



Летучие органические соединения выдыхаемого воздуха, фекалий и мочи как биомаркеры в диагностике воспалительных заболеваний кишечника

М.В. Кручинина^{1,2*}, М.Ф. Осипенко², А.В. Христонько¹, А.И. Валуйских¹

¹ Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Институт цитологии и генетики» Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация

Цель: проанализировать результаты исследований, изучавших летучие органические соединения различных анализов (выдыхаемый воздух, фекалии, моча) с целью диагностики воспалительных заболеваний кишечника.

Материалы и методы. Проведен систематический электронный поиск литературы (без ограничений по языку или типу публикации) с использованием баз данных Medline/PubMed, Embase, Scopus и Web of Science с применением ключевых слов. В процессе анализа опубликованных статей оценивалось качество созданных диагностических моделей.

Результаты. Для изучения летучих органических соединений используются метаболомные методы, предполагающие количественное определение соединений, и так называемые «электронные носы» — различные типы сенсоров для создания «паттерна» метаболитов. Показано, что определение летучих органических соединений в выдыхаемом воздухе, фекалиях, моче является недорогим, доступным, приемлемым для пациентов и врачей, обладает высокой диагностической точностью, позволяя различать пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника от здоровых лиц, дифференцировать нозологические формы — язвенный колит и болезнь Крона, активность заболевания, мониторировать характер его течения. Показатели чувствительности и специфичности при решении разных диагностических задач варьируют в зависимости от используемого метода (совокупная чувствительность и специфичность летучих органических соединений в качестве биомаркеров для различения пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника от здоровых лиц составили 87 % (95%-ный доверительный интервал (95% ДИ): 0,79–0,92) и 83 % (95% ДИ: 0,73–0,90) соответственно с AUC 0,92), исследуемого анализа, количества анализируемых летучих органических соединений, числа обследованных пациентов, учета влияющих факторов.

Заключение. Исследование летучих органических соединений демонстрирует большой потенциал в качестве неинвазивного биомаркера воспалительных заболеваний кишечника. В дальнейшем необходимы более масштабные многоцентровые проспективные исследования для разработки оптимальных подходов к отбору проб, стандартизации анализа и интерпретации данных по летучим органическим соединениям при решении разных диагностических задач у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника.

Ключевые слова: летучие органические соединения, биомаркеры, воспалительные заболевания кишечника, язвенный колит, болезнь Крона, диагностика, выдыхаемый воздух, фекалии, моча, диагностика

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Кручинина М.В., Осипенко М.Ф., Христонько А.В., Валуйских А.И. Летучие органические соединения выдыхаемого воздуха, фекалий и мочи как биомаркеры в диагностике воспалительных заболеваний кишечника. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2026;36(3):21–33. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2026-36-3-21-33>

Volatile Organic Compounds of Exhaled Air, Feces and Urine as Biomarkers in the Diagnosis of Inflammatory Bowel Diseases

Margarita V. Kruchinina^{1,2*}, Marina F. Osipenko², Anna V. Khristonko¹, Alexander I. Valuiskikh¹

¹ Research Institute of Internal and Preventive Medicine — Branch of the Institution of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation

² Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation

Aim: to analyze the results of studies that examined volatile organic compounds of various analytes (exhaled air, feces, urine) for the diagnosis of inflammatory bowel diseases.

Materials and methods. A systematic electronic literature search was conducted (without restrictions on the language or type of publication) using the Medline/PubMed, Embase, Scopus and Web of Science databases using keywords. In the process of analyzing the published articles, the quality of the created diagnostic models was evaluated.

Results. To study volatile organic compounds, metabolomic methods involving the quantification of compounds and so-called “electronic noses” are used — various types of sensors to create a “pattern” of metabolites. It has been shown that the determination of volatile organic compounds in exhaled air, feces, urine is inexpensive, affordable, acceptable to patients and doctors, has high diagnostic accuracy, allowing to distinguish patients with inflammatory bowel diseases from healthy individuals, differentiate nosological forms — ulcerative colitis and Crohn’s disease, the activity of the disease, monitor the nature of its course. Sensitivity and specificity indicators for solving different diagnostic tasks vary depending on the method used (the combined sensitivity and specificity of volatile organic compounds as biomarkers for distinguishing patients with inflammatory bowel diseases from healthy individuals were 87 % (95 % confidence interval (CI): 0.79–0.92) and 83 % (95 % CI: 0.73–0.90), respectively, with an AUC of 0.92), the analyte under study, the number of volatile organic compounds analyzed, the number of patients examined, and consideration of influencing factors.

Conclusion. Volatile organic compounds demonstrate great potential as noninvasive biomarkers of inflammatory bowel diseases. In the future, more extensive multicenter prospective studies are needed to develop optimal approaches to sampling, standardizing the analysis and interpretation of volatile organic compounds data in solving various diagnostic tasks in patients with inflammatory bowel diseases.

Keywords: volatile organic compounds, biomarkers, inflammatory bowel diseases, ulcerative colitis, Crohn’s disease, diagnosis, exhaled air, feces, urine, diagnosis

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Kruchinina M.V., Osipenko M.F., Khristonko A.V., Valuiskikh A.I. Volatile Organic Compounds of Exhaled Air, Feces and Urine as Biomarkers in the Diagnosis of Inflammatory Bowel Diseases. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2026;36(3):21–33. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2026-36-3-21-33>

Введение

Диагностика воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) и дифференцирование болезни Крона (БК) от язвенного колита (ЯК) требуют комплексного подхода, включающего использование клинических, эндоскопических, гистологических, серологических и радиологических методов [1, 2]. Верификация диагноза у пациентов с ВЗК занимает продолжительное время, медианная продолжительность симптомов, по данным некоторых исследований, до постановки диагноза составляет 2–12 месяцев для болезни Крона и 2–7 месяцев для язвенного колита [3]. Длительность установления диагноза ассоциирована с клиническими исходами, развитием осложнений, в том числе стеноза кишечника при БК, необходимостью проведения хирургического вмешательства. Следовательно, отсрочка в постановке диагноза ограничивает возможность влиять на прогрессирование заболевания [3]. В процессе верификации диагноза ВЗК определение его нозологических форм — болезнь Крона или язвенный колит — имеет решающее значение для формирования оптимальной стратегии лечения. До сих пор остается неясным, у каких пациентов с ВЗК в последующем разовьется более тяжелый, а у каких — доброкачественный фенотип заболевания. Поэтому актуальным является выявление групп риска из числа пациентов с ВЗК, к которым можно применить индивидуальный терапевтический подход в дебюте заболевания. Использование биологических препаратов и/или иммуномодуляторов для терапии могло

быть оправданным на ранних стадиях заболевания у пациентов с риском быстрого прогрессирования ВЗК [4, 5].

Для решения данных клинических вопросов необходимы новые диагностические подходы, а биомаркеры из числа метаболитов различных классов соединений представляются вполне перспективными.

Метаболомика предполагает исследование группы промежуточных или конечных метаболитов физиологического или патофизиологического процесса [6, 7], которые потенциально могут служить характерным признаком конкретных патологических состояний. Метаболомные исследования при ВЗК были выполнены у людей и на животных моделях при исследовании образцов сыворотки, мочи, фекалий и ткани кишки [7]. Недавние технические достижения теперь позволяют определять некоторые метаболиты в форме летучих органических соединений [7].

Летучие органические соединения (ЛОС) представляют собой углеродсодержащие молекулы, газообразные при комнатной температуре, которые могут выделяться организмом в качестве конечных продуктов метаболизма с выдыхаемым воздухом, с потом, мочой и фекалиями. Однако это определение не является общепринятым, поскольку некоторые авторы также включают химические вещества, которые не являются газообразными при комнатной температуре [8] или не особенно летучи, такие как аминокислоты [9]. В зависимости от происхождения ЛОС могут быть разделены на экзогенные

и эндогенные соединения. Экзогенные ЛОС являются производными окружающей среды, включая пищу и курение. Эндогенные ЛОС относятся к конечным продуктам метаболизма человека или микроорганизмов.

Патологические процессы в организме часто связаны с изменениями метаболических путей и, следовательно, с образованием новых ЛОС или с изменением существующих сценариев их образования. В этом заключается принцип потенциальной возможности использования ЛОС в качестве биомаркеров заболеваний желудочно-кишечного тракта [10]. Следует отметить, что определенные паттерны ЛОС связаны не только с патологией пищеварительной системы, но и с заболеваниями других органов и систем, таких как бронхолегочная (бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких), хроническая болезнь почек, сердечная недостаточность и другими [11–18]. В прошлом летучесть и очень низкие концентрации компонентов дыхания, а также сложности со стандартизацией и нормализацией полученных концентраций соединений ограничивали возможности по анализу ЛОС. Однако эти проблемы были в значительной степени преодолены с помощью передовых методов анализа, включая селективную масс-спектрометрию с ионным потоком (SIFT-MS) [19].

Большинство исследований, посвященных изучению ЛОС как биомаркеров желудочно-кишечных заболеваний, были сосредоточены на трех способах отбора проб у обследуемых: с выдыхаемым воздухом, с мочой и с калом. Считается, что ЛОС могут быть непосредственно обнаружены в фекалиях или попадают в системный кровоток, а затем выводятся из организма либо через почки в виде мочи, либо через легкие с выдыхаемым воздухом [10]. Все эти три подхода с соответствующими образцами считаются «неинвазивными» по сравнению с анализами крови, эндоскопией и жидкостной биопсией или биопсией тканей. Однако даже среди этих трех методов отбор проб мочи считается более простым и доступным, чем фекалий, а исследование выдыхаемого воздуха еще более приемлемо с точки зрения пациента [20].

Поэтому использование ЛОС в качестве неинвазивных биомаркеров ВЗК имеет преимущества по сравнению с другими потенциальными биомаркерами, такими как исследование метилированной ДНК или микроРНК [21, 22]. Это крайне важно при поиске биомаркера для потенциального использования в скрининге и мониторинге заболеваний: он должен быть относительно недорогим, неинвазивным и приемлемым для пациентов, чувствительным и специфичным. ЛОС в качестве биомаркеров потенциально могут удовлетворять всем этим критериям.

Когда речь идет об обнаружении ЛОС, в целом существует два основных направления технологий их обнаружения: метаболомные аналитические методы и «электронные носы».

Среди метаболомных методов описываются различные платформы химического обнаружения соединений: газовая хроматография — масс-спектрометрия (ГХ-МС, GC-MS); газовая хроматография — ионно-мобильная спектрометрия (ГХ-ИМС, GC-IMS); масс-спектрометрия ионно-молекулярных реакций (ИМП-МС, IMR-MS); ядерно-магнитная резонансная спектроскопия (ЯМР, NMR); ионно-проточная масс-спектрометрия (ИПМС, SIFT-MS); высокопольная асимметричная спектрометрия ионной подвижности; времяпролетная спектрометрия ионной подвижности (ВСИП, FAIMS); прямая инфузионная жидкостная хроматография / тандемная масс-спектрометрия и газовая хроматография — масс-спектрометрия (ЖХ-МС/МС + ГХ-МС, LC-MS/MS + GC-MS). Все они используются для обнаружения специфических ЛОС в клинических образцах. Эти методы, как правило, предполагают использование сложного оборудования и программного обеспечения для количественного определения определенных химических веществ в предоставленном образце. Одним из преимуществ таких подходов является высокая специфичность при детекции конкретных химических веществ, что позволяет сосредоточиться на определенных метаболических путях, указывающих на специфические патологические процессы. Они также дают более подробную химическую информацию о соединениях, обладают высокой воспроизводимостью, при этом явление «дрейфа датчика» с течением времени практически отсутствует. К недостаткам данных подходов относятся высокие эксплуатационные и расходы на техническое обслуживание оборудования, потребность в высококвалифицированном персонале, трудоемкие процессы и, наконец, длительность получения результатов [23].

Вторая группа устройств относится к так называемым «электронным носам». Они используют различные типы сенсоров для имитации обонятельной системы млекопитающих и формирования химической реакции между летучим органическим соединением и сенсором. Существуют различные типы датчиков: датчики на основе оксидов металлов (обнаруживают изменения электрического сопротивления в ответ на воздействие определенных летучих органических соединений) (Aeonose, PEN3) [24, 25]; датчики на основе проводящих полимеров (измеряют изменение сопротивления под воздействием определенных паров и летучих соединений) (Cuganose 320) [26, 27]; кварцевые микровесы / пьезоэлектрические датчики (имеют разные частоты колебаний при воздействии определенных газообразных химических веществ, которые можно измерить) [28], электрохимические и оптические датчики (WOLF) [29].

Эти устройства идентифицируют общие «отпечатки дыхания» и способны различать различные ароматы посредством различающейся стимуляции определенных газовых сенсоров летучими

соединениями. Они, как правило, не предназначены для определения количества отдельных соединений, как в случае метаболомного анализа, на результаты их работы негативно влияет «дрейф сенсора». Однако эти устройства относительно компактны, дешевы и просты в использовании, позволяют относительно быстро получить результаты [30].

Цель обзора — проанализировать исследования, посвященные изучению летучих органических соединений различных аналитов (выдыхаемый воздух, фекалии, моча) для диагностики воспалительных заболеваний кишечника.

Материалы и методы

Был проведен систематический электронный поиск литературы (без ограничений по языку или типу публикации) с использованием баз данных Medline/PubMed, Embase, Scopus и Web of Science с применением ключевых слов: летучие органические соединения, летучие органические метаболиты, биомаркеры, воспалительные заболевания кишечника, язвенный колит, болезнь Крона, диагностика, выдыхаемый воздух, фекалии, моча, диагностика. В процессе анализа опубликованных статей оценивалось создание диагностических моделей, их чувствительность, специфичность для решения разных диагностических задач: различение пациентов с ВЗК от здоровых лиц, нозологических форм между собой, дифференцирование активности ВЗК, предикция развития обострения.

Результаты

При изучении ЛОС различных аналитов были выполнены проспективные и ретроспективные сравнительные когортные исследования, исследования «случай — контроль», поперечные исследования и рандомизированные контролируемые исследования, предполагавшие установление диагностической точности использования ЛОС у взрослых и детей при подтвержденном диагнозе ВЗК.

Образцы кала оказались наиболее изученной средой для исследования ЛОС при ВЗК, им посвящены статьи С. Walton et al. [31], T.G.J. De Meij et al. [32], I. Ahmed et al. [33], N. van Gaal et al. [34], S. Bosch et al. [35–37], S. El Manouni El Hassani et al. [38].

Анализ ЛОС выдыхаемого воздуха был выполнен в работах N. Patel et al. [39], L.C. Hicks et al. [40], R.P. Arasaradnam et al. [41], L. Monasta et al. [42], K. Dryahina et al. [43], A. Tiele et al. [29].

В исследовании R.P. Arasaradnam et al. [44], S. El Manouni El Hassani et al. [38], A.H. Keshteli et al. [45], T. Dawiskiba et al. [46], H.R.T. Williams et al. [47] анализировались ЛОС образцов мочи.

Что касается аналитических методов, то в ограниченной части исследований использовались «электронные носы», ЯМР спектроскопия, в преобладающей части работ — метаболомные методы,

такие как ГХ-МС, SIFT-МС, FAIMS, газовая хроматография с ионной подвижностью и масс-спектрометрия с ионно-молекулярными реакциями.

В исследованиях, выполненных при изучении ЛОС различных аналитов (образцов выдыхаемого воздуха, фекалий, мочи), установлены различные профили метаболитов, различающих пациентов с ВЗК от здоровых лиц, нозологические формы ВЗК, стадии заболевания, уровни активности ВЗК, предсказывающие развитие обострения.

При исследовании различий в паттернах ЛОС выдыхаемого воздуха между пациентами с ВЗК и здоровыми лицами K. Dryahina et al. [43] и M.A. Pelli et al. [48] были выявлены повышенные уровни пентана, которые обеспечили дифференцирование с AUC 0,927. S. Sedghi et al. [49] и G.H. Koek et al. [50] обнаружили дополнительные ЛОС, ассоциированные с ВЗК: NO, этан и пропан. В поперечном исследовании N. Patel et al. [39], изучавшими 21 ЛОС в выдыхаемом воздухе 62 детей с ВЗК с помощью SIFT-MS, были выявлены шесть ЛОС, которые позволили различить пациентов с ВЗК и здоровых обследуемых. При этом уровни 1-октена, 3-метилгексана и 1-децена были повышены, а 1-нонена, 2-нонена и сероводорода — снижены у лиц с ВЗК. AUC созданной модели для дифференцирования пациентов с ВЗК от группы контроля составила 0,96 [39]. L.C. Hicks et al. [40] проанализировали диагностическую панель, состоящую из 26 ЛОС выдыхаемого воздуха, у 56 пациентов (38 пациентов с ВЗК и 18 здоровых лиц). По данным авторов, концентрации диметилсульфида, сероводорода, бутаналя и нонаня значительно различались между пациентами с болезнью Крона и здоровыми лицами (AUC 0,86). Для дифференцирования пациентов с язвенным колитом от здоровых лиц ключевым оказался уровень аммиака (AUC 0,74), а концентрации цианистого водорода, сероводорода и бутаналя различали пациентов с ВЗК от лиц с ЯК (AUC 0,82). В этом исследовании не обнаружено корреляций клинической активности ВЗК с определенными паттернами ЛОС [40].

Рядом авторов был предложен механизм образования ЛОС при ВЗК, зависящий в значительной степени от окислительного стресса, вызывающего перекисное окисление липидов. Несколько исследований установили потенциальную роль ЛОС, выделяемых при однократном выдохе, таких как пентан и гексан, в качестве маркеров ВЗК [29, 35, 44]. Повышенные концентрации сероводорода, уксусной, пропановой и масляной кислот у пациентов с ВЗК позволили рассматривать данные соединения как возможные биомаркеры заболевания [44]. К сожалению, корреляции этих ЛОС с клиническими индексами (индекс Харви — Брэдшоу для ВЗК и упрощенный индекс активности клинического колита для ЯК) оказались слабыми [44].

Специфические профили ЛОС, проанализированные с помощью ГХ-МС, были использованы

в более крупной когорте взрослых пациентов с болезнью Крона для различения здоровых лиц от активной (изопрен, ацетон, 2,2,4-триметилпентан, гептадекан, C₁₂:0, 1-бутокси-2-пропанол) и неактивной форм БК (сопрен, ацетон, гептадекан) [51]. Были идентифицированы две «панели» из шести дискриминационных соединений, показавшие чувствительность 96 %, специфичность 99 %, AUC 0,99 и чувствительность 96 %, специфичность 97 % и AUC 0,98 соответственно. Модель из 10 ЛОС (1-гидрокси-2-пропанон, гексадеканал, 2,2,4-триметилгексан, 2,2,4,4-тетраметилоктан, метиловый эфир уксусной кислоты, четыре неизвестных летучих органических соединения) оказалась эффективной в разделении активной и неактивной форм заболевания (чувствительность 81 %, специфичность 80 %, AUC 0,88) [51]. Надежность результатов была далека от оптимальной, поскольку активность заболевания не оценивалась с помощью эндоскопии, а определялась на основе фекального кальпротектина, C-реактивного белка и индекса Харви — Брэдшоу. Аналогичные результаты были получены той же группой исследователей при язвенном колите при использовании набора из 11 летучих органических соединений (в том числе, кумола, 2,4-диметилпентана, метилциклопентана, разветвленного C₁₄H₃₀, C₁₅H₃₀ (пентадецена), 3-метил-1-бутанола, октана, уксусной кислоты, α-пинена; m-цимена) для дифференциации клинически активного заболевания от неактивного, подтвержденных только уровнем фекального кальпротектина (чувствительность 92 % и специфичность 77 %) [52].

Имеются отдельные работы, в которых изучались ассоциации уровней ЛОС с разными видами активности при ВЗК. По данным J. Kokoszka et al., концентрации пентана в выдыхаемом воздухе коррелировали с гистологической активностью заболевания, измеренной с помощью скинтиграфии лейкоцитов [53]. Результаты исследования S. Sedghi et al. показали, что уровни этана, пропана и изопрена в образцах выдыхаемого воздуха были связаны с клинической и/или эндоскопической активностью заболевания при ЯК [49].

F. Rieder et al. проведено проспективное исследование уровней ЛОС в выдыхаемом воздухе пациентов с ВЗК (с болезнью Крона, язвенным колитом), другими воспалительными заболеваниями пищеварительного тракта, пациентов с вздушно-кишечным резервуарно-анальным анастомозом (ПРАА) и здоровых лиц с помощью метода селективной ионно-проточной масс-спектрометрии [54]. Метаболом выдыхаемого воздуха значительно различался у пациентов с ВЗК по сравнению с пациентами с другими воспалительными заболеваниями ЖКТ и здоровыми лицами (7 из 22 летучих метаболитов), но не между БК и ЯК. Авторы не обнаружили связи между уровнем ЛОС и осложнениями ВЗК, локализацией процесса в кишке, клинической или эндоскопической активностью заболевания, а также лабораторными показателями

или вариантом проводимой терапии. Уровень ЛОС в выдыхаемом воздухе значительно различался у пациентов с ПРАА по сравнению с любой другой группой (17 из 22 летучих метаболитов), но наличие воспаления в резервуаре не влияло на уровни ЛОС.

По мнению авторов, наблюдаемые различия вызваны либо микробными факторами толстой кишки, либо изменениями в рационе питания или измененным метаболизмом компонентов просвета кишечника, либо всеми этими факторами вместе взятыми. Выраженное изменение уровней выдыхаемых ЛОС при отсутствии толстой кишки у пациентов с ПРАА указывает на ее ключевую роль в образовании летучих метаболитов. Основными метаболитами, концентрации которых различали пациентов с ВЗК от группы здоровых лиц, оказались 2-пропанол, акрилонитрил, сероуглерод, диметилсульфид, этанол, изопрен и триметиламин, повышенный уровень которых авторы связали с бактериальной ферментацией, метаболизмом жирных кислот и углеводов, а также изменениями, вызванными увеличением количества активных форм кислорода [54]. F. Rieder et al. показали, что в группе пациентов с ПРАА прием антибиотиков в течение предшествующих трех месяцев оказал минимальное влияние на профиль ЛОС [54].

Микробиом кишечника имеет решающее значение для поддержания гомеостаза слизистой оболочки кишки и изменяется у пациентов с ВЗК по сравнению со здоровыми лицами, демонстрируя снижение разнообразия [55, 56]. По данным C.S. Probert et al., ЛОС фекалий различаются при ВЗК по сравнению со здоровыми лицами [57], что подтверждает эту связь. С. Walton et al. показали, что уровни некоторых ЛОС фекалий заметно различаются у пациентов с БК по сравнению с другими патологиями, включая ЯК и синдром раздраженного кишечника [31]. Используя газовую хроматографию — масс-спектрометрию, авторы показали, что у пациентов с БК наблюдалось значительное повышение концентрации эфирных и спиртовых производных короткоцепочечных жирных кислот и индола по сравнению с пациентами в других группах. После терапии уровни многих ЛОС значительно снизились и были аналогичны показателям здоровых лиц. Авторы пришли к выводу, что дисбиоз кишечника при ВЗК может способствовать формированию различных профилей фекальных метаболитов. Они также заключили, что нормализация профиля фекальных ЛОС после терапии предполагает восстановление относительно нормальной микробиоты. Основным ограничением данного исследования было отсутствие диагностической модели ВЗК с расчетом диагностической точности, что, возможно, отражает его статус одного из самых ранних исследований ЛОС при ВЗК, опубликованных в 2013 г.

Проведенные исследования продемонстрировали различную диагностическую точность

ЛОС при дифференцировании пациентов с ВЗК от здоровых лиц.

N. Patel et al. применяли аналитическую платформу SIFT-MS для различения образцов выдыхаемого воздуха пациентов с ВЗК и контрольной группы, получив диагностическую модель с AUC 0,96 (95%-ный доверительный интервал (95% ДИ): 0,93–0,99), но авторы не смогли продемонстрировать различий в профилях ЛОС между ЯК и БК или обнаружить какой-либо значимой корреляции с активностью заболевания [39]. Эти результаты были подтверждены исследованием L. Monasta et al., в котором сообщалось о хорошей чувствительности, но низкой специфичности при различении ВЗК от контрольной группы и БК от ЯК [42] при использовании перечня метаболитов (метан, аммиак, пропен, ацетонитрил, закись азота, азотистая кислота, уксусная кислота, метилэтилкетон, метанимин, циклопентан, сероуглерод, нитрат метила, пиридин, метилпиррол, этилцианоформат, диметилпиридин, триметилэтан, этилен, ацетальдегид, ацетон, изопрен, толуол, п-гептан). Существенных различий в паттернах ЛОС в зависимости от активности заболеваний авторами не выявлено.

L.S. Hicks et al. [40] создали статистическую модель для дифференцирования образцов выдыхаемого воздуха у детей с ВЗК от здоровых детей, а также язвенного колита от болезни Крона. Пациентов с БК удалось дифференцировать от контрольной группы с чувствительностью 94 % и специфичностью 94 %, с ЯК от здоровых лиц с чувствительностью 91 % и специфичностью 94 %. Созданная диагностическая модель различала пациентов с болезнью Крона от лиц с язвенным колитом с чувствительностью 89 % и специфичностью 90 %. Кроме того, в этой работе были выявлены статистически значимые различия в концентрациях диметилсульфида, сероводорода и нонанала у больных с болезнью Крона по сравнению со здоровыми лицами. Авторам не удалось найти значимых различий в уровнях отдельных ЛОС при язвенном колите по сравнению со здоровыми лицами.

K. Dryahina et al. [43] провели анализ образцов выдыхаемого воздуха методом SIFT-MS у пациентов с ВЗК и здоровых лиц. Авторы отметили более высокое содержание пентана, сероводорода, уксусной, пропионовой и масляной кислот у пациентов с ВЗК по сравнению с контрольной группой. Они предположили, что потенциально сероводород и карбоновые кислоты могут быть биомаркерами избыточного бактериального роста в кишечнике. Относительные концентрации пентана и других ЛОС слабо коррелировали с клиническими индексами активности ВЗК. Ограничением исследования было отсутствие расчета диагностической точности.

I. Ahmed et al. [33] проанализировали образцы фекальных ЛОС с помощью ГХ-МС и обнаружили возможность различения пациентов с активной формой болезни Крона от неактивной формы заболевания и здоровых лиц, но не смогли

дифференцировать стадии ЯК, пациентов с ЯК от здоровых лиц. Уровни ряда ЛОС (гептаналь, 1-октен-3-ол, 2-пиперидинон и 6-метил-2-гептанон) были повышены в группе пациентов с активной БК (переменная, значимая для проекции (VIP), составила 2,8, 2,7, 2,6 и 2,4 соответственно), в то время как содержание метантиола, 3-метилфенола, короткоцепочечных жирных кислот и производных эфиров было снижено (оценка VIP – 3,5, 2,6, 1,5 и 1,2 соответственно). Модель PLS-DA разделила пациентов с БК тонкой кишки от здоровых лиц ($p < 0,001$) и пациентов с БК толстой кишки от лиц с ЯК ($p < 0,001$).

Данные о летучих органических соединениях в моче при ВЗК немногочисленны. Различия в содержании ЛОС в образцах мочи пациентов с ВЗК и контрольной группы впервые были описаны R.P. Arasaradnam et al. в 2009 г. с использованием «электронного носа» [58]. Образцы небольшого когорты из 48 пациентов с ВЗК впоследствии были проанализированы с помощью «электронного носа» и FAIMS теми же авторами. Обе технологии позволили отделить пациентов с ВЗК от контрольной группы с точностью 88 и 75 % соответственно ($p < 0,001$), а также активную форму заболевания от неактивной [41].

GC-IMS выявил значительно различающиеся профили ЛОС у 10 пациентов с ВЗК по сравнению с 10 лицами контрольной группы (AUC 0,78; $p = 0,028$) [38]. В этом небольшом исследовании S. El Manouni El Hassani et al. сообщалось о лучших показателях ЛОС в моче по сравнению с ЛОС в кале с точки зрения чувствительности (80 % vs. 70 %), но не специфичности (70 % vs. 90 %).

A.H. Keshteli et al. изучали метаболомные профили мочи с помощью комбинации методов прямой инфузионной жидкостной хроматографии / тандемной масс-спектрометрии и ГХ-МС [45]. Пациенты с язвенным колитом в стадии ремиссии отличались от пациентов с синдромом раздраженного кишечника с высокой диагностической точностью AUC 0,99, специфичностью 99,9 % и чувствительностью 99,8 % ($p < 0,001$).

Исследования T. Dawiskiba et al. [46] и H.R.T. Williams et al. [47] показали, что ЯМР спектроскопия мочи может оказаться полезной для выявления метаболомных изменений.

В нескольких исследованиях была предпринята попытка ответить на вопрос, может ли анализ летучих органических соединений дифференцировать ЯК от БК, поскольку известно, что патофизиология (и, следовательно, лежащие в основе метаболические процессы) различаются при этих нозологических формах воспалительных заболеваний кишечника. В клинической практике дифференциальная диагностика ВЗК колита может быть сложной задачей и предполагает различение по ряду эндоскопических и гистологических признаков. В ряде исследований сообщалось о различных

паттернах ЛОС при ЯК и БК, однако полученные результаты оказались неоднозначными.

В трех исследованиях, включавших ограниченное число пациентов, сообщалось о положительной дискриминационной способности анализа уровней ЛОС между ЯК и БК. L.C. Hicks et al. [40] использовали свою модель для дифференциации 18 случаев БК от 20 случаев ЯК с чувствительностью и специфичностью 89 и 90 % соответственно. R.P. Arasaradnam et al. [41] применили FAIMS, изучая образцы выдыхаемого воздуха взрослых для дифференциации 29 случаев ЯК от 25 случаев БК с чувствительностью 67 % (95% ДИ: 0,54–0,79) и специфичностью 67 % (0,54–0,79), AUC 0,70 (0,60–0,80) ($p = 0,0009$). Наконец, A. Tiele et al. [29] сообщили о дифференциации 16 случаев ЯК от 14 случаев БК с чувствительностью и специфичностью 71 и 88 % соответственно ($p < 0,0001$).

В то же время N. Van Gaal et al. [34] при анализе различий в профилях ЛОС выдыхаемого воздуха 13 пациентов с ЯК и 23 пациентов с БК создали диагностическую модель с чувствительностью и специфичностью 65 и 62 %, соответственно, для дифференциации между двумя группами, но обнаружили, что это статистически незначимо ($p = 0,1$). Авторы пришли к выводу, что анализ ЛОС не позволяет уверенно дифференцировать пациентов с ЯК и БК.

Подобное мнение подтвердила работа S. Bosch et al. [35], проведенная в 2018 г., в которой авторы не смогли дифференцировать 15 случаев ЯК и 15 случаев БК на основе профилей ЛОС фекалий. Продолжив исследование с включением большего числа пациентов, S. Bosch et al. [36] в 2020 г. сообщили, что профили ЛОС в фекалиях при ЯК и БК имели различия, но диагностическая точность была очень низкой: чувствительность составила 17 %, а отрицательная прогностическая ценность — 36 % (AUC 0,55; 95% ДИ: 0,50–0,6), не было различий между активным заболеванием и ремиссией ВЗК (для лиц с активным ЯК против неактивного — AUC 0,63 (95% ДИ: 0,44–0,82); для активной БК против неактивной — AUC 0,52 (95% ДИ: 0,39–0,65)).

Таким образом, в настоящее время невозможно сделать однозначный вывод о диагностической точности моделей, включающих уровни летучих органических соединений, для дифференцирования нозологических форм ВЗК.

Одна из важных функций биомаркера заключается в мониторинге течения заболевания, позволяя прогнозировать рецидивы у пациента, находящегося в стадии ремиссии, что актуально при ВЗК.

В пяти исследованиях [31–33, 35, 41] удалось продемонстрировать четкую разницу в профилях ЛОС после достижения пациентами ремиссии по сравнению с активной фазой заболевания, хотя только С. Walton et al. [31] указали использованные препараты (стероиды и препараты 5-аминосалициловой кислоты для пациентов с ЯК,

у пациентов с БК — только диета). В этих работах не проводилось длительное наблюдение за пациентами и не отслеживались рецидивы ВЗК. Только S. Bosch et al. [37] изучали эффективность использования уровней ЛОС фекалий в мониторинге рецидивов воспалительных заболеваний кишечника в течение определенного периода времени. Авторы наблюдали изменения в профилях ЛОС в фекалиях пациентов с ВЗК, предшествующие изменению уровня фекального кальпротектина, что они связали с колебаниями состава микробиоты. S. Bosch et al. заключили, что профили ЛОС могут быть полезными маркерами для прогнозирования течения заболевания, позволяя раньше начинать терапию, снижать частоту осложнений и госпитализаций. В данном исследовании изменения в профилях фекальных ЛОС не прогнозировали клиническую активность ВЗК. Авторам удалось выявить разницу в профилях летучих органических соединений фекалий у пациентов, у которых наблюдались рецидивы, и у тех, кто оставался в стадии ремиссии, с AUC 0,75 ($p < 0,01$).

В опубликованных обзорах K. van Malderen et al. в 2020 г. [59] и F. Vernia et al. в 2021 г. [60] также рассматривалось использование ЛОС в качестве диагностических биомаркеров ВЗК, в обоих был сделан вывод о том, что летучие органические соединения имеют значительные перспективы в этом отношении.

По данным систематического обзора A. Krishnamoorthy et al. [61], совокупная чувствительность и специфичность летучих органических соединений в качестве биомаркеров для различения показателей пациентов с ВЗК ($n = 696$) и лиц контрольной группы ($n = 605$) составили 87 % (95% ДИ: 0,79–0,92) и 83 % (95% ДИ: 0,73–0,90) соответственно, с AUC 0,92, подтверждая, что ЛОС демонстрируют большой потенциал в качестве неинвазивных биомаркеров ВЗК. Для их проведения не требуются образцы крови; все чаще используется сбор и транспортировка ЛОС с помощью различных устройств, таких как термодесорбционные трубки; их содержание анализируется с помощью таких инструментов, как «электронные носы», число которых будет увеличиваться.

В настоящее время нет единого мнения о том, какая среда для анализа летучих органических соединений является оптимальной — моча, кал или выдыхаемый воздух. С точки зрения пациента пробы выдыхаемого воздуха и мочи более приемлемы, чем забор фекалий.

Также нет единого мнения о наилучшем аналитическом методе — будь то использование более сложных метаболомных методов или «электронных носов». Однако очевидно, что еще предстоит определить соединения, обнаруживающиеся только при патологии. Общая картина, «паттерн» переменного состава летучих органических соединений более уместны и значимы, и, следовательно, технология на основе оксидов металлов в составе

«электронного носа» может быть более подходящей в будущем для перечня воспалительных, онкологических заболеваний. Преимущество данного подхода заключается в его минимальной подготовке. Тот факт, что ЛОС всех сред ассоциированы со стадиями заболевания, означает, что существует больше потенциальных диагностических целей использования паттернов ЛОС без ограничений конкретным типом образца.

Проведенный анализ показал, что в то время, как исследования с использованием летучих органических соединений хорошо дифференцировали ВЗК от контрольной группы, различие ЯК от БК происходило сложнее. Тем не менее профиль ЛОС у пациентов с БК выглядит более отчетливым, чем при ЯК, в отличие от здоровых лиц, о чем свидетельствуют работы L. C. Hicks et al. [40] и I. Ahmed et al. [33]. Вероятно, это обусловлено тем, что при БК происходит трансмуральное поражение стенки кишечника с более выраженным нарушением метаболических путей по сравнению с ЯК.

Влияние других факторов, таких как возраст, пол, индекс массы тела, особенности питания, прием лекарственных препаратов, курение, сопутствующие метаболические заболевания, на концентрацию летучих органических соединений — еще один аспект этой области исследований, требующий дальнейшего уточнения и потенциальной корректировки при использовании ЛОС в качестве биомаркеров ВЗК [62]. Так, курение ассоциировано с внесением определенных экзогенных ЛОС в образцы выдыхаемого воздуха, анализируемых для выявления заболеваний. При проведении анализа паттернов ЛОС эти факторы необходимо учитывать, скорректировав вероятностные нейронные сети, генерируемые на основе данных «электронного носа».

В таблице обобщены данные по диагностической точности при использовании ЛОС для решения разных диагностических задач у пациентов с ВЗК.

В настоящее время фекальный кальпротектин (ФКП) и С-реактивный белок (СРБ) являются наиболее широко используемыми неинвазивными биомаркерами воспалительных заболеваний кишечника и часто используются для первичной диагностики и мониторинга заболевания. Кальпротектин — это белок, выделяемый нейтрофилами при воспалении в кишечнике, который стабилен в фекалиях и может быть измерен лабораторными методами [63]. СРБ — это белок острой фазы, выделяемый печенью в ответ на воздействие макрофагов и Т-клеток в процессе иммунного ответа на системное воспаление [63]. Таким образом, эти два показателя являются суррогатными маркерами как локального, так и системного воспаления кишечника. Повышенный уровень СРБ неспецифичен для желудочно-кишечного воспаления, а повышенный уровень ФКП неспецифичен для воспалительного заболевания кишечника.

Возможно, что определение летучих органических соединений может быть более привлекательным, чем анализ существующих биомаркеров. Прежде всего, возможность использования образцов выдыхаемого воздуха и мочи для коррекции проводимой терапии может повысить приверженность пациентов, а также заложить основу для будущего тестирования по месту оказания помощи. Эти образцы легче брать у пациентов, чем образцы крови или кала, особенно когда речь идет о детях больных ВЗК, число которых, вероятно, увеличится. При масштабном проведении тестирования стоимость исследования ЛОС сопоставима с определением уровня фекального кальпротектина.

Поскольку ЛОС не являются суррогатными маркерами исключительно воспалительного процесса, они могут дать больше информации и различать патологии различного генеза, в том числе инфекционный гастроэнтерит, язвенный колит, болезнь Крона, колоректальный рак, поскольку с ними ассоциированы различные паттерны ЛОС [64–66]. Это создает новые возможности для неинвазивного скрининга и мониторинга перечня социально значимых патологий.

При использовании ЛОС в качестве биомаркера ВЗК следует учитывать не только факторы, связанные с пациентом, но и перечень технических условий, включая особенности забора образцов, их транспортировки, хранения и анализа. Это может приводить к появлению дополнительных этапов работы, потенциальных вариаций или ошибок, поэтому требует стандартизации методов измерения [67].

Индивидуальные метаболические и экологические факторы, такие как почечная, печеночная, сердечная недостаточность или принимаемые препараты, могут приводить к вариациям в паттернах ЛОС по сравнению с референсными биомаркерами, и это необходимо учитывать [68]. В настоящее время появляются данные, показывающие различие в составе ЛОС, например, между пациентами с синдромом раздраженного кишечника с диареей и хологенной диареей [69], между видами рака различного клеточного происхождения [70]. Проведенные исследования до сих пор не выявили вариации ЛОС для разных фенотипов ВЗК, таких как острый тяжелый ЯК или БК с фиброзными стриктурами с престенотической дилатацией, но фекальный кальпротектин также не может различать эти подгруппы.

Вероятно, эти проблемы могут быть преодолены в процессе изучения вопроса в двойных слепых контролируемых исследованиях, мультицентровых с участием большего числа пациентов для минимизации любых потенциальных влияний. Также следует уделять больше внимания дифференциации язвенного колита от болезни Крона и использованию ЛОС в качестве маркеров активности или ремиссии ВЗК. Длительное хроническое течение ВЗК увеличивает риск развития колоректального рака [71]. Возможность выявления дисплазии

Таблица. Возможности использования летучих органических соединений для решения различных диагностических задач

Цель	Субстраты	Методы определения	Максимальные значения области под кривой, чувствительности и специфичности	Авторы публикаций	
Диагностика ВЗК	Выдыхаемый воздух	ИПМС	- AUC 0,96 [39]; - AUC 0,86, чувств. 94 %, спец. 94 % [40]; - AUC 0,927 [43]; - AUC 0,810 [54]	Patel N. et al. [39], Hicks L.C. et al. [40], Dryahina K. et al. [43], Rieder F. et al. [54]	
		ГХ-МС	AUC 0,99, чувств. 96 %, спец. 99 %	Bodelier A.G. et al. [51]	
		ИМР-МС	AUC 0,925, чувств. 95 %, спец. 69 %	Monasta L. et al. [42]	
		ГХ	не определялись	Pelli M.A. et al. [48], Sedghi S. et al. [49]	
		Хемилюминесцентный анализатор	не определялись	Koek G.H. et al. [50]	
		ЭН	чувств. 67 %, спец. 89 %	Tiele A. et al. [29]	
		ГХ-ИМС	чувств. 87 %, спец. 89 %	Tiele A. et al. [29]	
	Кал	ГХ-МС	- не определялись [31, 33]; - чувств. 90 %, спец. 80 % [57]	Walton C. et al. [31] Ahmed I. et al., [33] Probert C.S. et al. [57]	
		ГХ-ИМС	- AUC 0,96 [36], - чувств. 80 %, спец. 70 % [38]	Bosch S. et al. [36], El Manouni El Hassani S. et al. [38]	
		ВСИП	AUC 0,9, чувств. 83 %, спец. 83 %	Van Gaal N. et al. [34]	
	Моча	ЭН	не определялись	Arasaradnam R.P. et al. [58]	
		ЭН + ВСИП	Диагностическая точность для ЭН – 88 %, для ВСИП – 75 %	R.P. Arasaradnam et al. [41]	
		ГХ-ИМС	чувств. 70 %, спец. 80 %	El Manouni El Hassani S. et al. [38]	
		ЖХ-МС/МС + ГХ-МС	AUC 0,99, чувств. 99,8 %, спец. 99,9 %	Keshteli A.H. et al. [45]	
		Протонная ЯМР-спектроскопия	- AUC 0,9 [46], - не определялись [47]	Dawiskiba T. et al. [46], Williams H.R.T. et al. [47]	
	Выдыхаемый воздух + кал + моча	ГХ-МС, ГХ-ИМС, ЭН, ВСИП	AUC 0,92, чувств. 87 %, спец. 83 %	Krishnamoorthy A. et al. [61]	
	Дифференциальная диагностика ЯК и БК	Выдыхаемый воздух	ЭН/ГХ-ИМС	чувств. 71 %, спец. 88 %	Tiele A. et al. [29]
			ИПМС	AUC 0,82, чувств. 89 %, спец. 90 %	Hicks L.C. et al. [40]
			ВСИП	AUC 0,7, чувств. 67 %, спец. 67 %	Arasaradnam R.P. et al. [41]
			ИМР-МС	AUC 0,934, чувств. 94 %, спец. 76 %	Monasta L. et al. [42]
Кал		ГХ-МС	не определялись	Walton C. et al. [31] Ahmed I. et al. [33]	
		ГХ-ИМС	AUC 0,55	Bosch S. et al. [36]	
		ВСИП	AUC 0,67, чувств. 67 %, спец. 62 %	Van Gaal N. et al. [34]	

Окончание таблицы. Возможности использования летучих органических соединений для решения различных диагностических задач

Цель	Субстраты	Методы определения	Максимальные значения области под кривой, чувствительности и специфичности	Авторы публикаций
Диагностика активности ВЗК	Выдыхаемый воздух	ГХ-МС	- AUC 0,88, чувств. 81 %, спец. 80 % [51]; - чувств. 92 %, спец. 77 % [52]	Bodelier A.G. et al. [51] Smolinska A. et al. [52]
		ГХ	не определялись	Sedghi S. et al. [49] Kokoszka J. et al. [53]
	Кал	ГХ-МС	не определялись	Ahmed I. et al. [33]
		ВСИП	AUC 0,63	Bosch S. et al. [36]
	Моча	Протонная ЯМР-спектроскопия	AUC 0,909	Dawiskiba T. et al. [46]

Примечание: чувств. – чувствительность; спец. – специфичность; ВСИП – времяпролетная спектрометрия ионной подвижности (высокопольная асимметричная спектрометрия ионной подвижности); ГХ-ИМС – газовая хроматография – ионно-мобильная спектрометрия; ГХ-МС – газовая хроматография – масс-спектрометрия; ЖХ-МС/МС + ГХ-МС – прямая инфузионная жидкостная хроматография / тандемная масс-спектрометрия и газовая хроматография – масс-спектрометрия; ИМР-МС – масс-спектрометрия ионно-молекулярных реакций; ИПМС – ионно-проточная масс-спектрометрия; ЭН – «электронный нос»; ЯМР-спектроскопия – ядерно-магнитная резонансная спектроскопия.

высокой степени неинвазивными методами путем идентификации специфических паттернов ЛОС имела бы первостепенное клиническое значение для ранней диагностики рака у пациентов с ВЗК.

Заключение

Исследования летучих органических соединений в качестве биомаркеров воспалительных заболеваний кишечника находятся на относительно ранней, но многообещающей стадии, имея большой потенциал для развития и пользы для пациентов. Следует отметить, что использование образцов аналитов (выдыхаемый воздух, моча, фекалии) для исследования ЛОС неинвазивно, приемлемо для пациентов и врачей, исследования паттернов ЛОС являются недорогими, обладают высокой

диагностической точностью, позволяя различать пациентов с ВЗК от здоровых лиц, дифференцировать нозологические формы (язвенный колит и болезнь Крона), активность заболевания, мониторировать характер его течения. Показатели чувствительности и специфичности при решении разных диагностических задач варьируют в зависимости от используемого метода (метаболомные аналитические или «электронные носы»), исследуемого аналита, количества анализируемых летучих органических соединений, числа обследованных пациентов, учета влияющих факторов. В дальнейшем необходимы более масштабные многоцентровые проспективные исследования для разработки оптимальных подходов к отбору проб, стандартизации анализа и интерпретации данных по ЛОС в качестве биомаркеров ВЗК.

Работа выполнена по Государственному заданию в рамках бюджетной темы «Изучение молекулярно-генетических и молекулярно-биологических механизмов развития распространенных терапевтических заболеваний в Сибири для совершенствования подходов к их ранней диагностике и профилактике», 2024–2028 гг. (FWNR-2024-0004).

Литература / References

1. Шельгин Ю.А., Ивашкин В.Т., Ачкасов С.И., Решетов И.В., Маев И.В., Белоусова Е.А. и др. Клинические рекомендации. Болезнь Крона (K50), взрослые. *Колопроктология*. 2023;22(3):10–49. [Shelygin Yu.A., Ivashkin V.T., Achkasov S.I., Reshetov I.V., Maev I.V., Belousova E.A., et al. Clinical guidelines. Crohn's Disease (K50), Adults. *Koloproktologia*. 2023;22(3):10–49. (In Russ.)]. DOI: 10.33878/2073-7556-2023-22-3-10-49
2. Российская гастроэнтерологическая ассоциация; Ассоциация колопроктологов России. Язвенный колит. Клинические рекомендации. М., 2020. [Russian Gastroenterological Association; Association of Coloproctologists of Russia. Ulcerative colitis. Clinical guidelines. Moscow, 2020. (In Russ.)]. URL: <https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-iazvennyi-kolit-utv-minzdravom-rossii/>
3. Cantoro L., Monterubbiansi R., Falasco G., Camastra C., Pantanella P., Allocca M., et al. The earlier you find, the better you treat: Red flags for early diagnosis of inflammatory bowel disease. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(20):3183. DOI: 10.3390/diagnostics13203183
4. Feuerstein J.D., Ho E.Y., Shmidt E., Singh H., Falck-Ytter Y., Sultan S., et al.; American Gastroenterological Association Institute Clinical Guidelines Committee. AGA clinical practice guidelines on the medical management of moderate to severe luminal and perianal fistulizing Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2021;160(7):2496–508. DOI: 10.1053/j.gastro.2021.04.022
5. Siegel C.A., Sharma D., Griffith J., Doan Q., Xuan S., Malter L. Treatment pathways in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis: Understanding the road to ad-

- vanced therapy. *Crohns Colitis* 360. 2024;6(3):otae040. DOI: 10.1093/crocol/otae040
6. Gao P., Huang X., Fang X.Y., Zheng H., Cai S.L., Sun A.J., et al. Application of metabolomics in clinical and laboratory gastrointestinal oncology. *World J Gastrointest Oncol.* 2021;13(6):536–49. DOI: 10.4251/wjgo.v13.i6.536
 7. Kurada S., Alkhoury N., Fiocchi C., Dweik R., Riederer F. Review article: Breath analysis in inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;41(4):329–41. DOI: 10.1111/apt.13050
 8. Chu H., Jang K.S., Choi B., Kang J.W., Son C.E., Ahn Y.G. Real-time determination of volatile organic compounds [VOCs] by ion molecule reaction – mass spectrometry [IMR-MS]. *Instrum Sci Technol.* 2022;51(3):260–72. DOI: 10.1080/10739149.2022.2123817
 9. Belluomo L., Whitlock S.E., Myridakis A., Parker A.G., Converso V., Perkins M.J., et al. Combining thermal desorption with selected ion flow tube mass spectrometry for analyses of breath volatile organic compounds. *Anal Chem.* 2024;96(4):1397–401. DOI: 10.1021/acs.analchem.3c04286
 10. Rondanelli M., Perdoni F., Infantino V., Faliva M.A., Peroni G., Iannello G., et al. Volatile organic compounds as biomarkers of gastrointestinal diseases and nutritional status. *J Anal Methods Chem.* 2019;2019:7247802. DOI: 10.1155/2019/7247802
 11. Maniscalco M., Candia C., Fuschillo S., Ambrosino P., Paris D., Motta A. Exhaled breath condensate (EBC) in respiratory diseases: Recent advances and future perspectives in the age of omic sciences. *J Breath Res.* 2024;18(4). DOI: 10.1088/1752-7163/ad7a9a
 12. Mezmale L., Leja M., Lescinska A.M., Pćolkins A., Kononova E., Bogdanova I., et al. Identification of volatile markers of colorectal cancer from tumor tissues using volatilomic approach. *Molecules.* 2023;28(16):5990. DOI: 10.3390/molecules28165990
 13. Di Gilio A., Palmisani J., Nisi M., Pizzillo V., Fiorentino M., Rotella S., et al. Breath analysis: Identification of potential volatile biomarkers for non-invasive diagnosis of chronic kidney disease (CKD). *Molecules.* 2024;29(19):4686. DOI: 10.3390/molecules29194686
 14. Kozhevnikova M.V., Kakotkina A.V., Korobkova E.O., Kuznetsov I.V., Shestakova K.M., Moskaleva N.E., et al. Metabolomic panel for the diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction. *Int J Mol Sci.* 2025;26(5):2102. DOI: 10.3390/ijms26052102
 15. Boon-yasidhi P., Karnsakul W. Non-invasive biomarkers and breath tests for diagnosis and monitoring of chronic liver diseases. *Diagnostics (Basel).* 2025;15(1):68. DOI: 10.3390/diagnostics15010068
 16. Nakhleh M.K., Haick H., Humbert M., Cohen-Kaminsky S. Volatolomics of breath as an emerging frontier in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2017;49(2):1601897. DOI: 10.1183/13993003.01897-2016
 17. Makrinioti H., Zhu Z., Camargo C.A. Jr., Fainardi V., Hasegawa K., Bush A., et al. Application of metabolomics in obesity-related childhood asthma subtyping: A narrative scoping review. *Metabolites.* 2023;13(3):328. DOI: 10.3390/metabo13030328
 18. Nojima M., Kimura T., Aoki Y., Fujimoto H., Hayashi K., Ohtake J., et al. A metabolomics-based approach for diagnosing NAFLD and identifying its pre-condition along the potential disease spectrum. *Livers.* 2025;5(1):12. DOI: 10.3390/livers5010012
 19. Španěl P., Smith D. Quantification of volatile metabolites in exhaled breath by selected ion flow tube mass spectrometry, SIFT-MS. *Clin Mass Spectrom.* 2020;16:18–24. DOI: 10.1016/j.clinms.2020.02.001
 20. de Lacy Costello B., Gould O., Ratcliffe N.M. Biomarkers in urine and stool. In: *Breathborne Biomarkers and the Human Volatilome.* Amsterdam, Elsevier. 2020:379–408. DOI: 10.1016/B978-0-12-819967-1.00024-4
 21. Joustra V., Hageman I.L., Satsangi J., Adams A., Ventham N.T., de Jonge W.J., et al. Systematic review and meta-analysis of peripheral blood DNA methylation studies in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* 2023;17(2):185–98. DOI: 10.1093/ECCO-JCC/JJAC119
 22. Chen P., Zhou G., Lin J., Li L., Zeng Z., Chen M., et al. Serum biomarkers for inflammatory bowel disease. *Front Med (Lausanne).* 2020;7:123. DOI: 10.3389/fmed.2020.00123
 23. Wilson A.D. Application of electronic-nose technologies and VOC-biomarkers for the noninvasive early diagnosis of gastrointestinal diseases. *Sensors (Basel).* 2018;18(8):2613. DOI: 10.3390/S18082613
 24. Binson V.A., Subramoniam M. Design and development of an e-nose system for the diagnosis of pulmonary diseases. *Acta Bioeng Biomech.* 2021;23(1):35–44. DOI: 10.37190/ABB-01737-2020-03
 25. van de Goor R., van Hooren M., Dingemans A.M., Kremer B., Kross K. Training and validating a portable electronic nose for lung cancer screening. *J Thorac Oncol.* 2018;13(5):676–81. DOI: 10.1016/j.jtho.2018.01.024
 26. Sanislav T., Mois G.D., Zeadally S., Folea S., Radoni T.C., Al-Suhaimi E.A. A comprehensive review on sensor-based electronic nose for food quality and safety. *Sensors (Basel).* 2025;25(14):4437. DOI: 10.3390/s25144437
 27. Kiss H., Örlös Z., Gellért Á., Megyesfalvi Z., Mikáczó A., Sárközi A., et al. Exhaled biomarkers for point-of-care diagnosis: Recent advances and new challenges in breathomics. *Micromachines (Basel).* 2023;14(2):391. DOI: 10.3390/mi14020391
 28. Huang Y., Doh I.-J., Bae E. Design and validation of a portable machine learning-based electronic nose. *Sensors (Basel).* 2021;21(11):3923. DOI: 10.3390/s21113923
 29. Tiele A., Wicaksono A., Kansara J., Arasaradnam R.P., Covington J.A. Breath analysis using eNose and ion mobility technology to diagnose inflammatory bowel disease – A pilot study. *Biosensors (Basel).* 2019;9(2):55. DOI: 10.3390/bios9020055
 30. Alenzy E., Kandjani A., Shaibani M., Trinchi A., Bhargava S., Ippolito S., et al. Human breath analysis; clinical application and measurement: An overview. *Biosens Bioelectron.* 2024;278:117094. DOI: 10.1016/j.bios.2024.117094
 31. Walton C., Fowler D.P., Turner C., Jia W., Whitehead R.N., Griffiths L., et al. Analysis of volatile organic compounds of bacterial origin in chronic gastrointestinal diseases. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19(10):2069–78. DOI: 10.1097/MIB.0b013e31829a91f6
 32. de Meij T.G., de Boer N.K., Benninga M.A., Lentferink Y.E., de Groot E.F., van de Velde M.E., et al. Faecal gas analysis by electronic nose as novel, non-invasive method for assessment of active and quiescent paediatric inflammatory bowel disease: Proof of principle study. *J Crohns Colitis.* 2014;S1873-9946(14)00285-2. DOI: 10.1016/S1873-9946(14)50012-8
 33. Ahmed I., Greenwood R., Costello B., Ratcliffe N., Probert C.S. Investigation of faecal volatile organic metabolites as novel diagnostic biomarkers in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;43(5):596–611. DOI: 10.1111/apt.13522
 34. van Gaal N., Lakenman R., Covington J., Savage R., de Groot E., Bomers M., et al. Faecal volatile organic compounds analysis using field asymmetric ion mobility spectrometry: Non-invasive diagnostics in paediatric inflammatory bowel disease. *J Breath Res.* 2017;12(1):016006. DOI: 10.1088/1752-7163/aa6f1d
 35. Bosch S., El Manouni El Hassani S., Covington J.A., Wicaksono A.N., Bomers M.K., Benninga M.A., et al. Optimized sampling conditions for fecal volatile organic compound analysis by means of field asymmetric ion mobility spectrometry. *Anal Chem.* 2018;90(13):7972–81. DOI: 10.1021/acs.analchem.8b00688
 36. Bosch S., Wintjens D.S.J., Wicaksono A., Kuijvenhoven J., van der Hulst R., Stokkers P., et al. The faecal scent of inflammatory bowel disease: Detection and monitoring based on volatile organic compound ana-

- lysis. *Dig Liver Dis.* 2020;52(7):745–52. DOI: 10.1016/j.dld.2020.03.007
37. Bosch S., Wintjens D.S.J., Wicaksono A., Pierik M., Covington J.A., de Meij T.G.J., et al. Prediction of inflammatory bowel disease course based on fecal scent. *Sensors (Basel)*. 2022;22(6):2316. DOI: 10.3390/s22062316
 38. El Manouni El Hassani S., Bosch S., Lemmen J.P.M., Brizzio Brentar M., Ayada I., Wicaksono A.N., et al. Simultaneous assessment of urinary and fecal volatile organic compound analysis in de novo pediatric IBD. *Sensors (Basel)*. 2019;19(20):4496. DOI: 10.3390/s19204496
 39. Patel N., Alkhouri N., Eng K., Cikach F., Mahajan L., Yan C., et al. Metabolomic analysis of breath volatile organic compounds reveals unique breathprints in children with inflammatory bowel disease: A pilot study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;40(5):498–507. DOI: 10.1111/apt.12861
 40. Hicks L.C., Huang J., Kumar S., Powles S.T., Orchard T.R., Hanna G.B., et al. Analysis of exhaled breath volatile organic compounds in inflammatory bowel disease: A pilot study. *J Crohns Colitis.* 2015;9(9):731–7. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjv102
 41. Arasaradnam R.P., Ouaret N., Thomas M.G., Quraiishi N., Heatherington E., Nwokolo C.U., et al. A novel tool for noninvasive diagnosis and tracking of patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19(5):999–1003. DOI: 10.1097/MIB.0b013e3182802b26
 42. Monasta L., Pterobon C., Princivalle A., Martellosi S., Marcuzzi A., Pasini F., et al. Inflammatory bowel disease and patterns of volatile organic compounds in the exhaled breath of children: A case-control study using Ion molecule reaction-mass spectrometry. *PLoS One.* 2017;12(8):e0184118. DOI: 10.1371/journal.pone.0184118
 43. Dryahina K., Smith D., Bortlik M., Machková N., Lukáš M., Španěl P. Pentane and other volatile organic compounds, including carboxylic acids, in the exhaled breath of patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. *J Breath Res.* 2017;12(1):016002. DOI: 10.1088/1752-7163/aa8468
 44. Arasaradnam R.P., McFarlane M., Daulton E., Skinner J., O'Connell N., Wurie S., et al. Non-invasive exhaled volatile organic biomarker analysis to detect inflammatory bowel disease (IBD). *Dig Liver Dis.* 2016;48(2):148–53. DOI: 10.1016/j.dld.2015.10.013
 45. Keshteli A.H., Madsen K.L., Mandal R., Boeckstaens G.E., Bercik P., De Palma G., et al. Comparison of the metabolomic profiles of irritable bowel syndrome patients with ulcerative colitis patients and healthy controls: New insights into pathophysiology and potential biomarkers. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019;49(6):723–32. DOI: 10.1111/apt.15141
 46. Dawiskiba T., Deja S., Mulak A., Ząbek A., Jawień E., Pawelka D., et al. Serum and urine metabolomic fingerprinting in diagnostics of inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol.* 2014;20(1):163–74. DOI: 10.3748/wjg.v20.i1.163
 47. Williams H.R., Cox I.J., Walker D.G., North B.V., Patel V.M., Marshall S.E., et al. Characterization of inflammatory bowel disease with urinary metabolic profiling. *Am J Gastroenterol.* 2009;104(6):1435–44. DOI: 10.1038/ajg.2009.175
 48. Pelli M.A., Trovarelli G., Capodicasa E., De Medio G.E., Bassotti G. Breath alkanes determination in ulcerative colitis and Crohn's disease. *Dis Colon Rectum.* 1999;42(1):71–6. DOI: 10.1007/BF02235186
 49. Sedghi S., Keshavarzian A., Klamut M., Eiznhamer D., Zarling E.J. Elevated breath ethane levels in active ulcerative colitis: Evidence for excessive lipid peroxidation. *Am J Gastroenterol.* 1994;89(12):2217–21.
 50. Koek G.H., Verleden G.M., Evenepoel P., Rutgeerts P. Activity related increase of exhaled nitric oxide in Crohn's disease and ulcerative colitis: A manifestation of systemic involvement? *Respir Med.* 2002;96(7):530–5. DOI: 10.1053/rmed.2002.1312
 51. Bodelier A.G., Smolinska A., Baranska A., Dallinga J.W., Mujagic Z., Vanhees K., et al. Volatile organic compounds in exhaled air as novel marker for disease activity in Crohn's disease: A metabolomic approach. *Inflamm Bowel Dis.* 2015;21(8):1776–85. DOI: 10.1097/MIB.0000000000000436
 52. Smolinska A., Bodelier A.G., Dallinga J.W., Masclee A.A., Jonkers D.M., van Schooten F.J., et al. The potential of volatile organic compounds for the detection of active disease in patients with ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;45(9):1244–54. DOI: 10.1111/apt.14004
 53. Kokoszka J., Nelson R.L., Swedler W.I., Skosey J., Abcarian H. Determination of inflammatory bowel disease activity by breath pentane analysis. *Dis Colon Rectum.* 1993;36(6):597–601. DOI: 10.1007/BF02049868
 54. Rieder F., Kurada S., Grove D., Cikach F., Lopez R., Patel N., et al. A distinct colon-derived breath metabolome is associated with inflammatory bowel disease, but not its complications. *Clin Transl Gastroenterol.* 2016;7(11):e201. DOI: 10.1038/ctg.2016.57
 55. Li H., Wang K., Hao M., Liu Y., Liang X., Yuan D., et al. The role of intestinal microecology in inflammatory bowel disease and colorectal cancer: A review. *Medicine (Baltimore)*. 2023;102(51):e36590. DOI: 10.1097/MD.00000000000036590
 56. He P., Yu L., Tian F., Zhang H., Chen W., Zhai Q. Dietary patterns and gut microbiota: The crucial actors in inflammatory bowel disease. *Adv Nutr.* 2022;13(5):1628–51. DOI: 10.1093/advances/nmac029
 57. Probert C.S., Reade S., Ahmed I. Fecal volatile organic compounds: A novel, cheaper method of diagnosing inflammatory bowel disease? *Expert Rev Clin Immunol.* 2014;10(9):1129–31. DOI: 10.1586/1744666X.2014.943664
 58. Arasaradnam R.P., Pharaoh M.W., Williams G.J., Nwokolo C.U., Bardhan K.D., Kumar S. Colonic fermentation – more than meets the nose. *Med Hypotheses.* 2009;73(5):753–6. DOI: 10.1016/j.mehy.2009.04.027
 59. Van Malderen K., De Winter B.Y., De Man J.G., De Schepper H.U., Lamote K. Volatomics in inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome. *EBioMedicine.* 2020;54:102725. DOI: 10.1016/j.ebiom.2020.102725
 60. Vernia F., Valvano M., Fabiani S., Stefanelli G., Longo S., Viscido A., et al. Are volatile organic compounds accurate markers in the assessment of colorectal cancer and inflammatory bowel diseases? A review. *Cancers (Basel)*. 2021;13(10):2361. DOI: 10.3390/cancers13102361
 61. Krishnamoorthy A., Chandrapalan S., Ahmed M., Arasaradnam R.P. The diagnostic utility of volatile organic compounds in inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis. *J Crohns Colitis.* 2024;18(2):320–30. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjad132
 62. Blanchet L., Smolinska A., Baranska A., Tigchelaar E., Swertz M., Zhernakova A., et al. Factors that influence the volatile organic compound content in human breath. *J Breath Res.* 2017;11(1):016013. DOI: 10.1088/1752-7163/aa5cc5
 63. Kaz A.M., Venu N. Diagnostic methods and biomarkers in inflammatory bowel disease. *Diagnostics (Basel)*. 2025;15(11):1303. DOI: 10.3390/diagnostics15111303
 64. Sagar N.M., Cree I.A., Covington J.A., Arasaradnam R.P. The interplay of the gut microbiome, bile acids, and volatile organic compounds. *Gastroenterol Res Pract.* 2015;2015:398585. DOI: 10.1155/2015/398585
 65. McFarlane M., Millard A., Hall H., Savage R., Constantinidou C., Arasaradnam R., et al. Urinary volatile organic compounds and faecal microbiome profiles in colorectal cancer. *Colorectal Dis.* 2019;21(11):1259–69. DOI: 10.1111/codi.14739
 66. Mallafré-Muro C., Llambrich M., Cumeras R., Pardo A., Brezmes J., Marco S., et al. Comprehensive volatilome and metabolome signatures of colorectal cancer in urine: A systematic review and meta-analysis. *Cancers (Basel)*. 2021;13(11):2534. DOI: 10.3390/cancers13112534
 67. Doran S.L.F., Romano A., Hanna G.B. Optimisation of sampling parameters for standardised exhaled breath sam-

- pling. *J Breath Res.* 2018;12:016007. DOI: 10.1088/1752-7163/aa8a46
68. *Aylward L.L., Hays S.M., Smolders R., Koch H.M., Cocker J., Jones K., et al.* Sources of variability in biomarker concentrations. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev.* 2014;17(1):45–61. DOI: 10.1080/10937404.2013.864250
69. *Sagar N.M., Duboc H., Kay G.L., Alam M.T., Wicaksono A.N., Covington J.A., et al.* The pathophysiology of bile acid diarrhoea: Differences in the colonic microbiome, metabolome and bile acids. *Sci Rep.* 2020;10(1):20436. DOI: 10.1038/s41598-020-77374-7
70. *Bannaga A.S., Tyagi H., Daulton E., Covington J.A., Arasaradnam R.P.* Exploratory study using urinary volatile organic compounds for the detection of hepatocellular carcinoma. *Molecules.* 2021;26(9):2447. DOI: 10.3390/molecules26092447
71. *Marabotto E., Kayali S., Buccilli S., Levo F., Bodini G., Giannini E.G., et al.* Colorectal cancer in inflammatory bowel diseases: Epidemiology and prevention: A review. *Cancers (Basel).* 2022;14(17):4254. DOI: 10.3390/cancers14174254

Сведения об авторах

Кручинина Маргарита Витальевна* — доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией гастроэнтерологии, ведущий научный сотрудник лаборатории гастроэнтерологии, Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр “Институт цитологии и генетики” Сибирского отделения Российской академии наук»; профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: kruchmargo@yandex.ru; 630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0077-3823>

Осипенко Марина Федоровна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней, ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: ngma@bk.ru; 630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5156-2842>

Христонько Анна Валентиновна — ординатор лаборатории гастроэнтерологии, Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр “Институт цитологии и генетики” Сибирского отделения Российской академии наук».

Контактная информация: khristonko.anna@mail.ru; 630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1. ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-2750-6152>

Валуиких Александр Игоревич — аспирант, Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр “Институт цитологии и генетики” Сибирского отделения Российской академии наук».

Контактная информация: valuisikh99@mail.ru; 630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1. ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-6776-7583>

Вклад авторов

Концепция и формулирование цели обзора: Кручинина М.В., Осипенко М.Ф., Христонько А.В., Валуиких А.И.

Подбор и анализ литературы: Кручинина М.В., Христонько А.В., Валуиких А.И.

Написание текста: Кручинина М.В., Осипенко М.Ф., Христонько А.В.

Редактирование: Кручинина М.В., Осипенко М.Ф.

Проверка верстки и ее согласование с авторским коллективом: Кручинина М.В., Валуиких А.И.

Information about the authors

Margarita V. Kruchinina* — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Gastroenterology Laboratory, Leading Researcher of the Gastroenterology Laboratory, Research Institute of Internal and Preventive Medicine — Branch of the Institution of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences; Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Novosibirsk State Medical University.

Contact information: kruchmargo@yandex.ru; 630089, Novosibirsk, Borisa Bogatkova str., 175/1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0077-3823>

Marina F. Osipenko — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Novosibirsk State Medical University.

Contact information: ngma@bk.ru; 630091, Novosibirsk, Krasny Ave., 52. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5156-2842>

Anna V. Khristonko — Resident, Gastroenterology Laboratory, Research Institute of Internal and Preventive Medicine — Branch of the Institution of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences.

Contact information: khristonko.anna@mail.ru; 630089, Novosibirsk, Borisa Bogatkova str., 175/1. ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-2750-6152>

Alexander I. Valuisikh — Postgraduate, Research Institute of Internal and Preventive Medicine — Branch of the Institution of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences.

Contact information: valuisikh99@mail.ru; 630089, Novosibirsk, Borisa Bogatkova str., 175/1. ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-6776-7583>

Authors' contributions

Concept and design of the review: Kruchinina M.V., Osipenko M.F., Khristonko A.V., Valuisikh A.I.

Collection and Processing of the material: Kruchinina M.V., Khristonko A.V., Valuisikh A.I.

Writing of the text: Kruchinina M.V., Osipenko M.F., Khristonko A.V.

Editing: Kruchinina M.V., Osipenko M.F.

Proof checking and approval with authors: Kruchinina M.V., Valuisikh A.I.

Поступила: 01.02.2026 Принята: 10.04.2026 Опубликовано: 24.06.2026
Submitted: 01.02.2026 Accepted: 10.04.2026 Published: 24.06.2026

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author