

DOI: 10.21294/1814-4861-2020-19-4-112-122
УДК: 616.24-006.6-07

Для цитирования: 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): 112–122. – doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-4-112-122.

For citation: Rodionov E.O., Tuzikov S.A., Miller S.V., Kulbakin D.E., Chernov V.I. Methods for early detection of lung cancer (review). Siberian Journal of Oncology. 2020; 19(4): 112–122. – doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-4-112-122.

МЕТОДЫ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ РАКА ЛЕГКОГО (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Е.О. Родионов^{1,2}, С.А. Тузиков^{1,2}, С.В. Миллер¹, Д.Е. Кульбакин¹,
В.И. Чернов^{1,3}

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск, Россия¹

Россия, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5. E-mail: rodionov_eo@oncology.tomsk.ru¹

ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Томск, Россия²

Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2²

Национальный исследовательский Томский политехнический университет, г. Томск, Россия³

Россия, 634050, г. Томск, пр. Ленина, 30³

Аннотация

Цель исследования – обобщение мирового опыта скрининга рака легкого с использованием современных методов диагностики. **Материал и методы.** Поиск литературы производился в системах Medline, Cochrane Library, Elibrary и PubMed, включались публикации, характеризующие современные возможности лабораторных, инструментальных и молекулярно-генетических методов ранней диагностики рака легкого, 58 из которых были использованы для написания данного обзора. **Результаты.** В обзоре освещены результаты международных рандомизированных исследований скрининга рака легкого с использованием цитологического анализа мокроты и низкодозной компьютерной томографии. Особое внимание уделено описанию современных молекулярно-генетических биомаркеров рака легкого, таких как эпигенетические маркеры, микроРНК, использование технологии протеомики, метаболомики, исследование микробиома, биомаркеров из жидкостной биопсии. Проведен анализ мировой литературы, подтверждающий перспективность методов неинвазивной диагностики опухолевых процессов, основанных на анализе выдыхаемого воздуха. **Заключение.** Использование современных методов скрининга позволит добиться значительного улучшения эффективности ранней диагностики и, как следствие, лечения рака. Начало лечения на ранних стадиях позволяет существенно увеличить шансы пациента на выздоровление и быстрее социальную и трудовую адаптацию. В качестве неинвазивного метода диагностики рака может выступать электронный нос – совокупность газовых датчиков и определенного метода обработки информации. Электронный нос на основе относительно дешевых газовых сенсоров обладает соизмеримой точностью, легкостью сбора данных, мобильностью и другими преимуществами по сравнению с вышеуказанными устройствами.

Ключевые слова: рак легкого, скрининг, низкодозная компьютерная томография, летучие органические соединения, анализ выдыхаемого воздуха, электронный нос.

METHODS FOR EARLY DETECTION OF LUNG CANCER (REVIEW)

E.O. Rodionov^{1,2}, S.A. Tuzikov^{1,2}, S.V. Miller¹, D.E. Kulbakin¹, V.I. Chernov^{1,3}

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia¹

5, Kooperativny Street, 634050-Tomsk, Russia. E-mail: rodionov_eo@oncology.tomsk.ru¹

Siberian State Medical University, Tomsk, Russia²

2, Moskovsky Trakt, 634050-Tomsk, Russia²

National Research Tomsk Polytechnic University, Tomsk, Russia³

30, Lenin Ave, 634050-Tomsk, Russia³

Abstract

Objective: to generalize the world experience of lung cancer screening using modern diagnostic methods. **Material and Methods.** Literature search was performed in Medline, Cochrane Library, Elibrary, PubMed systems, including publications describing the current capabilities of laboratory, instrumental and molecular genetic methods for early diagnosis of lung cancer, 58 of which were used to write this review. **Results.** The review highlighted the results of international randomized trials of lung cancer screening using sputum Cytology and low-dose computed tomography. Special attention was paid to the description of modern molecular and genetic biomarkers of lung cancer, such as epigenetic markers, microRNAs, the use of proteomics technology, metabolomics, microbiome research, and biomarkers from liquid biopsy. The analysis of the world literature confirming the prospects of methods of non-invasive diagnostics of tumor processes based on the analysis of exhaled air was carried out. **Conclusion.** The use of modern screening methods will significantly improve the effectiveness of early diagnosis and, as a result, cancer treatment. Starting treatment at an early stage can significantly increase the patient's chances of recovery and faster social and labor adaptation. As a non – invasive method of cancer diagnosis, an electronic nose can act as a set of gas sensors and a certain method of information processing. An electronic nose based on relatively cheap gas sensors has comparable accuracy, ease of data collection, mobility, and other advantages compared to the above mentioned devices.

Key words: lung cancer, screening, low-dose computed tomography, volatile organic compounds, exhaled air analysis, electronic nose.

Введение

Рак легкого (РЛ) является ведущей причиной заболеваемости и смертности от рака во всем мире на протяжении нескольких десятилетий. В 2018 г. было зарегистрировано более 2 млн новых случаев и 1,7 млн смертей, что составляет 14 % от общего числа новых случаев и 20 % смертей от злокачественных новообразований [1]. Прогноз рака легкого остается плохим: даже в условиях высоких ресурсов здравоохранения пятилетняя выживаемость находится в пределах от 32,9 % в Японии до 13,3 % в Великобритании в 2010–14 гг. [2]. Российская Федерация не входит в десятку стран лидеров по выживаемости, летальность при РЛ составляет в среднем 60 %.

Разработка методов раннего и своевременного выявления опухолей имеет высокую практическую значимость для успешной терапии больных раком легкого. Начало лечения на ранних стадиях позволяет существенно увеличить шансы пациента на выздоровление и быстрее социальную и трудовую адаптацию. При этом пятилетняя выживаемость после лечения I стадии составляет 70 %, а IV стадии – менее 5 % [3, 4].

Более глубокое понимание клеточных и субклеточных изменений, приводящих к развитию рака легкого, в сочетании с достижениями в области

биологических и компьютерных технологий привело к значительному расширению методов скрининга. Скрининг является важным процессом в медицине, используемым для выявления заболевания в определенной популяции с целью улучшения результатов лечения. Основные методы скрининга рака легкого представлены в таблице.

Рентгенография грудной клетки и цитологическое исследование мокроты

В США были проведены рандомизированные исследования при поддержке Национального института онкологии с использованием рентгенологического исследования органов грудной клетки с цитологическим исследованием мокроты в качестве скрининга. Исследования Мемориального онкологического центра им. Слоуна-Кеттеринга, университета Джона Хопкинса и проект Lung клиники Мауо показали возможность выявления раннего рака с помощью этих методов, хотя и не показали снижения смертности от рака легкого [5–7]. Кроме того, эти исследования были относительно маленькими и включали только мужчин-курильщиков без контрольной группы.

В более крупном исследовании Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial использовали рентгенографию грудной

Методы скрининга рака легкого Methods of lung cancer screening

Лучевые/ X-ray	Рентгенография органов грудной клетки/Chest X-ray	
	Низкодозная компьютерная томография/Low-dose computed tomography	
Нелучевые/ Non-X-ray	Инвазивные/ Invasive	Бронхоскопия/Bronchoscopy
	Неинвазивные/ Non-invasive	Цитологическое исследование мокроты/Cytological examination of sputum
		Исследование молекулярных биомаркеров/Molecular biomarkers Изучение состава выдыхаемого воздуха/Exhaled breath analysis

клетки у мужчин и женщин в возрасте от 55 до 74 лет, включая как курильщиков, так и некурящих, ежегодно в течение 3 лет (против контрольной группы без скрининга). В результате среди 150 000 человек было выявлено 126 случаев рака легкого, 44 % из них – на ранних стадиях. Тем не менее результаты этого исследования были согласованы с отсутствием снижения смертности от рака легкого с помощью рентгеновского скрининга грудной клетки [8].

Низкодозная компьютерная томография (НДКТ)

С внедрением в медицинскую практику компьютерной томографии в 1990-х гг. в нескольких исследованиях убедительно доказано превосходство НДКТ по отношению к рентгенографии грудной клетки, позволяющее обнаруживать больше новообразований и ранних стадий рака легкого. Однако особенности организации исследований и отсутствие контрольной группы не позволили проверить влияние скрининга на смертность от рака легкого [9]. Национальный институт онкологии США провел в период с 2002 по 2011 г. исследование National Lung Screening Trial (NLST). Это было единственное исследование, в котором сообщалось об относительном снижении смертности на 20 % при использовании НДКТ по сравнению с рентгенографией органов грудной клетки среди субъектов высокого риска. В обеих группах скрининговый тест считался положительным, если был виден некальцинированный легочный узел размером не менее 4 мм или если имелись другие подозрительные признаки рака, такие как лимфаденопатия или плевральный выпот. НДКТ показал более высокую частоту положительных результатов, чем рентгенография грудной клетки, с преобладанием аденокарциномы IA стадии [10].

Результаты крупного голландского исследования NELSON, второго после NLST, показали, что НДКТ снижает риск смерти от рака легкого у мужчин на 26 % и у женщин на 39 % в популяции с высоким риском. При этом 69 % обнаруженных опухолей были IA и IB стадий, у 10–12 % обнаружили метастатический процесс. За 10 лет наблюдения отношение рисков смерти между группами

скрининга и контроля составило 0,74 ($p=0,003$) у мужчин, у женщин – 0,61 ($p=0,0543$) [11].

Экономическая эффективность и относительный вред НДКТ в качестве скрининга

Проведенный в 2013 г. Кокрановский систематический обзор подтвердил, что НДКТ для скрининга связана со снижением смертности от РЛ у курильщиков в группе высокого риска. Однако в литературе отсутствуют выводы о его экономической эффективности и относительном вреде [12]. Расчеты показали, что НДКТ обеспечивает высокие и широко варьируемые коэффициенты добавочной эффективности затрат в размере 52 000 долларов США за год жизни и 81 000 долларов США за каждый полученный QALY (quality-adjusted life-year – количество лет жизни с поправкой на ее качество) [13]. НДКТ имеет низкую специфичность с высокими ложноположительными показателями, приводящими к ненужной тревоге и затратам, связанным с последующим наблюдением и лечением рака легкого [10]. Следует отметить, что отсутствие хирургического вмешательства у пациентов с образованием в легком размером менее 6 мм способствует стрессу [14]. Помимо высокой частоты ложноположительных результатов, избыточная диагностика и доза облучения, связанные с исследованием, представляют собой и другие потенциальные вредные последствия скрининга. Согласно оценкам, у курильщиков в возрасте от 50 до 75 лет ежегодный скрининг может привести к увеличению риска развития РЛ у мужчин на 1,5 % и на 5 % у женщин из-за воздействия облучения [15].

Бронхоскопия

В результате скрининга рака легкого с помощью рентгенографии грудной клетки и низкодозной компьютерной томографии увеличилась доля инвазивных процедур. Бронхоскопическое исследование, основной диагностический инструмент для пациентов с подозрением на рак легкого, привело к стратегии использования нескольких одновременных исследований (например, brush-биопсия, бронхоальвеолярный лаваж и эндобронхиальная ультразвуковая биопсия) для повышения вероятности получения диагноза. Несмотря на это,

диагностическая точность бронхоскопических исследований является субоптимальной, с чувствительностью в пределах 34–88 % [16] в зависимости от размера первичной опухоли и количества исследований, выполняемых во время одной процедуры бронхоскопии.

Биомаркеры и рак легкого

Биомаркер – это объективно измеряемая характеристика, которая оценивается как индикатор биологических и патогенных процессов или фармакологических реакций на терапевтическое вмешательство [17]. Достижения в области молекулярной биологии и биоинформатики привели к выявлению ряда потенциальных биомаркеров, которые могут быть использованы в качестве диагностики пациентов с раком легкого. На сегодняшний день все клинически одобренные биомаркеры для диагностики рака легкого являются либо белками, либо пептидами, которые не обладают достаточной чувствительностью, специфичностью и воспроизводимостью даже для диагностики на поздней стадии [18].

Эпигенетические маркеры

В настоящее время наиболее изученным эпигенетическим событием в геноме млекопитающих является метилирование ДНК, представляющее собой химическую ковалентную модификацию цитозина.

T. Huang et al. провели метаанализ, направленный на создание списка дифференцированно метилированных генов между различными гистотипами НМРЛ. В результате из 151 исследования по 108 генам было показано наличие двух гипометилированных генов (CDKN2A и MGMT) и трех гиперметилированных генов (CDH13, RUNX3, APC) в аденокарциномах по сравнению с плоскоклеточными карциномами с более высокой чувствительностью и специфичностью для генов CDH13 и APC [19].

F. Liu et al. изучалась комбинация последовательностей целевых промоторов для диагностики НМРЛ с помощью метилирования ПЦР с анализом кривой плавления высокого разрешения. Были отобраны 54 пары опухолей и окружающих тканей для определения статуса метилирования промоторов возможных генов, ассоциированных с НМРЛ (PCDHGB6, HOXA9, MGMT, miR-126, SOCS3, NORE1A). Комбинация PCDHGB6, HOXA9, MGMT и miR-126 показала чувствительность 85,2 % и специфичность 81,5 %, что указывает на возможность ранней диагностики путем мониторинга метилирования промотора с использованием эффективной комбинации родственных генов [20].

В Европе в настоящее время разработаны и внедрены в практику коммерческие наборы для ранней диагностики злокачественных новообразований. Epi proLung® BL (Epigenomics AG, Германия) – инновационный тест на рак легкого, основанный на количественном определении ме-

тилированных генов ДНК SHOX2 с помощью ПЦР в режиме реального времени. Данная тест-система может быть полезна для повышения точности диагностики (чувствительность – 69 %, специфичность – 98 %) [21].

МикроРНК

МикроРНК – малые некодирующие молекулы РНК длиной 18–25 нуклеотидов (в среднем 22), принимающие участие в транскрипционной и посттранскрипционной регуляции экспрессии генов путём РНК-интерференции. МикроРНК присутствуют в клеточной среде и жидкостях организма и экспрессируются тканеспецифическим образом. Более высокая чувствительность и устойчивость к деградации РНКазой может способствовать их использованию в качестве перспективных биомаркеров рака легкого. В ряде исследований показано, что микроРНК нарушают регуляцию роста, рецидива и метастазирования карцином [22]. Было сообщено, что все большее число микроРНК дисрегулируют на ранней стадии рака, иногда до появления каких-либо клинических симптомов и рентгенологических находок [23].

В одну из первых панелей микроРНК были включены miR-21, miR-143, miR-155, miR-210, miR-372, которые определялись в мокроте больных немелкоклеточным раком легкого, показывая диагностическую чувствительность – 85,7 % и специфичность – 100 % [24]. В последующих исследованиях также была показана роль различных микроРНК в качестве ранней диагностики РЛ. В одном из недавних исследований авторы построили логистическую регрессионную модель на основе miR-7, miR-126 и miR145, показавшую чувствительность и специфичность, равные 90 % [25].

Протеомика

Протеомика – исследование белковых молекул, их аминокислотной последовательности, пространственной структуры, посттрансляционных модификаций. Для оценки протеомного статуса рака легкого проведено несколько работ на образцах мокроты и биопсийного материала [18]. В недавних исследованиях осуществлен протеомный анализ с LC-MS (метод жидкостной хроматографии и тандемной масс-спектрометрии), валидация с PMR-MS (масс-спектрометрия параллельного контроля реакции) и иммуногистохимия в микрочипе опухоли для сравнения образцов аденокарциномы и доброкачественных новообразований. При этом 7 белков (ALOX5, ALOX5AP, ITGAX, SLC2A3, CEACAM6, CRABP2, LAD1) были определены в качестве возможных ключевых дискриминантных биомаркеров [26]. В 2017 г. Y. Nan et al. выделили 10 белков, специфичных для плоскоклеточной метаплазии и атипичной аденоматозной гиперплазии. Выявлено, что избыточная экспрессия двух тирозин-протеинкиназ FAK (focal adhesion kinase) и C-src потенциально обнаруживается при ранней диагностике рака легкого [27].

Метабомика

Метабомика – технология, которая включает в себя набор аналитических и биоинформационных методов для количественного определения и идентификации низкомолекулярных метаболитов (метаболома), присутствующих в клетке, ткани или организме. Для анализа метаболитов при РЛ, как правило, используются два основных метода: масс-спектрометрия и ядерно-магнитный резонанс. T. Li et al. разработали метод метаболомики *in situ*, основанный на масс-спектрометрии с использованием десорбционной электроспрейной ионизации с помощью воздушного потока. Было показано, что холин и карнитин являются эндогенными метаболитами, дифференцированно экспрессируемыми между опухолевой и здоровой легочной тканью [28]. P. Moreno et al. также провели исследования метаболитических различий между неопластической и нормальной тканью. Некоторые биохимические пути и метаболиты, такие как нуклеотиды, показали значительные изменения с высокими прогностическими значениями, касающимися не только различий между опухолью и нормальной тканью, но и внутренних изменений в подтипах рака легкого [29].

Микробиом

Микробиом – сообщество микроорганизмов, населяющих конкретную среду обитания, или совокупность генов микроорганизмов такого сообщества. Достижения в области секвенирования генома и метагеномного анализа позволили исследователям изучить микробиом и его связь с окружающей средой человека. Установлено, что микробиом участвует в канцерогенезе, взаимодействуя с метаболитическими, воспалительными или иммунными путями. Многочисленные данные подтверждают роль микробиома в развитии рака легкого, предполагая его возможное использование в качестве биомаркера в тканевых или цитологических образцах для раннего выявления РЛ [18]. G. Yu et al. в 2016 г. охарактеризовали таксономические профили микробиома легких в образцах неизменной легочной ткани и в опухоли больных раком легкого [30]. Исследователями было установлено, что при аденокарциноме наблюдалось обилие *Thermus* и снижение уровня *Ralstonia* в отличие от плоскоклеточного рака, а уровень *Legionella* был высок в метастатических случаях. S.J.S. Cameron et al. провели метагеномное секвенирование микробиома мокроты и выявили более высокие уровни *Streptococcus viridans* и еще 16 видов бактерий в образцах рака легкого [31].

Потенциальные биомаркеры из жидкостной биопсии

Жидкостная биопсия является новым потенциальным неинвазивным инструментом для выявления диагностических биомаркеров у пациентов с ранней стадией рака легкого или у пациентов с высоким риском. Ряд исследований показали, что обнаружение циркулирующих опухолевых клеток

[32 с соавт. 34], циркулирующих микроРНК [35, 36], экзосом [37], циркулирующей свободной ДНК [38], тромбоцитов и/или белков в плазме [39] может быть полезным в выявлении ранней стадии рака легкого. Во-первых, они могут иметь дополнительную ценность в диагностике рака легкого, особенно когда один или несколько новообразований неопределенной злокачественности выявляются на компьютерной томографии органов грудной клетки. Следовательно, данное исследование может помочь в решении вопроса об инвазивной диагностике с целью верификации. Кроме того, жидкостная биопсия может помочь в прогнозировании возникновения рака легкого у лиц высокого риска, таких как заядлые курильщики, пациенты с хронической обструктивной болезнью легких, возраст старше 55 лет.

Таким образом, в последние годы были предприняты значительные усилия по выявлению различных биомаркеров для ранней диагностики НМРЛ. Однако некоторые подводные камни, касающиеся дизайна и общей валидации биомаркеров, безусловно, задерживают их трансляцию в клинические условия, поэтому для правильного подбора биомаркеров необходимы более глубокие знания и стандартизация новых технологий на больших сериях случаев.

Летучие органические соединения и рак легкого

В последние несколько десятилетий значительные усилия были сосредоточены на поиске биомаркеров ранней диагностики рака легкого на основе анализа летучих органических соединений (ЛОС) из выдыхаемого воздуха пациентов. Наиболее часто используемые методы анализа ЛОС включают масс-спектрометрию и сенсорные технологии. Исследования, основанные на масс-спектрометрии, обычно дают список молекул, которые могут быть использованы в качестве биомаркеров, в то время как исследования с использованием сенсорных матриц дают только образец без идентификации отдельных соединений. Обнаружение рака легкого с помощью различных сенсорных технологий дало значимые и многообещающие результаты [40].

Первое исследование ЛОС в выдыхаемом воздухе у больных раком легкого было проведено S.M. Gordon et al. в 1985 г. с помощью газовой хроматографии с масс-спектрометрией (GC-MS) [41]. С тех пор интерес к клинко-диагностическому потенциалу анализа дыхания в диагностике рака легкого возрос, о чем свидетельствует быстро растущее число публикаций за последние 30 лет. В большинстве исследований применялся подход случай-контроль. Профиль ЛОС в выдыхаемом воздухе был сопоставлен между пациентами с раком легкого и здоровыми лицами. Идентифицированное ЛОС считалось биомаркером, если его концентрация статистически отличалась между этими двумя группами. Почти все исследования

использовали GC-MS в качестве аналитической платформы, за исключением двух, которые использовали масс-спектрометрию с реакцией переноса протонов (PTR-MS) [42] и масс-спектрометрию подвижности ионов (IMS) [43]. Наиболее часто встречаемые биомаркеры включали пропанол, изопрен, ацетон, пентан, гексанал, толуол, бензол и этилбензол. В 2003 г. было установлено, что основными биомаркерами рака легкого в выдыхаемом воздухе были производные алканов. При этом относительное обилие большинства ЛОС уменьшалось у больных раком легкого по сравнению со здоровыми людьми; это различие авторы объясняют повышенным катаболизмом продуктов перекисного окисления липидов из-за активированных генотипов CYP450 при раке легкого [44]. В то же время С. Wang et al. и А. Peralbo-Molina et al. провели исследования, в которых не было обнаружено связи алканов с раком легкого [45, 46]. Ни в одном из этих исследований происхождение обнаруженных ЛОС не оценивалось.

В литературе не существует последовательного и валидированного списка биомаркеров ЛОС для рака легкого [47]. Причины этих несоответствий многообразны. Существует большая вариативность в различных исследованиях с точки зрения процедур отбора проб дыхания, дизайна исследования (выбор контрольной группы, выбор пациентов и т. д.) и протоколов анализа данных.

В выдыхаемом воздухе человека обнаружено более 1000 ЛОС, и большинство из них имеют экзогенное происхождение [48]. Влияние окружающей среды ЛОС на анализ дыхания впервые было изучено М. Phillips et al., которые ввели термин «альвеолярный градиент» [44]. Альвеолярный градиент определяется как концентрация ЛОС в выдыхаемом воздухе минус концентрация в воздухе помещения. Положительный альвеолярный градиент означает, что больше ЛОС было на выдохе, чем на вдохе, и наоборот. ЛОС с положительным альвеолярным градиентом в основном вырабатываются в организме, но могут возникать при приеме пищи [49], лекарственных препаратов [50], а также из-за жизнедеятельности бактерий в желудочно-кишечном тракте, дыхательных путях или полости рта [51]. Скорость и степень выведения ЛОС из организма зависят от концентрации, продолжительности воздействия [52], растворимости в крови и липидных тканях [53] и особенностей физиологии.

Коэффициент распределения ЛОС в легких, крови и тканях зависит от их физико-химических свойств и сильно варьирует [54]. J.K. Schubert et al. измеряли концентрации пентана, ацетона, изопрена и изофлурана в вдыхаемом, выдыхаемом воздухе и крови: когда вдыхаемая концентрация ЛОС была менее 5 % от выдыхаемой, скорость элиминации ЛОС из крови коррелировала со скоростью выдоха [55]. Показано, что установили, что существуют тесные линейные зависимости между выдыхаемы-

ми и вдыхаемыми концентрациями пентана, изопрена, ацетона, аммиака, метанола, формальдегида и дейтерированной воды, поэтому они частично удерживаются организмом. Исследователи также ввели полезный параметр, называемый коэффициентом удержания, который представляет собой отношение увеличения концентрации на выдохе к увеличению концентрации на вдохе. Коэффициенты удерживания, измеренные для этих семи ЛОС, варьируют от 0,06 для формальдегида до 0,76 для пентана [56].

С учетом этих первоначальных исследований стало очевидно, что не существует общего правила, которое можно было бы применять ко всем ЛОС при учете воздействия ЛОС окружающей среды. Решением проблемы, помимо применения концепции альвеолярного градиента, является использование инспираторного фильтра и нахождение пациентов в проветриваемом помещении в течение заданного времени до сбора образцов выдыхаемого воздуха. По данным литературы, инспираторный фильтр является лучшим решением. Однако время, необходимое для удаления ЛОС из организма, зависит от состава соединения. Поэтому требуется гораздо больше усилий, чтобы понять происхождение и динамику различных ЛОС выдыхаемого воздуха [40].

Важное значение в оценке ЛОС имеет фаза выдоха, которую можно разделить на три фазы в зависимости от давления CO_2 в дыхании. Фаза 1 и фаза 2 – это воздух из мертвого пространства в полости рта и верхних дыхательных путях. Фаза 3 – альвеолярный воздух из нижних дыхательных путей. С целью диагностики РЛ желательна оценка ЛОС в альвеолярной фазе, так как они являются результатом газообмена крови в альвеолах и, таким образом, более точно отражают метаболическое состояние. Концентрации некоторых ЛОС различаются во всем выдыхаемом воздухе по сравнению с воздухом в конце выдоха. Было показано, что концентрации угольной кислоты, диметилового эфира и метилформиата были значительно выше в воздухе в конце выдоха, в то время как уровни метилхлорида и 3-этилпентана были ниже, чем во всем выдыхаемом воздухе [57].

Воздух в конце выдоха собирался либо путем отбрасывания начальной порции дыхания [58], либо путем заполнения воздуха из мертвого пространства в отдельные мешки [59]. В исследовании S. Kischkel et al. забирался воздух альвеолярной фазы дыхания, основываясь на быстродействующем CO_2 -датчике [60], т.к. уровень CO_2 является надежным индикатором альвеолярной фазы, при этом датчики углекислого газа легко доступны. T. Birken et al. интегрировали установку капнографии в процедуру сбора выдыхаемого воздуха, чтобы визуально контролировать фазу дыхания и вручную втягивать альвеолярный воздух с помощью шприца [61]. Позже эта же группа разработала автоматическое устройство для отбора проб

с контролем CO_2 и продемонстрировала, что производительность автоматического пробоотборника сопоставима с ручным отбором проб.

Скорость выдоха и гипервентиляция влияют на уровни различных ЛОС. Получены противоречивые результаты о влиянии скорости потока на концентрацию ЛОС в общем выдыхаемом воздухе. При более высокой скорости потока наблюдались более низкие уровни ацетона и фенолов [57]. Однако, по данным A. Vikov et al., уровень ацетона не зависел от скорости выдоха [62], а в исследовании P.R. Boshier et al. сообщалось о более высоких уровнях ацетона при более высокой скорости потока [63]. Сообщения об уровне изопрена при различных скоростях выдоха также противоречивы [40].

Результаты исследований по оценке влияния задержки дыхания на концентрацию ЛОС в выдыхаемом воздухе в целом согласуются. Установлено, что уровни пентана и изопрена значительно увеличивались после 20 сек дыхания [64], а концентрации ацетона, метанола и диметилсульфида значительно увеличились после 30 сек задержки дыхания [63]. Одновременное увеличение различных ЛОС при задержке дыхания может быть объяснено длительным временем их диффузии из альвеол в дыхательные пути.

Гипервентиляция оказывает отрицательное влияние на уровни метанола, диметилсульфида, ацетальдегида и этанола [63], а также изопрена [65]. С другой стороны, гипервентиляция не оказывала заметного влияния на уровень ацетона [65]. Это объясняется тем, что ацетон имеет гораздо более низкую растворимость в крови, чем остальные ЛОС, и, следовательно, может быстро выделяться из крови.

Диаметр мундштука, используемого во время отбора проб, влияет на сопротивление дыхательных путей и на уровни некоторых ЛОС. Меньший диаметр мундштука вызывает увеличение уровня изопрена на 19 %, а также сероводорода фурана [66]. В результате для дальнейших исследований был рекомендован мундштук диаметром более 1 см.

Температура и влажность окружающего воздуха имеют решающее значение для многоцентровых клинических исследований, когда сбор проводится в разных регионах мира со значительно отличающимися климатическими условиями. В. Thekedar et al. оценивали изменения концентраций выдыхаемых ЛОС, отобранных после 5-минутного пребывания при температуре 3 °C и относительной влажности 47 %, и 27 °C с относительной влажностью 19 % с использованием PTR-MS. Ацетонитрил, этанол, метанол и пропанол показали более высокие концентрации в образцах, собранных в теплом воздухе. ЛОС с продуктом реакции переноса ионов протонов m/z 85, 86, 99 и 169 показали более высокие концентрации в образцах, собранных на холодном воздухе. Тот факт, что исследования биомаркеров РЛ проводились при

совершенно разных температурных и влажностных условиях, является еще одной существенной причиной противоречивых результатов [67].

Влияние диеты на содержание в выдыхаемом воздухе ЛОС также является сложным. Некоторые виды пищи, такие как йогурт и морепродукты, содержат ряд ЛОС, которые быстро обнаруживаются после приема внутрь. Пища также влияет на метаболизм, воспаление или окислительно-восстановительный статус, а также путем взаимодействия с кишечной флорой. Некоторые исследования требовали, чтобы испытуемые голодали в течение 12 ч или в течение ночи перед сбором проб дыхания [68], в то время как другие исследования не имели ограничений. Вопрос о том, помогает ли ночное голодание устранить эти эффекты, нуждается в дальнейшем изучении. С другой стороны, диетический стиль может иметь длительный эффект, который не может быть устранен голоданием.

Курение является одним из ключевых факторов риска развития рака легкого, в то же время сигаретный дым содержит много ЛОС. Курильщики имеют более высокие уровни бензола и ацетонитрила в выдыхаемом воздухе, но уровень бензола у курильщика быстро снижается до аналогичного уровня у некурящего в течение часа, уровень ацетонитрила снижается в течение недели [69]. Курение может влиять на другие метаболические пути, которые не связаны непосредственно с ЛОС от сигарет. Курение сигарет, как известно, увеличивает окислительный стресс. Уровни изопрена, пентана, 2,5-диметилфурана и 1,3-бутадиена увеличиваются после курения [70]. Стоит отметить, что ЛОС, связанные с курением, необходимо четко отличать от эндогенных соединений, которые связаны с различными заболеваниями.

Проведенные исследования позволили подтвердить факт курения в анамнезе набранных испытуемых, но использовали совершенно разные стратегии анализа данных. В некоторых исследованиях не обсуждалось возможное влияние курения на их результаты, хотя опытная и контрольная группы имели очень неравномерную историю курения [71]. М. Cogradi et al. заключили, что значение «пачка-лет» имеет достаточную диагностическую ценность [72]. Сочетание этого значения с маркерами ЛОС может помочь в разработке более надежной панели биомаркеров для обнаружения РЛ.

В настоящее время существует два способа минимизировать влияние курения. Один из них — тщательно спланировать исследование, чтобы опытная и контрольные группы соответствовали по истории курения. В двух исследованиях, в которых истории курения пациентов в группах были тесно сопоставимы, не было обнаружено влияния табачного дыма на диагностическую способность идентифицированной панели биомаркеров [44]. Другая стратегия заключается в исключении ЛОС,

связанных с курением, из биомаркеров для выявления рака легкого.

Анализ выдыхаемого воздуха для скрининга рака легкого является быстро развивающейся областью. Разработка стандартизированных и гибких протоколов отбора проб дыхания, многоцентровые клинические исследования и глубокое понимание биохимических путей, участвующих в развитии и прогрессировании рака легкого, позволят ускорить темпы разработки надежной панели маркеров ранней диагностики РЛ. В 2017 г. Европейское респираторное общество опубликовало технический стандарт на выдыхаемые биомаркеры при заболеваниях легкого [73] и выделило несколько ключевых областей для будущих исследований. Это важные первые шаги на пути к стандартизированным протоколам анализа дыхания. Для очень сложных и гетерогенных заболеваний, таких как рак легкого, внедрение стандартизированной практики особенно важно при разработке биомаркеров, имеющих клиническую ценность.

Эти открытия, в конечном счете, будут способствовать развитию анализа выдыхаемого воздуха как метода раннего выявления рака легкого, позволяющего этому методу реализовать свой потенциал и стать важнейшим инструментом в персонализированной медицине.

Заключение

Ранняя диагностика может привести к более качественному и своевременному лечению, меньшей потере функциональности, значительному продлению жизни раковых больных, снизить уровень смертности. Традиционные средства диагностики рака не поддерживают скрининга широкого спектра населения по таким причинам, как недостаточная доступность оборудования; отсутствие соответствующих компетенций у персонала, осуществляющего диагностику; нежелание

населения тратить большое количество времени и денег на скрининг.

Развитие и широкое внедрение современных молекулярно-генетических экспресс-тестов позволит добиться значительного улучшения эффективности ранней диагностики и, как следствие, лечения рака. Перспективность методов неинвазивной диагностики опухолевых процессов, основанных на анализе выдыхаемого воздуха, подтверждается анализом мировой литературы. Газовая хроматография и масс-спектрометрия образцов дыхания являются наиболее эффективными методами в диагностике рака легкого, но обладают рядом недостатков: требуется высококвалифицированный персонал и относительно большое количество времени на интерпретацию анализа, оборудование не обладает достаточной мобильностью при высокой стоимости. По этим же причинам не подходит система газоанализаторов, основанная на флуорометрических датчиках, которые тоже успешно применяются для диагностики онкологических заболеваний на основе выдыхаемого воздуха [74].

В качестве неинвазивного метода диагностики рака может выступать «электронный нос» – совокупность газовых датчиков и определенного метода обработки информации [75]. Данный метод не обладает недостатками вышеперечисленных: не-обходимое оборудование относительно недорогое; обладает высокой мобильностью (из-за небольших размеров); не требует высококвалифицированного персонала, поскольку вероятность определяется автоматически нейронной сетью; является быстрым, поскольку нейронная сеть обрабатывает информацию с высокой скоростью. «Электронный нос» на основе относительно дешевых газовых сенсоров обладает соизмеримой точностью, легкостью сбора данных, мобильностью и другими преимуществами по сравнению с вышеуказанными устройствами.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Globocan 2018* [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Internet: <http://globocan.iarc.fr> (cited 13.03.2020).
2. Allemani C., Matsuda T., Di Carlo V., Harewood R., Matz M., Nikšić M., Bonaventure A., Valkov M., Johnson C.J., Estève J., Ogundimu O.J., Azevedo E., Silva G., Chen W.Q., Eser S., Engholm G., Stiller C.A., Monnereau A., Woods R.R., Visser O., Lim G.H., Aitken J., Weir H.K., Coleman M.P.; CONCORD Working Group. Global surveillance of trends in cancer survival 2000–14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet*. 2018; 391(10125): 1023–75. doi: 10.1016/S0140-6736(17)33326-3.
3. Gervas P., Ivanova A., Vasiliev N., Ananina O., Cheremisina O., Popova N., Goldberg V., Choyntzonov E., Cherdynseva N., Zharkova O., Rogovieva O., Verzhbitskaya N., Diduchuk I., Cherdynsev E. Frequency of EGFR mutations in non-small cell lung cancer patients: screening data from West Siberia. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015; 16(2): 689–692. doi: 10.7314/APJCP.2015.16.2.689
4. Юмов Е.Л., Миллер С.В., Литвяков Н.В., Полищук Т.В., Тузиков С.А., Черемисина О.В., Гольдберг В.Е., Родионов Е.О. Химиотерапия в комбинированном лечении местнораспространенного немелкоклеточного рака легкого. *Сибирский онкологический журнал*. 2014; 2: 9–13. [Yumov E.L., Miller S.V., Litvyakov N.V., Polischuk T.V., Tuzikov S.A., Cheremisina O.V., Goldberg V.E., Rodionov E.O. Chemotherapy in combined modality treatment for locally advanced non-small cell lung cancer. *Siberian Journal of Oncology*. 2014; 2: 9–13. (in Russian)].
5. Doria-Rose V.P., Marcus P.M., Szabo E., Tockman M.S., Melamed M.R., Prorok P.C. Randomized controlled trials of the efficacy of lung cancer screening by sputum cytology revisited: a combined mortality analysis from the Johns Hopkins Lung Project and the Memorial Sloan-Kettering Lung Study. *Cancer*. 2009; 115(21): 5007–5017. doi: 10.1002/cncr.24545.
6. Fontana R.S., Sanderson D.R., Woolner L.B., Taylor W.F., Miller W.E., Muhm J.R. Lung cancer screening: the Mayo program. *J Occup Med*. 1986; 28(8): 746–750.
7. Melamed M.R., Flehinger B.J., Zaman M.B., Heelan R.T., Perchick W.A., Martini N. Screening for early lung cancer. Results of the Memorial Sloan-Kettering study in New York. *Chest*. 1984; 86: 44–53.
8. Oken M.M., Marcus P.M., Hu P., Beck T.M., Hocking W., Kvale P.A., Cordes J., Riley T.L., Winslow S.D., Peace S., Levin D.L., Prorok P.C., Gohagan J.K. Baseline chest radiograph for lung cancer detection in the randomized Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial. *J Natl Cancer Inst*. 2005; 97(24): 1832–1839. doi: 10.1093/jnci/dji430.
9. Gouvêas C., De Mello R.A., Oliveira D. Lung cancer: a brief review of epidemiology and screening. *Future Oncol*. 2018 Mar; 14(6): 567–575. doi: 10.2217/fon-2017-0486
10. National Lung Screening Trial Research Team, Aberle D.R., Adams A.M., Berg C.D., Black W.C., Clapp J.D., Fagerstrom R.M., Gareen I.F., Gatsonis C., Marcus P.M., Sicks J.D. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med*. 2011 Aug 4; 365(5): 395–409. doi: 10.1056/NEJMoa1102873.
11. De Koning H., Van Der Aalst C., Ten Haaf K., Oudkerk M. PL02.05 Effects of volume ct lung cancer screening: mortality results of

the nelson randomised-controlled population based trial. *J Thorac Oncol*. 2018; 13(10): S185.

12. Manser R., Lethaby A., Irving L.B., Stone C., Byrnes G., Abramson M.J., Campbell D. Screening for lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Jun 21; 2013(6): CD001991. doi: 10.1002/14651858.CD001991.pub3.

13. Black W.C., Gareen I.F., Soneji S.S., Sicks J.D., Keeler E.B., Aberle D.R., Naeim A., Church T.R., Silvestri G.A., Gorelick J., Gatsonis C.; National Lung Screening Trial Research Team. Cost-effectiveness of CT screening in the National Lung Screening Trial. *N Engl J Med*. 2014 Nov 6; 371(19): 1793–802. doi: 10.1056/NEJMoa1312547.

14. International Early Lung Cancer Action Program Investigators, Henschke C.I., Yankelevitz D.F., Libby D.M., Pasmantier M.W., Smith J.P., Miettinen O.S. Survival of patients with stage I lung cancer detected on CT screening. *N Engl J Med*. 2006 Oct 26; 355(17): 1763–71. doi: 10.1056/NEJMoa060476.

15. Brenner D.J. Radiation risks potentially associated with low-dose CT screening of adult smokers for lung cancer. *Radiology*. 2004 May; 231(2): 440–5. doi: 10.1148/radiol.2312030880.

16. Wang Memoli J.S., Nietert P.J., Silvestri G.A. Meta-analysis of guided bronchoscopy for the evaluation of the pulmonary nodule. *Chest*. 2012 Aug; 142(2): 385–393. doi: 10.1378/chest.11-1764.

17. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther*. 2001 Mar; 69(3): 89–95. doi: 10.1067/mcp.2001.113989.

18. Calabrese F., Lunardi F., Pezzuto F., Fortezza F., Vuljan S.E., Marquette C., Hofman P. Are There New Biomarkers in Tissue and Liquid Biopsies for the Early Detection of Non-Small Cell Lung Cancer? *J Clin Med*. 2019 Mar 26; 8(3): 414. doi: 10.3390/jcm8030414.

19. Huang T., Li J., Zhang C., Hong Q., Jiang D., Ye M., Duan S. Distinguishing Lung Adenocarcinoma from Lung Squamous Cell Carcinoma by Two Hypomethylated and Three Hypermethylated Genes: A Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016 Feb 10; 11(2): e0149088. doi: 10.1371/journal.pone.0149088.

20. Liu F., Zhang H., Lu S., Wu Z., Zhou L., Cheng Z., Bai Y., Zhao J., Zhang Q., Mao H. Quantitative assessment of gene promoter methylation in non-small cell lung cancer using methylation-sensitive high-resolution melting. *Oncol Lett*. 2018 May; 15(5): 7639–7648. doi: 10.3892/ol.2018.8321.

21. Ilse P., Biesterfeld S., Pomjanski N., Wrobel C., Schramm M. Analysis of SHOX2 methylation as an aid to cytology in lung cancer diagnosis. *Cancer Genomics Proteomics*. 2014 Sep-Oct; 11(5): 251–8.

22. Inamura K., Ishikawa Y. MicroRNA In Lung Cancer: Novel Biomarkers and Potential Tools for Treatment. *J Clin Med*. 2016; 5(3): 36. doi: 10.3390/jcm5030036.

23. Lu A., Zhang L. Tumor-Dependent and -Independent Serum/Plasma Biomarkers for Early Diagnosis of Lung Cancer. *Transl Med*. 2016; 6(1): 160. doi: 10.4172/2161-1025.1000160.

24. Kim J.O., Gazala S., Razzak R., Guo L., Ghosh S., Roa W.H., Bédard E.L. Non-small cell lung cancer detection using microRNA expression profiling of bronchoalveolar lavage fluid and sputum. *Anticancer Res*. 2015 Apr; 35(4): 1873–80.

25. Bagheri A., Khorshid H.R.K., Tavallaie M., Mowla S.J., Sherafatian M., Rashidi M., Zargari M., Boroujeni M.E., Hosseini S.M. A panel of noncoding RNAs in non-small-cell lung cancer. *J Cell Biochem*. 2018 Nov 28; doi: 10.1002/jcb.28111.

26. Codreanu S.G., Hoeksema M.D., Slebos R.J.C., Zimmerman L.J., Rahman S.M.J., Li M., Chen S.C., Chen H., Eisenberg R., Liebler D.C., Massion P.P. Identification of Proteomic Features To Distinguish Benign Pulmonary Nodules from Lung Adenocarcinoma. *J Proteome Res*. 2017 Sep 1; 16(9): 3266–3276. doi: 10.1021/acs.jproteome.7b00245.

27. Nan Y., Du J., Ma L., Jiang H., Jin F., Yang S. Early Candidate Biomarkers of Non-Small Cell Lung Cancer Are Screened and Identified in Premalignant Lung Lesions. *Technol Cancer Res Treat*. 2017 Feb; 16(1): 66–74. doi: 10.1177/1533034615627391.

28. Li T., He J., Mao X., Bi Y., Luo Z., Guo C., Tang F., Xu X., Wang X., Wang M., Chen J., Abliz Z. In situ biomarker discovery and label-free molecular histopathological diagnosis of lung cancer by ambient mass spectrometry imaging. *Sci Rep*. 2015 Sep 25; 5: 14089. doi: 10.1038/srep14089.

29. Moreno P., Jiménez-Jiménez C., Garrido-Rodríguez M., Calderón-Santiago M., Molina S., Lara-Chica M., Priego-Capote F., Salvatierra A., Muñoz E., Calzado M.A. Metabolomic profiling of human lung tumor tissues: nucleotide metabolism as a candidate for therapeutic interventions and biomarkers. *Mol Oncol*. 2018 Oct; 12(10): 1778–1796. doi: 10.1002/1878-0261.12369.

30. Yu G., Gail M.H., Consonni D., Carugno M., Humphrys M., Pesatori A.C., Caporaso N.E., Goedert J.J., Ravel J., Landi M.T. Characterizing human lung tissue microbiota and its relationship to epidemiological and clinical features. *Genome Biol*. 2016 Jul 28; 17(1): 163. doi: 10.1186/s13059-016-1021-1.

31. Cameron S.J.S., Lewis K.E., Huws S.A., Hegarty M.J., Lewis P.D., Pachebat J.A., Mur L.A.J. A pilot study using metagenomic sequencing of the sputum microbiome suggests potential bacterial biomarkers for lung cancer. *PLoS One*. 2017 May 25; 12(5): e0177062. doi: 10.1371/journal.pone.0177062.

32. Hofman V., Ilie M.I., Long E., Selva E., Bonnetaud C., Molina T., Vénissac N., Mouroux J., Vielh P., Hofman P. Detection of circulating tumor cells as a prognostic factor in patients undergoing radical surgery for non-small-cell lung carcinoma: comparison of the efficacy of the CellSearch Assay™ and the isolation by size of epithelial tumor cell method. *Int J Cancer*. 2011 Oct 1; 129(7): 1651–60. doi: 10.1002/ijc.25819.

33. Xue Y., Cong W., Xie S., Shu J., Feng G., Gao H. Folate-receptor-positive circulating tumor cells as an efficacious biomarker for the diagnosis of small pulmonary nodules. *J Cancer Res Ther*. 2018; 14(7): 1620–1626. doi: 10.4103/jcrt.JCRT_905_17.

34. Ilie M., Hofman V., Long-Mira E., Selva E., Vignaud J.M., Padovani B., Mouroux J., Marquette C.H., Hofman P. «Sentinel» circulating tumor cells allow early diagnosis of lung cancer in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS One*. 2014 Oct 31; 9(10): e111597. doi: 10.1371/journal.pone.0111597.

35. Shen J., Liu Z., Todd N.W., Zhang H., Liao J., Yu L., Guarnera M.A., Li R., Cai L., Zhan M., Jiang F. Diagnosis of lung cancer in individuals with solitary pulmonary nodules by plasma microRNA biomarkers. *BMC Cancer*. 2011 Aug 24; 11: 374. doi: 10.1186/1471-2407-11-374.

36. Yu H., Guan Z., Cuk K., Brenner H., Zhang Y. Circulating microRNA biomarkers for lung cancer detection in Western populations. *Cancer Med*. 2018 Oct; 7(10): 4849–4862. doi: 10.1002/cam4.1782.

37. Jin X., Chen Y., Chen H., Fei S., Chen D., Cai X., Liu L., Lin B., Su H., Zhao L., Su M., Pan H., Shen L., Xie D., Xie C. Evaluation of Tumor-Derived Exosomal miRNA as Potential Diagnostic Biomarkers for Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer Using Next-Generation Sequencing. *Clin Cancer Res*. 2017 Sep 1; 23(17): 5311–5319. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-0577.

38. Hulbert A., Jusue-Torres I., Stark A., Chen C., Rodgers K., Lee B., Griffin C., Yang A., Huang P., Wrangle J., Belinsky S.A., Wang T.H., Yang S.C., Baylin S.B., Brock M.V., Herman J.G. Early Detection of Lung Cancer Using DNA Promoter Hypermethylation in Plasma and Sputum. *Clin Cancer Res*. 2017 Apr 15; 23(8): 1998–2005. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-1371.

39. Vykoukal J., Sun N., Aguilar-Bonavides C., Katayama H., Tanaka I., Fahrman J.F., Capello M., Fujimoto J., Aguilar M., Wistuba I.I., Taguchi A., Ostrin E.J., Hanash S.M. Plasma-derived extracellular vesicle proteins as a source of biomarkers for lung adenocarcinoma. *Oncotarget*. 2017 Sep 8; 8(56): 95466–95480. doi: 10.18632/oncotarget.20748.

40. Jia Z., Patra A., Kutty V.K., Venkatesan T. Critical Review of Volatile Organic Compound Analysis in Breath and In Vitro Cell Culture for Detection of Lung Cancer. *Metabolites*. 2019 Mar 18; 9(3): 52. doi: 10.3390/metabo9030052.

41. Gordon S.M., Szidon J.P., Krotoszyński B.K., Gibbons R.D., O'Neill H.J. Volatile organic compounds in exhaled air from patients with lung cancer. *Clin Chem*. 1985 Aug; 31(8): 1278–82.

42. Feinberg T., Alkoby-Meshulam L., Herbig J., Cancilla J.C., Torrecilla J.S., Gai Mor N., Bar J., Ilouze M., Haick H., Peled N. Cancerous glucose metabolism in lung cancer-evidence from exhaled breath analysis. *J Breath Res*. 2016 Jun 7; 10(2): 026012. doi: 10.1088/1752-7155/10/2/026012.

43. Handa H., Usuba A., Maddala S., Baumbach J.I., Mineshita M., Miyazawa T. Exhaled breath analysis for lung cancer detection using ion mobility spectrometry. *PLoS One*. 2014 Dec 9; 9(12): e114555. doi: 10.1371/journal.pone.0114555.

44. Phillips M., Cataneo R.N., Cummin A.R., Gagliardi A.J., Gleeson K., Greenberg J., Maxfield R.A., Rom W.N. Detection of lung cancer with volatile markers in the breath. *Chest*. 2003; 123(6): 2115–23. doi: 10.1378/chest.123.6.2115.

45. Wang C., Dong R., Wang X., Lian A., Chi C., Ke C., Guo L., Liu S., Zhao W., Xu G., Li E. Exhaled volatile organic compounds as lung cancer biomarkers during one-lung ventilation. *Sci Rep*. 2014 Dec 8; 4: 7312. doi: 10.1038/srep07312.

46. Peralbo-Molina A., Calderón-Santiago M., Priego-Capote F., Jurado-Gómez B., Luque de Castro M.D. Identification of metabolomics panels for potential lung cancer screening by analysis of exhaled breath condensate. *J Breath Res*. 2016 Mar 23; 10(2): 026002. doi: 10.1088/1752-7155/10/2/026002.

47. Hakim M., Broza Y.Y., Barash O., Peled N., Phillips M., Amann A., Haick H. Volatile organic compounds of lung cancer and possible biochemical pathways. *Chem Rev*. 2012 Nov 14; 112(11): 5949–66. doi: 10.1021/cr300174a.

48. de Lacy Costello B., Amann A., Al-Kateb H., Flynn C., Filipiak W., Khalid T., Osborne D., Ratcliffe N.M. A review of the volatiles from the healthy human body. *J Breath Res*. 2014 Mar; 8(1): 014001. doi: 10.1088/1752-7155/8/1/014001.

49. Ajibola O.A., Smith D., Spaněl P., Ferns G.A. Effects of dietary nutrients on volatile breath metabolites. *J Nutr Sci.* 2013 Oct 31; 2: e34. doi: 10.1017/jns.2013.26.
50. Trefz P., Kamyssek S., Fuchs P., Sukul P., Schubert J.K., Miekisch W. Drug detection in breath: non-invasive assessment of illicit or pharmaceutical drugs. *J Breath Res.* 2017 Mar 20; 11(2): 024001. doi: 10.1088/1752-7163/aa61bf.
51. Schulz S., Dickschat J.S. Bacterial volatiles: the smell of small organisms. *Nat Prod Rep.* 2007 Aug; 24(4): 814–42. doi: 10.1039/b507392h.
52. Beauchamp J. Inhaled today, not gone tomorrow: pharmacokinetics and environmental exposure of volatiles in exhaled breath. *J Breath Res.* 2011; 5(3): 037103. doi: 10.1088/1752-7155/5/3/037103.
53. Haick H., Broza Y.Y., Mochalski P., Ruzsanyi V., Amann A. Assessment, origin, and implementation of breath volatile cancer markers. *Chem Soc Rev.* 2014 Mar 7; 43(5): 1423–49. doi: 10.1039/c3cs60329f.
54. Buist H.E., Wit-Bos L.D., Bouwman T., Vaes W.H. Predicting blood: air partition coefficients using basic physicochemical properties. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2012 Feb; 62(1): 23–8. doi: 10.1016/j.yrtph.2011.11.019.
55. Schubert J.K., Miekisch W., Birken T., Geiger K., Nöldge-Schomburg G.F. Impact of inspired substance concentrations on the results of breath analysis in mechanically ventilated patients. *Biomarkers.* 2005 Mar-Jun; 10(2–3): 138–52. doi: 10.1080/13547500500050259.
56. Spaněl P., Dryahina K., Smith D. A quantitative study of the influence of inhaled compounds on their concentrations in exhaled breath. *J Breath Res.* 2013 Mar; 7(1): 017106. doi: 10.1088/1752-7155/7/1/017106.
57. Doran S.L.F., Romano A., Hanna G.B. Optimisation of sampling parameters for standardised exhaled breath sampling. *J Breath Res.* 2017 Dec 6; 12(1): 016007. doi: 10.1088/1752-7163/aa8a46.
58. 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 Jul 14; 6(1): 71. doi: 10.1186/1465-9921-6-71.
59. 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 Aug 10; 103(4): 542–51. doi: 10.1038/sj.bjc.6605810.
60. Kischkel S., Miekisch W., Sawacki A., Straker E.M., Trefz P., Amann A., Schubert J.K. Breath biomarkers for lung cancer detection and assessment of smoking related effects—confounding variables, influence of normalization and statistical algorithms. *Clin Chim Acta.* 2010 Nov 11; 411(21–22): 1637–44. doi: 10.1016/j.cca.2010.06.005.
61. Birken T., Schubert J., Miekisch W., Nöldge-Schomburg G. A novel visually CO2 controlled alveolar breath sampling technique. *Technol Health Care.* 2006; 14(6): 499–506.
62. Bikov A., Paschalaki K., Logan-Sinclair R., Horváth I., Kharitonov S.A., Barnes P.J., Usmani O.S., Paredi P. Standardised exhaled breath collection for the measurement of exhaled volatile organic compounds by proton transfer reaction mass spectrometry. *BMC Pulm Med.* 2013 Jul 9; 13: 43. doi: 10.1186/1471-2466-13-43.
63. Boshier P.R., Priest O.H., Hanna G.B., Marczin N. Influence of respiratory variables on the on-line detection of exhaled trace gases by PTR-MS. *Thorax.* 2011 Oct; 66(10): 919–20. doi: 10.1136/thx.2011.161208.
64. Lärstad M.A., Torén K., Bake B., Olin A.C. Determination of ethane, pentane and isoprene in exhaled air—effects of breath-holding, flow rate and purified air. *Acta Physiol (Oxf).* 2007; 189(1): 87–98. doi: 10.1111/j.1748-1716.2006.01624.x.
65. Herbig J., Titzmann T., Beauchamp J., Kohl I., Hansel A. Buffered end-tidal (BET) sampling—a novel method for real-time breath-gas analysis. *J Breath Res.* 2008 Sep; 2(3): 037008. doi: 10.1088/1752-7155/2/3/037008.
66. Sukul P., Schubert J.K., Kamyssek S., Trefz P., Miekisch W. Applied upper-airway resistance instantly affects breath components: a unique insight into pulmonary medicine. *J Breath Res.* 2017 Nov 1; 11(4): 047108. doi: 10.1088/1752-7163/aa8d86.
67. Thekedar B., Oeh U., Szymczak W., Hoeschen C., Paretzke H.G. Influences of mixed expiratory sampling parameters on exhaled volatile organic compound concentrations. *J Breath Res.* 2011 Mar; 5(1): 016001. doi: 10.1088/1752-7155/5/1/016001.
68. Wang Y., Hu Y., Wang D., Yu K., Wang L., Zou Y., Zhao C., Zhang X., Wang P., Ying K. The analysis of volatile organic compounds biomarkers for lung cancer in exhaled breath, tissues and cell lines. *Cancer Biomark.* 2012; 11(4): 129–37. doi: 10.3233/CBM-2012-00270.
69. Jordan A., Hansel A., Lindinger W., Holzinger R. Acetonitrile and benzene in the breath of smokers and non-smokers investigated by proton transfer reaction mass spectrometry (PTR-MS). *Int. J. Mass Spectrom. Ion Process.* 1995; 148: 68–70. doi: 10.1016/0168-1176(95)04236-E.
70. Euler D.E., Davé S.J., Guo H. Effect of cigarette smoking on pentane excretion in alveolar breath. *Clin Chem.* 1996 Feb; 42(2): 303–8.
71. Zou Y., Zhang X., Chen X., Hu Y., Ying K., Wang P. Optimization of volatile markers of lung cancer to exclude interferences of non-malignant disease. *Cancer Biomark.* 2014; 14(5): 371–9. doi: 10.3233/CBM-140418.
72. Corradi M., Poli D., Banda I., Bonini S., Mozzoni P., Pinelli S., Alinovi R., Andreoli R., Ampollini L., Casalini A., Carbognani P., Goldoni M., Mutti A. Exhaled breath analysis in suspected cases of non-small-cell lung cancer: a cross-sectional study. *J Breath Res.* 2015 Jan 29; 9(2): 027101. doi: 10.1088/1752-7155/9/2/027101.
73. Horváth I., Barnes P.J., Loukides S., Sterk P.J., Högman M., Olin A.C., Amann A., Antus B., Baraldi E., Bikov A., Boots A.W., Bos L.D., Brinkman P., Bucca C., Carpagnano G.E., Corradi M., Cristescu S., de Jongste J.C., Dinh-Xuan A.T., Dompeling E., Fens N., Fowler S., Hohfeld J.M., Holz O., Jöbbsis Q., Van De Kant K., Knobel H.H., Kostikas K., Lehtimäki L., Lundberg J., Montuschi P., Van Muijlem A., Pennazza G., Reinhold P., Ricciardolo F.L.M., Rosias P., Santonico M., van der Schee M.P., van Schooten F.J., Spanevello A., Tonia T., Vink T.J. A European Respiratory Society technical standard: exhaled biomarkers in lung disease. *Eur Respir J.* 2017 Apr 26; 49(4): 1600965. doi: 10.1183/13993003.00965-2016.
74. Li Z., Askim J.R., Suslick K.S. The Optoelectronic Nose: Colorimetric and Fluorometric Sensor Arrays. *Chem Rev.* 2019 Jan 9; 119(1): 231–292. doi: 10.1021/acs.chemrev.8b00226.
75. Behera B., Joshi R., Anil Vishnu G.K., Bhalerao S., Pandya H.J. Electronic nose: A non-invasive technology for breath analysis of diabetes and lung cancer patients. *J Breath Res.* 2019 Mar 6; 13(2): 024001. doi: 10.1088/1752-7163/aafc77.

Поступила/Received 25.03.2020
Принята в печать/Accepted 18.06.2020

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Родионов Евгений Олегович, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник торакального отделения, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия); ассистент кафедры онкологии, Сибирский государственный медицинский университет (г. Томск, Россия). E-mail: rodionov_eo@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 7650-2129. AuthorID (РИНЦ): 805452. Researcher ID (WOS): B-7280-2017. ORCID: 0000-0003-4980-8986. Author ID (Scopus): 57189622130.

Тузиков Сергей Александрович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий торакальным отделением, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия); профессор кафедры онкологии, Сибирский государственный медицинский университет (г. Томск, Россия). SPIN-код: 5662-6431. AuthorID (РИНЦ): 455003. Researcher ID (WOS): D-1176-2012. ORCID: 0000-0002-0884-1838. Author ID (Scopus): 6507842873.

Миллер Сергей Викторович, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник торакального отделения, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 6510-9849. AuthorID (РИНЦ): 558789. Researcher ID (WOS): C-8970-2012. ORCID: 0000-0002-5365-9840. Author ID (Scopus): 56525429400.

Кульбакин Денис Евгеньевич, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения опухолей головы и шеи, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской

академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 3898-9456. AuthorID (РИНЦ): 557916. Researcher ID (WOS): D-1151-2012. ORCID: 0000-0003-3089-5047. Author ID (Scopus): 55534205500.

Чернов Владимир Иванович, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения радионуклидной диагностики, заместитель директора по научной и инновационной работе, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия); ведущий научный сотрудник, НИЦ «Онкотераностика», ИШХБМТ, Томский политехнический университет (г. Томск, Россия). SPIN-код: 6301-3612. AuthorID (РИНЦ): 108949. Researcher ID (WOS): B-6789-2016. ORCID: 0000-0001-8753-7916. Author ID (Scopus): 7201429550

ВКЛАД АВТОРОВ

Родионов Евгений Олегович: разработка концепции и дизайна, сбор и обработка материала, анализ и интерпретация полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста, критический пересмотр статьи на предмет важного интеллектуального содержания.

Тузиков Сергей Александрович: разработка концепции и дизайна, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение рукописи для публикации.

Миллер Сергей Викторович: разработка концепции и дизайна, анализ научной работы.

Кульбакин Денис Евгеньевич: сбор и обработка материала, анализ и интерпретация данных.

Чернов Владимир Иванович: разработка концепции и дизайна, редактирование окончательного варианта статьи, проверка критически важного интеллектуального содержания статьи.

Финансирование

Работа выполнена при финансовой поддержке Минобрнауки России, номер гранта в форме субсидии: 05.604.21.0221, уникальный идентификатор проекта – RFMEFI60419X0221.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Evgenii O. Rodionov, MD, PhD, Senior Researcher, Thoracic Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia); Assistant of the Department of Oncology, Siberian State Medical University (Tomsk, Russia). E-mail: rodionov_eo@oncology.tomsk.ru. Researcher ID (WOS): B-7280-2017. ORCID: 0000-0003-4980-8986. Author ID (Scopus): 57189622130.

Sergey A. Tuzikov, MD, DSc, Professor, Head of Thoracic Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia); Professor of the Department of Oncology, Siberian State Medical University (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): D-1176-2012. ORCID: 0000-0002-0884-1838. Author ID (Scopus): 6507842873.

Sergey V. Miller, MD, DSc, Leading Researcher, Thoracic Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): C-8970-2012. ORCID: 0000-0002-5365-9840. Author ID (Scopus): 56525429400.

Denis E. Kulbakin, MD, PhD, Senior Researcher, Department of Head and Neck Tumors, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): D-1151-2012. ORCID: 0000-0003-3089-5047. Author ID (Scopus): 55534205500.

Vladimir I. Chernov, MD, Professor, Head of the Department of Nuclear Medicine, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center Russian Academy of Sciences, Leading Researcher of Research Centrum for Oncotheranostics National Research Tomsk Polytechnic University (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): B-6789-2016. ORCID: 0000-0001-8753-7916. Author ID (Scopus): 7201429550.

AUTHOR CONTRIBUTION

Evgenii O. Rodionov: concept design, data collection and processing, data analysis and interpretation, review of publications, writing of the manuscript, critical review of the article for important intellectual content.

Sergey A. Tuzikov: contribution to the concept, design, verification of the critically important intellectual content, final approval of the version of the manuscript for publication.

Sergey V. Miller: study design, drafting of the manuscript.

Denis E. Kulbakin: data collection and processing, data interpretation.

Vladimir I. Chernov: concept design, edition of the final version of the manuscript, verification of the critically important intellectual content of the manuscript.

Funding

This study was supported by the Russian Ministry of Education and Science, № 05.604.21.0221, unique project identifier – RFMEFI60419X0221.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.