

УДК 543.613.3:543.635:612.461

К ВОПРОСУ О КОРРЕЛЯЦИИ РЕЗУЛЬТАТОВ АНАЛИЗА БИОПРОБ ДЕТЕЙ СТАНДАРТНЫМИ МЕТОДАМИ И МАССИВОМ ПЬЕЗОСЕНСОРОВ В УСЛОВИЯХ СТАЦИОНАРА

© 2022 г. Т. А. Кучменко^{a, *}, А. А. Шуба^a, Д. А. Менжулина^{b, c}, А. А. Волкова^d, В. А. Вечеркин^{e, d}, Х. В. Корнехо Туэрос^e

^aВоронежский государственный университет инженерных технологий,
факультет экологии и химической технологии
просп. Революции, 19, Воронеж, 394000 Россия

^bВоронежская детская клиническая больница Воронежского государственного
медицинского университета им. Н.Н. Бурденко
пер. Здоровья, 16, Воронеж, 394000 Россия

^cВоронежский государственный университет им. Н.Н. Бурденко, факультет педиатрии
ул. Студенческая, 10, Воронеж, 394000 Россия

^dВоронежская областная детская клиническая больница № 2, клиничко-диагностическая лаборатория
ул. 45-й Стрелковой Дивизии, 64, Воронеж, 394024 Россия

^eУниверситет Континенталь, Инженерный факультет
Уанкайо, Хунин, Перу

*e-mail: tak1907@mail.ru

Поступила в редакцию 07.07.2021 г.

После доработки 31.07.2021 г.

Принята к публикации 03.08.2021 г.

Представлен экспрессный способ получения информации об изменениях отдельных показателей наиболее часто отбираемой биопробы – урины. Обсуждается взаимосвязь выходных данных массива пьезосенсоров на основе микро- и наноструктурированных фаз разной природы со стандартными показателями общего анализа мочи. Рассмотрены летучие органические соединения, идентифицированные в равновесной газовой фазе над пробами, при отклонениях от нормы показателей общего анализа мочи. Рассчитаны коэффициенты тетракорической корреляции и ассоциации между параметрами массива сенсоров и стандартными показателями. Выделен минимальный набор расчетных параметров “электронного носа” для экспрессного внутрибольничного мониторинга изменений состояния пациента в ходе проводимой терапии или при диспансеризации. Разработан быстрый и экономически доступный способ мониторинга отдельных показателей состояния организма по профилю летучих соединений мочи с применением “электронного носа” на пьезосенсорах. Предложено два варианта представления данных “электронного носа” – цветовая шкала и таблица – для быстрой и простой оценки наиболее важных показателей общего анализа мочи (содержание белка, глюкозы, наличие слизи, бактерий) даже специально не обученным персоналом. Разработанный способ позволяет быстро (время одного измерения 120 с) и без лишней нагрузки на лабораторию ежедневно выполнять мониторинг состояния пациента, тем самым повышая информированность лечащего врача о динамике состояния пациента, что облегчает выбор тактики лечения. Способ может быть применен при диспансеризации населения в условиях поликлиник, фельдшерских пунктов и позволит существенно сократить время получения скрининговой и диагностической информации о нарушениях в работе организма, в том числе на начальном этапе заболевания.

Ключевые слова: электронный нос, пьезосенсоры, газовые сенсоры, летучие органические соединения, моча, общий анализ мочи, корреляция, стандартные показатели, способ диагностики, внутрибольничный мониторинг, диспансеризация.

DOI: 10.31857/S004445022201008X

В настоящее время общий анализ мочи остается одним из основных лабораторных методов исследования, широко применяемым как в стационарной, так и в амбулаторной врачебной практи-

ке. Анализ мочи, наряду со сбором анамнеза, физикальным и инструментальным обследованием, является важнейшим методом в диагностике заболеваний не только мочеполовой системы, но

и организма в целом. Яркими примерами являются обнаружение глюкозы и кетонов при сахарном диабете, оценка степени повреждения почек по наличию белка, а также определение количества лейкоцитов и бактерий в моче при инфекционных поражениях мочевыводящих путей. Данные последнего исследования являются основным критерием для своевременного назначения антибактериальной терапии, что особенно важно в педиатрической практике, поскольку дети не всегда могут пожаловаться на боли или дискомфорт при мочеиспускании.

Моча (урина) – это биологическая жидкость, с помощью которой из организма выводятся продукты метаболизма. Исследование мочи – древнейший метод, которым пользовались в Месопотамии и Древнем Китае, а первые описания в литературе появились около 1000 г. до н. э. в Египте. Уроскопия – исследование мочи с диагностической целью – практиковалось еще Гиппократом (460–370 гг. до н. э.) [1]. Актуальной проблемой в настоящее время остается раннее выявление в послеоперационном периоде инфекционных осложнений, таких как пиелонефрит, цистит, уретрит, так как при запоздалой диагностике и позднем начале терапии ухудшается прогноз заболевания, снижается качество оказания медицинской помощи, а также увеличивается срок пребывания больного в стационаре, что отрицательно сказывается на экономике страны [2].

За последний год на фоне инфицирования вирусом SARS-CoV-2 многие лаборатории стационаров были переоборудованы для выполнения ПЦР-тестов и определения уровня антител, что значительно увеличило нагрузку на персонал и лаборатории в разы. А введение ограничений в поликлиниках ухудшает мероприятия по ранней диагностике патологий, в том числе после болезни. Несмотря на существующие многопараметрические анализаторы биожидкостей, информацию о работе и сбоях в организме можно получить только в специализированных медицинских учреждениях. В то же время скорость развития патологии, как показала пандемия, может быть стремительной, а промедление при получении диагностической информации критичным. В связи с этим актуальной является разработка новых неинвазивных экспрессных способов анализа биожидкостей, которые традиционно отбираются для получения информации о состоянии организма и протекающих в нем процессов. Это особенно важно, когда пациентами являются дети, поскольку отбор пробы для анализа должен быть максимально физиологичным и атравматичным, но при этом специфичным и к тому же мало затратным. Такие способы и соответствующие приборы для обеспечения возможности их реализации должны отвечать следующим требованиям:

- доступность для медицинских учреждений разного уровня – от фельдшерских пунктов до лабораторий в стационарах;
- дружелюбность интерфейса методики анализа, понятная лаборанту после короткого курса обучения;
- небольшая продолжительность анализа, в идеале не превышающая время приема,
- надежность функционирования и принятия решения;
- однозначность результатов.

Такие системы могут быть востребованы в амбулаторной практике терапевта и педиатра, для внутрибольничного мониторинга динамики состояния пациента, а также при диспансеризации населения и выявления нарушений в организме, в том числе в постковидный период при отложенных осложнениях.

Увеличить информативность общего анализа мочи можно, включив дополнительную информацию о летучем профиле пробы. Экспрессным неdestructивным методом анализа и сканирования летучего профиля мочи являются системы “электронный нос” [3, 4]. В основе подхода лежит исследование газовой фазы над пробами мочи с ранжированием их на группы (по наличию и отсутствию патологий) по определенным показателям. Показатели связаны с присутствием и относительным содержанием летучих маркеров заболеваний; оценивается также близость наборов летучих соединений в равновесных газовых фазах над пробами, что отражается в особенностях интегральных аналитических сигналов электронных носов (профиль) [5, 6]. Несмотря на большое количество исследований летучих соединений мочи при различных патологиях [7–12], в том числе наследственных, описаны единичные примеры установления патологических состояний по ее летучим маркерам [13–18]. Для быстрого мониторинга состояния пациента и включения дополнительных точек исследования при обеспечении рациональной работы клинической лаборатории можно применить подход по наблюдению за избирательными маркерами-метаболитами путем их контроля малозатратным экономическим способом. При этом особенно важно понимать, какие стандартные показатели мочи отклонились от нормы, чтобы правильно назначить дополнительные анализы или скорректировать лечение, а также выявить развивающуюся проблему на наиболее раннем этапе.

Цель настоящей работы – оценка степени взаимосвязи выходных данных массива пьезосенсоров на основе микро- и наноструктурированных фаз разной природы со стандартными показателями общего анализа мочи, определяющими отклонение от нормы на примере пациентов областной детской больницы.

Таблица 1. Характеристики некоторых тест-полосок URISCAN 11 strip

№	Определяемый показатель	Предел определения	Диапазон концентраций для закодированных значений показателя		
			+	++	+++
1	Кровь (эритроциты – RBC)	5 RBC/10 ⁻⁶ л	1–2 RBC	2–9 RBC	10 RBC и более
4	Кетоны (ацетон)	0.5 г/л	0.5–1.5	1.5–5.0	5.0–10
5	Белок (альбумин)	0.10 г/л	0.01–0.04	0.04–0.1	0.1–0.2
6	Нитрит-ион	0.05 г/л (10 ⁵ бактерий/10 ⁻³ л)	0.01–0.04 (мало – единичные в поле зрения)	0.05–0.10 (умеренное количество в поле зрения)	0.1 и выше (значительное количество – покрывают все поле зрения)
7	Глюкоза	0.5 г/л	0.1–0.5	0.5–1.0	1.0–3.0
11	Относительная плотность	1.000	–	–	–

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Первичный эксперимент выполняли в условиях стационара хирургического отделения для подтвержденных и изменяющихся нарушений функционирования организма разной этимологии. Для установления особенностей состава равновесной газовой фазы над пробами мочи исследовали 90 биопроб от пациентов с различными диагнозами. Пробы мочи объемом 10.0 мл отбирали из образцов, собранных утром натощак на различных этапах лечения пациента в стационаре с соблюдением правил отбора для бактериального посева и стандартных методов анализа. Пробы помещали в герметичные боксы емк. 20 мл с пропиленовыми крышками и выдерживали при температуре лаборатории (22°C) 15 мин, после чего отбирали 5.0 см³ равновесной газовой фазы и вкалывали в закрытую ячейку детектирования прибора. Время измерения для одной инъекции – 120 с.

Параллельно проводился стандартный общий анализ мочи на анализаторе Uriscan Pro, с применением тест-полосок URISCAN 11 strip для определения 11 биомаркеров (YD Diagnostics, Южная Корея) (табл. 1). Осадок мочи исследовали на микроскопе Olympus CX31 (Япония) с использованием слайд-планшетов (Lachema, Чехия) [19, 20].

Некоторые клинические показатели общего анализа мочи представлены в табл. 2. Для полуколичественной оценки показателей общего анализа мочи (ОАМ) в табл. 2 использовали обозначения: ~0 – норма (значения показателя ниже пределов обнаружения), +, ++, +++ – в соответствии с закодированными значениями показателя (табл. 1).

Исследование равновесной газовой фазы (РГФ) над пробами мочи проводили на восьмиканальном анализаторе газов МАГ-8 (ООО “СНТ”, Россия) [21] с набором сенсоров, покрытых пленками: полиэтиленгликоль себагината

(ПЭГСб – сенсор 1), Тритона X-100 (ТХ-100 – сенсор 2), дициклогексан-18-краун-6 (ДЦГ18К6 – сенсор 3), полиоксиэтилен сорбитан моноолеата (Tween-40 – сенсор 4), метилового красного (МК – сенсор 5), бромкрезолового синего (БКС – сенсор 6), многослойных углеродных нанотрубок (МУНТ – сенсор 7).

В программном обеспечении прибора фиксировали интегральные отклики сенсоров (ΔF_i , Гц) в зависимости от времени в виде хроночастотограмм и их аналитические сигналы ($\Delta F_{\max, i}$) – максимальные изменения откликов сенсоров за время измерения, которые в программном обеспечении на основании хроночастотограмм определяются автоматически [22]. Сенсоры изготавливали по описанным ранее методикам [23].

Выбор сенсоров для создания массива обусловлен их высокой чувствительностью к различным классам летучих веществ, включая биомаркеры заболеваний в моче [7–12]: для детектирования карбоновых, оксикислот выбрали пленки ДЦГ18К6, Tween-40 [24, 25]; для аммиака и аминов различного строения – МУНТ, БКС, МК [26–28]; для кетонов, органических кислот – ПЭГСб [24, 29, 30]; для азот- и серосодержащих соединений – ТХ-100 [30, 31]. Кроме того, выбранные пленки являются стабильными как минимум в течение года при анализе малых количеств летучих веществ [22], содержащихся в биопробах. Следовательно, полученный массив должен быть эффективен для решения поставленной задачи.

Предварительно массив сенсоров обучали по тест-веществам, ключевым метаболитам различных патологий, содержащихся в моче [7–12]. К ним относятся этанол, бутнол-1, ацетон, уксусная, масляная, валериановая, изовалериановая кислоты, аммиак, диэтиламин, пиперидин, серо-

Таблица 2. Некоторые клинические показатели проб мочи и результаты бактериологического посева биоматериала после хирургического вмешательства

№ пробы	Характеристика мочи					№ пробы	Характеристика мочи					№ пробы	Характеристика мочи				
	слизь	белок	бактерии	глюкоза	эритроциты		слизь	белок	бактерии	глюкоза	эритроциты		слизь	белок	бактерии	глюкоза	эритроциты
1	~0	~0	~0	~0	~0	31	~0	~0	~0	~0	~0	61	~0	~0	~0	~0	
2	+	++	~0	~0	~0	32	~0	++	~0	~0	~0	62	~0	~0	~0	~0	
3	~0	~0	~0	++	~0	33	+	+	~0	~0	~0	63	~0	~0	~0	~0	
4	~0	~0	~0	~0	~0	34	+	+	+	~0	++	64	+	++	~0	+	
5	~0	+	~0	~0	~0	35	+++	+	~0	~0	~0	65	~0	~0	~0	~0	
6	~0	~0	~0	++	~0	36	++	+	~0	~0	~0	66	++	++	~0	++	
7	~0	+	~0	~0	+	37	~0	~0	~0	~0	~0	67	++	++	~0	~0	
8	~0	~0	~0	~0	~0	38	~0	+	~0	~0	~0	68	+	~0	~0	~0	
9	~0	~0	~0	+++	~0	39	+	+	~0	~0	~0	69	+	~0	~0	~0	
10	~0	+	~0	~0	~0	40	~0	+	~0	~0	~0	70	+++	++	~0	+	
11	~0	~0	~0	~0	~0	41	+	+	~0	~0	~0	71	~0	++	~0	~0	
12	~0	+	~0	~0	+	42	++	+	~0	~0	~0	72	+++	+++	++	~0	
13	+	~0	~0	++	~0	43	~0	+	~0	+	+	73	~0	~0	~0	~0	
14	~0	+	~0	~0	+	44	+	+	~0	~0	~0	74	++	++	~0	~0	
15	~0	++	~0	~0	+	45	~0	+	~0	~0	~0	75	~0	~0	++	~0	
16	~0	++	~0	~0	~0	46	+++	+	~0	~0	~0	76	++	~0	~0	~0	
17	~0	+	~0	~0	+	47	~0	~0	~0	~0	~0	77	++	++	~0	~0	
18	~0	~0	~0	++	~0	48	+	~0	~0	~0	~0	78	+++	++	~0	~0	
19	~0	~0	~0	~0	~0	49	+	~0	~0	~0	~0	79	++	~0	+	~0	
20	~0	+	~0	~0	~0	50	+	+	~0	~0	~0	80	+	~0	~0	~0	
21	++	+++	~0	~0	+	51	++	+	~0	~0	~0	81	+++	++	~0	~0	
22	~0	+++	~0	~0	+	52	++	+	~0	~0	~0	82	~0	++	~0	~0	
23	~0	+++	~0	~0	+	53	+	~0	~0	~0	~0	83	++	~0	~0	~0	
24	~0	~0	~0	~0	~0	54	+	~0	~0	~0	~0	84	++	++	~0	~0	
25	~0	~0	~0	~0	~0	55	+	+	~0	~0	~0	85	~0	~0	~0	~0	
26	~0	+++	~0	++	+++	56	++	~0	~0	~0	~0	86	+	++	~0	~0	
27	~0	~0	~0	~0	~0	57	++	~0	~0	~0	~0	87	++	+++	~0	~0	
28	~0	~0	~0	~0	~0	58	++	~0	~0	~0	~0	88	++	++	~0	~0	
29	+	+++	~0	~0	~0	59	+++	~0	~0	~0	~0	89	+++	~0	~0	~0	
30	++	+++	~0	~0	~0	60	+	+	~0	~0	~0	90	+	++	~0	~0	

водород и сульфиды, фенол, этилацетат, диметилфороамид диметилацетата (все ч. д. а.).

Восстановление исходной частоты колебаний сенсоров (F_0 , Гц), как показано ранее [32, 33], является критерием степени регенерации покрытий сенсоров для обеспечения метрологической надежности измерения. В условиях стационара восстановление сорбционных слоев достигалось за 1 мин после измерения, общее время измерения одной пробы составляло 3 мин.

Для идентификации летучих маркеров воспаления и инфекции в РГФ над пробами мочи рассчитывали параметры эффективности сорбции A_{ij}^{\max} и оценивали особенность геометрии интегральных аналитических сигналов сенсоров (“визуальных отпечатков”) (m_{ijn} , α_{ijn}) [34] по формулам:

$$A_{ij}^{\max} = \Delta F_{\max,i} / \Delta F_{\max,j}, \quad (1)$$

$$m_{ijn} = \frac{\sqrt{\Delta F_{\max,i}^2 + \Delta F_{\max,j}^2 - \Delta F_{\max,i} \Delta F_{\max,j} \sqrt{2}}}{\sqrt{\Delta F_{\max,i}^2 + \Delta F_{\max,n}^2 - \Delta F_{\max,i} \Delta F_{\max,n} \sqrt{2}}}, \quad (2)$$

$$\alpha_{ijn} = \arcsin \left(\frac{\Delta F_{\max,i} \sqrt{2}}{2\sqrt{\Delta F_{\max,i}^2 + \Delta F_{\max,j}^2 - \Delta F_{\max,i} \Delta F_{\max,j} \sqrt{2}}} \right) + \arcsin \left(\frac{\Delta F_{\max,n} \sqrt{2}}{2\sqrt{\Delta F_{\max,n}^2 + \Delta F_{\max,j}^2 - \Delta F_{\max,n} \Delta F_{\max,j} \sqrt{2}}} \right), \quad (3)$$

где i, j, n – номера сенсоров в массиве, j -й сенсор находится между сенсорами i и n .

Исследования выполняли на базе клинической лаборатории больницы в период 2017–2018 гг. в рамках соблюдения добровольного согласия пациентов, в процессе эксперимента контакт с пациентами не осуществлялся.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Основными выходными данными “электронного носа” на пьезосенсорах являются:

1) двумерные аналитические сигналы сенсоров в парах веществ – хроночастотограммы, содержащие информацию о качественном и количественном составе пробы [31], “визуальные отпечатки” сигналов сенсоров с наиболее характерными участками откликов на вещества в виде круговых диаграмм – профили смеси летучих соединений;

2) аналитические сигналы сенсоров $\Delta F_{\max, i}$, Гц, зависящие от природы и концентрации аналитов;

3) дополнительные расчетные параметры массива сенсоров, применяемые для идентификации веществ: параметр эффективности сорбции A_{ij}^{\max}

[34], геометрические показатели фигуры “визуального отпечатка” – m_{ijn} , α_{ijn} [34].

Для достижения поставленной цели необходимо определить возможность надежной идентификации веществ-маркеров, выделить информативные параметры для их распознавания, установить корреляцию между фиксируемыми и расчетными параметрами “электронного носа” и стандартными показателями общего анализа мочи, определяющими патологические состояния.

Для семи разнородных сенсоров, отобранных по результатам предварительной оценки их селективности, чувствительности, стабильности при анализе биопроб [35–37], число всех возможных выходных регистрируемых и расчетных параметров составляет: аналитические сигналы – 7, хроночастотограммы – 7, параметры эффективности сорбции – 21, геометрические показатели фрагментов фигуры “визуального отпечатка”, m_{ijn} или α_{ijn} – 35. Количество регистрируемых сигналов определяется числом сенсоров, количество расчетных параметров – по формуле сочетаний из теории вероятностей:

$$P = \frac{n!}{k!(n-k)!},$$

где P – расчетный параметр A_{ij}^{\max} , m_{ijn} или α_{ijn} , n – общее число сенсоров, k – число сенсоров, используемых для расчета параметра.

В табл. 3 приведены средние аналитические сигналы сенсоров, полученные при анализе равновесной газовой фазы над биопробами мочи детей, при мониторинге их состояния в стационаре после операционного вмешательства по разным причинам. Значения аналитических сигналов сенсоров существенно варьируются при отклонениях от нормы стандартных показателей ОАМ. Поскольку значения аналитических сигналов в большей степени связаны с концентрацией летучих соединений в газовой фазе, из-за различного уровня метаболических процессов более информативной является оценка качественного состава РГФ над биопробой.

Для идентификации летучих соединений в газовой фазе над пробами мочи рассчитаны параметры сорбции, которые являются идентификационными и соответствуют определенным требованиям [38]. Из 98 параметров сорбции идентификационными являются 18 из-за ограниченного набора обучающих веществ-маркеров (табл. 4). Обоснование выбора этих параметров и возможность идентификации веществ в РГФ над водными средами обсуждалось ранее в работе [34].

Количество летучих веществ в РГФ над биопробами, идентифицируемых по параметрам массива сенсоров, может служить косвенным показателем оценки особенностей метаболизма в

Таблица 3. Аналитические сигналы сенсоров ($\Delta F_{\max, i} \pm 1$, Гц) в равновесной газовой фазе над пробами мочи

№ пробы	$\Delta F_{\max,1}$	$\Delta F_{\max,2}$	$\Delta F_{\max,3}$	$\Delta F_{\max,4}$	$\Delta F_{\max,5}$	$\Delta F_{\max,6}$	$\Delta F_{\max,7}$
9	20	10	9	17	7	11	4
12	20	11	11	15	6	9	4
30	23	12	11	17	7	9	3
34	18	18	13	14	7	7	3
35	20	13	9	15	6	8	5
59	20	15	12	21	8	11	6
60	23	17	9	15	6	8	4

Таблица 4. Идентификационные параметры массива сенсоров для маркеров

Параметр	Идентификационное значение	Идентифицируемые вещества	Параметр	Идентификационное значение	Идентифицируемые вещества		
A_{23}^{\max}	0.7 ± 0.2	Ацетон, этилацетат	A_{24}^{\max}	0.3 ± 0.2	Валериановая, изовалериановая кислоты		
	0.1 ± 0.1	Аммиак		1.8 ± 0.3	Этанол, бутанол		
A_{21}^{\max}	0.2 ± 0.2	Диэтиламин	A_{27}^{\max}	0.6 ± 0.2	Уксусная, масляная, валериановая, изовалериановая кислоты		
A_{26}^{\max}	1.2 ± 0.1						
A_{36}^{\max}	1.3 ± 0.1						
m_{341}	0.3 ± 0.2			4.5 ± 1.0	Пиперидин		
α_{317}	0.3 ± 0.2			m_{236}	1.3 ± 0.3	Этанол, бутанол, уксусная, масляная кислоты	
A_{76}^{\max}	0.3 ± 0.2	Аммиак, алкиламины	A_{46}^{\max}	1.5 ± 0.3	Сероводород		
m_{276}	2.8 ± 0.5	Фенол		α_{231}		2.7 ± 0.2	
α_{346}	1.0 ± 0.2	Аммиак	m_{234}	1.5 ± 0.4	Ацетон, этанол, бутанол		
A_{41}^{\max}	1.2 ± 0.2		A_{34}^{\max}	0.3 ± 0.2	ДМАДМФА	m_{241}	2.0 ± 0.9

Примечание: в таблице указаны идентификационные значения параметров и критерии совпадения ($\pm d$).

организме, и связано со степенью отклонения показателей от нормы. При этом надежная идентификация связана с содержанием веществ в РГФ выше пределов обнаружения массива сенсоров, определенных ранее [39].

По результатам анализа равновесной газовой фазы над пробами мочи массивом сенсоров с применением выбранных параметров идентифицировано различное количество маркеров (рис. 1). Для большинства проб результаты идентификации положительны для четырех, пяти параметров, что указывает на присутствие небольшого количества маркеров в газовой фазе и, возможно, связано с положительными изменениями в организме после начала терапии. В РГФ над

пробами мочи от трети пациентов обнаружено более шести маркеров, что может быть связано с острой фазой заболевания в послеоперационный период или негативными результатами проводимой терапии и необходимости ее корректировки. В пробах от малого количества пациентов (менее 10%) обнаружено менее двух маркеров, что предположительно указывает на позитивные изменения на заключительной стадии проводимой терапии.

Если принять сигнал присутствия при идентификации маркеров равным 0.5, т.е. вещество считается обнаруженным при совпадении с табличными значениями для двух параметров, то установлено частое присутствие в РГФ над пробами диметил-

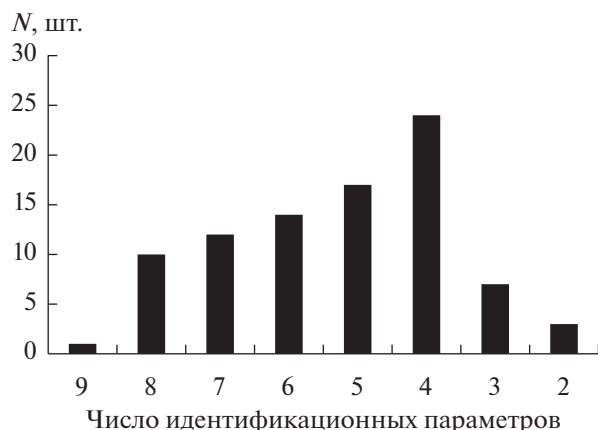


Рис. 1. Количество проб мочи (N , шт.) с различным числом идентифицированных маркеров в равновесной газовой фазе по сигналам “электронного носа”.

формамид диметилацеталя (ДМАДМФА) (рис. 2) как возможного метаболита антибиотиков в моче. Обнаружение пиперидина и аммиака в РГФ над пробами мочи свидетельствует о значительных изменениях в организме при длительно текущих воспалительных процессах. Идентификация в РГФ над пробами мочи ацетона, фенолов может указывать на более сложные патологические процессы, в том числе на наличие бактериальной инфекции мочеполовой системы. Более детально понять взаимосвязь между состоянием пациента и результатами анализа с помощью массива сенсоров можно при их сравнении с общими стандартными показателями.

Поскольку для некоторых общих показателей (белок, глюкоза, кетоновые тела, нитриты) важна их оценка как качественных признаков (присутствует/отсутствует), оценить степень их взаимосвязи с данными “электронного носа” по стандартному коэффициенту корреляции Пирсона невозможно. В связи с этим все результаты анализа предварительно искусственно дихотомизировали, т.е. кодировали по принципу “да/нет”. Числовые значения идентификационных параметров в соответствии с табл. 3 для всех проб мочи заменили на альтернативные признаки “идентифицировано/не идентифицировано” вещество-маркер; числовые значения показателей ОАМ заменили по принципу “норма/отклонение от нормы”. Для такой совокупности данных с бинарным откликом оценить степень корреляции отдельных показателей друг с другом можно с помощью тетрагорического коэффициента r_{tet} [40]:

$$r_{tet} = \cos\left(\frac{180\sqrt{q_{12}q_{21}}}{\sqrt{q_{11}q_{22}} + \sqrt{q_{12}q_{21}}}\right), \quad (4)$$

где величина q_{11} — число проб, для которых идентифицированы вещества по параметрам массива

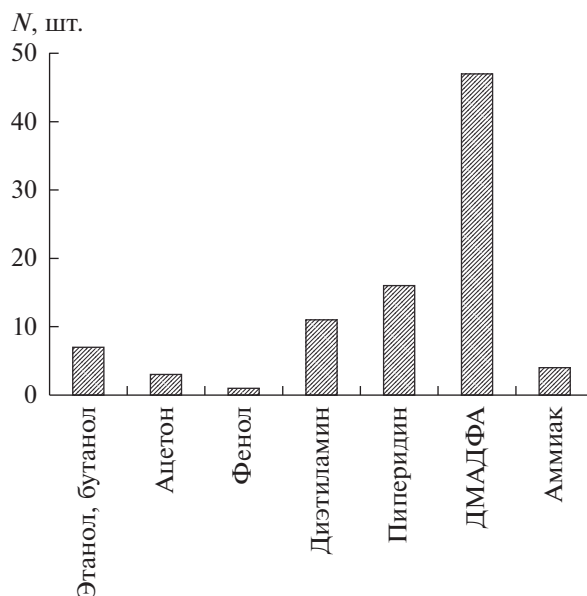


Рис. 2. Количество проб, в которых идентифицированы маркеры по двум параметрам массива сенсоров.

сенсоров и показатель ОАМ находится в пределах нормы; q_{12} — число проб, для которых не идентифицировано вещество по параметрам массива сенсоров и показатель ОАМ находится в пределах нормы; q_{21} и q_{22} — число проб, для которых показатель ОАМ отклоняется от нормы и по параметрам массива сенсоров вещества идентифицируются и не идентифицируются соответственно.

Результаты расчета тетрагорических коэффициентов для параметров массива сенсоров и показателей ОАМ представлены в табл. 5. Установлено, что большинство параметров массива сенсоров имеет отрицательную взаимосвязь со стандартными показателями общего анализа мочи. Наиболее сильно коррелируют расчетные параметры массива сенсоров с наличием глюкозы и слизи в моче, наименее — с наличием белка. При оценке взаимосвязи между показателями ОАМ и наличием маркеров, идентифицируемых по параметрам массива сенсоров, обнаружена корреляция для таких показателей, как “относительная плотность” и “прозрачность” (табл. 5). При этом показатель “относительная плотность” устойчиво взаимосвязан с наличием пиперидина в РГФ над пробами, а отклонение от нормы для показателя “прозрачность” — с наличием диэтиламина, что может указывать на больший вклад веществ белковой природы в эти показатели. Наиболее сильная корреляция присутствия белка в моче при содержании более 0.04 г/л отмечена с наличием пиперидина и аммиака в РГФ над пробами, что указывает на соответствие между стандартными маркерами воспаления и концентрацией аминов. Показатель бактериальной обсемененности

Таблица 5. Тетрахорические коэффициенты корреляции для идентификационных параметров массива сенсоров и веществ, идентифицируемых по параметрам массива сенсоров, с показателями общего анализа мочи

Параметры и вещества-маркеры	Относительная плотность, г/мл	Прозрачность	Белок, г/л	Глюкоза, г/л	Эритроциты, шт./10 ⁻⁶ л	Слизь	Бактерии
A_{34}^{\max}	—	—	—	—	—	—	-0.505
A_{76}^{\max}	—	—	-0.560	—	-0.643	—	—
m_{236}	—	—	—	0.815	—	—	—
α_{231}	—	—	—	—	—	-0.988	—
α_{346}	—	—	-0.391	—	—	—	—
Этанол, бутанол	—	—	—	0.814	—	—	—
Уксусная, масляная кислоты	—	—	—	—	—	—	-0.686
Диэтиламин	—	-0.732	—	—	—	—	—
Пиперидин	0.735	-0.483	-0.918	—	—	—	—
Аммиак	—	—	-0.541	—	-0.629	—	—

Примечание: в таблице указаны только статистически значимые тетрахорические коэффициенты, $p < 0.05$.

Таблица 6. Связь показателей общего анализа мочи, наличия веществ-маркеров и обязательного набора параметров массива сенсоров для их обнаружения

Стандартный показатель общего анализа мочи	Вещества-маркеры в РФФ над пробами мочи	Минимальные идентификационные наборы параметров
Прозрачность	Диэтиламин, пиперидин	$A_{27}^{\max}, A_{76}^{\max}, A_{26}^{\max}, A_{36}^{\max}$
Относительная плотность	Пиперидин	$A_{27}^{\max}, A_{76}^{\max}$
Белок	Пиперидин, аммиак, фенол	$A_{76}^{\max}, A_{27}^{\max}, A_{41}^{\max}, \alpha_{346}$
Глюкоза	Этанол, бутанол	m_{234}, m_{236}
Эритроциты	Аммиак	$A_{41}^{\max}, A_{76}^{\max}$
Слизь	Сероводород	α_{231}
Бактерии	Уксусная, масляная кислоты, этанол, бутанол, ДМАДМФА	$m_{234}, m_{236}, A_{34}^{\max}$

проб мочи достоверно коррелирует с присутствием уксусной и масляной кислот в РФФ над ними. Присутствие паров этанола и бутанола в РФФ над пробами мочи коррелирует с отсутствием глюкозы в моче, что может быть полезно при оценке состояния углеводного обмена пациента.

Оценить степень корреляции показателей с бинарным откликом можно также с помощью коэффициента ассоциации r_a [40]. Его расчет для установленных взаимосвязей показал, что они являются статистически значимыми $r_a > r_{a, 0.05; 88} = 0.212$ и достоверными при проверке по критерию $\chi^2 > \chi_{0.05; 1}^2 = 3.841$. Эти подходы позволили установить, что наличие определенных веществ-маркеров в равновесной газовой фазе над био-

пробами взаимосвязано с показателями общего анализа мочи, по которым первично оценивают состояние пациента.

Для разработки экспрессного тест-способа оценки наиболее часто определяемых показателей мочи с применением “электронного носа” выделен минимальный набор расчетных параметров массива сенсоров, связанный с определенным показателем ОАМ (табл. 6).

Следует отметить, что устойчивая корреляция какого-либо параметра ОАМ обеспечивается всеми параметрами “электронного носа” в установленном наборе. Например, оба параметра из набора ($A_{27}^{\max}, A_{76}^{\max}$) для анализируемой пробы должны соответствовать идентификационным значениям для

пиперидина, что определяет отклонение от нормы показателя “относительная плотность”.

Разработан способ внутрибольничного мониторинга изменений состояния пациента в ходе проводимой терапии, что также важно для оценки чувствительности подхода к уровню развития патологических процессов. Способ не предполагает дополнительной нагрузки на стандартные лабораторные методы и приборы, а связан с экспрессным анализом наиболее доступной биопробы. Мониторинг основан на сканировании летучих соединений в РГФ массивом выбранных сенсоров, которые высоко стабильны в закрытой ячейке детектирования и могут функционировать непрерывно в течение 8–12 ч без потери чувствительности и не требуют расходных материалов. По описанной в “Экспериментальной части” методике проводят измерение летучего профиля мочи и в программном обеспечении рассчитывают необходимые идентификационные показатели.

Предложено два варианта представления данных “электронного носа” (цветовая шкала-диаграмма (рис. 3а) и табл. 7) для быстрой и простой оценки наиболее важных для диагностики показателей ОАМ с тремя уровнями: значение показателя в пределах нормы (~ 0) – зеленая зона, незначительное или умеренное превышение уровня нормы (+) – желтая зона, значительное превышение уровня нормы (+++) – красная зона. По анализу значений параметров массива сенсоров возможно быстрое формирование выписки в карту пациента. Для определения границ значений параметров для различных уровней показателя ОАМ использовали результаты анализа 83 проб (обучающая выборка), характеризующиеся минимальной ошибкой 1 рода, т.е. предсказание более высоких значений показателей ОАМ предпочтительнее занижения их значений. Эти границы значений параметров массива сенсоров являются устойчивыми при различных вариациях показателей ОАМ и способов измерения, как показано ранее на примере анализа проб носовой слизи [41]. При этом вывод по прогнозируемому значению показателя ОАМ осуществляется по совокупности параметров. Наибольшим весом характеризуются параметры со значимыми коэффициентами корреляции из табл. 5.

Продемонстрируем применение данного способа на примере 7 проб, не вошедших в обучающую выборку (табл. 7, рис. 3). Так, для пробы № 9 (табл. 7) по трем (A_{41}^{\max} , A_{27}^{\max} , α_{346}) из четырех параметров предсказанное содержание белка соответствует “+”, так как значение параметра α_{346} (параметр с наибольшим весом) и двух других соответствует этому уровню. Уровень глюкозы высокий “+++” по обоим параметрам массива сенсоров. Бактерии отсутствуют, поскольку зна-

чения параметров A_{34}^{\max} (параметр с наибольшим весом) и m_{234} соответствуют уровню ~ 0 . При повторном анализе пробы мочи от этого пациента через три дня на фоне проводимого лечения (проба № 35) установлено, что глюкоза в моче отсутствует, но увеличивается содержание слизи (табл. 7). Мониторинг состояния другого пациента по анализу летучего профиля проб мочи также соответствует изменению его состояния в процессе лечения. Для пробы № 12 (при поступлении) спрогнозированные значения показателей ОАМ находятся в пределах нормы, для пробы № 34 (после операции) спрогнозировано завышенное содержание белка и уровня бактерий в моче по сравнению с измеренными показателями ОАМ. Однако при повторном исследовании пробы мочи этого пациента через два дня (№ 59) наблюдается увеличение значений этих стандартных показателей, что подтверждает обоснованность закругления границ значений параметров в сторону минимизации ошибки 1 рода по сигналам сенсоров. В целом при сравнении значений показателей ОАМ, определенных по стандартной методике и спрогнозированных по значениям параметров массива сенсоров, наблюдаются расхождения в сторону их завышения по неблагоприятному прогнозу при применении “электронного носа” (табл. 7).

По цветовой шкале в пробе № 30 (рис. 3б) прогнозируемое содержание белка выше 0.10 г/л, что соответствует определенному стандартным методом (0.14 г/л), наличие слизи и бактериальной обсемененности предсказано верно, что более важно при определении тактики лечения антибиотиками. При повторном обследовании (проба № 60, рис. 3в) по параметрам массива сенсоров прогнозируется уменьшение содержания белка и слизи в пробе, что соответствует результатам стандартных методов и указывает на улучшение состояния пациента в процессе лечения. Предсказание значений стандартных показателей ОАМ по параметрам массива сенсоров с помощью диаграммы (рис. 3а) высокочувствительно определяет отклонение от нормы для всех показателей. При этом несовпадение спрогнозированного отклонения от нормы на уровне “+” по параметрам массива сенсоров с результатами стандартного метода для некоторых показателей ОАМ (количество белка, наличие бактерий) может быть обусловлено высокими пределами определения альбумина и нитритов тест-полосками URISCAN.

Показано, что “электронный нос” на семи пьезосенсорах можно применять для получения аналитической и клинической информации о состоянии детей в стационаре с разными патологиями по легколетучему профилю проб мочи. Табличное представление данных (табл. 7) с адаптацией программного обеспечения также позволяет



Рис. 3. Общая диаграмма параметров массива сенсоров для оценки показателей общего анализа мочи (а) и диаграммы для проб № 30 (б), № 60 (в).

автоматизировать процесс принятия решения, что полезно при переходе на применение электронных карт пациентов. При этом достигается высокая интенсификация процесса анализа, по-

скольку время одного измерения составляет 120 с, время полного цикла анализа РФФ массивом сенсоров на одного пациента – не более 15 мин, при повторении – 20 мин, анализ может выполняться

Таблица 7. Демонстрация способа экспресс-мониторинга отдельных показателей общего анализа мочи по сигналам “электронного носа”

Параметр	Значение параметров ОАМ			Проба № 9	Проба № 35	Проба № 12	Проба № 34	Проба № 59
	~0	+	+++					
Белок								
A_{27}^{\max}	<2.4	2.4–3.4	>3.5	2.5	2.6	2.8	6.0	2.5
A_{41}^{\max}	<0.7	0.7–1.0	>1.0	0.8	0.7	0.7	0.8	1.1
A_{76}^{\max}	>0.6	0.4–0.6	<0.3	0.4	0.6	0.4	0.4	0.5
α_{346}	>1.3	1.1–1.2	<1.0	1.2	1.2	1.5	1.6	1.0
Предсказанное значение/истинное				+/~0*	+/+	+/+	++/+	+/++
Глюкоза								
m_{234}	>1.1	1.0–0.6	<0.6	0.5	0.9	0.8	1.2	0.7
m_{236}	>1.1	1.1–0.9	<0.9	0.8	1.4	1.1	1.4	1.2
Предсказанное значение/истинное				+++/>+++	~0/~0	+/~0	~0/~0	~0/~0
Слизь								
α_{231}	<2.5	2.5–2.6	>2.6	2.5	2.8	2.5	3.1	2.9
Предсказанное значение/истинное				+/~0	+++/>+++	~0/~0	+++/>~0	+++/>++
Бактерии								
m_{234}	<0.6	0.6–1.1	>1.1	0.6	0.9	0.8	1.2	0.7
m_{236}	<0.9	1.0–1.1	>1.1	0.8	1.4	1.1	1.4	1.2
A_{34}^{\max}	<0.5	0.5–0.8	>0.8	0.5	0.6	0.8	0.9	0.6
Предсказанное значение/истинное				~0/~0	+/~0	+/~0	+++/>+	+/~0

* Указано значение показателей ОАМ, определенное по стандартной методике (истинное значение).

для пациента ежедневно при необходимости и не требует высокой квалификации лаборанта для выполнения измерения.

Способ может быть применен в условиях диспансеризации населения, в удаленных фельдшерских пунктах, небольших поликлиниках и позволит на месте выявить патологию со стороны мочеполовой системы и углеводного обмена непосредственно во время приема у врача.

Проведена идентификация маркеров патогенных процессов в РФ над пробами мочи пациентов хирургического отделения детской больницы по параметрам массива сенсоров. Оценена взаимосвязь между стандартными показателями ОАМ и идентификационными параметрами массива сенсоров. Определены маркеры, наличие которых в РФ над биопробами коррелирует с показателями общего анализа мочи. Положительно оценена возможность применения массива из семи пьезосенсоров для получения клинической информации о состоянии пациентов в условиях ста-

ционара, при диспансеризации. Предложен высокоэкономичный и экспрессный способ анализа проб урины с разными уровнями визуализации и представления данных для прогноза стандартных показателей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Захарова И.Н., Османов И.М., Мачнева Е.Б., Мамуладзе Э.Б., Гавеля Н.В., Бражникова О.В., Лупан И.Н. Клинический анализ мочи: историческое значение для развития медицины // Педиатрия. Consilium Medicum. 2019. № 1. С. 83.
2. Усупбаев А.Ч., Кабаев Б.А., Иманкулова А.С., Садырбеков Н.Ж., Чолпонбаев К.С., Усупбаева А.А. Послеоперационные инфекционные осложнения у больных с мочекаменной болезнью // Исследования и практика в медицине. 2018. Т. 5. № 1. С. 30.
3. Aathithan S., Plant J. C., Chaudry A. N., French G. L. Diagnosis of bacteriuria by detection of volatile organic compounds in urine using an automated headspace analyzer with multiple conducting polymer sensors // J. Clin. Microbiol. 2001. V. 39. № 7. P. 2590.
4. Di Natale C., Mantini A., Macagnano A., Antuzzi D., Paolesse R., D'Amico A. Electronic nose analysis of

- urine samples containing blood // *Physiol. Meas.* 1999. V. 20. № 4. P. 377.
5. *Guernion N., Ratcliffe N.M., Spencer-Phillips P.T., Howe R.A.* Identifying bacteria in human urine: Current practice and the potential for rapid, near-patient diagnosis by sensing volatile organic compounds // *Clin. Chem. Lab. Med.* 2001. V. 39. № 10. P. 893.
 6. *Davies T., Hayward N.J.* Volatile products from acetylcholine as markers in the rapid urine test using headspace gas-liquid chromatography // *J. Chromatogr.* 1984. V. 307. № 1. P. 11.
 7. *Liebich H.M., Al-Babbili O., Zlatkis A., Kim K.* Gas-chromatographic and massspectrometric detection of low-molecular-weight aliphatic alcohols in urine of normal individuals and patients with diabetes mellitus // *Clin. Chem.* 1975. V. 21. № 10. P. 1294.
 8. *Podebrad F., Heil M., Reichert S., Mosandl A., Sewell A.C., Bohles H.* 4,5-Dimethyl-3-hydroxy-2[5H]-furanone (sotolone) – the odour of maple syrup urine disease // *J. Inherit. Metab. Dis.* 1999. V. 22. № 2. P. 107.
 9. *Banday K.M., Pasikanti K.K., Chan E.C., Singla R., Rao K.V., Chauhan V.S., Nanda R.K.* Use of urine volatile organic compounds to discriminate tuberculosis patients from healthy subjects // *Anal. Chem.* 2011. V. 83. № 14. P. 5526.
 10. *Carrola J., Rocha C.M., Barros A.S., Gil A.M., Goodfellow B.J., Carreira I.M., Bernardo J., Gomes A., Sousa V., Carvalho L., Duarte I.F.* Metabolic signatures of lung cancer in biofluids: NMR-based metabonomics of urine // *J. Proteome Res.* 2011 V. 10. № 1. P. 221.
 11. *Cummings J.H., Hill M.J., Bone E.S., Branch W.J., Jenkins D.J.* The effect of meat protein and dietary fiber on colonic function and metabolism. II. Bacterial metabolites in feces and urine // *Am. J. Clin. Nutr.* 1979. V. 32. № 10. P. 2094.
 12. *Hayward N.J., Jeavons T.H., Nicholson A.J.C., Thornton A.G.* Development of specific tests for rapid detection of *Escherichia coli* and all species of *Proteus* in urine // *J. Clin. Microbiol.* // 1977. V. 6. № 3. P. 195.
 13. *Smith S., Burden H., Persad R., Whittington K., de Lacy Costello B., Ratcliffe N.M., Probert C.S.* A comparative study of the analysis of human urine headspace using gas chromatography-mass spectrometry // *J. Breath Res.* 2008. V. 2. № 3. Article 37022.
 14. *Wahl H.G., Hong Q., Hildenbrand S., Risler T., Luft D., Liebich H.* 4-Heptanone is a metabolite of the plasticizer di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) in haemodialysis patients // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2004. V. 19. № 10. P. 2576.
 15. *Liebich H.M., Buelow H.J., Kallmayer R.* Quantification of endogenous aliphatic alcohols in serum and urine // *J. Chromatogr.* 1982, V. 239. P. 343.
 16. *Mills G.A., Walker V.* Headspace solid-phase microextraction profiling of volatile compounds in urine: application to metabolic investigations // *J. Chromatogr. B: Biomed. Sci. Appl.* // 2001. V. 753. № 2. P. 259.
 17. *Weiss T., Angerer J.* Simultaneous determination of various aromatic amines and metabolites of aromatic nitro compounds in urine for low level exposure using gas chromatography–mass spectrometry // *J. Chromatogr. B.* 2002. V. 778. № 1–2. P. 179.
 18. *de Lacy Costello B., Ratcliffe N.M.* Volatile organic compounds (VOCs) found in urine and stool / Volatile Biomarkers: Non-Invasive Diagnosis in Physiology and Medicine / Eds. Amann A., Smith D. Elsevier, 2013. P. 405.
 19. Клиническая лабораторная диагностика. Учебник в 2-х томах / Под ред. Долгова В.В. М.: Изд. Кафедра КЛД, 2017. Т. 1. С. 232.
 20. *Миронова И.И., Романова Л.А., Долгов В.В.* Общеклинические исследования: моча, кал, ликвор, мокрота. Руководство. М.: Изд. Кафедра КЛД, 2012. 420 с.
 21. *Кучменко Т.А., Сельманичук В.А.* Многоканальный “электронный нос” на пьезосенсорах. Патент РФ № 2327984. Заявка 2007106335/28 от 19.02.2007, опубл. 27.06.2008.
 22. *Кучменко Т.А., Шуба А.А., Дроздова Е.В.* Обоснование срока службы газовых пьезосенсоров при детектировании паров органических соединений // *Журн. прикл. химии.* 2015. Т. 88. № 12. С. 41. (*Kuchmenko T.A., Shuba A.A., Drozdova E.V.* Substantiation of the operating life of gas piezosensors in detection of vapors of organic compounds // *Russ. J. Appl. Chem.* 2015. V. 88. № 12. P. 1997.)
 23. *Кучменко Т.А.* Инновационные решения в аналитическом контроле: учебное пособие. Воронеж: Воронеж. гос. технол. акад., ООО “СенТех”, 2009. 252 с.
 24. *Шуба А.А., Кучменко Т.А., Самойлова Е.И., Бельских Н.В.* Выбор массива пьезосенсоров для детектирования летучих органических веществ в воде // *Вестн. Моск. ун-та. Сер. 2. Химия.* 2016. Т. 57. № 1. С. 53. (*Shuba A.A., Kuchmenko T.A., Samoilova E.I., Bel'skikh N.V.* Selection of a piezoelectric sensor array for detecting volatile organic substances in water // *Moscow Univ. Chem. Bull.* 2016. V. 71. № 1. P. 68.)
 25. *Коренман Я.И., Попова Н.Н., Кучменко Т.А.* Сенсорометрическое определение карбоновых кислот C₁–C₃ в воздухе // *Журн. аналит. химии.* 2008. Т. 63. № 1. С. 94. (*Korenman Ya.I., Popova N.N., Kuchmenko T.A.* Determination of C₁–C₃ carboxylic acids in air using a sensor // *J. Anal. Chem.* 2008. V. 63. № 1. P. 85.)
 26. *Кучменко Т.А., Мишина А.А.* Особенности сорбции паров аминов на тонких пленках кислотно-основных индикаторов // *Журн. аналит. химии.* 2011. Т. 66. № 8. С. 816. (*Kuchmenko T.A., Mishina A.A.* Sorption specifics of volatile amines on thin films of acid-base indicators // *J. Anal. Chem.* 2011. V. 66. № 8. P. 701.)
 27. *Кучменко Т.А., Умарханов Р.У., Кочетова Ж.Ю., Бельских Н.В.* Разработка датчика, газоанализатора и детектора аммиака на основе пьезосенсора // *Журн. аналит. химии.* 2012. Т. 67. № 11. С. 1032. (*Kuchmenko T.A., Umarchanov R.U., Kochetova Zh.Yu., Bel'skikh N.V.* Development of a piezosensor-based transducer, gas analyzer and ammonia detector // *J. Anal. Chem.* 2012. V. 67. № 11. P. 930.)
 28. *Кучменко Т.А., Умарханов Р.У.* Особенности микровзвешивания следовых содержаний алкиламинов на полимерных и твердотельных тонких пленках // *Журн. аналит. химии.* 2013. Т. 68. № 4. С. 397. (*Kuchmenko T.A., Umarchanov R.U.* Peculiarities of microweighing of trace quantities of alkylamines on

- polymer and solid–state thin films // *J. Anal. Chem.* 2013. V. 68. № 4. P. 368.)
29. Коренман Я.И., Попова Н.Н., Кучменко Т.А., Сулейманов С.М. Влияние морфологии пленок эфиров полиэтиленгликоля на распределение карбоновых кислот C₁–C₄ в системе газовая фаза-сорбент // *Журн. физ. химии.* 2006. Т. 80. № 12. С. 2234. (Korenman Ya.I., Popova N.N., Kuchmenko T.A., Suleimanov S.M. Effect of the morphology of polyethylene glycol esters on the distribution of C₁–C₄ carboxylic acids in the gas phase-sorbent system // *Russ. J. Phys. Chem.* 2006. V. 80. № 12. P. 1993.)
30. Кучменко Т.А., Кочетова Ж.Ю., Силина Ю.Е., Коренман Я.И., Кулин Л.А., Лапицкий И.В. Определение концентраций сероводорода в потоке газа применением пьезодетектора // *Журн. аналит. химии.* 2007. Т. 62. № 8. С. 866. (Kuchmenko T.A., Kochetova Zh.Yu., Silina Yu.E., Korenman Ya.I., Kulin L.A., Lapitskii I.V. Determination of trace amounts of hydrogen sulfide in a gas flow using a piezoelectric detector // *J. Anal. Chem.* 2007. V. 62. № 8. P. 781.)
31. Kuchmenko T.A., Lvova L.V. A perspective on recent advances in piezoelectric chemical sensors for environmental monitoring and foodstuffs analysis // *Chemosensors.* 2019. V. 7. № 3. Article 39.
32. Кучменко Т.А. Химические сенсоры / Проблемы аналитической химии. Т. 14 / Отв. ред. Власов Ю.Г. М.: Наука, 2011. С. 119.
33. Kuchmenko T.A. Electronic nose based on nano-weights, expectation and reality // *Pure Appl. Chem.* 2017. V. 89. № 10. P. 1587.
34. Кучменко Т.А., Шуба А.А. Информативность выходных сигналов “электронного носа” на пьезосенсорах // *Аналитика и контроль.* 2017. Т. 21. № 2. С. 72.
35. Кучменко Т.А., Шуба А.А., Битюкова В.В., Тюркин И.А. Оценка состояния биологических проб по составу равновесной газовой фазы с применением мульти-сенсорной 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. V. 69. № 5. P. 485.)
36. Кучменко Т.А., Шуба А.А., Черемушкина И.В. Применение химических сенсоров для экспрессной оценки состояния пищеварительного тракта птиц // *Журн. аналит. химии.* 2016. Т. 71. № 11. С. 1152. (Kuchmenko T.A., Shuba A.A., Cheremushkina I.V. Application of chemical sensors to the rapid assessment of the digestive tract of birds // *J. Anal. Chem.* 2016. V. 71. № 11. P. 1096.)
37. Кучменко Т.А., Шуба А.А., Битюкова В.В., Матвеева Н.А. Применение массива химических сенсоров для оценки наличия новообразований по запаху крови // *Журн. аналит. химии.* 2018. Т. 73. № 1. С. 60. (Kuchmenko T.A., Shuba A.A., Bityukova V.V., Matveeva N.A. Application of a chemical sensor array to assessing the presence of neoplasms by blood smell // *J. Anal. Chem.* 2018. V. 73. № 1. P. 91.)
38. Кучменко Т.А., Шуба А.А., Бельских Н.В. Пример решения идентификационных задач в методе пьезокварцевого микровзвешивания смесей некоторых органических соединений // *Аналитика и контроль.* 2012. Т. 16. № 2. С. 151.
39. Kuchmenko T., Shuba A., Umarchanov R., Lvova L. The new approach to a pattern recognition of volatile compounds: The inflammation markers in nasal mucus swabs from calves using the gas sensor array // *Chemosensors.* 2021. V. 9. № 6. Article 116.
40. Фёрстер Э., Рёңц Б. Методы корреляционного и регрессионного анализа. Руководство для экономистов. Перевод с немецкого Ивановой В.М. М.: Финансы и статистика, 1983. 304 с.
41. Кучменко Т.А., Умарханов Р.У., Менжулина Д.А. Биогидроксиапатит – новая фаза для селективного микровзвешивания паров-маркеров воспаления в носовой слизи телят и человека. Сообщение 2. Анализ реальных объектов // *Сорбционные и хроматографические процессы.* 2021. Т. 21. № 2. С. 216.