

Н. А. Мацегора, А. С. Зайцев, Я. В. Беседа, І. М. Смольська, О. Я. Лекан, О. Є. Шпота

СУЧАСНІ МЕТОДИ ДІАГНОСТУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ ВНУТРІШНІХ ОРГАНІВ ЗА РЕЗУЛЬТАТАМИ КОНТРОЛЮ ВМІСТУ СПЕЦИФІЧНИХ КОМПОНЕНТІВ У ПОВІТРІ, ЩО ВИДИХАЮТЬ ПАЦІЄНТИ
(огляд літератури)

Одеський Національний медичний університет

Matsegora N. A.: <https://orcid.org/0000-0002-1317-6190>

Zaitsev A. S.: <https://orcid.org/0000-0002-6467-5168>

Summary. Matsegora N. A., Zaitsev A. S., Beseda Ya. V., Smol'ska I. M., Lekan O. Ya., Shpota O. Ye. **MODERN METHODS OF DIAGNOSING DISEASES OF INTERNAL ORGANS BASED ON THE RESULTS OF MONITORING THE CONTENTS OF SPECIFIC COMPONENTS OF THE AIR EXHALED AIR.** – *Odessa National Medical University; e-mail: nmatsegora@ukr.net.* The introduction of invasive diagnostic methods in clinical settings is complemented by scientific searches for more accessible and informative non-invasive approaches. Among them are methods for assessing the patient's exhaled air using standardized methods and measuring equipment for analyzing this air. It has now become obvious that exhaled air is a complex analytical object, which consists of inorganic and organic substances, the contents of which are in a wide range from 1 ppm to 0.1 ppb. Currently, the following methods for analyzing exhaled air are used – gas chromatography with mass spectrometry, proton mass-spectrometry (PTR-MS), proton mass-spectrometry with a time-of-flight analyzer (PTR-TOF-MS), mass-spectrometry with seen ion fluxes (SIFT-MS), ion mobility spectrometry, diode laser absorption spectroscopy. **Purpose of the work:** to analyze the existing proven methods for monitoring the content of specific components in the exhaled air of patients for diagnosing diseases of internal organs with the aim of further introducing into the practice of accompanying patients with pulmonary tuberculosis complicated by bronchopulmonary pathologies and (or) pulmonary heart failure. **Materials and methods.** The analysis of literary sources published over the past five years and devoted to the diagnostic significance of the analysis of exhaled air by sick patients with pathology of the respiratory system and cardiopulmonary insufficiency has been carried out. **Results:** Analysis of exhaled air has a number of advantages: the procedure is non-invasive (it is necessary to breathe into the mask of the air sampling device), the analysis of the air sample lasts about 20 minutes, when developing the software, it is possible to obtain an automatic analysis of the research results, therefore this line of research deserves further development and research. According of modern studies and publications revealed insufficient information regarding the identification of pulmonary tuberculosis diseases complicated by obstructive bronchopulmonary or cardiovascular diseases. At the same time, there are no results of studies in comorbid pathology of the cardiorespiratory system, diagnosed on the basis of monitoring the content and dynamics of changes in the concentrations of specific components in the exhaled air of patients. **Conclusion.** The performed analysis of the existing proven methods for monitoring the content of specific components in the exhaled air of patients for diagnosing diseases of internal organs indicates the need for further research in terms of studying and developing new methods for monitoring the content of specific components in the exhaled air of patients.

Key words: diagnosis, pulmonary tuberculosis, exhaled air.

Реферат. Мацегора Н. А., Зайцев А. С., Беседа Я. В., Смольская И. М., Лекан О. Я., Шпота О. Е. **СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИРОВАНИЯ БОЛЕЗНЕЙ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ КОНТРОЛЯ СОДЕРЖАНИЙ СПЕЦИФИЧЕСКИХ КОМПОНЕНТОВ ВЫДЫХАЕМОГО ВОЗДУХА.** Внедрение в клинических условиях инвазивных методов диагностирования дополняются научными поисками более доступных и информативных неинвазивных подходов. Среди них – методы оценки выдыхаемого воздуха пациента с использованием стандартизированных методов и измерительной аппаратуры для анализов этого воздуха. Сейчас стало очевидным, что выдыхаемый воздух – сложный аналитический объект, который состоит из неорганических и органических веществ, содержания которых находятся в широких пределах – от 1 ppm до 0,1 ppb. В настоящее время используются такие методы анализа выдыхаемого воздуха – газовая хроматография с масс-спектрометрией, протонная масс-спектрометрия (PTR-MS), протонная мас-спектрометрия с времяпролетным анализатором (PTR-TOF-MS), масс-спектрометрия с выделенными ионными потоками (SIFT-MS), спектрометрия ионной подвижности, диодная лазерная спектроскопия поглощения. **Цель работы:** выполнить анализ существующих апробированных методов контроля содержания специфических компонентов в выдыхаемом воздухе пациентов для диагностирования заболеваний внутренних органов с целью дальнейшего внедрения в практику сопровождения больных туберкулезом легких, осложненным бронхолегочной паталогий и (или) легочно-сердечной недостаточностью. **Материалы и методы.** Выполнен анализ литературных источников, напечатанных за последние пять лет и посвященных диагностической значимости анализа выдыхаемого воздуха больными пациентами при паталогии органов дыхания и сердечно-легочной недостаточностью. **Результаты:** Анализ выдыхаемого воздуха имеет ряд преимуществ: процедура неинвазивная (необходимо дышать в маску воздухоотборного устройства), анализ пробы воздуха продолжается примерно 20 минут, при разработке программного обеспечения возможно получение автоматического анализа результатов исследования, поэтому это направление исследований заслуживает дальнейшего развития и исследования. По данным современных исследований и публикаций выявлено недостаточно информации относительно идентификации заболеваний туберкулезом легких, осложненных обструктивными бронхолегочными или сердечно-сосудистыми заболеваниями. При этом отсутствуют результаты исследований при коморбидной патологии кардиореспираторной системы, диагностированной на основе контроля содержания и динамики изменения концентраций специфических компонентов в выдыхаемом воздухе пациентов. **Вывод.** Проведенный анализ существующих апробированных методов контроля содержания специфических компонентов в выдыхаемом воздухе пациентов для диагностирования заболеваний внутренних органов указывает на необходимость выполнения дальнейших исследований в части изучения и разработки новых методов контроля содержания специфических компонентов в выдыхаемом воздухе пациентов.

Ключевые слова: диагностика, туберкулез легких, выдыхаемый воздух.

Реферат. Мацегора Н. А., Зайцев А. С., Беседа Я. В., Смольська І. М., Лекан О. Я., Шпота О. Є. **СУЧАСНІ МЕТОДИ ДІАГНОСТУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ ВНУТРІШНІХ ОРГАНІВ ЗА РЕЗУЛЬТАТАМИ КОНТРОЛЮ ВМІСТУ СПЕЦИФІЧНИХ КОМПОНЕНТІВ У ПОВІТРІ, ЩО ВИДИХАЮТЬ ПАЦІЄНТИ.** Впровадження в клінічних умовах інвазивних методів діагностики доповнюється науковими пошуками більш доступних та інформативних неінвазивних підходів. Серед них – методи оцінки повітря, що видихається, завдяки створенню стандартизованої апаратури для його аналізу. Зараз стало очевидним, що повітря, яке видихається – складний аналітичний об'єкт, що включає неорганічні та органічні речовини, вміст яких коливається в широких межах – від 1 ppm до 0,1 ppb. В даний час використовують такі методи аналізу – газова хроматографія з мас-спектрометрією, протонна мас-спектрометрія (PTR-MS), протонна мас-спектрометрія з часопротітним аналізатором (PTR-TOF-MS), мас-спектрометрія з виділеними іонними потоками (SIFT-MS), спектрометрія іонної рухливості, діодна лазерна спектроскопія поглинання. **Мета роботи:** провести аналіз існуючих апробованих методів контролю вмісту специфічних компонентів у повітрі, що видихають

пацієнти, для діагностування захворювань внутрішніх органів з метою подальшого впровадження в практику ведення хворих на туберкульоз, ускладнений на бронхолегеневу патологію та/або легенево-серцеву недостатність. **Матеріал та методи.** Проведений аналіз літературних джерел, надрукованих за останні п'ять років та присвячених діагностичній значимості аналізу повітря, що видихається хворими при патології органів дихання та легенево-серцевої недостатності. **Результати:** Аналіз повітря, що видихається, має ряд переваг: процедура неінвазивна (потрібно подихати в маску повітрязабірника), аналіз проби повітря займає близько 20 хв, при розробці програмного забезпечення можливе отримання автоматичного аналізу результатів дослідження, тому цей напрямок заслуговує на подальші дослідження. За даними сучасних досліджень та публікацій виявлено обмаль інформації стосовно ідентифікації захворювання на туберкульоз легенів, яке ускладнене обструктивними бронхолегеневими або серцево-судинними захворюваннями, та зовсім немає результатів дослідження при коморбідній патології кардіореспіраторної системи, діагностованої на підставі контролю вмісту та динаміки змінення концентрацій специфічних компонентів у повітрі, що видихають пацієнти. **Висновок.** Проведений аналіз існуючих апробованих методів контролю вмісту специфічних компонентів у повітрі, що видихають пацієнти, для діагностики захворювань внутрішніх органів вказує на необхідність виконання подальших досліджень у частині вивчення та розробки нових методів контролю вмісту специфічних компонентів у повітрі, що видихають пацієнти.

Ключові слова: діагностування, туберкульоз легенів, видихуване повітря.

Актуальність. Впровадження в клінічних умовах інвазивних методів діагностики доповнюється науковими пошуками більш доступних та інформативних неінвазивних підходів. Серед них – методи оцінки повітря, що видихається, завдяки створенню стандартизованої апаратури для його аналізу. Раніше оцінка повітря, що видихається, переважно базувалася на класичних дослідженнях фізіологів, що сприяло розумінню ролі O_2 і CO_2 при диханні, їх взаємозв'язку з гемодинамікою. Зараз стало очевидним: повітря, що видихається – складний аналітичний об'єкт, що включає неорганічні та органічні речовини, вміст яких коливається в широких межах. Концентрація газів (в тому числі в повітрі, що видихається) вимірюється в ppm (part per million, частка на 1 млн, 10^{-6}), ppb (part per billion, частка на мільярд, 10^{-9}), ppt (part per trillion, частка на трильйон, 10^{-12}). В даний час використовують такі методи аналізу [2, 13] – газова хроматографія з мас-спектрометрією, протонна мас-спектрометрія (PTR-MS), протонна мас-спектрометрія з часопролітним аналізатором (PTR-TOF-MS), мас-спектрометрія з виділеними іонними потоками (SIFT-MS) [5], спектрометрія іонної рухливості [2], діодна лазерна спектроскопія поглинання [2].

Видихнуте повітря – це складне середовище за вмістом і концентрацією видихнутих метаболітів і компонентів, спектр яких змінюється при ряді захворювань [3, 4, 8]. При різних нозологіях можна активно впроваджувати оцінку повітря, що видихається, навіть при найбільш важких ураженнях легень, наприклад при респіраторному дистрес-синдромі. Повітря, що видихається, може піддаватися аналізу за складом газової фази і за концентраціями розчинних метаболітів в вологі, що видихається при зборі конденсату повітря (КПВ) [1].

Повітря, що видихається, являє собою складну газову суміш, яка містить крім атмосферних газів продукти основного обміну (CO_2 , H_2O), а також безліч газоподібних молекул в невеликій кількості, деякі з яких можна використовувати в якості біомаркерів. Серед молекул типу CO , NO , NO_2 , N_2O , NH_3 , H_2O_2 , C_2H_4 , C_2H_6 , CH_2O , CH_4 , CH_3OH , C_2H_5OH , CS_2 , H_2S , C_5H_{12} , CH_2OHS ті інші, концентрації яких в видиху знаходяться в діапазоні від 1 ppm до 0,1 ppb.

Для вирішення ряду завдань біомедичної діагностики запропоновані методи багатокомпонентного спектрального аналізу повітря [2], що видихається, засновані на використанні перебудованих діодних лазерів. Показано, що одночасний лазерний спектральний аналіз пар CO і CO_2 , CO і N_2O в межах $4,7 \mu m$ може бути використаний для досліджень газообміну в дослідженнях з фізіології дихання і кардіоваскулярної діагностиці, що проводяться із застосуванням різних навантажувальних тестів, а також для вирішення

проблем анестезіології та безперервного моніторингу вентиляційно-перфузійної відносини. Одночасний аналіз NO і CO₂ коло 5,4 μm може бути корисний для контролю дихання при дослідженнях запальних процесів в дистальних відділах легких. Одночасне детектування NH₃, CO₂ і C₂H₄ коло 10,5 μm перспективно для досліджень загального обміну і основних метаболічних циклів. Наведено результати аналізу перспективних спектральних діапазонів і взаємного розташування аналітичних ліній в них. Експериментально продемонстровано можливість одночасного детектування декількох досліджуваних молекул в запропонованих спектральних областях, отримані лазерні спектри пропускання. Продемонстровано можливість застосування запропонованого підходу для аналізу мікроскладу повітря, що видихається.

При дослідженні мікроскладу повітря, що видихається, є актуальними розробка і застосування багатокомпонентних аналітичних систем. Одночасний аналіз змісту декількох газоподібних речовин дозволяє спостерігати кореляції в їх виділенні з повітрям, що видихається і досліджувати взаємозв'язок між різними фізіологічними і біохімічними процесами в організмі. Діагностика, яка спирається на багатокомпонентний газовий аналіз, може володіти великою вірогідністю, універсальністю, і дозволить проводити комплексні дослідження організму і розширити коло розв'язання медико-біологічних проблем [2]. Таким чином, виникає необхідність в їхньому постійному вдосконаленні та розробці нових методів аналізів компонентів повітря, що видихається, з урахуванням безперервного розвитку засобів виміральної техніки.

Мета роботи: провести аналіз існуючих апробованих методів контролю вмісту специфічних компонентів у повітрі, що видихають пацієнти, для діагностування захворювань внутрішніх органів з метою подальшого впровадження в практику ведення хворих на туберкульоз, ускладнений на бронхолегеневу патологію та/або легенево-серцеву недостатність.

Матеріал та методи. Проведений аналіз літературних джерел, надрукованих за останні 5 років та присвячених діагностичній значимості аналізу повітря, що видихається хворими при патології органів дихання та легенево-серцевої недостатності.

Аналіз сучасних досліджень. Бронхолегеневі захворювання складають основний внесок в смертність від онкологічних захворювань [3]. У видихуваному повітрі таких хворих може бути виявлено підвищення концентрації бутанолу-1 і 3-гідрокси-2- бутанолу, (це свідчить про посилення окислювальних процесів, характерних для раку легенів). За допомогою методу газової хромато-мас-спектрометрії (ГХ-МС) і дискримінантного аналізу виявлені десятки летючих сполук, концентрація яких істотно змінювалася в залежності від захворювання. Відзначено, що при раку легенів спостерігається підвищений вміст алканів, таких як гексан, метілпентан і похідні бензолу, стіріна, гептана, декана, циклопентана, октану, бутадієн-циклогексана, гепатенала, нонана, ацетону, метілкетона, пропанолу. У представленій роботі розглядаються основні результати якісного і кількісного аналізу повітря, що видихають хворі на рак легенів і здорові добровольці, отримані методом газової хроматографії. Це дозволяє проводити неінвазивну діагностику раку легенів на ранніх стадіях серед обстежуваних за допомогою визначення летучих органічних сполук в повітрі. Концентрування летучих органічних сполук здійснювали з використанням твердофазної мікроекстракції.

В роботі [4] зіставлені дані про склад конденсату повітря, що видихається (КПВ) інтубованих новонароджених із вродженою пневмонією і лівосторонньою вродженою діафрагмальною грижею (ЛВДГ) для визначення специфічних протеомних і метаболомних профілів захворювань. Аналіз проб КПВ проводили з використанням вискоєфективної рідинної хроматографії в поєднанні з тандемною мас-спектрометрією з високою роздільною здатністю. Розроблено пристрій для збору КПВ новонароджених, які перебувають на штучній вентиляції легенів. Отримано протеоми і метаболоми КПВ інтубованих немовлят з вродженою пневмонією і ЛДВГ. У немовлят з пневмонією ідентифікували розширену групу імуноглобулінів (Ig) (Cluster of Ig alpha-1 chain C region, Ig J chain, Cluster of Ig mu chain C region, Ig kappa chain C region). Ig у дітей з пневмонією характеризувався більш високою нормалізованою сумарною інтенсивністю піків, а рівень нормалізованої сумарної інтенсивності піків деяких інших білків в групі пневмонії, навпаки,

виявився знижений (Dermcidin, Cystatin-A, Calmodulin-like protein-5) в порівнянні з таким у групі ЛВДГ.

В наступній праці [5] матеріалом для дослідження були сироватка крові та конденсат видихуваного повітря, зібрані в дітей віком 6-17 років. У досліджуваному матеріалі визначено склад амінокислот: лізин, гістидин, аргінін, аспарагінова кислота, треонін, серин, глутамінова кислота, гліцин, аланін, цистеїн, валін, метіонін, ізолейцин, лейцин, тирозин, фенілаланін та аміак. Діти з бронхіальною астмою були розподілені на групи залежно від початку нападів бронхообструкції, алергологічного анамнезу та тяжкості перебігу захворювання. У період обстеження всі хворі були в стадії клінічної ремісії. Доведено асоціацію обтяженого сімейного алергологічного анамнезу в дітей із бронхіальною астмою та концентрацією гліцину і метіоніну в сироватці крові. Виявлені зміни амінокислотного складу сироватки крові й конденсату видихуваного повітря вказують на виражений оксидантний стрес і специфічність амінокислотного обміну, яка характерна для дітей, хворих на бронхіальну астму. Це може бути додатковим прогностичним діагностичним критерієм бронхіальної астми. Аналіз проб виконано біохімічними методами.

При спостереженні хворих на «хронічне обструктивне захворювання легень» (ХОЗЛ) [6] наведені результати обстеження пацієнтів з діагнозом «ХОЗЛ, I стадія, категорія С». Вміст CO у повітрі, що видихається, визначався за допомогою газоаналізатора Smoke check CareFusion. Спірографія проведена на апараті Care Fusion UK 232 Ltd. Вивчення сатурації крові проводилося методом пульсоксиметрії. Парціальний тиск вуглекислого газу (pCO_2) та кисню (pO_2) в венозній крові досліджено методом Аструпа. Виражені бронхообструктивні порушення виявлені в осіб, експонованих до промислових аерозолів, причому, у міру збільшення тривалості виробничого контакту з промисловими аерозолями у пацієнтів з ХОЗЛ формуються більш серйозні порушення газообміну.

ХОЗЛ має високу поширеність і є актуальною медико-соціальною і економічною проблемою. У статті [7] представлений огляд сучасних даних про методи скринінгу та біомаркерів, які відображають перебіг захворювання. Показана значимість пошуку нових методів скринінгу як у людей, що палять, так і піддаються впливу вторинного тютюнового диму.

У статті [8] розглядаються деякі речовини, вміст яких змінюється при серцево-судинних захворюваннях, такі як пентан, ізопрен, окис вуглецю і триметіламін. Сучасний розвиток технологій дозволяє перенести аналіз повітря, що видихається, з науково-дослідних лабораторій в клінічну практику. Автори стверджують, що з'явився новий інструмент для скринінгу різних серцево-судинних захворювань в режимі реального часу.

Легенева гіпертензія (ЛГ) являє собою клінічний синдром, який характеризується прогресуючим підвищенням легеневого судинного опору, що призводить до ремоделювання правого шлуночка, його недостатності і передчасної смерті пацієнтів. Рання діагностика і моніторинг прогресування захворювання мають вирішальне значення для прийняття рішень про необхідну терапію [9]. «Золотим стандартом» діагностики ЛГ є катетеризація правих відділів серця. Для моніторингу перебігу хвороби використовується оцінка систолічного тиску в легеневій артерії за допомогою трансторакальної ехокардіографії. На додаток до цього існує потреба в неінвазивних біомаркерах, що віддзеркалюють патологічні зміни в судинах легеневої артерії і дозволяють діагностувати ЛГ. В огляді [9] викладаються дані про такі біомаркери, як серединний фрагмент проадренормедуліна, карбоксикінцевий проендотелін-1, копептін, асиметричний диметіларгінін. Визначення біомаркерів, що мають діагностичну цінність для прогнозування тяжкості, прогресування ЛГ і відповіді на терапію, в простому аналізі крові або конденсаті повітря, що видихається, значно може понизити витрати на лікування і покращити ведення хворих на ЛГ.

В роботі [10] зазначено, що дослідження КПВ є неінвазивним методом діагностики захворювань органів дихання. Протеомний аналіз КПВ вважається перспективним методом діагностики, який дозволяє зрозуміти патологічні механізми і виявити різні фенотипи легеневих захворювань. Дослідниками виконано порівняльне вивчення білкового спектра КПВ у здорових добровольців і пацієнтів з ХОЗЛ, пневмонією та недрібноклітинному раку легень (НКРЛ), а також проведена оцінка можливості використання протеомного аналізу

КПВ для диференціальної діагностики цих захворювань. Обстежені особи з ХОЗЛ, позалікарняною пневмонією, НКРЛ і здорові некурящі добровольці. КПВ зібраний стандартизованим методом за допомогою апарату ECoScreen (Viasys Healthcare, Германия). Ліофілізовані і піддані гідролізу трипсином зразки КПВ проаналізовані за допомогою нанопоточної високоефективної рідинної хроматографії і тандемної мас-спектрометрії. Для пошуку та ідентифікації білків використані бази даних Mascot (Matrix Science, Великобританія) і IPI-human (version 3.82), що надані Європейським інститутом біоінформатики. При протеомному аналізі КПВ обстежених груп пацієнтів виявлено понад 300 різних білків, більшу частину яких складають цитоскелетний кератин I і II типів. Відзначено значно більш високий вміст деяких кератинів (5, 6 і 14) в зразках КПВ хворих НКРЛ в порівнянні з таким у здорових добровольців. У КПВ у здорових добровольців, а також у хворих на ХОЗЛ і пневмонією ідентифіковані дермідін, іммуноглобулін- α , киніноген, цитоплазматический актин, сироватковий альбумін, цинк- α -2-глікопротеїн. Високий вміст пероксиредоксина в КПВ у хворих на ХОЗЛ вказував на виражений окислювальний стрес. У зразках КПВ у пацієнтів з пневмонією виявлено високий рівень білків гострої фази запалення і гіпоксії (анексини A1 і A2, HSP90B, цистатини M і B, фрагменти колагенів і гістонів). В КПВ у хворих НКРЛ визначені β - і α -субодиниці гемоглобіну, ядерний убіквітіновий казеїн, ROTEE, білки групи високої мобільності (HMG1 / HMGY), лактоферин. У зразках КПВ у здорових людей, хворих на ХОЗЛ, пневмонією та НКРЛ визначений характерний білковий спектр. Висновок авторів: визначення більшості виявлених білків може бути запропоновано для діагностики зазначених захворювань.

В огляді світового досвіду, присвяченого скринінгу раку легені з використанням сучасних методів діагностики [11], висвітлені результати міжнародних рандомізованих досліджень скринінгу раку легені з використанням цитологічного аналізу мокротиння та низькодозної комп'ютерної томографії. Особливу увагу приділено опису сучасних молекулярно-генетичних біомаркерів раку легені, таких як епігенетичні маркери, мікро-РНК, використання технології протеоміки, метаболоміки, дослідження мікробіома, біомаркерів з рідинної біопсії. Аналіз світової літератури підтвердив перспективність методів неінвазивної діагностики пухлинних процесів, заснованих на аналізі повітря, що видихається. Використання сучасних методів скринінгу дозволить домогтися поліпшення ефективності ранньої діагностики та лікування раку. Як неінвазивний метод діагностики раку може виступати «електронний ніс» - сукупність газових датчиків і певного методу обробки інформації.

КПВ відображає поліфункціональність легень, а також інтенсивність і порушення метаболічних реакцій [12]. Метою дослідження авторів було вивчення зміни ряду проміжних ліпідних і вуглеводних метаболітів, а також ферментів в КПВ і крові у пацієнтів із загостренням хронічного бронхіту (ХБ) і ХОЗЛ. КПВ збирався у 12 здорових добровольців, пацієнтів з ХБ і з легко-помірної і важкої ХОЗЛ (ХОЗЛ-1,2,3 відповідно). Вивчено в КПВ і крові вміст: загальних ліпідів (ЗЛ) і фосфоліпідів (ФЛ), вільного холестеролу (ВХ) і ефірів холестеролу (ЕХ), тригліцеридів (ТГ), вільних жирних кислот (ВЖК), аміаку (NH₃), молочної (МК), пірвиноградної (ПВК), бурштинової (БК) і щавлево-оцтової (ЩОК) кислот, активність піруват-кінази (ПК) і аденілат-кінази (АК), а також поверхнево-активні властивості КПВ (ПАВ). У результатах рівень ЗЛ в КПВ був підвищений при ХБ і ХОЗЛ-1,2 при порівнянні з контролем, а при ХОЗЛ-3 знижувався до контрольних величин. ТГ в КПВ статистично значимо підвищувалися при ХОЗЛ-1,2 на 18 % в порівнянні з контролем, а ВЖК знижувалися при ХОЗЛ-1,2,3 на 19 % щодо контролю. Зміст ФЛ і аміаку в КПВ було підвищено в усіх досліджуваних групах пацієнтів без суттєвої різниці між ними. БК в КПВ і крові перевищила контроль майже в 5 разів, тоді як активність АК в КПВ і крові була знижена в 1,3 рази в порівнянні з контролем. Зміни вищезазначених метаболітів і ферментів частіше виявлялися в КПВ і рідше в крові і прямо не корелювали зі ступенем тяжкості ХОЗЛ (виключаючи динаміку ПАВ).

В роботі [13] зазначено, що актуальним завданням медицини є розробка неінвазивних методик діагностики та визначення ризику різних захворювань. Приділяється велика увага можливостям аналізу повітря, що видихається для діагностики різних захворювань – ракових, гастроентерологічних, цукрового діабету та інших. Можливості

такого аналізу визначено широким набором видихуваних людиною летючих органічних сполук. Інтерес до розробки неінвазивних методик діагностики захворювань за аналізом повітря, що видихається людиною, ініціює створення простих в обігу і портативних газових аналізаторів для масового обстеження пацієнтів у позалабораторних умовах. У статті викладено задовольняючий цим вимогам газохроматографічний метод експресного аналізу повітря, що видихається з автоматизованом градуйованим парофазним джерелом концентрації. Обговорюється методика отримання парофазної градуйованої концентрації парів ацетону на рівні 10^{-10} г/см³. Блок градуювання вбудований в газовий хроматограф (ГХ), його програмне керування забезпечує автоматизацію градуювання ГХ. Оригінальна схема пробовідбірної пристрою (ПП) забезпечує багатократне введення проби з разового видиху людини і повністю аналогічне введення градуйованої повітряної суміші в ГХ для зменшення похибок градуювання. Структура програмного забезпечення (ПЗ) реалізована в термінах, зручних для практики хіміка-аналітика. Це забезпечує аналіз повітря, що видихається в режимі реального часу в присутності пацієнта. Проілюстрована можливість диференціювання пацієнтів з порушення метаболізму в організмі людини по експресному аналізу повітря, що видихається запропонованим газохроматографічним методом з автоматизованим градуюванням.

В роботах [14-17] викладено методи аналізу повітря, що видихається і конденсату з нього, виконані при діагностуванні захворювань органів дихання. Зазначено, що ХОЗЛ характеризується запаленням дихальних шляхів і прогресуючим обмеженням повітряного потоку. Використання місцевих або системних біомаркерів на додаток до функціональних і рентгенологічних маркерів може дати уявлення про патофізіологічні механізми ХОЗЛ, допомогти у визначенні різних фенотипів захворювання і довгострокових прогнозів. У статті наводяться дані літератури та власні результати з аналізу різних біомаркерів, які можна використовувати як для діагностики, так і для оцінки тяжкості перебігу та моніторингу ефективності лікування ХОЗЛ.

В наступній роботі [18] вивчена можливість визначення летючих органічних сполук, які містяться в повітрі, що видихається, шляхом їх концентрування в сорбційних трубках, при двухстадійній термодесорбції і визначення методом газової хроматографії з полум'яно-іонізаційним детектором на різних хроматографічних колонках. Встановлено, що оптимальним для концентрування є сорбент Tenax TA, а найбільша ефективність розділення досягається на колонці типу PLOT CP-Porabond-Q. Концентрування аналітів без втрат досягнуто при пропущенні через сорбент 0,5 дм³ проби зі швидкістю 200 мл/хв.

Заслугують на увагу дані роботи [19], в якій проаналізовано результат лікування хворих на помірно поширений деструктивний лікарсько-стійкий туберкульоз легень в різних варіаціях терапії, з яких в 30 випадках застосовувалося місцеве озонування з вимірюванням концентрацій озону в повітрі. Отримані дані констатують позитивний вплив на лікування туберкульозу легень озono-повітряною сумішшю, що вводиться в плевральну порожнину систематично в пропонованій концентрації, а також відсутність істотних побічних ефектів.

Запропоновано для впровадження візуально-колеристичний метод індикації NH₃ у повітрі, що видихається, і пристрій для його реалізації [20]. Описується пристрій для проведення аналізу. Пристрій може бути застосовано для скринінгу хворих з підозрою наявності у них бактерії *Helicobacter pylori* для використання «уреазного тесту».

Для експресного аналізу повітря, що видихається, на газовому хроматографі (ГХ) ЕХО-В-ФІД розроблено автодозуючий пробовідбірний пристрій (ПП) [21]. Основні функції ПП: аналіз і градуювання ГХ. Всі етапи виконуються в певному процедурному порядку по команді з ПК. Для підвищення точності градуювання проба параацетону вводиться в ГХ аналогічно схемі введення проби повітря, що видихається.

Вивчено вплив куріння на повітря, що видихається хворими на ХОЗЛ і бронхіальну астму (БА), із застосуванням оптико-акустичної спектроскопії [22]. Проведено аналіз спектрів поглинання повітря, що видихається (СППВ) у здорових добровольців і хворих на ХОЗЛ і БА за допомогою лазерного оптико-акустичного газоаналізатора ІЛРА-1 на основі СО₂-лазера. Для оцінки результатів автори використовували методику, засновану на обчисленні інтегральної оцінки (ІО) стану об'єкта. Порівняння ІВ СППВ хворих на ХОЗЛ і

некурящих здорових осіб показало, що в діапазоні довжин хвиль, відповідній гілці 10R генерації CO₂-лазера, реєструються спектри сполук, утворення яких пов'язане з курінням. Отримано дані про відмінність повітря, що видихається в хворих БА як курців, так і некурців здорових осіб. На основі розрахунків отримані порогові значення ІВ СППВ в діапазоні довжин хвиль, відповідній гілці 10R генерації CO₂-лазера, які дозволяють відрізнити некурящих здорових осіб від хворих БА та ХОЗЛ в 94 % і 89 % випадках відповідно. Підтверджено, що куріння суттєво впливає на склад повітря, що видихається здоровими особами. Показано, що використання референтної групи, сформованої з некурящих здорових осіб, дозволяє підвищити точність виявлення ХОЗЛ і БА методом оптико-акустичної спектроскопії.

В роботі [23] оптимізовані процедури збору, підготовки і зберігання проб повітря, що видихається, а також умови визначення летучих органічних сполук у видихуваному повітрі методом газової хроматографії-мас-спектрометрії (ГХ-МС), наявність або зміни концентрації, що може бути викликано раком легенів. Схема аналізу включає групове адсорбційне концентрування з наступною термодесорбцією і визначенням аналітов методом ГХ-МС. Визначено умови та терміни зберігання зразків в мішках і адсорбційних трубках. Для концентрування видихуваних компонентів повітря використовували гідрофобні адсорбенти (PorapakTMMP, PorapakTMQ и Tenax[®]TA) і три розділи пробірки, що містять Tenax[®]GR, CarborackTMB, і Carbosieve[®]S-III. Оптимізовано умови концентрування летучих органічних сполук (обсяг і швидкість аспірації, час і температура термодесорбції). Виявлено основні летючі органічні сполуки в повітрі, що видихається в умовно здорових добровольців, і оцінені їх концентрації.

В наступних роботах наведені можливості аналізу повітря, що видихається, за допомогою протонної мас-спектрометрії в діагностиці хронічної серцевої недостатності (ХСН) із збереженою [24] та порушеною [25] фракцією викиду (ФВ). З жовтня 2014 року по квітень 2016 року в дослідження включені 38 пацієнтів з ознаками ХСН і нормальною ФВ лівого шлуночка (більше 50 %). Всім пацієнтам проводили аналіз повітря, що видихається за допомогою протонної мас-спектрометрії (PTR-MS), а також визначали рівень копеptина в крові. Діагноз ХСН верифікований за допомогою визначення рівня N-кінцевого фрагмента мозкового натрійуретичного пептиду (МНУП). З 38 пацієнтів у 13 діагноз ХСН не підтвердився. При порівнянні двох груп пацієнтів з ХСН і без неї встановлено, що частота фібриляції передсердь (ФП) вище у пацієнтів з ХСН (p=0,034), рівень копеptина (p=0,014) і ацетону (p=0,023) в повітрі, що видихається, був достовірно вище у пацієнтів з ХСН. Також виявлені достовірні кореляційні зв'язки між концентрацією ацетону в повітрі, що видихається, і МНУП, систолічним тиском в легеневій артерії і рівнем копеptина. Рівень концентрації ацетону у повітрі, що видихається, може бути перспективним неінвазивним методом діагностики серцевої недостатності.

Метод біоімпедансної спектроскопії може застосовуватися для виявлення початкових проявів ХСН у хворих ХСН ФК I-II [26]. Цей неінвазивний метод дозволяє виявити приховану ХСН по показникам біоімпеданса торсу, ніг і ФУ, проаналізувати характер і ступінь порушень водного балансу організму. Оцінка динаміки показників водного балансу може застосовуватися і на тлі проведеної комплексної терапії. В якості критерію оцінки ймовірності розвитку несприятливих віддалених результатів у хворих на серцево-судинними захворюваннями може застосовуватися порогове значення показника ФУ $\leq 4,2^\circ$, що володіє 77 % чутливістю і 81 % специфічністю.

Таким чином, аналіз вивчених джерел дозволив зробити наступні **висновки**:

1. Аналіз повітря, що видихається, має ряд переваг: процедура неінвазивна (потрібно подихати в маску повітрязбірника), аналіз проби повітря займає близько 20 хв, при розробці програмного забезпечення можливе отримання автоматичного аналізу результатів дослідження, тому цей напрямок заслуговує на подальші дослідження.

2. За аналізом сучасних досліджень та публікацій виявлено обмаль інформації стосовно ідентифікації захворювання на туберкульоз легенів, яке ускладнене обструктивними бронхолегеневими або серцево-судинними захворюваннями, та зовсім немає результатів дослідження при коморбідній патології кардіореспіраторної системи,

діагностованої на підставі контролю вмісту та динаміки змінення концентрацій специфічних компонентів у повітрі, що видихають пацієнти.

3. Проведений аналіз існуючих апробованих методів контролю вмісту специфічних компонентів у повітрі, що видихають пацієнти, для діагностики захворювань внутрішніх органів вказує на необхідність виконання подальших досліджень у частині вивчення та розробки нових методів контролю вмісту специфічних компонентів у повітрі, що видихають пацієнти.

Література:

1. Яковлев О.А. Маркеры конденсата выдыхаемого воздуха – аспекты диагностики и контроль эффективности фармакотерапии // Рациональна фармакотерапія. – 2017. – № 4 (45). – С. 64-69.

2. Степанов Е.В., Касоев С.Г. Многокомпонентный анализ биомаркеров в выдыхаемом воздухе методами диодной лазерной спектроскопии // Оптика и спектроскопия. – 2019. – Т. 126 (6). – С. 810-819.

3. Скоморощенко В.И., Пенкова О.В., Кистенев Ю.В., Борисов А.В. Выявление наиболее специфичных летучих метаболитов методом газовой хроматографии в пробах выдыхаемого воздуха больных раком легких и здоровых добровольцев // Вестник Томского государственного университета. Химия. – 2017. – № 7. – С. 45–54.

4. Кононихин А. С., Рындин А. Ю., Федорченко К. Ю., Буров А. А., Ионов О. В., Франкевич В. Е., Рюмина И. И. Анализ конденсата выдыхаемого воздуха как метод дифференциальной диагностики патологий дыхательной системы новорожденных // Гинекология. Эндокринологи. – 2017. – № 3 (132). – С. 31-36.

5. Антипкін Ю. Г., Чумаченко Н. Г. Амінокислотний склад сироватки крові та конденсату видихуваного повітря у дітей з бронхіальною астмою // Перинатологія і педіатрія. – 2017. – 4 (72). – С. 99-105.

6. Ерихова С. М., Шпагина Л. А., Паначева Л. А. Клинико-функциональные особенности хронической обструктивной болезни легких в условиях воздействия промышленных аэрозолей // Сибирский медицинский журнал. – 2017. – 32 (4). – С. 47-52.

7. Шевцова В.И., Зуйкова А.А., Пашков А.Н. Раннее выявление хронической обструктивной болезни легких – вектор на биомаркеры // Архив внутренней медицины. – 2016. – № 4. – С. 47-52.

8. Быкова А.А., Малиновская Л.К., Чомахидзе П.Ш., Трушина О.В., Шалтаева Ю.Р., Беляков В.В., Головин А.В., Першенков В.С., Сыркин А.Л., Бетелин В.Б., Копылов Ф.Ю. Анализ выдыхаемого воздуха в диагностике сердечно-сосудистых заболеваний // Кардиология. – 2019. – 59 (7). – С. 61-67.

9. Гайнитдинова В.В., Авдеев С.Н. Новые биомаркеры легочной гипертензии // Кардиология. – 2019. – 59(7). – С. 84-94.

10. Анаев Э.Х., Федорченко К.Ю., Кушаева М.Э., А.М. Рябоконт, А.С. Кононихин, В.В. Бармин, О.В. Пикин, И.А. Попов, Е.Н. Николаев, С.Д. Варфоломеев, А.Г. Чучалин. Диагностика заболеваний легких на основе протеомного анализа конденсата выдыхаемого воздуха // Пульмонология. – 2017. – 27 (2). – С. 187–197.

11. Родионов Е.О., Тузиков С.А., Миллер С.В., Кульбакин Д.Е., Чернов В.И. Методы ранней диагностики рака легкого (обзор литературы) // Сибирский онкологический журнал. – 2020. – 19 (4). – С. 112–122.

12. Макаревич А.И. Изменения уровней липидных и углеводных метаболитов в конденсате выдыхаемого воздуха и крови при обострении хронического бронхита и хронической обструктивной болезни легких // Практикующий лікар. – 2018. – (4). – С. 30-36.

13. Малышева А.О., Балдин М.Н., Грузнов В.М., Блинова Л.В. Внелабораторный экспрессный газохроматографический способ анализа выдыхаемого человеком воздуха с автоматизированной градуировкой // Аналитика и контроль. – 2018. – Т. 22. – № 2. – С. 177-185.

14. Velzena P.P., Brinkmana H. H., Knobel J. W., Bergc R.K., Jonkers R.E., Loijmansd, J., Prinse M., Sterk P.J. Exhaled Breath Profiles Before, During and After Exacerbation of COPD: A Prospective Follow-Up Study. Journal of chronic obstructive pulmonary disease. 2019; V. 16;

15. Poulaine M.O., Brinkman P., Slingers G., Koppen G., Maas A., Joris J. R., Schnabel R., Bergmans D.C., Raes M., Goodacre R., Fowler S. J., Schultz M.J., Bos L.D. Exhaled breath metabolomics reveals a pathogen-specific response in a rat pneumonia model for two human pathogenic bacteria: a proof-of-concept study. *Am. J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2019; 316: L751–L756.

16. Aroutiounian V.M. Microelectronic Gas sensors for Non-invasive Analysis of Exhaled Gases // *Journal of Nanomedicine & Nanotechnology.* – 2019. – Vol.11 Iss. 3 No: 544, p. 1-7.

17. Анаев Э.Х. Биологические маркеры при хронической обструктивной болезни легки // *Практическая пульмонология.* – 2018. – № 1. – С. 26-32.

18. 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 // *Журнал аналитической химии.* – 2019. – Т. 74. – № 5. – С. 365–372.

19. Черкасов М.Ф., Кротов Ю.П., Саенко С.С. Перспективы применения газовых озонородных смесей в лечении лекарственно-устойчивого туберкулеза легких // *Медицинский вестник Юга России.* – 2016. – № 3. – С. 104-107.

20. Раимкулова Ч.А., Аронбаев С.Д., Аронбаев Д.М. Визуально-колористический метод индикации аммиака в выдыхаемом воздухе и устройство для его реализации // *Universum: Химия и биология: электрон. научн. журн.* – 2020. – № 7 (73). – С. 40-42. RL: <http://7universum.com/ru/nature/archive/item/9839>

21. Малышева А.О., Балдин М.Н., Грузнов В.М. Экспрессный on-line анализ выдыхаемого воздуха на газовом хроматографе «ЭХО-В-ФИД». V Всероссийский симпозиум «Разделение и концентрирование в аналитической химии и радиохимии» с международным участием (г. Краснодар, 07-13 октября): Тезисы. – 2018. – С. 155.

22. Букреева Е.Б., Буланова А.А., Кистенев Ю.В., Никифорова О.Ю. Оценка влияния курения на состав выдыхаемого воздуха пациентов с бронхолегочными заболеваниями с применением оптико-акустической спектроскопии // *Терапевтический архив.* – 2017. – (3). – С. 34-37.

23. Горбунов И.С., Губаль А.Р., Ганеев А.А., Родинков О.В., Карцова Л.А., Бессонова Е.А., Арсеньев А.И., Нефедов А.О., Краева Л.А. Оптимизация условий анализа выдыхаемого воздуха методом газовой хроматографии-масс-спектрометрии для неинвазивной диагностики рака легких // *Журнал аналитической химии.* – 2019. – (74). – С. 1148-1158.

24. Малиновская Л.К., Чомахидзе П.Ш., Быкова А.А., Шалтаева Ю.Р., Беляков В.В., Головин А.В., Першенков В.С., Сыркин А.Л., Бетелин В.Б., Копылов Ф.Ю. Протонная масс-спектрометрия выдыхаемого воздуха в диагностике хронической сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса // *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия.* – 2018. – Т. 11. – № 6. – С. 45-51.

25. Быкова А. А., Малиновская Л. К., Трушина О. В., Чомахидзе П. Ш., Шалтаева Ю. Р., Прошляков А. Ю., Сердитенко Е. В., Сыркин А. Л., Бетелин В. Б., Копылов Ф. Ю. Анализ выдыхаемого воздуха в диагностике хронической сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса левого желудочка // *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия.* – 2019. – 12 (6). – С. 568-576. <https://doi.org/10.17116/kardio201912061568>

26. Азаракш А. Х., Иванов Г. Г., Буланова Н. А., Стажадзе Л. Л., Николаева М. В., Востриков В. А. Современные методы диагностики субклинических проявлений хронической сердечной недостаточности // *Медицинские новости Грузии.* – 2017. – № 3 (264). – С. 66-72.

References:

1. Yakovlev O.A. Exhaled air condensate markers – aspects of diagnosis and control of the effectiveness of pharmacotherapy // *Rational Pharmacotherapy.* - 2017. – No. 4 (45). – P. 64-69.

2. Stepanov E.V., Kasoev S.G. Multicomponent analysis of biomarkers in exhaled air by diode laser spectroscopy // *Optics and Spectroscopy.* – 2019. – Т. 126 (6). – P. 810-819.

3. Skomoroshchenko V.I., Penkova O.V., Kistenev Yu.V., Borisov A.V. Identification of

- the most specific volatile metabolites by gas chromatography in samples of exhaled air from patients with lung cancer and healthy volunteers // *Bulletin of the Tomsk State University. Chemistry.* – 2017. – No. 7. – P. 45-54.
4. Kononikhin A.S., Ryndin A. Yu., Fedorchenko K. Yu., Burov A. A., Ionov O. V., Frankevich V. E., Ryumina I. I. Analysis of exhaled air condensate as a method of differential diagnosis of pathologies respiratory system of newborns // *Gynecology. Endocrinologists.* – 2017. – No. 3 (132). – P. 31-36.
 5. Antipkin Yu. G., Chumachenko NG Amino acid composition of blood serum and exhaled air condensate in children with bronchial asthma // *Perinatology and Pediatrics.* – 2017. – 4 (72). – P. 99-105.
 6. Erikhova S.M., Shpagina L.A., Panacheva L.A. Clinical and functional features of chronic obstructive pulmonary disease under the influence of industrial aerosols // *Siberian Medical Journal.* – 2017. – 32 (4). – P. 47-52.
 7. Shevtsova V.I., Zuikova A.A., Pashkov A.N. Early detection of chronic obstructive pulmonary disease – a vector for biomarkers // *Archives of Internal Medicine.* – 2016. – No. 4. – P. 47-52.
 8. Bykova A.A., Malinovskaya L.K., Chomakhidze P.Sh., Trushina O.V., Shaltaeva Yu.R., Belyakov V.V., Golovin A.V., Pershenkov V.S., Syrkin A .L., Betelin V.B., Kopylov F.Yu. Analysis of exhaled air in the diagnosis of cardiovascular diseases // *Cardiology.* – 2019. – 59 (7). – P. 61-67.
 9. Gainitdinova V.V., Avdeev S.N. New biomarkers of pulmonary hypertension // *Cardiology.* – 2019. – 59 (7). – P. 84-94.
 10. Anaev E.Kh., Fedorchenko K.Yu., Kushaeva M.E., A.M. Ryabokon, A.S. Kononikhin, V.V. Barmin, O.V. Pikin, I.A. Popov, E.N. Nikolaev, S.D. Varfolomeev, A.G. Chuchalin. Diagnostics of lung diseases based on proteomic analysis of exhaled air condensate // *Pulmonology.* – 2017. – 27 (2). – P. 187-197.
 11. Rodionov E.O., Tuzikov S.A., Miller S.V., Kulbakin D.E., Chernov V.I. Methods for early diagnosis of lung cancer (literature review) // *Siberian Journal of Oncology.* – 2020. – 19 (4). – P. 112-122.
 12. Makarevich A.I. Changes in the levels of lipid and carbohydrate metabolites in the condensate of exhaled air and blood during exacerbation of chronic bronchitis and chronic obstructive pulmonary disease // *Practical doctor.* – 2018. – (4). – P. 30-36.
 13. Malysheva A.O., Baldin M.N., Gruznov V.M., Blinova L.V. Out-of-laboratory express gas chromatographic method for analyzing human exhaled air with automated calibration // *Analytics and Control.* – 2018. – T. 22. – No. 2. – P. 177-185.
 14. Velzena P.P., Brinkmana H. H., Knobel J. W., Bergc R.K., Jonkers R.E., Loijmansd, J., Prinse M., Sterk P.J. Exhaled Breath Profiles Before, During and After Exacerbation of COPD: A Prospective Follow-Up Study. *Journal of chronic obstructive pulmonary disease.* 2019; V. 16; NOS. 5–6: 330–337.
 15. Poulaine M.O., Brinkman P., Slingsers G., Koppen G., Maas A., Joris J. R., Schnabel R., Bergmans D.C., Raes M., Goodacre R., Fowler S. J., Schultz M.J., Bos L.D. Exhaled breath metabolomics reveals a pathogen-specific response in a rat pneumonia model for two human pathogenic bacteria: a proof-of-concept study. *Am. J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2019; 316: L751–L756.
 16. Aroutiounian V.M. Microelectronic Gas sensors for Non-invasive Analysis of Exhaled Gases. *Journal of Nanomedicine & Nanotechnology.* 2019; Vol.11; Iss. 3; No: 544, p. 1-7.
 17. Anaev E.Kh. Biological markers in chronic obstructive pulmonary disease // *Practical Pulmonology.* – 2018. – No. 1. – P. 26-32.
 18. Gashimova E.M., Temerdashev A.Z., Porkhanov V.A., Polyakov I.S., Perunov D.V., Azaryan A.A., Dmitrieva E.V. air for non-invasive diagnosis of lung cancer // *Journal of Analytical Chemistry.* – 2019. – T. 74. – No. 5. – P. 365–372.
 19. Cherkasov M.F., Krotov Yu.P., Saenko S.S. Prospects for the use of gas ozone-air mixtures in the treatment of drug-resistant pulmonary tuberculosis // *Medical Bulletin of the South of Russia.* – 2016. – No. 3. – P. 104-107.

20. Raimkulova Ch.A., Aronbaev S.D., Aronbaev D.M. Visual-coloristic method for indicating ammonia in exhaled air and a device for its implementation // *Universum: Chemistry and Biology: electronic scientific journal*. – 2020. – No. 7 (73). – P. 40-42. URL: <http://7universum.com/ru/nature/archive/item/9839>

21. Malysheva A.O., Baldin M.N., Gruznov V.M. Express on-line analysis of exhaled air on the «ECHO-V-FID» gas chromatograph. V All-Russian Symposium «Separation and Concentration in Analytical Chemistry and Radiochemistry» with international participation (Krasnodar, October 07-13): Abstracts. – 2018, – P. 155.

22. Bukreeva E.B., Bulanova A.A., Kistenev Yu.V., Nikiforova O.Yu. Evaluation of the effect of smoking on the composition of the exhaled air of patients with bronchopulmonary diseases using optical-acoustic spectroscopy // *Therapeutic archive*. – 2017. – (3). – P. 34-37.

23. Gorbunov I.S., Gubal A.R., Ganeev A.A., Rodinkov O.V., Kartsova L.A., Bessonova E.A., Arseniev A.I., Nefedov A.O., Kraeva L. A. Optimization of conditions for analyzing exhaled air by gas chromatography-mass spectrometry for non-invasive diagnosis of lung cancer // *Journal of Analytical Chemistry*. – 2019. – (74). – P. 1148-1158.

24. Malinovskaya L.K., Chomakhidze P.Sh., Bykova A.A., Shaltaeva Yu.R., Belyakov V.V., Golovin A.V., Pershenkov V.S., Syrkin A.L., Betelin V B., Kopylov F.Yu. Proton mass spectrometry of exhaled air in the diagnosis of chronic heart failure with intact ejection fraction // *Cardiology and cardiovascular surgery*. – 2018. – T. 11. – No. 6. – P. 45-51.

25. Bykova A. A., Malinovskaya L. K., Trushina O. V., Chomakhidze P. Sh., Shaltaeva Yu. R., Proshlyakov A. Yu., Serditenko E. V., Syrkin A. L., Betelin V B., Kopylov F. Yu. Analysis of exhaled air in the diagnosis of chronic heart failure with reduced left ventricular ejection fraction // *Cardiology and cardiovascular surgery*. – 2019. – 12 (6). – P. 568-576.

26. Azaraksh A. Kh., Ivanov G. G., Bulanova N. A., Stazhadze L. L., Nikolaeva M. V., Vostrikov V. A. Modern methods of diagnosing subclinical manifestations of chronic heart failure // *Medical News of Georgia*. – 2017. – No. 3 (264). – P. 66-72.

Робота надійшла до редакції 20.08.2021 року.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування.