



Летучие органические соединения – потенциальные биомаркеры для диагностики заболеваний органов пищеварения

В.И. Пилипенко✉

ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи», Москва, Россия

Аннотация

Заболевания органов пищеварения отличаются большой распространенностью среди населения всего мира. Диагностика основных заболеваний этой группы дорога и часто инвазивна, что сильно ограничивает ее доступность. Поздняя диагностика повышает риск осложнений и неблагоприятных исходов. Использование летучих органических соединений (ЛОС) в качестве биомаркера становится все более популярным из-за точности и удобства использования. В статье рассмотрены доступные аналитические платформы ЛОС для выявления изменения состояния пищеварительной системы, оценены их сильные и слабые стороны, приведены примеры оценки ЛОС для диагностики некоторых заболеваний органов пищеварения – воспалительных заболеваний кишечника, колоректального рака, инфекционной диареи и целиакии.

Ключевые слова: летучие органические соединения, хроматография-масс-спектрометрия, «электронный нос», микробиом

Для цитирования: Пилипенко В.И. Летучие органические соединения – потенциальные биомаркеры для диагностики заболеваний органов пищеварения. *Consilium Medicum*. 2024;26(5):303–308. DOI: 10.26442/20751753.2024.5.202790

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

REVIEW

Volatile organic compounds as potential biomarkers for the diagnosis of digestive diseases: A review

Vladimir I. Pilipenko✉

Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow, Russia

Abstract

Diseases of the digestive system are very common among the population around the world. Diagnosis of the diseases of this group is expensive and often invasive, which greatly limits its accessibility to the population. Increasing the time of disease development before diagnosis increases the risk of complications and adverse outcomes. The use of volatile organic compounds (VOC) as a biomarker is becoming increasingly popular due to the accuracy and ease of use. The article examines the available analytical platforms of VOCs for detecting changes in the state of the digestive system, assesses their strengths and weaknesses, provides examples of VOC assessment tool for the diagnosis of certain diseases of the digestive system – inflammatory bowel diseases, colorectal cancer, infectious diarrhea and celiac disease.

Keywords: volatile organic compounds, chromatography-mass-spectrometry, electronic noses, microbiome

For citation: Pilipenko VI. Volatile organic compounds as potential biomarkers for the diagnosis of digestive diseases: A review. *Consilium Medicum*. 2024;26(5): 303–308. DOI: 10.26442/20751753.2024.5.202790

Введение

Заболевания органов пищеварения отличаются большой распространенностью. Диагностика основных заболеваний этой группы дорога и часто довольно инвазивна, что сильно ограничивает ее доступность, а поздняя диагностика серьезно повышает риск осложнений и неблагоприятных исходов заболеваний [1], поэтому для многих болезней органов пищеварения сохраняется потребность в поиске надежного неинвазивного биомаркера, облегчающего диагностический поиск. Качество биомаркера заболевания определяется следующими критериями: наличием в периферических тканях организма или его выделениях (сыворотка крови, слюна, моча, каловые массы), способностью к идентификации и количественному определению с помощью экономически эффективных и надежных диагностических методик; кроме того, его присутствие должно быть связано с конкретным звеном патогенеза диагностируемого заболевания [2]. Такими свойствами обладают летучие органические соединения (ЛОС) – разнородная группа химических соединений

с углеродным скелетом, которые образуются в результате биохимических реакций, связанных с воспалением, окислительным стрессом, бактериальной активностью или гибелью клеток. Доступными средами для их изучения являются моча, каловые массы и выдыхаемый воздух. Из сотен видов ЛОС, содержащихся в этих средах, большая часть представлена неспецифичными ЛОС, которые характерны для всех людей, и меньшей, специфичной частью, которая варьирует в зависимости от патофизиологических процессов и может указывать на наличие изменений в состоянии здоровья или появление заболевания. Часть ЛОС являются молекулами «чувства кворума» (quorum sensing) кишечной микрофлоры и могут служить для оценки численности отдельных представителей бактериальной массы кишечника [3]. ЛОС представляют собой конечные продукты метаболизма человека и жизнедеятельности микроорганизмов и могут быть выделены с помощью твердофазной микроэкстракции и проанализированы методом газовой хроматографии-масс-спектрометрии (ГХ-МС).

Информация об авторе / Information about the author

✉ Пилипенко Владимир Иванович – канд. мед. наук, науч. сотр. отделения гастроэнтерологии и гепатологии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии». E-mail: pilipenkovork@rambler.ru

✉ Vladimir I. Pilipenko – Cand. Sci. (Med.), Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety. E-mail: pilipenkovork@rambler.ru; ORCID: 0000-0001-5632-1880

Дисбиоз и продукция ЛОС

Неблагоприятные изменения микробиома (дисбиоз) тесно связаны со многими патологическими состояниями как пищеварительной, так и других систем организма [4]. Крайне важным показателем здорового микробиома является величина его биоразнообразия, которая может быть утрачена из-за неправильного питания, нарушений иммунной регуляции, воспалительных изменений, применения антибиотиков и т.д. Кишечные бактерии ферментируют полисахариды с образованием специфических для каждого вида ЛОС на основе углеродной цепи. Например, *Bacteroidetes* продуцируют этановую, пропионовую, бутановую, пентановую и гексановую кислоты [5]. Профиль ЛОС имеет незначительные различия между здоровыми людьми, но очень существенно отличается при наличии заболеваний из-за изменения метаболической активности микроорганизмов, что можно использовать в качестве сурrogатного маркера дисбиоза и некоторых заболеваний [6]. Наличие дисбиоза активирует внутриклеточные молекулярные сигнальные пути через рецепторы распознавания образов (PRRs), которые специализируются на выявлении молекулярных структур, связанных с повреждением (DAMPs), образованных погибшими / поврежденными стрессу клетками, или структур, связанных с патогенами (PAMPs), образованных микроорганизмами: например, липополисахаридов, липотейхоевой кислоты и пептидогликанов [7]. Рецепторы распознавания образов несут на себе эпителиоциты, нейтрофилы, фибробласты и антигенпрезентирующие клетки, из-за чего подобные патологические состояния вызывают сильный воспалительный и иммунный ответ [8]. Основой для определения DAMPs и PAMPs являются толл-подобные рецепторы, которые способны запускать сигнальный каскад с вовлечением ряда адаптерных белков, что ведет к активации ядерных факторов (NF-κB) и последующей продукции цитокинов и прочих молекул, ассоциированных с воспалением. В нормальном состоянии в кишке всегда присутствует физиологическое воспаление из-за взаимодействия PAMPs и DAMPs с PRRs, однако нормофлора сдерживает активацию NF-κB, что определяет оптимальный баланс про- и противовоспалительных медиаторов [9]. При формировании дисбиоза торможение активации NF-κB не происходит, из-за чего нарастание выраженности воспаления травмирует тканевые структуры и изменяет метаболическую активность микроорганизмов с изменением спектра образуемых ЛОС, которые можно выявлять в биообразцах.

Аналитические системы для оценки ЛОС

ГХ-МС – метод разделения компонентов в составе твердого или жидкого образца на основе различий по летучести и массе для последующей их идентификации [10]. Образец биоматериала нагревается до испарения в газообразную фазу и пропускается через капиллярную колонку с помощью инертного газа-носителя. Специальное покрытие колонки обеспечивает взаимодействие соединений в образце и замедление их перемещения для точной сепарации. После достижения конца колонки анализируемые вещества подвергаются ионизации электронным ударом (70 эВ) для разделения их на катионы. Катионы перемещаются сквозь электромагнитное поле для разделения их по молекулярной массе, и специальный детектор считывает число ионов с определенной массой фрагмента, определяя соотношение масса/заряд [10]. Полученная информация передается на компьютер, где формируется масс-спектрограмма для идентификации компонентов образца. Для снижения потерь ЛОС в атмосферу метод ГХ-МС может быть дополнен твердофазной микроэкстракцией, когда ЛОС улавливаются адсорбирующими волокнами для последующей десорбции и выполнения анализа, минуя жидкую фазу классической ГХ-МС [11]. ГХ-МС отличается высокой чув-

ствительностью, возможностью количественного анализа, отработанной методикой с обширной базой данных летучих соединений для выполнения сравнительного анализа. Применение данной методики ограничивает необходимость сложной стационарной дорогостоящей аппаратуры и высококвалифицированного персонала, высокие эксплуатационные расходы, трудоемкость пробоподготовки.

Метод спектрометрии ионной подвижности (FAIMS) базируется на способности ионизированных молекул любого вещества перемещаться в слабом электрическом поле (определяется отношение скорости дрейфа иона к напряженности электрического поля), что позволяет разделять ионы на основе их поведения в динамических электрических полях [12]. В камере ионизации электронный эмиттер формирует ионы молекул изучаемого биообразца в газовой фазе, которые перемещаются в камеру дрейфа, где асимметричное электрическое поле осуществляет пространственную дисперсию ионов: кратковременное приложение сильного поля притягивает катионы ко внутреннему электроду, затем воздействие слабого поля противоположной полярности в течение удвоенной продолжительности времени возвращает катионы к их первоначальным траекториям. Для каждого иона эта схема переключения напряжения повторяется тысячи раз, причем каждый цикл вызывает все большую дисперсию [13]. Только катионы со стабильной траекторией попадают в масс-спектрометр для распознавания молекул и регистрации их количества. Данный метод отличается меньшей сложностью пробоподготовки, меньшей стоимостью, чем ГХ-МС, высокой скоростью измерения, он может быть использован в портативных устройствах, но базы данных ЛОС для выполнения сравнения нуждаются в расширении, возможны трудности в идентификации некоторых ЛОС из-за наложения их спектров.

Метод протонной масс-спектрометрии (PTR-MS) позволяет количественно определять содержание ЛОС в воздухе до величины 1 ррм [14]. В основе метода лежат реакции ионов гидроксония (H_3O^+), которые осуществляют недиссоциативный перенос протона большинству ЛОС, не вступая в реакцию с компонентами воздуха, а квадрупольный масс-фильтр разделяет полученные ионы в зависимости от их соотношения масса/заряд, которые могут быть количественно оценены детектором (вторичным электронным умножителем). Набор распознаваемых данной методикой молекул имеет ограничения из-за того, что не все летучие вещества реагируют с ионом гидроксония. Выраженность данной проблемы существенно снижена при использовании метода масс-спектрального анализа летучих веществ в газообразных пробах (SIFT-MS), где ионы-предшественники реагируют с несколькими переносчиками протонов (NO^+ , O_2^+ , H_3O^+) с образованием стабильных и предсказуемых продуктов ионизации, которые фокусируются квадрупольным масс-фильтром с разделением по соотношению масса/заряд и передаются на детектор для секвенирования [15]. Данные методики отличает высокая чувствительность, отсутствие пробоподготовки, широкий спектр определяемых молекул, однако используется дорогостоящее оборудование, может потребоваться разведение образцов из-за ограничения верхнего предела измерений концентрации, чувствительность ограничена для сложных молекул.

Биосенсоры – еще одна перспективная методика диагностики и скрининга заболеваний. Это довольно компактные устройства, измеряющие специфические маркеры из биообразцов (например, глюкозы в крови). Некоторые биосенсоры являются носимыми и обеспечивают выполнение непрерывных измерений [16]. Их преимущества – немедленный результат измерения, портативности, экономичности для здравоохранения из-за возможности надежного самоконтроля пациентов, предотвращающего ненужные

визиты к врачу. Обычно они состоят из детектора молекулы, генератора сигналов (оптического, электронного или магнитного), одноразового сенсорного устройства и индикатора интерфейса [17]. Раньше биосенсоры распознавали антитела, ферменты и аптамеры, сейчас у них появилась возможность обнаружения ЛОС, что позволит отслеживать динамику развития соответствующих заболеваний.

Технология «электронного носа» – это инструмент, который использует множество электрохимических датчиков с разной специфичностью с соответствующей системой распознавания образов для определения простых или сложных запахов [18]. Устройство состоит из системы подачи образца воздуха, системы обнаружения, которая оценивает физические изменения в датчике при адсорбции газообразных соединений на его поверхности, и системы алгоритмов машинного обучения, которые сопоставляют обнаруженную информацию с базами данных образцов запахов для формирования описания запаха образца [18]. В отличие от классических принципов ГХ-МС, анализирующей отдельные молекулы (спектрограмму), технология «электронный нос» взаимодействует с суммой отдельных ЛОС, генерируя совокупную кластерную сигнатуру запаха. Аппаратура «электронного носа» портативна, проста в эксплуатации, относительно недорога, что делает ее удобной для использования в клинических условиях [19]. Анализ главных компонент является основным методом для графического отображения распознанных «электронным носом» паттернов запаха в отличие от анализа спектрограммы отношения массы/заряда у остальных платформ определения ЛОС. Ортогональные переменные (главные компоненты) этого многомерного анализа экстраполируются из зависимых переменных набора данных и отображаются в виде точек на карте (паттернов сходства) [20]. Чем больше расстояние между основными компонентами, тем больше различий в структуре их составляющих, что позволяет различать профили ЛОС здоровых и больных людей. Возможности аппарата «электронного носа» могут сильно различаться в зависимости от типа использованных в нем сенсоров: каждый вид сенсоров использует уникальный принцип определения и чувствителен к определенному типу молекул, они отличаются временем реакции и восстановления, чувствительностью, физическими размерами, динамическим диапазоном и ценой.

В целях скрининга заболеваний органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) используют датчики на проводящих полимерах, металлооксидные, оптические, электрохимические датчики и кварцевые микровесы [21]. В данной технологии определен прогресс точности и производительности получен благодаря внедрению в процесс выделения признаков искусственных нейронных сетей, когда объединяется несколько наборов входных данных для получения единого выходного сигнала, и использованию моделей глубокого обучения вместо используемых ранее линейных моделей [22, 23]. Определенной проблемой данной технологии является нарушение согласованности характеристик прибора из-за отклонения показаний датчиков со временем (дрейф) из-за физических изменений на поверхности датчиков в результате естественного старения или воздействия окружающей среды (температуры и влажности) [24]. Использование нескольких типов датчиков делает сопоставимыми их результаты, поскольку каждый тип датчиков генерирует уникальный ответ на один и тот же сигнал, что мешает обобщению результатов, полученных разными приборами на основе технологии «электронный нос» [19]. Применение технологий машинного распознавания образов на базе нейросетевого анализа, осуществляющего многофакторную ассоциацию ЛОС, сопряжено с риском выявления ложных ассоциаций из-за обработки огромных массивов информации (случайных совпадений, обусловленных влиянием закона больших чисел) [25].

Диагностика заболеваний ЖКТ с помощью ЛОС

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) характеризуются хроническим воспалением ЖКТ с периодами обострения и ремиссий. Хотя патофизиология ВЗК полностью не изучена, установлена ее достоверная связь с наличием дисбиоза [26]. Изменение активности бактерий – продуцентов короткоцепочечных жирных кислот (*Clostridium* и *Faecalibacterium*), муколитических микроорганизмов (*Ruminococci*) и сульфатредуцирующей флоры (*Desulfovibrio*) – отражается динамикой клинических проявлений заболевания [27]. Клиническими исследованиями установлено повышение концентрации индолов, спиртов и сложных эфиров у пациентов с активной болезнью Крона (БК); при достижении у них ремиссии концентрации этих соединений снижались до уровня, характерного для здоровых людей [28]. Кроме того, идентифицированы более специфичные маркеры обострения ВЗК – пропан-1-ол и 1-метил-4-пропан-2-илциклогекса-1,4-диен [29]. Прибором Cyganose 320 (США), построенным по технологии «электронный нос» с датчиками на основе проводящих полимеров, анализировали образцы кала от 55 детей с ВЗК в период обострения и ремиссии и 28 образцов кала контрольной группы [30]. Результаты показали, что Cyganose 320 способен успешно дифференцировать образцы стула пациентов с обострением ВЗК от образцов группы контроля. В другом исследовании такой же прибор более надежно различал группу контроля и пациентов с БК, чем пациентов с БК и неспецифическим язвенным колитом (НЯК) [31]. Анализ профиля ЛОС в фекалиях здоровых людей, пациентов с ВЗК и синдромом раздраженного кишечника (СРК) с помощью газовой хроматографии показал чувствительность 76% и специфичность 78% в дифференцировке между ВЗК и СРК и чувствительность 79% при дифференцировке ВЗК / здоровые люди [32]. При сопоставлении результатов оценки профилей ЛОС с помощью ГХ-МС в образцах мочи, кала, сыворотки крови и дыхания установлено, что образцы кала лучше отражают активность ВЗК, а БК определялась наиболее надежно по сравнению с другими заболеваниями [33]. Другой аппарат «электронного носа» Fox 4000 (Франция) с металлооксидными датчиками показал чувствительность 79,4–90,4% дифференцировки ВЗК и здоровых лиц в зависимости от использованной системы распознавания паттерна запаха [34]. Методом газовой хроматографии со спектрометрией ионной подвижности удалось отличать с высокой точностью здоровых добровольцев от пациентов с БК и НЯК как при наличии активности заболевания (кальпротектин >250 мг/г), так и в ремиссии (кальпротектин <100 мг/г), меньше различий удалось выявить между пациентами с БК и НЯК, и отличия отсутствовали между активным заболеванием и ремиссией внутри групп ВЗК [35]. Однако были установлены различия профилей ЛОС у пациентов в активном состоянии заболевания, которые в последующем достигли ремиссии, и теми, у кого активность сохранилась, что позволяет предсказывать течение заболевания у пациентов с ВЗК [36]. Использование метода масс-спектрального анализа летучих веществ в газообразных пробах у пациентов с ВЗК выявило у них высокие концентрации некоторых ЛОС в выдыхаемом воздухе, перспективных в качестве биомаркеров (диметилсульфид, сероводород, цианистый водород, аммиак, бутаналь и нонаналь) [37].

Проявления СРК иногда путают с дебютом ВЗК, его патогенез до конца не раскрыт, но предполагается, что дисбиоз (а именно соотношение бифидобактерий и актинобактерий) играет значимую роль в течении заболевания [38, 39]. Профили ЛОС у пациентов с СРК, оцененные с помощью ГХ-МС, значительно отличались от профилей пациентов с ВЗК и здоровых добровольцев, при этом чувствительность превышала 90% для каждой из групп сравнения за счет высокого содержания органических кислот и сложных

эфиров у пациентов с СРК и увеличения доли альдегидов у пациентов с ВЗК [40]. Поскольку СРК – это диагноз исключения, внедрение оценки спектра ЛОС в клиническую практику позволит избежать ненужных инвазивных диагностических процедур.

Колоректальный рак (КРР) является третьим по распространенности и вторым по уровню смертности среди онкологических заболеваний. Наиболее эффективным методом скрининга КРР является колоноскопия, однако по эпидемиологическим данным США в 2015 г. только 6 из 10 нуждающихся в ней пациентов смогли выполнить эту процедуру из-за ее инвазивности, психологических проблем, пожилого возраста и отсутствия страховки [41]. Следовательно, потребность в неинвазивном скрининговом тесте КРР с высокой чувствительностью и специфичностью очень высока. Изучение клеточных линий колоректальной аденокарциномы мышей установило повышение концентрации 1-метоксигексана, 2,4-диметилгептана, ацетона, бутилированного гидрокситолуола [42]. При анализе кала на содержание ЛОС методом ГХ-МС у пациентов с КРР, аденоматозными полипами и здоровых лиц установлено, что одновременное присутствие пропана-2-ола, гексана-2-ола и этил-3-метилбутаноата увеличивает вероятность развития КРР в 6 раз [43]. В целом полученные результаты позволяют заключить, что для КРР характерны метаболические сдвиги в виде усиления протеолитической и ослабления сахаролитической ферментации [44]. В настоящее время основным методом скрининга КРР является иммунохимическое тестирование кала, чья чувствительность и специфичность составили 80 и 93% [45]. При комбинировании этой методики с анализом ЛОС в моче специфичность выросла до 97%. В другом исследовании обнаружено, что оценка ЛОС с помощью ГХ-МС у пациентов с положительным результатом анализа кала на скрытую кровь позволяла отличать пациентов с КРР от здоровых лиц (AUC 0,98) и от пациентов с аденомами (AUC 0,83), но разделение здоровых лиц и пациентов с аденомами было слабым (AUC 0,54) [46]. С помощью наиболее современных методик анализа спектра ЛОС в образцах кала пациентов с КРР выявили существенное повышение р-крезола и 3(4Н)-добензофуранона по сравнению с образцами от здоровых лиц и пациентов с полипами, причем авторы сочли, что р-крезол является потенциальным биомаркером предракочных изменений с чувствительностью 83% и специфичностью 63% [47]. Прибор на базе технологии «электронный нос» Sugaose 320 также продемонстрировал возможность выявления отличий профилей ЛОС в кале между пациентами с КРР и здоровыми добровольцами и между здоровыми лицами и пациентами с аденомами тяжелой степени дисплазии [48].

Инфекционная диарея. Развитие диареи может быть обусловлено активностью многих микроорганизмов, но наиболее изученными с помощью оценки профилей ЛОС являются *Clostridium difficile*, холерный вибрион, *Campylobacter jejuni* и ротавирус [49]. Инфицированный *C. difficile* стул имеет характерный запах за счет наличия в нем серосодержащих соединений, карбоновых кислот с разветвленной цепью, изо-капроновой кислоты, фурановых соединений и 2-фтор-4-метилфенола [50]. С помощью ГХ-МС в стуле, инфицированном *C. jejuni*, выявлены высокие концентрации фенолов, органических кислот и индолов, а при ротавирусной инфекции – этилдодеcanoата [51]. В другом исследовании с применением ГХ-МС установлено достоверное снижение количества молекул ЛОС у пациентов с НЯК (145 молекул), *C. difficile* (149 молекул) и *C. jejuni* (183 молекул) по сравнению со здоровыми людьми (297 молекул). Предполагается, что причиной такого сокращения числа молекул может быть ускорение кишечного транзита при этих заболеваниях, из-за чего микробиому не хватает времени для выработки части ЛОС [52].

Иным диагностическим подходом является выявление единственного биомаркера вместо распознавания профиля ЛОС. Так, для *C. difficile* таким маркером может стать 2-фтор-4-метилфенол, однако, несмотря на высокие показатели специфичности (100%) и чувствительности (83%), процесс определения ГХ-МС с твердофазной микроэкстракцией занимает 18 ч, что снижает его клиническую значимость из-за наличия более быстрых методик диагностики (например, полимеразной цепной реакции) [53]. Учитывая описанные трудности, наибольшим потенциалом в диагностике инфекционной диареи обладают технологии «электронного носа»: аппараты с металлооксидными датчиками и программным обеспечением на базе нейронной сети быстро различают профили летучих соединений здоровых лиц и пациентов с *C. difficile* с 85% чувствительностью и 80% специфичностью [54].

Целиакия. Заболевание проявляется выраженным воспалением тонкой кишки из-за опосредованной Т-лимфоцитами иммунной активации в ответ на употребление глютена восприимчивыми людьми. Заболевание диагностируется серологическими методами и биопсией двенадцатиперстной кишки для выявления характерных изменений слизистой оболочки [55]. Анализ профилей ЛОС с помощью ГХ-МС показал, что соблюдение безглютеновой диеты у детей привело к изменению состава микрофлоры и профиля ЛОС [56]. Даже при минимальном нарушении аглютеновой диеты шесть ЛОС оставались устойчиво изменены в течение 2 нед, а один (N-метилтаурин) – дольше этого периода, что может быть использовано для оценки приверженности аглютеновой диете [57]. Мягкое течение целиакии можно принять за СРК с диареей из-за сходной клинической картины, но при оценке ЛОС в моче пациентов обнаружено, что 1,3,5,7-циклооктатетраен выявлялся только у пациентов с целиакией [58].

В рамках пилотных исследований также выполнялись попытки оценивать профили ЛОС в кале для диагностики неалкогольной жировой болезни печени, некротизирующего энтероколита, лучевого поражения тазовых органов, гепатоцеллюлярной карциномы, где получены многообещающие результаты [59–62]. Синдром избыточного роста бактерий в тонкой кишке ввиду своей тесной патогенетической взаимосвязи с метаболической активностью микробиома и отсутствия надежного неинвазивного метода диагностики, а также высокой частоты рецидивов также нуждается в установлении характерного профиля ЛОС как надежного биомаркера этого состояния.

Кажется перспективным использование профилей ЛОС для более объективной оценки пищевого статуса и связанных с ним рисков – выявления биомаркеров, концентрация которых зависит от величины потребления определенных пищевых групп или нутриентов. Например, на рационе с высоким содержанием пищевых волокон падает содержание в выдыхаемом воздухе 2-метилмасляной кислоты и 1-пропанола и растет у ацетоина и пропионовой кислоты [63]. Разработки этого направления оценки фактического питания позволят получать более точные результаты у лиц со сниженными коммуникативными возможностями (маленькие дети, пациенты старческого возраста, глухонемые и т.д.).

Заключение

Заболевания органов пищеварения очень распространены, а скрининг и диагностика некоторых из них дорогостоящи и сильно влияют на качество жизни пациентов в процессе диагностики. Использование ЛОС при скрининге и обследовании пациентов даст возможность обойтись без применения инвазивных методов диагностики и будет способствовать выявлению заболеваний на ранних стадиях. Это позволит избежать ненужных медицинских процедур и развития осложнений. Некоторые методики анализа

спектра ЛОС неприменимы в клинической практике из-за своей стоимости, сложной пробоподготовки и использования весьма габаритного оборудования, но это инструмент научного поиска, который позволит выделить те ЛОС-биомаркеры заболеваний, оценка которых у постели больного с помощью более портативных методик, например технологии «электронный нос», позволит решать задачи одномоментного исключения нескольких заболеваний.

Раскрытие интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The author declares that he has no competing interests.

Вклад автора. Автор декларирует соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Author's contribution. The author declares the compliance of his authorship according to the international ICMJE criteria.

Источник финансирования. В рамках фундаментальных исследований №0410-2022-0005.

Funding source. Fundamental research No. 0410-2022-0005.

Литература/References

- Wilson AD. Application of Electronic-Nose Technologies and VOC-Biomarkers for the Noninvasive Early Diagnosis of Gastrointestinal Diseases. *Sensors*. 2018;18:2613.
- Biomarkers on a roll. *Nat Biotechnol*. 2010;28(5):431. DOI:10.1038/nbt0510-431
- Vitetta L, Hall S, Coulson S. Metabolic interactions in the gastrointestinal tract: host, commensal, probiotics and bacteriophage influences. *Microorganisms*. 2015;3:913-32.
- Carding S, Verbeke K, Vipond DT, et al. Dysbiosis of the gut microbiota in disease. *Microb Ecol Health Dis*. 2015;26:26191.
- Bäckhed F, Ley RE, Sonnenburg JL, et al. Host-bacterial mutualism in the human intestine. *Science*. 2005;307(5717):1915-20. DOI:10.1126/science.1104816
- Sagar NM, Cree IA, Covington JA, et al. The interplay of the gut microbiome, bile acids, and volatile organic compounds. *Gastroenterol Res Pract*. 2015;2015:398585. DOI:10.1155/2015/398585
- Wei L, Wen XS, Xian CJ. Chemotherapy-Induced Intestinal Microbiota Dysbiosis Impairs Mucosal Homeostasis by Modulating Toll-like Receptor Signaling Pathways. *Int J Mol Sci*. 2021;22:9474.
- Moossavi S, Rezaei N. Toll-like receptor signalling and their therapeutic targeting in colorectal cancer. *Int Immunopharmacol*. 2013;16:199-209.
- Galloway-Peña JR, Smith DP, Sahasrabhojane P, et al. The role of the gastrointestinal microbiome in infectious complications during induction chemotherapy for acute myeloid leukemia. *Cancer*. 2016;122:2186-96.
- Honour JW. Gas chromatography-mass spectrometry. *Methods Mol Biol*. 2006;324:53-74.
- Zacharis CK, Tzanavaras PD. Solid-Phase Microextraction. *Molecules*. 2020;25(2):379. DOI:10.3390/molecules25020379
- Covington JA, van der Schee MP, Edge AS, et al. The application of FAIMS gas analysis in medical diagnostics. *Analyst*. 2015;140(20):6775-81. DOI:10.1039/c5an00868a
- Costanzo MT, Boock JJ, Kemperman RHJ, et al. Portable FAIMS: Applications and Future Perspectives. *Int J Mass Spectrom*. 2017;422:188-96. DOI:10.1016/j.ijms.2016.12.007
- Majchrzak T, Wojnowski W, Lubinska-Szczypiel M, et al. PTR-MS and GC-MS as complementary techniques for analysis of volatiles: A tutorial review. *Anal Chim Acta*. 2018;1035:1-13. DOI:10.1016/j.aca.2018.06.056
- Spaniel P, Smith D. Progress in SIFT-MS: Breath analysis and other applications. *Mass Spectrom Rev*. 2011;30:236-67.
- Kim J, Campbell AS, de Ávila BE, et al. Wearable biosensors for healthcare monitoring. *Nat Biotechnol*. 2019;37:389-406.
- Rogers JK, Taylor ND, Church GM. Biosensor-based engineering of biosynthetic pathways. *Curr Opin Biotechnol*. 2016;42:84-91.
- Farraia MV, Cavaleiro Rufo J, Paciência I, et al. The electronic nose technology in clinical diagnosis: A systematic review. *Porto Biomed J*. 2019;4:e42.
- Sethi S, Nanda R, Chakraborty T. Clinical application of volatile organic compound analysis for detecting infectious diseases. *Clin Microbiol Rev*. 2013;26:462-75.
- Xu S, Zhou Z, Lu H, et al. Improved algorithms for the classification of rough rice using a bionic electronic nose based on PCA and the Wilks distribution. *Sensors (Basel)*. 2014;14(3):5486-501. DOI:10.3390/s140305486
- Lim HJ, Saha T, Tey BT, et al. Quartz crystal microbalance-based biosensors as rapid diagnostic devices for infectious diseases. *Biosens Bioelectron*. 2020;168:112513.
- Kriegeskorte N, Golan T. Neural network models and deep learning. *Curr Biol*. 2019;29(7):R231-6. DOI:10.1016/j.cub.2019.02.034
- Rodriguez Gamboa JC, da Silva AJ, Araujo ICS. Validation of the rapid detection approach for enhancing the electronic nose systems performance, using different deep learning models and support vector machines. *Sensors and Actuators B: Chemical*. 2021;327:128921. DOI:10.1016/j.snb.2020.128921
- Ye Z, Liu Y, Li Q. Recent Progress in Smart Electronic Nose Technologies Enabled with Machine Learning Methods. *Sensors*. 2021;21:7620.
- Wang S, Zhao F, Wu W, et al. Comparison of Volatiles in Different Jasmine Tea Grade Samples Using Electronic Nose and Automatic Thermal Desorption-Gas Chromatography-Mass Spectrometry Followed by Multivariate Statistical Analysis. *Molecules*. 2020;25(2):380. DOI:10.3390/molecules25020380
- DeGrotola AK, Low D, Mizoguchi A, Mizoguchi E. Current Understanding of Dysbiosis in Disease in Human and Animal Models. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22(5):1137-50. DOI:10.1097/MIB.0000000000000750
- Nishida A, Inoue R, Inatomi O, et al. Gut microbiota in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Clin J Gastroenterol*. 2018;11(1):1-10. DOI:10.1007/s12328-017-0813-5
- Walton C, Fowler DP, Turner C, et al. Analysis of volatile organic compounds of bacterial origin in chronic gastrointestinal diseases. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19:2069-78.
- Van Malderen K, De Winter BY, De Man JG, et al. Volatiles in inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome. *EBioMedicine*. 2020;54:102725.
- De Meij TG, de Boer NK, Benninga MA, et al. Faecal gas analysis by electronic nose as novel, non-invasive method for assessment of active and quiescent paediatric inflammatory bowel disease: Proof of principle study. *J Crohns Colitis*. 2014;S1873-9946(14)00285-2. DOI:10.1016/j.crohns.2014.09.004
- De Meij T, Lentferink Y, Van Der Schee M, et al. Fecal gas analysis by electronic nose of pediatric IBD patients and healthy controls: A pilot study. *Gastroenterology*. 2013;1:144.
- Shepherd SF, McGuire ND, de Lacy Costello BP, 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;8:026001.
- Cauchi M, Fowler D, Walton C, et al. Application of gas chromatography mass spectrometry (GC-MS) in conjunction with multivariate classification for the diagnosis of gastrointestinal disease. *Metabolomics*. 2014;10(6):1113-20. DOI:10.1007/s11306-014-0650-1
- Arasradnam RP, Ouaret N, Thomas MG, et al. A novel tool for noninvasive diagnosis and tracking of patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19(5):999-1003. DOI:10.1097/MIB.0b013e3182802b26
- Bosch S, Wintjens DSJ, Wicaksono A, et al. The faecal scent of inflammatory bowel disease: Detection and monitoring based on volatile organic compound analysis. *Dig Liver Dis*. 2020;52:745-52.
- Bosch S, Wintjens DSJ, Wicaksono A, et al. Prediction of Inflammatory Bowel Disease Course Based on Fecal Scent. *Sensors*. 2022;22:2316.
- Hicks LC, Huang J, Kumar S, et al. Analysis of Exhaled Breath Volatile Organic Compounds in Inflammatory Bowel Disease: A Pilot Study. *J Crohns Colitis*. 2015;9:731-7.
- Altomare A, Di Rosa C, Imperia E, et al. Diarrhea Predominant-Irritable Bowel Syndrome (IBS-D): Effects of Different Nutritional Patterns on Intestinal Dysbiosis and Symptoms. *Nutrients*. 2021;13(5):1506. DOI:10.3390/nu13051506
- Zhong W, Lu X, Shi H, et al. Distinct Microbial Populations Exist in the Mucosa-associated Microbiota of Diarrhea Predominant Irritable Bowel Syndrome and Ulcerative Colitis. *J Clin Gastroenterol*. 2019;53:660-72.
- Ahmed I, Greenwood R, de Costello BL, et al. An investigation of fecal volatile organic metabolites in irritable bowel syndrome. *PLoS One*. 2013;8(3):e58204. DOI:10.1371/journal.pone.0058204
- CDC. Cost-Effectiveness of Colorectal Cancer Interventions: National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (NCCDPHP). CDC: Atlanta, GA, USA, 2021.
- Liu M, Li Y, Wang G, et al. Release of volatile organic compounds (VOCs) from colorectal cancer cell line LS174T. *Anal Biochem*. 2019;581:113340.
- Bond A, Greenwood R, Lewis S, et al. Volatile organic compounds emitted from faeces as a biomarker for colorectal cancer. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;49:1005-12.
- Van Vorstenbosch R, Cheng HR, Jonkers D, et al. Systematic Review: Contribution of the Gut Microbiome to the Volatile Metabolic Fingerprint of Colorectal Neoplasia. *Metabolites*. 2023;13:55. DOI:10.3390/metabo13010055
- Widlak MM, Neal M, Daulton E, et al. Risk stratification of symptomatic patients suspected of colorectal cancer using faecal and urinary markers. *Color Dis*. 2018;20:0335-42.
- Mozdiak E, Wicaksono AN, Covington JA, et al. Colorectal cancer and adenoma screening using urinary volatile organic compound (VOC) detection: early results from a single-centre bowel screening population (UK BCSP). *Tech Coloproctol*. 2019;23(4):343-51. DOI:10.1007/s10151-019-01963-6
- Alustiza M, Ripoll L, Canals A, et al. A novel non-invasive colorectal cancer diagnostic method: Volatile organic compounds as biomarkers. *Clin Chim Acta*. 2023;542:117273. DOI:10.1016/j.cca.2023.117273
- De Meij TG, Larbi IB, van der Schee MP, et al. Electronic nose can discriminate colorectal carcinoma and advanced adenomas by fecal volatile biomarker analysis: Proof of principle study. *Int J Cancer*. 2014;134:1132-8.

49. Chan DK, Leggett CL, Wang KK. Diagnosing gastrointestinal illnesses using fecal headspace volatile organic compounds. *World J Gastroenterol.* 2016;22(4):1639-49. DOI:10.3748/wjg.v22.i4.1639
50. Biwer P, Neumann-Schaal M, Henke P, et al. Thiol Metabolism and Volatile Metabolome of *Clostridioides difficile*. *Front Microbiol.* 2022;13:864587. DOI:10.3389/fmicb.2022.864587
51. Probert CS, Jones PR, Ratcliffe NM. A novel method for rapidly diagnosing the causes of diarrhoea. *Gut.* 2004;53:58-61.
52. Garner CE, Smith S, de Lacy Costello B, et al. Volatile organic compounds from feces and their potential for diagnosis of gastrointestinal disease. *FASEB J.* 2007;21:1675-88. DOI:10.1096/fj.06-6927com
53. Tait E, Hill KA, Perry JD, et al. Development of a novel method for detection of *Clostridium difficile* using HS-SPME-GC-MS. *J Appl Microbiol.* 2014;116(4):1010-9. DOI:10.1111/jam.12418
54. Chan DK, Anderson M, Lynch DT, et al. Detection of *Clostridium difficile* Infected Stool by Electronic-Nose Analysis of Fecal Headspace Volatile Organic Compounds. *Gastroenterology.* 2015;148:S483.
55. Lewohl B, Sanders DS, Green PHR. Coeliac disease. *Lancet.* 2018;391:70-81.
56. Di Cagno R, Rizzello CG, Gagliardi F, et al. Different fecal microbiotas and volatile organic compounds in treated and untreated children with celiac disease. *Appl Environ Microbiol.* 2009;75:3963-71.
57. McFarlane M, Arasaradnam RP, Reed B, et al. Minimal Gluten Exposure Alters Urinary Volatile Organic Compounds in Stable Coeliac Disease. *Sensors.* 2022;22:1290.
58. Arasaradnam RP, Westenbrink E, McFarlane MJ, et al. Differentiating coeliac disease from irritable bowel syndrome by urinary volatile organic compound analysis – a pilot study. *PLoS ONE.* 2014;9:e107312.
59. Garner CE, Ewer AK, Elasooud K, et al. Analysis of faecal volatile organic compounds in preterm infants who develop necrotising enterocolitis: a pilot study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009;49:559-65. DOI:10.1097/MPG.0b013e3181a3bfbcb
60. Raman M, Ahmed I, Gillevet PM, et al. Fecal microbiome and volatile organic compound metabolome in obese humans with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013;11:868-75.e1-3. DOI:10.1016/j.cgh.2013.02.015
61. Covington JA, Wedlake L, Andreyev J, et al. The detection of patients at risk of gastrointestinal toxicity during pelvic radiotherapy by electronic nose and FAIMS: a pilot study. *Sensors (Basel).* 2012;12:13002-18. DOI:10.3390/s121013002
62. Sukaram T, Apiparakoon T, Tiyyarattanachai T, et al. VOCs from Exhaled Breath for the Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma. *Diagnostics (Basel).* 2023;13(2):257. DOI:10.3390/diagnostics13020257
63. Rondanelli M, Perdoni F, Infantino V, et al. Volatile Organic Compounds as Biomarkers of Gastrointestinal Diseases and Nutritional Status. *J Anal Methods Chem.* 2019;2019:7247802. DOI:10.1155/2019/7247802

Статья поступила в редакцию / The article received: 05.03.2024

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.07.2024



OMNIDOCTOR.RU