



ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Научная статья

УДК 54.062

doi: 10.17308/sorpchrom.2024.24/12124

Экспресс-анализ ацетона в выдыхаемом воздухе при диагностике сахарного диабета

Игорь Артемьевич Платонов^{1✉}, Владимир Игоревич Платонов¹,
Ирина Николаевна Колесниченко¹, Олег Васильевич Родинков²,
Александр Сергеевич Брыксин¹, Астхик Эдиковна Маргарян¹,
Дмитрий Леонидович Колесниченко¹

¹Самарский национальный исследовательский университет им. академика С.П. Королева, Самара, Россия, pia@ssau.ru[✉]

²Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

Аннотация. Анализ выдыхаемого воздуха является активно развивающейся областью медицинской неинвазивной диагностики, поскольку такой вид анализа не предполагает инвазивных вмешательств и может проводиться многократно. Известно, что ацетон, содержащийся в выдыхаемом воздухе, коррелирует с уровнем глюкозы в крови и является биомаркером диабета. Использование в медицинских учреждениях аналитических систем для анализа ацетона в выдыхаемом воздухе позволит своевременно диагностировать патологические изменения уровня глюкозы в крови, проводить раннюю диагностику диабета и вести мониторинг эффективности терапии.

В настоящей работе показан экспресс-анализ ацетона в выдыхаемом воздухе с использованием мобильного диагностического комплекса на основе микрофлюидных систем, включающего газовый микрохроматограф «ПИА с термохимическим детектором, планарной хроматографической колонкой, термостатируемой системой пробоотбора и селективного улавливания мешающих компонентов, управляемого электрическими микроклапанами, автоматической системой дозирования с регулируемой продувкой от 0.1 до 5 сек и программным обеспечением. Предложена методика проведения анализа в диагностически значимом диапазоне концентраций: от 0.5 ppm до 20 ppm ацетона в выдыхаемом воздухе при диагностике диабета. Общее время анализа составляет 3 мин, время удерживания для ацетона 60 сек. Диагностический комплекс апробирован и позволяет напрямую определить ацетон в выдыхаемом воздухе. Применение системы улавливания и осушения демонстрирует отсутствие потери целевого вещества и позволяет добиться хорошей сходимости результатов, отклонение от опорного значения не превышает 10%. Апробация в натуральных условиях подтвердила данные, полученные на модельных смесях. Разработанный мобильный диагностический комплекс с автоматическим программируемым дозированием и методика количественного определения ацетона в ВВ (0.5-20 ppm) может быть рекомендована к использованию в клинических исследованиях в условиях медицинских учреждений.

Ключевые слова: газовая хроматография, неинвазивная диагностика, мобильный диагностический комплекс, микрофлюидные системы, биомаркеры, ацетон, диабет, выдыхаемый воздух.

Для цитирования: Платонов И.А., Платонов В.И., Колесниченко И.Н., Родинков О.В., Брыксин А.С., Маргарян А.Э., Колесниченко Д.Л. Экспресс-анализ ацетона в выдыхаемом воздухе при диагностике сахарного диабета // *Сорбционные и хроматографические процессы*. 2024. Т. 24, № 2. С. 180-196. <https://doi.org/10.17308/sorpchrom.2024.24/12124>

Original article

Express analysis of acetone in exhaled air for diagnosing diabetes mellitus

Igor A. Platonov^{1✉}, Vladimir I. Platonov¹, Irina N. Kolesnichenko¹, Oleg V. Rodinkov²,
Alexander S. Bryksin¹, Asthik E. Margaryan¹, Dmitry L. Kolesnichenko¹

¹Korolev Samara National Research University, Samara, Russia, pia@ssau.ru[✉]

²St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia



Abstract. Exhaled air analysis is an actively developing area of medical non-invasive diagnostics, as it does not involve invasive interventions and can be performed repeatedly. It is known that acetone in exhaled air correlates with blood glucose and is a biomarker of diabetes. The use of analytical systems to analyse acetone in exhaled air in medical institutions will allow for the timely diagnosis of pathological changes in blood glucose levels, the early diagnosis of diabetes, and the monitoring of the effectiveness of treatments.

In this study, we described the express analysis of acetone in exhaled air using a mobile diagnostic complex based on microfluidic systems including a PIA gas microchromatograph with a thermochemical detector, a planar chromatographic column, a thermostatically controlled system for the sampling and selective capture of interfering components, operated by electric microvalves, and an automatic dosing system with adjustable blowdown from 0.1 to 5 sec and specialised software. We proposed using a diagnostically significant range of concentrations: from 0.5 ppm to 20 ppm of acetone in exhaled air in the diagnosis of diabetes. The total analysis time is 3 min, retention time for acetone is 60 sec. Testing of the complex confirmed that it allows for the direct determination of acetone in exhaled air. The use of the capture and drying system prevents the loss of the target substance and ensures good convergence of the results. The deviation from the reference value does not exceed 10%. Field testing confirmed the data obtained on model mixtures. The developed mobile diagnostic complex with automatic programmed dosing and the technique for the quantitative determination of acetone in exhaled air (0.5-20 ppm) can be recommended for use in clinical studies in medical institutions.

Keywords: gas chromatography, non-invasive diagnostics, mobile diagnostic complex, microfluidic systems, biomarkers, acetone, diabetes, exhaled air.

For citation: Platonov I.A., Platonov V.I., Kolesnichenko I.N., Rodinkov O.V., Bryksin A.S., Margaryan A.E., Kolesnichenko D.L. Express analysis of acetone in exhaled air for diagnosing diabetes mellitus. *Sorbtsionnyye i khromatograficheskiye protsessy*. 2024. 24(2): 180-196. (In Russ.). <https://doi.org/10.17308/sorpchrom.2024.24/12124>

Введение

Развитие методов неинвазивной диагностики в том числе анализа компонентов выдыхаемого воздуха (ВВ) в последние 10 лет переживает значительный подъем. Такие успехи стали возможны благодаря интенсивному развитию аналитического приборостроения, снижению пределов обнаружения аналитов и созданию селективных аналитических систем. Выдыхаемый воздух несет в себе информацию о протекающих в организме метаболических процессах, маркерами которых являются летучие соединения и ряд нелетучих соединений, растворенных в конденсате. Таких соединений насчитывается порядка 3500, но только некоторые из них могут быть диагностически значимыми, поскольку известны их метаболические пути образования [1-9]. Диагностическая применимость также определяется совокупностью факторов, которые обусловлены в том числе и аналитическими возможностями методов и средств измерений: корреляция с патологическим состоянием должна быть клинически подтверждена независимыми методами, диапазон концентраций для

нормы и патологии должен быть определено выше суммарной расширенной неопределенности метода анализа, которая не должна превышать 20%.

Методы и подходы, используемые для обнаружения биомаркеров в ВВ, можно разделить на несколько групп: индивидуальный покомпонентный анализ и групповое определение (фингерпринт, метаболический профиль). Для индивидуального покомпонентного анализа чаще всего используют методы газовой хроматографии (ГХ) [10-18], хромато-масс-спектрометрия (ГХ-МС) [19-24], протонная масс-спектрометрия (PTR-MS) [25-31], спектрометрия ионной подвижности [26-28], масс-спектрометрия выбранных ионов в потоке (SIFT-MS) [23, 29-31], селективные сенсоры [32-38]. Системы типа «электронный нос» также получили свое широкое распространение [39-42] благодаря развитию сенсорных технологий, что сделало оформление метода более компактным и доступным. Подход группового анализа предполагает анализ некой совокупности летучих соединений в ВВ: это может быть диагностическая группа соединений, метаболически связанных друг с другом, по совокупному присутствию которых или соотношению

может быть сделано заключение о состоянии здоровья. Другой подход основан на алгоритме распознавания образов (фингерпринт) и составлении индивидуального метаболического профиля, по изменению которого можно судить о протекающих метаболических процессах. В любом из описанных подходов используют физико-химические методы анализа. Среди летучих соединений в ВВ выделяют порядка ста диагностически значимых биомаркеров, содержание которых коррелирует с клиническими проявлениями заболевания: водород, оксид углерода, оксид азота, сероводород, аммиак, метан, пентан, изопрен, ацетон, альдегиды, спирты, короткоцепочечные жирные кислоты и т.д. Оснащение медицинских учреждений аналитическими системами для анализа ВВ позволит своевременно проводить выявление сердечно-сосудистых, эндокринных и воспалительных нижних дыхательных путей, отслеживать динамику и эффективность терапии, выявлять факторы риска развития осложнений и ранней диагностики при диспансеризации и профилактических осмотрах. Среди диагностируемых заболеваний и функциональных нарушений - диабет, ацидоз, кетоз, сердечная недостаточность, астма, ХОБЛ, воспалительные заболевания легких аллергической и инфекционной этиологии, оксидативный стресс, нарушение липидного обмена, СИБР, воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта. Некоторые из них имеют четкую корреляцию с биохимическими показателями крови (например ацетон в ВВ и уровень глюкозы в крови), другие помогают выявить природу заболевания и определить путь терапии (так например оксид азота используется для выбора тактики лечения, дифференциации диагноза и определения необходимости применения длительной ингаляционной терапии кортикостероидами [43]) или группы биомаркеров, по

которым проводят уточнение или дифференциацию диагноза (например альдегиды, метан, пентан, этан, водород).

Количественное определение индивидуальных биомаркеров в ВВ сопряжено с рядом трудностей. Поскольку концентрация биомаркеров в ВВ обычно находится на уровне ppb (одна часть на миллиард) и менее, то такие низкие концентрации ограничивают возможности прямого экспрессного анализа и требуют дополнительного концентрирования [44-52]. Представительный пробоотбор предполагает исключение возможности загрязнения пробы экзогенными летучими веществами атмосферного воздуха, поэтому отбор пробы смешанного экспираторного воздуха значительно снижает достоверность анализа, предпочтителен отбор альвеолярного воздуха, который в большей степени отражает объективную картину газообмена в легких [53]. Наиболее распространенная методология пробоотбора [54, 55] предполагает отбор пробы в мешки из инертных полимерных материалов типа Tedlar, которые удобны в использовании, пригодны для хранения пробы. Однако стоит отметить ряд неоспоримых недостатков такого метода: при отборе пробы происходит разбавление альвеолярного воздуха, при том, что объем мешка не калиброван, то оценить достоверно такое разбавление не представляется возможным, что при работе с концентрациями биомаркеров на уровне ppm и ppb значительно повышает вклад случайных факторов в суммарную неопределенность результата измерения. Вторым фактором является конденсация паров воды, которая в ВВ может содержаться порядка 6-7% [56]; для её устранения необходимо использовать дополнительные осушители на входе и термостатирование всей системы до 37-38°C. В совокупности с необходимостью определения расхода и дополнительной оснасткой датчиком расхода данная система кроме громоздкости становится и экономически



нецелесообразной. Аналогичная ситуация с газонепроницаемыми стеклянными шприцами, при этом еще имеет место многоступенчатая процедура отбора и переноса пробы в вакуумированные пробирки. На всех этапах неизбежно возникают артефакты, которые крайне затруднительно оценить количественно. Те же проблемы возникают при хранении проб: несмотря на то, что производители мешков для ВВ указывают интервалы хранения 8-24 часа при потере не более 5%, на практике из-за указанных выше причин, хранение более 1-3 часов приводит к искажению результата, даже при точном соблюдении условий хранения. Таким образом, несмотря на простоту и доступность этих устройств, при детальной оценке их целесообразность применения значительно снижается. Одним из эффективных решений являются дыхательные пробоотборники, основанные на твердофазной микроэкстракции и сорбции на составные сорбенты [57-62]. Применение таких пробоотборников и последующего анализа методом ГХ-МС позволяет широко использовать их для клинических исследовательских целей, но высокая себестоимость такого анализа ограничивает доступность ее для массового применения в качестве персонифицированных методов медицины. В связи с вышесказанным, наиболее целесообразным решением является экспресс-анализ альвеолярного воздуха, исключаящий необходимость отбора пробы и хранения, и позволяющий в короткий срок в режиме реального времени осуществлять количественное определение биомаркеров в ВВ. Неоспоримым преимуществом при этом обладают портативные приборы [63-67]. Однако такое решение возможно только при наличии технической возможности миниатюризации аналитической системы без ухудшения ее метрологических характеристик [68-71].

В настоящей работе рассматривается возможность прямого газохроматографического определения ацетона в ВВ при

скрининге диабета. Известно, что ацетон в ВВ является биомаркером диабета [4, 14, 17, 26, 30, 32, 36, 37, 72-74]. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения в мире 422 миллиона взрослых страдают диабетом, и 1.6 миллиона смертей ежегодно напрямую связаны с диабетом [75, 76]. Кроме того, развитие диабета определено как одно из наиболее опасных осложнений после Ковид-19. Ранняя диагностики и выявление факторов риска развития заболевания являются залогом успешной терапии, а в ряде случаев принятием превентивных мер и недопущением развития жизнеугрожающих состояний. Диагностический диапазон для ацетона как биомаркера диабета составляет 0.2-25 ppm. По различным источникам граница нормы здорового человека и патологии варьируются, усредненно: норма здорового человека 0.2-0.9 ppm, более 0.9 ppm считается группой риска. Содержание ацетона в ВВ более 2 ppm свидетельствует о развитии диабета, превышение 10 ppm – жизнеугрожающие состояния. По мнению авторов [76, 77] содержание ацетона в ВВ находится в диапазоне 0.2-1.8 ppm для здоровых людей и в диапазоне 1.25-2.5 ppm для людей с диабетом. Некоторые источники приводят данные, что уровень ацетона может увеличиваться до 25 частей на миллион при диабете 1 типа [77]. Авторы работы [18.] приводят данные о средней концентрации ацетона в ВВ здоровых людей, равной 0.477 ppm, для больных диабетом первого типа среднее значение на уровне 2.19 ppm, а абсолютные значения находятся в пределах от 0.15-2.74 ppm. Уточнение диагностических диапазонов ограничивается доступностью этих методов и оборудования для широких клинических исследований. Кроме того, необходимо понимать, что выставление диагноза по только одному показателю некорректно, поскольку концентрация биомаркера может быть связана со многими факторами, такими как сопутствующие заболевания, диета, уровень физических упражнений,

загрязнение окружающей среды, вредные привычки, состояние полости рта и т. д. В медицинской практике при обнаружении отклонения значения от показателей условной нормы, необходимо данные соотносить с общей клинической картиной и концентрацией глюкозы в крови, как реперной точкой, но неоспоримым преимуществом при динамическом наблюдении и оценке эффективности терапии обладает неинвазивный анализ в режиме реального времени.

Как известно, по литературным данным для экспресс-определения ацетона в выдыхаемом воздухе наиболее часто применяют методы газовой хроматографии, сенсоры и микродатчики. Сенсоры отличаются высокой чувствительностью и селективностью, в работе [4] приведен подробный обзор технологий их изготовления. Современные МЭМС-детекторы, применяемые в газовой хроматографии, также могут обеспечить достаточный предел детектирования для прямого определения ацетона при соблюдении двух условий: 1) правильный отбор пробы – порции альвеолярного воздуха без загрязнения атмосферным или смешанным воздухом из верхних дыхательных путей; 2) устранение мешающих компонентов и паров воды. Эти ограничения справедливы как для сенсоров, так и для метода газовой хроматографии.

Целью настоящей работы являлась разработка мобильного диагностического комплекса на основе микрофлюидных систем, оснащенного системой автоматического отбора пробы, для экспрессного количественного определения ацетона в выдыхаемом воздухе при диагностике сахарного диабета.

Экспериментальная часть

Мобильный диагностический комплекс на основе микрофлюидных систем включает в себя газовый микрохроматограф «ПИА» (номер в Госреестре средств измерений 60785-15) с термохимическим

детектором, планарной хроматографической колонкой, термостатируемой системой пробоотбора и селективного улавливания мешающих компонентов, управляемого электрическими микроклапанами, автоматической системой дозирования с регулируемой продувкой от 0.1 до 5 сек и программным обеспечением. Суммарные габаритные размеры комплекса, включая необходимую для проведения анализа периферию, составляют $20 \times 15 \times 7$ см, вес 2 кг. Совокупный вес со всеми дополнительными устройствами, газовыми баллонами и аккумулятором составляет около 8 кг.

Планарная хроматографическая колонка имеет каналы длиной 1 м, внутренним сечением 0.8 мм^2 , заполненными сорбентом Carborack В (фракция 80-100 МЭШ). Температура термостата колонок 60°C , давление 75 кПа. Общее время анализа составляет 3 мин, время удерживания для ацетона 60 сек, предел детектирования по ГОСТ 8.485-2013 составляет 0.3 ppm. В состав комплекса входит также методика проведения анализа в диагностически значимом диапазоне концентраций: от 0.5 ppm ацетона в выдыхаемом воздухе до 20 ppm при диагностике диабета, расширенная неопределенность для нижнего диапазона не превышает 20%. Диапазон определяемых концентраций был выбран, исходя из всего спектра данных о норме и патологии для ацетона в ВВ, имеющихся в литературе. На рис. 1 представлен мобильный диагностический комплекс для экспрессного количественного определения ацетона в выдыхаемом воздухе.

Система пробоотбора оснащена термостатируемым мундштуком, поддерживающим температуру $37^\circ\text{C} \pm 0.5\%$ и системой селективного улавливания паров воды, управляемого электрическими микроклапанами в автоматическом режиме, заданном с помощью программного обеспечения. Объем пробы 250 мкл, продувка



Рис. 1. Мобильный диагностический комплекс на основе микрофлюидных систем, оснащенный системой автоматического отбора пробы для экспрессного количественного определения ацетона в выдыхаемом воздухе при диагностике диабета

Fig. 1. Mobile diagnostic complex based on microfluidic systems equipped with an automatic sampling system for the rapid quantitative determination of acetone in exhaled air to diagnose diabetes

5 сек (100 см^3). Устройство аналитической системы позволяет проводить анализ ацетона в выдыхаемом воздухе напрямую, без промежуточных этапов отбора, хранения, концентрирования.

Принцип работы аналогичен трубке Холдейна, система представляет собой проточный контейнер. Общие конструкционные особенности системы пробоотбора: термостатируемый мундштук, внутрь которого помещена трубчатая система индивидуального применения, содержащая селективный влагоулавитель на основе безводного KF, который в отличие от CaCl_2 и $\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$ не удерживает ацетон и другие полярные органические соединения [78].

В качестве модельных смесей с содержанием ацетона 1 ppm использовались ПГС 10385-2013 (ООО «Мониторинг»). В аналогичных условиях готовились модельные смеси 1 ppm в мешках из инертного полимерного материала Tedlar объемом 1 дм^3 .

Обсуждение результатов

В целях определения целесообразного способа приготовления градуировочных смесей было проведено сравнение характеристик стабильности и однородности по ГОСТ Р 50.2.058-2007, для газовых смесей, приготовленных в мешках из полимерных материалов объемметрическим методом (система 1), анализ равновесной паровой фазы с использованием

дистиллированной воды для приготовления раствора (система 2), смеси, приготовленной методом добавки, в мешках Tedlar (система 3). В качестве образца сравнения использовались аттестованные газовые смеси с содержанием ацетона 1 ppm (ПГС 10385-2013) (система 4). Оценку характеристик однородности и стабильности при использовании предлагаемого устройства автоматического дозирования пробы проводили путем пропускания модельной смеси с содержанием ацетона 1 ppm (ПГС 10385-2013) (система 5) через систему с осушителем и при использовании смеси, приготовленной методом добавки к реальной пробе (система 6), хромато-десорбционным способом по методике, описанной [74, 79] (система 7). Полученные результаты представлены в таблице 1.

Как видно из представленных данных неопределенность от факторов однородности и стабильности для модельных смесей, приготовленных в мешках для ВВ значительно превышает аналогичные характеристики для ПГС 10385-2013. Поскольку к модельным смесям предъявляются требования, аналогичные калибровочным образцам, то в случае применения мешков для отбора проб, хранения и приготовления смесей необходимо использовать их непосредственно после

Таблица 1. Сравнительная оценка способов приготовления градуировочных смесей при количественном определении ацетона в ВВ

Table 1. Comparative evaluation of methods for preparing calibration mixtures for the quantitative determination of acetone in exhaled air

№ системы	Концентрация ацетона в газовой смеси, ppm		Однородность ¹ , %	Стабильность, при $\tau=2/4/6/8$ ч, %	Неопределенность процедуры приготовления ³ , %
	Расчетное значение	Определенное значение			
1	1.0	0.8	8	5/12/18/32	8
2	1.2	0.8	10	– ²	30
3	1.3	1.1	5	2/10/20/30	15
4	1.0	–	1	1/1/1/1	– ⁴
5	1.0	1.0	1	1/1/1/1	– ⁴
6	–	0.9	15	10/15/24/35	15
7	–	1.1	2	2/2/3/3	6

¹оценку однородности проводили при $n=12$, пороговое значение суммарной неопределенности МВИ принимали равным 20%; ²метод не предполагает хранение проб, стабильность при хранении матричных растворов не исследовалась; ³расчет значения неопределенности процедуры приготовления проводили по ГОСТ 50.2.058-2007 с учетом вкладов всех стадий приготовления, при идентичных средствах измерения и средствах дозирования; ⁴данные о неопределенности процедуры приготовления отсутствуют, относительная расширенная неопределенность при коэффициенте охвата $k=2$ не превышает 5% согласно описанию типа ПГС 10385-2013 (приложение к свидетельству №3560 об утверждении типа стандартного образца).

приготовления или не более, чем в течение часа. Для приготовления стандартных газовых смесей для калибровки газохроматографического оборудования также могут быть рекомендованы хромато-десорбционный метод, суммарная неопределенность которого составляет 10%, хромато-мембранный метод [80] – 6.7%, метод, реализованный в парофазном источнике [17] – 7%, однако стоит учитывать, что данные по значениям константы распределения ацетона в системе вода-пар в различных источниках отличаются на 30-50% при одинаковых температурных условиях [81-83], а в натуральных условиях при отклонении от заданных параметров это значение будет непрогнозируемо отличаться, что будет значительно увеличивать суммарную неопределенность аттестованного значения ацетона, и, следовательно, влиять на достоверность анализа. Все отмеченные особенности необходимо учитывать при планировании эксперимента, для минимизации случайных факторов. Для хранения проб целесообразно применять сорбционные

системы, оценка эффективности по сравнению с хранением проб в мешках показана в работе [84]. Прямое дозирование при этом демонстрирует отсутствие потери целевого вещества как на примере газовых смесей ПГС 10385-2013, так и смесей, приготовленных методом добавки (система 3 при условии хранения не более чем 2 часа). В этом случае однородность определяется исключительно вкладом систематической погрешности, соответствующей СКО сигнала детектора. Предел детектирования по ацетону составляет 0.3 ppm. Как видно из представленных данных, значения при 1 ppm для прямого дозирования не превышают 10%.

В таблице 2 представлен сравнительный анализ различных способов отбора и дозирования пробы методом «введено-найдено», относительно добавки известного количества ацетона 0.5 ppm. В случае прямого дозирования использовалась модельная смесь влажного воздуха (6%) с содержанием ацетона 1 ppm. Данные приведены для 10 параллельных проб. Во

Таблица 2. Сравнительный анализ различных способов отбора и дозирования пробы
 Table 2. Comparative analysis of different methods of sampling and sample dosing

Способ отбора пробы и дозирования	Экспериментально найденная концентрация ацетона, ppm	Максимальный разброс значений в выборке, n=10, %	Отклонение значения «введено-найденно», %
Мешок Tedlar с 1 клапаном	0.6	выброс 50%* 60**	–
Мешок Tedlar с 2 клапанами	0.6	выброс 10%* 40**	–
Прямое дозирование без системы осушителя	0.8	10	20
Прямое дозирование с системой осушителя	1.1	2	10

* в 5 из 10 случаев концентрация ацетона ниже предела детектирования, сигнал детектора не превышал двух значений уровня шума; ** данные приведены для определяемых значений в пределах от 0.5 ppm, n=5, что составило 50% от общего числа проб.

всех случаях использовалось автоматическое программируемое дозирование.

Как видно из представленных данных, при отборе проб в мешки наблюдается занижение результатов, кроме того, в 5 из 10 случаев концентрация ацетона была ниже 0.5 ppm, что может быть обусловлено значительном разбавлении пробы за счет смешанного или атмосферного воздуха и нарушения техники отбора пробы. Кроме того, в этом случае может иметь место загрязнение экзогенными летучими органическими соединениями из атмосферного воздуха, что также может приводить к неверной интерпретации результатов. В случае применения устройства для прямого анализа потери целевого компонента не наблюдается, однако при отсутствии осушителя в 3 из 10 случаев визуально фиксировались капли конденсата на коммуникациях. Полярные соединения и ацетон в том числе могут концентрироваться в каплях конденсата, вследствие чего имеет место занижение определяемой концентрации ацетона. Такое закономерное снижение результата определения было зафиксировано для соответствующих проб группы с прямым дозированием без осушителя. В случае использования автоматической термостабируемой системы для ввода пробы с осушителем фторидом калия таких мешаю-

щих факторов не зафиксировано, отклонение от опорного значения не превышает 10%.

Мобильный диагностический комплекс на основе микрофлюидных систем, оснащенный системой автоматического отбора пробы для экспрессного количественного определения ацетона в выдыхаемом воздухе и методика были апробированы в лабораторных условиях. Отбор проб выдыхаемого воздуха проводили в соответствии с общепринятыми требованиями локально-этического комитета, отбор проводили натощак и после 4 часового перерыва после приема пищи, фиксировали наличие вредных привычек (курение), наличие функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта, наличие особенностей питания (кетодиеты), семейный анамнез и наличие сахарного диабета у близких родственников 1-2 линии. Проводили три параллельных измерения с интервалом отбора 3 минуты, дыхание не форсированное. На рисунке 2 представлена типовая хроматограмма, полученная методом наложения сигнала для нормы, пациента из группы риска. Как видно из рисунка, профиль пика во всех случаях имеет симметричный вид, близкий к нормальному распределению, и имеет место как минимум двукратное отклонение амплитуды сиг-

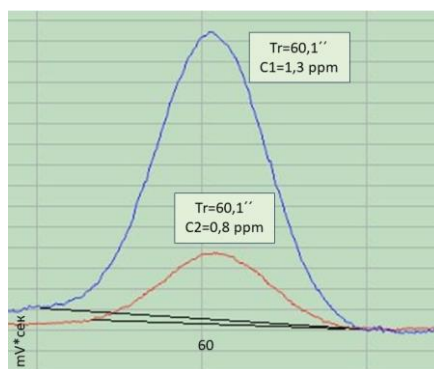


Рис. 2. Хроматограмма, полученная методом наложения сигнала для нормы и группы риска
 Fig. 2. Chromatogram obtained by superimposing the norm and risk group signals

Таблица 3. Результаты апробации мобильного диагностического комплекса на основе микрофлюидных систем, оснащенного системой автоматического отбора пробы для экспрессного количественного определения ацетона в реальных пробах ВВ

Table 3. Results of testing of the mobile diagnostic complex based on microfluidic systems, equipped with an automatic sampling system for the express quantitative determination of acetone in real samples of exhaled air

Характеристики групп здоровья		Концентрация ацетона в ВВ, ppm/число выбросов среди числа измерений n=3		
		Предлагаемый способ	Мешок Tedlar с 1 клапаном	Мешок Tedlar с 2 клапанами
Вредные привычки (курение)	Электронные сигареты	0.8/0	<0.3	0.6/0
	Обычные сигареты	60.9/0	<0.3	0.6/0
Функциональные нарушения ЖКТ		0.8/0	<0.3	0.6/0
Тип питания (наличие кетодиеты)		1.2/0	0.6/1	0.8/1
Без диабета в семейном анамнезе		0.9/0	<0.3	0.6/0
Диабет у 1 линии родственников		1.3/0	0.6/1	0.8/0
Диабет у 2 линии родственников		1.0/0	<0.3	0.7/1

нала (площадь пиков 60 и 112 усл.ед. соответственно), что позволяет достаточно четко дифференцировать результат «норма – группа риска – патология».

В таблице 3 представлены экспериментальные результаты апробации мобильного диагностического комплекса на основе микрофлюидных систем, оснащенного системой автоматического отбора пробы для экспрессного количественного определения ацетона в реальных пробах ВВ. Время анализа составило 3 минуты, время удерживания ацетона 60 сек. Как видно из представленных данных на рис. 2, время анализа может быть сокращено за счет увеличения скорости газа-носителя, а лимитирующей стадией

является продувка системы до и после анализа.

Установлено, что при отборе проб в мешки, происходит значительное разбавление альвеолярного воздуха за счет смешанного экспираторного воздуха, как в случае мешков с одним клапаном, так и двумя клапанами. В случае с двумя клапанами это значение несколько ниже (2%), однако отбор пробы требует форсированного выдоха. Стоит отметить, что при отборе проб в мешки с 1 клапаном наблюдался результат ниже предела детектирования, сигнал детектора не превышал двух значений уровня шума, в то время как для этой же группы другими методами были зафиксированы значения



от 0.6 до 0.9 ppm, кроме того имела место нестабильная воспроизводимость результатов – из 3 параллельных измерений 1 выброс, что наблюдалось также и для модельных смесей (таблица 3). Аналогичная картина имеет место при использовании мешков с двумя клапанами. Кроме того, в этом случае может иметь место загрязнение экзогенными летучими органическими соединениями из атмосферного воздуха, что также может приводить к неверной интерпретации результатов. Для количественной оценки при таком пробоотборе необходимо проводить большее количество параллельных измерений и проводить дополнительное концентрирование. Указанные приемы позволяют получить более объективный результат, однако значительно более трудоёмки и экономически затратны. Кроме того, все дополнительные этапы (отбор, хранение, концентрирование) вносят дополнительную погрешность и их суммарный вклад случайной составляющей превысит 20%, что значительно снижает диагностическую значимость метода при оценке состояния здоровья. В случае экспресс-анализа с использованием мобильного диагностического комплекса с автоматическим программируемым дозированием суммарная погрешность анализа определяется преимущественно систематической погрешностью средства измерения и погрешностью аттестованного значения градуировочных смесей, минимальным из рассмотренных является ПГС 10385-2013. Соизмеримыми характеристиками обладает хроматомембранный метод получения газовых смесей 6.7% [81] и хромато-десорбционный метод – 10%.

Заключение

Современные газохроматографические приборы демонстрируют высокие аналитические качества с точки зрения чувствительности, селективности и экспрессности анализа. Внедрение МЭМС-

технологий для изготовления систем детектирования, разделения, управления потоками газа обеспечивают миниатюризацию газохроматографических аналитических комплексов и расширение возможности их применения для неинвазивной диагностики и создания устройств персонализированной медицины. Для прямого определения биомаркера сахарного диабета был разработан и апробирован мобильный диагностический комплекс на основе микрофлюидных систем, оснащенный системой автоматического отбора пробы. В мобильный диагностический комплекс входит газовый микрохроматограф «ПИА» (номер в Госреестре средств измерений 60785-15) с термохимическим детектором, планарная хроматографическая колонка (длина 1 м, внутреннее сечение капала 0.8 мм², заполненная сорбентом Carborack B (фракция 80-100 МESH), термостатируемая система автоматического пробоотбора и селективного улавливания мешающих компонентов, управляемого электрическими микроклапанами, автоматической системой дозирования с регулируемой продувкой от 0.1 до 5 сек и программным обеспечением. Суммарные габаритные размеры комплекса, включая необходимую для проведения анализа периферию, 20×15×7 см, вес 2 кг. В состав комплекса входит также методика проведения анализа в диагностически значимом диапазоне концентраций: от 0.5 ppm ацетона в выдыхаемом воздухе до 20 ppm при диагностике диабета. Общее время анализа составляет 3 мин, время удерживания для ацетона 60 сек.

Методика анализа предполагает вариант выбора наиболее оптимального способа калибровки. Сравнительная оценка различных способов получения калибровочных газовых смесей показала, что по характеристикам суммарной неопределенности аттестованного значения наиболее целесообразно использование поверочных газовых смесей ПГС 10385-

2013 (менее 5%), соизмеримыми характеристиками обладает хроматомембранный метод получения газовых смесей 6.7% и хромато-десорбционный метод – 10%. Сравнение методов отбора пробы и хранения демонстрируют ограничения по применению широко тиражируемого способа отбора проб ВВ в мешки Tedlar, поскольку в данном случае происходит неконтролируемое разбавление альвеолярного воздуха смешанным или атмосферным воздухом при отборе пробы. Некоторым преимуществом (2%) обладают мешки Tedlar с двумя клапанами, однако хранение пробы в любом типе мешков более 2 часов не целесообразно из-за значительной потери целевого компонента и как следствие занижение результатов измерений. Кроме того, все дополнительные этапы (отбор, хранение, концентрирование) вносят дополнительную погрешность и их суммарный вклад случайной составляющей превысит 20%, что значительно снижает диагностическую значимость метода при оценке состояния здоровья.

В случае экспресс-анализа с использованием мобильного диагностического комплекса с автоматическим программируемым дозированием суммарная погрешность анализа определяется преиму-

Список литературы/References

1. Phillips M. Breath test in medicine. *Sci. Am.* 1992; 267: 74-79.
2. Phillips M. Method for the Collection and Assay of Volatile Organic Compounds in Breath. *Analytical Biochemistry.* 1997; 247(2): 272-278.
3. Stepanov E.V. Metody vysokochuvstvitelnogo gazovogo analiza molekulyarnykh biomarkerov v issledovaniyah vydyhaemogo vozduha. *Trudy Instituta obshchei fiziki im. A.M. Prohorova.* 2005; 61: 5-47. (In Russ.)
4. Sagnik Das, Mrinal Pal. Non-Invasive Monitoring of Human Health by Exhaled Breath Analysis: A Comprehensive

и систематической погрешностью средства измерения и погрешностью аттестованного значения градуировочных смесей. Применение системы улавливания и осушения демонстрирует отсутствие потери целевого вещества и позволяет добиться хорошей сходимости результатов, отклонение от опорного значения не превышает 10%. Апробация в натуральных условиях подтвердила данные, полученные на модельных смесях. Общие диагностические диапазоны совпадают с литературными данными. Значимых отклонений результатов из-за внешних факторов в выбранной группе не обнаружено. Разработанный мобильный диагностический комплекс с автоматическим программируемым дозированием и методика количественного определения ацетона в ВВ (0.5-20 ppm) может быть рекомендована к использованию в клинических исследованиях в условиях медицинских учреждений.

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что у них нет известных финансовых конфликтов интересов или личных отношений, которые могли бы повлиять на работу, представленную в этой статье.

Review. *Journal of The Electrochemical Society.* 2020; 16(3): 037562.

5. Kopylov F.Yu., Syrkin A.L., Chomahidze P.Sh., Bykova A.A., Shaltaeva Yu.R., Belyakov V.V., Pershenkov V.S., Samotaev N.N., Golovin A.V., Vasil'ev V.K., Malkin E.K., Gromov E.A., Ivanov I.A., Lipatov D.YU., YAKovlev D.YU. Perspektivy diagnostiki razlichnykh zabolevanij po sostavu vydyhaemogo vozduha. *Klinicheskaya medicina.* 2013; 10: 16-21. (In Russ.)
6. Shcherbakova N.V., Nacharov P.V., Yanov Yu.K. Analiz gazovogo sostava vydyhaemogo vozduha v diagnostike zabolevanij. *Ros. otorinolaringologiya.* 2005; 4(17): 1260-32. (In Russ.)



7. Gorbunov I.S., Gubal' A.R., Ganeev A.A., Rodinkov O.V., Karcova L.A., Besonova E.A., Arsen'ev A.I., Nefedov A.O., Kraeva L.A. Optimizaciya uslovij analiza vydyhaemogo vozduha metodom gazovoj hromatografii–mass-spektrometrii dlya celej neinvazivnoj diagnostiki raka legkih. *ZHurnal analiticheskoy himii*. 2019; 74(11): 870-880.
8. Gashimova E.M., Temerdashev A.Z., Porhanov V.A., Polyakov I.S., Perunov D.V. Letuchie organicheskie soedineniya v vydyhaemom vozduhe kak biomarkery raka legkih. Dostizheniya i vozmozhnye problem. *ZHurnal analiticheskoy himii*. 2022; 77(7): 585-615. (In Russ.)
9. Ganeev A.A., Gubal A.R., Lukyanov G.N. etc. Analysis of exhaled air for early-stage diagnosis of lung cancer: opportunities and challenges. *Russ Chem Rev*. 2018; 87(9): 904-921. (In Russ.)
10. Buszewski B., Keszy M., Ligor T., Amann A. Human exhaled air analytics: biomarkers of diseases. *Biomed. Chromatogr*. 2007; 21(6): 553-566.
11. Amann A., Spanel P., Smith D. Breath Analysis: The Approach Towards Clinical Applications. *Mini Rev Med Chem*. 2007; 7(2): 115-129.
12. Issitt Th., Wiggins L., Veysey M., Sweeney S. T., Brackenbury W. J., Redeker K. Volatile compounds in human breath: critical review and meta-analysis. *Journal of Breath Research*. 2022; 16(2): 024001.
13. Miekisch W., Schubert J.K., Noldge-Schomburg G.F.E. Diagnostic potential of breath analysis-focus on volatile organic compounds. *Clin Chim Acta*. 2004; 347(1-2): 25-39.
14. Platonov, I. A., Kolesnichenko, I. N., Pavlova, L. V., Muhanova, I. M., & Platonov, V. I. A mobile diagnostics suite for the express quantitative determination of acetone in exhaled breath. *Sorbtionnyye I Khromatograficheskie Protsessy*, 2022; 22(4): 365-376. <https://doi.org/10.17308/sorpchrom.2022.22/10563> (In Russ.)
15. Deng C., Zhang J., Yu X., Zhang W., Zhang X. Determination of acetone in human breath by gas chromatography-mass spectrometry and solid-phase microextraction with on-fiber derivatization. *J. Chromatogr. B*. 2004; 810: 269-275.
16. Lubes G., Goodarzi M. GC-MS based metabolomics used for the identification of cancer volatile organic compounds as biomarkers. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2018; 147: 313-322.
17. Malysheva A.O., Baldin M.N., Gruznov V.M., Blinova L.V. Vnelaboratornyj ekspresnyj gazohromatograficheskij metod analiza vydyhaemogo chelovekom vozduha s avtomatizirovannoj graduirovkoj. *Analitika i kontrol'*. 2018; 22(2): 177-185. (In Russ.)
18. Španěl R., Smith D. Volatile compounds in health and disease. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*. 2011; 14(5): 455-460.
19. Smith D., Španěl P., Herbig J., Beauchamp J. Mass spectrometry for real-time quantitative breath analysis. *J. Breath Res*. 2014; 8(2): 027101.
20. Gashimova E.M., Temerdashev A.Z., Porhanov V.A., Polyakov I.S., Perunov D.V., Azaryan A.A., Dmitrieva E.V. Ocenka vozmozhnosti gazohromatograficheskogo opredeleniya letuchih organicheskikh soedinenij v vydyhaemom vozduhe dlya neinvazivnoj diagnostiki raka legkih. *ZHurnal analiticheskoy himii*. 2019; 74(5): 365-372. (In Russ.)
21. Gashimova E.M., Temerdashev A.Z., Porhanov V.A., Polyakov I.S., Perunov D.V., Azaryan A.A., Dmitrieva E.V. Primenenie analiza vydyhaemogo vozduha dlya identifikacii markerov raka legkih. *Zlo-kachestvennye opuholi*. 2019; 9(3S1): 66. (In Russ.)
22. Gorbunov I.S., Gubal' A.R., Ganeev A.A., Rodinkov O.V., Karcova L.A., Besonova E.A., Arsen'ev A.I., Nefedov A.O., Kraeva L.A. Optimizaciya uslovij analiza vydyhaemogo vozduha metodom gazovoj hromatografii–mass-spektrometrii dlya celej neinvazivnoj diagnostiki raka legkih. *ZHurnal analiticheskoy himii*. 2019; 74(11): 870-880. (In Russ.)
23. Xiao-An Fu, Mingxiao Li, Knipp R.J, Nantz M.H, Bousamra M. Noninvasive



- detection of lung cancer using exhaled breath. *Cancer Med.* 2014; 3(1): 174-181.
24. Fedrigo M., Hoeschen C., Oeh U. Multidimensional statistical analysis of PTR-MS breath samples: A test study on irradiation detection. *Int. J. Mass Spectrom.* 2010; 295: 13-20.
25. Righettoni M., Schmid A., Amann A., Pratsinis S.E. Correlations between blood glucose and breath components from portable gas sensors and PTR-TOF-MS. *J. Breath Res.* 2013; 7: 037110.
26. Laphorn C., Pullen F., Chowdhry B.Z. Ion mobility spectrometry-mass spectrometry (IMS-MS) of small molecules: Separating and assigning structures to ions. *Mass Spectrom. Rev.* 2013; 32: 43-71.
27. Malinovskaya L.K., CHomahidze P.SH., Bykova A.A., SHaltaeva YU.R., Belyakov V.V., Golovin A.V., Pershenkov V.S., Syrkin A.L., Betelin V.B., Kopylov F.YU. Protonnaya mass-spektrometriya vydyhaemogo vozduha v diagnostike hronicheskoy serdechnoj nedostatochnosti s sohrannoj frakciej vybrosa. *Kardiologiya i serdechno-sosudistaya hirurgiya.* 2018; 11(6): 45-51. (In Russ.)
28. Szymanska, E., Tinnevelt G.H., Brodrick E., Williams M., Davies A.N., Van Manen H.-J., Buydens L.M.C. Increasing conclusiveness of clinical breath analysis by improved baseline correction of multi capillary column – ion mobility spectrometry (MCC-IMS) data. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2016; 127: 170175.
29. Michalcikova R.B., Dryahina K., Spanel P. SIFT-MS quantification of several breath biomarkers of inflammatory bowel disease, IBD; A detailed study of the ion chemistry. *Int. J. Mass Spectrom.* 2016; 396: 35-41.
30. Smith D., Spanel P. Direct, rapid quantitative analyses of BVOCs using SIFT-MS and PTR-MS obviating sample collection. *TrAC.* 2011; 30: 945-959.
31. 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.
32. Rydosz A., Sensors for Enhanced Detection of Acetone as a Potential Tool for Noninvasive Diabetes Monitoring. *Sensors (Basel).* 2018; 18(7): 2298.
33. Arsen'ev A.I., Nefedova A.V., Ganeev A.A., Nefedov A.O., Novikov S.N., Barchuk A.A., Kanaev S.V., Dzhagacpanyan I.E., Gubal' A.R., Kononov A.S., Tarkov S.A., Aristidov N.YU. Kombinirovannaya rannaya diagnostika raka lyogkih opredeleniem sostava vydyhaemogo vozduha neselektivnym metodom analiza letuchih organicheskikh soedinenij s ispol'zovaniem metalloksidnyh sensorov s perekrestnoj chuvstvitel'nost'yu i citologicheskim issledovaniem mokroty. *Voprosy onkologii.* 2020; 66(4): 381-384. (In Russ.)
34. Ryabtsev S.V., Shaposhnick A.V., Lukin A.N., Domashevskaya E.P. Application of semiconductor gas sensors for medical diagnostics. *Sensors and Actuators B: Chemical.* 1999; 59(1): 26-29. (In Russ.)
35. Shaposhnik A., Zviagin A., Sizask E., Vasiliev A. Acetone and Ethanol Selective Detection by a Single MOX-sensor. *Procedia Engineering.* 2014; 87: 1051-1054.
36. Zvyagin A.A., SHaposhnik A.V., Ryabcev S.V., SHaposhnik D.A., Vasil'ev A.A., Nazarenko I.N. Opredelenie parov acetona i etanola poluprovodnikovymi sensorami. *ZHurnal analiticheskoy himii.* 2010; 65(1): 96-100. (In Russ.)
37. Saasa V., Malwela Th., Beukes M., Mokgotho M., Liu Ch.-P., Mwakikunga B. Sensing Technologies for Detection of Acetone in Human Breath for Diabetes Diagnosis and Monitoring. *Diagnostics.* 2018; 8: 12. <https://doi.org/10.3390/diagnostics8020012>
38. Hashoul D., Haick H. Sensors for detecting pulmonary diseases from exhaled breath. *Eur Respir Rev.* 2019; 28: 190011.
39. Saidi T., Zaim O., Moufid M., Bari N.E., Ionescu R., Bouchikhi B. Exhaled breath analysis using electronic nose and gas chromatography-mass spectrometry for non-invasive diagnosis of chronic kidney disease, diabetes mellitus and healthy subjects. *Sens. Actuators B.* 2018; 257: 178-188.



40. 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: 676-681.
41. Kononov A., Gubal A., Gorbunov I., Chuchina V., Ganeev A., Korotetsky B., Ivanenko N., Stolyarova N., Jahatspanian I., Kozyrev K., Vasiliev A., Rassadina A., Arsenjev A., Barchuk A., Nefedov A., Iakovleva E., Sillanpää M., Safaei Z. Online breath analysis using metal oxide semiconductor sensors (electronic nose) for diagnosis of lung cancer. *Journal of Breath Research.* 2020; 14(1): 016004.
42. Nazarov V.E., Karaseva G.T., Uspenskij Yu.P., Dzhagacpanyan I.E. Ocenka riska patologicheskikh sostoyanij s pomoshch'yu analiza gazovogo sostava vydyaemogo vozduha. *Vestnik SPbGU.* 2013; 11(4): 218-225. (In Russ.)
43. Pavord D., Shaw D. E., Gibson P.G., Taylor D. R. Inflammometry to assess airway diseases. *The Lancet.* 2008; 372(9643): 1017-1019.
44. Dettmer K., Engewald W. Adsorbent materials commonly used in air analysis for adsorptive enrichment and thermal desorption of volatile organic compounds. *Analytical and Bioanalytical Chemistry.* 2002; 373(6): 490-500.
45. Kang S. How long may a breath sample be stored for at -80°C ? A study of the stability of volatile organic compounds trapped onto a mixed Tenax: Carbograph trap adsorbent bed from exhaled breath. *Journal of Breath Research.* 2016; 10(2): 026011.
46. Harshman S. Storage stability of exhaled breath on Tenax TA. *Journal of Breath Research.* 2016; 10(4): 046008. <https://doi.org/10.1088/1752-7155/10/4/046008>
47. Harshman S.W., Pitsch R L., etc. Evaluation of a Standardized Collection Device for Exhaled Breath Sampling onto Thermal Desorption Tubes. *Journal of Breath Research.* 2020; 14(3): 036004.
48. Van der Schee M.P. Effect of transportation and storage using sorbent tubes of exhaled breath samples on diagnostic accuracy of electronic nose analysis. *Journal of Breath Research.* 2013. 7(1):016002. <https://doi.org/10.1088/1752-7155/7/1/016002>
49. Grote C. Solid-phase microextraction for the analysis of human breath. *Analytical Chemistry.* 1997; 69(4): 587-596.
50. Vas G., Vékey K. Solid-phase microextraction: a powerful sample preparation tool prior to mass spectrometric analysis. *Journal of Mass Spectrometry.* 2004; 39(3): 233-254.
51. Mieth M. Multibed Needle Trap Devices For on Site Sampling and Preconcentration of Volatile Breath Biomarkers. *Analytical Chemistry.* 2009; 81(14): 5851-5857.
52. Di Gilio A., Palmisani J., Ventrella G., Facchini L., Catino A., Varesano N., Pizzutilo P., Galetta D., Borelli M., Barbieri P., Licen S., de Gennaro G. Breath Analysis: Comparison among Methodological Approaches for Breath Sampling. *Molecules.* 2020; 25(24): 5823.
53. Miekisch W., Schubert J.K., Noeldge-Schomburg G.F.E Diagnostic potential of breath analysis—focus on volatile organic compounds. *Clinica Chimica Acta.* 2004; 347: 25-39.
54. O'Hara M.E., 'Hehir S.O., Green S., Mayhew C.A. Development of a protocol to measure volatile organic compounds in human breath: a comparison of rebreathing and on-line single exhalations using proton transfer reaction mass spectrometry. *Physiological Measurement.* 2008; 29(3): 309-330.
55. Amann A., Miekisch W., Pleil J.D., Risby T., Schubert J. Methodological Issues of Sample Collection and Analysis of Exhaled Breath. *Science Inventory.* 2010; 49: 96-114.
56. Bingi V.N., Stepanov E.V., Chuchalin A.G. Vysokochuvstvitel'nyj analiz NO, NH₃ i CH₄ v vydyaemom vozduhe s pomoshch'yu prestraivaemyh diodnyh lazerov. *Tr. In-ta obshchej fiziki im. A.M. Prohorova.* 2005; 61: 189-204. (In Russ.)
57. Anderson J. Modeling soluble gas exchange in the airways and alveoli. *Annals of Biomedical Engineering.* 2003; 31: 1402-1422.



58. Schubert J. CO₂ – controlled sampling of alveolar gas in mechanically ventilated patients. *Journal of Applied Physiology*. 2001; 90(2): 486-492.
59. Schubert J. In vivo evaluation of a new method for chemical analysis of volatile components in the respiratory gas of mechanically ventilated patients. *Technol Health Care*. 1999; 7(1): 29-37.
60. Sukul P. FEV manoeuvre induced changes in breath VOC compositions: an unconventional view on lung function tests. *Scientific Reports*. 2016; 6: 28029.
61. Dweik R. An Official ATS Clinical Practice Guideline: Interpretation of Exhaled Nitric Oxide Levels (FENO) for Clinical Applications. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2011; 184(5): 602-615.
62. Sukul P. Immediate effects of breath holding maneuvers onto composition of exhaled breath. *Journal of Breath Research*. 2014; 8(3): 037102. <https://doi.org/10.1088/1752-7155/8/3/037102>
63. Toyooka T., Hiyama Syu, Yamada Y. A prototype portable breath acetone analyzer for monitoring fat loss. *J. Breath Res*. 2013; 7(3): 036005.
64. Harshman S.W., Pitsch R.L., Davidson C.N. Evaluation of a Standardized Collection Device for Exhaled Breath Sampling onto Thermal Desorption Tubes. *Journal of Breath Research*. 2020; 14(3): 036004. <https://doi.org/10.1088/1752-7163/ab7e3b>
65. Pribor dlya otbora prob vydyhaemogo vozduha Mistral [Elektronnyj resurs]: spravochnye dannye / URL: <https://www.mistral-breath.it/en/mistral/>
66. Pribor dlya otbora prob vydyhaemogo vozduha ReCIVA [Elektronnyj resurs]: spravochnye dannye / URL: <https://www.owlstonemedical.com/>.
67. Baldin M.N., Simakov V.A., Gruznov V.M., Moshkin M.P., Kozlov V.A., Firsov A.P. Probootbornik dlya gazovogo analiza vydyhaemogo vozduha. // Patent na poleznuyu model' RU 117078 U1, 20.06.2012. Zayavka № 2012106953/15 ot 27.02.2012.
68. Zolotov YU.A. Perspektivy razvitiya analiticheskoy himii. *ZHurnal analiticheskoy himii*. 2019; 74(9): 3-4. (In Russ.)
69. Cizin G.I., Zolotov YU.A. Kakie analiticheskie pribory proizvodyat v Rossii? *ZHurnal analiticheskoy himii*. 2021; 76(4): 369-379. (In Russ.)
70. YAshin YA.I., YAshin A.YA. Naukometricheskoe issledovanie sostoyaniya i tendencij razvitiya metodov hromatografii i apparatury. V kn.: 100 let hromatografii Otv. red. B.A.Rudenko. M., Nauka, 2003: 898-936. (In Russ.)
71. YAshin YA.I., YAshin A.YA. Sos-toyanie hromatograficheskogo priboro-stroeniya. *Zav.Lab*, 2003; 69(3): 19-31. (In Russ.)
72. Kolesnichenko I.N., Platonov I.A., Platonov V.I. Mikroanaliticheskie sistemy dlya opredeleniya endogennyh biomarkerov v vydyhaemom vozduhe. *Sovremennaya nauka: aktual'nye problemy i puti ih resh-eniya*. 2016;1(23): 41-46. (In Russ.)
73. Malysheva A.O., Baldin M.N., Gruz-nov V.M., Blinova L.V. Vnelaboratornyj ekspressnyj gazohromatograficheskij metod analiza vydyhaemogo chelovekom vozduha s avtomatizirovannoj graduirovkoj. *Analitika i kontrol'*. 2018; 22(2): 177-185. (In Russ.)
74. Platonov I.A., Kolesnichenko I.N., Novikova E.A., Pavlova L.V. Ispol'zovanie sorbcionnyh mikrosistem dlya sozdaniya obrazcov sostava letuchih organicheskikh soedinenij. *Izmeritel'naya tekhnika*. 2019; 7: 62-66. (In Russ.)
75. Kulikov V.Yu., Ruyatkina L.A., Sorokin M.Yu., SHabanova E.S., Baldin M.N., Gruznov V.M., Efimenko A.P., Petrovskij D.V., SHnajder E.P., Moshkin M.P. Vzai-mosvyaz' mezhdu sodержaniem v vydyhaemom vozduhe acetona i osobennostyami metabolicheskikh narushenij u bol'nyh sa-harnym diabetom pervogo i vtorogo tipov. *Medicina i obrazovanie v Sibiri: elektronnyj nauchnyj zhurnal*. 2011; 1: 1-12. (In Russ.)



76. Rydosz A.A. Negative correlation between blood glucose and acetone measured in healthy and type-1 diabetes mellitus patient breath. *J. Diabetes Sci. Technol.* 2015; 9: 881-884.

77. Amann A.; Smith D. Volatile Biomarkers. In *Non-Invasive Diagnosis in Physiology and Medicine*. Elsevier BV. 2013. 568 p.

78. Rodinkov O.V., Zhuravlyova G.A., Vaskova E. A., Platonov I.A. Potassium Fluoride as a Selective Moisture Trapping Agent for SPE-TD-GC-FID Determination of Volatile Organic Compounds in the Air. *Analytical Methods*. 2015; 7(2): 458-465.

79. Kolesnichenko I.N., Anikina M.A., Platonov I.A. Optimisation of the conditions for the saturation and preparation of chromatodesorption microsystems for the production of acetone gas mixtures. *Sorbtsionnyye I Khromatograficheskie Protssesy*, 2020; 20(4): 426-433. <https://doi.org/10.17308/sorpchrom.2020.20/2949> (In Russ.)

80. Gorbacheva A.R., Rodinkov O.V. Hromatomembrannoe generirovanie standartnyh gazovyh smesej letuchih organicheskikh soedinenij na urovne ppm.

Analitika i kontrol'. 2018; 22(3): 267-272. (In Russ.)

81. Malysheva A.O., Baldin M.H., Gruznov B.M. Opredelenie koeffitsientov raspredeleniya letuchih organicheskikh veshchestv v sisteme zhidkost'-vozduh dlya sozdaniya graduirovocnyh gazoobraznyh obrazcov so sledovymi koncentraciyami veshchestv. *ZHurnal analiticheskoy himii*. 2017; 72(10): 867-871. (In Russ.)

82. Vitenberg A.G., Konopel'ko L.A. Parofaznyj gazohromatograficheskij analiz: metrologicheskie prilozheniya. *ZHurnal analiticheskoy himii*. 2011; 66(5): 452-472. (In Russ.)

83. Vitenberg A.G. Sticheskiy parofaznyj gazohromatograficheskij analiz. Fiziko-himicheskie osnovy i oblasti primeneniya. *Ros.him.zhurnal*. 2003; 57(1): 7-22. (In Russ.)

84. Margaryan A.E., Platonov I.A., Kolesnichenko I.N., Novikova E.A., Karsunkina A.S. Planar microfluid concentrators based on silagerm 8040 for sampling and sample preparation for the analysis of gas media. *Sorbtsionnyye I Khromatograficheskie Protssesy*. 2023; 23(5): 732-740. <https://doi.org/10.17308/sorpchrom.2023.23/11691>. (In Russ.)

Информация об авторах / Information about the authors

И.А. Платонов – д.т.н., профессор, заведующий кафедрой химии Самарского национально-исследовательского университета имени академика С.П. Королева, Самара, Россия

В.И. Платонов – к.х.н., доцент кафедры химии Самарского национального исследовательского университета имени академика С.П. Королева, Самара, Россия

И.Н. Колесниченко – к.х.н., доцент кафедры химии Самарского национального исследовательского университета имени академика С.П. Королева, Самара, Россия

О.В. Родинков – д.х.н., профессор, профессор кафедры аналитической химии Санкт-Петербургского государственного университета, Санкт-Петербург, Россия

А.С. Брыксин – аспирант кафедры химии Самарского национально-исследовательского университета имени академика С.П. Королева, Самара, Россия

I.A. Platonov – prof., grand Ph.D (technical sciences), Head of the department of chemistry, Samara National Research University, Samara, Russian Federation, e-mail: pia@ssau.ru

V.I. Platonov – Ph.D. (chemistry), associate prof., department of Chemistry, Samara National Research University, Russian Federation, e-mail: rovvv@yandex.ru

I.N. Kolesnichenko – candidate of Chemical Sciences. Associate Professor of the chemistry Department, Samara National Research University, Samara, Russian Federation, e-mail: irniks@mail.ru

O.V. Rodinkov – Doctor of Chemical Sciences, Professor, Professor of the Department of Analytical Chemistry, St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russian Federation, e-mail: o.rodinkov@spbu.ru

A.S. Bryksin – the postgraduate student of the Department of Chemistry, Samara National Research University, Samara, Russian Federation, E-mail: 79376442669@yandex.ru



А.Э. Маргарян – аспирант кафедры химии Самарского национального исследовательского университета имени академика С.П. Королева, Самара, Россия

Д.Л. Колесниченко – аспирант кафедры химии Самарского национального исследовательского университета имени академика С.П. Королева, Самара, Россия

A.E. Margaryan – the postgraduate student of the Department of Chemistry, Samara National Research University, Samara, Russian Federation, e-mail: asyaigithanyan@mail.ru

D.L. Kolesnichenko – graduate student of the Department of Chemistry, Samara National Research University named after Academician S.P. Queen, Samara, Russian Federation, e-mail: irniks@mail.ru

Статья поступила в редакцию 11.01.2024; одобрена после рецензирования 12.03.2024; принята к публикации 20.03.2024.

The article was submitted 11.01.2024; approved after reviewing 12.03.2024; accepted for publication 20.03.2024.