3. P. 1074.
41. Broza Y.Y., Kremer R., Tisch U., Gevorkyan A., Shiban A., Best L.A., Haick H.A. Nanomaterial-based breath test for short-term follow-up after lung tumor resection // Nanomedicine: Nanotechnol. Biol. Med. 2013. V. 9. № 1. P. 15.
42. Гашимова Э.М., Темердашев А.З., Порханов В.А., Поляков И.С., Перунов Д.В., Осипова А.К., Дмитриева Е.В. Оценка возможности дифференцирования гистологического типа и локализации опухоли у пациентов с раком легких по составу выдыхаемого воздуха // Журн. аналит. химии. 2021. Т. 76. № 8. С. 723.
43. Papaefstathiou E., Stylianou M., Andreou C., Agapiou A. Breath analysis of smokers, non-smokers, and e-cigarette users // J. Chromatogr. B. 2020. V. 1160. Article 122349.
44. Schallschmidt K., Becker R., Jung C., Bremser W., Walles T., Neudecker J., Leschber G., Frese S., Nehls J. Comparison of volatile organic compounds from lung cancer patients and healthy controls — Challenges and limitations of an observational study // J. Breath Res. 2016. V. 10. № 4. Article 046007.
45. 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.