

Быкова А. А.^{1,2}, Малиновская Л. К.¹, Чомахидзе П. Ш.^{1,2}, Трушина О. В.¹, Шалтаева Ю. Р.³,
Беляков В. В.³, Головин А. В.³, Першенков В. С.³, Сыркин А. Л.^{1,2}, Бетелин В. Б.², Копылов Ф. Ю.^{1,2}

¹ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

² ФГУ «Федеральный научный центр НИИ системных исследований» РАН, Москва, Россия

³ ФГАОУ ВПО «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ», Москва, Россия

АНАЛИЗ ВЫДЫХАЕМОГО ВОЗДУХА В ДИАГНОСТИКЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Ключевые слова: анализ выдыхаемого воздуха, сердечно-сосудистые заболевания, хроническая сердечная недостаточность, ацетон, пентан, окись углерода, изопрен, триметиламин.

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

РЕЗЮМЕ

Анализ выдыхаемого воздуха – новый перспективный метод диагностики различных заболеваний. Состав выдыхаемого воздуха различен в норме и при патологии. В обзоре рассматриваются некоторые вещества, содержание которых меняется при сердечно-сосудистых заболеваниях, – это пентан, изопрен, окись углерода и триметиламин. Современное развитие технологий позволяет перенести анализ выдыхаемого воздуха из научно-исследовательских лабораторий в клиническую практику. Таким образом, в арсенале врачей появился новый инструмент для скрининга различных сердечно-сосудистых заболеваний в режиме реального времени.

Bykova A. A.^{1,2}, Malinovskaya L. K.¹, Chomakhidze P. Sh.^{1,2}, Trushina O. V.¹, Shaltaeva Y. R.³,
Belyakov V. V.³, Golovin A. V.³, Pershenkov V. S.³, Syrkin A. L.^{1,2}, Betelin V. B.², Kopylov Ph. Yu.^{1,2}

¹ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

² Scientific Research Institute for System Analysis, Russia, Moscow, Russia

³ National Research Nuclear University MEPHI (Moscow Engineering Physics Institute), Moscow, Russia

EXHALED BREATH ANALYSIS IN DIAGNOSTICS OF CARDIOVASCULAR DISEASES

Keywords: exhaled breath analysis; cardiovascular disease; heart failure; acetone; pentane; carbon monoxide; isoprene; trimethylamine.

For citation: Bykova A. A., Malinovskaya L. K., Chomakhidze P. Sh., Trushina O. V., Shaltaeva Y. R., Belyakov V. V., Golovin A. V., Pershenkov V. S., Syrkin A. L., Betelin V. B., Kopylov Ph. Yu. Exhaled Breath Analysis in Diagnostics of Cardiovascular Disease. Kardiologiya. 2019;59(7):61–67.

SUMMARY

Exhaled breath analysis is a novel tool for diagnostics of different diseases. Taking into account the secretory function of the lungs, the composition of exhaled breath is different in physiological and pathological conditions. In this review we consider of some substances which content vary in cardiovascular diseases – pentane, isoprene, carbon monoxide and trimethylamine. Modern technologies allow to move the analysis of exhaled breath from research laboratories into clinical practice. Thus, a new tool for real time of screening various cardiovascular diseases has appeared in the arsenal of physicians.

Information about the corresponding author: Bykova Aleksandra A. – PhD, assistant. E-mail: aabykova@yandex.ru

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной инвалидизации и смертности населения в России и мире. Ишемическая болезнь сердца (ИБС), в частности инфаркт миокарда (ИМ), в течение последних 15 лет занимает первое место среди причин смертности по данным ВОЗ (в 2015 г. ИБС стала причи-

ной 8,76 млн смертей) [1]. Своевременная диагностика и лечение ССЗ имеют огромное социальное и экономическое значение.

Одним из перспективных направлений в диагностике различных заболеваний в режиме реального времени является анализ выдыхаемого воздуха.

Выдыхаемый воздух представляет собой комплексную матрицу, содержащую не менее 1% летучих органических соединений (ЛОС). На основании анализа спектра ЛОС в выдохе человека можно составить представление о состоянии метаболизма (выделительная функция легких). Кроме того, показано, что спектр ЛОС в выдыхаемом воздухе изменяется при ряде заболеваний [2].

В Химической реферативной службе (CAS, США) содержится информация о 1764 ЛОС, из них 874 могут быть определены в выдыхаемом воздухе. Около 200 ЛОС можно достаточно надежно определять с помощью современной аналитической техники. Не менее 80 ЛОС связаны с курением, и только для нескольких известны метаболические пути (ацетон, изопрен) [3].

Детекторные системы

Выдыхаемый воздух – сложный аналитический объект, включающий неорганические и органические вещества, содержание которых колеблется в широких пределах. Наиболее эффективными среди физико-химических методов анализа являются хроматографические и электрохимические методы. Концентрация газов в выдыхаемом воздухе измеряется в частицах на миллион (part per million, ppm, 10^{-6}), частицах на миллиард (part per billion, ppb, 10^{-9}) и частицах на триллион (part per trillion, ppt, 10^{-12}).

Большая часть работ, посвященных анализу выдыхаемого воздуха человека, проводилась с использованием газовой хроматографии с масс-спектрометрией. Недостатком этого метода является относительно низкая селективность (10^{-3}). Ограничения применения метода обычно связаны с недостаточной летучестью или стабильностью исследуемого вещества. Кроме того, требуются подготовка пробы и большая длительность полного цикла газохроматографического разделения (несколько минут), что не позволяет использовать такие приборы для онлайн-измерений или мониторинга.

При сочетании газовой хроматографии с масс-спектрометрией высокого разрешения удается добиться высокой чувствительности метода (1 ppb). Тем не менее сохраняются недостатки методики (подготовка пробы и время анализа), к тому же эти устройства дороги, громоздки и сложны в эксплуатации.

При протонной масс-спектрометрии (PTR-MS) используется химическая ионизация исследуемого газа с помощью специального реагента (H_3O^+), который взаимодействует через реакцию переноса протона со всеми веществами, имеющими сродство к протону выше, чем у воды. Достоинствами метода являются отсутствие

процедуры подготовки пробы и быстрота анализа (около 100 мс). Чувствительность метода находится на уровне 100 ppt. Дальнейшим развитием метода стало сочетание протонной масс-спектрометрии с времяпролетным анализатором (PTR-TOF-MS), что позволило дополнительно увеличить чувствительность метода и его разрешающую способность.

В масс-спектрометрии с выделенными ионными потоками (SIFT-MS) также используется химическая ионизация (H_3O^+ , NO^+ , O_2^+). Метод также не требует подготовки пробы, но обладает несколько меньшей чувствительностью, чем протонная масс-спектрометрия [4].

При спектрометрии ионной подвижности используется ионизация выдыхаемого воздуха коронным разрядом. Данный метод позволяет определять следовые количества малолетучих веществ без дорогостоящих расходных материалов при достаточно простой для пользователя методологии и высокой пропускной способности. К недостаткам метода относится необходимость удаления избытка воды из пробы воздуха [2].

В настоящее время на рынке газоаналитической аппаратуры появились приборы, работа которых основана на принципах диодной лазерной спектроскопии поглощения. Пока применение лазерной спектроскопии для анализа выдыхаемого воздуха ограничивается обнаружением легких молекул, таких как CO, CO₂, NO, аммиак, ацетон, метан, этан, а также определением изотопного состава ¹³C/¹²C [5, 6].

Маркеры болезни

В настоящее время анализ выдыхаемого воздуха используется в нескольких коммерческих системах для диагностики и мониторинга различных заболеваний [3]:

- выдыхаемый CO₂ (определение правильности постановки интубационной трубки, уровня метаболизма пациента);
- выдыхаемый CO (диагностический тест на неонатальную желтуху – CO – конечный продукт катаболизма гема через гемоксигеназу-1);
- выдыхаемый водород и метан для диагностики заболеваний желудочно-кишечного тракта;
- выдыхаемый NO для мониторинга противовоспалительской терапии;
- выдыхаемый этанол;
- дыхательный тест для выявления отторжения пересаженного сердца;
- дыхательный тест для выявления *Helicobacter pylori*.

Выделено несколько веществ (с известными биохимическими путями), ассоциированных с ССЗ. Это пентан, изопрен, ацетон, окись углерода и триметиламиноксид (ТМАО).

Пентан

Пентан и другие предельные углеводороды образуются при перекисном окислении ненасыщенных жирных кислот и отражают активность этого процесса. В окружающем нас воздухе пентан не определяется; таким образом, можно считать, что выдыхаемый пентан имеет эндогенное происхождение. Отмечено, что концентрация пентана увеличивается с возрастом, что отражает повышение активности окислительных процессов и истощение антиоксидантной защиты [3].

В настоящее время считается, что повышение концентрации пентана в выдыхаемом воздухе ассоциировано с ишемией, реперфузионным повреждением миокарда и реакцией отторжения трансплантата.

В исследованиях, посвященных острому коронарному синдрому, было показано, что концентрация пентана в выдыхаемом воздухе у пациентов с ИМ достоверно выше, чем у пациентов с болью в грудной клетке без подтвержденного ИМ (4,96 и 1,96 нмоль/л соответственно; $p < 0,0001$) [7].

У больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) выявлено повышение концентрации пентана в выдыхаемом воздухе: в исследовании сравнивали пациентов с декомпенсацией ХСН ($n=25$) и больных с другими ССЗ ($n=13$), выдыхаемый воздух анализировали с помощью масс-спектрометрии с выделенными ионными потоками (SIFT-MS). Выявлено, что концентрация ацетона и пентана в выдыхаемом воздухе у больных с ХСН достоверно выше, чем у пациентов без ХСН (811 против 187 ppb, $p=0,01$ и 40 против 22 ppb, $p=0,03$ соответственно) [8].

При анализе выдыхаемого воздуха у пациентов во время кардиохирургического вмешательства было продемонстрировано, что уровень выдыхаемого пентана повышается непосредственно после стернотомии и положительно коррелирует с отношением креатинфосфокиназа/фракция МВ креатинфосфокиназы, что позволяет использовать выдыхаемый пентан как ранний маркер окислительного стресса [9].

В другом исследовании, в котором наблюдались пациенты после трансплантации сердца, уровень выдыхаемого пентана значительно повышался у больных с реакцией отторжения трансплантата. Концентрация выдыхаемого пентана ниже 2,43 нмоль/л практически исключала это состояние.

В дальнейшем теория о том, что по уровню показателей окислительного стресса можно прогнозировать реакцию отторжения трансплантированного сердца, была подтверждена в крупном исследовании. Данная методика запатентована и используется в США [10].

Изопрен

Изопрен всегда определяется в выдыхаемом воздухе. Данное вещество является представителем класса ненасыщенных углеводородов диенового ряда, мономером

натурального каучука и структурной единицей для множества биологических соединений – терпеноидов. В организме человека он образуется в процессе биосинтеза липидов (мевалонатный путь синтеза холестерина и стероидов).

Скорость эндогенной продукции изопрена колеблется от 0,15 до 0,34 ммоль/ч/кг, в выдыхаемом воздухе здоровых добровольцев изопрен содержится в концентрации около 100 ppb. Показано, что концентрация изопрена в выдыхаемом воздухе зависит от степени физической активности. При анализе выдыхаемого воздуха у пациентов на фоне теста с физической нагрузкой повышение концентрации изопрена начинается через 30 с после начала движения, достигает максимума и в дальнейшем уменьшается от выдоха к выдоху. Считается, что это связано с продукцией и аккумулярованием изопрена в мышечной ткани. Установлено, что полное восстановление содержания изопрена происходит через 2 ч после нагрузки [11].

В связи с тем что изопрен является побочным продуктом биосинтеза холестерина, концентрация изопрена в выдыхаемом воздухе тесно коррелирует с уровнем холестерина и липопротеинов низкой плотности (ЛНП), а также снижается на фоне терапии статинами [12].

При ИМ S. Mendis и соавт. [13] показали, что уровень изопрена статистически значимо повышался у пациентов с ИМ по сравнению с таковым у пациентов со стабильной стенокардией или здоровых добровольцев ($p < 0,01$).

В исследование L. T. McGrath и соавт. [14] были включены 12 пациентов с компенсированной ХСН II–III функционального класса (ФК) и 41 человек без ССЗ; забор проб производился натошак в течение 3 мин, анализ выдыхаемого воздуха выполнялся с помощью газовой хроматографии/масс-спектрометрии. Выявлено, что концентрация изопрена и скорость его эндогенной продукции достоверно снижены у пациентов с ХСН ($p < 0,05$). Можно предположить, что это связано с уровнем сердечного выброса. Так, при анализе выдыхаемого воздуха у 24 пациентов во время кардиохирургических вмешательств с использованием аппарата искусственного кровообращения обнаружено, что концентрация изопрена прямо коррелирует с сердечным выбросом [9].

Данные о наличии прямой корреляции между концентрацией изопрена и сердечным выбросом, с одной стороны, а также снижение его в выдохе больных с ХСН, с другой, делают этот биомаркер значимым потенциальным показателем функции сердца.

Ацетон

Кетоновые тела (ацетон, ацетоуксусная кислота и β -оксимасляная кислота) являются одним из источников энергии для миокарда: в норме около 7% кислорода, потребляемого левым желудочком (ЛЖ), расходуется

на окисление кетоновых тел [15]. Скорость этого процесса зависит от доступности кетоновых тел в крови. Ацетоацетат и β -гидроксибутират метаболизируются сердцем в случаях, когда они синтезируются в печени вследствие повышения доступности жирных кислот (голодание, длительная физическая нагрузка, кетогенная диета, неконтролируемый сахарный диабет – СД 1-го типа, ХСН) [16].

В ряде исследований было отмечено, что при сердечной недостаточности может увеличиваться продукция кетоновых тел. Так, в работе J. Lommi и соавт. [17], включавшей 45 пациентов с ХСН и 14 здоровых добровольцев, уровень кетоновых тел (ацетоацетат и β -гидроксибутират) был достоверно выше у пациентов с ХСН. Концентрация кетоновых тел коррелировала с фракцией выброса (ФВ), давлением в легочной артерии и уровнем норэпинефрина. Считается, что усиление продукции кетоновых тел у больных с ХСН вторично по отношению к симпатической активации. Повышенный уровень норэпинефрина усиливает кетогенез через активацию липолиза в жировой ткани (таким образом повышая уровень свободных жирных кислот в крови).

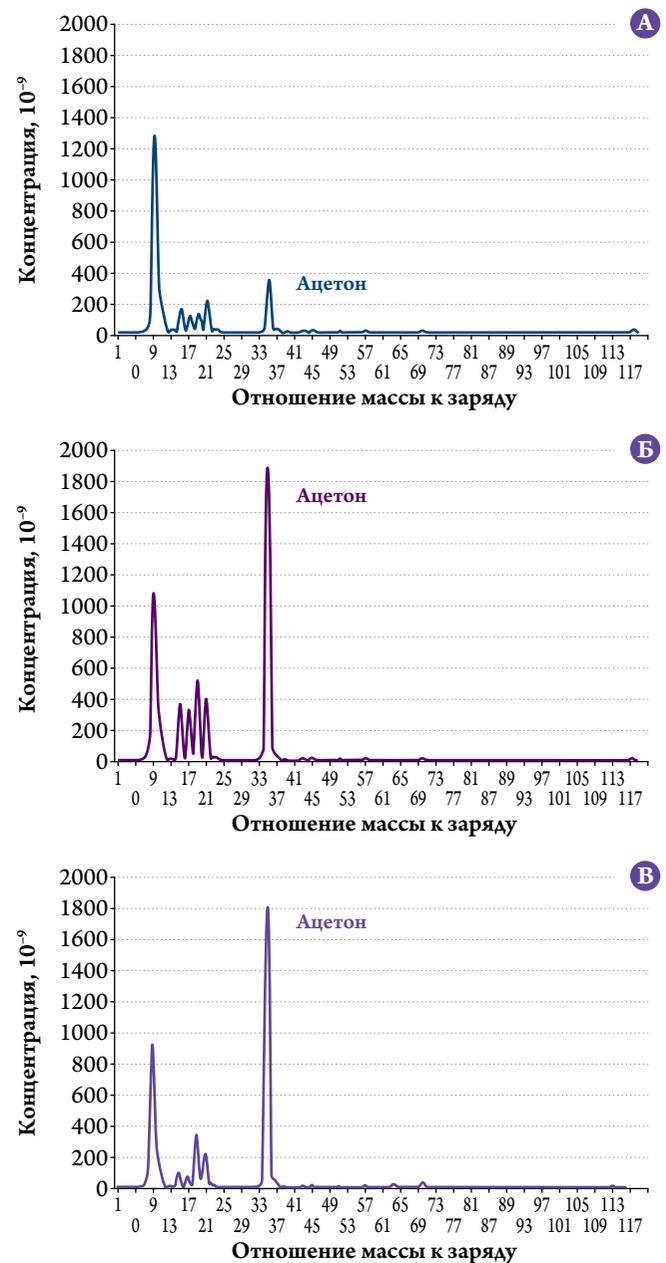
В 2012 г. опубликовано исследование [18], включавшее 89 больных с ХСН со сниженной ФВ ЛЖ (ФВ в среднем 24%) и 20 здоровых добровольцев. В группе с ХСН выделили 2 подгруппы: 59 пациентов с декомпенсацией и 30 со стабильным течением ХСН. В группе стабильной ХСН ФК по NYHA был I–III; в группе острой декомпенсации ХСН – III–IV. СД был критерием исключения из исследования. У всех участников измеряли концентрацию ацетона в конденсате выдыхаемого воздуха и уровень мозгового натрийуретического пептида (МНУП). Выявлено достоверное увеличение концентрации ацетона у пациентов с ХСН по сравнению с группой контроля, а также у пациентов с декомпенсацией ХСН по сравнению с больными со стабильным течением ХСН. Уровень ацетона коррелировал с ФК сердечной недостаточности и МНУП.

При наблюдении за этими пациентами в течение года установлено, что комбинированная конечная точка (смерть и трансплантация сердца) наступила у 35 больных (29 смертей и 6 трансплантаций). Концентрация ацетона в конденсате выдыхаемого воздуха (выше 3,7 мг/л) была ассоциирована с повышением риска смерти и трансплантации сердца (относительный риск 3,26 при 95% доверительном интервале от 1,5 до 6,8; $p=0,002$) [19].

В последующих исследованиях было показано, что концентрация ацетона в выдыхаемом воздухе остается маркером тяжести ХСН и у пациентов с СД [20].

В наших исследованиях также продемонстрирован повышенный уровень ацетона в выдыхаемом воздухе у пациентов с ХСН, как со сниженной [21, 22], так и с сохраненной ФВ ЛЖ (см. рис. 1) [23, 24].

Рисунок 1. Усредненные спектры выдыхаемого воздуха у пациентов из контрольной группы и больных с ХСН



А – контрольная группа (больные ГБ без ХСН); Б – больные с ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ; В – больные с ХСН со сниженной ФВ ЛЖ. Анализ выдыхаемого воздуха проводился с помощью протонной масс-спектрометрии на приборе Compaq PTR-MS, Ionicon, Австрия. ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ГБ – гипертоническая болезнь; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка.

Таким образом, повышение концентрации ацетона в выдыхаемом воздухе непосредственно ассоциировано с патогенезом ХСН (симпатическая активация, повышение концентрации норэпинефрина в крови, усиление липолиза, повышение доступности свободных жирных кислот, усиление кетогенеза в печени, повышение концентрации ацетона в крови и в выдыхаемом воздухе). Кроме того, при поздних стадиях ХСН кетоновые тела

становятся важным источником энергии для миокарда. В связи с этим концентрация ацетона в выдыхаемом воздухе может быть не только полезной для диагностики ХСН, но может использоваться в качестве неинвазивного маркера эффективности терапии.

Окись углерода (СО)

Окись углерода (СО) – распространенный в окружающей среде газ; в образцах выдыхаемого воздуха содержится как экзогенный компонент (продукт неполного сгорания углеводов), так и эндогенный (образуется в организме как побочный продукт метаболизма гемоглобина, миоглобина и других гемсодержащих белков).

Определение выдыхаемого СО используют для объективной оценки статуса курения в программах отказа от курения и клинических исследованиях. Выполненные в последние годы исследования показывают, что СО не только структурно схож с молекулой NO, но и выполняет сходную биологическую роль. В физиологических концентрациях СО является цитопротектором, оказывает антиоксидантное, противовоспалительное действие, уменьшает апоптоз [25]. В экспериментальных работах показано, что СО может вызывать вазодилатацию, препятствует росту гладкомышечных клеток в стенках сосудов, а также снижает агрегацию тромбоцитов. Известно, что окислительный стресс и воспалительные цитокины увеличивают экспрессию гемоксигеназы, приводя к возрастанию концентрации эндогенного СО. В высоких концентрациях СО теряет свою защитную функцию, и напротив, способствует ремоделированию сосудистой стенки, уменьшает NO-опосредованную вазодилатацию, активизирует перекисное окисление ЛНП, а также усиливает гипоксию тканей, связываясь с гемоглобином. В недавнем исследовании S. Cheng и соавт. [26] показали, что повышение концентрации СО в выдыхаемом воздухе ассоциировано с увеличением риска развития ССЗ в 1,5 раза.

Триметиламиноксид (ТМАО)

Триметиламиноксид (ТМАО) является продуктом метаболизма нормальной кишечной микрофлоры. В последние годы выявлена значительная роль кишечной микрофлоры в развитии различных заболеваний человека.

При диете, богатой холином (яйца, субпродукты, некоторые овощи и фрукты), в организм человека поступает избыточное количество субстратов, таких как карнитин, лецитин, холин и бетаин. Эти вещества перерабатываются микрофлорой кишечника, конечным продуктом метаболизма является триметиламин (ТМА), который всасывается и попадает в портальную вену. В печени ТМА окисляется до ТМАО и в таком виде циркулирует в системном кровотоке [27].

В первую очередь проатерогенный эффект ТМАО обусловлен его неблагоприятным воздействием на транспорт холестерина. ТМАО ингибирует ключевой фермент синтеза желчных кислот – 7- α -гидроксилазу, тем самым снижая образование желчных кислот из холестерина [28]. Кроме того, ТМАО воздействует на энтероциты, влияя на экспрессию С1-подобного белка Ниманна–Пика, АТФ-связанных кассетных транспортеров класса G1, G5/G8, и сокращает поступление холестерина в просвет кишечника, способствуя увеличению его концентрации в кровотоке [29].

Кроме того, ТМАО усиливает экспрессию сквенджер-рецепторов макрофагов, CD36, SR-A [30], увеличивая образование «пенистых» клеток.

Немаловажную роль в неблагоприятном влиянии ТМАО на сердечно-сосудистую систему играет усиление агрегации тромбоцитов [31]. ТМАО в присутствии тромбина или АДФ воздействует на инозитол-3-фосфатную сигнальную систему, увеличивая внутриклеточную концентрацию кальция. В животных моделях было выявлено уменьшение времени кровотока в поврежденном сосуде у животных с более высокими концентрациями ТМАО в плазме [32].

В обширном когортном исследовании показано, что уровень ТМАО в крови прямо коррелирует с риском развития сердечно-сосудистых осложнений (ИМ, инсульт, смерть от сердечно-сосудистых причин) и ускоряет атерогенез [30]. Помимо экзогенного, в системном кровотоке можно обнаружить эндогенный ТМАО. Повышение концентрации эндогенного ТМАО выявлено у больных с хронической болезнью почек и, вероятно, является причиной ускорения атерогенеза у этих больных.

В нескольких исследованиях показано, что уровень ТМАО значительно повышен в выдыхаемом воздухе у больных с терминальными стадиями почечной недостаточности [33]. Все это делает возможным определение этого маркера в выдыхаемом воздухе у больных ССЗ и использование его для определения риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

Заключение

Анализ выдыхаемого воздуха – перспективный и неинвазивный диагностический метод. В обзоре показано, что возможности метода в диагностике сердечно-сосудистых заболеваний достаточно широки. Стоит отметить, что большая часть опубликованных работ проводилась с помощью дорогостоящих и трудоемких методик. В настоящее время появилась возможность анализа выдоха без предварительной подготовки проб, в режиме реального времени, и это позволяет предположить, что данная методика перейдет из раздела научных изысканий в реальную клиническую практику.

Публикация выполнена в рамках государственного задания ФГУ ФНЦ «НИИСИ» РАН (проведение фундаментальных научных исследований) по теме

№ 0065-2018-0116 «Применение метода протонной масс-спектрометрии в диагностике различных заболеваний человека» (№АААА-А18-118041290150-4).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Organisation mondiale de la santé. Global status report on noncommunicable diseases 2014: attaining the nine global noncommunicable diseases targets; a shared responsibility. -Geneva: World Health Organization; 298 с. ISBN 978-92-4-156485-4
2. Kopylov Ph. Yu., Syrkin A. L., Chomakhidze P. Sh., Bykova A. A., Shaltaeva Yu. R., Belyakov V. V. et al. Pathology diagnostics by human breath analyze. *Clinical Medicine*. 2013;91(10):16–21. [Russian: Копылов Ф.Ю., Сыркин А.Л., Чомахидзе П.Ш., Быкова А.А., Шалтаева Ю.Р., Беляков В.В. и др. Перспективы диагностики различных заболеваний по составу выдыхаемого воздуха. *Клиническая медицина*. 2013;91(10):16–21]
3. Amann A, Miekisch W, Schubert J, Buszewski B, Ligor T, Jezewski T et al. Analysis of Exhaled Breath for Disease Detection. *Annual Review of Analytical Chemistry*. 2014;7(1):455–82. DOI: 10.1146/annurev-anchem-071213-020043
4. Vaks V. L., Domracheva E. G., Sobakinskaya E. A., Chernyaeva M. B. Exhaled breath analysis: physical methods, instruments and medical diagnostics. *Physics-Usppekhi*. 2014;184(7):739–58. [Russian: Вакс В.Л., Домрачева Е.Г., Собакинская Е.А., Черняева М.Б. Анализ выдыхаемого воздуха: физические методы, приборы и медицинская диагностика. *Успехи физических наук*. 2014;184(7):739–58]. DOI: 10.3367/UFNr.0184.201407d.0739
5. Karabinenko A. A., Petrenko Yu. M., Ilichenko L. Yu., Nadezhdinsky A. I., Ponurovsky Ya. Ya., Presnova E. D. et al. Phenomena detected by the method of diode laser spectrometry of gaseous metabolites of the exhaled air of a human being with its various functional states. *Wschodnioeuropejskie Czasopismo Naukowe (East European Scientific Journal)*. 2018;1–1(29):30–9. [Russian: Карабиненко А.А., Петренко Ю.М., Ильченко Л.Ю., Надеждинский А.И., Понуровский Я.Я., Преснова Е.Д. и др. Феномены, обнаруживаемые методом диодно-лазерной спектрометрии газообразных метаболитов выдыхаемого воздуха человека при его различных функциональных состояниях. *Wschodnioeuropejskie Czasopismo Naukowe (East European Scientific Journal)*. 2018;1-1(29):30–9]
6. Zolin P. P., Conway V. D. Measurement of the isotopic label incorporation in the breath CO₂. *Biomedicine*. 2017;3:60–70. [Russian: Золин П. П., Конвай В. Д. Измерение включения изотопной метки в выдыхаемый CO₂. *Биомедицина*. 2017;3:60–70]
7. Weitz ZW, Birnbaum AJ, Sobotka PA, Zarling EJ, Skosey JL. High breath pentane concentrations during acute myocardial infarction. *Lancet (London, England)*. 1991;337(8747):933–5. PMID: 1678029
8. Samara MA, Tang WHW, Cikach F, Gul Z, Tranchito L, Paschke KM et al. Single Exhaled Breath Metabolomic Analysis Identifies Unique Breathprint in Patients With Acute Decompensated Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;61(13):1463–4. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.12.033
9. Pabst F, Miekisch W, Fuchs P, Kischkel S, Schubert JK. Monitoring of oxidative and metabolic stress during cardiac surgery by means of breath biomarkers: an observational study. *Journal of Cardiothoracic Surgery*. 2007;2(1):37. DOI: 10.1186/1749-8090-2-37
10. Phillips M, Boehmer JP, Cataneo RN, Cheema T, Eisen HJ, Fallon JT et al. Heart allograft rejection: detection with breath alkanes in low levels (the HARDBALL study). *The Journal of Heart and Lung Transplantation: The Official Publication of the International Society for Heart Transplantation*. 2004;23(6):701–8. PMID: 15366430
11. King J, Kupferthaler A, Unterkofler K, Koc H, Teschl S, Teschl G et al. Isoprene and acetone concentration profiles during exercise on an ergometer. *Journal of Breath Research*. 2009;3(2):027006. DOI: 10.1088/1752-7155/3/2/027006
12. Karl T, Prazeller P, Mayr D, Jordan A, Rieder J, Fall R et al. Human breath isoprene and its relation to blood cholesterol levels: new measurements and modeling. *Journal of Applied Physiology*. 2001;91(2):762–70. DOI: 10.1152/jappl.2001.91.2.762
13. Mendis S, Sobotka PA, Euler DE. Expired hydrocarbons in patients with acute myocardial infarction. *Free Radical Research*. 1995;23(2):117–22. PMID: 7581809
14. McGrath LT, Patrick R, Silke B. Breath isoprene in patients with heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2001;3(4):423–7. PMID: 11511427
15. Bartelds B, van der Leij FR, Kuipers JR. Role of ketone bodies in perinatal myocardial energy metabolism. *Biochemical Society Transactions*. 2001;29(Pt 2):325–30. PMID: 11356176
16. Wende AR, Brahma MK, McGinnis GR, Young ME. Metabolic Origins of Heart Failure. *JACC: Basic to Translational Science*. 2017;2(3):297–310. DOI: 10.1016/j.jacbs.2016.11.009
17. Lommi J, Kupari M, Koskinen P, Näveri H, Leinonen H, Pulkki K et al. Blood ketone bodies in congestive heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 1996;28(3):665–72. PMID: 8772754
18. Marcondes-Braga FG, Gutz IGR, Batista GL, Saldiva PHN, Ayub-Ferreira SM, Issa VS et al. Exhaled Acetone as a New Biomarker of Heart Failure Severity. *Chest*. 2012;142(2):457–66. DOI: 10.1378/chest.11-2892
19. Marcondes-Braga FG, Batista GL, Gutz IGR, Saldiva PHN, Mangini S, Issa VS et al. Impact of Exhaled Breath Acetone in the Prognosis of Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction (HFrEF). *One Year of Clinical Follow-up*. *PLOS ONE*. 2016;11(12):e0168790. DOI: 10.1371/journal.pone.0168790
20. Yokokawa T, Sato T, Suzuki S, Oikawa M, Yoshihisa A, Kobayashi A et al. Elevated exhaled acetone concentration in stage C heart failure patients with diabetes mellitus. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2017;17(1):280. DOI: 10.1186/s12872-017-0713-0
21. Bykova A. A., Kopylov Ph. Yu., Chomakhidze P. Sh., Malinovskaya L. K., Kuznetsova M. V., Betelin V. B. et al. 6042: Biomarkers of heart failure in exhaled breath. *European Heart Journal*. 2015;36(suppl 1):1053. [Av. at: https://academic.oup.com/eurheartj/article/36/suppl_1/849/434480]. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv401
22. Shaltaeva YR, Vasilev VK, Yakovlev DY, Kopylov FI, Syrkin AL, Chomakhidze PS et al. Detection heart failures (HF) biomarkers by proton transfer reaction - mass spectrometry and ion mobility spectrometry. *IOP Conference Series: Materials Science and Engineering*. 2016;151:012017. DOI: 10.1088/1757-899X/151/1/012017
23. Malinovskaya L. K., Bykova A. A., Chomakhidze P. Sh., Syrkin A. L., Kopylov Ph. Yu., Betelin V. B. et al. P1915. Mass spectrometry for detection heart failure with preserved ejection fraction. *European Journal of Heart Failure*. 2017;19(Suppl S1):481. [Av. at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/ejhf.833>]. DOI: 10.1002/ejhf.833
24. Bykova A. A., Malinovskaya L. K., Kopylov Ph. Yu., Chomakhidze P. Sh., Syrkin A. L., Betelin V. B. et al. P568. Exhaled breath analysis in diagnostics of heart failure with preserved ejection fraction. *European Journal of Heart Failure*. 2016;18(Suppl 1):146. [Av. at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/ejhf.539>]. DOI: 10.1002/ejhf.539
25. Horváth I, MacNee W, Kelly FJ, Dekhuijzen PN, Phillips M, Döring G et al. “Haemoxigenase-1 induction and exhaled markers

- of oxidative stress in lung diseases”, summary of the ERS Research Seminar in Budapest, Hungary, September, 1999. The European Respiratory Journal. 2001;18(2):420–30. PMID: 11529303
26. Cheng S, Lyass A, Massaro JM, O’Connor GT, Keaney JF, Vasan RS. Exhaled Carbon Monoxide and Risk of Metabolic Syndrome and Cardiovascular Disease in the Community. *Circulation*. 2010;122(15):1470–7. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.941013
27. Tang WHW, Hazen SL. The contributory role of gut microbiota in cardiovascular disease. *Journal of Clinical Investigation*. 2014;124(10):4204–11. DOI: 10.1172/JCI72331
28. Huang F, Zhang F, Xu D, Zhang Z, Xu F, Tao X et al. Enterococcus faecium WEFA23 from infants lessens high-fat-diet-induced hyperlipidemia via cholesterol 7- α -hydroxylase gene by altering the composition of gut microbiota in rats. *Journal of Dairy Science*. 2018;101(9):7757–67. DOI: 10.3168/jds.2017-13713
29. Bu J, Wang Z. Cross-Talk between Gut Microbiota and Heart via the Routes of Metabolite and Immunity. *Gastroenterology Research and Practice*. 2018;2018:1–8. DOI: 10.1155/2018/6458094
30. Wang Z, Klipfell E, Bennett BJ, Koeth R, Levison BS, DuGar B et al. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. *Nature*. 2011;472(7341):57–63. DOI: 10.1038/nature09922
31. Zhu W, Gregory JC, Org E, Buffa JA, Gupta N, Wang Z et al. Gut Microbial Metabolite TMAO Enhances Platelet Hyperreactivity and Thrombosis Risk. *Cell*. 2016;165(1):111–24. DOI: 10.1016/j.cell.2016.02.011
32. Seldin MM, Meng Y, Qi H, Zhu W, Wang Z, Hazen SL et al. Trimethylamine N-Oxide Promotes Vascular Inflammation Through Signaling of Mitogen-Activated Protein Kinase and Nuclear Factor- κ B. *Journal of the American Heart Association*. 2016;5(2):e002767. DOI: 10.1161/JAHA.115.002767
33. Pagonas N, Vautz W, Seifert L, Slodzinski R, Jankowski J, Zidek W et al. Volatile Organic Compounds in Uremia. *PLoS ONE*. 2012;7(9):e46258. DOI: 10.1371/journal.pone.0046258

Поступила 23.10.18 (Received 23.10.18)