

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **048050**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**(45) Дата публикации и выдачи патента  
**2024.10.22**(21) Номер заявки  
**202191282**(22) Дата подачи заявки  
**2019.11.04**(51) Int. Cl. **G01N 33/497** (2006.01)  
**G01N 33/50** (2006.01)  
**A61B 5/00** (2006.01)  
**A61B 5/097** (2006.01)

---

**(54) СПОСОБЫ И СИСТЕМА ДЛЯ УСТАНОВЛЕНИЯ ВЗАИМОСВЯЗИ  
МЕЖДУ СНИЖЕНИЕМ СОДЕРЖАНИЯ ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ И  
СООТВЕТСТВУЮЩИМИ ГЕНЕТИЧЕСКИМИ, МЕДИЦИНСКИМИ И/ИЛИ  
ПАТОЛОГИЧЕСКИМИ СОСТОЯНИЯМИ**


---

(31) **262771; 62/772,645; 62/929,882**(32) **2018.11.04; 2018.11.29; 2019.11.03**(33) **IL; US; US**(43) **2021.07.26**(86) **PCT/IL2019/051208**(87) **WO 2020/089923 2020.05.07**(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
**СЦЕНТ МЕДИКАЛ ТЕКНОЛОДЖИЗ  
ЛТД (IL)**(72) Изобретатель:  
**Херштик Харел (IL), Моррис Дрю  
(US), Кантор Ехуд (IL)**(74) Представитель:  
**Суюндуков М.Ж. (KZ)**(56) Boots A. W., van Berkel J. J., Dallinga J. W., Smolinska A., Wouters E. F., & van Schooten, F. J. (2012). The versatile use of exhaled volatile organic compounds in human health and disease. *Journal of breath research*, 6(2),027108. <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/1752-7155/6/2/027108/meta>, 23 May 2012 (2012/05/23), The whole document, especially paragraph 3.1.3, on page 12 and 13, paragraphs 3.3 and 3.3.3Calenic B., Filipiak W., Greabu M., & Amann A. (2013). Volatile organic compounds expression in different cell types an in vitro approach. *Int. J. Clin. Toxicol*, 1, 43-51. 23 May 2012 (2012/05/23), The whole document, especially table 1, page 45, page 47, second paragraph on the left columnCikach Jr, F. S., & Dweik R. A. (2012). Cardiovascular biomarkers in exhaled breath. *Progress in cardiovascular diseases*, 55(1), 34-43. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0033062012000837>, 30 Aug 2012 (2012/08/30), paragraphs titled, "VOCs of Cholesterol Metabolism" and "VOCs From Gut Bacteria"Filipiak W., Sponring A., Mikoviny T., Ager, C., Schubert J., Miekisch, W., ... & Troppmair J. (2008). Release of volatile organic compounds (VOCs) from the lung cancer cell line CALU-1 in vitro. *Cancer cell international*, 8(1), 17; 24 Nov 2008 (2008/11/24), The whole document

US-A1-2017045495

US-A1-2017227429

WO-A2-2012023138

(57) Способ определения действенности выбранной схемы лечения, назначенной пациенту, который включает процедуры получения данных о выделениях VOC из культур целевых клеток до лечения и создания, с использованием выделений VOC из культур целевых клеток до лечения, VOC-профиля целевых клеток до лечения. Создание VOC-профиля MCD целевых клеток посредством: (a) индуцирования MCD в культурах непролеченных целевых клеток, тем самым создавая культуры пост-MCD целевых клеток; и (b) получения данных о выделениях VOC из культур пост-MCD целевых клеток. Выбранную схему лечения применяют к культурам целевых клеток, получают данные о выделениях VOC культур целевых клеток после лечения и определяют действенность выбранной схемы лечения. Лечение признают эффективным в том случае, когда: (a) значения концентрации, полученные с использованием данных о выделениях VOC из культур целевых клеток до лечения, VOC, связанных с использованием VOC-профиля целевых клеток до лечения, превышают значения концентрации, полученные с использованием данных о выделениях VOC культур целевых клеток после лечения, VOC, связанных с использованием VOC-профиля целевых клеток до лечения; и (b) значения концентрации, полученные с использованием данных о выделениях VOC из культур целевых клеток после лечения, VOC, связанных с использованием VOC-профиля MCD целевых клеток, выделяемых культурами целевых клеток после лечения, превышают значения концентрации, полученные с использованием данных о выделениях VOC культур целевых клеток до лечения, VOC, связанных с использованием VOC-профиля MCD целевых клеток, выделяемых культурами целевых клеток до лечения.

**B1****048050****048050****B1**

### **Область раскрываемого технического решения**

Раскрываемое техническое решение в целом относится к выявлению снижения содержания химических веществ в организме и/или в культурах человека и, в частности к способам и к системе для установления взаимосвязи между снижением содержания химических веществ в организме и/или в культурах человека и соответствующими генетическими, медицинскими и/или патологическими состояниями.

#### **Предпосылки раскрываемого технического решения**

В результате метаболических, анаболических и/или катаболических процессов происходит выработка химических соединений. Некоторые из соединений относятся к трем группам соединений, а именно - летучим органическим соединениям (VOC), полуметучим органическим соединениям (SVOC) и летучим серосодержащим соединениям (VSC). Соединения этих групп обычно поддерживают газообразное состояние при комнатной температуре. В данной области техники известен контроль показаний газов, связанных с метаболическими, анаболическими и/или катаболическими процессами. Например, для мониторинга состояния пациента используют контролирование показаний уровня насыщения кислородом (O<sub>2</sub>). Подобным образом, для широкого диапазона заболеваний, связанных с легкими, в качестве индикатора используют углекислый газ (CO<sub>2</sub>).

Публикация "Summary of Safety and Probable Benefit, Menssana Research, Inc. Hearts Breath Test for Grade 3 Heart Transplant Rejection" отсылает к контролированию показаний VOC в выдыхаемом воздухе реципиентов сердца, чтобы помочь в диагностике 3 категории отторжения при трансплантации сердца.

Публикация "A Review of the Volatiles From the Healthy Human Body" подготовленная de Lacy Costello и др., отсылает к набору VOC, полученного от здорового человеческого организма. В данном наборе в выдыхаемом воздухе, слюне, моче, молоке, крови, выделениях кожи и фекалиях в общей сложности выявлено 1840 VOC. 872 были обнаружены в выдыхаемом воздухе, 359 - в слюне, 154 - в крови, 256 - в молоке, 532 - в выделениях кожи, 279 - в моче и 381 - в фекалиях.

Публикация "The Application of Statistical Methods Using VOCs to Identify Patients with Lung Cancer", подготовленная Ulanowska и др., отсылает к опыту с определением группы биомаркеров рака легких. С этой целью от 137 пациентов с подтвержденным раком легких были получены образцы выдыхаемого воздуха. Эти образцы были проанализированы с использованием способа SPME-GC/MS. Выдыхаемый воздух также был получен от 143 здоровых добровольцев с различными привычками в отношении курения (активные курильщики, пассивные курильщики и некурильщики) в качестве контрольной группы. Для обработки и оценки данных использовались статистические способы, такие как дискриминантный анализ (DA) и анализ CHAID с помощью дерева решений. Ulanowska предположила, что химиотерапевтическим лечением рака легких можно управлять с помощью использования молекулярных биомаркеров, таких как аминокислота, пептид, липид и углевод, и что они определяются как молекула, которая отражает патологическое состояние органа и может быть характерным фармакологическим откликом на терапевтическое вмешательство.

Altomare в 2012 г. описал, что анализ выдыхаемого воздуха, с использованием трехквадрупольного газового хроматомасс-спектрометра (далее в данном документе -GC-MS/MS"), может определить VOC, которые характерны для определенных состояний, таких как колоректальный рак и меланома.

Р.С.Т. Публикация заявки на патент WO 2014/180974, поданной от Domingues Ortega и озаглавленной "VOC-Based, Narcolepsy Diagnostic Method", отсылает к выявлению нарколепсии у пациента с помощью получения образца от субъекта и определению уровней по меньшей мере одного VOC в образце, чтобы получить VOC-профиль образца. После этого VOC-профиль образца сравнивают с контрольным VOC-профилем, чтобы определить, есть ли у пациента нарколепсия.

#### **Сущность настоящего раскрываемого технического решения**

Целью раскрываемого технического решения является создание нового способа и системы для установления взаимосвязи между снижением содержания химических веществ по меньшей мере в одном из перечисленного: выдыхаемый человеком воздух, биологические жидкости организма, культуры клеток, и соответствующим отображением генетических или медицинских состояний, и использование этих взаимосвязей для диагностики и/или определения эффективности лечения и/или определения выбора схемы лечения.

В соответствии с одним вариантом осуществления раскрываемого технического решения предоставлен способ определения действенности по меньшей мере одной выбранной схемы лечения метаболического, анаболического, катаболического, генетического и/или медицинского состояния, назначенной пациенту. Способ включает процедуры получения данных о выделениях VOC из культур целевых клеток до лечения и создание, с использованием данных о выделениях VOC из культур целевых клеток до лечения, VOC-профиля целевых клеток до лечения. Способ дополнительно включает процедуру получения VOC-профиля MCD целевых клеток посредством:

(а) индуцирования массовой гибели клеток в культурах непролеченных целевых клеток, тем самым создавая культуры пост-MCD целевых клеток; и

(b) получения данных о выделениях VOC из культур пост-MCD целевых клеток.

Способ также включает процедуры выполнения по меньшей мере одной выбранной схемы лечения по меньшей мере к культурам целевых клеток, получение данных о выделениях VOC из культур целевых

клеток после лечения для каждой выбранной схемы лечения, и определение действенности выбранной схемы лечения. Лечение признают эффективным в том случае, когда:

(а) значения концентрации, полученные с использованием данных о выделениях VOC из культур целевых клеток до лечения, VOC, связанных с VOC-профилем целевых клеток до лечения, превышают значения концентрации, полученные с использованием данных о выделениях VOC культур целевых клеток после лечения, VOC, связанных с VOC-профилем целевых клеток до лечения; и

(б) значения концентрации, полученные с использованием данных о выделениях VOC из культур целевых клеток после лечения, VOC, связанных с VOC-профилем MCD, выделяемым культурами целевых клеток после лечения, превышают значения концентрации, полученные с использованием данных о выделениях VOC культур целевых клеток до лечения, VOC, связанных с VOC-профилем MCD, выделяемым культурами целевых клеток до лечения.

Таким образом, в соответствии с еще одним аспектом раскрываемого технического решения предусмотрено определение эффективности лечения, назначенного пациенту в отношении метаболического, анаболического, катаболического, генетического и/или медицинского состояния. Способ включает процедуры получения данных о выделениях VOC пациента до лечения, VOC, выделяемых по меньшей мере из одного из перечисленного: образцов выдыхаемого воздуха и образцов биологической жидкости организма до по меньшей мере одной выбранной фазы лечения, и получение данных о выделениях VOC культур целевых клеток до лечения. Способ дополнительно включает процедуру получения прогнозируемого VOC-профиля MCD целевых клеток посредством:

(а) индуцирования массовой гибели клеток в культурах непролеченных целевых клеток, тем самым создавая культуры пост-MCD целевых клеток; и

(б) получения данных о выделениях VOC из культур пост-MCD целевых клеток и

(с) прогнозирования уровней концентрации VOC в выдыхаемом воздухе и/или в биологических жидкостях организма, используя диффузионную модель.

Способ также включает процедуры выполнения выбранной схемы лечения в отношении пациента, получение данных о выделениях VOC пациента после лечения из VOC, выделяемых по меньшей мере из одного из перечисленного: образцов выдыхаемого воздуха и образцов биологической жидкости организма, которые были взяты во время и/или после по меньшей мере одной выбранной фазы лечения, и определение эффективности выбранной схемы лечения. Лечение признают эффективным в том случае, когда значения концентрации VOC в прогнозируемом VOC-профиле MCD целевых клеток во время и/или после выбранной фазы лечения, полученные с использованием данных о выделениях VOC пациента после лечения, связанных с по меньшей мере одним из перечисленного: образцов выдыхаемого воздуха и образцов биологической жидкости организма, представляют собой большие значения, чем значения концентрации VOC в прогнозируемом VOC-профиле MCD целевых клеток перед выбранной фазой лечения, полученные с использованием данных о выделениях VOC пациента до лечения, связанных с по меньшей мере одним из перечисленного: образцами выдыхаемого воздуха и образцами биологической жидкости организма.

Таким образом, в соответствии с дополнительным аспектом раскрываемого технического решения предоставляется способ определения эффективности лечения, назначенного пациенту. Способ включает процедуры получения по меньшей мере одного из перечисленного: образцов выдыхаемого воздуха и образцов биологической жидкости организма до по меньшей мере одной фазы лечения, получение данных о выделениях VOC из VOC, выделяемых из по меньшей мере одного из перечисленного: образцов выдыхаемого воздуха и образцов биологической жидкости организма, взятых до по меньшей мере одной фазы лечения, и идентификация хранимого Динамического Дифференциального VOC-профиля, который соответствует полученным данным о выделениях VOC, тем самым устанавливая взаимосвязь патологического состояния с данными о выделениях VOC. Способ дополнительно включает процедуру получения по меньшей мере одного из перечисленного: образцов выдыхаемого воздуха и образцов биологической жидкости организма во время и/или после по меньшей мере одной фазы лечения, получение данных о выделениях VOC из VOC, выделяемых по меньшей мере из одного из перечисленного: образцов выдыхаемого воздуха и образцов биологической жидкости организма, взятых во время и/или после по меньшей мере одной фазы лечения, и классификация эффективности лечения по меньшей мере посредством сравнения значений концентрации VOC в идентифицированном Динамическом Дифференциальном VOC-профиле, полученном перед по меньшей мере одной фазой лечения, со значениями концентрации VOC в идентифицированном Динамическом Дифференциальном VOC-профиле, полученном во время и/или после по меньшей мере одной фазы лечения. По меньшей мере одна фаза лечения классифицируется как успешная в том случае, когда уровни концентрации VOC, связанные с VOC-профилем целевых клеток в Динамическом Дифференциальном VOC-профиле во время и/или после выбранной фазы лечения, уменьшаются относительно значений концентрации VOC в идентифицированном динамическом дифференциальном VOC-профиле до лечения.

#### **Краткое описание графических материалов**

Раскрываемое техническое решение будет понято и оценено более полно из нижеследующего подробного описания, приведенного в сочетании с графическими материалами, на которых

фиг. 1 представляет собой схематическую иллюстрацию системы для установления взаимосвязи между снижением содержания химических веществ по меньшей мере в одном из перечисленного: выдыхаемый человеком воздух, биологические жидкости организма, культуры клеток, и соответствующим отображением генетических или медицинских состояний, а также для использования этих взаимосвязей для диагностики и/или определения эффективности лечения и/или определения выбора схемы лечения, созданной и функционирующей в соответствии с вариантом осуществления раскрываемого технического решения;

Фиг. 2А и 2В представляют собой, соответственно, схематические иллюстрации данных о выделениях VOC и дифференциальный VOC-профиль в соответствии с еще одним вариантом осуществления раскрываемого технического решения;

Фиг. 3А, 3В и 3С представляют собой схематическую иллюстрацию типового способа установления взаимосвязи выделений VOC с соответствующим типом рака в отдельной группе населения, который применяют в соответствии с дополнительным вариантом осуществления раскрываемого технического решения;

Фиг. 4А, 4В, 4С и 4D представляют собой схематическую иллюстрацию способа установления взаимосвязи выделений VOC с целевыми клетками до и после лечения в отдельной группе населения, который применяют в соответствии с еще одним вариантом осуществления раскрываемого технического решения;

Фиг. 5А, 5В и 5С представляют собой схематическую иллюстрацию способа установления взаимосвязи VOC-профилей с патологическими состояниями, которые возникают вследствие патогенных факторов, который применяют в соответствии с дополнительным вариантом осуществления раскрываемого технического решения;

Фиг. 6А-6D представляют собой схематическую иллюстрацию способа определения Динамического дифференциального VOC-профиля для выбранной терапии путем активации гена, участвующего в репарации неспаренных оснований (Mismatch Repair, MMR), в соответствии с еще одним вариантом осуществления раскрываемого технического решения;

Фиг. 7А и 7В представляют собой схематическую иллюстрацию способа определения VOC-профиля целевых клеток, которые образуют резистентные к лечению мутации вследствие выбранной схемы лечения, который применяют в соответствии с дополнительным вариантом осуществления раскрываемого технического решения;

Фиг. 8А и 8В представляют собой схематическую иллюстрацию типового способа установления взаимосвязи выделений VOC с соответствующими атипичными или патологическими клетками отдельного пациента, который применяют в соответствии с еще одним вариантом осуществления раскрываемого технического решения;

Фиг. 9А и 9В являются схематическими иллюстрациями способа установления взаимосвязи выделений VOC с соответствующими целевыми клетками (например, канцерогенными клетками), до и после MCD, у отдельного пациента, который применяют в соответствии с дополнительным вариантом осуществления раскрываемого технического решения;

Фиг. 10А, 10В и 10С представляют собой схематическую иллюстрацию способа определения индивидуального резистентного к лечению VOC-профиля индивидуума для выбранной схемы лечения, который применяют в соответствии с еще одним вариантом осуществления раскрываемого технического решения;

Фиг. 11 представляет собой схематическую иллюстрацию диаграммы типовых трех наборов данных о выделениях VOC, связанных с раком молочной железы конкретного пациента, в соответствии с дополнительным вариантом осуществления раскрываемого технического решения;

Фиг. 12 представляет собой схематическую иллюстрацию способа определения эффективности лечения, который применяют в соответствии с дополнительным вариантом осуществления раскрываемого технического решения;

Фиг. 13А-13Е представляют собой схематическую иллюстрацию способа определения эффективности лечения для отдельного человека, который применяют в соответствии с еще одним вариантом осуществления раскрываемого технического решения;

Фиг. 14 представляет собой схематическую иллюстрацию способа различения активных и неактивных мутаций у пациента и/или культур, который применяют в соответствии с дополнительным вариантом осуществления раскрываемого технического решения;

Фиг. 15А и 15В представляют собой схематическую иллюстрацию способа определения оптимального лечения для пациента, который применяют в соответствии с еще одним вариантом осуществления раскрываемого технического решения;

Фиг. 16 представляет собой схематическую иллюстрацию расширенной модели Фархи (Farhi's model), функционирующей в соответствии с дополнительным вариантом осуществления раскрываемого технического решения; и

Фиг. 17А и 17В представляют собой схематическую иллюстрацию способа увеличения концентрации VOC перед отбором проб и отбора количественно определенной величины воздуха из выбранной

части легких, который применяют в соответствии с еще одним вариантом осуществления раскрываемого технического решения.

#### **Подробное описание вариантов осуществления изобретения**

Раскрываемое техническое решение преодолевает недостатки предшествующего уровня техники путем предоставления способов и системы для установления взаимосвязи между снижением содержания химических веществ, таких как VOC, SVOC и/или VSC, по меньшей мере в одном из перечисленного: выдыхаемом человеком воздухе, биологических жидкостях организма или культурах клеток, и соответствующими генетическими, медицинскими или патологическими состояниями. Эта взаимосвязь может быть использована для диагностики, определения эффективности лечения или для выбора схемы лечения, как для отдельного пациента, так и для отдельной группы населения в целом. Генетические и/или медицинские и/или патологические состояния могут включать в себя канцерогенные процессы на различных этапах, а также состояния, вызванные патогенными факторами (например, бактериями, вирусами, грибами и тому подобным).

В общем, установление взаимосвязи данных о выделениях VOC с соответствующими генетическими, медицинскими и/или патологическими состояниями включает в себя получение данных о выделении VOC (например, с использованием масс-спектрометра), либо *in-vivo* (например, выдыхаемом воздухе), *in-vivo* (например, культивируемых клетках), или обоих случаев, как здоровых, так и нездоровых пациентов, и определения VOC-профиля, связанного с генетическими, медицинскими и/или патологическими состояниями. Затем VOC-профиль может быть сохранен в базе данных и позднее может быть использован для различных целей, как далее будет рассмотрено в данном документе. Термины "VOC", "данные о выделениях VOC" и "VOC-профиль" также должны быть дополнительно описаны ниже.

Кроме того, в данном документе термин "целевые клетки" относится к любым клеткам, представляющим интерес, которые могут проявлять генетическое, медицинское и/или патологическое состояние, которое может привести к генетическому, медицинскому и/или патологическому состоянию (например, раковые клетки, клетки, пораженные болезнью Альцгеймера, микробы или вирусы) или, которые связаны с генетическим, медицинским и/или патологическим состоянием (например, вирус папилломы может привести к раку шейки матки, следовательно, он представляет интерес в отношении к раку шейки матки), происходящим в организме или вне организма. Целевые клетки также могут представлять собой мутации других целевых клеток. Например, канцерогенные клетки представляют собой целевые клетки. Кроме того, целевыми клетками также могут быть бактерии, вирусы и грибы. Целевыми клетками также могут быть пораженные клетки ткани.

Термин "клеточный тип" в данном документе относится к типу или архетипу, из которого возникла целевая клетка. Например, клетки рака молочной железы происходят из клеток, которые присутствуют только в груди. Еще одним примером является резистентный к лечению бактериальный штамм *Klebsiella Pneumonia Carbapenemase* (KPC), который происходит от восприимчивой к лечению исходной бактерии (типа *arg*) - *Klebsiella Pneumonia* (KP).

Термин "культура" относится по меньшей мере к одной культуре. Термин "культура" также может относиться ко множественным культурами и дополнительно может относиться ко множеству культур клеток, выращенных с использованием различных бульонных сред и различных состояний бульона. Например, KPC можно культивировать в Mueller Hinton Brother (MB) или в Tryptic Soy Brother (TSB).

Термин "VOC" относится к любому химическому соединению или соединениям, найденным в образцах *in vivo* и/или *in vitro* (например, образцах выдыхаемого воздуха, образцах мочи, образцах крови и/или образцах культур). Например, термин "VOC" может относиться к летучему органическому соединению, такому как углеводород, сложные эфиры, альдегиды и кетоны, а кроме того, может относиться к летучему серосодержащему соединению, такому как диметилсульфид. Кроме того, термин "VOC" может относиться к сложным молекулам метаболитов и/или биологических элементов. Например, белкам, антителам, ферментам, RNA и DNA.

Термин "данные о выделениях VOC" относится по меньшей мере к наличию или отсутствию выбранного VOC или выбранных VOC. Кроме того, данные о выделениях VOC могут ссылаться на уровни концентрации всех или выбранных VOC в образце. Кроме того, данные о выделениях VOC могут дополнительно относиться к масс-спектрам, ионной подвижности и/или времени удерживания (т.е., время элюирования от столбца GC) выбранного VOC или нескольких выбранных VOC в образце. Данные о выделениях VOC также могут также связаны с полным масс-спектром (молекулярного иона и фрагментов), подвижностью иона и/или временем удерживания, отдельно или в сочетании, всех VOC в образце. Например, аналитическое устройство, такое как газовый хроматограф (Gas Chromatograph, GC) - спектрометр приращенной ионной подвижности (Field Asymmetric Ion Mobility Spectrometer, FAIMS) - Масс-спектрометр (Mass Spectrometer, MS) - обеспечивает GC информацией об удерживании с разделением по времени, информацией о масс-спектрах и о подвижности ионов для каждого обнаруженного VOC. Данные о выделениях VOC могут быть предоставлены в таких единицах измерения, как части на миллион (ppm), части на миллиард (ppb), части на триллион (ppt) и тому подобное. Кроме того, данные о выделениях VOC могут быть предоставлены в интенсивности излучения, например, частей в секунду, ppm в секунду и тому подобное. Данные о выделениях VOC могут быть представлены, например, в векторной

или матричной форме.

Термин "VOC-профиль" относится к данным о выделениях VOC, связанных с соответствующим метаболическим, анаболическим, катаболическим, генетическим и/или медицинским состоянием (например, здоровый человек, нездоровый человек, канцерогенные процессы, метаболические процессы, тип рака, бактерии, вируса или грибов). VOC-профили могут относиться к уровням концентрации VOC и могут альтернативно или дополнительно относиться к соотношению между уровнями концентрации выбранных VOC, или наборами, созданными с помощью некоторых или всех VOC, возникающих в данных о выделениях VOC, как дополнительно объяснено ниже. VOC-профиль может служить шаблоном в отношении выделений VOC, связанных с соответствующим метаболическим, анаболическим, катаболическим, генетическим и/или медицинским состоянием. В данном документе термин "здоровый VOC-профиль" относится к средневзвешенному значению данных о выделениях VOC, относящихся к здоровым пациентам (то есть по меньшей мере одного из следующих: выдыхаемый воздух, биологические жидкости организма или культуры клеток). Аналогичным образом, термин "VOC-профиль целевых клеток" относится к средневзвешенному значению данных о выделениях VOC, относящихся к целевым показателям (то есть по меньшей мере одного из следующих: выдыхаемый воздух, биологические жидкости организма или культуры клеток). Термин "динамический дифференциальный VOC-профиль" относится к диапазону данных о выделениях VOC каждого профиля (т.е., здоровый профиль, целевой профиль) и/или к диапазону между здоровым и целевым VOC-профилями. В данном документе термины "данные о выделениях VOC", "здоровый VOC-профиль", целевой VOC-профиль и дифференциальный VOC-профиль могут выступать в роли прилагательных, описывающих соответствующий термин, например, "VOC-профиль пред-MCD целевых клеток".

Рассмотрим теперь фиг. 1, которая представляет собой схематическую иллюстрацию системы, в общем обозначенной ссылочным номером 100, для установления взаимосвязи между снижением содержания химических веществ по меньшей мере в одном из перечисленного: выдыхаемый человеком воздух, биологические жидкости организма, культуры клеток, и соответствующим отображением генетических или медицинских условий, а также для использования этих взаимосвязей для диагностики и/или определения эффективности лечения и/или определения выбора схемы лечения, созданной и функционирующей в соответствии с вариантом осуществления раскрываемого технического решения. Система включает в себя анализирующее устройство 102, базу данных 104 и процессор 106. Система может дополнительно содержать интерфейс 108 пользователя. Процессор 106 связан с анализирующим устройством 102, с базой данных 104 и с интерфейсом 108 пользователя.

Анализирующее устройство 102 может представлять собой масс-спектрометр (MS), спектрометр подвижности ионов (IMS), газовый хроматограф (GC), различные комбинации MS, GC, IMS или любое другое устройство, которое обеспечивает идентификацию и/или количественную оценку определяемых элементов VOC в образце. Например, анализирующее устройство 102 представляет собой трехквadrupольный газовый хроматограф - масс-спектрометр (GC-MS/MS), который может содержать термический растворитель и который работает в выбранном режиме мониторинга ионов MS. В качестве альтернативы, анализирующее устройство 102 может представлять собой такое анализирующее устройство, как калиброванный времяпролетный масс-спектрометр (Proton Transfer Reaction Time of Flight Mass-Spectrometer, PTR-TOFMS), или калиброванный Масс-спектрометр спектрометрии с выделенными ионными потоками (Selected Ion Flow Tube Mass-Spectrometer, SIFT-MS), спектрометр приращения ионной подвижности (Field asymmetric ion mobility spectrometer, FAIMS), газовый хроматограф - фотонный ионизационный детектор (Gas chromatograph photon ionization detector) или спектрометр приращения ионной подвижности - времяпролетный масс-спектрометр (Field asymmetric ion mobility spectrometer Time of Flight Mass-Spectrometer, FAIMS-TOFMS), или Квадрупольный времяпролетный газовый хроматограф (Gas Chromatograph Quadrupole Time of Flight, GC-QTOF), или газовый хроматограф Orbitrap (напр., GC-exactive) или газовый хроматограф - квадрупольный масс-спектрометр Orbitrap (Gas Chromatograph Quadrupole Mass Spectrometer Orbitrap, GC-Q exactive). Анализирующее устройство 102 используют для получения результатов измерения параметров различных химических веществ, и конкретно - VOC, в выдыхаемом воздухе или в биологических жидкостях организма пациента 110. Анализирующее устройство 102 дополнительно используют для получения результатов измерения параметров различных химических веществ, в культурах 112 клеток. Анализирующее устройство 102 обеспечивает процессор 106 необработанными результатами измерения.

Процессор 106 устанавливает взаимосвязь между снижением содержания химических веществ и соответствующими метаболическими процессами, анаболическими процессами, катаболическими процессами, генетическими состояниями и/или медицинскими состояниями и/или патологическими состояниями, что будет дополнительно подробно описано ниже. Кроме того, процессор 106 использует эти взаимосвязи для диагностики, для определения эффективности лечения и для выбора подходящего лечения, что также будет подробно описано ниже в нижеследующем описании.

Рассмотрим теперь фиг. 2А и 2В, которые, соответственно, представляют собой схематические иллюстрации данных о выделениях VOC, в общем обозначенные ссылочным номером 120, и дифференциальный VOC-профиль, в общем обозначенный ссылочным номером 130, в соответствии с еще одним ва-

риантом осуществления раскрываемого технического решения. Со ссылкой на фиг. 2А горизонтальная ось представляет собой выбранные VOC, которые измеряются, а вертикальная ось представляет уровни концентрации. Как указано выше, уровни концентрации могут быть измерены в n-ных долях (например, ppm, ppb, ppt) или в интенсивности излучения молекул VOC. В целом, существует более 1800 различных VOC, которые выделяются или, которые обнаружены в биологических жидкостях организма и в выдыхаемом обычным человеком воздухе. Однако нет необходимости измерять все эти VOC.

Со ссылкой на фиг. 2В динамический дифференциальный VOC-профиль 130 определяют посредством здорового и целевого VOC-профилей, которые определяют от данных о выделениях VOC для здоровых и культур целевых клеток, от прогнозируемых уровней концентраций VOC в выдыхаемом воздухе и/или в биологических жидкостях организма, и измеренных уровнях концентрации VOC в выдыхаемом воздухе и/или в биологических жидкостях организма. На фиг. 2В символ "X" 132<sub>T</sub> представляет собой относительные уровни концентрации VOC, измеренные от культуры целевых клеток, по отношению к символу "X" 132<sub>H</sub>, который представляет уровни концентрации VOC, измеренные от культуры здоровых клеток. Линия 134<sub>T</sub> и часть четырехугольника 136 над линией 135<sub>H</sub> представляют собой целевые уровни концентрации VOC, которые, как прогнозируют, будут наблюдаться в выдыхаемом воздухе и/или в биологических жидкостях организма и/или в культурах клеток у пациентов с экспрессией или сверхэкспрессией целевых клеток. Линия 134<sub>H</sub> и часть четырехугольника 136 под линией 135<sub>T</sub>, представляют собой здоровые уровни концентрации VOC, которые, как прогнозируют, будут наблюдаться в выдыхаемом воздухе и/или в биологических жидкостях организма и/или культурах клеток пациентов без экспрессии или сверхэкспрессии целевых клеток. Прогнозируемые уровни концентрации VOC определяют посредством применения диффузионной модели (например, уравнения Фархи или модифицированной модели Фархи, оба варианта дополнительно рассмотрены ниже), а также уравнения роста клеток, к уровням концентрации VOC, измеренным в культурах здоровых клеток и культурах целевых клеток. Четырехугольник 136 представляет собой диапазон данных о выделениях VOC, измеренных в выдыхаемом воздухе и/или в биологических жидкостях организма у здоровых пациентов и пациентов с экспрессией или сверхэкспрессией целевых клеток. Линия 135<sub>T</sub> представляет собой самый высокий уровень концентрации, измеренный в группе здоровых пациентов. Линия 135<sub>H</sub> представляет собой самый низкий уровень концентрации VOC, измеренный в группе пациентов с экспрессией или сверхэкспрессией целевых клеток. Диапазон между линией 135<sub>T</sub> и 135<sub>H</sub> представляет собой пороговое значение между максимальным нормальным представлением VOC и представлением VOC целевой клетки из VOC в выдыхаемом воздухе, биологических жидкостях организма или культурах клеток. Диапазон между точкой 138<sub>H</sub> и 138<sub>T</sub> представляет собой динамический диапазон VOC, выделяемых в выдыхаемом воздухе и/или в биологических жидкостях организма. Как изображено на фиг. 2А, не все измеренные VOC включены в VOC-профиль 130, например, когда измеренный уровень концентрации ниже порогового значения.

#### **Создание базы данных VOC-профилей**

Рассмотрим теперь фиг. 3А, 3В и 3С, которые представляют собой схематическую иллюстрацию типового способа установления взаимосвязи выделений VOC с соответствующим типом рака в отдельной группе населения, который применяют в соответствии с дополнительным вариантом осуществления раскрываемого технического решения. В ходе процедуры 150 для каждого выбранного типа рака у некоторого количества пациентов производят взятие по меньшей мере одного из перечисленного: образцов выдыхаемого воздуха и образцов биологической жидкости организма (например, кровь, моча или пот). Термин "тип рака" относится к типу рака (например, яичников, молочной железы, мочевого пузыря, кожи, толстой кишки и т.д.), а также к генетическому подтипу рака (например, HER2+, HER тройной негативный и т.д.). Поскольку тип рака известен до того, как будут получены образцы, каждый образец выдыхаемого воздуха и образец биологической жидкости организма связан с соответствующим типом рака. После процедуры 150 способ продолжается выполнением процедуры 160.

В ходе процедуры 152 у некоторого количества пациентов для каждого выбранного типа рака берут образцы целевых клеток. В примере, приведенном на фиг. 3А-3С, целевые клетки представляют собой канцерогенные клетки соответствующего типа клеток. Такие образцы целевых клеток получают, например, посредством процедуры биопсии. После процедуры 152 способ продолжается выполнением процедуры 162.

В ходе процедуры 154 у некоторого количества пациентов берут образцы здоровых клеток, такого же типа клеток, что и целевые клетки. Эти образцы здоровых клеток также могут быть получены, например, путем процедуры биопсии. После процедуры 154 способ продолжается выполнением процедуры 162.

В ходе процедуры 156 у контрольной группы производят взятие образцов контрольных клеток того же типа, что и целевые клетки. Контрольные клетки представляют собой здоровые клетки, полученные у контрольной группы. Контрольные клетки также могут быть получены, например, посредством процедуры биопсии. После процедуры 156 способ продолжается выполнением процедуры 162.

В ходе процедуры 158 у контрольной группы получают образцы выдыхаемого воздуха и/или образцы биологических жидкостей организма. После процедуры 158 способ продолжается выполнением процедуры 164.

В ходе процедуры 160 получают данные о выделениях VOC по меньшей мере одного из перечисленного: образцов выдыхаемого воздуха и образцов биологической жидкости организма пациентов. Со ссылкой на фиг. 1, анализирующее устройство 102 получает данные о выделениях по меньшей мере одного из перечисленного: выдыхаемого воздуха и биологических жидкостей организма. После процедуры 160 способ продолжается выполнением процедуры 174.

В ходе процедуры 162 определяют геномные последовательности целевых клеток, здоровых клеток и контрольных клеток. Эти геномные последовательности затем классифицируют в соответствии с известными канцерогенными генными мутациями выбранных типов рака. Например, в настоящее время существует более 315 мутаций, вызывающих рак. Эта процедура также называется молекулярной классификацией. После процедуры 162 способ продолжается выполнением процедуры 166.

В ходе процедуры 164 получают данные о выделениях VOC из VOC выделяемых в образцах выдыхаемого воздуха и/или образцах биологической жидкости организма контрольной группы. Со ссылкой на фиг. 1, анализирующее устройство 102 получает данные о выделениях по меньшей мере одного из перечисленного: выдыхаемого воздуха и биологических жидкостей организма контрольной группы. После процедуры 164 способ продолжается выполнением процедуры 176.

В ходе процедуры 166 культивируют образцы целевых клеток, здоровых клеток и контрольных клеток. После процедуры 166 способ продолжается выполнением процедуры 168.

В ходе процедуры 168 из соответствующих культур получают данные о выделениях VOC, относящиеся к культурам целевых клеток, культурам здоровых клеток и культурам контрольных клеток. Со ссылкой на фиг. 1 анализирующее устройство 102 из соответствующих культур получает данные о выделениях, которые относятся к культурам целевых клеток, культурам здоровых клеток и культурам контрольных клеток. После процедуры 168 способ продолжается выполнением процедуры 170.

В ходе процедуры 170 для каждой геномной последовательности, VOC-профиля целевых клеток, VOC-профиля здоровых клеток и VOC-профиля контрольных клеток, с использованием данных о выделениях VOC культур целевых клеток, данных о выделениях VOC культур здоровых клеток и данных о выделениях VOC культур контрольных клеток определяют соответствующую генную мутацию. Первоначально данные о выделениях VOC культур целевых клеток, данные о выделениях VOC культур здоровых клеток и данные о выделениях VOC культур контрольных клеток являются отфильтрованными. Как правило, целевые клетки и здоровые клетки могут создавать VOC-артефакты, которые не связаны с генной мутацией. Сравнение данных о выделениях VOC культур целевых клеток и данных о выделениях VOC культур здоровых клеток друг с другом, а также с данными о выделениях VOC контрольных клеток, используют для снижения уровня влияния несвязанных VOC-артефактов, чтобы лучше отличить VOC, связанные с выбранными генными мутациями. Например, в некоторых случаях рака молочной железы здоровая клетка, возможно, может содержать раковый ген и/или может пребывать в середине процесса трансформации в целевую клетку. В некоторых таких случаях рак все еще может не быть полностью активным. Тем не менее, экспрессия этого гена представляет собой VOC, которые не присутствуют в данных о выделениях VOC культур контрольных клеток, и данные о выделениях VOC образцов выдыхаемого воздуха и образцов биологических жидкостей организма получают у контрольной группы. Таким образом может быть идентифицирована экспрессия этого гена в здоровых клетках. Отфильтрованные данные о выделениях VOC культур целевых клеток получают посредством сравнения данных о выделениях VOC культур целевых клеток как с данными о выделениях VOC культур здоровых клеток, так и с данными о выделениях VOC культур контрольных клеток. Затем посредством сравнения данных о выделениях VOC культур здоровых клеток как с отфильтрованными данными о выделениях VOC культур целевых клеток, так и с данными о выделениях VOC культур контрольных клеток, получают отфильтрованные данные о выделениях VOC культур здоровых клеток. После этого отфильтрованные данные о выделениях VOC культур контрольных клеток получают посредством сравнения данных о выделениях VOC культур контрольных клеток с отфильтрованными данными о выделениях VOC культур здоровых клеток. Затем, посредством сравнения отфильтрованных данных о выделениях VOC культур целевых клеток как с отфильтрованными данными о выделениях VOC культур здоровых клеток, так и с отфильтрованными данными о выделениях VOC культур контрольных клеток, определяют VOC-профиль целевых клеток. VOC-профиль здоровых клеток определяют посредством сравнения отфильтрованных данных о выделениях VOC культур здоровых клеток как с отфильтрованными данными о выделениях VOC культур целевых клеток, так и с отфильтрованными данными о выделениях VOC культур контрольных клеток. VOC-профиль контрольных клеток определяют посредством сравнения отфильтрованных данных о выделениях VOC культур контрольных клеток с отфильтрованными данными о выделениях VOC культур здоровых клеток. Со ссылкой на фиг. 1, процессор 106 определяет, для каждой геномной последовательности, используя данные о выделениях VOC культур целевых клеток, данные о выделениях VOC культур здоровых клеток и данные о выделениях VOC культур контрольных клеток, VOC-профиль целевых клеток, VOC-профиль здоровых клеток и VOC-профиль контрольных клеток, соответствующие каждой генной мутации. После процедуры 170 способ продолжается выполнением процедур 172 и 180.

В ходе процедуры 172 посредством прогнозирования уровней концентрации VOC в выдыхаемом

воздухе и биологических жидкостях организма, используя VOC-профили целевых клеток, VOC-профили здоровых клеток и VOC-профили контрольных клеток каждой генной мутации определяют прогнозируемый VOC-профиль целевых клеток, прогнозируемый VOC-профиль здоровых клеток и прогнозируемый VOC-профиль контрольных клеток. Уровни концентрации VOC прогнозируют с использованием диффузионной модели, такой как уравнение Фархи или модифицированная модель Фархи, которые оба подробно описаны ниже. Поскольку VOC-профили связаны с соответствующими генными мутациями, прогнозируемые VOC-профили также связаны с соответствующими генными мутациями. Со ссылкой на фиг. 1, процессор 106 определяет прогнозируемый VOC-профиль целевых клеток, прогнозируемый VOC-профиль здоровых клеток и прогнозируемый VOC-профиль контрольных клеток. После процедуры 172 способ продолжается выполнением процедур 174 и 176.

В ходе процедуры 174, с использованием прогнозируемого VOC-профиля целевых клеток, прогнозируемого VOC-профиля здоровых клеток и данных о выделениях VOC из выдыхаемого воздуха и биологических жидкостей организма пациентов получают динамический дифференциальный VOC-профиль. Этот динамический дифференциальный VOC-профиль получают посредством минимизации ошибок между прогнозируемым VOC-профилем целевых клеток, прогнозируемым VOC-профилем здоровых клеток и данными о выделениях VOC из образцов выдыхаемого воздуха и образцов биологических жидкостей организма. Поскольку каждый прогнозируемый VOC-профиль целевых клеток и прогнозируемый VOC-профиль здоровых клеток связан с соответствующими генными мутациями, каждый динамический дифференциальный VOC-профиль также связан с соответствующими генными мутациями. Со ссылкой на фиг. 1, процессор 106 определяет динамический дифференциальный VOC-профиль для каждой генной мутации. После процедуры 174 способ продолжается выполнением процедуры 178.

В ходе процедуры 176, с использованием прогнозируемого VOC-профиля контрольных клеток и данных о выделениях VOC из выдыхаемого воздуха и биологических жидкостей организма контрольной группы, получают динамический контрольный VOC-профиль. Подобно динамическому дифференциальному VOC-профилю, динамический контрольный VOC-профиль получают посредством минимизации ошибок между прогнозируемым VOC-профилем контрольных клеток и данными о выделениях VOC из образцов выдыхаемого воздуха и образцов биологических жидкостей организма контрольной группы. Со ссылкой на фиг. 1 процессор 106 определяет динамический контрольный VOC-профиль для каждой генной мутации. После процедуры 176 способ продолжается выполнением процедуры 178.

В ходе процедуры 178 динамический дифференциальный VOC-профиль сравнивают с динамическим контрольным VOC-профилем, чтобы дополнительно определить отличия между ними. Со ссылкой на фиг. 1, процессор 106 сравнивает динамический дифференциальный VOC-профиль с динамическим контрольным VOC-профилем, чтобы дополнительно определить отличия между ними. После процедуры 178 способ продолжается выполнением процедуры 180.

В ходе процедуры 180 VOC-профили сохраняют в базе данных. Со ссылкой на фиг. 1 процессор 106 сохраняет динамический дифференциальный VOC-профиль и динамический контрольный VOC-профиль, а также соответствующий тип рака, в базе данных 104.

В некоторых случаях выделения VOC целевых клеток и здоровых клеток могут быть различными до и после лечения. Например, в случае канцерогенных целевых клеток применяют схемы лечения с использованием массовой гибели клеток (Massive Cell Death, MCD), например, радиационная терапия, химиотерапия, и VOC, выделяемые здоровыми клетками и целевыми клетками, могут быть различными до и после MCD-лечения. Для того, чтобы определить влияние MCD на VOC, которые выделяет пациент, больным, MCD индуцируют в культурах клеток таким образом, что не генерирует VOC-артефакты (например, используя методы мгновенной заморозки, или методы ультрафиолетового (UV) света) и затем устанавливают взаимосвязь между выделениями VOC, полученными до MCD и полученными после MCD, и соответствующими целевыми клетками для отдельной группы населения.

Рассмотрим теперь фиг. 4А, 4В, 4С и 4D, которые представляют собой схематическую иллюстрацию способа установления взаимосвязи выделений VOC с целевыми клетками до и после лечения в отдельной группе населения, который применяют в соответствии с еще одним вариантом осуществления раскрываемого технического решения. В ходе процедуры 200 для каждого выбранного типа целевой клетки у некоторого количества пациентов делают заборы образцов выдыхаемого воздуха и/или образцов биологических жидкостей организма. После процедуры 200 способ продолжается выполнением процедуры 210.

В ходе процедуры 202 для каждого выбранного типа целевых клеток у некоторого количества пациентов берут образцы целевых клеток. Такие образцы целевых клеток получают, например, посредством процедуры биопсии. После процедуры 202 способ продолжается выполнением процедуры 212.

В ходе процедуры 204 у некоторого количества пациентов берут образцы здоровых клеток, такого же типа клеток, что и целевые клетки. Такие образцы здоровых клеток также могут быть получены посредством процедуры биопсии. После процедуры 204 способ продолжается выполнением процедуры 212.

В ходе процедуры 206 у контрольной группы производят взятие образцов контрольных клеток того же типа, что и целевые клетки. Такие образцы контрольных клеток также могут быть получены посред-

ством процедуры биопсии. После процедуры 206 способ продолжается выполнением процедуры 212.

В ходе процедуры 208 у контрольной группы получают образцы выдыхаемого воздуха и/или образцы биологических жидкостей организма. После процедуры 208 способ продолжается выполнением процедуры 214.

В ходе процедуры 210 из VOC, выделяемых в образцах выдыхаемого воздуха и/или в образцах биологических жидкостей организма, которые берут у некоторого количества пациентов, получают данные о выделениях VOC. Со ссылкой на фиг. 1 анализирующее устройство 102 получает данные о выделениях по меньшей мере одного из перечисленного: выдыхаемого воздуха и биологических жидкостей организма, которые берут у некоторого количества пациентов. После процедуры 210 способ продолжается выполнением процедуры 236.

В ходе процедуры 212 определяют геномные последовательности целевых клеток, здоровых клеток и контрольных клеток, и геномные последовательности классифицируют в соответствии с молекулярной классификацией (генетической классификацией). После процедуры 212 способ продолжается выполнением процедуры 216.

В ходе процедуры 214 из VOC, выделяемых в образцах выдыхаемого воздуха и/или образцах биологической жидкости организма контрольной группы, получают данные о выделениях VOC. Со ссылкой на фиг. 1 анализирующее устройство 102 получает данные о выделениях по меньшей мере одного из перечисленного: выдыхаемого воздуха и биологических жидкостей организма контрольной группы. После процедуры 214 способ продолжается выполнением процедуры 234.

В ходе процедуры 216 посредством культивирования образцов целевых клеток, здоровых клеток и контрольных клеток получают культуры целевых клеток, культуры здоровых клеток и культуры контрольных клеток. После процедуры 216 способ продолжается выполнением процедур 218 и 220.

В ходе процедуры 218, до индуцирования MCD, получают данные о выделениях VOC, которые относятся к культурам целевых клеток, культурам здоровых клеток и культурам контрольных клеток. Со ссылкой на фиг. 1 до индуцирования MCD, анализирующее устройство 102 получает данные о выделениях VOC целевых клеток, здоровых клеток и контрольных клеток. После процедуры 218 способ продолжается выполнением процедур 220 и 222.

В ходе процедуры 220 получают отфильтрованные данные о выделениях VOC культур пред-MCD целевых клеток и отфильтрованные данные о выделениях VOC культур пред-MCD здоровых клеток для каждой геномной последовательности, соответствующие каждой генной мутации, а также отфильтрованные данные о выделениях VOC культур пред-MCD контрольных клеток, чтобы снизить уровень влияния несвязанных VOC-артефактов и чтобы лучше отличить VOC, связанные с выбранными генными мутациями, до индуцирования MCD. С этой целью первоначально отфильтрованные данные о выделениях VOC культур пред-MCD целевых клеток получают посредством сравнения данных о выделениях VOC культур целевых клеток как с данными о выделениях VOC культур здоровых клеток, так и с данными о выделениях VOC культур контрольных клеток, которые все были получены до индуцирования MCD. Затем посредством сравнения данных о выделениях VOC культур здоровых клеток (т.е., тех, которые были получены до индуцирования MCD) как с отфильтрованными данными о выделениях VOC культур пред-MCD целевых клеток, так и с данными о выделениях VOC культур контрольных клеток (т.е., тех, которые были получены до индуцирования MCD), полученными до индуцирования MCD, получают отфильтрованные данные о выделениях VOC культур пред-MCD здоровых клеток. После этого, отфильтрованные данные о выделениях VOC культур контрольных клеток определяют посредством сравнения данных о выделениях VOC культур контрольных клеток, полученных до индуцирования MCD, с отфильтрованными данными о выделениях VOC культур пред-MCD здоровых клеток. Со ссылкой на фиг. 1, процессор 106 определяет отфильтрованные данные о выделениях VOC пред-MCD культур целевых клеток, отфильтрованные данные о выделениях VOC культур пред-MCD здоровых клеток и отфильтрованные данные о выделениях VOC культур пред-MCD контрольных клеток для каждой геномной последовательности, соответствующей каждой генной мутации. После процедуры 220 способ продолжается выполнением процедур 228, 230 и 231.

В ходе процедуры 222 в культурах целевых клеток, культурах здоровых клеток и культурах контрольных клеток индуцируют массовую гибель клеток. Предпочтительно MCD индуцируют таким образом, который не генерирует VOC-артефакты (например, используя методы мгновенной заморозки или методы UV света).

В ходе процедуры 224 данные о выделениях VOC, которые относятся к культурам целевых клеток, культурам здоровых клеток и культурам контрольных клеток, получают из их соответствующих культур после массовой гибели клеток. Отметим, что культуры клеток, которые используют до MCD и после MCD, являются теми же самыми культурами. Со ссылкой на фиг. 1 анализирующее устройство 102 получает данные о выделениях VOC целевых клеток, здоровых клеток и контрольных клеток после массовой гибели клеток. После процедуры 222 способ продолжается выполнением процедуры 226.

В ходе процедуры 226 получают отфильтрованные данные о выделениях VOC культур пост-MCD целевых клеток и отфильтрованные данные о выделениях VOC культур пост-MCD здоровых клеток, соответствующие каждой генной мутации, а также отфильтрованные данные о выделениях VOC культур

пост-MCD контрольных клеток, чтобы снизить уровень влияния несвязанных VOC-артефактов и чтобы лучше отличить VOC, связанные с выбранными генными мутациями, после индуцирования MCD. Первоначально отфильтрованные данные о выделениях VOC культур пост-MCD целевых клеток получают посредством сравнения данных о выделениях VOC культур целевых клеток, полученных после индуцирования MCD, как с данными о выделениях VOC культур здоровых клеток, полученных после индуцирования MCD, так и с данными о выделениях VOC культур контрольных клеток, полученных после индуцирования MCD. Затем, отфильтрованные данные о выделениях VOC культур пост-MCD здоровых клеток получают посредством сравнения данных о выделениях VOC культур здоровых клеток (т.е., полученных после индуцирования MCD,) как с отфильтрованными данными о выделениях VOC культур пост-MCD целевых клеток, так и с данными о выделениях VOC культур контрольных клеток (т.е., тех, которые были получены после индуцирования MCD). После этого, посредством сравнения данных о выделениях VOC культур контрольных клеток (т.е., полученных после индуцирования MCD) с отфильтрованными данными о выделениях VOC культур пост-MCD здоровых клеток, определяют отфильтрованный VOC-профиль культур контрольных клеток. Со ссылкой на фиг. 1, процессор 106 определяет отфильтрованные пост-MCD данные о выделениях VOC культур целевых клеток, отфильтрованные данные о выделениях VOC культур пост-MCD здоровых клеток и отфильтрованные данные о выделениях VOC культур пост-MCD контрольных клеток для каждой геномной последовательности, соответствующей каждой генной мутации. После процедуры 226 способ продолжается выполнением процедур 228, 230 и 231.

В ходе процедуры 228 с использованием отфильтрованных данных о выделениях VOC пред-MCD целевых клеток и отфильтрованных данных о выделениях VOC пост-MCD целевых клеток определяют VOC-профиль пред-MCD целевых клеток и VOC-профиль пост-MCD целевых клеток. Со ссылкой на фиг. 1, с использованием отфильтрованных данных о выделениях VOC пред-MCD целевых клеток и отфильтрованных данных о выделениях VOC пост-MCD целевых клеток, процессор 106 определяет VOC-профиль пред-MCD целевых клеток и VOC-профиль пост-MCD целевых клеток. После процедуры 228 способ продолжается выполнением процедуры 232.

В ходе процедуры 230 с использованием отфильтрованных данных о выделениях VOC культур пред-MCD здоровых клеток и отфильтрованных данных о выделениях VOC культур пост-MCD здоровых клеток, определяют VOC-профиль пред-MCD здоровых клеток и VOC-профиль пост-MCD здоровых клеток. Со ссылкой на фиг. 1, с использованием отфильтрованных данных о выделениях VOC культур пред-MCD здоровых клеток и отфильтрованных данных о выделениях VOC культур пост-MCD здоровых клеток, процессор 106 определяет VOC-профиль пред-MCD здоровых клеток и VOC-профиль пост-MCD здоровых клеток. После процедуры 230 способ продолжается выполнением процедуры 232.

В ходе процедуры 231 с использованием отфильтрованных данных о выделениях VOC культур пред-MCD контрольных клеток и отфильтрованных данных о выделениях VOC культур пост-MCD контрольных клеток, определяют VOC-профиль пред-MCD контрольных клеток и VOC-профиль пост-MCD контрольных клеток. Со ссылкой на фиг. 1, с использованием отфильтрованных данных о выделениях VOC культур пред-MCD контрольных клеток и отфильтрованных данных о выделениях VOC культур пост-MCD контрольных клеток, процессор 106 определяет VOC-профиль пред-MCD контрольных клеток и VOC-профиль пост-MCD контрольных клеток. После процедуры 231 способ продолжается выполнением процедуры 232.

В ходе процедуры 232 для каждой генной мутации определяют прогнозируемый VOC-профиль целевых клеток, прогнозируемый VOC-профиль здоровых клеток и прогнозируемый VOC-профиль контрольных клеток. Прогнозируемый VOC-профиль целевых клеток определяют посредством прогнозирования уровней концентрации VOC в выдыхаемом воздухе и биологических жидкостях организма, используя VOC-профиль пред-MCD целевых клеток и VOC-профиль пост-MCD целевых клеток. Прогнозируемый VOC-профиль здоровых клеток определяют посредством прогнозирования уровней концентрации VOC в выдыхаемом воздухе и биологических жидкостях организма, используя VOC-профиль пред-MCD здоровых клеток и VOC-профиль пост-MCD здоровых клеток. Прогнозируемый VOC-профиль контрольных клеток определяют посредством прогнозирования уровней концентрации VOC в выдыхаемом воздухе и биологических жидкостях организма, используя VOC-профиль пред-MCD контрольных клеток и VOC-профиль пост-MCD контрольных клеток. Уровни концентрации VOC прогнозируют с использованием диффузионной модели, такой как уравнение Фархи или модифицированная модель Фархи, которые оба подробно описаны ниже. Со ссылкой на фиг. 1 процессор 106 определяет прогнозируемый VOC-профиль целевых клеток, прогнозируемый VOC-профиль здоровых клеток и прогнозируемый VOC-профиль контрольных клеток. После процедуры 232 способ продолжается выполнением процедур 234, 236 и 240.

В ходе процедуры 234 с использованием прогнозируемого VOC-профиля контрольных клеток и данных о выделениях VOC из выдыхаемого воздуха и биологических жидкостей организма контрольной группы, получают динамический VOC-профиль контрольных клеток. Подобно динамическому дифференциальному VOC-профилю, динамический контрольный VOC-профиль получают посредством минимизации ошибок между прогнозируемым VOC-профилем контрольных клеток и данными о выделениях

VOC из образцов выдыхаемого воздуха и образцов биологических жидкостей организма контрольной группы. Со ссылкой на фиг. 1 процессор 106 определяет динамический контрольный VOC-профиль для каждой генной мутации. После процедуры 234 способ продолжается выполнением процедуры 238.

В ходе процедуры 236, с использованием прогнозируемого VOC-профиля целевых клеток, прогнозируемого VOC-профиля здоровых клеток и данных о выделениях VOC из образцов выдыхаемого воздуха и/или образцы биологических жидкостей организма для каждой генной мутации, получают динамический дифференциальный VOC-профиль. Со ссылкой на фиг. 1, с использованием прогнозируемого VOC-профиля целевых клеток, прогнозируемого VOC-профиля здоровых клеток и данных о выделениях VOC образцов выдыхаемого воздуха и/или образцов биологических жидкостей организма для каждой генной мутации, процессор 106 генерирует динамический дифференциальный VOC-профиль. После процедуры 236 способ продолжается выполнением процедуры 238.

В ходе процедуры 238 динамический дифференциальный VOC-профиль сравнивают с динамическим контрольным VOC-профилем, чтобы дополнительно определить отличия между ними. Со ссылкой на фиг. 1 процессор 106 сравнивает динамический дифференциальный VOC-профиль с динамическим контрольным VOC-профилем, чтобы дополнительно определить отличия между ними. После процедуры 238 способ продолжается выполнением процедуры 240.

В ходе процедуры 240 динамический дифференциальный VOC-профиль и динамический контрольный VOC-профиль сохраняют в базу данных. Со ссылкой на фиг. 1 процессор 106 сохраняет динамический дифференциальный VOC-профиль и динамический контрольный VOC-профиль в базу данных 104.

В соответствии с еще одним вариантом осуществления раскрываемого технического решения, могут быть установлены взаимосвязи между выделениями VOC из туловища и/или культур пациента или пациентов, например, и известными патологическими состояниями, которые возникают вследствие патогенных факторов (например, обычной флоры или патологической флоры), такие как бактерии, вирусы, грибы и тому подобное. В каком-то случае (например, бактерии *E. coli*) эти патогенные факторы могут естественным образом существовать в организме, а патологические состояния характеризуются повышенным или пониженным количеством таких патогенных факторов. Патологическое состояние может также демонстрировать различные выделения VOC до и после лечения в результате VOC-артефактов, связанных с эффектом лечения с применением других бактерий или патогенных факторов в организме (например, VOC-артефакты, связанные с эффектом антибиотиков на нормальной флоре в кишечнике).

Рассмотрим теперь фиг. 5A, 5B и 5C, которые представляют собой схематическую иллюстрацию способа установления взаимосвязи VOC-профилей с патологическими состояниями, которые возникают вследствие патогенных факторов, функционирующей в соответствии с дополнительным вариантом осуществления раскрываемого технического решения.

В ходе процедуры 250 у некоторого количества пациентов с атипичными уровнями целевых клеток, до того, как пациент пройдет какое-либо лечение, связанное с целевыми клетками (например, до того, как пациент принимает антибиотики в случае патогенной бактерии, как, например, *Klebsiella Pneumoniae*), производят взятие по меньшей мере одного из перечисленного: образцов выдыхаемого воздуха и/или образцов биологических жидкостей организма, а также у того же некоторого количества пациентов после того, как пациенты завершают лечение (то есть, патогенный фактор более не является симптомом и/или более не присутствует в культурах пациента), производят взятие по меньшей мере одного из перечисленного: образцов выдыхаемого воздуха и/или образцов биологических жидкостей организма. Следует отметить, что образцы, взятые после успешного лечения, берутся по прошествии периода времени, который включает в себя период времени, необходимый для того, чтобы результаты воздействия лечения полностью сгладились, поэтому VOC-артефакты, связанные с лечением непосредственно и косвенно, более не присутствуют в образцах. После процедуры 250 способ продолжается выполнением процедуры 258.

В ходе процедуры 252 у некоторого количества пациентов с нормальными уровнями целевых клеток берут по меньшей мере одно из перечисленного: образцы выдыхаемого воздуха и образцы биологических жидкостей. После процедуры 252 способ продолжается выполнением процедуры 258.

В ходе процедуры 254 у некоторого количества пациентов с атипичным уровнем целевых клеток, до какого-либо лечения, берут образцы целевых клеток. После процедуры 254 способ продолжается выполнением процедуры 260.

В ходе процедуры 256 у некоторого количества пациентов с нормальным уровнем целевых клеток берут образцы целевых клеток. После процедуры 256 способ продолжается выполнением процедуры 260.

В ходе процедуры 258 у пациентов с атипичными уровнями целевых клеток, полученными до и после лечения (то есть, когда лечение было успешным) получают данные о выделениях VOC из VOC, выделяемых по меньшей мере в одном из перечисленного: образцах выдыхаемого воздуха и/или образцах биологической жидкости организма. Кроме того, у пациентов с нормальными уровнями целевых клеток также получают данные о выделениях VOC из VOC, выделяемых в по меньшей мере одном из перечисленного: образцах выдыхаемого воздуха и/или образцах биологической жидкости организма. Со ссылкой на фиг. 1 анализирующее устройство 102 получает данные о выделениях VOC, выделяемых в по меньшей мере одном из перечисленного: образцах выдыхаемого воздуха и образцах биологических жидко-

стей организма, полученных до какое-либо лечения у пациентов с атипичными уровнями целевых клеток, а также данные о выделениях VOC, выделяемых в по меньшей мере одном из перечисленного: образцах выдыхаемого воздуха и образцах биологических жидкостей организма, полученных после успешного лечения, которые относятся к целевым клеткам (забор образцов выполняют у того же самого некоторого количества пациентов, до и после лечения). Анализирующее устройство 102 дополнительно получает данные о выделениях VOC из VOC, выделяемых в по меньшей мере одном из перечисленного: образцах выдыхаемого воздуха и/или образцах биологических жидкостей организма у некоторого количества пациентов с нормальными уровнями целевых клеток. Следует отметить, что группа, состоящая из некоторого количества пациентов с атипичными уровнями целевых клеток и группа, состоящая из некоторого количества пациентов с нормальными уровнями целевых клеток - это две разные группы. После процедуры 258 способ продолжается выполнением процедур 259 и 282.

В ходе процедуры 259 определяют VOC-профиль целевых клеток выдыхаемого воздуха и/или биологических жидкостей организма и VOC-профиль здоровых клеток выдыхаемого воздуха и/или биологических жидкостей организма. VOC-профиль целевых клеток выдыхаемого воздуха и/или биологических жидкостей организма определяют посредством сравнения данных о выделениях VOC, полученных у некоторого количества пациентов с атипичным уровнем целевых клеток до лечения, как с данными о выделениях VOC, полученными у того же самого некоторого количества пациентов с атипичными уровнями целевых клеток после успешного лечения, так и с данными о выделениях VOC, полученных у пациентов с нормальными уровнями целевых клеток. VOC-профиль здоровых клеток выдыхаемого воздуха и/или биологических жидкостей организма определяют посредством сравнения данных о выделениях VOC выдыхаемого воздуха и/или биологических жидкостей организма у некоторого количества пациентов с нормальными уровнями целевых клеток с VOC-профилем целевых клеток выдыхаемого воздуха и/или биологических жидкостей организма. Со ссылкой на фиг. 1 процессор 106 определяет VOC-профиль целевых клеток выдыхаемого воздуха и/или биологических жидкостей организма и VOC-профиль здоровых клеток выдыхаемого воздуха и/или биологических жидкостей организма. После процедуры 259 способ продолжается выполнением процедур 274 и 276.

В ходе процедуры 260 определяют геномную последовательность целевых клеток как у пациентов с атипичными уровнями целевых клеток, так и у пациентов с нормальными уровнями целевых клеток, и классифицируют целевые клетки. Для молекулярной классификации определяют геномную последовательность целевых клеток у пациентов с атипичными и нормальными уровнями целевых клеток и устанавливают, мутируют ли целевые клетки у пациентов с атипичными уровнями целевых клеток. После процедуры 260 способ продолжается выполнением процедуры 262.

В ходе процедуры 262 посредством культивирования клеток в образцах клеток у пациентов с атипичными уровнями целевых клеток и в образцах клеток у пациентов с нормальными уровнями целевых клеток получают, соответственно, культуры целевых клеток и культуры нормальных клеток. После процедуры 262 способ продолжается выполнением процедур 264 и 266.

В ходе процедуры 264 получают, до индуцирования MCD, данные о выделениях VOC, которые относятся к VOC, выделяемым клетками в культурах целевых клеток и культурах нормальных клеток. Со ссылкой на фиг. 1 анализирующее устройство 102 получает, до индуцирования MCD, данные о выделениях VOC, которые относятся к VOC, выделяемым культурами целевых клеток и культурами нормальных клеток. После процедуры 264 способ продолжается выполнением процедур 266 и 270.

В ходе процедуры 266 в культурах целевых клеток и культурах нормальных клеток индуцируют массовую гибель клеток. Аналогично, как описано выше, MCD индуцируют таким образом, чтобы не создавать VOC-артефакты (например, мгновенная заморозка, UV свет). После процедуры 266 способ продолжается выполнением процедуры 268.

В ходе процедуры 268 получают, после индуцирования MCD, данные о выделениях VOC, которые относятся к VOC, выделяемым клетками культур целевых клеток и культур нормальных клеток. Следует отметить, что культуры клеток, которые используют для получения данных о выделениях VOC после MCD, являются теми же культурами клеток, которые используют для получения VOC до MCD. Со ссылкой на фиг. 1 анализирующее устройство 102 получает данные о выделениях VOC, которые относятся к VOC, выделяемыми культурами клеток после индуцирования MCD. После процедуры 268 способ продолжается выполнением процедуры 272.

В ходе процедуры 270 данные о выделениях VOC культур целевых клеток, полученные до индуцирования MCD, сравнивают с данными о выделениях VOC культур нормальных клеток, полученных до индуцирования MCD, чтобы определить различия между ними. Данные о выделениях VOC культур целевых клеток относятся к данным о выделениях VOC культур клеток, возникающих у пациентов с атипичными уровнями целевых клеток до какого-либо лечения. Нормальные данные о выделениях VOC относятся к данным о выделениях VOC культур клеток, возникающих у пациентов с нормальными уровнями целевых клеток. Со ссылкой на фиг. 1 процессор 106 сравнивает данные о выделениях VOC культур целевых клеток с данными о выделениях VOC культур нормальных клеток до индуцирования MCD, чтобы определить различия между ними. После процедуры 270 способ продолжается выполнением процедуры 274.

В ходе процедуры 272 данные о выделениях VOC культур целевых клеток, полученные после индуцирования MCD, сравнивают с данными о выделениях VOC культур нормальных клеток после индуцирования MCD, чтобы определить различия между ними. Со ссылкой на фиг. 1 процессор 106 сравнивает данные о выделениях VOC культур целевых клеток, полученные после индуцирования MCD, с данными о выделениях VOC культур нормальных клеток, полученные после индуцирования MCD, чтобы определить различия между ними. После процедуры 272 способ продолжается выполнением процедуры 276.

В ходе процедуры 274 получают VOC-профиль пред-MCD целевых клеток и VOC-профиль пост-MCD целевых клеток. Эти профили получают посредством сравнения данных о выделениях VOC культур целевых клеток, полученных до индуцирования MCD, как с данными о выделениях VOC культур целевых клеток, полученными после индуцирования MCD, так и с VOC-профилем целевых клеток выдыхаемого воздуха и/или биологических жидкостей организма. Со ссылкой на фиг. 1 посредством сравнения данных о выделениях VOC культур целевых клеток, полученных до индуцирования MCD, как с данными о выделениях VOC культур целевых клеток, полученными после индуцирования MCD, так и с VOC-профилем целевых клеток выдыхаемого воздуха и/или биологических жидкостей организма, процессор 106 создает VOC-профиль пред-MCD целевых клеток и VOC-профиль пост-MCD целевых клеток. После процедуры 274 способ продолжается выполнением процедуры 278.

В ходе процедуры 276 получают VOC-профиль пред-MCD нормальных клеток и VOC-профиль пост-MCD нормальных клеток. Эти профили получают посредством сравнения данных о выделениях VOC культур нормальных клеток, полученных до индуцирования MCD, как с данными о выделениях VOC культур нормальных клеток, полученными после индуцирования MCD, так и с VOC-профилем здоровых клеток выдыхаемого воздуха и/или биологических жидкостей организма. Со ссылкой на фиг. 1 посредством сравнения данных о выделениях VOC культур нормальных клеток, полученных до индуцирования MCD, как с данными о выделениях VOC культур нормальных клеток, полученными после индуцирования MCD, так и с VOC-профилем здоровых клеток выдыхаемого воздуха и/или биологических жидкостей организма, процессор 106 создает VOC-профиль пред-MCD нормальных клеток и VOC-профиль пост-MCD нормальных клеток. После процедуры 276 способ продолжается выполнением процедуры 278.

В ходе процедуры 278 определяют прогнозируемый целевой VOC-профиль и прогнозируемый целевой VOC-профиль. Прогнозируемый целевой VOC-профиль определяют посредством прогнозирования уровней концентрации в выдыхаемом воздухе и биологических жидкостях организма, используя VOC-профиль пред-MCD целевых клеток и VOC-профиль пост-MCD целевых клеток. Прогнозируемый здоровый VOC-профиль определяют посредством прогнозирования уровней концентрации в выдыхаемом воздухе и биологических жидкостях организма, используя здоровый VOC-профиль пред-MCD и здоровый VOC-профиль пост-MCD. Уровни концентрации VOC прогнозируют с использованием диффузионной модели, такой как уравнение Фархи или модифицированная модель Фархи, которые оба подробно описаны ниже. Со ссылкой на фиг. 1, процессор 106 определяет прогнозируемый целевой VOC-профиль и прогнозируемый здоровый VOC-профиль. После процедуры 278 способ продолжается выполнением процедур 280 и 282.

В ходе процедуры 280, посредством сравнения данных о выделениях VOC выдыхаемого воздуха и/или биологических жидкостей организма у некоторого количества пациентов с атипичными уровнями целевых клеток с данными о выделениях VOC выдыхаемого воздуха и/или биологических жидкостей организма у некоторого количества пациентов с нормальными уровнями целевых клеток, прогнозируемым VOC-профилем целевых клеток и прогнозируемым VOC-профилем здоровых клеток, создают VOC-профиль атипичной реакции и VOC-профиль нормальной реакции, в зависимости от реакции пациентов на целевые клетки. Эти VOC-профили атипичной реакции и нормальной реакции связаны с реакцией пациентов на целевые клетки (например, реакция иммунной системы, создание антител). Со ссылкой на фиг. 1, посредством сравнения данных о выделениях VOC выдыхаемого воздуха и/или биологических жидкостей организма у некоторого количества пациентов с атипичными уровнями целевых клеток с данными о выделениях VOC выдыхаемого воздуха и/или биологических жидкостей организма у некоторого количества пациентов с нормальными уровнями целевых клеток, прогнозируемым VOC-профилем целевых клеток и прогнозируемым VOC-профилем здоровых клеток, процессор 106 создает VOC-профиль атипичной реакции и VOC-профиль нормальной реакции, в зависимости от реакции пациентов на целевые клетки. После процедуры 280 способ продолжается выполнением процедур 282 и 284.

В ходе процедуры 282 с использованием прогнозируемого VOC-профиля целевых клеток, прогнозируемого VOC-профиля здоровых клеток, VOC-профиля атипичной реакции, VOC-профиля атипичной реакции, данных о выделениях VOC выдыхаемого воздуха и/или биологических жидкостей организма у некоторого количества пациентов с атипичными уровнями целевых клеток и данных о выделениях VOC выдыхаемого воздуха и/или биологических жидкостей организма у некоторого количества пациентов с нормальными уровнями целевых клеток, получают динамический дифференциальный VOC-профиль. Со ссылкой на фиг. 1 процессор 106 создает динамический дифференциальный VOC-профиль. После процедуры 282 способ продолжается выполнением процедуры 284.

В ходе процедуры 284 VOC-профили сохраняют в базе данных. Со ссылкой на фиг. 1 процессор 106 сохраняет VOC-профили в базе данных 104.

В соответствии с еще одним вариантом осуществления раскрываемого технического решения может быть установлена взаимосвязь между выделениями VOC из организма пациента или пациентов, и воздействием целевых клеток на лечение путем активации гена, участвующего в репарации неспаренных оснований (Mismatch Repair, MMR) посредством определения динамического дифференциального VOC-профиля для каждой выбранной терапии путем активации MMR гена. Рассмотрим теперь фиг. 6A-6D, которые представляют собой схематическую иллюстрацию способа определения динамического дифференциального VOC-профиля для выбранной терапии путем активации гена, участвующего в репарации неспаренных оснований (Mismatch Repair, MMR), в соответствии с еще одним вариантом осуществления раскрываемого технического решения.

В ходе процедуры 300 для каждого выбранного гена до выполнения лечения путем активации MMR гена, у некоторого количества пациентов берут образцы выдыхаемого воздуха и/или образцы биологических жидкостей организма. Гены выбирают из генов, которые подходят для терапии путем активации MMR гена. После процедуры 300 способ продолжается выполнением процедуры 302.

В ходе процедуры 302 из VOC, выделяемых в образцах выдыхаемого воздуха и/или образцах биологической жидкости организма, получают данные о выделениях VOC. Со ссылкой на фиг. 1 анализирующее устройство 102 получает данные о выделениях VOC образцов выдыхаемого воздуха и/или образцов биологических жидкостей организма. После процедуры 302, способ продолжается выполнением процедуры 348.

В ходе процедуры 304 для каждого выбранного гена у некоторого количества пациентов берут образцы целевых клеток. После процедуры 304, способ продолжается выполнением процедуры 308.

В ходе процедуры 306, для каждого выбранного гена, у того же некоторого количества пациентов берут образцы здоровых клеток, того же типа, что и целевые клетки (т.е., для каждого выбранного гена у каждого пациента из некоторого количества пациентов берут набор целевых клеток и набор здоровых клеток). После процедуры 306 способ продолжается выполнением процедуры 308.

В ходе процедуры 308 два набора культур целевых клеток и культур здоровых клеток получают из образцов целевых клеток и образцов здоровых клеток. Для ясности объяснения, которое следует, первый из наборов культур целевых клеток называется "набор А культур", а второй из наборов культур целевых клеток называется "набор В культур". После процедуры 308 способ продолжается выполнением процедуры 310.

В ходе процедуры 310 получают данные о выделениях VOC до лечения, которые относятся к клеткам в двух наборах культур целевых клеток (т.е., набор А культур и набор В культур), а также к культурам здоровых клеток. Со ссылкой на фиг. 1 анализирующее устройство 102 получает данные о выделениях VOC, которые относятся к двум культурам - культурам целевых клеток и культурам здоровых клеток. После процедуры 310 способ продолжается выполнением процедур 312, 328, 330, 331.

В ходе процедуры 312 верифицируют геномную последовательность целевых клеток как в наборах культур целевых клеток (т.е., в наборе А культур и в наборе В культур), так и в здоровых клетках в культурах здоровых клеток. При определении динамического дифференциального VOC-профиля для терапии путем активации MMR гена геномная последовательность целевых клеток уже известна и лишь должна быть верифицирована, а для культур здоровых клеток, с целью обеспечения отсутствия или определения уровня патологического процесса или состояния - определена геномная последовательность. После процедуры 312 способ продолжается выполнением процедуры 314.

В ходе процедуры 314, посредством сравнения данных о выделениях VOC культур целевых клеток обоих наборов культур целевых клеток (т.е., набора А культур и набора В культур), с данными о выделениях VOC культур здоровых клеток, полученными из культур здоровых клеток, определяют VOC-профиль целевых клеток до лечения, соответствующий целевым клеткам, и VOC-профиль здоровых клеток до лечения, соответствующий здоровым клеткам. Со ссылкой на фиг. 1, процессор 106 определяет VOC-профиль целевых клеток до лечения и VOC-профиль здоровых клеток до лечения. После процедуры 314 способ продолжается выполнением процедур 316, 318, 320 и 340.

В ходе процедуры 316 выбранная схема лечения путем активации MMR гена применяется к клеткам в первом наборе из двух наборов культур целевых клеток (т.е., наборе А культур). После процедуры 316 способ продолжается выполнением процедуры 322.

В ходе процедуры 318 индуцируют массовую гибель клеток во втором наборе из двух наборов культур целевых клеток (т.е., наборе В культур), который не был подвержен никакому лечению таким способом, который не генерируют остаточные VOC-артефакты (например, используя для культур целевых клеток методы мгновенной заморозки или методы ультрафиолетового - UV света). После процедуры 318 способ продолжается выполнением процедуры 324.

В ходе процедуры 320 к клеткам в культуре здоровых клеток применяют терапию путем активации MMR гена. После процедуры 320, способ продолжается выполнением процедуры 326.

В ходе процедуры 322 после применения выбранной схемы лечения путем активации MMR гена получают данные о выделениях VOC культур целевых клеток после лечения, которые относятся к целе-

вым клеткам в первом наборе культур целевых клеток (т.е., наборе А культур). Со ссылкой на фиг. 1 анализирующее устройство 102 после применения лечения путем активации MMR гена получает данные о выделениях VOC культур целевых клеток после лечения, которые относятся к целевым клеткам в наборе А культур. После процедуры 322 способ продолжается выполнением процедуры 328.

В ходе процедуры 324 после индукции MCD, получают данные о выделениях VOC культур пост-MCD целевых клеток, которые относятся к целевым клеткам во втором наборе культур целевых клеток (т.е., наборе В культур). Со ссылкой на фиг. 1 анализирующее устройство 102 после индукции MCD получает данные о выделениях VOC культуры пост-MCD целевых клеток, которые относятся к целевым клеткам в наборе В культур. После процедуры 324 способ продолжается выполнением процедуры 330.

В ходе процедуры 326 после выбранной схемы лечения путем активации MMR гена, получают данные о выделениях VOC культур здоровых клеток после лечения, которые относятся к культурам здоровых клеток. Со ссылкой на фиг. 1 анализирующее устройство 102 после применения лечения путем активации MMR гена получает данные о выделениях VOC культур здоровых клеток после лечения, которые относятся к культурам здоровых клеток. После процедуры 326 способ продолжается выполнением процедуры 332.

В ходе процедуры 328 посредством сравнения данных о выделениях VOC культур целевых клеток до лечения целевых клеток, полученных с использованием целевых клеток в первом наборе культур целевых клеток (т.е., наборе А культур), с данными о выделениях VOC культур целевых клеток после лечения целевых клеток, полученными с использованием целевых клеток в первом наборе культур целевых клеток (т.е., наборе А культур), создают целевой VOC-профиль активации MMR гена. Целевой VOC-профиль активации MMR гена относится к VOC, выделяемым культурами целевых клеток, когда была применена выбранная схема лечения путем активации MMR гена. Со ссылкой на фиг. 1 посредством сравнения данных о выделениях VOC культур целевых клеток до лечения целевых клеток, полученных с использованием целевых клеток в первом наборе культур целевых клеток, с данными о выделениях VOC культур целевых клеток после лечения целевых клеток, полученными с использованием целевых клеток в первом наборе культур целевых клеток, после того, как была проведена выбранная терапия путем активации MMR гена, процессор 106 создает целевой VOC-профиль активации MMR гена. После процедуры 328 способ продолжается выполнением процедуры 334.

В ходе процедуры 330 посредством сравнения данных о выделениях VOC культур целевых клеток до лечения целевых клеток, полученных с использованием целевых клетки во втором наборе культур целевых клеток (т.е., наборе В культур), с данными о выделениях VOC культуры пост-MCD целевых клеток, полученных с использованием целевых клеток во втором наборе культур целевых клеток (т.е., наборе В культур) после того, как был индуцирован MCD, получают VOC-профиль пост-MCD. VOC-профиль пост-MCD целевых клеток относится к VOC, выделяемым культурой "В" целевых клеток в том случае, когда MCD была индуцирована таким образом, который не создает остаточные VOC. Со ссылкой на фиг. 1 посредством сравнения данные о выделениях VOC культуры целевых клеток до лечения, полученные с использованием целевых клеток во втором наборе культур целевых культур до MCD, с данные о выделениях VOC культуры пост-MCD целевых клеток, полученные с использованием целевых клеток во втором наборе культур целевых клеток после индуцирования MCD, процессор 106 создает VOC-профиль пост-MCD целевых клеток. После процедуры 330 способ продолжается выполнением процедуры 336.

В ходе процедуры 332 посредством сравнения данных о выделениях VOC культур здоровых клеток до лечения здоровых клеток данные о выделениях VOC после лечения здоровых клеток, получают VOC-профиль активации MMR гена здоровых клеток. VOC-профиль активации MMR гена здоровых клеток относится к VOC, выделяемым культурами здоровых клеток в том случае, когда была применена схема лечения путем активации MMR гена. Со ссылкой на фиг. 1 посредством сравнения данных о выделениях VOC культур здоровых клеток до лечения здоровых клеток с данными о выделениях VOC культур здоровых клеток после лечения здоровых клеток, процессор 106 создает VOC-профиль активации MMR гена здоровых клеток. После процедуры 332 способ продолжается выполнением процедуры 338.

В ходе процедуры 334, посредством прогнозирования уровней концентрации VOC в выдыхаемом воздухе и биологических жидкостях организма с использованием целевого VOC-профиля активации MMR гена, определяют прогнозируемый целевой VOC-профиль активации MMR гена. Уровни концентрации VOC прогнозируют с использованием диффузионной модели, такой как уравнение Фархи или модифицированная модель Фархи, которые оба подробно описаны ниже. Со ссылкой на фиг. 1, процессор 106 определяет прогнозируемый целевой VOC-профиль активации MMR гена. После процедуры 334 способ продолжается выполнением процедуры 342.

В ходе процедуры 336 посредством прогнозирования уровней концентрации VOC в выдыхаемом воздухе и в биологических жидкостях организма с использованием VOC-профиля пост-MCD целевых клеток, определяют прогнозируемый VOC-профиль пост-MCD целевых клеток. Уровни концентрации VOC прогнозируют с использованием диффузионной модели, такой как уравнение Фархи или модифицированная модель Фархи, которые оба подробно описаны ниже. Со ссылкой на фиг. 1 процессор 106 определяет прогнозируемый VOC-профиль пост-MCD целевых клеток. После процедуры 336 способ

продолжается выполнением процедуры 342.

В ходе процедуры 338 посредством прогнозирования уровней концентрации VOC в выдыхаемом воздухе и биологических жидкостях организма с использованием VOC-профиля активации MMR гена здоровых клеток, определяют прогнозируемый VOC-профиль активации MMR гена здоровых клеток. Уровни концентрации VOC прогнозируют с использованием диффузионной модели, такой как уравнение Фархи или модифицированная модель Фархи, которые оба подробно описаны ниже. Со ссылкой на фиг. 1 процессор 106 определяет прогнозируемый VOC-профиль активации MMR гена здоровых клеток. После процедуры 338 способ продолжается выполнением процедуры 342.

В ходе процедуры 342 начинают лечение пациентов путем активации MMR гена. После процедуры 342 способ продолжается выполнением процедуры 344.

В ходе процедуры 344 у некоторого количества пациентов во время и/или после по меньшей мере одной выбранной фазы выбранной схемы лечения путем активации MMR гена берут по меньшей мере одно из перечисленного: образцы выдыхаемого воздуха и образцы биологических жидкостей организма. После процедуры 344 способ продолжается выполнением процедуры 346.

В ходе процедуры 346 по меньшей мере для одной выбранной фазы выбранной схемы лечения путем активации MMR гена получают данные о выделениях VOC из VOC, выделяемых в образцах выдыхаемого воздуха и/или образцах биологических жидкостей организма пациентов. Со ссылкой на фиг. 1 анализирующее устройство 102 получает данные о выделениях VOC из VOC, выделяемых в образцах выдыхаемого воздуха и/или образцах биологических жидкостей организма пациентов во время и/или после по меньшей мере одной выбранной фазы выбранной схемы лечения путем активации MMR гена. После процедуры 346 способ продолжается выполнением процедуры 348.

В ходе процедуры 348 с использованием прогнозируемого целевого VOC-профиля активации MMR гена, прогнозируемого VOC-профиля MCD целевых клеток, прогнозируемого VOC-профиля активации MMR гена здоровых клеток и данных о выделениях VOC выдыхаемого воздуха и/или биологических жидкостей организма некоторого количества пациентов до лечения и после лечения, получают динамический дифференциальный VOC-профиль для каждой выбранной генной мутации. Следует отметить, что для каждого пациента данные о выделениях VOC выдыхаемого воздуха и/или биологических жидкостей организма с использованием образца, взятого до лечения путем активации MMR гена, данные о выделениях VOC выдыхаемого воздуха и/или биологических жидкостей организма с использованием образца, взятого в течение или после лечения, должны быть взяты от одного и того же пациента. Со ссылкой на фиг. 1 с использованием прогнозируемого целевого VOC-профиля активации MMR гена, прогнозируемого VOC-профиля MCD целевых клеток, прогнозируемого VOC-профиля активации MMR гена здоровых клеток и данных о выделениях VOC некоторого количества пациентов до того, как они были пролечены, во время лечения или после того, как они были пролечены с помощью терапии путем активации MMR гена, процессор 106 создает динамический дифференциальный VOC-профиль. После процедуры 348 способ продолжается выполнением процедуры 350.

В ходе процедуры 350 VOC-профили сохраняют в базе данных. Со ссылкой на фиг. 1 процессор 106 сохраняет VOC-профили в базе данных 104.

Измерение VOC также может быть использовано для определения того, создали ли целевые клетки резистентную к лечению мутацию или мутации. Кроме того, мутировавшие целевые клетки привести к другим мутациям в том случае, если будут подвергнуты такому же лечению, или же другой схеме лечения. Другая схема лечения может представлять собой такой же тип лечения (например, химиотерапию, лучевую терапию или антибиотики) с различной дозировкой терапевтического агента, или же другой тип лечения. Другими словами, лечение может привести к поколениям мутаций. Например, целевая клетка типа TP-53 рака легких может мутировать к целевой клетке типа KSR, в том случае, когда ее подвергают одному лечению. Целевая клетка типа KSR может мутировать к другому типу целевой клетки рака легких, в том случае, когда ее подвергают тому же, или же другому лечению. С этой целью данные о выделениях целевых клеток целевых клеток, которые, как известно, развивают лечение, устойчивые мутации или мутации, получают до и после того, как выполняют лечение, известное как такое, которое вызывает создание резистентной к лечению мутации или мутаций. Культуры до лечения и после лечения являются одними и теми же культурами. Данные о выделениях VOC культур целевых клеток, которые создают одну или несколько устойчивых к лечению мутаций (проверенные генетическим секвенированием), сравнивают с данными о выделениях VOC культур до выполнения лечения. Этот процесс может повторяться несколько раз для того же самого лечения и/или несколько раз для различных схем лечения. Создают комплексный VOC-профиль резистентных к лечению целевых клеток, который включает в себя VOC-профили целевых клеток, всех или выбранных из мутационных генераций. Термин "тип" целевых клеток в данном документе относится к целевым ячейкам, которые могут мутировать или не могут мутировать из других целевых клеток, или к целевым клеткам, которые были или которые не были ранее пролечены. Рассмотрим теперь фиг. 7A и 7B, которые представляют собой схематическую иллюстрацию способа определения VOC-профиля целевых клеток, которые образуют резистентные к лечению мутации вследствие выбранной схемы лечения, который применяют в соответствии с дополнительным вариантом осуществления раскрываемого технического решения.

В ходе процедуры 400 получают культуру клеток, соответствующую целевым клеткам выбранного типа, которые известны как такие, которые создают резистентные к лечению мутации. После процедуры 400 способ продолжается выполнением процедуры 402.

В ходе процедуры 402, до назначения схемы лечения, получают данные о выделениях VOC, которые относятся к VOC, выделяемым целевыми клетками в культурах целевых клеток. Со ссылкой на фиг. 1, анализирующее устройство 102 получает данные о выделениях VOC, которые относятся к VOC, выделяемым целевыми клетками до того, как они будут пролечены, в культурах целевых клеток. После процедуры 402 способ продолжается выполнением процедуры 404 и процедуры 414.

В ходе процедуры 404 лечение, которое известно как такое, которое создает резистентную к лечению мутацию или мутации, применяют к культурам целевых клеток. После процедуры 404 способ продолжается выполнением процедуры 406.

В ходе процедуры 406 производят выявление в пролеченных культурах целевых клеток таких целевых клеток, которые создают резистентность лечения, например используя микроскопическое сканирование. После процедуры 406 способ продолжается выполнением процедуры 408.

В ходе процедуры 408 для каждой идентифицированной резистентной к лечению мутировавшей целевой клетки (т.е., после применения выбранной схемы лечения) получают соответствующую культуру мутировавших целевых клеток. Другими словами, новые культуры этих резистентных к лечению мутировавших целевых клеток создаются отдельно, так что к ним могут применять выбранную схему лечения, чтобы определить дополнительные резистентные к лечению мутации. После процедуры 408 способ продолжается выполнением процедуры 410.

В ходе процедуры 410 целевые клетки, идентифицированные для созданных резистентных к лечению мутаций, генетически секвенированы для определения мутации или мутаций (то есть, если такие существовали) и для выявления молекулярной классификации целевых клеток после лечения. После процедуры 410 способ продолжается выполнением процедуры 412.

В ходе процедуры 412 с помощью соответствующей культуры мутировавших целевых клеток получают данные о выделениях VOC, которые относятся к мутировавшим целевым клеткам. Со ссылкой на фиг. 1, с помощью культуры мутировавших целевых клеток анализирующее устройство 102 получает данные о выделениях VOC. После процедуры 412 способ продолжается выполнением процедуры 414.

В ходе процедуры 414, посредством сравнения данных о выделениях VOC культур целевых клеток до лечения (т.е., культур целевых клеток до лечения) с данными о выделениях VOC культур мутировавших целевых клеток из культур мутировавших клеток, создают VOC-профиль резистентных к лечению целевых клеток. Со ссылкой на фиг. 1 посредством сравнения данных о выделениях VOC культур целевых клеток до какого-либо лечения с данными о выделениях VOC культур целевых клеток культуры мутировавших целевых клеток, процессор 106 создает резистентный к лечению VOC-профиль. После процедуры 414 способ продолжается выполнением процедуры 416.

В ходе процедуры 416 определяют комплексный резистентный к лечению VOC-профиль. Комплексный резистентный к лечению VOC-профиль включает в себя информацию от VOC-профилей резистентных к лечению целевых клеток выбранного количества генераций мутаций. Со ссылкой на фиг. 1 процессор 106 определяет комплексный резистентный к лечению VOC-профиль. После процедуры 416 способ продолжается выполнением процедуры 418.

В ходе процедуры 418 посредством прогнозирования уровней концентрации VOC в выдыхаемом воздухе и в биологических жидкостях организма с использованием комплексного резистентного к лечению VOC-профиля, определяют прогнозируемый комплексный резистентный к лечению VOC-профиль. Уровни концентрации VOC прогнозируют с использованием диффузионной модели, такой как уравнение Фархи или модифицированная модель Фархи, которые оба подробно описаны ниже. Со ссылкой на фиг. 1 процессор 106 определяет прогнозируемый комплексный резистентный к лечению VOC-профиль. После процедуры 418 способ продолжается выполнением процедуры 420.

В ходе процедуры 420 прогнозируемые резистентные к лечению VOC-профили сохраняют в базе данных. Со ссылкой на фиг. 1 процессор 106 сохраняет прогнозируемые резистентные к лечению VOC-профили в базе данных 104.

Следует отметить, что способ, описанный на фиг. 7А и 7В, может повторяться для выбранного количества схем лечения или для мутаций, или для обоих. Комплексный резистентный к лечению VOC-профиль включает информацию из каждого из этих повторений. Вышеуказанные сохраненные резистентные к лечению VOC-профили могут быть использованы для идентификации индивидуального резистентного к лечению VOC-профиля отдельного человека.

#### **Определение VOC-профилей для отдельного человека**

Подобно определению VOC-профилей для широких слоев населения, VOC-профили могут быть определены для отдельных людей. Как указано выше, в соответствии с раскрываемым техническим решением, могут быть установлены взаимосвязи, например, между выделениями VOC из организма пациента или пациентов и соответствующим типом рака, который возникает вследствие генной мутации или мутаций клеток. Ниже приведены примеры установления взаимосвязи между выделениями VOC из организма отдельного пациента и соответствующим типом рака, который возникает вследствие генной му-

тации клеток. Тем не менее, методы могут быть применены к любой форме и типу клеток.

Рассмотрим теперь фиг. 8А и 8В, которые представляют собой схематическую иллюстрацию типового способа установления взаимосвязи выделений VOC с соответствующими атипичными или патологическими клетками отдельного пациента, который применяют в соответствии с еще одним вариантом осуществления раскрываемого технического решения. На фиг. 8А и 8В типовые патологические клетки представляют собой форму типа рака.

В ходе процедуры 450, для выбранной генной мутации клетки, у пациента берут по меньшей мере одно из перечисленного: образцы выдыхаемого воздуха и образцы биологической жидкости организма (например, кровь, моча или пот). Генная мутация клетки может быть связана с типом рака. Термин "тип рака" относится к типу рака (например, яичников, молочной железы, мочевого пузыря, кожи, толстой кишки и т.д.), а также к генетическому подтипу рака (например, HER2+, HER тройной негативный и т.д.). Тип рака и генетическая мутация, вызывающая этот рак, известны до того, как будут взяты образцы. Взятый образец выдыхаемого воздуха и образец биологической жидкости организма связан с этим типом рака. После процедуры 450 способ продолжается выполнением процедуры 456.

В ходе процедуры 452 у пациента берут образцы целевых клеток, которые демонстрируют выбранную генную мутацию. В примере, представленном на Фигурах 8А и 8В, целевые клетки представляют собой канцерогенные клетками соответствующего типа рака, демонстрирующие соответствующую генную мутацию. Такие целевые клетки получают, например, посредством процедуры биопсии. После процедуры 452 способ продолжается выполнением процедуры 458.

В ходе процедуры 454 у пациента берут образцы здоровых клеток, такого же типа, что и целевые клетки. Такие здоровые клетки также могут быть получены, например, посредством процедуры биопсии. После процедуры 454 способ продолжается выполнением процедуры 458.

В ходе процедуры 456 получают данные о выделениях VOC по меньшей мере одного из перечисленного: образцов выдыхаемого воздуха и образцов биологической жидкости организма. Со ссылкой на фиг. 1, анализирующее устройство 102 получает данные о выделениях по меньшей мере одного из перечисленного: выдыхаемого воздуха и биологических жидкостей организма. После процедуры 456 способ продолжается выполнением процедуры 468.

В ходе процедуры 458 в образцах клеток культивируют целевые и здоровые клетки. После процедуры 458 способ продолжается выполнением процедуры 460.

В ходе процедуры 460 определяют геномную последовательность культивированных целевых клеток и здоровых клеток. Затем молекулярную классификацию образцов клеток верифицируют в соответствии с известными генными мутациями. Поскольку в целом классификация генетической мутации целевых клеток пациента известна до того, как производится отбор целевых клеток, эта классификация должна быть лишь верифицирована. Например, в настоящее время существует более 315 соответствующих мутаций. Эта процедура также называется молекулярной классификацией. После процедуры 460 способ продолжается выполнением процедуры 462.

В ходе процедуры 462 получают данные о выделениях VOC, которые относятся как к целевым клеткам, так и к здоровым клеткам. Со ссылкой на фиг. 1 анализирующее устройство 102 получает данные о выделениях, которые относятся как к целевым, так и к здоровым клеткам. После процедуры 462 способ продолжается выполнением процедуры 464.

В ходе процедуры 464, посредством сравнения данных о выделениях VOC культур целевых клеток с данными о выделениях VOC культур здоровых клеток, определяют VOC-профиль целевых клеток, соответствующий выбранной генной мутации (и, таким образом, соответствующему типу рака) и VOC-профиль здоровых клеток, соответствующий здоровым клеткам. Со ссылкой на фиг. 1 посредством сравнения данных о выделениях VOC культур целевых клеток и данных о выделениях VOC культур здоровых клеток, процессор 106 создает VOC-профиль целевых клеток и VOC-профиль здоровых клеток. После процедуры 464 способ продолжается выполнением процедуры 466.

В ходе процедуры 466 посредством прогнозирования уровней концентрации VOC в выдыхаемом воздухе и в биологических жидкостях организма с использованием VOC-профиля целевых клеток определяют прогнозируемый VOC-профиль целевых клеток, а также, посредством прогнозирования уровней концентрации VOC в выдыхаемом воздухе и в биологических жидкостях организма с использованием VOC-профиля здоровых клеток, определяют прогнозируемый VOC-профиль здоровых клеток. Уровни концентрации VOC прогнозируют с использованием диффузионной модели, такой как уравнение Фархи или модифицированная модель Фархи, которые оба подробно описаны ниже. Поскольку VOC-профиль целевых клеток связан с выбранной генной мутацией, прогнозируемый VOC-профиль целевых клеток также связан с той же генной мутацией. Со ссылкой на фиг. 1 с использованием VOC-профиля целевых клеток и VOC-профиля здоровых клеток, процессор 106 определяет прогнозируемый VOC-профиль целевых клеток и прогнозируемый VOC-профиль здоровых клеток. После процедуры 466 способ продолжается выполнением процедуры 468.

В ходе процедуры 468, с использованием прогнозируемого VOC-профиля целевых клеток, прогнозируемого VOC-профиля здоровых клеток и данных о выделениях VOC из выдыхаемого воздуха и биологических жидкостей организма получают динамический дифференциальный VOC-профиль. Этот ди-

намический дифференциальный VOC-профиль получают посредством минимизации ошибок между прогнозируемым VOC-профилем целевых клеток и данными о выделениях VOC из образцов выдыхаемого воздуха и образцов биологических жидкостей организма. Поскольку прогнозируемый VOC-профиль целевых клеток связан с соответствующими генными мутациями, динамический дифференциальный VOC-профиль также связан с этой генной мутацией. Со ссылкой на фиг. 1, процессор 106 определяет динамический дифференциальный VOC-профиль. После процедуры 468 способ продолжается выполнением процедуры 470.

В ходе процедуры 470 динамические дифференциальные VOC-профили сохраняют в базе данных. Со ссылкой на фиг. 1 процессор 106 сохраняет VOC-профили в базе данных 104.

VOC-профили могут быть использованы для определения эффективности лечения отдельного пациента. Однако для определения эффективности лечения необходимо определить влияние схемы лечения (например, химиотерапии, радиационной терапии), которая вызывает массовую гибель клеток (MCD), на VOC, выделяемые пациентом. Это влияние определяют посредством индуцирования MCD в культуре клеток таким образом, который не создает VOC-артефакты (например, используя методы мгновенной заморозки или методы UV света) и установлением взаимосвязи между выделениями VOC и соответствующими целевыми клетками у отдельного пациента, до и после MCD. Рассмотрим теперь фиг. 9A и 9B, которые являются схематическими иллюстрациями способа установления взаимосвязи выделений VOC с соответствующими целевыми клетками (например, канцерогенными клетками), до и после MCD, у отдельного пациента, который применяют в соответствии с дополнительным вариантом осуществления раскрываемого технического решения.

В ходе процедуры 500, для выбранной целевой клетки и/или генной мутации клетки, у пациента берут по меньшей мере одно из перечисленного: образцы выдыхаемого воздуха и образцы биологической жидкости организма (например, кровь, моча или пот). Аналогично, как описано выше, тип целевой клетки и генетическая мутация, вызывающая патологическое состояние, известны до того, как будут взяты образцы. Взятый образец выдыхаемого воздуха и образец биологической жидкости организма связан с этим типом целевой клетки. После процедуры 500 способ продолжается выполнением процедуры 506.

В ходе процедуры 502 для каждого выбранного типа целевой клетки у пациента берут образцы целевых клеток. Типы типов целевых клеток могут представлять собой целевые клетки, демонстрирующие выбранную генную мутацию или вызывая патологическое состояние. В примере, представленном на фиг. 9A и 9B, целевые клетки представляют собой канцерогенные клетки соответствующего типа рака, демонстрирующие соответствующую генную мутацию. Тем не менее, способ, описанный на фиг. 9A и 9B, может быть применен к любым целевым клеткам. Такие целевые клетки получают, например, посредством процедуры биопсии. После процедуры 502 способ продолжается выполнением процедуры 508.

В ходе процедуры 504 у пациента берут образцы здоровых клеток, такого же типа, что и целевые клетки. Такие здоровые клетки также могут быть получены, например, посредством процедуры биопсии. После процедуры 504 способ продолжается выполнением процедуры 508.

В ходе процедуры 506 получают данные о выделениях VOC по меньшей мере одного из перечисленного: образцов выдыхаемого воздуха и образцов биологической жидкости организма. Со ссылкой на фиг. 1 анализирующее устройство 102 получает данные о выделениях по меньшей мере одного из перечисленного: выдыхаемого воздуха и биологических жидкостей организма. После процедуры 506 способ продолжается выполнением процедуры 528.

В ходе процедуры 508 определяют геномную последовательность целевых клеток и здоровых клеток. Затем геномную последовательность классифицируют в соответствии с известными канцерогенными генными мутациями выбранного типа рака. Эта процедура также называется молекулярной классификацией. После процедуры 508 способ продолжается выполнением процедуры 510.

В ходе процедуры 510 в образцах клеток культивируют целевые и здоровые клетки. После процедуры 510 способ продолжается выполнением процедур 512 и 514.

В ходе процедуры 512 получают данные о выделениях VOC, которые относятся как к здоровым клеткам, так и к целевым клеткам. Со ссылкой на фиг. 1 анализирующее устройство 102 получает данные о выделениях, которые относятся как к здоровым, так и к целевым клеткам. После процедуры 512 способ продолжается выполнением процедуры 518.

В ходе процедуры 514 в культурах целевых клеток и в культурах здоровых клеток индуцируют MCD. Предпочтительно MCD индуцируют таким образом, который не генерирует VOC-артефакты (например, используя методы мгновенной заморозки или методы UV света). Следует отметить, что MCD индуцируют в тех же культурах целевых клеток и культурах здоровых клеток, которые использовали для получения данных о выделениях VOC пред-MCD. После процедуры 514 способ продолжается выполнением процедуры 516.

В ходе процедуры 516, после того, как в культурах целевых клеток и в культурах здоровых клеток была индуцирована MCD, получают данные о выделениях VOC, которые относятся к культурам целевых клеток и данные о выделениях VOC, которые относятся к культурам здоровых клеток. Со ссылкой на фиг. 1 анализирующее устройство 102 получает данные о выделениях VOC как с использованием культур целевых клеток, так и с использованием культур здоровых клеток после MCD. После процедуры 516

способ продолжается выполнением процедуры 520.

В ходе процедуры 518 данные о выделениях VOC культур целевых клеток сравнивают с данными о выделениях VOC культур здоровых клеток до MCD, чтобы определить различия между ними. Со ссылкой на фиг. 1 процессор 106 сравнивает данные о выделениях VOC культур целевых клеток с данными о выделениях VOC культур здоровых клеток до MCD, чтобы определить различия между ними. После процедуры 518 способ продолжается выполнением процедур 522 и 524.

В ходе процедуры 520 данные о выделениях VOC культур целевой клетки сравнивают с данными о выделениях VOC культур здоровых клеток после MCD, чтобы определить различия между ними. Со ссылкой на фиг. 1 процессор 106 сравнивает данные о выделениях VOC культур целевых клеток с данными о выделениях VOC культур здоровых клеток после MCD, чтобы определить различия между ними. После процедуры 520 способ продолжается выполнением процедур 522 и 524.

В ходе процедуры 522 посредством сравнения данных о выделениях VOC культур целевых клеток до MCD, с данными о выделениях VOC культур целевых клеток после MCD, создают VOC-профиль пред-MCD целевых клеток и VOC-профиль пост-MCD целевых клеток. Со ссылкой на фиг. 1 посредством сравнения данных о выделениях VOC культур целевых клеток до MCD с данными о выделениях VOC культур целевых клеток после MCD, процессор 106 создает VOC-профиль пред-MCD целевых клеток и VOC-профиль пост-MCD целевых клеток. После процедуры 522 способ продолжается выполнением процедуры 526.

В ходе процедуры 524, посредством сравнения данных о выделениях VOC культур здоровых клеток до MCD, с данными о выделениях VOC культур здоровых клеток после MCD, создают VOC-профиль пред-MCD здоровых клеток и VOC-профиль пост-MCD здоровых клеток. Со ссылкой на фиг. 1, посредством сравнения данных о выделениях VOC культур здоровых клеток до MCD с данными о выделениях VOC культур здоровых клеток после MCD, процессор 106 создает VOC-профиль пред-MCD здоровых клеток и VOC-профиль пост-MCD здоровых клеток. После процедуры 524 способ продолжается выполнением процедуры 526.

В ходе процедуры 526 определяют прогнозируемый VOC-профиль пред-MCD целевых клеток, прогнозируемый VOC-профиль пост-MCD целевых клеток, прогнозируемый VOC-профиль пред-MCD здоровых клеток и прогнозируемый VOC-профиль пост-MCD здоровых клеток. Прогнозируемый VOC-профиль пред-MCD целевых клеток и прогнозируемый VOC-профиль пост-MCD целевых клеток определяют посредством прогнозирования уровней концентрации VOC в выдыхаемом воздухе и в биологических жидкостях организма с использованием VOC-профиля пред-MCD целевых клеток и VOC-профиля пост-MCD целевых клеток. Прогнозируемый VOC-профиль пред-MCD здоровых клеток и прогнозируемый VOC-профиль пост-MCD здоровых клеток определяют посредством прогнозирования уровней концентрации VOC в выдыхаемом воздухе и в биологических жидкостях организма с использованием VOC-профиля пред-MCD здоровых клеток и VOC-профиля пост-MCD здоровых клеток. Уровни концентрации VOC прогнозируют с использованием диффузионной модели, такой как уравнение Фархи или модифицированная модель Фархи, которые оба подробно описаны ниже. Поскольку VOC-профиль пред-MCD целевых клеток и VOC-профиль пост-MCD целевых клеток связаны с выбранной генной мутацией, прогнозируемый VOC-профиль пред-MCD целевых клеток и прогнозируемый VOC-профиль пост-MCD целевых клеток также связаны с той же генной мутацией. Со ссылкой на фиг. 1 процессор 106 определяет прогнозируемые уровни концентрации VOC в выдыхаемом воздухе и в биологических жидкостях организма с использованием VOC-профиля пред-MCD целевых клеток, VOC-профиля пост-MCD целевых клеток, VOC-профиля пред-MCD здоровых клеток и VOC-профиля пост-MCD здоровых клеток. После процедуры 526, способ продолжается выполнением процедуры 528.

В ходе процедуры 528 с использованием прогнозируемого VOC-профиля пред-MCD целевых клеток, прогнозируемого VOC-профиля пост-MCD целевых клеток, прогнозируемого VOC-профиля пред-MCD здоровых клеток, прогнозируемого VOC-профиля пост-MCD здоровых клеток и данных о выделениях VOC выдыхаемого воздуха и биологических жидкостей организма, получают динамический дифференциальный VOC-профиль. Этот динамический дифференциальный VOC-профиль получают посредством минимизации ошибок между прогнозируемым VOC-профилем пред-MCD целевых клеток, VOC-профилем пост-MCD целевых клеток и данных о выделениях VOC образцов выдыхаемого воздуха и образцов биологических жидкостей организма. Поскольку прогнозируемый VOC-профиль пред-MCD целевых клеток и VOC-профиль пост-MCD целевых клеток связаны с соответствующими генными мутациями, динамический дифференциальный VOC-профиль также связан с этими генными мутациями. Со ссылкой на фиг. 1 процессор 106 определяет динамический дифференциальный VOC-профиль. После процедуры 528 способ продолжается выполнением процедуры 530.

В ходе процедуры 530 динамические дифференциальные VOC-профили сохраняют в базе данных. Со ссылкой на фиг. 1 процессор 106 сохраняет динамический дифференциальный VOC-профиль в базе данных 104.

Рассмотрим теперь фиг. 10A, 10B и 10C, которые представляют собой схематическую иллюстрацию способа определения индивидуального резистентного к лечению VOC-профиля индивидуума для выбранной схемы лечения, который применяют в соответствии с еще одним вариантом осуществления рас-

кываемого технического решения. В ходе процедуры 550 для отдельного человека определяют индивидуальный резистентный к лечению VOC-профиль, например, в соответствии со способом, описанным в данном документе ниже в сочетании с фиг. 13А, 13В, 13С, 13D и 13Е. После процедуры 550 способ продолжается выполнением процедуры 552.

В ходе процедуры 552 культивируют целевые клетки отдельного человека, которые будут пролечены. После процедуры 552 способ продолжается выполнением процедуры 554.

В ходе процедуры 554 получают данные о выделениях VOC, которые относятся к культурам целевых клеток до лечения. Со ссылкой на фиг. 1 анализирующее устройство 102 получает данные о выделениях VOC, которые относятся к культуры целевых клеток до лечения. После процедуры 554 способ продолжается выполнением процедуры 556 и процедуры 570.

В ходе процедуры 556 по меньшей мере одну выбранную схему лечения назначают для культур целевых клеток. Когда выбранная схема лечения или схемы лечения включают в себя более одного препарата и/или терапии, эти выбранные схемы лечения применяются отдельно и сопряжены с различными наборами соответствующих культур целевых клеток. После процедуры 556 способ продолжается выполнением процедуры 558 и процедуры 562.

В ходе процедуры 558, после того, как по меньшей мере одна выбранная схема лечения была применена к культурам целевых клеток, получают данные о выделениях VOC культур целевых клеток. Со ссылкой на фиг. 1 после по меньшей мере одной выбранной схемы лечения, анализирующее устройство 102 получает данные о выделениях VOC культур целевых клеток. После процедуры 558 способ продолжается выполнением процедуры 559 и процедуры 568.

В ходе процедуры 559 посредством сравнения данных о выделениях VOC культур целевых клеток до лечения с данными о выделениях VOC культур целевых клеток после лечения, каждой из по меньшей мере одной схемы лечения отдельно создают VOC-профиль целевых клеток до лечения и VOC-профиль целевых клеток после лечения. Со ссылкой на фиг. 1 посредством сравнения данных о выделениях VOC культур целевых клеток до лечения с данными о выделениях VOC культур целевых клеток после лечения, процессор 106 создает VOC-профиль целевых клеток до лечения и VOC-профиль целевых клеток после лечения. После процедуры 559 способ продолжается выполнением процедуры 560.

В ходе процедуры 560 посредством сравнения VOC-профиля целевых клеток до лечения и VOC-профиля целевых клеток после лечения, которые сравнивают с сохраненными прогнозируемыми комплексными резистентными к лечению VOC-профилями (например, такими профилями, как те, которые определяют в соответствии с описанным выше в сочетании с фиг. 7А и 7В способом), идентифицируют резистентные к лечению мутации. Со ссылкой на фиг. 1, для того чтобы идентифицировать резистентные к лечению мутации, процесс 106 сравнивает VOC-профиль целевых клеток до лечения и VOC-профиль целевых клеток после лечения с сохраненными прогнозируемыми комплексными резистентными к лечению VOC-профилями. После процедуры 560 способ продолжается выполнением процедуры 562.

В ходе процедуры 562 целевые клетки, которые были идентифицированы как такие, которые создают резистентную к лечению мутацию, с соответствующим VOC-профилем целевых клеток после лечения, и такие, которые не отображаются в сохраненных прогнозных комплексных резистентных к лечению VOC-профилям, культивируют отдельно для получения новых культур целевых клеток. После процедуры 562 способ продолжается выполнением процедуры 566.

В ходе процедуры 564, для культивированных отдельно целевых клеток, которые демонстрируют резистентную к лечению мутацию (т.е., которые были идентифицированы в культурах, но не были идентифицированы тогда, когда VOC-профиль целевых клеток после лечения был сравнен с сохраненным прогнозируемым комплексным резистентным к лечению VOC-профилем), определена геномная последовательность и выполнена молекулярная идентификация, чтобы идентифицировать и классифицировать резистентную к лечению мутацию. После процедуры 564 способ продолжается выполнением процедуры 566.

В ходе процедуры 566 получают данные о выделениях VOC новых культур целевых клеток. Со ссылкой на фиг. 1 анализирующее устройство 102 получает данные о выделениях VOC новых культур целевых клеток. После процедуры 566 способ продолжается выполнением процедуры 568.

В ходе процедуры 568 посредством сравнения данных о выделениях VOC культур целевых клеток до лечения с новыми данными о выделениях VOC культур целевых клеток после лечения, определяют новый VOC-профиль целевых клеток после лечения. Со ссылкой на фиг. 1 посредством сравнения данных о выделениях VOC культур целевых клеток до лечения с новыми данными о выделениях VOC культур целевых клеток после лечения процессор 106 определяет новый VOC-профиль целевых клеток после лечения. После процедуры 568 способ продолжается выполнением процедуры 570.

В ходе процедуры 570 посредством сравнения данных о выделениях VOC, полученных от культур целевых клеток до лечения, с VOC-профилем целевых клеток до лечения, с VOC-профилем целевых клеток после лечения (т.е., которые относятся к резистентной к лечению мутации, идентифицированной с использованием сохраненных прогнозируемых комплексных резистентных к лечению VOC-профилей), с новым VOC-профилем целевых клеток после лечения (т.е., которые относятся к мутации, идентифицированной с использованием генного секвенирования и молекулярной идентификации) и с данными о вы-

делениях VOC, полученными от новых культур целевых клеток (т.е., которые относятся к целевым клеткам, которые создают резистентность к лечению), определяют комплексный индивидуальный резистентный к лечению VOC-профиль. Со ссылкой на фиг. 1 посредством сравнения данных о выделениях VOC, полученных от культур целевых клеток до лечения, с VOC-профилем целевых клеток до лечения, с VOC-профилем целевых клеток после лечения, с новым VOC-профилем целевых клеток после лечения и с данными о выделениях VOC, полученными от новых культур целевых клеток, процессор 106 определяет комплексный индивидуальный резистентный к лечению VOC-профиль. После процедуры 570 способ продолжается выполнением процедуры 572.

В ходе процедуры 572 посредством прогнозирования уровней концентрации VOC в выдыхаемом воздухе и в биологических жидкостях организма с использованием комплексного индивидуального резистентного к лечению VOC-профиля, определяют прогнозируемый комплексный индивидуальный резистентный к лечению VOC-профиль. Уровни концентрации VOC прогнозируют с использованием диффузионной модели, такой как уравнение Фархи или модифицированная модель Фархи, которые оба подробно описаны ниже. Со ссылкой на фиг. 1 процесс 106 определяет прогнозируемый комплексный индивидуальный резистентный к лечению профиль. После процедуры 572 способ продолжается выполнением процедуры 574.

В ходе процедуры 574 посредством использования VOC-профиля индивидуальной эффективности лечения в качестве фильтра для прогнозируемого комплексного резистентного к лечению VOC-профиля, чтобы снизить уровень артефактов, которые не связаны с мутацией, демонстрирующей резистентность к лечению, определяют динамический комплексный резистентный к лечению VOC-профиль. Со ссылкой на фиг. 1, процесс 106 использует сохраненную индивидуальную эффективность лечения, чтобы снизить уровень артефактов, которые не связаны с мутацией, демонстрирующей резистентность к лечению, в прогнозируемом комплексном резистентном к лечению VOC-профиле, и определяет динамический комплексный резистентный к лечению VOC-профиль. После процедуры 574 способ продолжается выполнением процедуры 576.

В ходе процедуры 576, динамический комплексный индивидуальный резистентный к лечению VOC-профиль сохраняют в базе данных. Со ссылкой на фиг. 1, процессор 106 сохраняет динамический комплексный индивидуальный резистентный к лечению VOC-профиль в базе данных 104.

#### **Использование сохраненных VOC-профилей**

Одним из вариантов использования VOC-профилей является определение того, является ли человек носителем канцерогенной генетической мутации, а также дополнительно определить, какая канцерогенная генетическая мутация активна в человеке. С этой целью у человека производят отбор данных о выделениях VOC выдыхаемого воздуха и/или биологических жидкостей организма. Эти данные о выделениях VOC затем сравнивают с сохраненными динамическими дифференциальными VOC-профилями (например, динамические дифференциальные VOC-профили, определенные в соответствии с способом, описанным в сочетании с фиг. 3А, 3В и 3С). Как указано выше, каждый из этих сохраненных динамических дифференциальных VOC-профилей связан с соответствующей генетической мутацией. Когда установлено соответствие между данными о выделениях VOC и по меньшей мере одним сохраненным динамическим дифференциальным VOC-профилем, такой пациент идентифицируется как носитель канцерогенной генетической мутации. Кроме того, генную мутацию, связанную с динамическим дифференциальным VOC-профилем, который наилучшим образом соответствует полученным данным о выделениях VOC, идентифицируют как активную генную мутацию.

VOC-профили, хранящиеся в базе данных, могут быть использованы для определения эффективности назначенного пациенту лечения. Таким образом, даже во время длительного лечения, которое может включать в себя множество фаз (например, химиотерапию, радиотерапию, лекарства), эффективность лечения можно определить посредством получения данных о выделениях VOC из выдыхаемого пациентом воздуха и/или биологических жидкостей организма пациента до лечения, и установления того, какие из динамических дифференциальных или прогнозируемых VOC-профилей, хранящихся в базе данных, соответствует полученным данным о выделениях VOC. Данные о выделениях VOC выдыхаемого воздуха и/или биологических жидкостей организма также получают после по меньшей мере одной выбранной фазы выбранной схемы лечения (то есть между по меньшей мере одним из перечисленного: фаза лечения или в конце лечения или любой их комбинации). Для того, чтобы выяснить эффективность назначенного лечения, данные о выделениях VOC, полученные после по меньшей мере одной выбранной фазы выбранной схемы лечения также сравнивают как с сохраненными динамическими дифференциальными или прогнозируемыми VOC-профилями, так и с данными о выделениях VOC, полученными до лечения. В тех случаях, когда данные о выделениях VOC получают для более чем одной фазы лечения, их сравнивают друг с другом, с данными о выделениях VOC до лечения, а также с сохраненными динамическими дифференциальными или прогнозируемыми VOC-профилями. В тех случаях, когда уже началось лечение пациента, эффективность лечения может быть определена посредством получения данных о выделениях VOC из выдыхаемого воздуха и/или биологических жидкостей организма пациента до и после выбранной фазы лечения. Для определения эффективности лечения данные о выделениях VOC, полученные до выбранной фазы лечения, сравнивают с данными о выделениях VOC, полученными после вы-

бранной фазы лечения, а также с сохраненным динамическим дифференциальным или прогнозируемым VOC-профилем.

Кроме того, как указано выше, при определении VOC-профилей используют MCD. Как будет дополнительно подробно описано ниже, при определении эффективности лечения MCD также используют таким образом, чтобы не создавать VOC-артефакты. Как правило, VOC, выделяемые целевыми клетками до и после лечения или после фазы лечения, могут отличаться от пациента к пациенту, от одного состояния к другому, а также со временем, в которое были получены VOC. Например, VOC и уровни концентрации, полученные у женщины во время менструации, будут отличаться от VOC и уровней их концентрации, полученных, когда у этой женщины нет менструации. В дополнительном примере пациент может находиться под влиянием другого медицинского состояния (то есть иного кроме того, от которого лечится). Таким образом, VOC, выделяемые целевыми клетками такого пациента, а также уровни концентрации этих VOC, могут отличаться от пациента, который не находится под влиянием другого медицинского состояния.

Поскольку VOC, выделяемые целевыми клетками до и после лечения, или после фазы лечения, могут отличаться от пациента к пациенту, от одного состояния к другому, а также со временем, в которое были получены VOC, целесообразно получить информацию, которая относится к ожидаемым выделениям VOC (т.е., какие VOC выделяются и какие их концентрации) после лечения или после фазы назначенного лечения. Когда клетки умирают, их мембрана распадается. Когда мембрана распадается, то выделяются VOC, которые были "в ловушке" в пределах клетки. Следовательно, когда целевая ячейка была обработана и умерла, ожидается, что уровни концентрации VOC, которые были "в ловушке" в пределах клетки, возрастут. Такие целевые клетки разрушают индуцируя MCD таким образом, чтобы не создавать в целевых клетках VOC-артефакты. Измерение уровней концентраций VOC, выделяемых этими разрушенными клетками, предоставляет ожидаемые результаты лечения для конкретного пациента с соответствующим геномом и состоянием здоровья во время лечения. Ожидается, что оптимальное лечение уничтожит все целевые клетки у пациента. Таким образом, значения концентрации VOC, связанные с MCD (то есть VOC, которые были "в ловушке" в пределах клеток) возрастают, когда лечение эффективно. Таким образом, сравнивая значения концентрации VOC в VOC, полученных из целевых клеток после лечения или после фазы лечения, со значениями концентрации VOC в VOC, полученных после того, как была индуцирована MCD, обеспечивают индикацию, достигло ли лечение ожидаемых результатов. В качестве дополнительной индикации эффективности лечения значения концентрации VOC, связанных с целевыми клетками, уменьшается, когда лечение эффективно. Кроме того, значения концентрации VOC, связанные со здоровыми клетками, остаются неизменными, когда лечение эффективно. Кроме того, лечение является эффективным, когда определяют отсутствие резистентности к лечению или потенциала мутации, как дополнительно подробно описано ниже.

Рассмотрим теперь фиг. 11, которая представляет собой схематическую иллюстрацию диаграммы, в общем обозначенную ссылочным номером 580, типовых трех наборов данных 582, 584 и 586 о выделениях VOC, связанных с раком молочной железы конкретного пациента, в соответствии с дополнительным вариантом осуществления раскрываемого технического решения. В примере, приведенном на фиг. 11, данные 582, 584 и 586 о выделениях VOC относятся к конкретному пациенту с раком молочной железы. Данные 582 о выделениях VOC описывают выделения VOC выбранных VOC здоровых клеток после MCD (то есть либо непосредственно пациента, либо культуры - как дополнительно объяснено ниже). Данные 584 о выделениях VOC описывают выделения VOC выбранных VOC целевых клеток до MCD, а данные 586 выделений VOC описывают выделения VOC выбранных VOC целевых клеток после MCD. Как видно на фиг. 11, VOC, обозначенное 100, демонстрирует большее значение концентрации в данных 586 выделений VOC (т.е., после MCD), чем значения концентрации в данных 584 концентрации (т.е., до MCD). В частности, в типовом случае, изображенном на фиг. 11, VOC, обозначенное 100, представляет собой 3-метилгексан. Соответственно, оптимальное лечение, в случае рака молочной железы конкретного пациента, к которому относится график 580, будет показывать увеличение значений концентрации 3-метилгексана, а также другие VOC, как показано на фиг. 11. Другие VOC, измеренные на фиг. 11, представляют собой, например, 2-этилгексанол, 5-этил-3-метилоктан, ацетон, этанол, этилацетат, этилбензол, изононан, изопрен, нонанал, стирол, толуол и ундекан.

Рассмотрим теперь фиг. 12 которая представляет собой схематическую иллюстрацию способа определения эффективности лечения, который применяют в соответствии с дополнительным вариантом осуществления раскрываемого технического решения.

В ходе процедуры 600, до начала по меньшей мере одной фазы лечения, у пациента производят забор образцов выдыхаемого воздуха и/или образцов биологических жидкостей организма. После процедуры 600 способ продолжается выполнением процедуры 602.

В ходе процедуры 602 до начала по меньшей мере одной фазы лечения получают данные о выделениях VOC из VOC, выделяемых образцами выдыхаемого воздуха и/или образцами биологических жидкостей организма. Со ссылкой на фиг. 1 анализирующее устройство 102 получает данные о выделениях VOC из VOC, выделяемых образцами выдыхаемого воздуха и/или образцами биологических жидкостей организма. После процедуры 602 способ продолжается выполнением процедур 604 и 610.

В ходе процедуры 604 идентифицируют сохраненный динамический дифференциальный VOC-профиль (например, как определено в сочетании с фиг. 4A-4D, 5A-5C, 6A-6D и 7A-7B), который соответствует полученным данным о выделениях VOC, тем самым устанавливая взаимосвязь а патологического состояния с данными о выделениях VOC. Поскольку идентифицированный сохраненный динамический дифференциальный VOC-профиль связан с соответствующим патологическим состоянием, полученные данные о выделениях VOC также связаны с этим патологическим состоянием (например, соответствующей канцерогенной геной мутацией или патологическим состоянием, которое возникает вследствие патогенных факторов). Как правило, следуя описанию выше, сохраненный Динамический Дифференциальный VOC-профиль состоит из по меньшей мере одного VOC-профиля целевых клеток и может дополнительно состоять из некоторого количества дополнительных VOC-профилей. Со ссылкой на фиг. 1 процессор 106 определяет профиль, соответствующий полученным - VOC динамический дифференциальный VOC-данным о выделениях. После процедуры 604 способ продолжается выполнением процедуры 606.

В ходе процедуры 606, во время и/или после по меньшей мере одной выбранной фазы выбранной схемы лечения берут образцы выдыхаемого воздуха и/или образцы биологических жидкостей организма. После процедуры 606 способ продолжается выполнением процедуры 608.

В ходе процедуры 608 во время и/или после по меньшей мере одной выбранной фазы выбранной схемы лечения, получают данные о выделениях VOC, из VOC, выделяемых в образцах выдыхаемого воздуха и/или образцах биологических жидкостей организма. Со ссылкой на фиг. 1, анализирующее устройство 102 получает данные о выделениях VOC из VOC, выделяемых образцами выдыхаемого воздуха и/или образцами биологических жидкостей организма после лечения. После процедуры 608 способ продолжается выполнением процедуры 610.

В ходе процедуры 610 эффективность лечения классифицируется, по меньшей мере посредством определения значений концентрации VOC в идентифицированном динамическом дифференциальном VOC-профиле, полученном до того указанной по меньшей мере одной фазы указанной схемы лечения, со значениями концентрации VOC в идентифицированном динамическом дифференциальном VOC-профиле, полученном во время и/или после проведения по меньшей мере одной фазы схемы лечения. Например, когда значения концентрации VOC в идентифицированном динамическом дифференциальном VOC-профиле во время и/или после лечения уменьшаются относительно значений концентрации VOC в идентифицированном динамическом дифференциальном VOC-профиле до лечения, лечение может быть классифицировано как успешное. В противном случае лечение может быть классифицировано как не успешное. Для обнаружения того, произошла ли новая мутация, данные о выделениях VOC, полученные до лечения, во время и/или после лечения, сравнивают с другими динамическими дифференциальными VOC-профилями, хранящимися в базе данных. Если не произошло новой мутации (т.е., другие динамические дифференциальные VOC-профили не были идентифицированы в базе данных), тогда лечение может считаться успешным. Со ссылкой на фиг. 1 процессор 106 определяет эффективность лечения.

Как указано выше, VOC-профили могут быть использованы для определения эффективности лечения на выбранных фазах выбранной схемы лечения и обнаружение развития мутаций, которые могут делать лечение неэффективным. Например, эти VOC-профили могут быть использованы для определения эффективности химиотерапии. Более того, в случае лечения рака, VOC-профили могут быть использованы для определения того, мутируют ли клетки в другой подтип рака во время лечения, тем самым делая лечение неэффективным.

Рассмотрим теперь фиг. 13A-13E, которые представляют собой схематическую иллюстрацию способа определения эффективности лечения для отдельного человека, который применяют в соответствии с еще одним вариантом осуществления раскрываемого технического решения.

В ходе процедуры 650 до выполнения выбранной схемы лечения у пациента производят забор по меньшей мере одного из перечисленного: образцов выдыхаемого воздуха и образцов биологических жидкостей организма. После процедуры 650 способ продолжается выполнением процедуры 652.

В ходе процедуры 652 до по меньшей мере одной выбранной фазы выбранной схемы лечения, получают данные о выделениях VOC из по меньшей мере одного из перечисленного: образцов выдыхаемого воздуха и образцов биологических жидкостей организма. Данные о выделениях VOC образцов выдыхаемого воздуха и/или образцов биологических жидкостей организма, полученные до по меньшей мере одной выбранной фазы выбранной схемы лечения, называют данными о выделениях VOC пациента до лечения. Со ссылкой на фиг. 1 анализирующее устройство 102 получает данные о выделениях по меньшей мере одного из перечисленного: образцов выдыхаемого воздуха и образцов биологических жидкостей организма. После процедуры 652 способ продолжается выполнением процедуры 702.

В ходе процедуры 654 у пациента берут образцы целевых клеток. После процедуры 654 способ продолжается выполнением процедуры 658.

В ходе процедуры 656 у пациента берут образцы здоровых клеток, такого же типа, что и целевые клетки. После процедуры 656 способ продолжается выполнением процедуры 658.

В ходе процедуры 658 с помощью образцов целевых клеток и с помощью образцов здоровых клеток, получают два набора культур целевых клеток (т.е., культуры целевых клеток "А" и культуры целе-

вых клеток "В") и два набора культур здоровых клеток (т.е., культуры здоровых клеток "А" и культуры здоровых клеток "В"), соответственно. Каждый набор включает по меньшей мере одну культуру. После процедуры 658 способ продолжается выполнением процедуры 660.

В ходе процедуры 660, получают данные о выделениях VOC культур целевых клеток до лечения, которые относятся обоим наборам культур целевых клеток (т.е., набору "А" культур целевых клеток и набору "В" культур целевых клеток), а также данные о выделениях VOC культур здоровых клеток до лечения, которые относятся к обоим культурам здоровых клеток (т.е., набор "А" культур здоровых клеток и набор "В" культур здоровых клеток). Со ссылкой на фиг. 1 анализирующее устройство 102 получает данные о выделениях VOC, которые относятся к обоим культурам целевых клеток и обоим культурам здоровых клеток. После процедуры 660 способ продолжается выполнением процедур 662, 680, 682, 684, 686 и 698.

В ходе процедуры 662 посредством сравнения данных о выделениях VOC культур целевых клеток до лечения из обоих наборов культур целевых клеток (т.е., набора "А" культур целевых клеток и набора "В" культур целевых клеток) с данными о выделениях VOC культур здоровых клеток до лечения из обоих наборов культур здоровых клеток (т.е., набора "А" культур здоровых клеток и набора "В" культур здоровых клеток), определяют VOC-профиль целевых клеток до лечения и VOC-профиль здоровых клеток до лечения. Со ссылкой на фиг. 1, процессор 106 определяет VOC-профиль целевых клеток до лечения и VOC-профиль здоровых клеток до лечения. После процедуры 662 способ продолжается выполнением процедур 680 и 698.

В ходе процедуры 664 выбранную схему лечения применяют к целевым клеткам в первом наборе культур целевых клеток (например, наборе "А" культур целевых клеток). После процедуры 664 способ продолжается выполнением процедуры 672.

В ходе процедуры 666 индуцируют массовую гибель клеток в целевых клетках во втором наборе культур целевых клеток (т.е., наборе "В" культур целевых клеток) таким образом, который не создает остаточные VOC-артефакты (например, применяя к культурам целевых клеток методы мгновенной заморозки или методы ультрафиолетового (UV) света). После процедуры 666 способ продолжается выполнением процедуры 674.

В ходе процедуры 668 выбранную схему лечения применяют к здоровым клеткам в первом наборе культур здоровых клеток (т.е., наборе "А" культур здоровых клеток). После процедуры 668 способ продолжается выполнением процедуры 676.

В ходе процедуры 670 индуцируют массовую гибель клеток в здоровых клетках во втором наборе культур здоровых клеток (т.е., наборе "В" культур здоровых клеток), таким образом, который не создает остаточные VOC-артефакты (например, применяя к культурам здоровых клеток методы мгновенной заморозки, или методы ультрафиолетового (UV) света). После процедуры 670 способ продолжается выполнением процедуры 678.

В ходе процедуры 672 после применения лечения, получают данные о выделениях VOC культур целевых клеток после лечения, которые относятся к целевым клеткам в первом наборе культур целевых клеток (т.е., наборе "А" культур целевых клеток). Со ссылкой на фиг. 1 анализирующее устройство 102 получает данные о выделениях VOC культур целевых клеток после лечения, которые относятся к целевым клеткам в первом наборе культур целевых клеток после применения лечения. После процедуры 672 способ продолжается выполнением процедур 680 и 698.

В ходе процедуры 674 после индукции MCD, получают данные о выделениях VOC культур пост-MCD целевых клеток, которые относятся к целевым клеткам во второй культуре целевых клеток (т.е., наборе "В" культур целевых клеток). Со ссылкой на фиг. 1 анализирующее устройство 102 получает данные о выделениях VOC культуры пост-MCD целевых клеток, которые относятся к целевым клеткам во второй культуре целевых клеток, после индукции MCD. После процедуры 674 способ продолжается выполнением процедуры 682.

В ходе процедуры 676 после применения лечения, получают данные о выделениях VOC культур здоровых клеток после лечения, которые относятся к клеткам в первом наборе культуры здоровых клеток (т.е., наборе "А" культур здоровых клеток). Со ссылкой на фиг. 1 анализирующее устройство 102 получает данные о выделениях VOC культур здоровых клеток после лечения, которые относятся к здоровым клеткам первого набора культуры здоровых клеток после применения лечения. После процедуры 676 способ продолжается выполнением процедуры 684.

В ходе процедуры 678 после индукции MCD, получают данные о выделениях VOC культур пост-MCD здоровых клеток, которые относятся к клеткам во втором наборе культур здоровых клеток (т.е., наборе "В" культур здоровых клеток). Со ссылкой на фиг. 1 после индукции MCD? анализирующее устройство 102 получает данные о выделениях VOC культур пост-MCD здоровых клеток, которые относятся к здоровым клеткам во втором наборе культур здоровых клеток. После процедуры 678 способ продолжается выполнением процедуры 686.

В ходе процедуры 680, посредством сравнения данных о выделениях VOC культур целевых клеток до лечения целевых клеток в первом наборе культур целевых клеток (т.е., наборе "А" культур целевых клеток) с данными о выделениях VOC культур целевых клеток после лечения целевых клеток в пер-

вом наборе культур целевых клеток (т.е., наборе "А" культур целевых клеток), получают VOC-профиль индуцированной лечением MCD целевых клеток. VOC-профиль индуцированной лечением MCD целевых клеток относится к VOC, выделяемым набором "А" культур целевых клеток, в том случае, когда MCD была индуцирована выбранной схемой лечения. Со ссылкой на фиг. 1 посредством сравнения данных о выделениях VOC культур целевых клеток до лечения целевых клеток в первом наборе культур целевых клеток с данными о выделениях VOC культур целевых клеток после лечения целевых клеток в первом наборе культур целевых клеток, процессор 106 создает VOC-профиль индуцированной лечением MCD целевых клеток. После процедуры 680 способ продолжается выполнением процедур 688 и 698.

В ходе процедуры 682 посредством сравнения данных о выделениях VOC культур целевых клеток до лечения целевых клеток во втором наборе культур целевых клеток (т.е., наборе "В" культур целевых клеток) с данными о выделениях VOC культуры пост-MCD целевых клеток целевых клеток во втором наборе культур целевых клеток (т.е., наборе "В" культур целевых клеток), получают VOC-профиль MCD целевых клеток. VOC-профиль MCD целевых клеток относится к VOC, выделяемым культурой целевых клеток "В" в том случае, когда MCD индуцируют таким образом, который не создает остаточные VOC-артефакты (например, используя методы мгновенной заморозки, или методы ультрафиолетового (UV) света). Со ссылкой на фиг. 1 посредством сравнения данных о выделениях VOC культур целевых клеток до лечения целевых клеток во втором наборе культур целевых клеток с данными о выделениях VOC культуры пост-MCD целевых клеток целевых клеток во втором наборе культур целевых клеток, процессор 106 создает VOC-профиль MCD целевых клеток. После процедуры 682 способ продолжается выполнением процедур 690 и 698.

В ходе процедуры 684 посредством сравнения данных о выделениях VOC культур здоровых клеток до лечения здоровых клеток в первом наборе культур здоровых клеток (т.е., наборе "А" культур здоровых клеток) с данными о выделениях VOC культур здоровых клеток после лечения здоровых клеток в первом наборе культур здоровых клеток (т.е., наборе "А" культур здоровых клеток), получают VOC-профиль индуцированной лечением MCD здоровых клеток. VOC-профиль индуцированной лечением MCD здоровых клеток относится к VOC, выделяемым культурами "А" здоровых клеток в том случае, когда MCD была индуцирована выбранной схемой лечения. Со ссылкой на фиг. 1 посредством сравнения данных о выделениях VOC культур здоровых клеток до лечения здоровых клеток в первом наборе культур здоровых клеток с данными о выделениях VOC культур здоровых клеток после лечения здоровых клеток в первом наборе культур здоровых клеток, процессор 106 создает VOC-профиль индуцированной лечением MCD здоровых клеток.

В ходе процедуры 686 посредством сравнения данных о выделениях VOC культур здоровых клеток до лечения здоровых клеток во втором наборе культур здоровых клеток (т.е., наборе "В" культур здоровых клеток) с данными о выделениях VOC культур пост-MCD здоровых клеток здоровых клеток во втором наборе культур здоровых клеток (т.е., наборе "В" культур здоровых клеток), получают VOC-профиль MCD здоровых клеток. VOC-профиль MCD здоровых клеток относится к VOC, выделяемым культурой здоровых клеток "В" в том случае, когда MCD индуцируют таким образом, который не создает остаточные VOC-артефакты (например, используя методы мгновенной заморозки, или методы ультрафиолетового (UV) света). Со ссылкой на фиг. 1 посредством сравнения данных о выделениях VOC культур здоровых клеток до лечения здоровых клеток во втором наборе культур здоровых клеток с данными о выделениях VOC культур пост-MCD здоровых клеток здоровых клеток во втором наборе культур здоровых клеток, процессор 106 создает VOC-профиль MCD здоровых клеток. После процедуры 686 способ продолжается выполнением процедуры 694.

В ходе процедуры 688 посредством прогнозирования уровней концентрации VOC в выдыхаемом воздухе и/или в биологических жидкостях организма с использованием VOC-профиля индуцированной лечением MCD целевых клеток, определяют прогнозируемый VOC-профиль индуцированной лечением MCD целевых клеток. Уровни концентрации VOC прогнозируют с использованием диффузионной модели, такой как уравнение Фархи или модифицированная модель Фархи, которые оба подробно описаны ниже. Со ссылкой на фиг. 1 процессор 106 определяет прогнозируемый VOC-профиль индуцированной лечением MCD целевых клеток. После процедуры 688 способ продолжается выполнением процедуры 696.

В ходе процедуры 690 посредством прогнозирования уровней концентрации VOC в выдыхаемом воздухе и/или в биологических жидкостях организма с использованием VOC-профиля MCD целевых клеток, определяют прогнозируемый VOC-профиль MCD целевых клеток. Уровни концентрации VOC прогнозируют с использованием диффузионной модели, такой как уравнение Фархи или модифицированная модель Фархи, которые оба подробно описаны ниже. Со ссылкой на фиг. 1 процессор 106 определяет прогнозируемый VOC-профиль MCD целевых клеток. После процедуры 690 способ продолжается выполнением процедуры 696.

В ходе процедуры 692 посредством прогнозирования уровней концентрации VOC в выдыхаемом воздухе и/или в биологических жидкостях организма с использованием VOC-профиля индуцированной лечением MCD здоровых клеток, определяют прогнозируемый VOC-профиль индуцированной лечением MCD здоровых клеток. Уровни концентрации VOC прогнозируют с использованием диффузионной мо-

дели, такой как уравнение Фархи или модифицированная модель Фархи, которые оба подробно описаны ниже. Со ссылкой на фиг. 1, процессор 106 определяет прогнозируемый VOC-профиль индуцированной лечением MCD здоровых клеток. После процедуры 692 способ продолжается выполнением процедуры 696.

В ходе процедуры 694 посредством прогнозирования уровней концентрации VOC в выдыхаемом воздухе и в биологических жидкостях организма с использованием VOC-профиля MCD здоровых клеток, определяют прогнозируемый VOC-профиль MCD здоровых клеток. Уровни концентрации VOC прогнозируют с использованием диффузионной модели, такой как уравнение Фархи или модифицированная модель Фархи, которые оба подробно описаны ниже. Со ссылкой на фиг. 1, процессор 106 определяет прогнозируемый VOC-профиль MCD здоровых клеток. После процедуры 694 способ продолжается выполнением процедуры 696.

В ходе процедуры 696 с использованием VOC-профиля целевых клеток до лечения, VOC-профиля здоровых клеток до лечения, прогнозируемого VOC-профиля индуцированной лечением MCD здоровых клеток, прогнозируемого VOC-профиля индуцированной лечением MCD целевых клеток, прогнозируемого VOC-профиля MCD здоровых клеток и прогнозируемого VOC-профиля MCD целевых клеток определяют прогнозируемый дифференциальный VOC-профиль эффекта лечения. Со ссылкой на фиг. 1, процессор 106 определяет прогнозируемый дифференциальный VOC-профиль эффекта лечения. После процедуры 696, способ продолжается выполнением процедуры 702.

В ходе процедуры 698, определяют динамический дифференциальный VOC-профиль возможности резистентности к лечению и по меньшей мере один дифференциальный VOC-профиль частоты мутаций по меньшей мере одной мутации и/или патогенного фактора. Первоначально данные о выделениях VOC культур целевых клеток после лечения целевых клеток в наборе "А" культуры целевых клеток отфильтровывают с VOC-профилем MCD целевых клеток и с VOC-профилем индуцированной лечением MCD целевых клеток, чтобы снизить уровень VOC, связанных с гибелью клеток. Для того, чтобы определить динамический профиль возможности резистентности к лечению, отфильтрованные данные о выделениях VOC культур целевых клеток после лечения сравнивают с VOC-профилем целевых клеток до лечения. Уровни концентрации VOC в этом профиле возможности резистентности к лечению указывают на часть клеток, которые пережили лечение и не мутируют.

Отфильтрованные данные о выделениях VOC культур целевых клеток после лечения дополнительно отфильтровывают с VOC-профилем целевых клеток до лечения. Для того, чтобы определить дифференциальный VOC-профиль частоты мутаций или профили различных мутации и/или патогенных факторов, двукратно отфильтрованные данные о выделениях VOC культур целевых клеток после лечения сравнивают с сохраненными динамическими дифференциальными VOC-профилями (например, такими, как определены в данном документе ранее в сочетании с фиг. 3А-3С, 5А-5С и 6А-6D). Уровни концентрации VOC в этих дифференциальных VOC-профилях частоты мутаций указывают на частоту мутаций различных мутаций и патогенных факторов (то есть, части клеток, мутировавших при лечении и количеству новых мутаций, которые появились после лечения). Со ссылкой на фиг. 1, процессор 106 определяет динамический профиль возможности резистентности к лечению и дифференциальный VOC-профиль частоты мутаций или профили различных мутации и/или патогенных факторов. После процедуры 698 способ продолжается выполнением процедуры 710.

В ходе процедуры 702 с использованием прогнозируемого дифференциального VOC-профиля эффекта лечения и данных о выделениях VOC из VOC, выделяемых в образцах выдыхаемого воздуха и/или в образцах биологических жидкостей организма, определяют динамический VOC-профиль эффекта лечения. Со ссылкой на фиг. 1 процессор 106 определяет динамический VOC-профиль эффекта лечения. После процедуры 702 способ продолжается выполнением процедуры 704.

В ходе процедуры 704 пациенту начинают проводить выбранную схему лечения. После процедуры 704 способ продолжается выполнением процедуры 706.

В ходе процедуры 706 у пациента во время и/или после по меньшей мере одной выбранной фазы выбранной схемы лечения берут по меньшей мере одно из перечисленного: образцы выдыхаемого воздуха и/или образцы биологических жидкостей организма. Образцы выдыхаемого воздуха и/или образцы биологических жидкостей организма, которые берут у пациента во время и/или после по меньшей мере одной выбранной фазы выбранной схемы лечения, в данном документе упоминаются как данные о выделениях VOC пациента после лечения. После процедуры 706 способ продолжается выполнением процедуры 708.

В ходе процедуры 708 из VOC, выделяемых в образцах выдыхаемого воздуха и/или в образцах биологических жидкостей организма, которые были взяты во время и/или после по меньшей мере одной выбранной фазы выбранной схемы лечения, получают данные о выделениях VOC пациента после лечения. Со ссылкой на фиг. 1 анализирующее устройство 102 получает данные о выделениях VOC из VOC, выделяемых в образцах выдыхаемого воздуха и/или в образцах биологических жидкостей организма во время и/или после по меньшей мере одной выбранной фазы выбранной схемы лечения. После процедуры 708 способ продолжается выполнением процедуры 710.

В ходе процедуры 710 по меньшей мере используя данные о выделениях VOC образцов выдыхаемого

мого воздуха и/или образцов биологических жидкостей организма, полученные до по меньшей мере одной выбранной фазы выбранной схемы лечения, данные о выделениях VOC образцов выдыхаемого воздуха и/или образцов биологических жидкостей организма, полученные во время и/или после по меньшей мере одной выбранной фазы выбранной схемы лечения (т.е., данные о выделениях VOC до лечения пациента и данные о выделениях VOC пациента после лечения), определяют эффективность по меньшей мере одной выбранной фазы выбранной схемы лечения, назначенной отдельному пациенту (т.е., отдельную эффективность лечения отдельного индивидуума). Для того, чтобы определить эффективность выбранной фазы выбранной схемы лечения, определяют следующие:

Значения концентрации VOC в VOC-профиле целевых клеток до лечения, до выбранной фазы выбранной схемы лечения, с использованием данных о выделениях VOC пациента до лечения.

Значения концентрации VOC в VOC-профиле целевых клеток до лечения, во время и/или после выбранной фазы выбранной схемы лечения, с использованием данных о выделениях VOC пациента после лечения.

Значения концентрации VOC в прогнозируемом VOC-профиле индуцированной лечением MCD целевых клеток, до выбранной фазы выбранной схемы лечения, с использованием данных о выделениях VOC пациента до лечения.

Значения концентрации VOC в прогнозируемом VOC-профиле индуцированной лечением MCD целевых клеток, во время и/или после выбранной фазы выбранной схемы лечения, с использованием данных о выделениях VOC пациента после лечения.

Значения концентрации VOC в прогнозируемом VOC-профиле MCD целевых клеток до выбранной фазы выбранной схемы лечения, с использованием данных о выделениях VOC пациента до лечения.

Значения концентрации VOC в прогнозируемом VOC-профиле MCD целевых клеток во время и/или после выбранной фазы выбранной схемы лечения с использованием данных о выделениях VOC пациента после лечения.

Выбранную фазу выбранной схемы лечения признают эффективной в том случае, когда значения концентрации VOC в прогнозируемом VOC-профиле MCD целевых клеток во время и/или после выбранной фазы лечения, полученные с использованием данных о выделениях VOC пациента до лечения, связанных с по меньшей мере одним из перечисленного: образцов выдыхаемого воздуха и образцов биологической жидкости организма, представляют собой большие значения, чем значения концентрации VOC в прогнозируемом VOC-профиле MCD целевых клеток перед выбранной фазой лечения, полученные с использованием данных о выделениях VOC пациента до лечения, связанных по меньшей мере с одним из перечисленного: образцами выдыхаемого воздуха и образцами биологической жидкости организма.

Лечение дополнительно определяют как эффективное в том случае, когда значения концентрации, полученные из данных о выделениях VOC из культур целевых клеток до лечения, VOC, связанных с VOC-профилем целевых клеток до лечения, превышают значения концентрации, полученные из данных о выделениях VOC из культур целевых клеток после лечения, VOC, связанных с VOC-профилем целевых клеток до лечения.

Кроме того, лечение признают эффективным в том случае, когда значения концентрации VOC, связанные с прогнозируемым, вызванным лечением, VOC-профилем MCD целевых клеток, полученные из данных о выделениях VOC пациента после лечения, связанные с по меньшей мере одним из перечисленного: образцами выдыхаемого воздуха и образцами биологической жидкости организма, представляют собой большие значения, чем значения концентрации VOC, связанных с прогнозируемым, вызванным лечением, VOC-профилем MCD целевых клеток, полученным из данных о выделениях VOC пациента до лечения, связанных по меньшей мере с одним из перечисленного: образцами выдыхаемого воздуха и образцами биологической жидкости организма.

Кроме того, чтобы определить эффективность выбранной фазы выбранной схемы лечения, также определяют следующее:

Значения концентрации VOC в VOC-профиле здоровых клеток до лечения, которые относятся к здоровым клеткам, до выбранной фазы выбранной схемы лечения, с использованием данных о выделениях VOC пациента до лечения.

Значения концентрации VOC в VOC-профиле здоровых клеток до лечения, во время и/или после выбранной фазы выбранной схемы лечения, определяют с использованием данных о выделениях VOC пациента после лечения.

Значения концентрации VOC в прогнозируемом VOC-профиле индуцированной лечением MCD здоровых клеток, до выбранной фазы выбранной схемы лечения, с использованием данных о выделениях VOC пациента до лечения.

Значения концентрации VOC в прогнозируемом VOC-профиле индуцированной лечением MCD здоровых клеток, во время и/или после выбранной фазы выбранной схемы лечения, с использованием данных о выделениях VOC пациента после лечения.

Значения концентрации VOC в прогнозируемом VOC-профиле MCD здоровых клеток до выбранной фазы выбранной схемы лечения, с использованием данных о выделениях VOC пациента до лечения.

Значения концентрации VOC в прогнозируемом VOC-профиле MCD здоровых клеток во время и/или после выбранной фазы выбранной схемы лечения, с использованием данных о выделениях VOC пациента после лечения.

Схему лечения признают эффективной в том случае, когда значения концентрации, полученные из указанных данных о выделениях VOC пациента после лечения, связанные по меньшей мере с одним из перечисленного: образцами выдыхаемого воздуха и образцами биологической жидкости организма, полученные из VOC в указанном прогнозируемом, вызванном лечением, VOC-профиле MCD здоровых клеток, остаются неизменными (например, разница между значениями находится в пределах заранее определенного порогового значения) по отношению к значениям концентрации, полученным из указанных данных о выделениях VOC пациента до лечения, связанных по меньшей мере с одним из перечисленного: образцами выдыхаемого воздуха и образцами биологической жидкости организма, полученные из VOC в указанном прогнозируемом, вызванном лечением, VOC-профиле MCD здоровых клеток.

Эффективность выбранного фазы выбранной схемы лечения может быть дополнительно определена с использованием значений концентрации VOC в динамический дифференциальный VOC-профиль возможности резистентности к лечению пациента, а также значений концентрации VOC в дифференциальном VOC-профиле частоты мутаций до выбранной фазы выбранной схемы лечения и во время и/или после выбранной фазы выбранной схемы лечения. Значения концентрации VOC в динамическом дифференциальном VOC-профиле возможности резистентности к лечению пациента и в дифференциальном VOC-профиле частоты мутаций до лечения определяют с использованием данных о выделениях VOC до лечения пациента.

Значения концентрации VOC в динамическом дифференциальном VOC-профиле возможности резистентности к лечению пациента и в дифференциальном VOC-профиле частоты мутаций во время и/или после выбранной фазы выбранной схемы лечения определяют с использованием данных о выделениях VOC пациента после лечения. Выбранную фазу выбранной схемы лечения признают эффективной в том случае, когда значения концентрации VOC в динамическом дифференциальном VOC-профиле возможности резистентности к лечению пациента до выбранной фазы выбранной схемы лечения и во время и/или после выбранной фазы выбранной схемы лечения остаются без изменений. Кроме того, выбранную фазу выбранной схемы лечения признают эффективной в том случае, когда значения концентрации VOC в дифференциальном VOC-профиле частоты мутаций, во время и/или после по меньшей мере одной выбранной фазы выбранной схемы лечения остаются без изменений относительно значений концентрации этих VOC до выбранной фазы выбранной схемы лечения.

Кроме того, выбранную фазу выбранной схемы лечения признают эффективной в том случае, когда не идентифицировано никаких новых мутаций. Новую мутацию или мутации идентифицируют посредством сравнения данных о выделениях VOC пациента после лечения с сохраненными динамическими дифференциальными VOC-профилями. Перед попыткой идентифицировать новую мутацию или мутации, данные о выделениях VOC пациента после лечения отфильтровывают с VOC-профилем целевых клеток до лечения, с VOC-профилем индуцированной лечением MCD целевых клеток, а также с VOC-профилем MCD целевых клеток, тем самым снижая уровень информации, которые относятся к VOC связанных с VOC-профилем целевых клеток до лечения, VOC-профилем индуцированной лечением MCD целевых клеток, и VOC-профилем MCD целевых клеток.

Со ссылкой на фиг. 1 процессор 106 определяет эффективность по меньшей мере одной выбранной фазы выбранной схемы лечения, назначенной отдельному пациенту.

Еще одно использование сохраненных VOC-профилей состоит в том, чтобы различать активные и неактивные мутации у пациента и/или культур. Рассмотрим теперь фиг. 14, которая представляет собой схематическую иллюстрацию способа различения активных и неактивных мутаций у пациента и/или культур, который применяют в соответствии с дополнительным вариантом осуществления раскрываемого технического решения.

В ходе процедуры 750 у пациента берут по меньшей мере одно из перечисленного: образцы выдыхаемого воздуха и/или образцы биологических жидкостей организма. После процедуры 750 способ продолжается выполнением процедуры 752.

В ходе процедуры 752 из VOC, выделяемых в образцах выдыхаемого воздуха и/или образцах биологической жидкости организма, получают данные о выделениях VOC. Со ссылкой на фиг. 1 анализирующее устройство 102 получает данные о выделениях VOC из VOC, выделяемых образцами выдыхаемого воздуха и/или образцами биологических жидкостей организма. После процедуры 752 способ продолжается выполнением процедуры 766.

В ходе процедуры 754 у пациента производят забор образцов целевых клеток и образцов здоровых клеток. После процедуры 754 способ продолжается выполнением процедуры 756.

В ходе процедуры 756 для целевых клеток и здоровых клеток определена геномная последовательность и выполнена молекулярная идентификация, чтобы идентифицировать и классифицировать резистентную к лечению мутацию. После процедуры 756 способ продолжается выполнением процедуры 758.

В ходе процедуры 758 культивируют образцы целевых и здоровых клеток. После процедуры 758 способ продолжается выполнением процедуры 760.

В ходе процедуры 760 получают данные о выделениях VOC, которые относятся к VOC, выделяемым культурами целевых и здоровых клеток. Со ссылкой на фиг. 1 анализирующее устройство 102 получает данные о выделениях VOC, которые относятся к VOC, выделяемым культурами целевых и здоровых клеток. После процедуры 760 способ продолжается выполнением процедуры 762.

В ходе процедуры 762 посредством сравнения данных о выделениях VOC из культур целевых клеток с данными о выделениях VOC из культур здоровых клеток, определяют VOC-профиль целевой клетки. Со ссылкой на фиг. 1 посредством сравнения данных о выделениях VOC из культур целевых клеток с культурами здоровых клеток, процессор 106 определяет VOC-профиль целевой клетки. После процедуры 762 способ продолжается выполнением процедуры 764.

В ходе процедуры 764 посредством сравнения VOC-профиля целевых клеток с сохраненными динамическими дифференциальными VOC-профилями, определенными так, как описан выше в сочетании с фиг. 3А-3С, 5А-5С, 7А-7В, 8А-8В и 10А-10С, определяют активную мутацию или мутации в культурах целевых клеток. Со ссылкой на фиг. 1 посредством сравнения VOC-профиля целевых клеток с VOC-профилями в базе данных 104, процесс 106 определяет активную мутацию или мутации в культурах целевых клеток из списка мутаций, полученных секвенированием гена. После процедуры 764 способ продолжается выполнением процедуры 766.

В ходе процедуры 766 посредством сравнения данные о выделениях VOC выдыхаемого воздуха и/или биологических жидкостей организма пациента с идентифицированным динамическим дифференциальным VOC-профилем или профилями (т.е., идентифицированный динамический дифференциальный VOC-профиль или профили относятся к динамическому дифференциальному VOC-профилю который был идентифицирован посредством сравнения VOC-профиля целевых клеток с сохраненным динамическим дифференциальным VOC-профилем), у пациента определяют активную мутацию или мутации. Кроме того, с использованием VOC-профиля целевых клеток отфильтровывают данные о выделениях VOC выдыхаемого воздуха и/или биологической жидкости организма. Кроме того, отфильтрованные данные о выделениях VOC выдыхаемого воздуха и/или биологической жидкости организма сравнивают с сохраненными динамическими дифференциальными VOC-профилями, определенными так, как описано выше в сочетании с фиг. 3А-3С, 5А-5С, 7А-7В, 8А-8В и 10А-10С. Со ссылкой на фиг. 1 процессор 106 определяет у пациента активную мутацию или мутации.

Еще один вариант использования сохраненных VOC-профилей состоит в том, чтобы определить оптимальное лечение для пациента. Рассмотрим теперь фиг. 15А и 15В, которые представляют собой схематическую иллюстрацию способа определения оптимального лечения для пациента, который применяют в соответствии с еще одним вариантом осуществления раскрываемого технического решения.

В ходе процедуры 800 у пациента производят забор образцов целевых клеток и образцов здоровых клеток. После процедуры 800 способ продолжается выполнением процедуры 802.

В ходе процедуры 802 с помощью образцов целевых клеток и образцов здоровых клеток, получают два набора культур целевых клеток (т.е., набор "А" культур целевых клеток и набор "В" культур целевых клеток) и два набора культур здоровых клеток (т.е., набор "А" культур здоровых клеток и набор "В" культур здоровых клеток), соответственно. Каждый набор включает по меньшей мере одну культуру. После процедуры 802 способ продолжается выполнением процедуры 804.

В ходе процедуры 804 получают данные о выделениях VOC культур целевых клеток до лечения, которые относятся к VOC, выделяемым целевыми клетками в обоих наборах культур целевых клеток (т.е., в наборе "А" культур целевых клеток и в культурах целевых клеток "В"), а также данные о выделениях VOC культур здоровых клеток до лечения, которые относятся к VOC, выделяемым здоровыми клетками в обоих наборах культур здоровых клеток (т.е., в наборе "А" культур здоровых клеток и в наборе "В" культур здоровых клеток). Со ссылкой на фиг. 1 анализирующее устройство 102 получает данные о выделениях VOC культур целевых клеток до лечения, которые относятся к VOC, выделяемым целевыми клетками из целевых клеток в обоих наборах культур целевых клеток, а также данные о выделениях VOC культур здоровых клеток до лечения, которые относятся к VOC, выделяемым здоровыми клетками из здоровых клеток в обоих наборах культур здоровых клеток. После процедуры 804 способ продолжается выполнением процедур 806, 826, 828 и 830.

В ходе процедуры 806 посредством сравнения данных о выделениях VOC культур целевых клеток до лечения из обоих наборов культур целевых клеток (т.е., набора "А" культур целевых клеток и культур целевых клеток "В") с данными о выделениях VOC культур здоровых клеток до лечения из обоих наборов культур здоровых клеток (т.е., набора "А" культур здоровых клеток и набора "В" культур здоровых клеток), получают VOC-профиль целевых клеток до лечения и VOC-профиль здоровых клеток до лечения. Со ссылкой на фиг. 1 посредством сравнения данных о выделениях VOC культур целевых клеток из культур целевых клеток в обоих наборах культур целевых клеток с данными о выделениях VOC культур здоровых клеток из культур здоровых клеток в обоих наборах культур здоровых клеток, процессор 106 определяет а VOC-профиль целевой клетки до лечения и VOC-профиль здоровых клеток до лечения. После процедуры 806 способ продолжается выполнением процедур 808, 810, 820, 826, 828 и 830.

В ходе процедуры 808 индуцируют массовую гибель клеток в целевых клетках в первом наборе

культур целевых клеток (т.е., наборе "А" культур целевых клеток) таким образом, который не создает VOC-артефакты (например, используя методы мгновенной заморозки или методы UV света). После процедуры 808 способ продолжается выполнением процедуры 812.

В ходе процедуры 810, индуцируют массовую гибель клеток в здоровых клетках в первом наборе культур здоровых клеток (т.е., наборе "А" культур здоровых клеток) таким образом, который не создает остаточных VOC, таким образом, который не создает VOC-артефакты (например, используя методы мгновенной заморозки или методы UV света). После процедуры 810 способ продолжается выполнением процедуры 814.

В ходе процедуры 812 получают данные о выделениях VOC культур пост-MCD целевых клеток, которые относятся к целевым клеткам в первом наборе культуры целевых клеток (т.е., наборе "А" культур целевых клеток). Со ссылкой на фиг. 1 анализирующее устройство 102 получает данные о выделениях VOC культур пост-MCD целевых клеток, которые относятся к целевым клеткам в культуре "А" целевых клеток после индукции MCD. После процедуры 812 способ продолжается выполнением процедуры 816.

В ходе процедуры 814 получают данные о выделениях VOC культур пост-MCD здоровых клеток, которые относятся к здоровым клеткам в первом наборе культуры здоровых клеток (т.е., наборе "А" культур здоровых клеток). Со ссылкой на фиг. 1 анализирующее устройство 102 получает данные о выделениях VOC культур пост-MCD здоровых клеток, которые относятся к здоровым клеткам в культуре "А" здоровых клеток после индукции MCD. После процедуры 814 способ продолжается выполнением процедуры 818.

В ходе процедуры 816 посредством сравнения данных о выделениях VOC культур целевых клеток до лечения с данными о выделениях VOC культур пост-MCD целевых клеток, получают VOC-профиль MCD целевых клеток. VOC-профиль MCD целевых клеток относятся к VOC, выделяемым целевыми клетками в первом наборе культур целевых клеток (т.е., наборе "А" культур целевых клеток) в том случае, когда MCD была индуцирована таким образом, который не создает остаточные VOC-артефакты (например, используя методы мгновенной заморозки или методы UV света). Со ссылкой на фиг. 1 посредством сравнения данных о выделениях VOC культур целевых клеток до лечения целевых клеток в первом наборе культур целевых клеток с данными о выделениях VOC культуры пост-MCD целевых клеток целевых клеток в первом наборе культур целевых клеток, процессор 106 создает VOC-профиль MCD целевых клеток. После процедуры 816 способ продолжается выполнением процедур 826 и 828.

В ходе процедуры 818 посредством сравнения данных о выделениях VOC культур здоровых клеток до лечения здоровых клеток в первом наборе культур здоровых клеток (т.е., наборе "А" культур здоровых клеток) с данными о выделениях VOC культур пост-MCD здоровых клеток здоровых клеток в первом наборе культур здоровых клеток (т.е., наборе "А" культур здоровых клеток), получают VOC-профиль MCD здоровых клеток. VOC-профиль MCD здоровых клеток относится к VOC, выделяемым культурой

"А" здоровых клеток в том случае, когда MCD индуцируют таким образом, который не создает остаточные VOC-артефакты (например, используя методы мгновенной заморозки, или методы UV света). Со ссылкой на фиг. 1 посредством сравнения данных о выделениях VOC культур здоровых клеток до лечения здоровых клеток в первом наборе культур здоровых клеток с данными о выделениях VOC культур пост-MCD здоровых клеток здоровых клеток в первом наборе культур здоровых клеток, процессор 106 создает VOC-профиль MCD здоровых клеток. После процедуры 818 способ продолжается выполнением процедуры 830.

В ходе процедуры 820 по меньшей мере одну выбранную схему лечения применяют к целевым клеткам во втором наборе культур целевых клеток (т.е., наборе "В" культур целевых клеток) и к здоровой клетке во втором наборе здоровых клеток (т.е., наборе "В" культур целевых клеток). В тех случаях, когда применяют более одной схемы лечения, схемы лечения используют в качестве сравнительной ссылки по отношению друг к другу. После процедуры 820 способ продолжается выполнением процедуры 824.

В ходе процедуры 822 для каждой выбранной схемы лечения, получают данные о выделениях VOC культур целевых клеток после лечения, которые относятся к целевым клеткам во втором наборе культур целевых клеток (т.е., наборе "В" культур целевых клеток). Со ссылкой на фиг. 1 анализирующее устройство 102 получает данные о выделениях VOC культур целевых клеток после лечения, которые относятся к целевым клеткам во втором наборе культур целевых клеток для каждой выбранной схемы лечения. После процедуры 822 способ продолжается выполнением процедур 826 и 828.

В ходе процедуры 824 для каждой выбранной схемы лечения, после применения выбранной схемы лечения, получают данные о выделениях VOC культур здоровых клеток после лечения, которые относятся к здоровой клетке во втором наборе культур здоровых клеток (т.е., наборе "В" культур здоровых клеток). Со ссылкой на фиг. 1 для каждой выбранной схемы лечения, после применения выбранной схемы лечения, анализирующее устройство 102 получает данные о выделениях VOC культур здоровых клеток после лечения, которые относятся к здоровой клетке во втором наборе культур здоровых клеток. После процедуры 824 способ продолжается выполнением процедуры 830.

В ходе процедуры 826 для каждой выбранной схемы лечения определяют возможность резистент-

ности к лечению и частоту мутаций целевых клеток. Обе характеристики - возможность резистентности к лечению и частоту мутаций целевой клетки используют, для того, чтобы определить, эффективна ли выбранная схема лечения или нет (то есть определить эффект лечения). Первоначально с использованием данных о выделениях VOC культур целевых клеток до лечения, которые относятся к целевым клеткам культуры "В" (т.е., определяя уровни концентрации соответствующих VOC до лечения), определяют значения концентрации VOC в VOC-профиле целевых клеток до лечения. Затем данные о выделениях VOC культур целевых клеток после лечения отфильтровывают с использованием VOC-профиля MCD целевых клеток, для снижения уровня VOC, связанного с гибелью клеток. Значения концентрации VOC в VOC-профиле целевых клеток до лечения определяют с использованием отфильтрованных данных о выделениях VOC культур целевых клеток после лечения (т.е., определяя уровни концентрации соответствующих VOC во время и/или после лечения). Возможность резистентности к лечению выбранной схемы лечения определяют посредством сравнения значений концентрации VOC в VOC-профиле целевых клеток до лечения до выбранной схемы лечения, со значениями концентрации VOC в VOC-профиле целевых клеток до лечения во время и/или после выбранной схемы лечения. Изменение уровней концентрации соответствующих VOC указывает на часть клеток, которые перенесли выбранную схему лечения и не мутировали. Выбранную схему лечения определяют как эффективную в том случае, когда значения концентрации VOC в VOC-профиле целевых клеток до лечения снижены. Выбранная схема лечения может быть представлена как наиболее эффективная в том случае, когда значения концентрации VOC в VOC-профиле целевых клеток до лечения равны нулю.

Отфильтрованные данные о выделениях VOC культур целевых клеток после лечения дополнительно отфильтровывают с использованием VOC-профиля целевых клеток до лечения. Потенциал скорости мутации определяют посредством сравнения двукратно отфильтрованных данных о выделениях VOC культур целевых клеток после лечения с сохраненными динамическими дифференциальными VOC-профилями (например, такими, как определенные в данном документе ранее в сочетании с фиг. 3А-3С, 5А-5С и 6А-6D), таким образом идентифицируя сохраненный динамический дифференциальный VOC-профиль или профили, соответствующие двукратно отфильтрованным данным о выделениях VOC культур целевых клеток после лечения.

Затем значения концентрации VOC идентифицированного сохраненного динамического дифференциального VOC-профиля или профилей определяют с использованием двукратно отфильтрованных данных о выделениях VOC культур целевых клеток после лечения. Уровни концентрации идентифицированных сохраненных динамических дифференциальных VOC-профилей указывают на частоту мутаций различных мутаций и патогенных факторов (то есть, части клеток, мутировавших при выбранном лечении и количеству новых мутаций, которые появились после выбранного лечения). Выбранную схему лечения определяют как наиболее эффективную в том случае, когда никаких новых сохраненных динамических дифференциальных VOC-профилей не идентифицировано с использованием двукратно отфильтрованных данных о выделениях VOC культур целевых клеток после лечения. В том случае, когда используют более чем одну выбранную схему лечения, оптимальная схема лечения может быть определена путем выбора схемы лечения, которая демонстрирует наибольшее изменение в уровнях концентрации VOC в VOC-профиле целевых клеток до лечения, которое указывает на уменьшение от VOC-профиля целевых клеток до лечения в данных о выделениях VOC культур целевых клеток после лечения (т.е. оптимальная эффективность указана, в том случае, когда VOC-профиль целевых клеток до лечения более не идентифицирован в данных о выделениях VOC культур целевых клеток после лечения) и сохраненные динамические дифференциальные VOC-профили либо не идентифицированы в данных о выделениях VOC культур целевых клеток после лечения, либо в тех случаях, когда они идентифицированы во всех выбранных схемах лечения, схему лечения, которая демонстрирует наименьшие изменения в уровнях концентрации VOC в идентифицированном сохраненном динамическом дифференциальном VOC-профиле в пределах данных о выделениях VOC культур целевых клеток после лечения может быть определена как оптимальная схема лечения. Со ссылкой на фиг. 1 процессор 106 определяет возможность резистентности к лечению и частоту мутаций. После процедуры 826 способ продолжается выполнением процедуры 832.

В ходе процедуры 828 определяют действенность каждой выбранной схемы лечения в целевых клетках. Для того, чтобы определить действенность выбранной схемы лечения, определяют значения концентрации VOC в VOC-профиле целевых клеток до лечения до и после лечения и значения концентрации VOC в VOC-профиле MCD целевых клеток до и после лечения. С этой целью, с использованием данных о выделениях VOC культур целевых клеток до лечения, полученных от культуры "В" целевых клеток, определяют уровни концентрации VOC в VOC-профиле целевых клеток до лечения. Кроме того, с использованием данных о выделениях VOC культур целевых клеток до лечения, полученных от культуры "А" целевых клеток, определяют значения концентрации VOC в VOC-профиле MCD целевых клеток. Кроме того, с использованием данных о выделениях VOC культур целевых клеток после лечения, полученных от культуры "В" целевых клеток, определяют значения концентрации VOC в VOC-профиле целевых клеток до лечения, а также, с использованием данных о выделениях VOC культур целевых клеток после лечения, полученных от культуры "А" целевых клеток, определяют значения концентрации

VOC в VOC-профиле MCD целевых клеток. Выбранную схему лечения признают эффективной в том случае, когда:

(а) значения концентрации, полученные с использованием данных о выделениях VOC из культур целевых клеток до лечения, VOC, связанных с использованием VOC-профиля целевых клеток до лечения, превышают значения концентрации, полученные с использованием данных о выделениях VOC культур целевых клеток после лечения, VOC, связанных с использованием VOC-профиля целевых клеток до лечения; и

(б) значения концентрации, полученные с использованием данных о выделениях VOC из культур целевых клеток после лечения, VOC, связанных с VOC-профилем MCD целевых клеток, выделяемых культурами целевых клеток после лечения, превышают значения концентрации, полученные с использованием данных о выделениях VOC культур целевых клеток до лечения, VOC, связанных с VOC-профилем MCD целевых клеток.

Согласно еще одному примеру соотношение между значениями концентрации, полученными из данных о выделениях VOC из культур целевых клеток после лечения, из VOC, связанных с VOC-профилем MCD, выделяемыми культурами целевых клеток после лечения, и значениями концентрации полученными из данных о выделениях VOC из культур целевых клеток после лечения, VOC, связанных с VOC-профилем целевых клеток до лечения, превышают соотношение между значениями концентрации, полученные из данных о выделениях VOC культурами клеток до лечения, VOC, связанных с VOC-профилем MCD, и значениями концентрации, полученные из данных о выделениях VOC культур целевых клеток до лечения, VOC, связанных с VOC-профилем целевых клеток до лечения.

В том случае, когда используют более чем одну выбранную схему лечения, оптимальную схему лечения определяют с использованием схемы лечения, выбранной посредством определения схемы лечения, в которой уровни концентрации VOC в VOC-профиле MCD целевых клеток демонстрируют наибольшее увеличение, и в которой уровни концентрации VOC в VOC-профиле целевых клеток до лечения демонстрируют наибольшее снижение. Со ссылкой на фиг. 1, процессор 106 определяет действенность выбранной схемы лечения. После процедуры 828 способ продолжается выполнением процедуры 832.

В ходе процедуры 830 определяют действенность каждой выбранной схемы лечения в здоровых клетках. Для того, чтобы определить действенность выбранной схемы лечения, определяют значения концентрации VOC в VOC-профиле здоровых клеток до лечения до и после выбранной схемы лечения и в VOC-профиле MCD здоровых клеток до и после выбранной схемы лечения. С этой целью значения концентрации VOC в VOC-профиле здоровых клеток до лечения определяют с использованием данных о выделениях VOC культуры здоровых клеток до лечения, полученных от культуры "B" здоровых клеток. Кроме того, с использованием данных о выделениях VOC культур здоровых клеток до лечения, полученных от культуры "A" здоровых клеток, определяют значения концентрации VOC в VOC-профиле MCD здоровых клеток. Кроме того, с использованием данных о выделениях VOC культур здоровых клеток после лечения, полученных от культуры "B" здоровых клеток, определяют значения концентрации VOC в VOC-профиле здоровых клеток до лечения, а также, с использованием данных о выделениях VOC культур здоровых клеток после лечения, полученных от культуры "A" здоровых клеток, определяют значения концентрации VOC в VOC-профиле MCD здоровых клеток. Выбранную схему лечения признают эффективной в том случае, когда:

(а) значения концентрации, полученные из данных о выделениях VOC культур здоровых клеток после лечения, VOC в VOC-профиле здоровых клеток до лечения, остаются неизменными относительно значений концентрации, полученных из данных о выделениях VOC культур здоровых клеток до лечения, VOC, связанных с VOC-профилем здоровых клеток до лечения; и

(б) значения концентрации, полученные из данных о выделениях VOC культур здоровых клеток после лечения, VOC, связанных с VOC-профилем MCD здоровых клеток, остаются неизменными относительно значений концентрации, полученных из данных о выделениях VOC культур здоровых клеток до лечения, VOC в VOC-профиле MCD здоровых клеток.

Согласно еще одному примеру значения концентрации от данных о выделениях VOC культур здоровых клеток после лечения, VOC, связанных с VOC-профилем MCD здоровых клеток, и значения концентрации от данных о выделениях VOC культур здоровых клеток после лечения, VOC в VOC-профиле здоровых клеток до лечения равны значениям концентрации от данных о выделениях VOC культур здоровых клеток до лечения, VOC в VOC-профиле MCD здоровых клеток, и значениям концентрации от данных о выделениях VOC культур здоровых клеток до лечения, VOC, связанных с VOC-профилем здоровых клеток до лечения.

В том случае, когда используют более чем одну выбранную схему лечения, оптимальную схему лечения определяют с использованием выбранных схем лечения посредством определения схемы лечения, которая демонстрирует наименьшее изменение в пределах уровней концентрации VOC в VOC-профиле MCD здоровых клеток и в VOC-профиле здоровых клеток до лечения. Со ссылкой на фиг. 1 процессор 106 определяет действенность выбранной схемы лечения. После процедуры 830 способ продолжается выполнением процедуры 832.

В ходе процедуры 832 для каждой выбранной схемы лечения определяют сводную ответную реак-

цию на лечение, с использованием четырех параметров эффекта лечения (т.е., действенность лечения в целевых клетках, действенность лечения здоровых клеток, возможность резистентности к лечению и потенциал частоты мутаций). В том случае, когда выбранная схема лечения определена как такая, которая эффективна по всем этим четырем параметрам, сводная ответная реакция на лечение отображается как положительная, и данная схема лечения может быть начата как оптимальная. В том случае, когда используют более одной выбранной схемы лечения, схема лечения, которая обладает наибольшим положительным откликом по всем четырем параметрам действенности лечения может быть определена, из выбранных схем лечения, как оптимальная схема лечения. Со ссылкой на фиг. 1 процесс 106 определяет, для каждой выбранной схемы лечения, с использованием четырех параметров эффекта лечения, сводную ответную реакцию на лечение.

### Диффузионные модели

Как описано выше, уровни концентрации VOC в выдыхаемом воздухе и в биологических жидкостях организма прогнозируют посредством использования диффузионной модели VOC с помощью целевых и здоровых клетки к биологическим жидкостям организма и выдыхаемому воздуху. В частности, с использованием прогнозируемых VOC-профилей целевых клеток, прогнозируемых VOC-профилей здоровых клеток и, в некоторых случаях, дополнительных прогнозируемых профилей, определяют динамические дифференциальные VOC-профили. Различные прогнозируемые профили определяют посредством прогнозирования уровней концентрации VOC, VOC, которые представляют интерес в выдыхаемом воздухе и биологические жидкости организма, основанные на данных о выделениях VOC в целевых клетках, здоровых клетках и контрольных клетках, а также скорости метаболизма и производительности in-vitro. Во время определения динамических дифференциальных VOC-профилей, для минимизации возможного поля ошибок между различными прогнозируемые профилями и фактическими результатами также используют данные о выделениях VOC образцов выдыхаемого воздуха и образцов биологических жидкостей организма. Одна такая модель, которая устанавливает соотношение между концентрацией альвеолярных VOC (то есть, в выдыхаемом воздухе) и базовой концентрацией крови, представляет собой уравнение Фархи, которое принимает следующую форму:

$$C_A(0) = \frac{C_V(0)}{\lambda_{b:air} + \frac{V_A}{Q_C}} \quad (1)$$

$C_A(0)$  относится к концентрации VOC в альвеолах, в частях на миллиард,  $C_V(0)$  относится к смешанной концентрации в венозной крови, в частях на миллиард,  $\lambda_{b:air}$  относится к коэффициенту разбегания Кровь-Газ,  $V_A$  относится к вентиляции, в литрах в минуту, а  $Q_C$  относится к объемной скорости кровотока сердца, в литрах в минуту. Стандартное уравнение Фархи, рассмотренное выше, относится только к возможной концентрации VOC в альвеолярном компоненте (то есть, нижней части легких). Эта модель может привести к ошибочным результатам.

Модель, описанная в данном документе ниже, расширяет стандартное уравнение Фархи (от двухкомпонентной модели до трехкомпонентной модели (т.е., расширенная модель Фархи). Рассмотрим теперь фиг. 16, которая представляет собой схематическую иллюстрацию расширенной модели Фархи, в общем обозначенную ссылочным номером 840, функционирующей в соответствии с дополнительным вариантом осуществления раскрываемого технического решения. Как показано на фиг. 16, расширенная модель 840 Фархи включает в себя три компонента - бронхиальный компонент 842, альвеолярный компонент 844 и компонент 846 организма. Бронхиальный компонент 842 и альвеолярный компонент 844 относятся к легким. Компонент 844 организма (то есть обмен веществ и создание) сочетает в себе компонент крови организма и ткани организма (т.е., любую форму целевых клеток, здоровых клеток или контрольных клеток, взятых в пределах организма) в один компонент с эффективным объемом  $\tilde{V}$ . Поскольку предполагается, что компонент крови организма и компонент ткани организма находятся в равновесии, и, следовательно, могут быть объединены в один единый компонент 844 организма (т.е., компонент крови и целевых клеток, здоровых клеток или контрольных клеток организма) с эффективным объемом, который задан уравнением:

$$\tilde{V}_B = V_{body\ blood} + \lambda_{B:b} V_{cell\ tissue} \quad (2)$$

Для получения более точных динамических дифференциальных VOC-профилей может быть использована трехкомпонентная модель. Трехкомпонентная модель включают в себя влияние верхних дыхательных путей (bronхов) и выдыхаемых концентраций VOC, для того, чтобы решить известные проблемы со стандартным уравнением Фархи. Трехкомпонентная модель, подробно описанная в данном документе ниже, также принимает во внимание влияние вдыхаемых VOC (экологические загрязнители) на выдыхаемые концентрации выдыхаемого воздуха для VOC с более высокими константами Генри.

Бронхиальный компонент 842 считается отдельным компонентом, который выделен в газовую фазу и слизистую оболочку, которая, как предполагается, наследует физические свойства воды и действует как резервуар. Часть VOC, растворенных в этом слое, передается в бронхиальную циркуляцию, в результате чего основная доля связанного венозного дренажа постулируется, чтобы присоединиться к легочным венам через пост-капиллярные анастомозы. Следовательно, количество VOC, переносимых за время "t", посредством выдыхаемого воздуха и вдыхаемого воздуха, к бронхиальному компоненту 842, равно:

$$\dot{V}_A (C_1 - C_{bro}) \quad (3)$$

где  $\dot{V}_A$  означает вентиляцию,  $C_1$  означает концентрацию в вдыхаемом воздухе (обычно предполагается равной нулю), а  $C_{bro}$  - концентрацию бронхиального воздуха. Вклад кровотока через прелиминарные вены посредством пост-капиллярного осмоса задан уравнением:

$$q \dot{Q}_c \left( C_a - \frac{\lambda_{muc:air}}{\lambda_{muc:b}} C_{bro} \right) \quad (4)$$

где  $\dot{Q}$  означает фракционный кровоток через бронхиолы,  $\dot{Q}_c$  означает объемную скорость кровотока сердца,  $C_a$  означает концентрацию артериальной крови,  $\lambda_{muc:b}$  означает коэффициент распределения слизь:кровь, а  $\lambda_{muc:air}$  означает коэффициент распределения слизь:воздух, зависящий от температуры. Тогда концентрация артериальной крови  $C_a$  задана уравнением:

$$C_a = (1 - q) \lambda_{b:air} C_A + q \frac{\lambda_{muc:air}}{\lambda_{muc:b}} C_{bro} \quad (5)$$

с  $\lambda_{b:air}$  означающим коэффициент распределения кровывоздух, а  $C_A$  - альвеолярную концентрацию.

Уменьшение растворимости в слизистой оболочке с увеличением температуры можно описать в диапазоне температур окружающей среды путем уравнения типа Вант-Гоффа (Vant Hoff)

$$\log_{10} \lambda_{muc:air}(T) = -A + \frac{B}{T + 273.15} \quad (6)$$

где A и B (в единицах Кельвина) пропорциональны энтропии и энтальпии волатилизации, соответственно.  $\lambda_{b:воздух}$  всегда относится к 37°C. Аналогичным образом, коэффициент распределения между слизистой оболочкой и кровью  $\lambda_{muc:b}$  рассматривается как постоянная, определенная выражением:

$$\lambda_{muc:b} := \lambda_{muc:air}(37^\circ\text{C}) / \lambda_{b:air} \quad (7)$$

Обмен между бронхиальным компонентом 842 и альвеолярным компонентом 844 смоделирован как процесс диффузии

$$D (C_A - C_{bro}) \quad (8)$$

с диффузионной константой D, которая принимает значения между нулем и бесконечностью.

Общий баланс массы для бронхиального компонента 842 задан уравнением

$$\tilde{V}_{bro} \frac{dC_{bro}}{dt} = \dot{V}_A (C_1 - C_{bro}) + D(C_A - C_{bro}) + q \dot{Q}_c \left( C_a - \frac{\lambda_{muc:air}}{\lambda_{muc:b}} C_{bro} \right) \quad (9)$$

Массовый баланс для альвеолярного компонента 844 задан уравнением

$$\tilde{V}_A \frac{dC_A}{dt} = D(C_{bro} - C_A) + (1 - q) \dot{Q}_c (C_a - \lambda_{b:air} C_A) \quad (10)$$

а массовый баланс для компонента 846 организма задан уравнением

$$\tilde{V}_B \frac{dC_B}{dt} = (1 - q) \dot{Q}_c (C_a - C_{\bar{v}}) - \lambda_{b:B} k_{met} C_B + k_{pr} \quad (11)$$

где  $k_{met}$  означает общую скорость метаболизма организма, а  $k_{pr}$  означает производительность.  $\tilde{V}_{bro}$ ,  $\tilde{V}_A$ , и  $\tilde{V}_B$  означают эффективный объем бронхиол, альвеол и организма, соответственно. Кроме того,  $C_B$  - это концентрация в организме, которая связана со смешанной венозной концентрацией  $C_{\bar{v}}$  по закону Генри  $C_{\bar{v}} = \lambda_{b:B} C_B$ , где  $\lambda_{b:B}$  означает коэффициент распределения кровь:ткани организма.

Суммирование трех линейных дифференциальных уравнений (9), (10) и (11) дают полное изменение массы VOC( $m_{tot}$ ):

$$\tilde{V}_{bro} \frac{dC_{bro}}{dt} + \tilde{V}_A \frac{dC_A}{dt} + \tilde{V}_B \frac{dC_B}{dt} = \frac{dm_{tot}}{dt} = \dot{V}_A C_I - \dot{V}_A C_{bro} + k_{pr} - k_{met} C_{\bar{v}} \quad (12)$$

Общее изменение массы VOC задано тем, что вдыхается, минус то, что выдыхается, плюс то, что генерирует организм, минус то, что потребляется вследствие метаболизма (метаболизм включает в себя все потери, например, через печень, мочу, кожу и т.д.), так что общий баланс массы выполнен.

#### VOC-фильтр

В описании выше, все данные о выделениях VOC, полученные либо от выдыхаемого воздуха и/или биологических жидкостей организма, либо из культур клеток, а также их сопоставлений, могут быть использованы для обнаружения их общих VOC. Эти общие VOC могут быть использованы для определения VOC-фильтра. Такой VOC-фильтр может быть использован для фильтрации общих VOC при получении новых данных о выделениях VOC выдыхаемого воздуха и/или биологических жидкостей организма и/или культур клеток. Такой VOC-фильтр также может быть использован для фильтрации общих веществ в VOC-профилях. Фильтры созданы посредством сравнения данных о выделениях VOC здоровых клеток одинакового типа здоровых клеток у некоторого количества пациентов и выявления VOC, связанных с нормальной активностью этих здоровых клеток. Диффузионное уравнение (например, уравнение Фархи, рассмотренное выше), используют для получения ряда уровней концентрации VOC, связанного с нормальной деятельностью. Эти уровни концентрации VOC, связанные с нормальной деятельностью, используют для отфильтровывания этих VOC с использованием данных о выделениях VOC для выявления атипичных концентраций.

#### Сравнение VOC-профиля

В вариантах осуществления описанные выше VOC-профили сравнивают друг с другом. Согласно одной альтернативе VOC-профили сравнивают, сравнивая полигоны, определенные VOC-профилями. VOC-профиль может рассматриваться как двумерное евклидово пространство, где горизонтальная ось определена VOC, а вертикальная ось определена уровнями концентрации. В пространстве VOC-профиля полигон определяют начальной точкой и пиковыми значениями выбранных VOC. Начальная точка может представлять собой нулевые координаты двумерного пространства. При сравнении двух VOC-профилей, тот же полигон или полигоны определяют в двух VOC-профилях (то есть, используя одну и ту же начальную точку и одинаковыми выбранные VOC). Затем эти два полигона сравнивают друг с другом, например, с использованием расстояния  $L^p$  между функциями поворота двух полигонов.

#### Увеличение концентрации VOC

При определении данных о выделениях VOC в образцах выдыхаемого воздуха, может быть желательно увеличить VOC в легких до начала отбора проб выдыхаемого воздуха. С этой целью до начала отбора проб, пациентов просят выдохнуть выдыхаемый воздух на максимуме возможного. После этого пациенты вдыхают и удерживают воздух заранее определенную продолжительность времени (например, 5, 10, 20, 30 с, 1 мин) и выдыхают в коллектор образцов выдыхаемого воздуха. Продолжительность времени, с которой каждый пациент удерживает воздух, измеряется для того, чтобы выполнить корреляцию между отобранными образцами выдыхаемого воздуха с различной продолжительностью удерживания воздуха.

Кроме того, способ, подробно рассмотренные ранее для увеличения уровней концентрации VOC в выдыхаемом воздухе до отбора проб, можно сочетать с известным способом в данной области техники для отбора проб, количественного определения величины выдыхаемого воздуха из выбранных отделов легких (например, бронхиал, альвеоляр, всех легких), тем самым увеличивая уровень концентрации VOC, VOC, которые, как правило, находятся в выдыхаемом воздухе ниже предела обнаружения анализирующих устройств, до уровня, при котором их можно обнаружить, идентифицировать и количественно определить. Рассмотрим теперь фиг. 17A и 17B, которые представляют собой схематическую иллюстрацию способа увеличения концентрации VOC перед отбором проб и отбора количественно определенной величины воздуха из выбранной части легких, который применяют в соответствии с еще одним вариантом осуществления раскрываемого технического решения.

В ходе процедуры 850 выбирают часть легких, из которой будет выполнен отбор воздуха, и выбирают объем воздуха, который будет отобран. После процедуры 850 способ продолжается выполнением процедуры 852.

В ходе процедуры 852 измеряют скорость потока вдоха, скорость потока выдоха и уровни концентрации углекислого газа ( $CO_2$ ), когда пациент нормально дышит в течение некоторой продолжительности времени (например, несколько вдохов). Скорость потока вдоха и выдоха, а также концентрация  $CO_2$  может быть измерена с использованием спирометра, который включает в себя расходомер и датчик  $CO_2$ . После процедуры 852 способ продолжается выполнением процедуры 854.

В ходе процедуры 854 измеряют скорость потока вдоха, скорость потока выдоха и уровни концентрации  $CO_2$ , когда пациент вдыхает и выдыхает со своей максимальной способностью. После процедуры 854 способ продолжается выполнением процедуры 856.

В ходе процедуры 856 определяют образец выдоха, дифференцируя бронхиальную часть выдыхаемого

мого воздуха и альвеолярную часть выдыхаемого воздуха. После процедуры 856 способ продолжается выполнением процедур 858 и 860.

В ходе процедуры 858 после того, как пациент выдохнул со своей максимальной способностью, вдохнул со своей максимальной возможностью и удерживал воздух, по меньшей мере заранее определенный период времени, получают образцы выдыхаемого воздуха, когда пациент выдыхает со своей максимальной способностью. Каждый образец выдыхаемого воздуха связывают с соответствующим моментом времени в определенном образце дыхания. После процедуры 858 способ продолжается выполнением процедуры 860.

В ходе процедуры 860 образцы выдыхаемого воздуха, соответствующие выбранной части легкого, выбирают в соответствии с образцом дыхания и соответствующими моментами времени образцов выдыхаемого воздуха. После процедуры 858 способ продолжается выполнением процедуры 862.

В ходе процедуры 862 с помощью полученных выбранных образцов выдыхаемого воздуха, получают данные о выделениях VOC. Со ссылкой на фиг. 1 анализирующее устройство 102 получает данные о выделениях VOC с помощью выбранных образцов выдыхаемого воздуха. После процедуры 862 способ продолжается выполнением процедуры 864.

В ходе процедуры 864 для определения корректировок, которые могут потребоваться для корреляции между различными показателями продолжительности удерживания выдыхаемого воздуха, а также в результате повышенных уровней концентрации в пределах полученных образцов (т.е., нормализации) измеряют продолжительность времени, с которой пациент удерживает воздух.

В некоторых случаях выбранный объем воздуха не может быть получен при одной итерации. Поскольку такая процедура 858 может повторяться до тех пор, пока не будет получен выбранный объем воздуха, то пациент удерживает воздух в течение той же продолжительности времени, при каждой итерации.

Специалистам в данной области техники должно быть понятно, что раскрываемое техническое решение не ограничено тем, что было конкретно показано и описано выше. Скорее объем раскрываемого технического решения определяется только формулой изобретения, которая следует ниже.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ определения действенности по меньшей мере одной выбранной назначенной схемы лечения метаболического, анаболического, катаболического, генетического и/или медицинского состояния указанный способ содержит процедуры

получения данных о выделениях летучего органического соединения (VOC) из культур целевых клеток до лечения, при этом указанные целевые клетки являются клетками, представляющими интерес для указанного по меньшей мере одного выбранного лечения;

создания VOC-профиля целевых клеток до лечения, используя указанные данные о выделениях VOC указанных культур целевых клеток до лечения;

создания VOC-профиля массовой гибели клеток (MCD) целевых клеток посредством:

(a) индуцирования массовой гибели клеток в культурах непролеченных целевых клеток, тем самым создавая культуры пост-MCD целевых клеток; и

(b) получения данных о выделениях VOC культур пост-MCD целевых клеток, которые относятся к целевым клеткам;

применения указанной по меньшей мере одной выбранной схемы лечения, по меньшей мере, к культурам целевых клеток;

получения данных о выделениях VOC из культур целевых клеток после лечения, для каждой выбранной схемы лечения; и

определения действенности указанной выбранной схемы лечения, указанную схему лечения определяют как эффективную в том случае, когда:

(a) значения концентрации, полученные из указанных данных о выделениях VOC из культур целевых клеток до лечения, VOC, связанных с указанным VOC-профилем целевых клеток до лечения, превышают значения концентрации, полученные из указанных данных о выделениях VOC из культур целевых клеток после лечения, VOC, связанных с указанным VOC-профилем целевых клеток до лечения; и

(b) значения концентрации, полученные из указанных данных о выделениях VOC из культур целевых клеток после лечения, VOC, связанных с указанным VOC-профилем MCD целевыми клетками, выделяемым указанными культурами целевых клеток после лечения, превышают значения концентрации, полученные из указанных данных о выделениях VOC культур целевых клеток до лечения, VOC, связанных с указанным VOC-профилем MCD целевых клеток, выделяемым указанными культурами целевых клеток до лечения.

2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что указанный VOC-профиль целевых клеток до лечения создают посредством сравнения указанных данных о выделениях VOC из культур целевых клеток до лечения, которые получают из целевых клеток, с данными о выделениях VOC из культур здоровых клеток до лечения, которые получают из здоровых клеток.

3. Способ по п.1, отличающийся тем, что создание указанного VOC-профиля MCD целевых клеток дополнительно включает подпроцедуры

сравнивания указанных данных о выделениях VOC из культур целевых клеток до лечения, которые относятся к целевым клеткам, с указанными данными о выделениях VOC культур пост-MCD целевых клеток, которые относятся к целевым клеткам.

4. Способ по п.3, отличающийся тем, что указанная MCD осуществляется таким образом, что не создает остаточные VOC-артефакты.

5. Способ по п.4, отличающийся тем, что указанную MCD осуществляют посредством применения к культурам целевых клеток одного из перечисленного: мгновенная заморозка и ультрафиолетовый свет.

6. Способ по п.1, отличающийся тем, что определение действенности каждой из указанной по меньшей мере одной выбранной схемы лечения указанных целевых клеток включает подпроцедуры

определения указанных значений концентрации VOC в указанном VOC-профиле целевых клеток до лечения, полученном из указанных данных о выделениях VOC культур целевых клеток до лечения;

определения указанных значений концентрации VOC в указанном VOC-профиле MCD целевых клеток, полученном из указанных данных о выделениях VOC культур целевых клеток до лечения;

определения указанных значений концентрации VOC в указанном VOC-профиле целевых клеток до лечения, полученном из указанных данных о выделениях VOC культур целевых клеток после лечения; и

определения указанных значений концентрации VOC в указанном VOC-профиле MCD целевых клеток, полученном из указанных данных о выделениях VOC культур целевых клеток после лечения.

7. Способ по п.6, отличающийся тем, что в том случае, когда указанная по меньшей мере одна выбранная схема лечения включает в себя применение по меньшей мере двух лекарственных средств, тогда лекарственное средство, которое демонстрирует наибольшее увеличение указанных уровней концентрации VOC в указанном VOC-профиле MCD целевых клеток и которое демонстрирует наибольшее уменьшение указанных уровней концентрации VOC в VOC-профиле целевых клеток до лечения, выбирают как оптимальное лекарственное средство из указанных по меньшей мере двух лекарственных средств.

8. Способ по п.1, отличающийся тем, что дополнительно включает процедуры

получения данных о выделениях VOC культур здоровых клеток до лечения, которые относятся к здоровым клеткам;

определения VOC-профиля здоровых клеток до лечения посредством сравнивания указанных данных о выделениях VOC культур целевых клеток до лечения, полученных из указанных культур целевых клеток, с указанными данными о выделениях VOC культур здоровых клеток до лечения, полученных из указанных культур здоровых клеток; и

создания VOC-профиля MCD здоровых клеток.

9. Способ по п.8, отличающийся тем, что создание указанного VOC-профиля MCD здоровых клеток включает подпроцедуры

индуцирования массовой гибели клеток культур здоровых клеток;

получения данных о выделениях VOC культур пост-MCD здоровых клеток, которые относятся к здоровым клеткам;

сравнивания указанных данных о выделениях VOC культур здоровых клеток до лечения, которые относятся к здоровым клеткам, с указанными данными о выделениях VOC культур пост-MCD здоровых клеток, которые относятся к здоровым клеткам.

10. Способ по п.8, отличающийся тем, что указанную схему лечения дополнительно признают эффективной в том случае, когда:

(a) значения концентрации, полученные из указанных данных о выделениях VOC культур здоровых клеток после лечения, VOC в указанном VOC-профиле здоровых клеток до лечения, остаются неизменными относительно значений концентрации, полученных из указанных данных о выделениях VOC культур здоровых клеток до лечения, VOC, связанных с указанным VOC-профилем здоровых клеток до лечения; и

(b) значения концентрации, полученные из указанных данных о выделениях VOC культур здоровых клеток после лечения, VOC, связанных с указанным VOC-профилем MCD здоровых клеток, остаются неизменными относительно значений концентрации, полученных из указанных данных о выделениях VOC культур здоровых клеток до лечения, VOC в указанном VOC-профиле MCD здоровых клеток.

11. Способ по п.6, отличающийся тем, что в том случае, когда указанная по меньшей мере одна выбранная схема лечения включает в себя применение по меньшей мере двух лекарственных средств, то при этом лекарственное средство, которое демонстрирует наименьшее изменение указанных уровней концентрации VOC в указанном VOC-профиле здоровых клеток до лечения и указанных уровней концентрации в указанном VOC-профиле MCD здоровых клеток, выбирают как оптимальное лекарственное средство из указанных по меньшей мере двух выбранных лекарственных средств.

12. Способ по п.1, отличающийся тем, что дополнительно включает процедуру определения указанной возможности резистентности к лечению и указанной частоты мутаций по меньшей мере одной мутации и/или патогена.

13. Способ по п.12, отличающийся тем, что определение возможности резистентности к лечению и

по меньшей мере одной частоты мутаций включает подпроцедуры

определения указанных значений концентрации VOC в указанном VOC-профиле целевых клеток до лечения, полученном из указанных данных о выделениях VOC целевых клеток до лечения;

филтрации указанных данных о выделениях целевых VOC после лечения с указанным VOC-профилем MCD целевых клеток для снижения уровня VOC, связанного с гибелью клеток;

определения указанных значений концентрации VOC в указанном VOC-профиле целевых клеток до лечения, полученном из отфильтрованных данных о выделениях VOC культур целевых клеток после лечения;

сравнивания указанных значений концентрации VOC в указанном VOC-профиле целевых клеток до лечения перед применением указанной, по меньшей мере, одной выбранной схемой лечения и во время и/или после применения указанной по меньшей мере одной выбранной схемы лечения, для определения указанной возможности резистентности к лечению; и

дополнительной филтрации отфильтрованных данные о выделениях VOC культур целевых клеток после лечения с помощью VOC-профиля целевых клеток до лечения;

сравнивания двукратно отфильтрованных данных о выделениях VOC культур целевых клеток после лечения с сохраненными динамическими дифференциальными VOC-профилями для определения по меньшей мере одной частоты мутаций дифференциального VOC-профиля или профилей по меньшей мере одной мутации или патогенных факторов и

определения значений концентрации VOC в указанном идентифицированном сохраняемом динамическом дифференциальном VOC-профиле или профилях, полученном из двукратно отфильтрованных данных о выделениях VOC культур целевых клеток после лечения.

14. Способ по п.13, отличающийся тем, что указанную по меньшей мере одну выбранную схему лечения признают эффективной в том случае, когда значения концентрации VOC в VOC-профиле целевых клеток до лечения снижены и когда из указанных двукратно отфильтрованных данных о выделениях VOC культур целевых клеток после лечения не идентифицируют никаких сохраненных динамических дифференциальных VOC-профилей.

15. Способ по п.13, отличающийся тем, что в том случае, когда указанная по меньшей мере одна выбранная схема лечения включает в себя применение по меньшей мере двух лекарственных средств, то при этом указанное лекарственное средство, при котором указанные уровни концентрации в указанном VOC-профиле целевых клеток до лечения демонстрируют наибольшее изменение и не идентифицировано никаких сохраненных динамических дифференциальных VOC-профилей или же идентифицированные сохраненные динамические дифференциальные VOC-профили демонстрируют наименьшее изменение уровней концентрации VOC, выбирают из выбранных лекарственных средств как оптимальное лекарственное средство.

16. Способ по п.13, отличающийся тем, что указанный динамический дифференциальный VOC-профиль относится по меньшей мере к одному из:

диапазона данных о выделениях VOC каждого из: VOC-профиль здоровых клеток и VOC-профиль целевых клеток; и

диапазона между VOC-профилями здоровых клеток и целевых клеток.

17. Способ определения эффективности схемы лечения метаболического, анаболического, катаболического, генетического и/или медицинского состояния, назначенного пациенту, содержащий процедуры:

получения данных о выделениях летучего органического соединения (VOC) пациента до лечения из VOC, выделяемых по меньшей мере из одного из перечисленного: образцов выдыхаемого воздуха и образцов биологической жидкости организма до по меньшей мере одной выбранной фазы указанной схемы лечения;

получения данных о выделениях VOC из культур целевых клеток до лечения, при этом указанные целевые клетки являются клетками, представляющими интерес для указанного лечения;

создания прогнозируемого VOC-профиля массовой гибели клеток (MCD) целевых клеток посредством:

(a) индуцирования массовой гибели клеток в культурах непролеченных целевых клеток, тем самым создавая культуры пост-MCD целевых клеток;

(b) получения данных о выделениях VOC из указанных культур пост-MCD целевых клеток и

(c) прогнозирования уровней концентрации VOC в выдыхаемом воздухе и/или в биологических жидкостях организма, используя диффузионную модель;

применения выбранной схемы лечения в отношении указанного пациента;

получения данных о выделениях VOC пациента после лечения из VOC, выделяемых по меньшей мере из одного из перечисленного: образцов выдыхаемого воздуха и образцов биологической жидкости организма, которые были получены во время и/или после по меньшей мере одной выбранной фазы указанной схемы лечения; и

определения действенности выбранной схемы лечения, указанную схему лечения признают эффективной в том случае, когда значения концентрации VOC в указанном прогнозируемом VOC-профиле

MCD целевых клеток во время и/или после указанной выбранной фазы указанной схемы лечения, полученные из указанных данных о выделениях VOC пациента после лечения, связанных с по меньшей мере одним из перечисленного: образцов выдыхаемого воздуха и образцов биологической жидкости организма, представляют собой большие значения, чем значения концентрации VOC в указанном прогнозируемом VOC-профиле MCD целевых клеток перед указанной выбранной фазой указанной схемы лечения, полученные из указанных данных о выделениях VOC пациента до лечения, связанных с по меньшей мере одним из перечисленного: образцами выдыхаемого воздуха и образцами биологической жидкости организма,

при этом указанные образцы биологических жидкостей организма выбирают из списка жидкостей организма, состоящего из крови; плазмы крови; мочи; пота; слюны; молока; кожных выделений; слизи; тканевой жидкости; гноя; спинномозговой жидкости; желчи и спермы.

18. Способ по п.17, отличающийся тем, что дополнительно включает процедуры

создания VOC-профиля целевых клеток до лечения, используя указанные выделения VOC указанных культур целевых клеток до лечения;

применения указанной по меньшей мере одной выбранной схемы лечения, по меньшей мере, к культурам целевых клеток;

создания прогнозируемого, вызванного лечением, VOC-профиля MCD целевых клеток посредством:

(a) получения данных о выделениях VOC из VOC, связанных с указанными культурами пост-MCD целевых клеток; и

(b) прогнозирования уровней концентрации VOC в выдыхаемом воздухе и/или в биологических жидкостях организма, используя диффузионную модель, при этом указанную схему лечения дополнительно признают эффективной в том случае, когда значения концентрации VOC, связанные с указанным прогнозируемым, вызванным лечением, VOC-профилем MCD целевых клеток, полученные из указанных данных о выделениях VOC пациента после лечения, связанные с по меньшей мере одним из перечисленного: образцами выдыхаемого воздуха и образцами биологической жидкости организма, представляют собой большие значения, чем значения концентрации VOC, связанные с указанным прогнозируемым, вызванным лечением, VOC-профилем MCD целевых клеток, полученным из указанных данных о выделениях VOC пациента до лечения, связанных с по меньшей мере одним из перечисленного: образцами выдыхаемого воздуха и образцами биологической жидкости организма.

19. Способ по п.17, отличающийся тем, что указанная процедура определения отдельной эффективности лечения отдельного индивидуума включает процедуры

создания VOC-профиля целевых клеток до лечения, используя указанные выделения VOC указанных культур целевых клеток до лечения;

создания VOC-профиля MCD целевых клеток посредством:

(a) индукцирования массовой гибели клеток в культурах непролеченных целевых клеток, тем самым создавая культуры пост-MCD целевых клеток; и

(b) получения данных о выделениях VOC из указанных культур пост-MCD целевых клеток;

применения указанной по меньшей мере одной выбранной схемы лечения, по меньшей мере, к культурам целевых клеток;

получения данных о выделениях VOC из культур целевых клеток после лечения для каждой выбранной схемы лечения,

при этом указанную схему лечения дополнительно признают эффективной в том случае, когда значения концентрации, полученные из указанных данных о выделениях VOC из культур целевых клеток до лечения, VOC, связанных с указанным VOC-профилем целевых клеток до лечения, превышают значения концентрации, полученные из указанных данных о выделениях VOC из культур целевых клеток после лечения, VOC, связанных с указанным VOC-профилем целевых клеток до лечения.

20. Способ по п.17, отличающийся тем, что указанная процедура определения отдельной эффективности лечения отдельного индивидуума включает подпроцедуры

определения по меньшей мере одного из перечисленного: динамических дифференциальных VOC-профилей возможности резистентности к лечению и по меньшей мере одного дифференциального VOC-профиля частоты мутаций, по меньшей мере одной мутации или патогенного фактора из сохранных динамических дифференциальных VOC-профилей и данных о выделениях VOC пациента после лечения;

и

определения значений концентрации VOC в указанном динамическом дифференциальном VOC-профиле возможности резистентности к лечению у пациента и в указанном дифференциальном VOC-профиле частоты мутаций, полученном из указанных данных о выделениях VOC культур целевых клеток до лечения; и

определения значений концентрации VOC в указанном динамическом дифференциальном VOC-профиле возможности резистентности к лечению у пациента и в указанном дифференциальном VOC-профиле частоты мутаций, полученном из указанных данных о выделениях VOC пациента после лечения.

21. Способ по п.20, отличающийся тем, что указанную схему лечения признают эффективной в том случае, когда значения концентрации VOC в указанном динамическом дифференциальном VOC-профиле возможности резистентности к лечению у пациента и в указанном дифференциальном VOC-профиле частоты мутаций во время и/или после указанной по меньшей мере одной фазы указанной схемы лечения, остаются неизменными относительно значений концентрации указанных VOC до указанной по меньшей мере одной фазы указанной схемы лечения.

22. Способ по п.17, отличающийся тем, что дополнительно включает процедуры применения указанной по меньшей мере одной выбранной схемы лечения, по меньшей мере, к здоровым клеточным культурам; создания прогнозируемого, вызванного лечением VOC-профиля MCD здоровых клеток посредством:

(a) получения данных о выделениях VOC из VOC, связанных с пролеченными культурами здоровых клеток; и

(b) прогнозирования уровней концентрации указанных VOC в выдыхаемом воздухе и/или в биологических жидкостях организма, используя диффузионную модель,

при этом указанную схему лечения признают эффективной в том случае, когда значения концентрации, полученные из указанных данных о выделениях VOC пациента после лечения, связанные по меньшей мере с одним из перечисленного: образцами выдыхаемого воздуха и образцами биологической жидкости организма, полученные из клетки VOC в указанном прогнозируемом, вызванном лечением, VOC-профиле MCD здоровых клеток, остаются неизменными по отношению к значениям концентрации, полученным из указанных данных о выделениях клетки VOC пациента до лечения, связанных с по меньшей мере одним из перечисленного: образцами выдыхаемого воздуха и образцами биологической жидкости организма, полученные из VOC в указанном прогнозируемом, вызванном лечением, VOC-профиле MCD здоровых клеток.

23. Способ по п.22, отличающийся тем, что указанная процедура определения отдельной эффективности лечения отдельного индивидуума включает подпроцедуры

определения значений концентрации VOC в указанном VOC-профиле здоровых клеток до лечения, которые относятся к указанным здоровым клеткам, до указанной, по меньшей мере, одной фазы указанной схемы лечения, полученные из указанных данных о выделениях VOC-культур здоровых клеток до лечения;

определения значений концентрации VOC в указанном VOC-профиле здоровых клеток до лечения, которые относятся к указанным здоровым клеткам, во время и/или после указанной по меньшей мере одной фазы указанной схемы лечения, полученных из указанных данных о выделениях VOC пациента после лечения;

определение значений концентрации VOC в указанном прогнозируемом, вызванном лечением, VOC-профиле MCD здоровых клеток, до указанной по меньшей мере одной фазы указанной схемы лечения, полученных из указанных данных о выделениях VOC культур здоровых клеток до лечения;

определения значений концентрации VOC в указанном прогнозируемом, вызванном лечением, VOC-профиле MCD здоровых клеток во время и/или после того указанной по меньшей мере одной фазы указанной схемы лечения, полученных из указанных данных о выделениях VOC пациента после лечения;

определения значений концентрации VOC в указанном прогнозируемом, вызванном лечением, VOC-профиле MCD здоровых клеток до указанной по меньшей мере одной фазы указанной схемы лечения, полученных из указанных данных о выделениях VOC культур здоровых клеток до лечения; и

определения значений концентрации VOC в указанном прогнозируемом VOC-профиле MCD здоровых клеток, во время и/или после указанной по меньшей мере одной фазы указанной схемы лечения, полученных из указанных данных о выделениях VOC пациента после лечения.

24. Способ по п.17, отличающийся тем, что до указанной процедуры определения VOC-профиля целевых клеток до лечения и VOC-профиля здоровых клеток до лечения указанный способ дополнительно включает процедуры

получения по меньшей мере одного из перечисленного: образцов выдыхаемого воздуха и образцов биологической жидкости организма от указанного пациента, до назначения указанной схемы лечения;

получения данных о выделениях VOC из VOC, выделяемых указанным по меньшей мере одним из перечисленного: образцами выдыхаемого воздуха и образцами биологической жидкости организма;

получения из указанных образцов целевых клеток пациента и образцов здоровых клеток такого же типа клеток, как указанные целевые клетки, до назначения указанной схемы лечения;

создания двух наборов культур целевых клеток из образцов целевых клеток и двух наборов культур здоровых клеток из образцов здоровых клеток и

получения данных о выделениях VOC культур целевых клеток до лечения, которые относятся к обоим указанным наборам культур целевых клеток, и данных о выделениях VOC культур здоровых клеток до лечения, которые относятся к обоим указанным наборам культур здоровых клеток, до назначения указанной схемы лечения.

25. Способ по п.24, отличающийся тем, что после указанной процедуры определения VOC-профиль

до лечения и до указанной процедуры создания прогнозируемого, вызванного лечением, VOC-профиля MCD целевых клеток указанный способ дополнительно включает процедуры

применения выбранной схемы лечения к клеткам первого из указанных наборов культур целевых клеток и к клеткам первого из указанных наборов культур здоровых клеток;

получения данных о выделениях VOC после лечения, которые относятся к указанным культурам целевых клеток и к указанным здоровым клеточным культурам после применения указанной схемы лечения;

индуцирования массовой гибели клеток в клетках из второго из указанных наборов культур целевых клеток и в клетках из второго из указанных наборов культур здоровых клеток и

получения данных о выделениях VOC пост-MCD, которые относятся к указанному второму набору культур целевых клеток и к указанному второму набору культур здоровых клеток после индуцирования MCD.

26. Способ по п.17, отличающийся тем, что указанную по меньшей мере одну фазу указанной схемы лечения признают эффективной в том случае, когда не идентифицировано никаких новых мутаций, при этом новую мутацию идентифицируют посредством попытки идентифицировать сохраняемый динамический дифференциальный VOC-профиль, который соответствует указанным данным о выделениях VOC пациента после лечения.

27. Способ по п.26, отличающийся тем, что до указанной попытки идентифицировать новую мутацию, указанные данные о выделениях VOC пациента после лечения отфильтровываются с помощью указанного VOC-профиля целевых клеток до лечения, с помощью указанного, вызванного лечением, VOC-профиля MCD целевых клеток, а также с помощью указанного VOC-профиля MCD целевых клеток, таким образом снижая уровень информации, относящейся к VOC, которые являются результатом указанной схемы лечения.

28. Способ определения эффективности схемы лечения, назначенной пациенту, включающий процедуры

получения по меньшей мере одного из перечисленного: образцов выдыхаемого воздуха и образцов биологической жидкости организма до по меньшей мере одной фазы указанной схемы лечения;

получения данных о выделениях летучего органического соединения (VOC) из VOC, выделяемых указанными по меньшей мере одним из перечисленного: образцами выдыхаемого воздуха и образцами биологической жидкости организма, полученными до указанной по меньшей мере одной фазы указанной схемы лечения;

идентификации сохраненного динамического дифференциального VOC-профиля, который соответствует полученным данным о выделениях VOC, тем самым устанавливая взаимосвязь между патологическим состоянием и указанными данными о выделениях VOC;

получения по меньшей мере одного из перечисленного: образцов выдыхаемого воздуха и образцов биологической жидкости организма во время и/или после по меньшей мере одной фазы указанной схемы лечения;

получения данных о выделениях VOC из VOC, выделяемых указанными, по меньшей мере, одним из перечисленного: образцами выдыхаемого воздуха и образцами биологической жидкости организма, полученными во время и/или после указанной по меньшей мере одной фазы указанной схемы лечения; и

классификации эффективности лечения, по меньшей мере, посредством сравнения значений концентрации VOC в указанном идентифицированном динамическом дифференциальном VOC-профиле, полученном до того указанной по меньшей мере одной фазы указанной схемы лечения, со значениями концентрации VOC в указанном идентифицированном динамическом дифференциальном VOC-профиле, полученном во время и/или после проведения по меньшей мере одной фазы указанной схемы лечения,

при этом указанная по меньшей мере одна фаза указанной схемы лечения классифицируется как успешная в том случае, когда уровни концентрации VOC, связанные с VOC-профилем целевых клеток в указанном динамическом дифференциальном VOC-профиле во время и/или после указанной выбранной фазы указанной схемы лечения уменьшаются относительно значений концентрации VOC в указанном идентифицированном динамическом дифференциальном VOC-профиле перед лечением,

при этом указанные целевые клетки являются клетками, представляющими интерес для указанного лечения; и

при этом указанные образцы биологических жидкостей организма выбирают из списка жидкостей организма, состоящего из крови; плазмы крови; мочи; пота; слюны; молока; кожных выделений; слизи; тканевой жидкости; гноя; спинномозговой жидкости; желчи и спермы.

29. Способ по п.28, отличающийся тем, что указанную схему лечения дополнительно классифицируют как успешную в том случае, когда не обнаружено никакой новой мутации.

30. Способ по п.29, отличающийся тем, что новую мутацию обнаруживают посредством сравнения указанных данных о выделениях VOC, полученных до указанной по меньшей мере одной фазы указанной схемы лечения с помощью данных о выделениях VOC, полученных во время и/или после указанной по меньшей мере одной фазы указанной схемы лечения, с помощью других сохраняемых динамических дифференциальных VOC-профилей.

31. Способ определения действенности по меньшей мере одной выбранной схемы лечения метаболического, анаболического, катаболического, генетического и/или медицинского состояния, назначенной пациенту, указанный способ содержит процедуры

получения данных о выделениях летучего органического соединения (VOC) из культур целевых клеток до лечения, при этом указанные целевые клетки являются клетками, представляющими интерес для указанного по меньшей мере одного выбранного лечения;

создания VOC-профиля целевых клеток до лечения, используя указанные выделения VOC указанных культур целевых клеток до лечения;

создания VOC-профиля массовой гибели клеток (MCD) целевых клеток посредством:

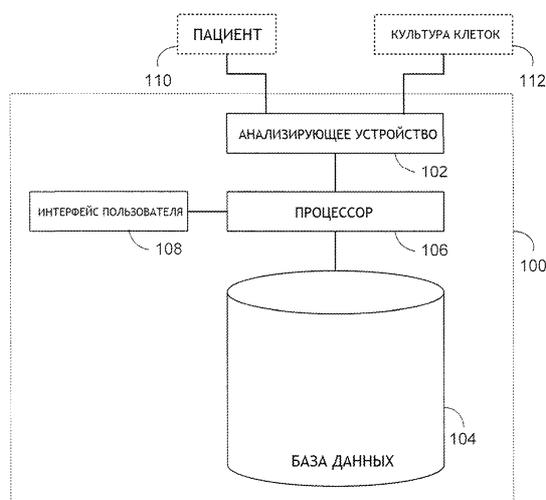
(а) индуцирования массовой гибели клеток в культурах непролеченных целевых клеток, тем самым создавая культуры пост-MCD целевых клеток; и

(б) получения данных о выделениях VOC из указанных культур пост-MCD целевых клеток;

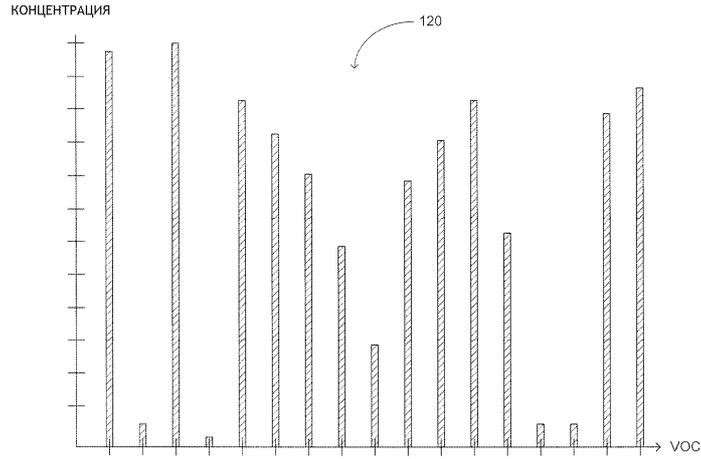
применения указанной по меньшей мере одной выбранной схемы лечения, по меньшей мере, к культурам целевых клеток;

получения данных о выделениях VOC из культур целевых клеток после лечения для каждой выбранной схемы лечения;

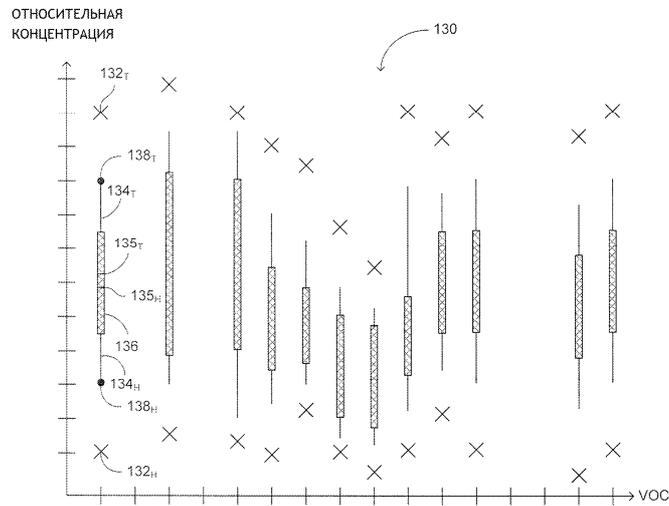
определения действенности указанной выбранной схемы лечения, указанную схему лечения признают эффективной в том случае, когда соотношение между значениями концентрации, полученными с использованием данных о выделениях VOC из культур целевых клеток после лечения, из VOC, связанных с использованием VOC-профиля MCD, выделяемыми культурами целевых клеток после лечения, и значениями концентрации полученными с использованием данных о выделениях VOC из культур целевых клеток после лечения, VOC, связанных с использованием VOC-профиля целевых клеток до лечения, превышает соотношение между значениями концентрации, полученными с использованием данных о выделениях VOC целевых культурами клеток до лечения, VOC, связанных с использованием VOC-профиля MCD, и значениями концентрации, полученными с использованием данных о выделениях VOC культур целевых клеток до лечения, VOC, связанных с использованием VOC-профиля целевых клеток до лечения.



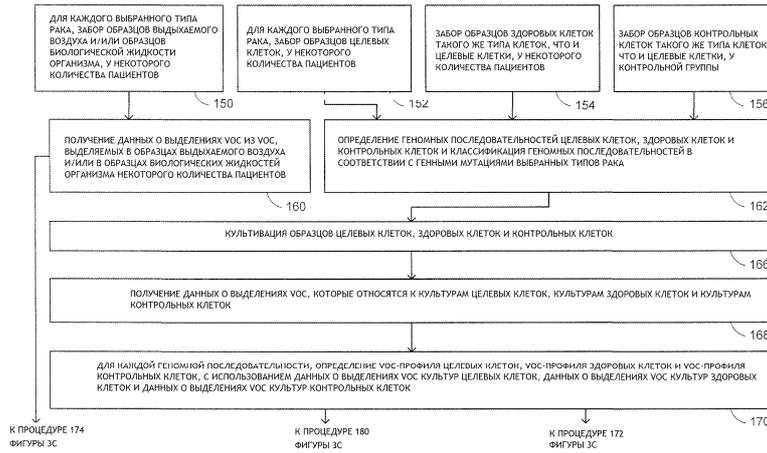
Фиг. 1



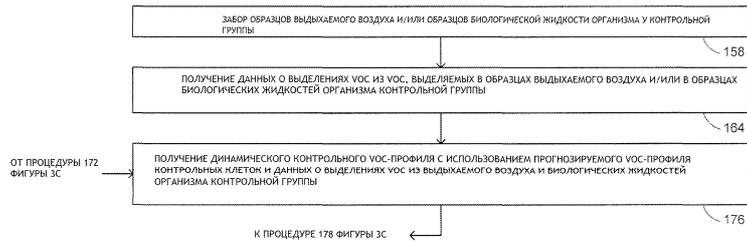
Фиг. 2



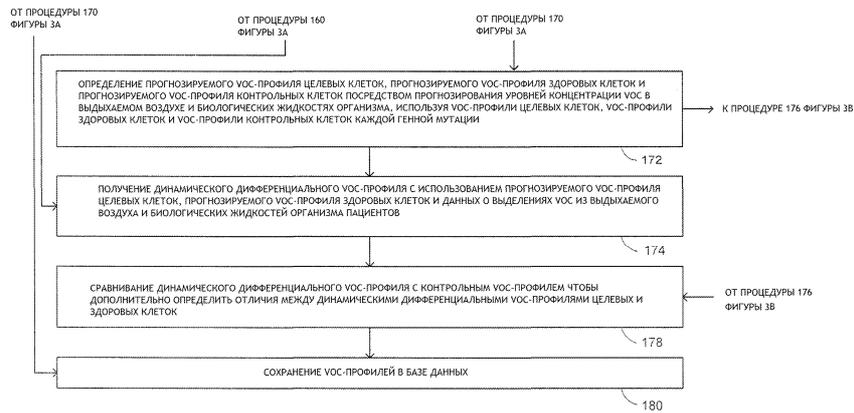
Фиг. 2B



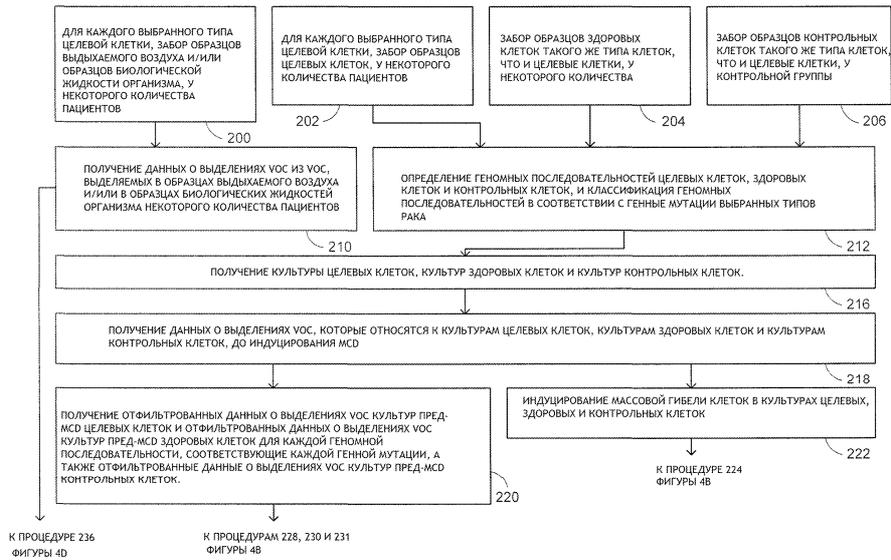
Фиг. 3A



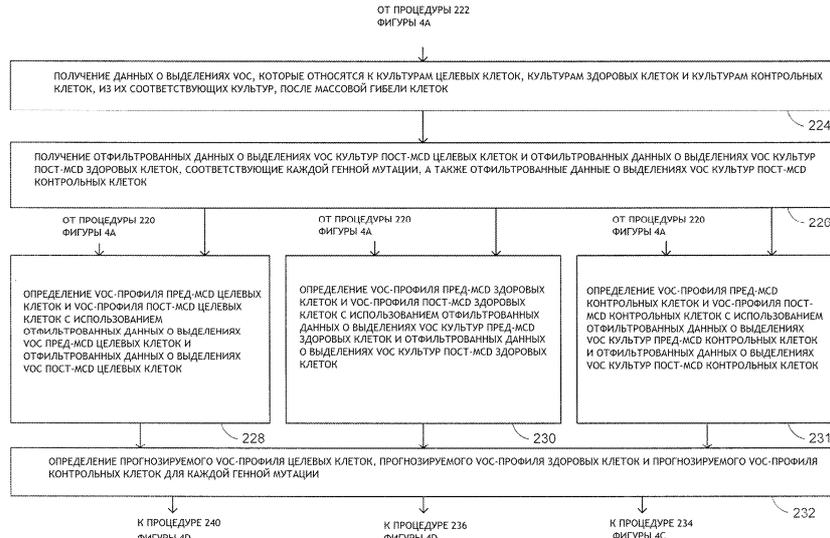
Фиг. 3В



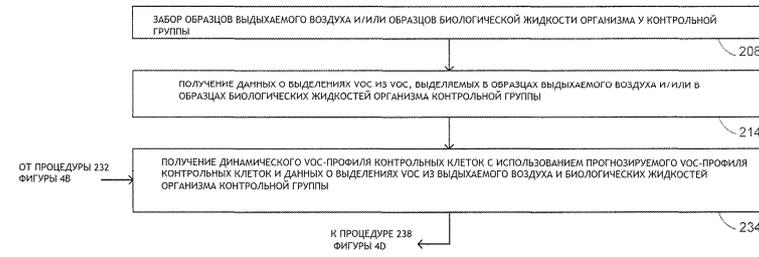
Фиг. 3С



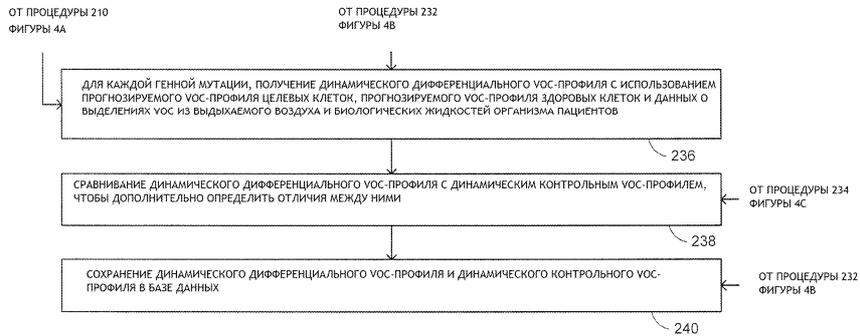
Фиг. 4А



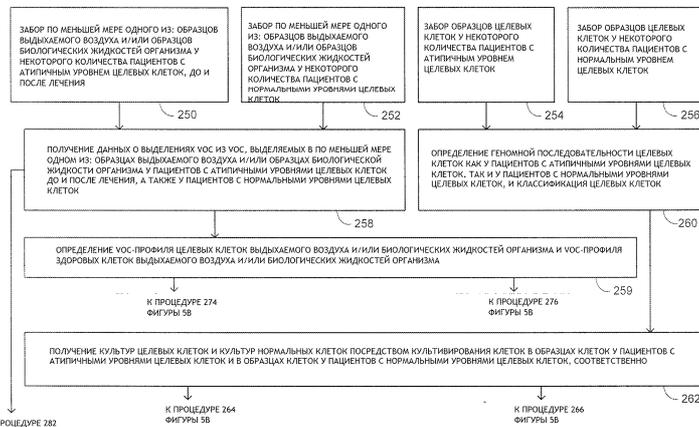
Фиг. 4В



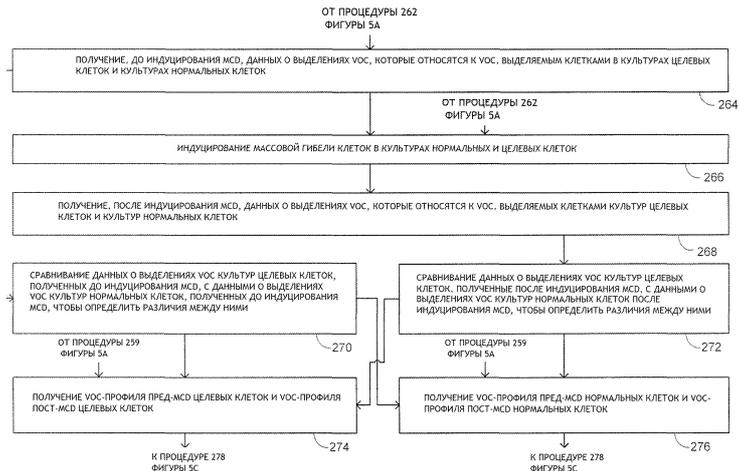
Фиг. 4С



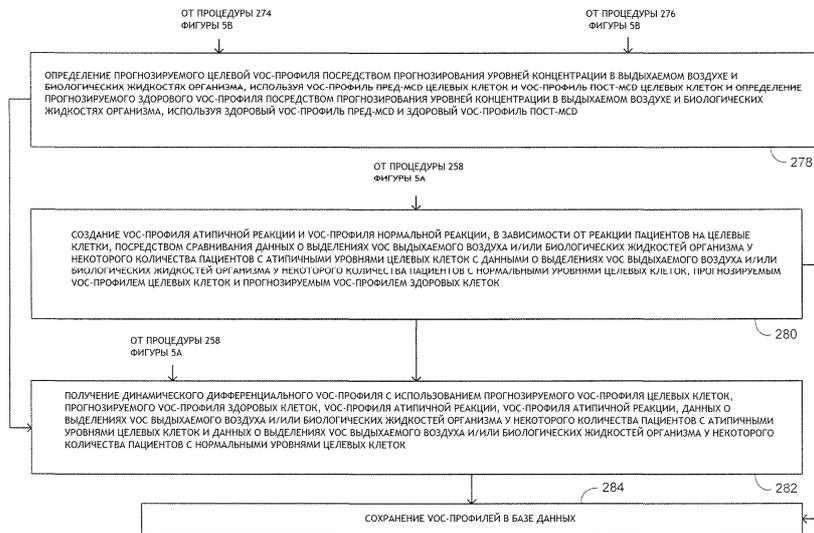
Фиг. 4D



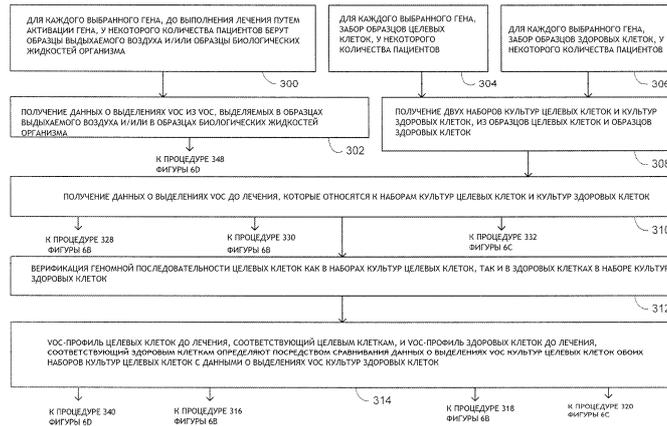
Фиг. 5А



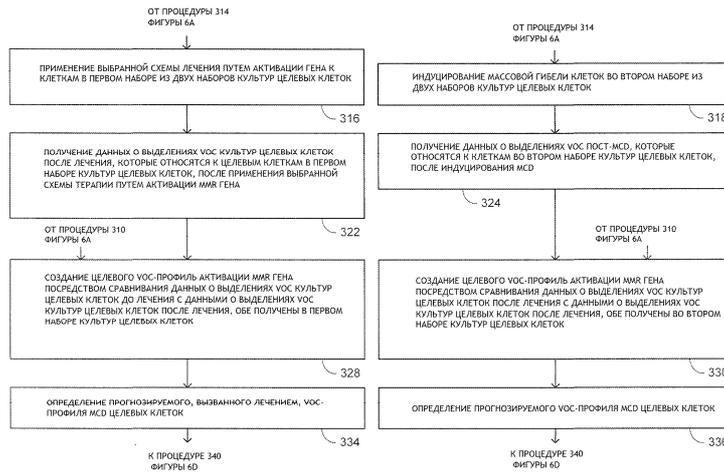
Фиг. 5В



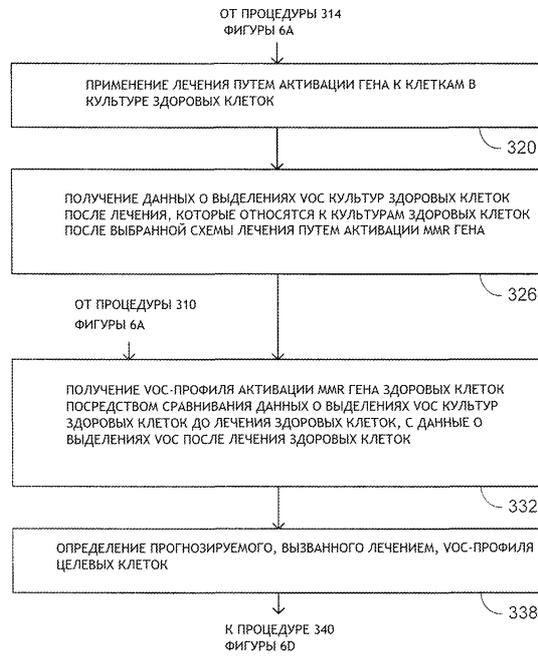
Фиг. 5С



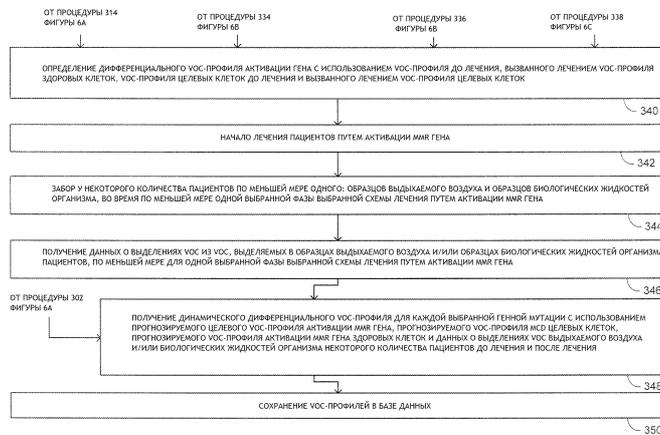
Фиг. 6А



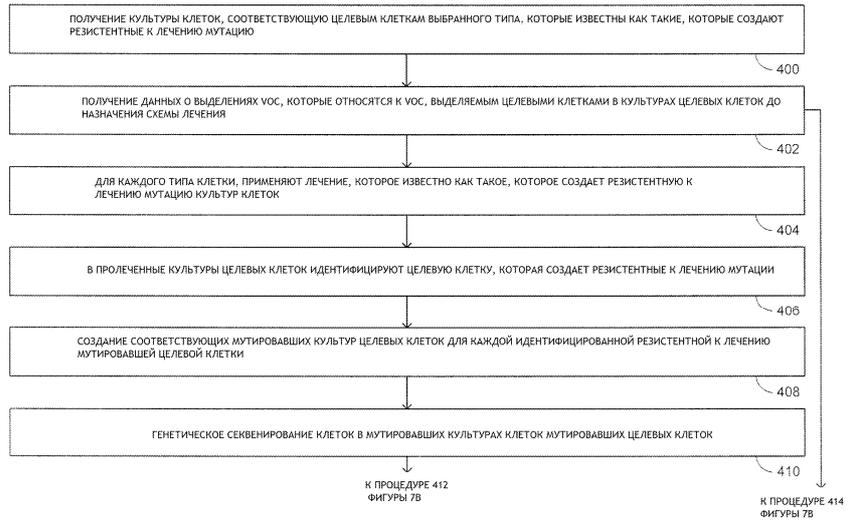
Фиг. 6В



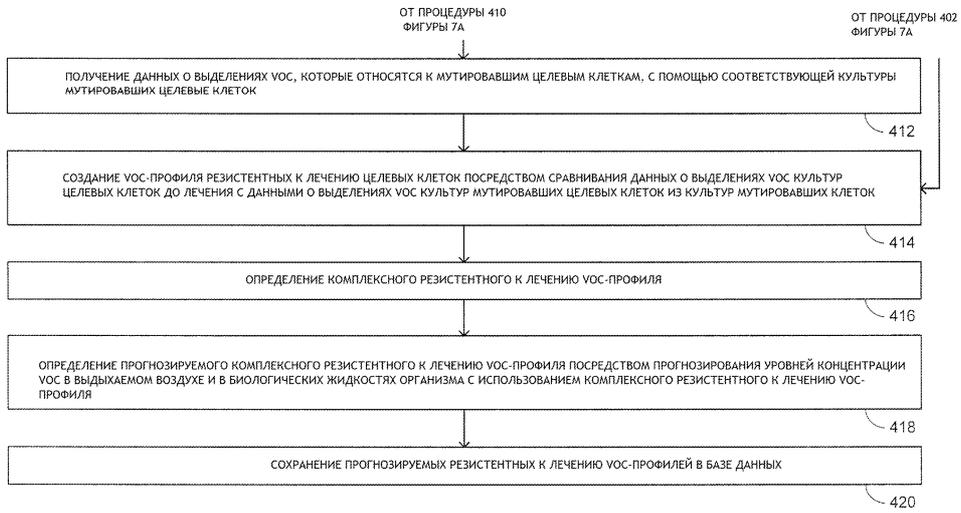
Фиг. 6С



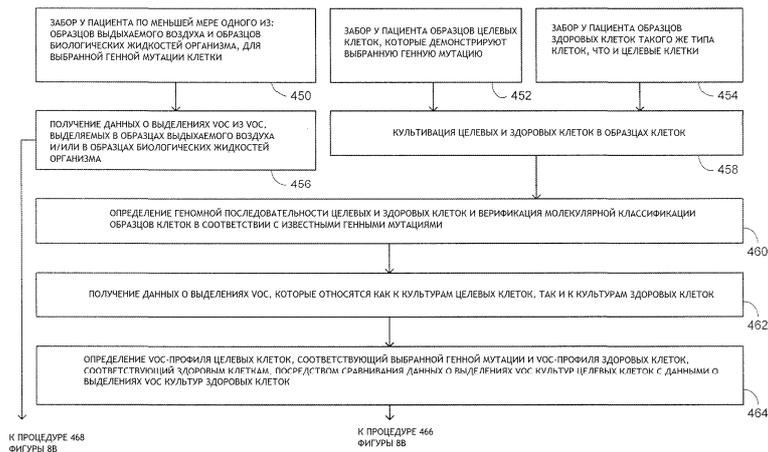
Фиг. 6D



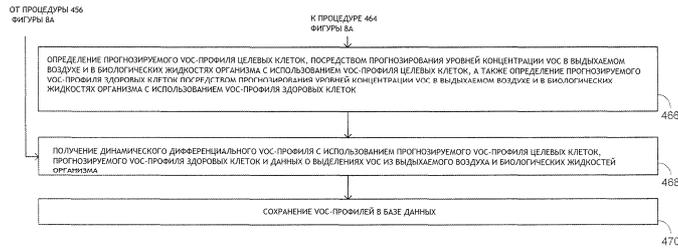
Фиг. 7А



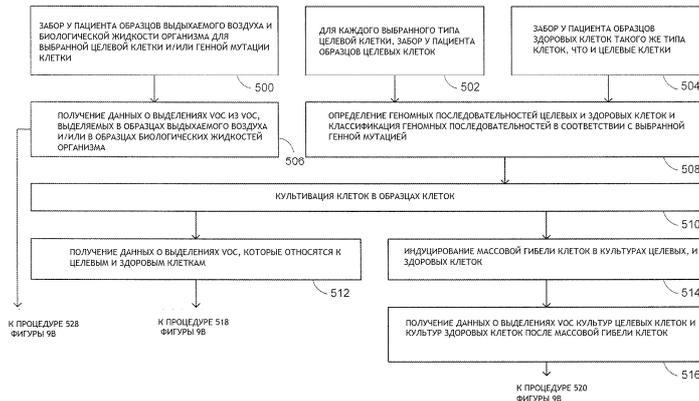
Фиг. 7В



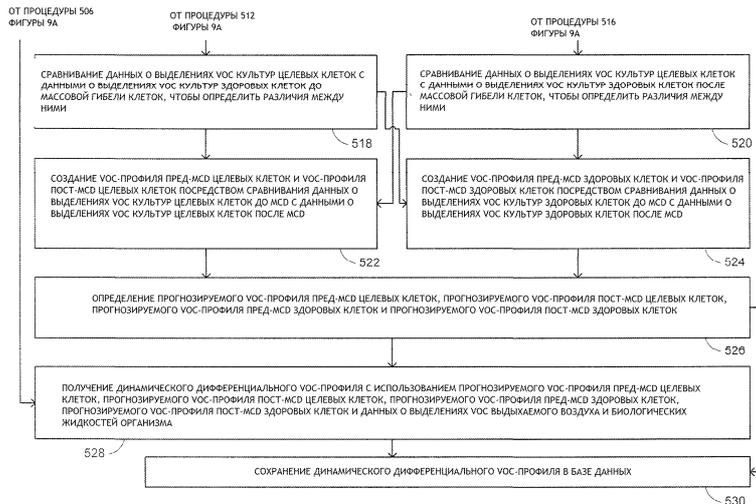
Фиг. 8А



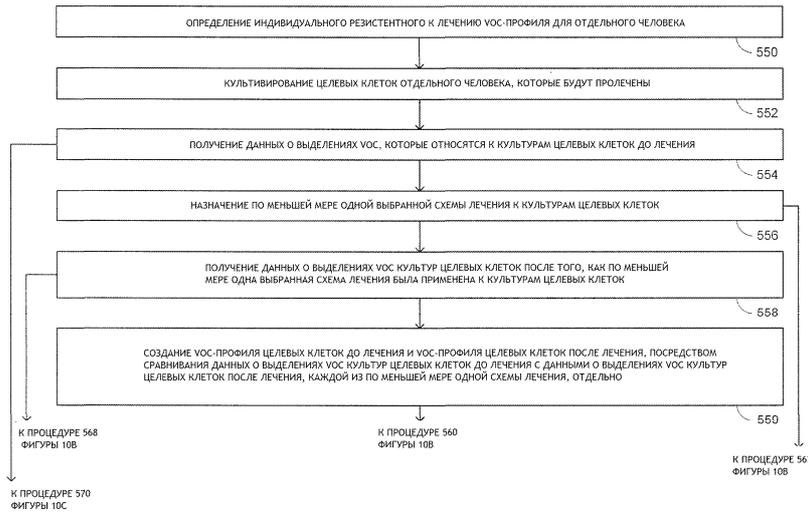
Фиг. 8В



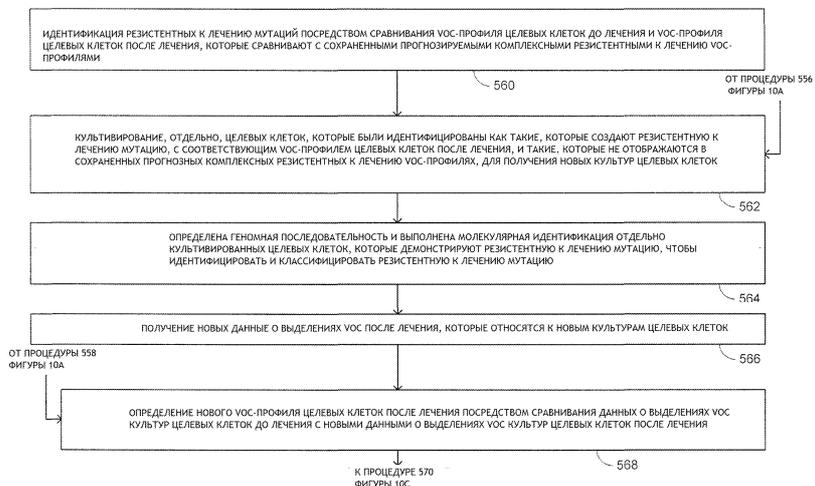
Фиг. 9А



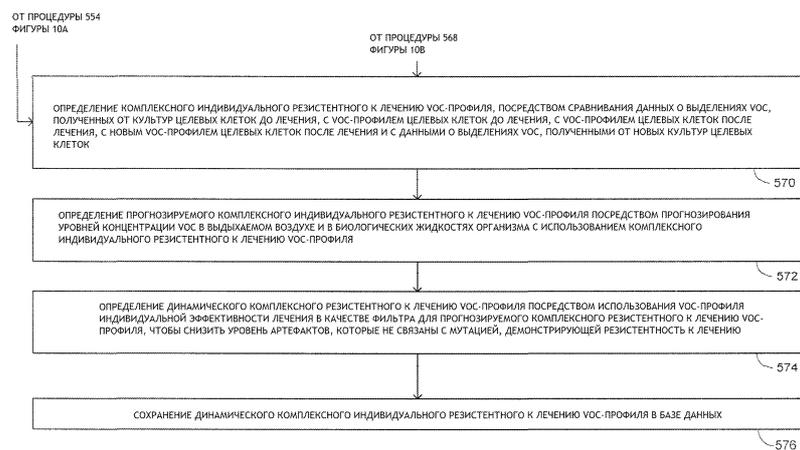
Фиг. 9В



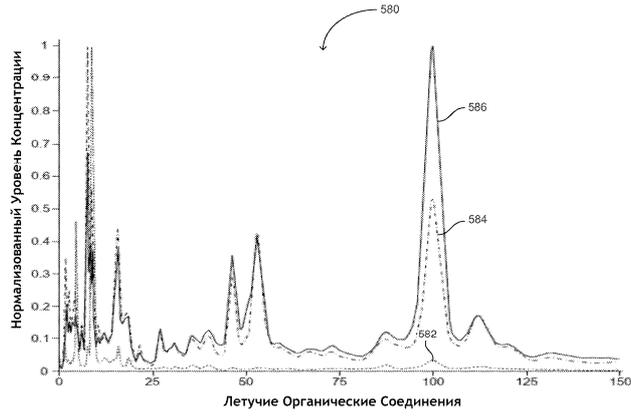
Фиг. 10А



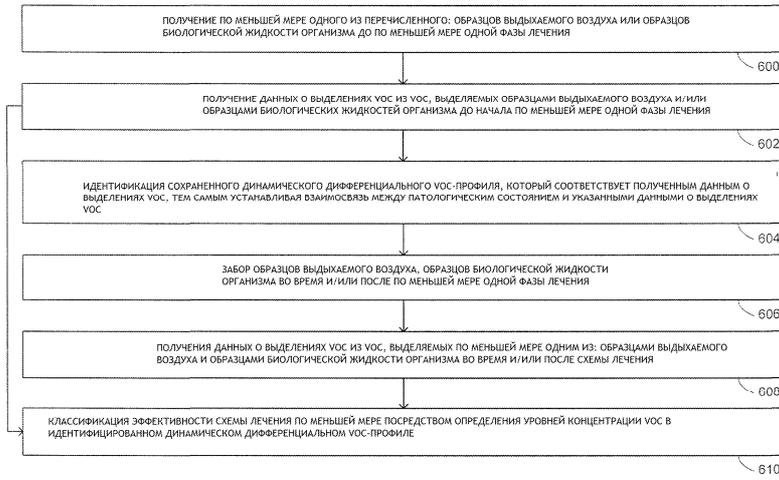
Фиг. 10В



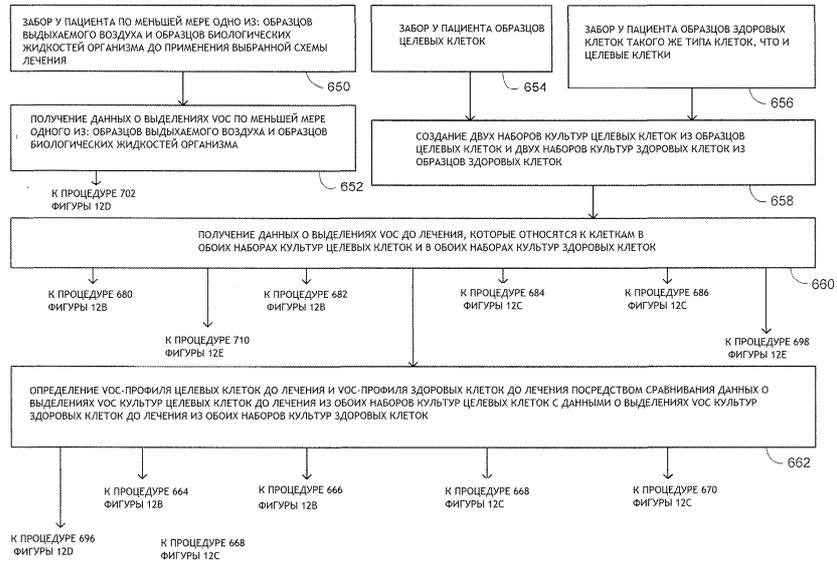
Фиг. 10С



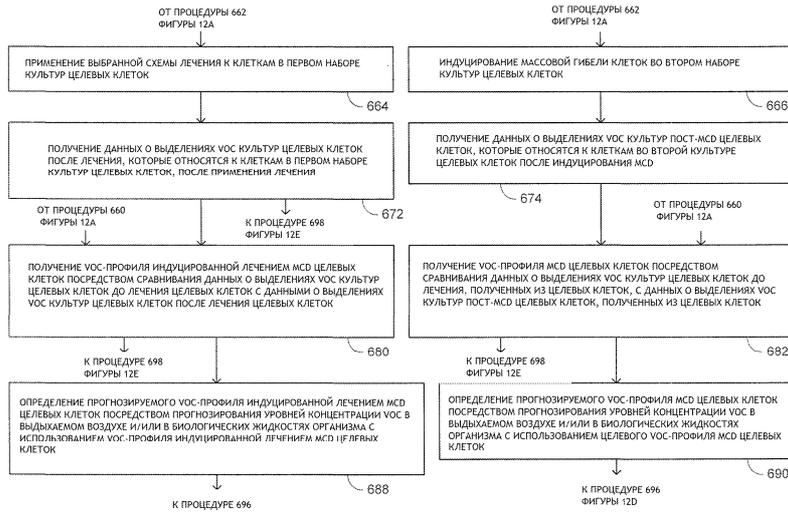
Фиг. 11



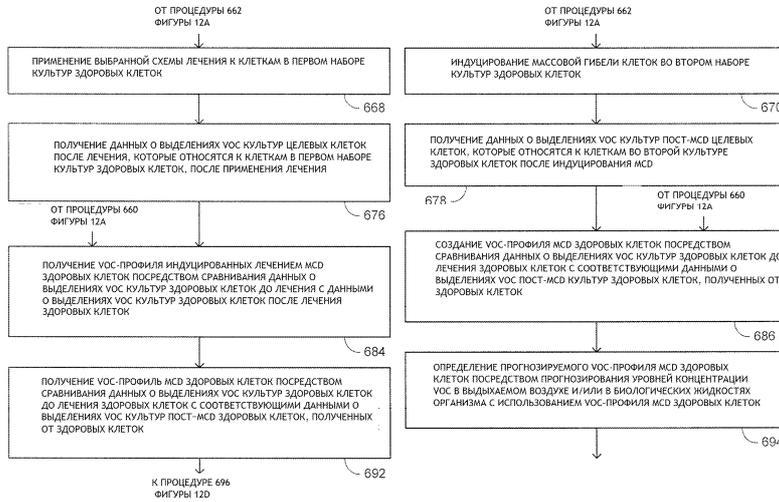
Фиг. 12



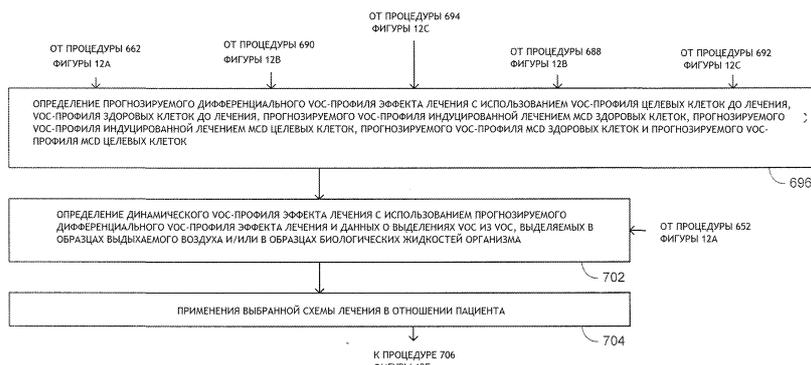
Фиг. 13А



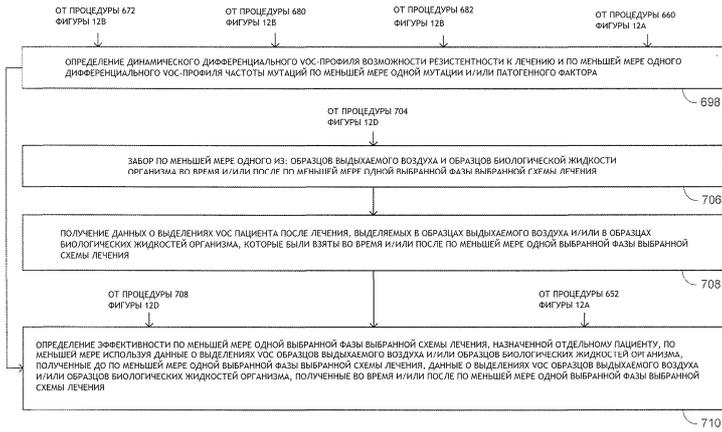
Фиг. 13В



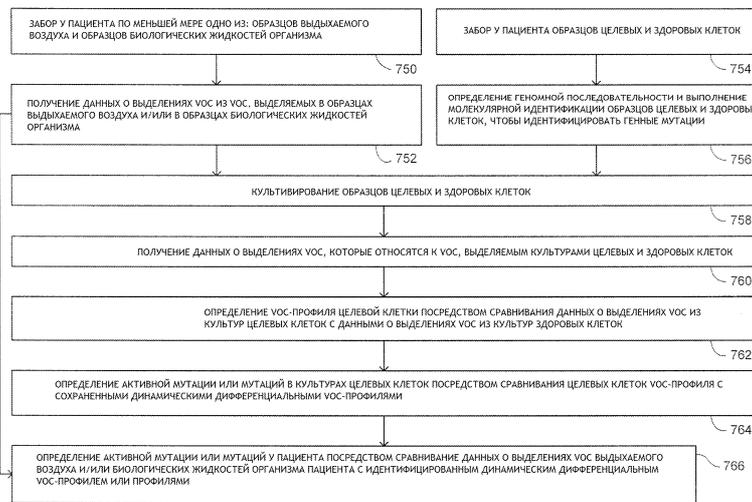
Фиг. 13С



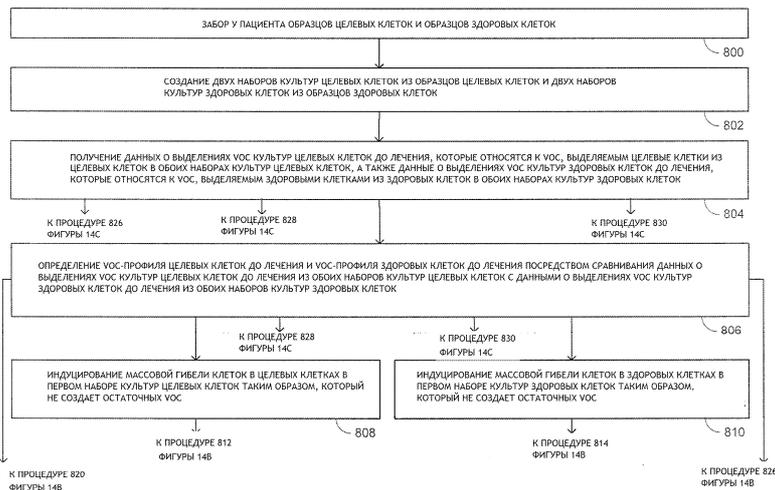
Фиг. 13D



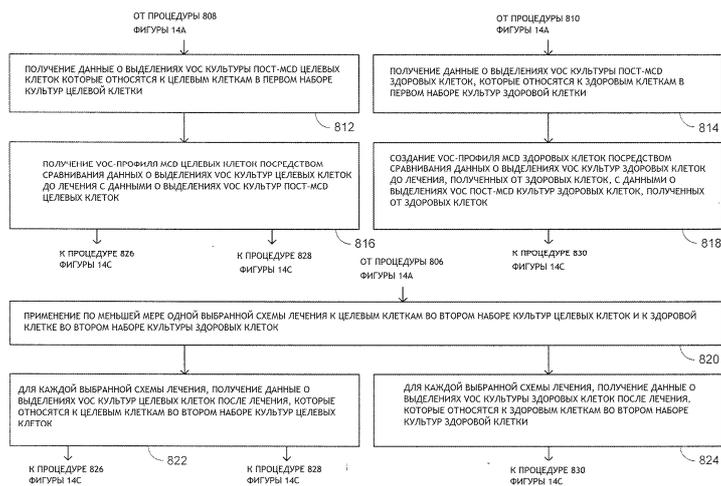
Фиг. 13Е



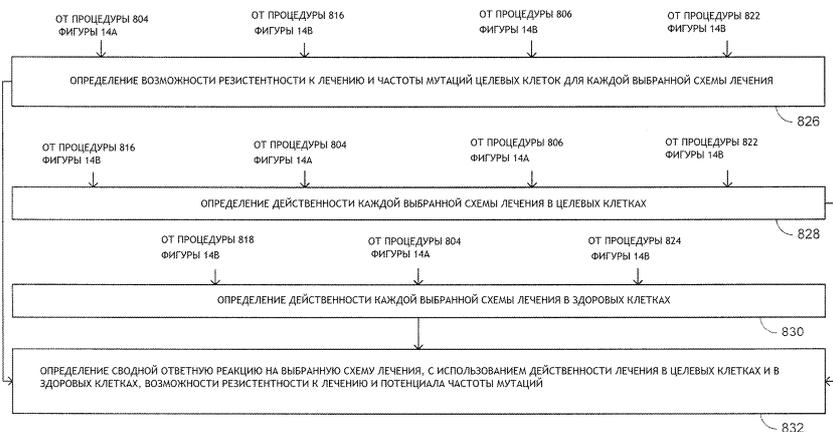
Фиг. 14



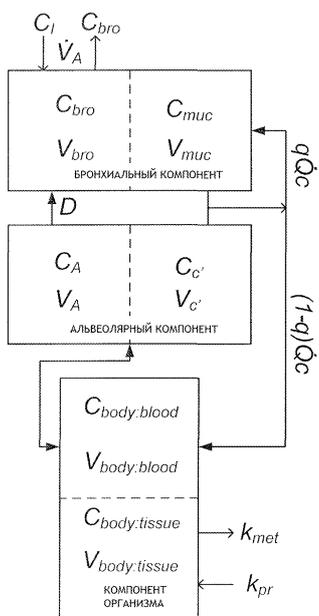
Фиг. 15А



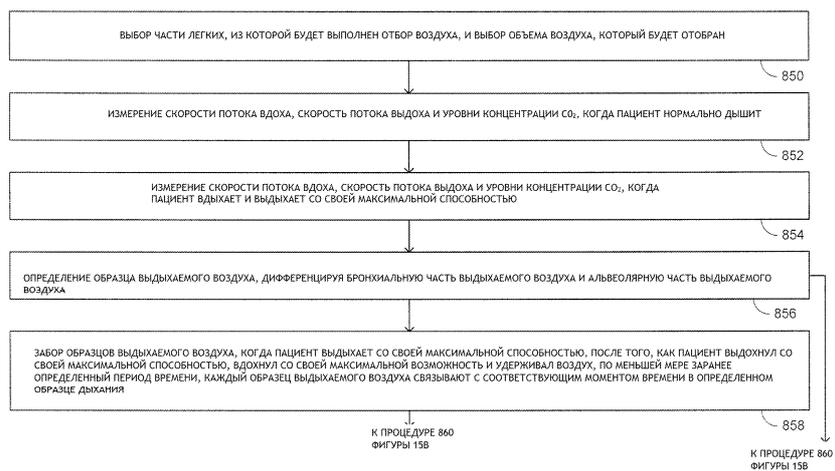
Фиг. 15В



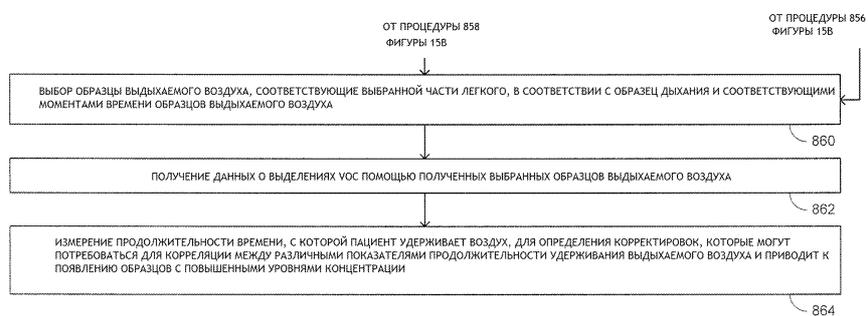
Фиг. 15С



Фиг. 16



Фиг. 17А



Фиг. 17В

