

ПРИМЕНЕНИЕ ОДОРОЛОГИИ КАК ПЕРВИЧНОЙ ДИАГНОСТИКИ РЯДА ЗАБОЛЕВАНИЙ

Субботина В.Г.¹, Сушкова Н.В.¹, Симакова М.А.¹, Миронов Д.С.¹

¹ ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им В.И. Разумовского Минздрава России», Саратов, e-mail: ekimova82@inbox.ru

Данное исследование направлено на обобщение научных данных по вопросу применения одорологии в качестве первичной диагностики «пахнущих» заболеваний. Науку одорологию можно отнести к персонализированной медицине, ведь запахи человека обладают индивидуальностью, как и диагностика, связанная с ними. Данный метод исследования был известен еще тысячи лет назад, однако тогда на вооружении медиков существовали только их собственное обоняние и компетенции. В современной медицине используются инструментальные методы для диагностики «пахнущих» заболеваний. В качестве таких методов применяют тест-системы, включая тест на оксид азота, например при астме, а также при диагностике хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ); тест на *Helicobacter pylori*; газовая хроматография/масс-спектрометрия в выдыхаемом воздухе пациента. Следует отметить наличие данных, свидетельствующих о применении лабораторных животных для диагностики таких заболеваний, как сахарный диабет, эпилепсия, онкология, коронавирусная инфекция COVID-19, бычий герпес 1 или парагрипп крупного рогатого скота 3, а также гельминтозных поражений, таких как нематоды. Таким образом, применение одорологии актуально и целесообразно в первой и своевременной диагностике заболеваний, имеющих запахи, однако для данного метода необходимы повышенные требования к компетентности врача, точности и высокой чувствительной инструментальной диагностики.

Ключевые слова: одорология, запахи заболеваний, диагностика заболеваний по запахам, «пахнущие» заболевания, применение лабораторных животных для диагностики заболеваний.

APPLICATION OF ODOROLOGY AS A PRIMARY DIAGNOSTICS OF A SERIES OF DISEASES

Subbotina V.G.¹, Sushkova N.V.¹, Simakova M.A.¹, Mironov D.S.¹

¹ FGBOU VO "Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky Ministry of Health of Russia", Saratov, e-mail: ekimova82@inbox.ru

This study was aimed at summarizing scientific data on the use of odorology as a primary diagnosis of "smelling" diseases. The science of odorology can be attributed to personalized medicine, because the smells of a person have an individuality, as well as the diagnostics associated with them. This research method was known thousands of years ago, however, then only their own sense of smell and competence were in service with physicians. In modern medicine, instrumental diagnostic methods are used to detect "smelling" diseases. As such methods, test systems are used, including a test for nitric oxide, for example, in asthma, as well as in the diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease (COPD); test for *Helicobacter pylori*; gas chromatography/mass spectrometry in the exhaled air of the patient. It should be noted that there is evidence of the use of laboratory animals, in particular dogs, as diagnostic methods for diseases such as diabetes mellitus, epilepsy, oncology, coronavirus infection COVID-19, bovine herpes 1 or bovine parainfluenza 3, as well as helminthic lesions such as nematodes. Thus, the use of odorology is relevant and appropriate in the first and timely diagnosis of odorous diseases, however, this method requires increased requirements for the doctor's competence, accuracy and highly sensitive instrumental diagnostics.

Keywords: odorology, smells of diseases, diagnostics of diseases by smells, "smelling" diseases, use of laboratory animals for the diagnosis of diseases.

В настоящее время существует множество методов диагностики заболеваний и у медицины на вооружении находятся все достижения современной науки. Люди с древних времен могли определять здоровье по цвету кожи, состоянию волос и ногтей. Сегодня благодаря стремительному развитию технологий постановка диагноза осуществляется все проще, но зачастую врачам необходимо применять методы, проверенные столетиями. Важным

фактором в определении ряда патологий является запах больного. Среди таких заболеваний выделяют сахарный диабет, лейциноз, фенилкетонурию, почечную и печеночную недостаточность, онкологию и т.д.

Еще в древних трактатах есть упоминания взаимосвязи болезни и запаха тела человека, например у Гиппократов, который связывает запахи тела, включая запах пота, слюны, мокроты и мочи с наличием различных заболеваний (400 г. до н.э.), в древнеиндийском трактате на санскрите «Сушрута самхита» (350 г. до н.э.) [1].

Наука, изучающая запахи и их влияние на организм, называется одорологией, интерес и внимание к которой возросли в последние годы и стали особенно актуальны в связи с пандемией коронавирусной инфекции COVID-19.

Метаболические процессы, происходящие в организме, определяются тысячами летучих органических соединений (ЛОС), которые оказывают влияние на запах тела человека. Учеными установлено, что ряду болезней или психоэмоциональных состояний соответствует определенный состав ЛОС [1].

Цель исследования: оценка и обобщение литературных сведений, имеющихся в научных базах данных, в качестве аккумуляции сведений о диагностике заболеваний человека с помощью обонятельной функции врачей, натренированных животных, в частности собак, и о применении современных инструментальных методов диагностики.

Материал и методы исследования

Предметом данного обзора являлось изучение применения одорологии в качестве первичной диагностики «пахнущих» заболеваний.

При подготовке материалов применялись такие методы исследования, как семантический анализ [2] и «текст-майнинг» [3].

Результаты исследования и их обсуждение

У больного с сахарным диабетом в состоянии, когда уровень сахара поднимается до критического уровня, образуются токсические органические вещества, называемые кетонами. В выдыхаемом больным воздухе ощущается запах ацетона, а от кожи - цитрусовых или ананаса. Интенсивность запаха колеблется в зависимости от уровня сахара в крови. Могут возникать сильные боли в животе, имитирующие острое хирургическое заболевание [4].

Лейциноз, или болезнь кленового сиропа, впервые описана в 1954 г. Menkes. В основе заболевания лежит патология, связанная с отсутствием дегидрогеназы кетокислот с разветвленной углеродной цепью, вследствие этого происходит нарушение обмена аминокислот, в результате чего в плазме, спинномозговой жидкости, моче накапливаются лейцин, изолейцин, валин, а также их производные [5].

Нежный запах жасмина, с которым хорошо знакомы и который всегда настораживает хирургов, характерен для нагноительных процессов, вызванных синегнойной палочкой. Также раны, инфицированные *P. aeruginosa*, могут иметь запах сладкой карамели с аммиаком, способный вызывать отчетливые рвотные позывы [6].

Сладковатый, медовый аромат тела является следствием присутствия в организме синегнойной палочки, вызывающей ряд болезней, таких как болезни дыхательных путей, отиты, воспаление лицевых пазух, абсцессы и гнойные процессы в ранах, менингиты [6].

Больные шизофренией имеют свой специфический кислотный запах, который появляется из-за биохимических изменений в организме, структуре нервной ткани, из-за соотношения нарушений гормонов и нейромедиаторов. Определена химическая структура запаха - это присутствующая в поте транс-3метил-2-гексеновая кислота. Чем выше концентрация кислоты, тем сильнее запах и хуже прогноз [7].

У больных при стенозах привратника рубцовой или раковой природы появляется по утрам отрыжка с запахом тухлых яиц (сероводорода), образующимся при разложении белков в застойном желудочном содержимом [4].

Фенилкетонурия (ФКУ) - наследственное нарушение метаболизма аминокислот, в частности фенилаланина, которое характеризуется наличием специфического «мышинного» запаха, исходящего от больного [8].

Брюшной тиф, как известно, является следствием бактериальной инфекции, вызванной бактериями *Salmonella typhi*, и отличается присутствием характерного запаха свежесдобитого хлеба [8].

Болезнь Паркинсона является вторым по распространенности нейродегенеративным заболеванием, и его распространенность, по прогнозам, будет удваиваться в течение каждых последующих 30 лет. Точная диагностика болезни Паркинсона остается сложной задачей даже для современных врачей и ученых. Болезнь Паркинсона эволюционирует от клинической до диагностической сущности, для которой возможна более ранняя идентификация, распознаются различные подтипы с различным прогнозом и разрабатываются новые модифицирующие заболевание методы лечения [9]. При болезни Паркинсона у человека появляется характерный едкий запах, напоминающий мускус. Это связано, прежде всего, с ростом бактерий, которые перемешиваются с грибами и скапливаются в кожном сале.

При болезни Альцгеймера запах напоминает аромат ржаного хлеба, однако он не такой резкий, как при болезни Паркинсона. Американские исследователи Bruce A. Kimball, Donald A. Wilson & Daniel W. Wesson в эксперименте на животных обнаружили, что моча может содержать «пахучие» вещества, характерные для болезни Альцгеймера. Они отметили, что

изменения запаха этой биологической жидкости появляются раньше, чем характерное для заболевания поражение мозга [10].

При почечной недостаточности присутствует выраженный уремический запах изо рта больного вследствие разложения мочевины до аммиака. Считается, что уремический запах удастся обнаружить, когда концентрация остаточного азота в крови превысит 100 мг % (т.е. более 70 ммоль/л) [4].

При печеночной недостаточности изо рта больного, а также от мочи и пота ощущается сладковатый «печеночный» запах («печеночное зловоние»), обусловленный выделением метилмеркаптана, образующегося в результате нарушения обмена метионина [4].

Триметиламинурия, или синдром рыбного запаха – состояние организма, вызванное редким генетическим заболеванием, мутацией флавинмонооксигеназы 3 (FMO3), и обусловленное накоплением триметиламина в организме пациента. Диагностика ТМАУ является сложной задачей, поскольку это расстройство находится на границе между биохимией и психиатрией. В качестве диагностики данного состояния организма используются такие методы, как спектроскопия ядерного магнитного резонанса, а также метод секвенирования гена FMO3 [10]. Однако наличие заболевания можно заподозрить и без специальных методов диагностики, ведь рыбный запах от тела человек достаточно едкий.

На сегодняшний день в качестве инструментального диагностирования того или иного заболевания используют два совершенно разных, но при этом достаточно эффективных подхода: электронный нос и газовую хроматографию.

По мнению Kamila Schmidt and Ian Podmore, в качестве основных методов диагностики рака ЛОС могут быть использованы газовая хроматография-масс-спектрометрия, GC-MS, реакция переноса протонов-масс-спектрометрия (PTR-MS), выбранная ионная проточная трубка-масс-спектрометрия (SIFT-MS), а также газовые датчики («электронные носы») [11]. Онкологические заболевания наравне с другими патологиями могут изменять запахи тела, и за последние несколько десятилетий учеными было сделано много для оценки важности летучих органических соединений (ЛОС) как сигнатур рака [12]. Запах больного онкологией пока что плохо изучен, однако есть сведения, указывающие на появление запаха дрожжей или грибов, который меняется в зависимости от стадии, ремиссии или от того, какой орган поразил недуг. На ранних стадиях онкологического заболевания клинические симптомы зачастую не проявляются, поэтому поиск неинвазивных методов диагностики, позволяющих выявить злокачественные новообразования на ранней стадии, является актуальным. Среди данных методов применяют «омические» подходы, такие как метаболомика, эпигеномика, протеомика [13-15], и анализ летучих органических соединений (ЛОС) применяется как один из достоверных и перспективных метаболомных подходов, который может служить так

называемым тестом для выявления онкологии на ранних стадиях ее развития. Тем не менее стоит отметить, что онкологические заболевания являются одной из ведущих причин смертности в мире. По прогнозам, к 2030 году смертность от рака продолжит расти и превысит 13,1 миллиона человек [16].

Международный коллектив ученых и клиницистов в 2016 году создал портативное устройство, определяющее такие заболевания, как болезнь Паркинсона, язвенный колит, гипертензию легочной артерии, хроническую болезнь почек, преэклампсию, а также различные виды рака с точностью до 86% [1].

Газовая хроматография позволяет разделить все многочисленные вещества на хроматографические колонки, образуя хроматограмму, где каждому из соединений соответствует отдельный пик, характерный для того или иного проявления заболевания. Зачастую общее содержание компонентов будет превышено, что не даст возможность определить каждый из них отдельно. Однако при возникновении заболевания в спектрах ЛОС появляются повторяющиеся картинки, а именно наборы пиков с определенными соотношениями их интенсивностей. Появление в спектре таких рисунков, носящих название «отпечатки пальцев», указывает на наличие болезни [1].

Американскими учеными из Нью-Джерси (М. Филлипс, Н. Алторки и др.) были проанализированы хроматограммы выдыхаемого воздуха 193 больных раком легкого и 211 здоровых волонтеров. После проведения сравнительного анализа были обнаружены 16 маркеров этого заболевания, определяющих диагноз с точностью около 85% [1].

Для медицинской практики оба эти подхода показали свою эффективность при клинических исследованиях. Выбор какого-либо из методов диагностики зависит от поставленных задач. Для диагностического скрининга предпочтительно использование «электронного носа», который сочетает в себе не только высокую точность, но и компактность и дешевизну. Газовую хроматографию, направленную на выделение каждого летучего соединения индивидуально, целесообразно применять при необходимости отслеживания нарушений метаболических путей, связанных с тем или иным заболеванием [1].

В статье L.R. Bijland и M.K. Bomers (Smelling the diagnosis: are view on the use of scent in diagnosing disease) были приведены примеры распознавания болезней с помощью животных и «электронного носа» [17]. На протяжении веков наше обоняние использовалось в качестве диагностического инструмента в медицинской практике, будь то обнаружение газовой гангрены на поле боя или диабетический кетоацидоз в отделении неотложной помощи. В последние десятилетия было проведено множество исследований по обнаружению запахов с использованием носа человека, животных и «электронного носа». Способность людей диагностировать болезнь по запаху лишь изредка была предметом количественных

исследований. С другой стороны, обнаружение запаха животными было рассмотрено в нескольких диагностических исследованиях, которые предполагают аналогичную или даже более высокую точность по сравнению со стандартными диагностическими методами. Примеры включают, среди многих других, использование собак для обнаружения рака легких в образцах вдыхаемого воздуха или крыс для обнаружения *Mycobacterium tuberculosis* в мокроте. Protoshhak V.V., Andreev E.A. пришли к заключению, что адресированные собаки способны выявить больных раком простаты с достоверностью приблизительно 99% [18].

Исследования с использованием различных типов «электронного носа» при таких заболеваниях, как рак, также показали многообещающие результаты с высокой общей чувствительностью и специфичностью. Однако результаты для разных типов «электронного носа» нелегко обобщить, и обычно отсутствуют независимые подтверждающие исследования, которые должны стать предметом будущих исследований.

Финские ученые из университета Тампере, Технологического университета Тампере, больницы Pirkanmaa и компании Fimlab доказали, что устройство типа «электронный нос» (eNose) может использоваться для идентификации наиболее распространенных бактерий, которые вызывают инфекции мягких тканей тела человека [19].

Создание подобной разработки ведется в настоящее время и в других странах. Так, в частности, американские специалисты из Калифорнийского университета в Риверсайде создали миниатюрный прибор, способный «вынюхивать» разные летучие компоненты [19].

Устройство, имеющее похожий принцип действия, создали испанские ученые из Политехнического университета Валенсии и Исследовательского института здоровья имени Ла Фе. Разработанный ими прототип прибора способен отличать пациентов с болезнью Крона от больных язвенным колитом. Данный вариант «электронного носа» способен проанализировать состояние пациента за 3 минуты и может использоваться врачами при диагностике заболеваний пищеварительной системы [19].

Специалисты Пенсильванского университета успешно испытали «электронный нос» на 93 людях со злокачественными и доброкачественными образованиями, а также на контрольной группе, состоящей из полностью здоровых людей. В результате «электронный нос» смог по плазме крови диагностировать рак яичников с точностью 95%, рак поджелудочной железы - с точностью 90%. В том числе и на ранних стадиях. Время диагностики каждого образца составило 20 минут [20].

XXI век поразил человечество новым заболеванием, вызванным коронавирусной инфекцией COVID-19, являющейся причиной крупнейшей пандемии со времен вспышки вируса гриппа А подтипа H1N1 в 1918 году. Основными симптомами данного заболевания являются кашель, лихорадка, усталость, дисфункция обоняния (по исследованиям Shima T

Moein - Smell dysfunction: a biomarker for COVID-19 - дисфункция обоняния наблюдается у 98% людей с подтвержденным COVID-19) [21].

От людей, имеющих положительный тест на COVID-19, так же как и при других заболеваниях, исходит запах. Вследствие ношения медицинских защитных костюмов медицинский персонал не в состоянии оценить запах данного заболевания.

Dominique Grandjean и Riad Sarkis провели исследование, цель которого состояла в том, чтобы оценить, могут ли обученные собаки различать образцы пота от симптоматических COVID-19 положительных людей (SARS-CoV-2 ПЦР положительный) и у бессимптомных COVID-19 отрицательных людей. В общей сложности для исследования было набрано 177 человек (95 симптоматических COVID-19 положительных и 82 бессимптомных COVID-19 отрицательных человека). Показатель успешности на одну собаку (т.е. количество правильных показаний, деленное на количество испытаний) варьировался от 76% до 100% [22].

Проект Nosaïs, осуществляемый UMES (Unité de Médecine del' Elevage et du Sport) в Национальной ветеринарной школе Альфора (Maisons-Alfort, Франция), был создан для разработки научного подхода к медицинской диагностике с использованием собак. В мае 2020 года, в связи с потенциальным возникновением второй волны COVID-19 во многих странах, команда Nosaïs инициировала многоцентровое экспериментальное исследование, направленное на выявление собаками людей с положительным тестом на COVID-19. Это экспериментальное исследование основано на предварительном предположении, что собаки могут быть обучены различать положительных и отрицательных людей COVID-19 из-за их сильной остроты обоняния. Предположение было подкреплено результатами недавнего пилотного исследования по обонятельной идентификации собаками детей, имеющих положительный тест на COVID-19 [23].

В 1989 году Уильямс и Пембрук предположили, что собаки могут обнаруживать злокачественные опухоли на основе их специфического запаха [24]. Первое клиническое исследование рака легких и молочной железы было опубликовано McCulloch et al. в 2006 году [25]. В 2010 году Уиллис и др. опубликовали клиническое исследование рака мочевого пузыря [26], опубликовав доказательство принципа в 2004 году [27]. Последующие исследования были проведены для изучения способности собак обнаруживать колоректальный рак [28], рак легких [29-31], предстательной железы [32], печени [33], а также меланому [34; 35].

Также в качестве неинфекционных заболеваний собаки могут определить запах больных диабетом [36-38].

Дрессированные собаки могут использоваться для дифференциации ряда запахов насекомых и паразитов. Guest et al. показали, что дрессированные собаки могут использовать обоняние для идентификации людей с малярией [39]. Бактериологические заболевания могут

быть выявлены и собаками [40; 41]. Собаки, по-видимому, способны дифференцировать клеточные культуры, инфицированные вирусом, вызывающим заболевание слизистой оболочки крупного рогатого скота, от неинфицированных культур или от инфицированных другими вирусами (бычий герпес 1 или парагрипп крупного рогатого скота 3) [42].

Диагностика того или иного заболевания является непростой задачей: необходимо применение персонализированной медицины, т.к. набор летучих органических соединений достаточно индивидуален для каждого пациента и зависит от питания человека, его возраста, эмоционального состояния, применения лекарственной терапии на этапе его диагностики и лечения. Диагностика заболеваний также осложняется тем, что концентрация летучих соединений чрезвычайно мала, поэтому приборы должны обладать очень высокой чувствительностью [1].

Тест на оксид азота – как маркер воспаления дыхательных путей при астме - появился в США еще в 90-х годах. Этот же тест с успехом применяется при диагностике таких заболеваний, как хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), нарушения эпителия носа, склеродермия, синдром обструктивного апноэ, муковисцидоз и др. [1].

Позже появился тест на *Helicobacter pylori*, вызывающий язву желудка и двенадцатиперстной кишки. В его основе лежит свойство *Helicobacter pylori* выделять фермент уреазу, катализирующую преобразование мочевины в аммиак и углекислый газ [1].

Определение маркеров окислительного стресса - тест, использующийся в клинике для определения признаков отторжения у пациентов, перенесших трансплантацию сердечной мышцы. Характерный набор сигналов, свидетельствующий о начале процесса отторжения и умирания ткани, можно определить с использованием газовой хроматографии/масс-спектрометрии в выдыхаемом воздухе пациента [1].

На данный момент близок к утверждению дыхательный тест, применяемый для диагностики гастропареза, определяющий скорость опорожнения желудка. Данный тест основан на анализе содержания изотопа C-13 в выдыхаемом воздухе. Пациенту предлагают завтрак - яичницу-болтунью, содержащую 43 мг 13C-спирулины (пищевой добавки из сине-зеленых водорослей), соленые крекеры и воду. Спирулина проходит через желудочно-кишечный тракт в кишечник, абсорбируется и метаболизируется до CO₂, который и обнаруживают в выдыхаемом воздухе. Концентрация C-13 говорит о скорости переваривания пищи [1].

Заключение

На основании семантического анализа больших баз данных собраны и обобщены материалы научных работ, свидетельствующие о диагностике заболеваний по запаху как о методе, возможность применения которого актуальна и целесообразна, с одной стороны, но с

другой – нуждается в повышенных требованиях к компетентности врача, а также точности и высокой чувствительной инструментальной диагностики.

Запах тела человека по-прежнему остается ранним и точным признаком наличия определенной патологии в организме человека и позволяет врачу своевременно диагностировать то или иное заболевание и принять соответствующие меры.

Список литературы

1. Василевич Н.И. Узнать болезни по запаху // Химия и жизнь 2019 г. [Электронный ресурс]. URL: <https://vestnik.icdc.ru/world/4002-uznat-bolezn-po-zapakhu> (дата обращения: 12.02.2022).
2. Семантический анализ [Электронный ресурс]. URL: https://ru.wikipedia.org/wiki/Семантический_анализ (дата обращения 05.04.2022).
3. Интеллектуальный анализ текста [Электронный ресурс]. URL: https://ru.wikipedia.org/wiki/Интеллектуальный_анализ_текста (дата обращения 05.04.2022).
4. Гребенев А.Л. Пропедевтика внутренних болезней: Учебник, 6-е изд., перераб. и доп. М.: Издательство «Шико», 2018. 656 с.
5. Горячко А.Н. Современные подходы к лечению фенилкетонурии и лейциноза (болезни кленового сиропа): учеб.-метод. пособие. Минск: БГМУ, 2011. 26 с.
6. Трубачева Е.С. Синегнойная палочка. Азбука антибиотикотерапии // Справочник лекарственных средств VIDAL 2019 г. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.vidal.ru/vracham/antibiotikoterapiya/nefermentery/sinegnoynaia-palochka> (дата обращения (дата обращения: 25.03.2022)).
7. Опасный запах психа: Ученые рассказали, как по аромату определить шизофреника. [Электронный ресурс]. URL: <https://vista.news/science/zdorov/310275> (дата обращения 25.03.2022).
8. Запахи болезней: 11 заболеваний, которые можно унюхать [Электронный ресурс]. URL: <https://www.tiensmed.ru/facts/zapakhi-boleznejj-11-zabolevaniij-kotorye-mozhno-unjukhat.html> (дата обращения 25.03.2022).
9. Tolosa E., Garrido A., Scholz S. W., Poewe W. Challenges in the diagnosis of Parkinson's disease *Lancet Neurol.* 2021. V. 20(5). P. 385-397. DOI: 10.1016/S1474-4422(21)00030-2.
10. Kimball B. A, Wilson D.A. & Daniel W. W. Alterations of the volatile metabolome in mouse models of Alzheimer's disease *Scientific Reports.* 2016 V. 6. P.19495 DOI: 10.1093/icvts/ivr070.
11. Bouchemal N., Ouss L., Brassier A., Barbier V., Gobin S., Hubert L., Lonlay P., Moyec L. Diagnosis and phenotypic assessment of trimethylaminuria, and its treatment with riboflavin: ¹H NMR

spectroscopy and genetic testing *Orphanet J Rare Dis.* 2019. V. 14(1). P. 222. DOI: 10.1186/s13023-019-1174-6.

12. Gouzerh F., Bessièrè J.M., Ujvari B., Thomas F., Dujon A.M., Dormont L. Odors and cancer: Current status and future directions. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer.* 2022. V. 1877(1). P. 188644. DOI: 10.1016/j.bbcan.2021.188644.

13. Khadir A., Tiss A. Proteomics approaches towards early detection and diagnosis of cancer. *Journal of Carcinogenesis & Mutagenesis.* 2013. V. 4 (2). P. 1-16. DOI: 10.4172/2157-2518.S14-002.

14. Beger R.D. A review of applications of metabolomics in cancer. *Metabolites.* 2013. V. 3(3). P. 552–574. DOI: 10.3390/metabo3030552.

15. Brooks J.D. Translational genomics: the challenge of developing cancer biomarkers. *Genome Research.* 2012. V. 22(2). P. 183-187. DOI: 10.1101/gr.124347.111.

16. WHO. World Cancer Report 2008. Lyon, France: IARC Press; 2008. (edited by P. Boyle and B. Levin). [Электронный ресурс]. URL: https://www.iarc.who.int/wp-content/uploads/2018/07/wcr_2008_1.pdf (дата обращения 12.02.2022).

17. Bijland LR., Bomers M.K., Smulders Y.M. Smelling the diagnosis: a review on the use of scent in diagnosing disease. *Neth J Med.* 2013 V. 71(6). P. 300-307.

18. Protoshhak V.V., Andreev E.A. Prostate cancer and dogs' sense of smell: opportunities of noninvasive diagnostics *Urologiia.* 2019. V. 5. P. 22-26.

19. Электронный нос вынюхивает болезни [Электронный ресурс]. URL: <https://evercare.ru/enose#> (дата обращения: 25.03.2022).

20. В США создали «электронный нос» для выявления рака [Электронный ресурс] URL: <https://tjournal.ru/science/392109-v-ssha-sozdali-elektronnyu-nos-dlya-vyyavleniya-raka-on-diagnostiruuet-bolezni-s-tochnostyu-bolee-90-po-obrazcam-krovi> (дата обращения: 25.03.2022).

21. Moein S., Seyed M., Hashemian R. Smell dysfunction: a biomarker for COVID-19. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2020. V. 10(8). P. 944-950. DOI: 10.1002/alr.22587.

22. Grandjean D., Sarkis R., Lecoq-Julien C. et al. Can the detection dog alert on COVID-19 positive persons by sniffing axillary sweat samples? A proof-of-concept study *PLoS One.* 2020. V.15(12). P.27. e0243122. DOI: 10.1371/journal.pone.0243122.

23. Jendryny P., Schulz C., Twele F., Meller S. Scent dog identification of samples from COVID-19 patients - a pilot study *Randomized Controlled Trial.* 2020. V. 20 (1). P. 536. DOI: 10.1186/s12879-020-05281-3.

24. Williams H., Pembroke A. Sniffer dogs in the melanoma clinic? *Lancet.* 1989. V. 1(8640). P. 734. DOI: 10.1016/s0140-6736(89)92257-5.

25. McCulloch M., Jezierski T., Broffman M., Hubbard A., Turner K., Janecki T. Diagnostic accuracy of canine scent detection in early- and late-stage lung and breast cancers. *Integr Cancer Ther* 2006. V. 5. P. 30–39. DOI: 10.1177/1534735405285096.
26. Willis C.M., Britton L.E., Harris R., Wallace J., Guest C.M. Volatile organic compounds as biomarkers of bladder cancer: Sensitivity and specificity using trained sniffer dogs. *Cancer Biomark*. 2011. V. 8(3). P. 145-53. PMID: 22012770 DOI: 10.3233/CBM-2011-0208.
27. Willis C.M., Church S.M., Guest C.M., Cook W.A., McCarthy N., Bransbury A.J., et al. Olfactory detection of human bladder cancer by dogs: proof of principle study. *BMJ*. 2004. V. 329(7468). P. 712. DOI: 10.1136/bmj.329.7468.712.
28. Sonoda H., Kohnoe S., Yamazato T., Satoh Y., Morizono G., Shikata K., et al. Colorectal cancer screening with odour material by canine scent detection. *Gut*. 2011. V. 60(6). P. 814-819. DOI: 10.1136/gut.2010.218305.
29. Boedeker E., Friedel G., Walles T. Sniffer dogs as part of a bimodal bionic research approach to develop a lung cancer screening. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2012. V. 14(5). P. 511-515. DOI: 10.1093/icvts/ivr070.
30. Buszewski B., Ligor T., Jezierski T., Wenda-Piesik A., Walczak M., Rudnicka J. Identification of volatile lung cancer markers by gas chromatography-mass spectrometry: comparison with discrimination by canines. *Anal Bioanal Chem*. 2012. V. 404(1). P. 141-146. DOI: 10.1007/s00216-012-6102-8.
31. Ehmman R., Boedeker E., Friedrich U., Sagert J., Dippon J., Friedel G., et al. Canine scent detection in the diagnosis of lung cancer: revisiting a puzzling phenomenon. *Eur. Respir J*. 2012. V. 39. P. 669–676. DOI: 10.1183/09031936.00051711.
32. Taverna G., Tidu L., Grizzi F., Torri V., Mandressi A., Sardella P., et al. Olfactory system of highly trained dogs detects prostate cancer in urine samples. *J. Urol*. 2015. V. 193(4). P. 1382-1387. DOI: 10.1016/j.juro.2014.09.099.
33. Kitiyakara T., Redmond S., Unwanatham N., Rattanasiri S., Thakkinstian A., Tangtawee P., et al. The detection of hepatocellular carcinoma (HCC) from patients' breath using canine scent detection: a proof-of-concept study. *J Breath Res* 2017. V. 11(4). P. 98.11:046002. DOI: 10.1088/1752-7163/aa7b8e.
34. Pickel D., Manucy G.P., Walker D.B., Hall S.B., Walker J.C. Evidence for canine olfactory detection of melanoma. *Appl Anim Behav Sci*. 2004. V. 89. P. 107–116.
35. Campbell L.F., Farmery L., George S.M., Farrant P.B. Canine olfactory detection of malignant melanoma. *BMJ Case Rep*. 2013. V.2. P. 21. DOI: 10.1136/bcr-2013-008566.

36. Rooney N.J., Guest C.M., Swanson L.C.M., Morant S.V. How effective are trained dogs at alerting their owners to changes in blood glycaemic levels? Variations in performance of glycaemia alert dogs. *PLoS One*. 2019 Jan 15; V. 14(1). P. 39. e0210092. DOI: 10.1371/journal.pone.0210092.
37. Rooney N.J., Morant S., Guest C. Investigation into the value of trained glycaemia alert dogs to clients with type I diabetes. *PLoS One*. 2013 Aug 7; V. 8(8). P.27. e69921. PMID: 23950905 PMCID: PMC3737201 DOI: 10.1371/journal.pone.0069921.
38. Wilson C., Morant S., Kane S., Pesterfield C., Guest C., Rooney N.J. An Owner-Independent Investigation of Diabetes Alert Dog Performance. *Front Vet Sci*. 2019. V. 6. P. 91. DOI: 10.3389/fvets.2019.00091.
39. Guest C., Pinder M., Doggett M., Squires C., Affara M., Kandeh B., et al. Trained dogs identify people with malaria parasites by their odour. *Lancet Infect Dis*. 2019. V. 19(6). P. 578-580. DOI: 10.1016/S1473-3099(19)30220-8.
40. Bomers M.K., van Agtmael M.A., Luik H., Vandenbroucke-Grauls C.M., Smulders Y.M. A detection dog to identify patients with *Clostridium difficile* infection during a hospital outbreak. *J Infect*. 2014. V. 69(5). P. 456-461. DOI: 10.1016/j.jinf.2014.05.017.
41. Maurer M., McCulloch M., Willey A.M., Hirsch W., Dewey D. Detection of Bacteriuria by Canine Olfaction. *Open Forum Infect Dis*. 2016. V. 3(2). P.83. ofw051. DOI: 10.1093/ofid/ofw051.
42. Angle T.C., Passler T., Waggoner P.L., Fischer T.D., Rogers B., Galik P.K., et al. Real-Time Detection of a Virus Using Detection Dogs. *Front Vet Sci*. 2016. V.2. P.79. DOI: 10.3389/fvets.2015.00079.