ЖУРНАЛ АНАЛИТИЧЕСКОЙ ХИМИИ, 2021, том 76, № 7, с. 634–647

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

УДК 543.067.3/5:068.8

ПРИМЕНЕНИЕ “ЭЛЕКТРОННОГО НОСА” НА ПЬЕЗОСЕНСОРАХ ДЛЯ СКАНИРОВАНИЯ ЛЕТУЧИХ СОЕДИНЕНИЙ ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИХ ПРОБ

© 2021 г. Т. А. Кучменко[a], *, Е. С. Доровская[a], Ю. Н. Босикова[a], А. В. Сметанкина[b], В. В. Битюкова[c]

[a] *Воронежский государственный университет инженерных технологий просп. Революции, 19, Воронеж, 394036 Россия*

[b] *ООО “Медицинский центр профессиональной патологии” просп. Патриотов, 45б, офис 203, Воронеж, 394065 Россия*

[c] *Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко ул. Студенческая, 10, Воронеж, 394036 Россия*

**e-mail: tak1907@mail.ru*

Поступила в редакцию 15.02.2021 г.
После доработки 19.02.2021 г.
Принята к публикации 23.02.2021 г.

Предложен способ экспрессной оценки состояния негативных процессов у пациентов гинекологического профиля по легколетучим соединениям инвазивной биопробы (цервикальная слизь), позволяющий оценить гинекологический статус пациента в режиме реального времени в кабинете врача. Использован высокочувствительный детектор на основе семи масс-чувствительных пьезосенсоров с наноструктурированными модификаторами электродов различной селективности к легколетучим биомолекулам (спирты, альдегиды, кетоны, кислоты, амины). Рассмотрены и обоснованы простые регистрируемые количественные и качественные параметры массива сенсоров на смесь легколетучих соединений, выделяемых биопробой. Обоснованы границы количественных параметров массива сенсоров для ранжирования проб на группы “условно здоровые”, “воспаление/инфекция”, “ремиссия”. Выделены диапазоны нормированных количественных параметров массива изученных сенсоров, соответствующих границам однозначного принятия решений о состоянии биопробы и процессов в организме. Для группы “условно здоровые” надежная оценка находится в диапазоне до 1%, для группы “ремиссия” – (20–40)%, “воспаление/инфекция” – больше 60%. Разработана методика оценки гинекологического статуса человека по легколетучим соединениям цервикальной слизи с применением “электронного носа”. Методика апробирована совместно со специалистами-гинекологами в реальных условиях приема и диспансеризации населения. Правильность ранжирования проб в группы “условно здоровые”, “воспаление/инфекция”, “ремиссия” составляет 90%, время анализа 5–10 мин. Не требуется внутренней градуировки сенсоров, надежное время функционирования массива – не менее 1 года, трудоемкость – 5 проб/ч.

Ключевые слова: пьезокварцевое микровзвешивание, газовые сенсоры, электронный нос, наноматериалы, диагностика состояния, биопробы, гинекология.

DOI: 10.31857/S0044450221070069

В гинекологии число пациентов с инфекционно-воспалительными заболеваниями занимает первое место (60.4–65.0%). Такая статистика характерна для всего мира. Показатель воспалительных заболеваний за первое десятилетие XXI века в группе пациентов возрастом 18–24 лет возрос в 1.4 раза, а в группе 25–29 лет – в 1.8 раза [1]. Это вызвало рост затрат на диагностику и лечение, которые достигают 50–60% от всех расходов на оказание гинекологической помощи населению [2, 3]. У каждой четвертой пациентки, перенесшей воспаление, развивается бесплодие, невынашивание или внематочная беременность, фетоплацентарная недостаточность и синдром хронической боли [4, 5]. У ранее перенесших такие воспаления установлена связь с частотой развития атеросклероза, диабета, коронарных заболеваний, гипертензии, эндометриоза, а частота рака яичников увеличивается в 2.8 раза [5–7].

В настоящее время гинекологические воспалительные процессы все чаще протекают в “стертых”, малосимптомных или асимптомных формах, что приводит к повышению числа диагностических ошибок и к несвоевременному лечению [8].

Таблица 1. Описательные характеристики запаха проб различных гинекологических заболеваний

Диагноз	Характеристика запаха
Бактериальный вагиноз	Аммиак, амины, запах тухлой рыбы
Вагинит	Запах тухлой рыбы
Кандидоз	Аммиак, кислый запах
Аднексит	Аминокислоты, амины (неприятный рыбный запах)
Уретрит	Запах нашатыря

В результате происходит переход воспалительного процесса в хроническую форму, нарушается репродуктивное здоровье.

Для диагностики заболеваний используют методы бактериологического посева, микроскопического анализа, иммуноферментного анализа, полимеразную цепную реакцию. Все эти методы занимают достаточно длительны (от 1 до 6 дней) и не позволяют прямо в момент приема специалистом с высокой вероятностью определить наличие и выраженность воспалительного процесса, оценить клиническую эффективность и выбрать оптимальную тактику лечения. Это приводит к необоснованному приему антибиотиков, значительно повышает время оказания эффективной лечебной помощи. Еще более остро стоит проблема оценки изменений при отсутствии явных поражений и рецидивов возвратных симптомов. От приема к приему рецидив достигает стадии острой формы и это существенно осложняет, замедляет выздоровление, приводит к удорожанию дальнейшего лечения, снижает качество жизни.

Для обеспечения доступности и повышения качества лечебных мероприятий в области гинекологии актуальна разработка быстрого тест-метода, который позволит в момент осмотра в кабинете у специалиста с высокой вероятностью определить наличие и степень развития воспалительного процесса для своевременного назначения необходимого лечения и дальнейшей диагностики.

С учетом малых объема проб (уровень мг и мл) и времени их стабильности, критичности для анализа незначительных изменений состава, перспективно применение высокочувствительных методов детектирования целевых аналитов.

Известно, что наличие отклонений в гинекологическом статусе возможно определить по появлению определенного запаха цервикальной слизи, т.е. по изменению состава смеси легколетучих соединений (табл. 1) [9]. С учетом большого опыта решения задач газового микроанализа положительные результаты может дать применение метода пьезокварцевого микровзвешивания газов гинекологических биопроб для ранжирования их по состоянию.

Цель настоящей работы – обоснование и разработка методики экспрессной оценки гинекологического статуса человека по запаху цервикальной слизи с применением “электронного носа” в кабинете врача (режим “на месте”).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Методы исследования. Основной применяемый метод – пьезокварцевое микровзвешивание массивом сенсоров с разной селективностью и чувствительностью к аналитам; прибор – многоканальный анализатор газов “AquaStok” с методологией “электронный нос” (ООО “Сенсорика – Новые Технологии, Россия [10]). Прибор имеет управляемую ячейку детектирования объемом 60.0 см^3 в виде цилиндра с крышкой и патрубками для ввода газовой фазы (рис. 1а), которая позволяет регулировать вариант напуска анализируемой смеси газов: инжекторный или фронтальный.

Измерительными элементами анализатора газов “AquaStok” являются химические пьезосенсоры на основе пьезорезонаторов ОАВ-типа (генерация объемных акустических волн) с базовой частотой колебаний 10–13 МГц (ОАО “Пьезо”, Москва), чувствительность и селективность которых регулируется нанесением сорбентов различной природы. В качестве чувствительных слоев применяли твердотельные сорбенты и наноматериалы: синтезированный по известной методике наноструктурированный биогидроксиапатит $Ca_5(PO_4)_3OH$ (**ГА**), карбоксилированные многостенные углеродные нанотрубки (**МУНТ$_{COOH}$**, Черноголовка, Институт проблем технологии микроэлектроники и особочистых материалов РАН), нитрат цирконила $ZrO(NO_3)_2{\cdot}2H_2O$ (**ЦР**), ч. д. а., (Россия, ЛенРеактив), электроды сенсора наносили фазы различной массы (2.0–6.0 мкг). Каждому сенсору с определенным модификатором индивидуальной массы в массиве присваивали номер: сенсор № 1 – МУНТ$_{COOH}$, сенсор № 2 – ЦР, сенсор № 3 – ГА, сенсор № 4 – ГА, сенсор № 5 – ГА, сенсор № 6 – ЦР, сенсор № 7 – МУНТ$_{COOH}$. Твердотельные фазы наносили из суспензий в ацетоне/толуоле. Фазы на основе одного вещества разных масс позволяют дополнительно варьировать чувствительность и селективность по отношению к отдельным группам соединений.

Предварительно по индивидуальным веществам (спирты C_2–C_5 нормального и разветвленного строения; кислоты C_1–C_4; ацетон, метилэтилкетон, ацетальдегид, формальдегид; алкилацетаты C_1–C_4; аммиак, амины линейного и циклического строения; арены) оценивали се-

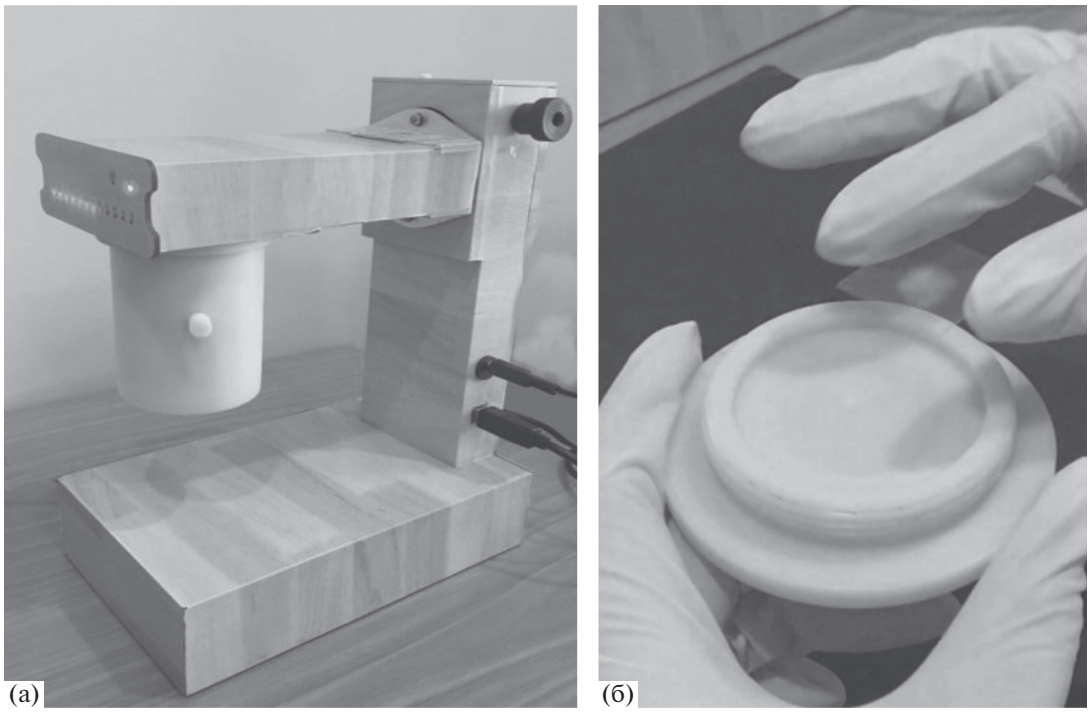

Рис. 1. Многоканальный анализатор газов “AquaStok” (а) и образец пробы цервикальной слизи перед измерением (б).

лективность и кинетические особенности сорбционно-десорбционных процессов на выбранном массиве стабилизированных газовых сенсоров. Для каждого выбранного или группы близких аналитов устанавливали идентификационные параметры $A_{i/j}$ [11, 12], которые в дальнейшем служили для их обнаружения в биопробах. Предел определения массивом сенсоров составляет по группам соединений: для кетонов – 20 ppm по ацетону, для спиртов – 10 ppm по этанолу, для аренов – 2 ppm по толуолу, 20 ppb по аммиаку и для аминов – 5 ppb по диэтиламину).

Аналитическая информация многоканального анализатора газов “AquaStok” представлена в виде набора выходных кривых сигналов сенсоров – хроночастотограмм (рис. 2а); дискретных сигналов сенсоров, сформированных в виде круговых диаграмм – “визуальных отпечатков” максимальных сигналов пьезосенсоров (рис. 2б); кинетических “визуальных отпечатков”, сформированных по сумме откликов в отдельные моменты времени взаимодействия (рис. 2в) и расчетными параметрами на их основе.

При этом откликом для каждого элемента матрицы является частота колебаний кварцевой пластины в каждый момент времени (F, Гц), но более информативными являются сигналы сенсоров – изменение частоты колебаний кварцевой пластины в определенные моменты времени (ΔF, Гц) и аналитические сигналы, максимально связанные с концентрацией и природой аналита, – наибольшие изменения частот колебаний сенсоров при сорбции за 80 с (ΔF_{max}, Гц) и характеризующие эффективность сорбции органических соединений на фазах сорбентов. Важной информацией являются расчетные характеристики на основе выделенных сигналов каждого сенсора и обработанных по определенному алгоритму, напрямую не выделяются в программном обеспечении прибора качественные и количественные параметры.

Количественным параметром микровзвешивания массивом пьезосенсоров является площадь “визуального отпечатка” сигналов сенсоров, $S_{в.о}$, Гц·с (расчетный параметр), которая определяется суммарной массой адсорбированных фазами легколетучих органических веществ за все время измерения. Это интегральный и наиболее полный расчетный аналитический сигнал “электронного носа”.

Задачи качественного анализа соединений, регистрируемых выбранным массивом сенсоров, решали по параметрам парной эффективности сорбции $A_{i/j}$ – отношению максимальных сигналов отдельных пьезосенсоров $\Delta F_i/\Delta F_j$ (где i, j – различные покрытия электродов/номера сенсоров в массиве). Этот параметр характеризует соотношение в пробе концентрации различных классов соединений и идентичен для разбавленных смесей паров коэффициенту селективности – отношению чувствительностей микровзвешивания веществ двумя сорбентами [9, 11]. Еще один параметр, отражающий постоянство состава сме-

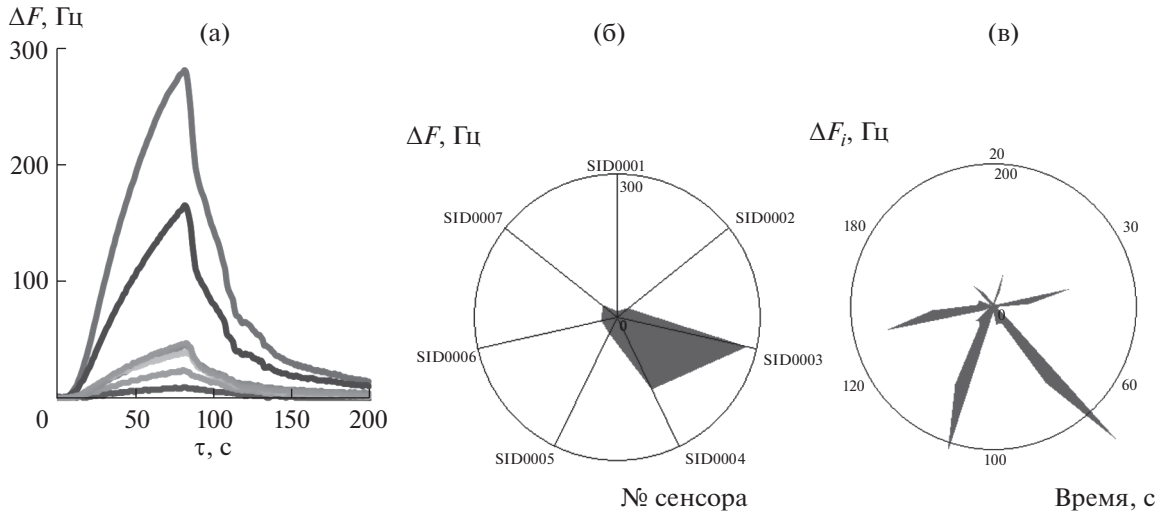

Рис. 2. Аналитическая информация многоканального анализатора газов “AquaStok”: набор хроночастотограмм (а), “визуальный отпечаток” максимальных сигналов сенсоров (б), кинетический “визуальный отпечаток” в парах пробы цервикальной слизи (для примера) (в).

си летучих соединений в околосенсорном пространстве – форма “визуального отпечатка” сигналов сенсоров с характерными распределениями по осям откликов, которая определяется в условиях измерения набором и концентрацией соединений в биопробе.

Объекты исследования. Работу проводили на базе ООО “МЦПП” (Медицинский центр профессиональной патологии, Воронеж) совместно с врачом-гинекологом с соблюдением правил и этики исследований (протокол этического комитета № 7 от 30.11.2017 г. ФГБОУ ВО “ВГМУ им. Н.Н. Бурденко”).

Для оценки гинекологического состояния пациентов анализировали состав газовой фазы, выделяемой пробой цервикальной слизи. Оценка природы и концентрации легколетучих соединений цервикальной слизи позволяет выявить патологии в здоровье и отследить их состояние на разных стадиях, в том числе в процессе лечения и ремиссии.

Для фиксирования летучих органических соединений на покровное стекло (рис. 1б) помещали пробу цервикальной слизи (мазок диаметром ≈3–5 мм) и проводили измерение при температуре (24 ± 1°C) не позднее чем через 5 мин после отбора пробы для фиксирования достоверных результатов.

Измерение проводили по авторской методике в течение 200 с. На покровном стекле пробу цервикальной слизи (пробу отбирал гинеколог) помещали в крышку-держатель ячейки детектирования, закрывали ячейку и в течение 80 с фиксировали отклик сенсоров при сорбции свободно диффундирующих из мазка веществ, затем убирали пробу с крышкой и фиксировали сигналы при самопроизвольной десорбции веществ с поверхности модификаторов. Условия эксперимента и конструкция ячейки предусматривают воспроизводимость условий циклов сорбция/десорбция.

На предварительном этапе изучили возможность проведения такого анализа и сравнения состава летучих соединений, выделяемых цервикальной слизью, по 20 пробам (предварительная выборка). С помощью предварительной выборки оптимизировали временные интервалы сорбции и десорбции на выбранном массиве сенсоров, режим измерения (фронтальный или инжекторный) и площадь мазка. По оптимизированной методике проанализировали 40 проб пациентов. Для правильной интерпретации результатов “электронного носа” применяли диагноз врача, описание им состояния, выраженность поражения, которую определяли по результатам микробиологического исследования в лаборатории Центра.

Моделирование результатов пьезокварцевого микровзвешивания легколетучих соединений, выделяемых биопробами, по методу главных компонент и их классификацию методом независимого моделирования аналогий классов (SIMCA) проводили в программе The Unscrambler X v.10.0.1 (CamoSoftware AS, Осло, Норвегия).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Основные задачи исследования – оценка возможности применения массива сенсоров для решения задачи тест-анализа биопроб, построение модели, связывающей регистрируемые сигналы и расчетные параметры массива сенсоров и класси-

фикацию биопроб по критериям: наличие/отсутствие/интенсивность патологий, приоритетно – воспалений и инфекций, требующих назначение антибиотиков; распознавание в смеси легколетучих соединений слизи органических биомолекул, специфических для разных патологий или максимально присутствующих в пробе.

В идентичных условиях в кабинете врача по разработанной методике проанализировали 40 биопроб. Для разработки аналитического решения по экспрессной оценке здоровья и состояния заболевания выбраны 30 пациентов условно здоровых (плановое обследование) и с близким набором воспалений и отклонений от уловной нормы, включая две пробы, заведомо не входящие в выбранные группы (отсутствие во время исследования или ранее перенесенных инфекций и воспалений, но не здоровые). Выбирали пациентов с диагнозами, предполагающими антибактериальное лечение с разной историей воспалений (активная форма, ремиссия, обострение). Пробы для выбранных 30 пациентов анализировали с применением массива сенсоров и оценивали возможность разделения их на группы: "условно здоровые" (норма), "воспаление/инфекция", "ремиссия" (состояние сразу после лечения или ранее перенесенные, хронические формы воспаления). При этом пробы цервикальной слизи разделили на 2 выборки: 20 проб – обучающая выборка и 10 проб – проверочная выборка. На основании предварительного диагноза врача пробы из обучающей выборки разделили на группы "условно здоровые", "воспаление/инфекция" и "ремиссия" (табл. 2). Число проб из каждой группы в обучающей выборке различалось и формировалось естественным путем по наличию пациентов.

Приоритетными факторами, влияющими на результаты, являются объем пробы; время от момента забора пробы до начала тестирования.

На оставшихся 10 пробах, некоторые из которых могут быть отнесены к выбранным группам, но не включенных в обучающую и проверочную выборки, изучали зависимость аналитического сигнала массива сенсоров, связанного с концентрацией летучих биомолекул ($S_{в.о.}$, Гц·с), от времени с момента отбора слизи до измерения. Время выдержки ($\tau_в$, мин) изменяли с шагом 1 мин в интервале от 1 до 15 мин для не менее чем для двух–трех проб из каждой группы и не относящихся к ним. Установлена устойчивая отрицательная корреляция между этими характеристиками: $S^0_{в.о.} = -2218\tau_в$ ($R^2 = 0.97$), где $S^0_{в.о.}$, Гц·с – сигнал при минимальном времени выдержки (2 мин). По этой зависимости с учетом шума системы и усредненных сигналов для проб из группы "условно здоровые" (минимальное содержание легколетучих соединений) установили время от момента забора пробы до измерения, которое не должно превышать трех минут. Полученная зависимость позволяет рассчитать время, при котором могут быть допущены ложноположительные и ложноотрицательные решения ранжирования проб по группам. Так, в группу "условно здоровые" могут попасть пробы из группы "воспаление/инфекция" после 15-минутного выдерживания от момента забора до измерения. Пробы из группы "инфекции/воспаление" в группу "ремиссия" ложно могут быть отнесены при увеличении времени от забора до измерения до восьми минут. Еще более критичным является несоблюдение времени измерения для проб из группы "ремиссия". Так, если время до момента измерения превысит 3 мин, то для таких биопроб существенно повысится доля ложноотрицательных результатов. При этом пробы из группы "ремиссия" устойчиво попадают в группу "условно здоровые". При отсутствии инфекций и воспаления время выдержки пробы от момента забора до измерения является основным фактором риска получения ложного результата.

В связи с этим для обеспечения надежности принятия решения при ранжировании проб на группы время от момента забора биоматериала до начала измерения не должно превышать 3–5 мин. Это требование соответствует условию разработки экспрессных методик анализа в режиме "на месте".

Для решения задачи идентификации летучих биомолекул, выделяемых биопробами, важно постоянство идентификационных параметров $A_{i/j}$. Установлено, что в течение изученного времени выдержки биопроб выбранные качественные параметры постоянны (табл. 3). Во всем интервале оптимизированного времени применение параметров $A_{i/j}$ обеспечивает правильность распознавания ключевых аналитов (табл. 4).

Разработаны алгоритм и методика анализа мазков цервикальной слизи в режиме "на месте" не позднее чем через 5 мин после забора врачом в гинекологическом кабинете. Установлено, что интегральные количественные аналитические сигналы массива сенсоров $S_{в.\ о.}$ значимо отличаются для каждой из выделенных групп и для проб, не вошедших в рассматриваемые группы.

Для выделенной обучающей выборки выполнен МГК-анализ абсолютных сигналов каждого сенсора и интегрального аналитического сигнала массива сенсоров. Установлено, что уже по первой главной компоненте объясненная дисперсия составляет 98% и позволяет разбить выборку на три независимые группы (рис. 3).

Наибольшие нагрузки для первой главной компоненты наблюдаются для аналитических сигналов сенсоров 2, 4, 6 и $S_{в.\ о.}$, что согласуется с характеристиками селективности фаз на этих

Таблица 2. Характеристика биопроб по группам классификации и диагнозу

№ пробы	Шифр пациента	Диагноз специалиста
		Условно здоровые
1	Г1	Гинекологически здорова
2	Г2	Гинекологически здорова
3	Г3	Миома матки малых размеров
4	Г4	Тазовые перитонеальные спайки
5	Г5	Опущение задней стенки влагалища
		Инфекция/воспаление
6	Г6	Бактериальный вагиноз, хронический вагинит (обострение)
7	Г7	Уреоплазмоз
8	Г8	Бактериальный вагиноз, вагинит (обострение), вирус папилломы человека
9	Г9	Бактериальный вагиноз, кандидоз
10	Г10	Уреоплазмоз, вагинит (обострение)
11	Г11	Хронический вагинит (обострение), бактериальный вагиноз
12	Г12	Вагинит (обострение), киста желтого тела яичника
13	Г13	Вагинит (обострение), внутренний эндометриоз, миома матки малых размеров
14	Г14	Кандидоз (обострение), бактериальный вагиноз
15	Г15	Вагинит (обострение), эрозия шейки матки
		Ремиссия
16	Г16	Хронический аднексит (ремиссия), внутренний эндометриоз
17	Г17	Кандидоз (ремиссия), внутренний эндометриоз, опущение стенки влагалища
18	Г18	Вагинит (ремиссия), состояние после удаления матки с придатками
19	Г19	Кандидоз (ремиссия), гиперплазия матки
20	Г20	Хронический андексит (ремиссия)
		Инфекция/воспаление
21	Г21	Трихомониаз
22	Г22	Трихомониаз, цервицит
23	Г23	Уреоплазмоз, кандидоз (обострение), гиперплазия матки
24	Г24	Уреоплазмоз, вагинит (обострение)
25	Г25	Уретрит
26	Г26	Вагинит (обострение)
27	Г27	Хронический вагинит (обострение), киста яичника
		Ремиссия
28	Г28	Аднексит (ремиссия)
29	Г29	Уретрит и вагинит (ремиссия), опущение задней стенки влагалища
30	Г30	Вагинит (ремиссия), внутренний эндометриоз

Таблица 3. Параметры $A_{i/j}$ при анализе пробы цервикальной слизи (при разном времени между отбором пробы и измерением)

№ пробы	Время выдержки, мин	Параметр $A_{i/j}$									
		1/2	*1/5*	*1/7*	*2/4*	*2/6*	*2/7*	*4/5*	*4/6*	*4/7*	*5/6*
		± 0.02*						± 0.2*			
1	2.0	0.37	0.26	0.26	0.17	0.81	0.72	4.1	4.7	4.2	1.2
2	5.0	0.39	0.28	0.29	0.17	0.82	0.74	4.3	4.9	4.4	1.2
3	10.0	0.36	0.27	0.28	0.17	0.81	0.76	4.4	4.9	4.6	1.1

* Значение Δ.

Таблица 4. Аналитические сигналы единичных сенсоров и всего массива над пробами при измерении в течение 80 с

№ пробы	Шифр пациента	ΔF_{max}, Гц							$S_{в.о}$, Гц·с
		ΔF_1	ΔF_2	ΔF_3	ΔF_4	ΔF_5	ΔF_6	ΔF_7	
Условно здоровые									
1	Г1	–2	1	8	6	1	1	2	27.8
2	Г2	–2	1	5	4	1	1	1	13.7
4	Г3	–1	2	10	6	1	2	1	36.4
3	Г4	–2	1	5	2	1	1	1	10.0
5	Г5	2	1	8	5	1	2	2	25.4
Инфекция/воспаление									
6	Г6	12	36	417	198	35	48	46	42758
7	Г7	16	42	413	246	51	52	56	54190
8	Г8	17	45	423	258	63	64	68	67593
9	Г9	11	43	391	287	90	66	103	66145
10	Г10	14	46	406	299	93	72	105	72025
11	Г11	14	50	373	326	106	82	103	71039
12	Г12	14	45	368	280	82	58	69	59777
13	Г13	17	71	336	329	140	87	106	89798
14	Г14	14	45	345	277	80	54	70	55885
15	Г15	14	36	379	220	67	55	68	47162
Ремиссия									
16	Г16	9	27	281	155	46	43	52	23921
17	Г17	9	26	252	160	42	33	41	22256
18	Г18	8	22	241	135	40	31	37	18020
19	Г19	10	25	262	159	47	35	41	23229
20	Г20	9	24	281	165	45	39	45	25316

сенсорах к биомолекулам (приоритетно амины, кислоты, кетоны и др.), высокое содержание которых связано с негативными процессами воспаления и деструкции тканей. Сигналы остальных сенсоров незначимы для решения поставленной задачи и могут быть исключены из массива. Это позволит уменьшить размеры ячейки детектирования и повысить предел определения аналитов. Однако именно площадь фигуры сигналов всего массива сенсоров $S_{в.о.}$ с учетом перекрестной сорбции веществ на всех сорбентах является интегральной количественной характеристикой, отражающей вклад всех сенсоров и детектируемых ими молекул. Применение этого расчетного параметра более надежно по сравнению с аналитическими сигналами отдельных сенсоров. Построена диаграмма распределения количественных показателей сорбции легколетучих соединений биопроб цервикальной слизи из обучающей выборки для групп “условно здоровые” (норма), “воспаление/инфекция”, “ремиссия” (рис. 4).

Установлено, что наименьший аналитический сигнал ($S_{в.о.}$, Гц·с) незначительно превышающий трехкратный шум массива сенсоров (±30 Гц·с), характерен для группы “условно здоровые” (до 50 Гц·с), что существенно ниже значений для группы “инфекция/воспаление” (от 50000 до 75000 Гц·с). Промежуточное значение $S_{в.о.}$, также значимо отличающееся от значений для групп “условно здоровые” и “воспаление/инфекция”, характерно для группы “ремиссия” (от 15000 до 25000 Гц·с). Это позволяет выделить диапазоны нормированных в пределах минимального (шум) и максимального (жидкая проба) количественных параметров массива изученных сенсоров, соответствующих границам однозначного принятия решений о состоянии биопробы и процессов в организме: надежное отнесение к группе “условно здоровые” соответствует нормированным откликам массива до 1%, к группе “ремиссия” относятся пробы по нормированным площадям сигнала в диапазоне (20–40)%, к группе “воспаление/инфекция” – больше 60% от

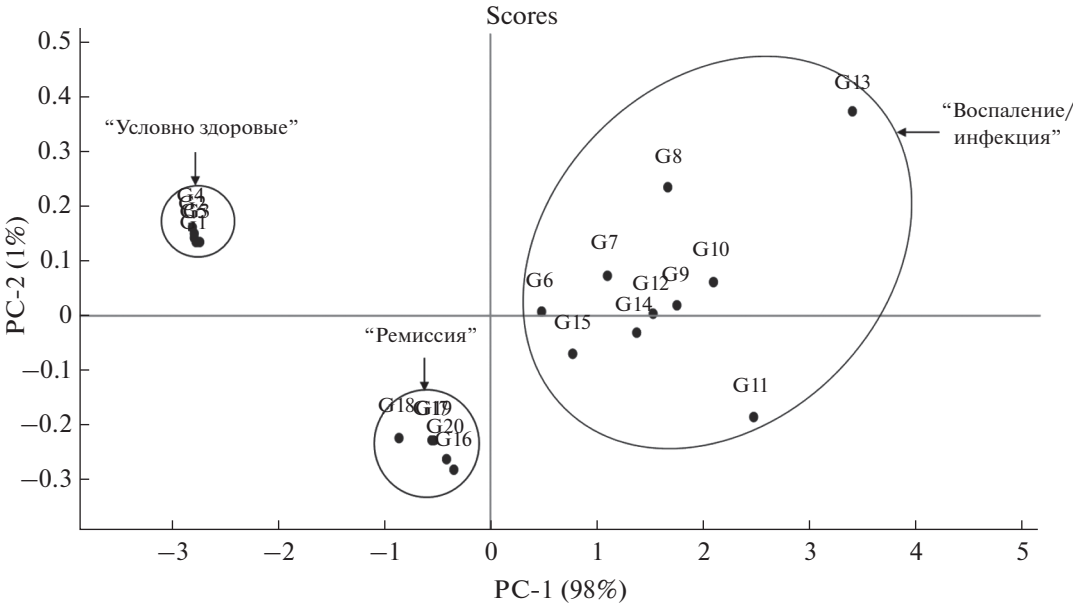

Рис. 3. График счетов МГК-модели по параметрам массива сенсоров (аналитические сигналы сенсоров 2, 4, 6 и $S_{в.\ о.}$) для проб из обучающей выборки.

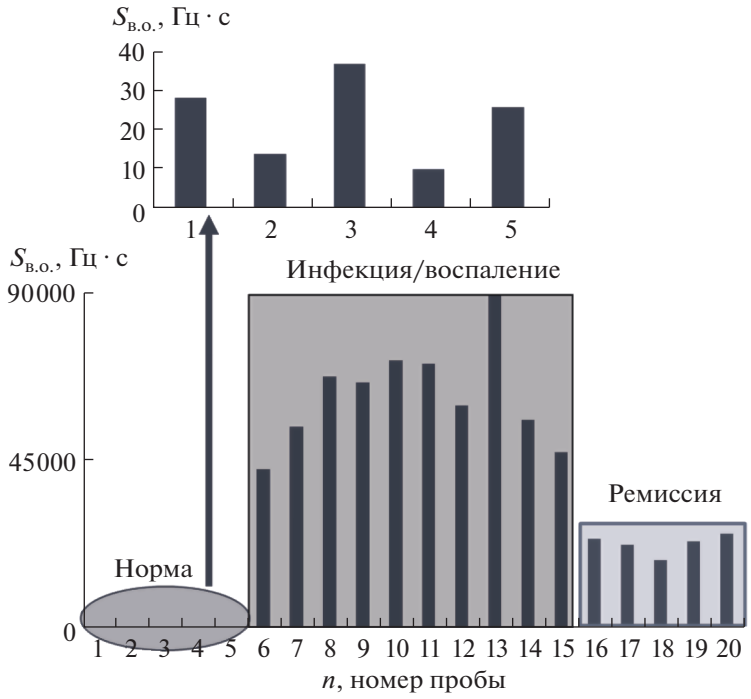

Рис. 4. Диаграмма распределения количественных показателей проб из обучающей выборки.

максимально выбранного сигнала с учетом доверительного интервала. Не входящие в указанные интервалы нормированные значения также информативны и указывают на тенденцию смещения состояния биопробы и процессов в организме относительно исходного, т.е. обострение ремиссии при нормированных значениях $S_{в.\ о.}$ больше 40%; наличие изменений с неявно выраженным течением – при значении этого параметра от 1 до 20%. При воспроизводимом отборе массы/объема проб и соблюдении времени выдержки пробы между отбором и измерением, наиболее

Таблица 5. Параметры $A_{i/j}$ для тестируемых проб из обучающей выборки

Группы классификации	№ пробы	Параметр $A_{i/j}$ (± 0.02 при значении меньше 1/±0.2 при значении больше 1)								
		1/2	*1/7*	*2/6*	*2/7*	*1/5*	*5/6*	*4/5*	*4/6*	*4/7*
Условно здоровые	1	2.0	1.0	1.0	0.50	2.0	1.0	6.0	6.0	3.0
	2	2.0	2.0	1.0	1.0	2.0	1.0	4.0	4.0	4.0
	3	0.50	1.0	1.0	2.0	1.0	0.50	6.0	3.0	6.0
	4	2.0	2.0	1.0	1.0	2.0	1.0	2.0	2.0	2.0
	5	2.0	1.0	0.50	0.50	2.0	0.50	5.0	2.5	2.5
Инфекция/ воспаление	6	0.33	0.26	0.75	0.78	0.34	0.73	5.7	4.1	4.3
	7	0.38	0.29	0.81	0.75	0.31	0.98	4.8	4.7	4.4
	8	0.38	0.25	0.70	0.66	0.27	0.98	4.1	4.1	3.8
	9	0.26	0.11	0.65	0.42	0.12	1.4	3.2	4.4	2.8
	10	0.30	0.13	0.64	0.44	0.15	1.3	3.2	4.2	2.9
	11	0.28	0.14	0.61	0.49	0.13	1.3	3.1	4.0	3.2
	12	0.31	0.20	0.78	0.65	0.17	1.4	3.1	4.8	4.1
	13	0.24	0.16	0.82	0.67	0.12	1.6	2.4	3.9	3.1
	14	0.31	0.20	0.83	0.64	0.18	1.5	3.5	5.1	4.0
	15	0.39	0.21	0.66	0.53	0.21	1.2	3.3	4.0	3.2
Ремиссия	16	0.33	0.17	0.63	0.52	0.20	1.1	3.4	3.6	3.0
	17	0.35	0.22	0.79	0.63	0.21	1.3	3.8	4.9	3.9
	18	0.36	0.22	0.71	0.60	0.20	1.3	3.4	4.4	3.7
	19	0.40	0.24	0.71	0.61	0.21	1.3	3.4	4.4	3.9
	20	0.38	0.20	0.62	0.53	0.20	1.2	3.7	4.2	3.7

значимым и простым параметром для прогнозирования качественного диагноза (условно здоров, воспаление, ремиссия) и оценки тенденции изменения гинекологического здоровья является $S_{в.\,о.}$ (Гц·с). Так как на значение этого параметра сильно влияют условия отбора, для обеспечения правильности ранжирования проб на группы необходимо строго соблюдать условия выполнения методики анализа.

Интегральный количественный параметр массива сенсоров ($S_{в.\,о.}$, Гц·с) связан с концентрацией легколетучих соединений биопроб, т.е. с учетом избирательности фаз на сенсорах в массиве – со степенью выраженности воспаления. Идентифицировать возбудителей можно по природе доминирующего легколетучего соединения, выделяющегося из биопробы (табл. 1). Однако объем выборки недостаточен для изучения состава смеси соединений над цервикальной слизью только с одним видом возбудителя. Как правило, диагноз для выбранных групп пациентов соответствует микст-инфекции (любое сочетание вагинальных инфекций). В то же время, независимо от причины перенесенного или острого воспаления, состав выделяемых слизью легколетучих соединений может быть частично определен по набору выбранных идентификационных параметров, установленных для тест-веществ.

Установлено, что из выделенных стабильных параметров $A_{i/j}$ для выбранных групп проб различаются показатели $A(2/7)$, $A(1/5)$, $A(5/6)$, значения которых отражают изменение состава летучих соединений для биопроб из разных групп классификации (табл. 5).

Чем большее число параметров $A_{i/j}$ для групп “воспаление/инфекция”, “ремиссия” отличается от таковых для группы “условно здоровые”, тем существеннее отличия по составу смеси легколетучих соединений проб, которые с высокой степенью вероятности отражают наличие и интенсивность протекания патогенных процессов в организме [9].

Сравнение показателей позволило установить, что пробы из группы “ремиссия” характеризуются идентичным составом легколетучих соединений, концентрация которых значимо больше, чем для группы “норма” и меньше, чем для группы “инфекция/воспаление”.

По идентификационным параметрам, полученным на этапе обучения массива сенсоров,

Таблица 6. Идентификация компонентов в пробах из обучающей выборки

№ пробы	Наиболее вероятное присутствие биомолекул по параметрам $A_{i/j}$			Диагноз специалиста
	1/5	*2/7*	*5/6*	
1	Нет надежно определенных из-за малоинтенсивных сигналов сенсоров			Гинекологически здорова
2				Гинекологически здорова
3				Миома малых размеров
4				Тазовые перитонеальные спайки
5				Опущение задней стенки
6	Кетоны, ацетальдегид	Этановая кислота	Спирты C_3–C_4 этановая кислота, ацетальдегид	Бактериальный вагиноз, хронический вагинит (обострение)
7	Диэтиламин, другие амины	Этановая кислота	Вода, этанол, пентанол-1, метилэтилкетон, этилацетат	Уреоплазмоз
8	Амины	Диэтиламин	Вода,этанол, пентанол-1, метилэтилкетон	Бактериальный вагиноз, вагинит (обострение), вирус папилломы человека
9	Не установлены	Пентанол-1, фенол, бутилацетат	Пропанол-1, ацетон, метилэтилкетон, молочная кислота	Бактериальный вагиноз, кандидоз
10	Амины	Пентанол, фенол, бутилацетат	Молочная кислота, метилэтилкетон, ацетон, пропанол-1	Уреоплазмоз, вагинит (обострение)
11	То же	Пентанол, фенол, бутилацетат	Молочная кислота, метилэтилкетон, ацетон, пропанол-1	Хронический вагинит (обострение), бактериальный вагиноз
12	»	Диэтиламин	Пропанол-1, ацетон, молочная кислота	Вагинит (обострение), киста
13	»	То же	Ацетон	Вагинит (обострение), внутренний эндометриоз, миома
14	»	»	Пропанол-1, ацетон, молочная кислота	Кандидоз (обострение), бактериальный вагиноз
15	»	Пентанол-1	Пропанол-1, пентанол-1, ацетат	Вагинит (обострение), эрозия шейки матки
16	»	Пентанол-1	Вода, спирты C_2–C_5, метилэтилкетон, этилацетат	Хронический аднексит (ремиссия), внутренний эндометриоз
17	»	Диэтиламин	Пропанол-1, пентанол1, ацетат	Кандидоз, внутренний эндометриоз, опущение стенки
18	»	То же	Пропанол-1, пентанол-1, этилацетат	Вагинит (ремиссия), после операции по удалению матки
19	»	»	Пропанол-1, молочная кислота	Кандидоз (ремиссия), гиперплазия матки
20	»	Пентанол-1	Спирты C_2–C_5, метилэтилкетон, этилацетат	Хронический андексит (ремиссия)

Таблица 7. Характеристики биопроб из проверочной выборки

№ пробы	Шифр пациента	$S_{в.о}$ (±15 Гц)	$A_{i/j}$ (±0.02/0.2)								
			1/2	*1/5*	*1/7*	*2/6*	*2/7*	*4/5*	*4/6*	*4/7*	*5/6*
1*	Г21	69049	0.27	0.13	0.12	0.63	0.43	3.1	4.0	2.8	1.3
2*	Г22	91918	0.35	0.16	0.15	0.62	0.44	3.0	4.0	2.8	1.4
3*	Г23	67756	0.27	0.15	0.14	0.69	0.53	3.3	4.2	3.3	1.3
4*	Г24	64844	0.32	0.21	0.21	0.78	0.65	3.9	4.5	3.8	1.2
5*	Г25	35799	0.32	0.20	0.21	0.72	0.65	5.7	6.5	5.9	1.1
6*	Г26	44500	0.31	0.17	0.15	0.64	0.49	3.2	3.9	3.0	1.2
7*	Г27	39337	0.31	0.14	0.18	0.67	0.57	3.1	4.6	3.9	1.5
8*	Г28	26485	0.41	0.38	0.33	0.82	0.80	4.6	4.0	3.9	0.90
9*	Г29	25322	0.39	0.28	0.29	0.82	0.74	4.3	4.9	4.4	1.2
10*	Г30	28468	0.40	0.30	0.27	0.79	0.67	4.2	4.4	3.7	1.1

Примечание: пробы из проверочной выборки обозначены звездочкой *.

установлены выделяющиеся из биопроб разных классификационных групп соединения (табл. 6).

По расчетным качественным и количественным параметрам не диагностируются и не проявляются симптомы диагноза “миома матки малых размеров”. Количественные показатели детектирования летучих соединений биопроб массивом выбраных сенсоров достаточны для предсказания процессов ремиссии и наличия ранее перенесенных заболеваний в стадии ремиссии, при этом не обязательно инфекционных (например, образование спаек), а также активных воспалительных процессов любой природы. Это является наиболее ценным с точки зрения информативности предлагаемого подхода. По совокупности двух типов параметров (количественного $S_{в.\ о.}$ и качественного $A_{i/j}$) сводится к минимуму ошибочное отнесение проб в группы “условно здоровые”, “ремиссия”, “воспаление/инфекция”. Чувствительность установления наличия патологии с применением предложенной методики составляет 100%.

Для поиска корреляций откликов сенсоров массива с более детальными диагнозами (идентификация типа возбудителя или вида воспаления) необходимо существенное увеличение объема выборки с индивидуальными и микст-инфекциями (многочисленные микробные ассоциации). На этом этапе исследования специфичность по возбудителям такой классификации невысока или отсутствует в случае сложных воспалений. Однако полученные данные позволяют сделать несколько общих заключений об особенностях качественного состава летучих соединений цервикальной слизи (вещества указаны в порядке уменьшения значимости) при наличии инфекции:

1) В пробах с диагнозом врача “бактериальный вагиноз, хронический вагинит” преобладают кислоты C_2–C_4, спирты C_2–C_5, алкилацетаты, альдегиды, амины; при наличии кист – амины; для внутреннего эндометриоза характерно завышенное содержание аминов, ацетона, спиртов C_3–C_5; для кандидоза – аминов, спиртов; при андексите завышено содержание спиртов C_3–C_5 нормального и разветвленного строения.

2) Во всех пробах из группы “воспаление/инфекция” фиксируется присутствие аминов линейной и циклической структуры, что соответствует природе процессов в тканях.

Для проверки правильности предложенного алгоритма проанализировали данные, полученные для 10 проб из проверочной выборки. Регистрируемые и расчетные показатели для данных проб представлены в табл. 7. Сопоставление полученных результатов с данными обучающей выборки позволяет ранжировать пробы в группы:

1) по количественному параметру массива сенсоров – площади “визуальных отпечатков” ($S_{в.\ о.}$) – пробы 8*, 9*, 10* относятся к группе “ремиссия”, остальные пробы (с 1* по 7* включительно) – в группу “воспаление/инфекция” (см. табл. 7);

2) наиболее критическое состояние и развитие патогенных процессов в организме характерно для пробы 2* (табл. 7);

3) по набору параметров качественного и количественного состава легколетучих соединений биопроб цервикальной слизи из проверочной выборки установлено, что ни одна из проб не принадлежит группе “условно здоровые”;

4) неустойчивая оценка и классификация для проб 8*, 9* (табл. 7) между группами “ремиссия” и “условно здоровые” связаны с минимальным

Таблица 8. Идентифицированные соединения в пробах из проверочной выборки

№ пробы	Диагноз врача	Наиболее вероятное присутствие биомолекул по параметрам $A_{i/j}$		
		1/5	*5/6*	*2/7*
1*	Трихомониаз	Амины	Пропанол-1, ацетон, молочная кислота	Бутанол-2, пентанол-1, метилэтилкетон, фенол, бутилацетат
2*	Трихомониаз, цервицит	То же	То же	То же
3*	Уреоплазмоз, кандидоз (обострение), гиперплазия матки	»	»	Диэтиламин, этановая кислота
4*	Уреоплазмоз, вагинит (обострение)	»	Этанол, пропанол-1, пентанол, метилэтилкетон, этилацетат	То же
5*	Уретрит	»	Спирты C_2–C_5, метилэтилкетон, этилацетат	»
6*	Вагинит (обострение)	»	Этанол, пропанол-1, пентанол-1, метилэтилкетон	Бутанол-2, пентанол метилэтилкетон, фенол, бутилацетат
7*	Хронический вагинит (обострение), киста	»	Пропанол-1, ацетон, амины, молочная кислота	Диэтиламин, этановая кислота
8*	Аднексит (ремиссия)	»	Вода, этанол, бутанол-1, этилацетат, ацетальдегид	Этановая кислота
9*	Уретрит и вагинит (ремиссия), опущение стенки	»	Спирты C_2–C_5, метилэтилкетон, этилацетат	Вода
10*	Вагинит, внутренний эндометриоз	»	Вода, этанол, пентанол-1, метилэтилкетон, этилацетат	Диэтиламин, этановая кислота

уровнем изменений биопробы (устойчивая ремиссия). Т.е. по данным “электронного носа” возможны оценка уровня ремиссии заболеваний и начала заболеваний, а также успех обратного процесса – оценка эффективности лечебных мероприятий.

Для повышения надежности прогноза по простым расчетным критериям необходимо существенно увеличить выборку с конкретными диагнозами и однозначным отнесением в какую-либо из трех выбранных групп. Вероятность неточного прогноза состояния цервикальной слизи относится к группе “ремиссия” и составляет 23%. Вероятность принятия ложноотрицательного решения по отнесению проб к группе “воспаление/инфекция” стремится к нулю.

Применили подход идентификации компонентов для проб из проверочной выборки (табл. 8). На основании полученных данных пробы проверочной выборки отнесены в группы ранжирования “условно здоровые”, “воспаление/инфекция”, “ремиссия”. По результатам микробиологических исследований уточнен диагноз. С помощью метода независимого моделирования аналогий классов (SIMCA) пробы из проверочной выборки безошибочно отнесены в соответствующие группы (табл. 9). Правильность отнесения пробы в группы ранжирования “условно здоровые”, “воспаление/инфекция”, “ремиссия” составляет по модели 90%.

Установлено, что в обеих выборках во всех группах проб, кроме “условно здоровые”, фиксируется присутствие многих классов органических

Таблица 9. Прогноз отнесения пробы в диагностические группы и корреляция с диагнозом для проб из проверочной выборки

№ пробы	Шифр пациента	Высокая вероятность попадания в группу (по параметрам)	Независимое моделирование аналогий классов (SIMCA)	Вывод	Диагноз специалиста	Совпадение оценки
1*	Г21	Воспаление ($S_{в.о.}$), пациент нездоров ($A_{i/j}$)	Инфекция/ воспаление	Инфекция/ воспаление	Трихомониаз	+
2*	Г22	То же	То же	То же	Трихомониаз, цервицит	+
3*	Г23	»	»	»	Уреоплазмоз, кандидоз (обострение), гиперплазия матки	+
4*	Г24	»	»	»	Уреоплазмоз, вагинит (обострение)	+
5*	Г25	Микст-воспаление ($S_{в.о.}$), нездоров ($A_{i/j}$)	»	»	Уретрит	+
6*	Г26	Воспаление ($S_{в.о.}$), пациент нездоров ($A_{i/j}$)	»	»	Вагинит (обострение)	+
7*	Г27	То же	»	»	Хронический вагинит (обострение), киста желтого тела правого яичника	+
8*	Г28	Ремиссия ($S_{в.о.}$), пациент нездоров ($A_{i/j}$)	Ремиссия	Ремиссия/ воспаление	Аднексит (ремиссия)	±
9*	Г29	То же	То же	То же	Уретрит и вагинит (ремиссия), опущение задней стенки	±
10*	Г30	»	»	»	Вагинит (ремиссия), внутренний эндометриоз	+

соединений: спиртов, кетонов, молочной кислоты, аминов, алкилацетатов, ацетальдегида. Различия наблюдаются между группами “инфекция/воспаление” и “ремиссия” в количественных параметрах микровзвешивания – в величине сигналов единичных сенсоров и площади “визуального отпечатка” – суммарного количественного параметра, а значит в содержании этих соединений.

* * *

Показана и положительно оценена возможность экспрессной (не более 5 мин) оценки присутствия в пробе и содержания легколетучих соединений – маркеров патологических состояний и процессов у пациенток гинекологического профиля в режиме “на месте”. Разработан способ определения легколетучих соединений биопроб (мазки цервикальной слизи шейки матки) на приборе “AquaStok” с фронтальным режимом самопроизвольной диффузии паров, установлены количественные регистрируемые и расчетные параметры ранжирования проб на группы. Способ апробирован при диспансеризации населения в условиях выезда. Наноматериалы и твердотельные сорбенты позволяют сократить цикл измерения “от пробы до пробы” до 5 мин с характеристикой и ранжированием проб на группы в режиме реального времени. Производительность 30–

35 проб/в смену. Минимальное время жизни изученных сенсоров от 8 (МУНТ) до 12 (ЦР и ГА) месяцев. Результаты апробации разработанного подхода оценены врачами-гинекологами как практически важные и повышающие качество предоставления услуг населению, способствующие сохранению здоровья, существенно сокращающие неоправданный прием антибиотиков.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Здравоохранение в России. 2019: Статист. сборник. М.: Росстат, 2019. С. 170. https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravoohran-2019.pdf (23.02.2021).
2. *Сидорова И.С., Овсянникова Т.В., Макаров И.О.* Амбулаторно-поликлиническая помощь в акушерстве и гинекологии // Практическое руководство. М.: МЕДпресс-информ, 2009. С. 718.
3. *Савельева Г.М., Сухих Г.Т., Серов В.Н., Радзинский В.Е., Манухин И.Б.* Гинекология: национальное руководство. 2-е изд., перераб и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. С. 1008.
4. *Серов В.Н., Дубницкая Л.В., Тютюнник В.Л.* Воспалительные заболевания органов малого таза: диагностические критерии и принципы лечения // РМЖ. Мать и дитя. Акушерство и гинекология. № 1 от 31.01.2011. С. 46.
5. *Юрасов И.В.* Современные аспекты тактики при воспалительных заболеваниях органов малого таза у женщин. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Волгоград, 2015. 267 с.
6. *Hsu M.I., Lin H.W.* Risk of colorectal cancer in women with pelvic inflammatory disease: A matched cohort study // Int. J. Obstet. Gynaecol. 2014. V. 121. № 3. P. 337.
7. *Lin H.W., Tu Y.Y., Lin S.Y.* Risk of ovarian cancer in women with pelvic inflammatory disease: A population-based study // Lancet Oncol. 2011. V. 12. № 9. P. 900.
8. *Виноградова О.П., Гладилин Г.П., Кузнецова М.Н.* Совершенствование лабораторной диагностики воспалительных заболеваний органов малого таза // Доктор.Ру. 2013. № 1. С. 9.
9. *Кучменко Т.А., Шуба А.А., Тюркин И.А., Битюкова В.В.* Оценка состояния биологических проб по составу равновесной газовой фазы с применением мультисенсорной системы // Журн. аналит. химии. 2014. Т. 69. № 5. С. 534. (*Kuchmenko T.A., Shuba A.A., Tyurkin I.A., Bityukova V.V.* Estimation of the state of biological samples by the composition of the headspace using a multisensor system // J. Anal. Chem. 2014. Т. 69. № 5. С. 485.)
10. http://sensorika.testvzh.ru/category/uslugi/ (23.02.2021).
11. *Кучменко Т.А.* Способ обработки сигналов мультисенсорного анализатора типа “электронный нос”. Патент РФ № 2279065. Заявка 2005108518/28 от 28.03.2005, опубл. 27.06.2006.
12. *Кучменко Т.А., Шуба А.А., Бельских Н.В.* Пример решения идентификационных задач метода пьезокварцевого микровзвешивания смесей некоторых органических соединений // Аналитика и контроль. 2012. Т. 16. № 2. С. 151.