

УДК 543.07:612.79

ОБОСНОВАНИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ВЫСОКОЧУВСТВИТЕЛЬНЫХ ПЬЕЗОСЕНСОРОВ В ОТКРЫТОЙ СИСТЕМЕ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ИНФОРМАЦИИ О ЛЕТУЧИХ ВЕЩЕСТВАХ КОЖИ

© 2023 г. Т. А. Кучменко^{a, b, *}, Д. А. Менжулина^c, И. А. Мураховский^a

^aВоронежский государственный университет инженерных технологий
просп. Революции, 19, Воронеж, 394036 Россия

^bИнститут геохимии и аналитической химии им. В.И. Вернадского Российской академии наук
ул. Косыгина, 19, Москва, 119991 Россия

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

*e-mail: tak1907@mail.ru

Поступила в редакцию 29.08.2022 г.

После доработки 12.03.2023 г.

Принята к публикации 18.03.2023 г.

Рассмотрен единичный сенсор с пьезокварцевым трансдюсером как площадка для имитации “электронного носа”, повторяющий функцию массива сенсоров. Поставлена аналитическая задача покомпонентного обнаружения летучих органических соединений на уровне диагностически значимых концентраций в биопробах без отбора смесей и какой-либо подготовки к измерениям. Обоснована принципиальная возможность применения единичного сенсора для отдельного детектирования (распознавания) паров органических соединений и разных функциональных состояний организма при кратковременном контакте с наиболее представительной и непрерывно функционирующей биопробой – кожей (60–80 с). Определяющую роль в решении такой задачи играет применение в качестве модификатора электродов пьезокварцевых резонаторов объемных акустических волн фазы наногидроксиапатита массой 2–4 мкг. Предложены новые расчетные кинетические параметры сорбции, которые позволяют с высокой надежностью распознать в смеси биомаркеры многих заболеваний, в том числе спирты C₃–C₅, кетоны, амины линейного и циклического строения, кислоты, альдегиды и др. Сенсор с гидроксиапатитом позволяет отследить наличие молекул, соответствующих патологическим изменениям в работе многих органов и систем, сбоям в функционировании нервной и сердечно-сосудистой систем, оценить реакцию и компенсацию на стресс, голод, усталость. Сенсор перспективен для применения в качестве простой диагностической и мониторирующей тест-системы для point-of-care диагностики взрослых и детей.

Ключевые слова: сенсор, органические биомолекулы, информативность, детектирование, смеси, неинвазивная диагностика, кожа, физиологические состояния.

DOI: 10.31857/S0044450223080108, EDN: SHHGAK

В настоящее время перспективна разработка мобильных устройств на основе сенсоров. Особый интерес такие устройства представляют для диагностики состояния организма по содержанию и наличию в биопробах летучих биомолекул [1, 2], а также по изменению физических параметров (частота сокращения сердечной мышцы, давление, сокращение мышц, сужение/расширение сосудов, изменение температуры). Большинство подходов отвержены традиционному пути – анализу биомолекул (идентификации и определению в выдыхаемом воздухе, различных биопробах). Это имеет значение для специалистов, но непонятно для обычного поль-

зователя. Для специалиста важна природа приоритетного метаболита(ов), для пользователя – описание состояния и оценка степени отклонения от условно нормального состояния функционирования организма. На наш взгляд, разумным решением проблемы было бы получение результатов в виде, одинаково приемлемом и для специалиста, и для пользователя.

Современные сенсорные технологии позволяют определять летучие соединения на коже и в ее секретах. Ведется разработка гибких материалов, проявляющих как высокое, так и низкое сродство к парам воды, для усиления сигнала от других вы-

делений кожи на основе полианилина [3, 4]; гибридного фотонного резонатора с металлоорганическими каркасными покрытиями для сверхчувствительного обнаружения метанола, бензола, толуола, пропилена [5]; композитного наноматериала SnO_2 для электронного носа для сверхчувствительного определения пропанола-1, -2 – маркеров рака легкого [6]. Ряд публикаций посвящен созданию различных гибких датчиков, которые имитируют кожу и ее морщины. Например, изменение прозрачности и сопротивления полидиметилсилоксановой пленки на основе многослойной нанопроволоки (NW) Ag (AgNW)/ SiO_x позволяет сформировать динамический ответ на пары этанола, толуола, ацетона, формальдегида и метанола из-за их различной способности к набуханию [7]. Наиболее близкими по методологии являются разработки наноструктурированных платформ, массивов датчиков на клейкой повязке для сканирования в режиме реального времени выдоха кожи в определенных точках на плече и груди и выделения с применением искусственного интеллекта случаев с высоким содержанием кислот, толуола, метил-, этилциклопропана, других соединений, образующих паттерн летучего выдоха кожи при туберкулезе [8].

Наш коллектив много лет работает над проблемой обоснования возможности применения химических сенсоров на наноструктурных материалах для разработки портативных диагностических устройств периодического анализа летучего профиля кожи для установления отклонений от нормального состояния работы органов и систем.

Предложен и обсуждается в этой работе инновационный прибор на основе одного сенсора (биосканер состояния и здоровья), который за 30–80 с контакта с кожей (без нарушения ее целостности) сканирует летучие соединения органической (спирты, кетоны, альдегиды, кислоты, амины) и неорганической (вода, аммиак) природы. В программном обеспечении прибора в режиме реального времени обрабатываются полученные результаты и выводится вербальная и численная оценка причин и степени отклонения от условной нормы здоровья.

Цель работы – оценка возможности применения единичного сенсора на основе пьезокварцевого резонатора объемных акустических волн с твердотельным наноструктурированным покрытием на основе гидроксипатита для оценки состояния процессов в организме, а также возможности детектирования нескольких летучих биомаркеров в смеси по его сигналам.

Основная задача исследования – анализ состава легколетучих соединений биопроб и самой большой, динамично меняющейся, непрерывно отражающей состояния организма и процессов в нем пробы – кожи человека. Ранее установлены

уровни выделения аммиака, продуктов окисления спирта, воды, аминов [9], кислот, других соединений [10], выделяемых человеком через кожу [11], кровь [12], пот, мочу [13], выдыхаемый воздух [14], которые взяты за основу при моделировании экспериментов с индивидуальными параметрами органических биомолекул. Избирательность детектирования молекул мы связываем с природой наноструктурированного сорбента на поверхности сенсора. Дифференциация при диагностической оценке по сигналам сенсора на коже связана с применением зон Захарьина–Геда [15–18]. Эти доступные, представительные участки кожи связаны с работой отдельных органов и систем, поэтому предположили, что состав летучего профиля на них позволит оценить стабильность функционирования органов желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы, общий уровень стресса в организме.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Характеристика приборов. Микроконцентрации летучих молекул, выделяющихся кожей, детектировали пьезосенсорами на основе наноструктурированного сорбента на многоканальных нановесах MCNanoW-PQ (ООО “Сенсорика – Новые Технологии”, Россия) [19] с восемью рабочими каналами и на экспериментальной модели биосканера здоровья с одним каналом ScanBio-1 [20] (ООО “СЕНСИНО”, Россия). Для изготовления пьезосенсоров применяли пьезокварцевые резонаторы (ПКР) объемных акустических волн (массчувствительные, АТ-среза) с базовой частотой колебания кварцевой пластины 7.0–15.0 МГц, серебряными электродами диаметром 3–5 мм, разных производителей (ОАО “Пьезо”, ООО “Кварц”, ЗАО “ЭТНА”, Россия).

Многоканальные нановесы и одноканальный анализатор связаны с индивидуальными программами для регистрации изменения частоты колебания и при пересчете соответственно прикреплённой массы сорбированных молекул. Программы обеспечивают первичную регистрацию сигналов с резонаторов в режиме реального времени с шагом 1 с и разрешением 1 Гц.

Изменение частоты колебаний кварцевой пластины ($-\Delta F_i$, Гц) прямо пропорционально массе модификатора (сорбента) за счет адсорбции на ней паров аналитов. Эта закономерность позволяет устанавливать прямые связи кинетики сорбции (скорость изменения сигнала), массы адсорбированных молекул (величина сигнала сенсора) с их присутствием, природой и концентрацией в выдохе кожи.

Режим измерения на биопробе: полное время (цикл измерения) составляет 160 с на одном участке поверхности кожи. После окончания

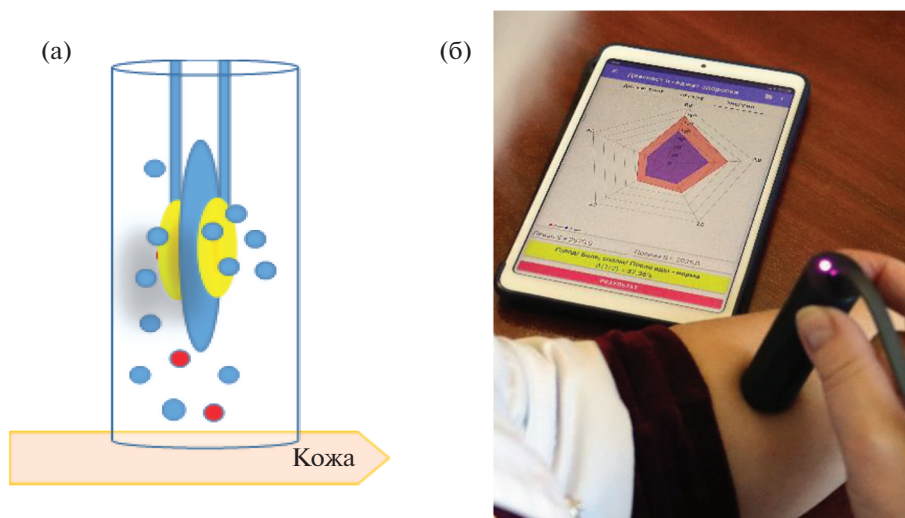


Рис. 1. Схема измерения (а) и фото прибора ScanBio-1 (б) при анализе выделений кожи.

цикла можно сразу переходить к другой точке или повторить измерение в выбранной. Активная нагрузка (контакт прибора с кожей) составляет 60 с, далее следует самопроизвольная десорбция в течение 100 с, во время которой происходит восстановление сенсора.

На многоканальных нановесах, оснащенных герметичной ячейкой из фторопласта объемом 140 см³ с открытым входом для фронтального ввода паров от анализируемой пробы или индивидуального соединения, изучали сорбционные свойства наносорбентов, оценивали стабильность и воспроизводимость откликов сенсоров из одной или разных партий. Ячейка анализатора ScanBio-1 с одним сенсором имеет объем 5 см³, схема и прибор для детектирования молекул, выделяемых кожей, представлены на рис. 1.

Выходные сигналы пьезосенсоров – изменение частоты колебаний ($-\Delta F_i$, Гц) при сорбции/десорбции легколетучих веществ с шагом в 1 с в виде хроночастотограмм ($-\Delta F_i = f(\tau)$, где τ – время измерения), максимальные сигналы пьезосенсоров ($-\Delta F_{\max}$, Гц). Это наиболее полная регистрируемая характеристика и наиболее простой из рассчитываемых параметров соответственно.

Для расчета параметров сорбции легколетучих соединений применяли кинетический аналитический сигнал сенсора $-\Delta F_i$, Гц, фиксируемый в разные моменты времени при нагрузке (контакте с кожей) и без нее. Соотношения таких сигналов характеризуют диффузию воды, органических соединений от поверхности кожи к сенсору и скорость сорбции на фазе сорбента.

Новые относительные параметры микровзвешивания рассчитываются по хроночастотограммам

сразу после измерения в программном обеспечении прибора ScanBio-1 (HSMELLSOFT) [21].

Модификатор электродов пьезокварцевых резонаторов. В качестве модификатора применили фазу наногидроксиапатита (ГА), нанесенную на поверхность электродов ПКР массой 2.0–4.0 мкг. Наногидроксиапатит $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$ получали по золь-гель методике [22]. Приготовили несколько партий сорбента в разное время из разных партий реагентов. Размер частиц контролировали турбидиметрией ацетоновых и изопропанольных суспензий. Наногидроксиапатит является совместимым с биологическими тканями материалом, объяснимы его особые сорбционные свойства по отношению к легколетучим биомолекулам, которые выделяются в процессе жизнедеятельности живых организмов. Ранее подробно изучена сорбция паров индивидуальных соединений и их смесей на фазах ГА разной массы: спирты алифатические C_2 – C_5 нормального и изомерного строения; кетоны (ацетон, метилэтилкетон), фенол, амины линейные и циклические (метиламин, диэтиламин, циклопентил-, гексил-, гептиламины), C_1 – C_5 -кислоты алифатические; хлороформ, алкилацетаты C_2 – C_5 , ацетальдегид, аммиак, вода – на сегодняшний день 60 веществ [23].

Методика измерения. Для изменения, регулирования чувствительности и селективности микровзвешивания паров органических веществ на электроды пьезокварцевого резонатора, обезжиренные ацетоном или хлороформом, наносили фазы сорбента из ацетоновой суспензии (0.5 г фазы/10 мл), стабилизированной в ультразвуковой ванне [23] путем выдерживания резонаторов в ней в течение некоторого времени. Массу фаз ГА в оптимальном диапазоне от 2 до 4 мкг варьировали путем изменения времени экспозиции резона-

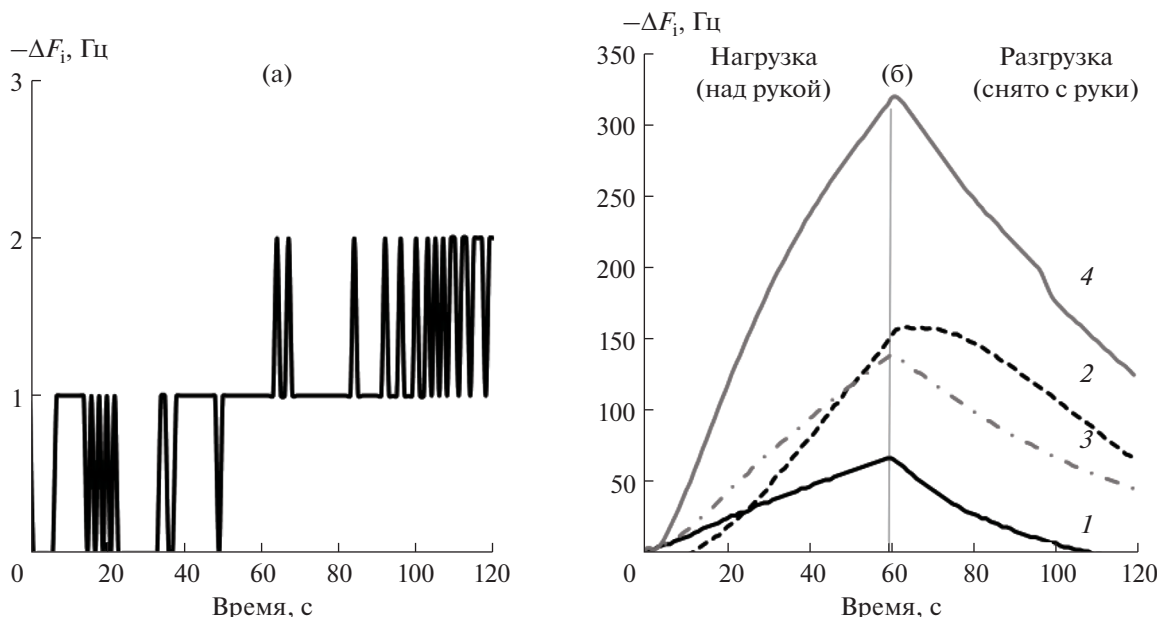


Рис. 2. Типичные виды выходного сигнала одного сенсора в открытой ячейке детектирования над кожей для состояний: норма (1), спазм, стресс (2), воспаление (3), сильное возбуждение (4).

тора в суспензии (от 5 до 15 с). Свободный растворитель удаляли в сушильном шкафу (40 мин при температуре от 50°C). Типичные виды выходных кривых сенсора на холостом ходу и над кожей в разных состояниях человека представлены на рис. 2.

По значениям функции в определенные моменты времени (дискретные значения изменения частоты колебания сенсора) рассчитывали кинетические параметры эффективности процесса в двух конкретных точках $a_f(\tau_1/\tau_2)$, которые показывают, во сколько раз скорость сорбции в точке τ_1 больше/меньше скорости сорбции в точке τ_2 .

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Управление основными свойствами пьезосенсоров. Для единичного сенсора как элемента газоанализатора и измерительных элементов “электронных носов” не предполагается возможность одновременного детектирования многих компонентов. Важны селективность и чувствительность к конкретному газу или классу соединений. Если детально рассмотреть физико-химические основы функционирования масс-чувствительных сенсоров (пьезовесы сорбционного типа), можно попытаться по полной выходной кривой пьезосенсора решить задачу селективного детектирования отдельных газов в смеси при совместном присутствии из-за различного вклада их в сорбцию. В этом случае максимальное изменение частоты колебаний кварцевой пластины при нагрузке парами относительно исходного стабильного уровня (базовой

линии), $-\Delta F_{\max}$, Гц, не несет полной аналитической информации, хотя традиционно применяется в системах “электронный нос” для решения задач классификации сложных смесей соединений.

Аналитические характеристики сенсора определяются многими параметрами, но основной из них — сорбционные свойства модификатора поверхности электродов пьезокварцевого резонатора. Полимерные пленки, которые широко применялись для модификации ПКР 10–30 лет назад, в силу своей природы имеют большую емкость, но низкие селективность и чувствительность, а также значительное время латентного периода [24]. При переходе к твердотельным сорбентам, наноструктурам и наноматериалам эти характеристики частично были улучшены и потеряли актуальность. Так, например, применение углеродных наноматериалов (однослойных, многослойных нанотрубок, фуллеренов), неорганических солей позволило перейти от закрытых ячеек детектирования к открытым, повысить стабильность базовых линий и снизить шум [24]. Самые главные достоинства наноматериалов — использование в качестве фактора взаимодействия с аналитами не только химических особенностей строения и наличия определенных функциональных групп на поверхности, но и возможности варьировать распределение мезо- и микропор. Это позволило сделать большой скачок в области приборостроения на основе одного/нескольких пьезовесов. Следующим этапом стал традиционный подбор наноструктурированных фаз, обеспечивающих высокие чувствительность, селективность, дли-

тельное время активной эксплуатации даже в условно агрессивных для модификатора условиях. Для решения задачи высокочувствительного фиксирования изменения малых концентраций легколетучих молекул — приоритетных метаболитов обменных процессов в организмах человека и животных — непосредственно над биопробами разной природы (слизь, моча, другие выделения) требуются покрытия, характеризующиеся высокими эксплуатационными характеристиками [25, 26]. Особый интерес вызывает задача определения молекул, выделяемых кожей, которые в разных сочетаниях и концентрациях могут отражать как нормальные, так и патологические процессы в органах и системах организма — спиртов, альдегидов, кетонов, кислот, аминов, аммиака, воды, продуктов распада гормонов нормального и циклического строения. Многочисленными исследованиями доказано, что летучие биомолекулы отражают особенности метаболических процессов и являются более информативным паспортом организма человека, чем геном [27].

Ранее обоснованы сорбционные свойства фаз на основе наноструктурированного гидроксипатита и его применение в качестве модификатора пьезосенсоров, доказана его сорбционная активность по отношению к летучим биомолекулам как естественным продуктам жизнедеятельности живых систем: пищевым продуктам [28], биопробам животных, человека [29, 30]. Варьирование массы наногидроксипатита на электродах пьезорезонатора позволяет изменять не только чувствительность микровзвешивания, но и селективность по отношению к смеси соединений. Поиск качественных характеристик микровзвешивания (идентификационных параметров для отдельных аналитов) позволяет решать задачи по распознаванию отдельных молекул или групп близких молекул в смеси без разделения.

Информативность выходных кривых сенсоров. Особенности взаимодействия с разными по природе парами из фронта смеси рассматривали только в статических условиях, когда вещества из пробы диффундируют к сенсору, взаимодействуют с модификатором и десорбируются с покрытия самопроизвольно, без участия газа-носителя. Статические условия фронтальной подачи анализируемой смеси в околосенсорное пространство позволяют проявиться индивидуальным свойствам молекул с учетом их строения, размеров, летучести и концентрации в смеси. Для решения аналитических задач оценивали неравновесную сорбцию и равновесную десорбцию паров на фазе модификатора с посекундной регистрацией изменения частоты колебания кварцевой пластины (рис. 1б). В системе с разбавленными смесями паров и малыми массами модификаторов электродов ПКР преобразователь (кварцевая пластина)

функционирует устойчиво и сигнал мало зашумлен, поэтому любые воспроизводимые изменения хроночастотограммы за полное время сорбции—десорбции паров несут аналитическую информацию и минимально связаны с электронной (микросхемы) и физической (размеры и базовая частота колебаний) составляющими сигнала пьезосенсора.

Время нагрузки сенсора парами выбирается с учетом:

1) устойчивости пробы: живые пробы анализируются в течение не более 1–1.5 мин, в то время как полимерные, например, от 2 мин;

2) концентрации нативных летучих компонентов: чем меньше концентрация, тем меньше время фиксирования сорбции из-за их быстрой самопроизвольной десорбции с сенсора и, напротив, чем больше концентрация, тем меньше время контакта сенсора с пробой для предотвращения перегрузки резонатора;

3) концентрации примесей или новых образующихся в пробе компонентов, отражающих негативные или позитивные процессы в объекте.

Внешний вид хроночастотограмм в парах индивидуальных веществ и смесей, а также над кожей одинаков и представлен двумя ветками — сорбции и десорбции, отличающихся скоростью изменения сигнала. Для установления особенности реакции одного сенсора на различные компоненты смеси на ветках сорбции и десорбции применен математический алгоритм дифференцирования и нормирования с установлением отдельных участков, связанных с последовательностью/доминирующей сорбцией аналитов из смесей.

Восходящая кривая хорошо воспроизводится в открытой ячейке детектирования, дифференцирование ее позволяет установить ступенчатый характер сорбции смеси веществ, выделяемых сложными пробами. Этот процесс не является равномерным для разных аналитов. Фронтальное движение паров способствует самопроизвольному регулированию момента достижения аналитами поверхности сенсора за счет разной их летучести и скорости выделения из пробы в газовую фазу. Эти общие принципы применили для обоснования возможности детектирования отдельных молекул и их смесей одним сенсором без разделения.

Единый сенсор на основе наногидроксипатита как газовый детектор. Для подтверждения применимости пьезосенсора на основе наноструктурированного гидроксипатита для разработки новых аналитических приборов, в том числе для контроля состояния живых систем, следует обосновать стабильность его свойств. Важно доказать следующее:

1) воспроизводимость сорбционных свойств сенсоров для разных партий и производств как пьезорезонаторов, так и сорбента;

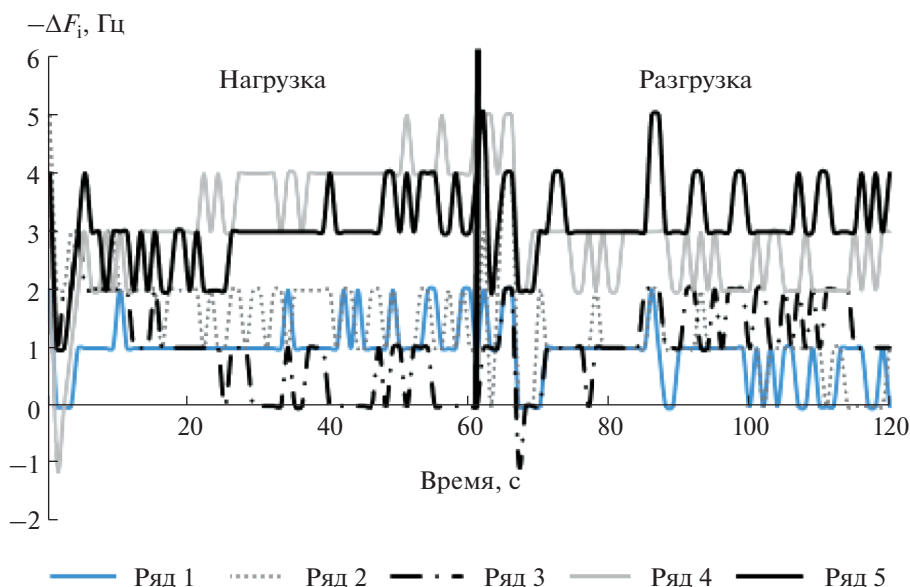


Рис. 3. Изменение выходного сигнала пьезокварцевых резонаторов без сорбента с разными базовыми частотами колебания кварцевой пластины (F_0) при контакте и без контакта с кожей. Номер ряда сигналов соответствуют номеру резонатора: ПКР₁ = 8 193 421 Гц, ПКР₂ = 15 003 736 Гц, ПКР₃ = 7 300 008 Гц, ПКР₄ = 10 002 575 Гц, ПКР₅ = 15 004 108 Гц.

2) влияние на получаемую аналитическую информацию зависимости шума и дрейфа базовой линии сенсора от характеристик ПКР;

3) надежность регистрируемых и расчетных данных пьезосенсора в парах летучих соединений;

4) правильность интерпретации состояния человека (для примера) по результатам детектирования смеси летучих соединений кожи пьезосенсором с ГА.

Пьезокварцевые резонаторы без покрытия практически не реагируют на летучие соединения кожи независимо от базовой частоты колебания кварцевой пластины. Известно, что чем больше базовая частота колебания, тем выше чувствительность микровесов при нагрузке по массе. В случае биообъекта кожи сенсоры без модификаторов неактивны при любых базовых частотах в диапазоне 7–15 МГц. Пример хроночастотограмм пяти резонаторов без покрытия из разных партий при контакте с кожей представлен на рис. 3. Установлено, что увеличение температуры воздуха в ячейке детектирования при контакте с кожей с температурой порядка 30–37°C и значительное увеличение концентрации веществ в замкнутой системе не приводят к изменению отклика немодифицированных сорбентом резонаторов. Это значит, что изменения отклика резонатора с покрытием модификатора определяются только эффективностью и особенностями сорбционных процессов на нем и не зависят от собственных характеристик трансдюсера. При этом нет никакой связи шума системы при нагрузке и без нее с

исходной частотой колебания ПКР. В табл. 1 представлено изменение частоты колебания ПКР на начальном участке выходных кривых, когда система находилась в холостом режиме.

В соответствии с уравнением Зауэрбрея увеличение базовой частоты колебания от 7 до 15 МГц должно привести к росту отклика ПКР при равной нагрузке (в средах с одинаковыми свойствами) в 4–5 раз. Однако связь (коэффициент корреляции Пирсона) между рядом значений базовой частоты кварца и средним изменением частоты колебания ПКР в холостом режиме минимальна и составляет 0.8714. Такая степень корреляции указывает на прямую связь параметров. Очевидно, что тенденция увеличения шума с ростом базовой частоты колебания пьезокварцевого резонатора положительная. Изменения сигнала пьезорезонатора без модификатора составляют не более 1–3 Гц за 15 с, находятся на уровне шума как при контакте с биопробой, так и в отсутствие контакта. Отсюда следует минимальный вклад собственных свойств преобразователя сигнала в изменение откликов сенсора над биопробами.

Наноструктурированный ГА разной массы на электродах резонатора существенно увеличивает отклик сенсора на летучие соединения кожи. Пример выходных кривых сенсора при контакте и без контакта с кожей добровольца показывает (рис. 16), что изменение частоты колебания при нагрузке и при самопроизвольной десорбции после измерения превышает естественный шум в 15–100 раз. Это доказывает, что изменение сигнала сенсора является результатом сорбционно-де-

Таблица 1. Дрейф базовой линии пьезокварцевых резонаторов с разной базовой частотой в открытой ячейке детектирования без нагрузки

Время, с	Номер ПКР				
	1 ($F_0 = 8\,193\,421$ Гц)	2 ($F_0 = 15\,003\,736$ Гц)	3 ($F_0 = 7\,300\,008$ Гц)	4 ($F_0 = 10\,002\,575$ Гц)	5 ($F_0 = 15\,004\,108$ Гц)
	$-\Delta F_1$, Гц	$-\Delta F_2$, Гц	$-\Delta F_3$, Гц	$-\Delta F_4$, Гц	$-\Delta F_5$, Гц
0	2	5	3	3	4
1	0	2	1	-1	1
2	0	2	2	0	1
3	0	3	2	1	2
4	1	3	3	2	3
5	1	3	2	3	4
6	1	3	2	2	3
7	1	3	2	2	3
8	1	3	2	3	2
9	1	3	2	2	3
10	2	2	2	3	3
11	1	2	2	2	3
12	1	2	1	2	2
13	1	2	1	3	3
14	1	2	1	3	2
15	1	2	2	3	3
Среднее	0.94 ~ 1	2.63 ~ 3	1.88 ~ 2	2.06 ~ 2	2.63 ~ 3

сорбционных процессов в системе, связанных с природой и концентрацией летучих соединений, выдыхаемых кожей. При изготовлении сенсоров предпочтительно использовать кварцевые резонаторы из одной партии с близкими базовыми частотами. Следует учитывать влияние на аналитические характеристики сенсоров массы модификатора. Необходимо обеспечить формирование фазы из индивидуального диапазона масс для каждого сорбента. Также обязательной является стадия обучения и стабилизации сенсоров по стандартным смесям или парам индивидуальных аналитов, которые выбираются в соответствии с задачами анализа.

Стабильность состава летучих соединений кожи как диагностическая информация. При стабильной работе сенсора необходимо доказать, что его отклик при контакте с кожей человека, а также вид хроночастотограмм связаны с процессами в организме, с биохимическими реакциями и их продуктами при нормальном физиологическом функционировании и изменяются заметно при сбое этих процессов. Важно также оценить повторяемость сигналов сенсоров с ГА из разных партий при контакте с кожей. Для этого установили воспроизводимость сигналов сенсора при сорбции летучих соединений кожи на левом предплечье (рис. 4, пример одного добровольца).

Очевидно, что состав смеси летучих соединений во всех экспериментах был одинаков, и различия в абсолютных сигналах сенсоров на 60-ой секунде контакта прибора с кожей определяются чувствительностью отдельных сенсоров. Различия максимальных сигналов сенсоров в представленном примере составляют от 50 до 250 Гц. Делать выводы об изменениях выдоха кожи и реакциях организма имеет смысл только для конкретного сенсора и индивида. На этом этапе имеют важное значение стандартизация сенсоров при изготовлении, их поверка, обеспечение получения одинаковой аналитической информации при измерении. Рассмотрим, насколько критичны продемонстрированные различия в чувствительности сенсоров из одной партии при решении задач идентификации веществ.

Все выделения организма содержат продукты метаболических превращений. Летучие метаболиты представлены в большей степени в выдыхаемом воздухе, поте, некоторые — в моче, спинальной жидкости (табл. 2). Пот является продуктом выделения порами кожи, как и летучие вещества. Учитывая природу, строение и физиологическое назначение кожи (прежде всего, как самого большого органа выделения), между составом полярных летучих веществ кожи и пота существует устойчивая корреляция с точки зрения физиоло-

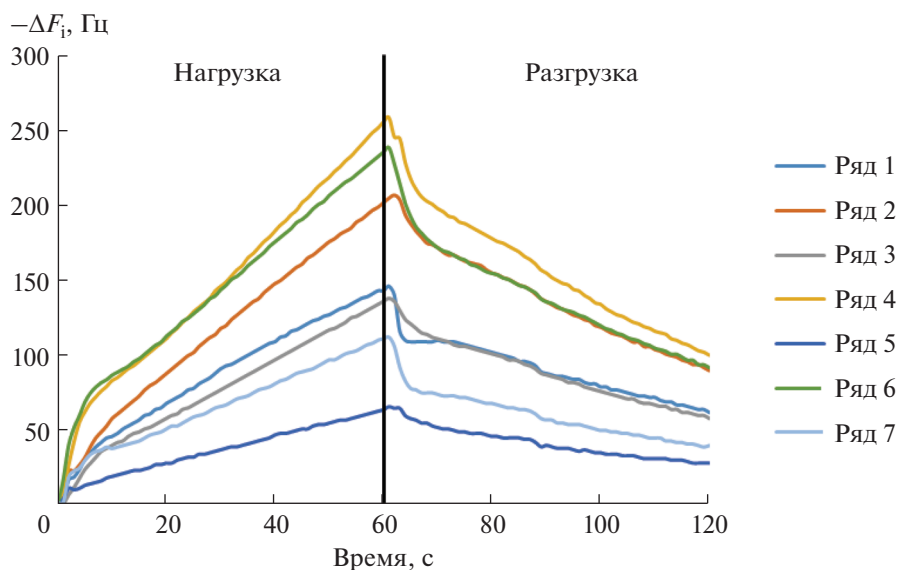


Рис. 4. Выходные кривые сенсоров с наногидроксиапатитом при контакте с рукой (нагрузка) добровольца в состоянии “норма”. Базовые частоты колебания кварцевой платины соответственно: сенсор 1 (ряд 1) = 9990928 Гц, сенсор 2 (ряд 2) = 9983403 Гц, сенсор 3 (ряд 3) = 9989444 Гц, сенсор 4 (ряд 4) = 9972961 Гц, сенсор 5 (ряд 5) = 9988845 Гц, сенсор 6 (ряд 6) = 9991481 Гц, сенсор 7 (ряд 7) = 9988549 Гц.

гии, как и между соединениями, фиксируемыми в поте и выдохе, моче, спинальной жидкости [2]. В литературе все чаще появляются публикации о разработке способов оценки содержания выделяемых кожей летучих биомаркеров с помощью массива сенсоров [31]. Преимущественно все решения направлены на детектирование этих соединений в местах максимального скопления потовых желез, где их концентрация значительная. Однако преимуществом пьезосенсоров является высокая чувствительность по массе адсорбированных летучих соединений, что позволяет применять в качестве объекта тестирования участки с минимальным представительством потовых желез, исключая таким образом значительное мешающее влияние паров воды на результаты распознавания других соединений (микропримесей летучих органических соединений). Площадь плотного контакта прибора ScanBio-1 и поверхности кожи охватывает от 60 до 80 пор, поэтому любые изменения в выделяемых веществах сразу изменяют состав веществ внутри ячейки детектирования.

Для доказательства связи состава летучих соединений, выделяемых кожей, и физиологическими процессами в организме на первых этапах эксперимента измеряли пульс, артериальное давление, фиксировали влажность ладоней и проводили опрос добровольцев об ощущении волнения или страха перед процедурой измерения. Выборка 150 измерений для 10 человек показала разную степень связи различных стандартных биометри-

ческих показателей и сигналов сенсора с ГА на коже (табл. 3).

Стандартные биометрики организма (частота сердечных сокращений, систолическое артериальное давление) линейно связаны с сигналами сенсора на коже левого предплечья в состоянии нормы, определяющем уровень выделения нативных летучих молекул. В состоянии стресса (легкое волнение, испуг) характер связи значительно меняется, что говорит об изменении химического состава выделяемых кожей соединений. Это согласуется с физиологией реакции кожи и биохимическими процессами при стрессе (изменение диаметра пор, повышение уровня гормонов, ацетона). Полученные результаты доказывают чувствительность и адекватность реакции сенсора на изменения состава аналитов даже при естественных (физиологически нормальных) реакциях организма.

Возможность распознавания летучих биомаркеров одним пьезосенсором. Все вещества, которые выделяются кожей, оказывают влияние на сигнал сенсора. Но при стрессе, например, наибольший вклад в сорбцию вносят гормоны (адреналин и другие), продукты их распада, вода. При отклонениях в работе органов желудочно-кишечного тракта и нервной системы также фиксируется выброс ацетона, альдегидов, при развитии воспаления в разных органах — кислот, аминов, кетонов [32]. При этом диагностическое значение имеют отклонения от нативных содержаний веществ в сторону уменьшения или, наоборот, увеличения, а также появление веществ, которые

Таблица 2. Примеры детектируемых в биопробах летучих биомаркеров и связанных с ростом их концентрации заболеваний, нарушений (составлено по материалам сайта и сопряженным публикациям [2])

Биомаркеры	Нарушения метаболизма с повышением концентрации в биопробах
<p>Бутановая (масляная) кислота, ¹<i>n</i>-гидроксibenзальдегид, гексанон, пентанон, 1-гидрокси-2-пентанон, сульфиды, гептанон, метилциклогексанола, <i>n</i>-крезол, метилсалицилат, <i>o</i>-тимол, бутанон, ундекан, 1,3-дитиоциклогексан, диметилтрисульфид, диметилтрисульфид; ²ацетон, дигидроксиацетон, циклогексанон, циклопентанон, ацетилацетон, 2-метилпентаналь, 4-метил-2(3)-пентанон, 2-гексанон, геканаль и др., ацетальдегид, этан, пропан, акрилонитрил; ³4-аминобутановая кислота</p>	<p>Расстройство дыхательной системы (астма), расстройство нижнего отдела желудочно-кишечного тракта (колоректальный рак¹, язвенный колит^{2, 10}, эозинофильный эзофагит^{3, 10}); расстройство иммунной системы (СПИД)</p> <p>³ Печеночная энцефалопатия, заболевание головного мозга, характеризующееся потерей функции мозга, расстройство нервной системы Болезнь Альцгеймера, эпилепсия, менингит</p>
Ацетальдегид (этаналь)	Расстройство нервной системы (болезнь Альцгеймера ³); алкоголизм; психические расстройства (депрессия, алкогольный синдром, шизофрения)
<p>Фенол, индол, ⁴бутанол-1, сероводород, ундеканаль, гептаналь, метил-, этилпропионат (-бутаноат), уксусная, пропановая и бутановые кислоты, этанол, 6-метил-гептанон-2, метилсульфанилметан, ⁵пропанол-1, гексан, гептан, ундекан, азиридин, 1-метил-4-пропан-2-илциклогекса-1,4-диен</p>	Воспалительные заболевания кишечника (язвенный колит, болезнь Крона ⁴ , синдром раздраженного кишечника ⁵ , целиакия, колоректальный ¹ и гастроэзофагеальные рак и рефлюксная болезнь)
Легкие неорганические газы (кислород, азот, диоксид углерода, водород), метан ⁶ оксид азота, S-нитрозо-тиолы	Диета, расстройство пищеварения; ожирение (артериальная гипертензия, метаболический синдром), рассеянный склероз ⁶
Ацетон , изопрен, метилнитрат, оксиды азота , формальдегид, метанол, этанол, ацетальдегид, ацетон, изопрен, пентанальдиметилсульфидлимонен, пропанол-2	Сахарный диабет, кетонемия
Уксусная кислота	Рак легких ¹⁰ , болезнь Канавана ⁷ , болезнь Тая-Сакса ⁷ , органическая ацидемия, заболевание кленовым сиропом, расстройство центральной нервной системы
^{7,8} Аммиак, ⁸ диметиламин, триметиламин	Алкаптонурия, цистиноз, фенилкетонурия, саркозинемия, тирозинемия; расстройство кровеносной и лимфатической системы; уремия, почечная недостаточность ^{7,8} ; эозинофильный эзофагит ⁸
⁹ Серосодержащие соединения (диметил-сульфид, метилмеркаптан, этилмеркаптан)	Нарушение метаболизма холестерина; функции печени ⁹
¹⁰ Этанол (продукт гликолиза)	Миелопатия шейки матки, шейная спондилогическая; поясничная радикулопатия

Примечание: выделены высокоспецифичные биомаркеры; надстрочные индексы соответствуют сочетаниям биомаркеров и заболеваний, при которых их содержание повышено.

Таблица 3. Наиболее статистически надежные коэффициенты корреляции Пирсона для разных биометрических показателей у добровольцев ($n = 100$)

Связь параметров	Коэффициент корреляции Пирсона	
	стресс	норма
Пульс/систолическое артериальное давление	0.908	0.826
Пульс/ ΔF_{\max} , Гц (левое предплечье)	0.311	0.982
Систолическое артериальное давление/ ΔF_{\max} , Гц (левое предплечье)	0.624	1.00

Таблица 4. Воспроизводимость расчетного кинетического параметра сорбции бензальдегида $S(30/60)$ на сенсоре с наногидроксиапатитом ($n = 16$, $P = 0.95$ ($\alpha = 0.05$))

№ опыта	$S(30/60)$	№ опыта	$S(30/60)$	№ опыта	$S(30/60)$	№ опыта	$S(30/60)$
1	0.360	5	0.340	9	0.340	13	0.320
2	0.410	6	0.360	10	0.350	14	0.370
3	0.350	7	0.340	11	0.370	15	0.330
4	0.440	8	0.380	12	0.330	16	0.390
Среднее арифметическое: 0.361 ± 0.017		Дисперсия: $\sigma^2 = 0.00101$		Среднеквадратическое отклонение: $\sigma = 0.03181$		Коэффициент вариации: $V = 8.8\%$	

синтезируются при сбоях в метаболических путях. В табл. 2 указаны фактически паттерны летучих биомаркеров различных заболеваний и отклонений, не связанных с генетическими сбоями. Среди набора селективных смесей веществ (паттерны заболеваний) в табл. 2 выделены высокоспецифичные биомаркеры, связанные с развитием разных патологий. Для обоснования применения одного сенсора следует установить возможность детектирования по его сигналам характерных смесей или индивидуальных биомаркеров, выделяемых кожей. Для оценки селективности сенсора с ГА к повышенным концентрациям биомаркеров изучали сорбцию паров и устанавливали для них идентификационные параметры.

На примере бензиламина рассмотрели повторяемость одного из кинетических относительных параметров сорбции при самопроизвольной диффузии паров тест-вещества к сенсору. Имитировали выделение и диффузию паров в ячейку детектирования путем выдерживания прибора над опре-

деленным объемом пробы ($V_{\text{пробы}} = 1-10$ мкл, табл. 4). В качестве одного из параметров выбрали $S(30/60)$ – отношение площадей под выходной кривой в диапазоне от 10 до 30 с и в диапазоне от 10 до 60 с. С физической точки зрения он показывает скорость прироста массы вещества или смеси нескольких веществ при сорбции на модификаторе сенсора. Установили, что вариация этого параметра для бензальдегида не превышает 10%. Более простым параметром, который отражает особенность сорбции и непосредственно рассчитывается по абсолютным сигналам сенсора при нагрузке для 30-й и 60-й с, является кинетический параметр $a_f = -\Delta F(30/60)$. Для различных по чувствительности сенсоров с ГА (различия в 2–5 раз) параметры $a_f(30/60)$ и $S(30/60)$ высокостабильны и маловариативны для одной и той же концентрации вещества. Ниже приведены значения относительных параметров сорбции бензальдегида на сенсорах с ГА из разных партий.

Номер сенсора в партии (рис. 4)	1	2	3	4	5	6	7	Границы параметров
$a_f(30/60)$	0.62	0.58	0.56	0.56	0.56	0.60	0.59	0.56–0.62
$S(30/60)$	0.31	0.30	0.30	0.31	0.31	0.33	0.32	0.30–0.33



Рис. 5. Карты рассеивания частоты идентификации тест-веществ (а) и вербальных описаний (б) по сигналам сенсора с наногидроксиапатитом.

Параметр $S(30/60)$ в меньшей степени зависит от стадии производства сенсоров и варьирования массы модификатора на электродах, поэтому более надежен. По этому параметру высоконадежно идентифицируются индивидуально и в смеси с другими веществами пары диэтиламина.

Нами предложено от 8 до 16 различных кинетических параметров сорбции, которые отражают природу и концентрацию компонентов. Однако высокоспецифические для каждого аналита параметры найти по хроночастотограмме не удалось. Это также объясняется природой сорбента, который не образует заметных связей с аналитами. Для повышения надежности распознавания веществ в смеси, в том числе в выделениях из биопроб разной природы, используют сочетание нескольких расчетных параметров. Для каждого параметра границы значений определяли отдельно для 60-ти тест-веществ. Число надежных границ для соединений существенно различается. Например, для нагрузки парами в течение 60 с из 10 расчетных кинетических параметров сорбции выделены 8 селективных для бутанола-2, 7 — для ацетона и по одному параметру для 20 разных веществ. Чтобы суммировать полученную информацию и наглядно оценить степень надежности распознавания отдельных веществ в смеси с помощью онлайн-генератора Wordclouds.com, по облаку слов созданы облако тегов (рис. 5а) и карта изображения для тест-веществ, по которым обучен сенсор с ГА. Величина изображения слова на карте пропорциональна частоте его упоминания в наборе надежных кинетических параметров и с аналитической точки зрения определяет избира-

тельность и надежность распознавания соответствующего вещества в биопробе этой аналитической системой.

Ранее доказано, что высоконадежно идентифицируются по сигналам сенсоров в массиве “электронного носа” вещества в смеси, для которых срабатывают одновременно три и более расчетных параметра [33]. Для одного сенсора с ГА к таким веществам относятся (в порядке незначительного уменьшения надежности): бутанол-2, ацетон, этанол, пентанол-1, бутанол-1, метиловый эфир тиофенкарбоновой кислоты, вода, триметиламин, муравьиная кислота, пропандиаль, ацетальдегид, гормон роста, метиламин, гексанон, бутановая (масляная) кислота, этандиаль, пропанол-1, пропанол-2, метилэтилкетон, бензиламин, бензальдегид, диэтиламин, капроновая кислота, амиллацетат, аммиак, метилбензальдегид, метилпропанол, тиофенкарбальдегид, пропановая кислота, морфолин, 4-метилпентанол-2, никотиновый альдегид, бутилацетат, триэтиламин. Большинство этих соединений входит во многие паттерны летучих соединений, которые ассоциируют с разными заболеваниями [2, 32, 33] (табл. 2). Это значит, что их появление, превышение биологически нормальных содержаний в пробе будут надежно зафиксированы и распознаны.

Следует учитывать и степень перекрытия границ параметров для индивидуальных веществ. С учетом этого, даже два положительных срабатывания расчетных кинетических параметров позволяют говорить о присутствии в смеси таких важнейших биомаркеров, как циклопентил-, гек-

Таблица 5. Параметры $a_f(30/60)$ для сенсоров из разных партий в парах индивидуальных соединений ($n = 4$)

Маркировка сенсоров	Этанол	Ацетальдегид	Ацетон	Бутанол-1	Вода	Диэтиламин
Сенсор 1 Партия 1	0.32 ± 0.02	0.46 ± 0.02	0.35 ± 0.02	0.49 ± 0.02	0.46 ± 0.03	0.25 ± 0.03
Сенсор 2 Партия 1	0.36 ± 0.03	0.44 ± 0.03	0.41 ± 0.03	0.53 ± 0.03	0.48 ± 0.03	0.30 ± 0.03
Сенсор 1 Партия 2	0.36 ± 0.03	0.45 ± 0.02	0.41 ± 0.03	0.52 ± 0.02	0.51 ± 0.02	0.27 ± 0.02
Сенсор 2 Партия 2	0.39 ± 0.02	0.45 ± 0.02	0.43 ± 0.02	0.52 ± 0.02	0.50 ± 0.02	0.25 ± 0.02
Сенсор 1 Партия 3	0.39 ± 0.01	0.42 ± 0.02	0.32 ± 0.02	0.52 ± 0.02	0.48 ± 0.02	0.20 ± 0.02
Сенсор 2 Партия 3	0.36 ± 0.02	0.41 ± 0.02	0.33 ± 0.01	0.50 ± 0.02	0.45 ± 0.02	0.18 ± 0.02
Сенсор 1 Партия 4	0.38 ± 0.02	0.41 ± 0.02	0.39 ± 0.02	0.50 ± 0.02	0.42 ± 0.02	0.17 ± 0.02
Сенсор 2 Партия 4	0.34 ± 0.02	0.44 ± 0.02	0.32 ± 0.02	0.48 ± 0.02	0.47 ± 0.02	0.14 ± 0.02
Среднее	0.36 ± 0.03	0.44 ± 0.02	0.37 ± 0.05	0.51 ± 0.03	0.47 ± 0.04	0.22 ± 0.08

силамины, метиламин, метоксиэтиламин, толуол (арены), пероксид водорода, кетоны циклические.

В наборе кинетических параметров присутствуют не только индивидуальные, но и универсальные параметры для групп соединений: ацетатов, гормонов, аминов, спиртов, кетонов. Попадание расчетных параметров при анализе биопроб даже в диапазоны значений таких универсальных параметров повышает надежность принятия решения.

Значения характерных границ для кинетических параметров сильно зависят от постоянства концентрации аналита и температуры при измерении. Влияние температуры при анализе кожи на распознавание веществ незначительно, так как даже при развитии воспалительных процессов для двух разных точек на коже она не может различаться более чем на 1 градус за 5 мин. Исключения составляют местные воспалительные процессы эпидермиса и дермы кожи. В этом случае будут фиксироваться различающиеся более чем на 15%, абсолютные сигналы сенсора. Это различие также является важным и информативным. При значительном изменении концентрации вещества или появлении новых веществ в смеси параметры a_f меняются (табл. 5). Однако эти изменения не являются одинаковыми для всего набора кинетических параметров. С учетом того, что для каждого вещества их несколько, сохраняется надежность распознавания их в смеси.

Примеры диагностической оценки состояния по сигналам пьезосенсора. Правильность подхода к

идентификации веществ многократно проверяли по стандартным смесям и биопробам разной природы. Надежность распознавания и описания состояния подтверждали стандартными методами анализа, различающимися в соответствии с природой проб, например гинекологических [30]. Установили, что по качественным параметрам биомаркеры при аномальном росте их концентраций фиксируются в пробах высоконадежно.

Для единичного сенсора с ГА наиболее надежно из всех обучающих выборок фиксируются смеси нативных соединений, которые соответствуют норме физиологического состояния организма. Мы считаем, что именно в этом отражается правильность выбора биологически совместимой с тканями человека фазы наногидроксиапатита в качестве модификатора сенсора.

Для создания систем диагностики, особенно для необученных пользователей, важно разработать вербальные характеристики результатов измерения. При этом термины должны быть интуитивно понятными. Для этого параллельно с обучением по тест-веществам и смесям проводили измерения на коже 500 человек (добровольцев) год в возрасте с 5 до 95 лет. По результатам более чем 15000 измерений для каждого идентификационного кинетического параметра выделили границы с вербальным описанием "норма". Параллельно при сборе результатов сканирования летучих соединений кожи фиксировали персональную информацию добровольцев об имеющихся нарушениях, заболеваниях, их выраженности и описании физиологического состояния

Таблица 6. Значения максимальных сигналов сенсоров с наногидроксиапатитом из одной партии при фиксации летучих соединений кожи добровольца А

Номер измерения	Сторона измерения	Сенсор 1	Сенсор 2	Примечания, субъективные описания состояния
1	Левая, волнение	40	36	Измерения проведены без перерыва С 10.00 до 10.20 последовательно
2	Левая	37	34	
3	Левая	33	30	
4	Левая	33	29	
5	Левая	35	31	
6	Левая	31	27	
7	Левая	25	22	
8	Левая	29	27	Сильный голод, усталость
9	Левая	24	20	
10	Левая	32	29	Измерения проведены без перерыва Последовательно после принятия пищи
11	Левая	31	30	
12	Левая	30	28	
13	Левая	31	28	
14	Левая	32	30	
15	Левая	34	31	
16	Правая	36	32	
17	Правая	34	31	
18	Правая	36	30	
19	Левая, волнение	40	36	
20	Левая	35	34	

(усталость, слабость, боль, волнение и т.п.). Всего для выборки сформировали 20 вербальных описаний, для которых также оценивали частоту попадания в индивидуальные границы кинетических параметров.

Карта изображения надежности вербальных оценок состояний добровольцев, которые фиксирует сенсор с ГА, представлена на рис. 5б. Установили, что с высокой надежностью распознаются состояния с описанием “усталость”, “упадок сил” с вариацией выраженности (легкая, заметная, критическая степень), “воспаление”, “спазм”, “сильный стресс, повышен уровень гормонов”, “слабость”, “голод”, “боль”, “норма”. Очень важно, что высоконадежно фиксируются естественные реакции организма, например, на повышение/понижение температуры окружающей среды (“повышенная влага, сухость”), а также инструментальные ошибки системы (“ошибка измерения, проверить сенсор”). В отдельную надежную группу границ параметров попадают вербальные метки “вирус”, “повышение давления”, “повышенная активность органов в проекции”.

Неоспоримой ценностью такого обучения сенсоров с ГА является установление и идентификация физиологических состояний при отклонении от условной нормы. Такой подход открывает

возможности для самоконтроля состояния в домашних условиях, а периодический мониторинг позволит на ранних этапах обнаружить и предотвратит развитие острых и хронических заболеваний.

Немаловажно оценить воспроизводимость сигналов сенсора и их постоянство для одного человека. Оценили изменение максимальных сигналов сенсора с ГА в течение нескольких минут, дня, после приема пищи, на левом и правом предплечьях добровольца А. Считали, что состав выдоха кожи постоянен при относительно устойчивом состоянии здоровья и отражает стабильность биохимических процессов в клетках (табл. 6).

Прослеживается устойчивая реакция двух сенсоров из разных партий для одного человека и изменение сигналов при изменении состояния: легкое волнение (учащение пульса, влажные ладони) вызывает практически мгновенную (с задержкой в 7–10 с) реакцию сенсоров на изменение состава смеси летучих соединений, выделяемых кожей. Повышаются сигналы на левом предплечье (зона проекции сердца и сосудов). Через 3 мин по сигналам сенсора при нормальном протекании биохимических процессов в организме такая реакция исчезает. При небольшой реакции со стороны нервной системы на коже правого предплечья не

Таблица 7. Максимальный сигнал (Гц) сенсоров с наногидроксиапатитом в течение длительного времени на коже добровольца Т1*

Дата/примечание	Сторона измерения	Сенсор 1	Сенсор 2
18.07.2019	Левая	57	68
	Правая	73	72
18.07.2019 30 мин после кофе	Левая	72	77
	Правая	80	97
19.07.2020	Левая	62	66
	Правая	58	68
8.11.2019	Левая	60	65
	Правая	58	64
1.02.2020	Левая	71	81
	Правая	65	74
Через 5 ч	Левая	65	67
	Правая	65	68
23.01.2020	Левая	74	81
	Правая	62	69
22.01.2020, усталость	Левая	59	76
	Правая	71	78
29.6.2020	Левая	68	92
6.07.2020	Левая	97	100
	Правая	79	81
8.09.2020	Левая	72	105
	Правая	63	91
16.02.2021	Левая	60	69
	Правая	63	70
Спирт этиловый**	1 (Март)	77	103
	2 (Июль)	90	114
	3 (Декабрь)	78	100

* Состояние легкого волнения (учащение пульса, влажные ладони).

** Внутренний стандарт для оценки стабильности и чувствительности массива.

отмечается изменений. Для добровольца А установили высокую повторяемость результатов в течение короткого времени и в течение 6 ч. При этом при длительном времени без употребления пищи уменьшается количество веществ, выделяемых кожей на предплечье левой и правой рук. Значит, по сигналам сенсора хорошо прослеживаются и естественные состояния: снижение активности метаболических процессов, голод, усталость, необходимость приема воды. Это доказывает возможность применения прибора для персональной диагностики состояния. Степень корреляции Пирсона сигналов 1 и 2 сенсора (табл. 6) для добровольца А составляет $r = 0.9584$ (очень высокая положительная). Это значит, что оба сенсора одинаково фиксируют изменения в составе выдоха кожи одного человека. Оценили

повторяемость сигналов сенсоров из одной партии при измерении на левом и правом предплечьях у добровольцев в разное время года при длительном мониторинге (на примере одного добровольца в период с 18.07.2019 по 16.02.2021 гг. в состоянии условной нормы) (табл. 7). Данные демонстрируют стабильность летучего метаболома добровольца Т1 за длительное время и надежность обоих сенсоров. Степень корреляции Пирсона сигналов 1 и 2 сенсора (табл. 7) для добровольца Т1 на левом предплечье составляет $r = 0.8070$ (очень высокая положительная), на правом – $r = 0.6758$ (высокая положительная). Степени корреляции сигналов для правого предплечья для этого добровольца в течение длительного времени ниже. Это связано с тем, что он имеет клинически диагностированные нарушения в работе

Таблица 8. Изменение сигналов сенсоров с наногидроксипапатитом из одной партии в течение длительного времени мониторинга для разных добровольцев*

Маркировка пробы, пол/примечания	Сторона измерения	Сенсор 1	Сенсор 2
Доброволец Т1, ж	Левая	57	66
	Правая	58	68
Доброволец 2 (голод), м Нарушен отток желчи	Левая	110	35
	Правая	146	50
Доброволец 3 (голод), ж	Левая	205	106
	Правая	209	94
Доброволец 3 после еды	Левая	171	62
	Правая	144	59
Доброволец 4, ж	Левая	105	Сбой сигнала 100
	Правая	114	
Доброволец 5 (голод), м	Левая	115	56
	Правая	121	64
Через 12 ч	Левая	100	51
	Правая	111	60
Доброволец 6, ж	Левая	93	28
	Правая	82	25
Голод, есть проблемы в работе желудочно-кишечного тракта	Левая	85	20
	Правая	95	24
Доброволец 7, ж	Левая	112	20
	Правая	67	10
Доброволец 8 (13.8.2019)	Левая	77	17
	Правая	64	20
Доброволец 9, ж; жалобы на боль	Левая	119	24
	Правая	114	31

* Фиксируется состояние легкого волнения при измерении.

органов желудочно-кишечного тракта, что отражается справа. За время мониторинга наблюдали сезонные обострения хронического заболевания, ухудшение состояния после перенесенной инфекции (ковид), и, как следствие, ухудшение повторяемости сигналов сенсоров. Приведенные примеры доказывают, что сенсор с ГА может быть применен для длительного мониторинга состояния организма.

Установили, что люди имеют персональный профиль летучих соединений, а вот изменения состава профилей протекают у добровольцев в одинаковом направлении (табл. 8). Например, стресс, голод, усталость вызывают одинаковые изменения сигналов. Данные получены двумя сенсорами из одной партии для разных добровольцев в один день в одинаковых условиях окружающей среды (для примера). При наличии патологии в организме или в работе нервной системы, при стрессе или легком волнении наблюдается

резкое и значительное изменение сигналов сенсоров на левом предплечье. Это может вызывать увеличение сигналов и на правом предплечье. Степень линейной корреляции сигналов сенсоров 1 и 2 (табл. 8) для выборки на левом предплечье составляет $r = 0.6396$ (высокая положительная), на правом – $r = 0.6003$ (высокая положительная). Выборка и реакция добровольцев на стресс, персональное состояние различаются, что отражается на величине коэффициента корреляции. Дополнительное ослабление связи двух выборок объясняется низкой чувствительностью сенсора 2. По величине сигнала сенсоров просматривается индивидуальность профиля летучих соединений кожи разных людей. При этом одинаковые причины (голод, легкий стресс) вызывают близкие изменения состава смеси летучих соединений на правом предплечье (голод) и на левом предплечье (стресс). У добровольцев отсутствуют явные патологии и обострения, болезни

(кроме добровольцев 2 и 6). Представленные данные убедительно демонстрируют неслучайность изменений и статистическую надежность результатов.

* * *

Продемонстрированы возможности аналитической системы для индивидуального контроля состояния процессов и здоровья организма на основе одного сенсора с фазой наноструктурированного гидроксипатита. Результат достигнут путем предварительного обучения сенсора по парам биомаркеров, связанных с конкретным состоянием, нарушениями в работе организма; за счет выделения индивидуальных особенностей сорбции и расчета кинетических параметров, определения их устойчивых границ вариации при разных концентрациях аналитов; путем систематического изучения реакции сенсора при контакте с кожей добровольцев разного пола, возраста, состояния в отсутствие и при наличии диагностированных заболеваний, определения границ изменения кинетических параметров сенсора для этих состояний с присвоением границам вербальных реплик (описания), путем присваивания набору химических веществ словесных реплик “норма”, “стресс” и др. по результатам детектирования сенсором определенных особенностей в изменении летучих соединений выдоха кожи.

Сенсоры с ГА стабильны в течение 8–15 месяцев, рассчитаны на более чем 3000–5000 измерений с воспроизводимостью (повторяемостью) сигналов не менее 95% (погрешность 5%). Сравнить с золотым стандартом полученные данные для веществ кожи на сегодняшний день не представляется возможным, поскольку вещества кожи не определяются прямыми методами либо эти данные также носят исследовательский характер.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Новикова Л.Б., Кучменко Т.А. Аналитические возможности систем искусственного обоняния и вкуса. Часть 1. Электронные носы // Вестник ВГУИТ. 2019. Т. 81. № 3. С. 236. <https://doi.org/10.20914/2310-1202-2019-3-236-241>
2. <https://hmdb.ca/metabolites/> (дата обращения 28.8.2022 г.).
3. Deng Y., Sun J., Jin H., Khatib M., Li X., Wei Z., Wang F., Horev Y.D., Wu W., Haick H. Chemically modified polyaniline for the detection of volatile biomarkers of minimal sensitivity to humidity and bending // *Adv Healthc. Mater.* 2018. V. 7. № 15. Article e1800232.
4. Steffens C., Leite F.L., Manzoli A., Sandovall R.D., Fatibello O., Herrmann P.S. Microcantilever sensors coated with a sensitive polyaniline layer for detecting volatile organic compounds // *J. Nanosci. Nanotechnol.* 2014. V. 14. № 9. P. 6718.
5. Tao J., Wang X., Sun T., Cai H., Wang Y., Lin T., Fu D., Ting L.L., Gu Y., Zhao D. Hybrid photonic cavity with metal-organic framework coatings for the ultra-sensitive detection of volatile organic compounds with high immunity to humidity // *Sci. Rep.* 2017. V. 31. № 7 P. 41640.
6. Khatoun Z., Fouad H., Alothman O.Y., Hashem M., Ansari Z.A., Ansari S.A. Doped SnO₂ nanomaterials for E-nose based electrochemical sensing of biomarkers of lung cancer // *ACS Omega.* 2020. V. 5. № 42. P. 27645.
7. Qu C., Wang S., Liu L., Bai Y., Li L., Sun F., Hao M., Li T., Lu Q., Li L., Qin S., Zhang T. Bioinspired flexible volatile organic compounds sensor based on dynamic surface wrinkling with dual-signal response // *Small.* 2019. V. 15. № 17. Article e1900216.
8. Vishinkin R., Busool R., Mansour E., Fish F., Esmail A., Kumar P., Gharaa A., Cancilla J.C., Torrecilla J.S., Skenders G., Leja M., Dheda K., Singh S., Haick H. Profiles of volatile biomarkers detect tuberculosis from skin // *Adv. Sci.* 2021. V. 8. № 15. Article 2100235.
9. Marchesi J.R., Holmes E., Khan F., Kochhar S., Scanlan P., Shanahan F., Wilson I.D., Wang Y. Rapid and noninvasive metabonomic characterization of inflammatory bowel disease // *J. Proteome Res.* 2007. V. 6. P. 546.
10. Bain M.A., Faull R., Milne R.W., Evans A.M. Oral L-carnitine: Metabolite formation and hemodialysis // *Curr. Drug Metab.* 2006. V. 7. P. 811.
11. Raman M., Ahmed I., Gillevet P.M., Probert C.S., Ratcliffe N.M., Smith S., Greenwood R. Fecal microbiome and volatile organic compound metabolome in obese humans with nonalcoholic fatty liver disease // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2013. V. 11. P. 868.
12. Azario I., Pievani A., Del Priore F., Antolini L., Santi L., Corsi A., Cardinale L. Neonatal umbilical cord blood transplantation halts skeletal disease progression in the murine model of MPS-I // *Sci. Rep.* 2017. V. 25. № 7. P. 73.
13. Liebich H.M., Woll J. Serum volatile substances: Profile analysis and quantification // *J. Chromatogr.* 1977. V. 11. № 142. P. 505.
14. Walton C., Fowler D.P., Turner C., Jia W., Whitehead R.N., Griffiths L., Dawson C., Waring R.H., Ramsden D.B., Cole J.A., Cauchi M., Bessant C., Hunter J.O. Analysis of volatile organic compounds of bacterial origin in chronic gastrointestinal diseases // *Inflamm. Bowel Dis.* 2013. V. 19. P. 2069.
15. Берсенева В.А. Структура висцерокутанного синдрома (патогенез зон Захарьина-Геда) // *Журн. невропат. психиатр.* 1979. Т. 79. № 7. С. 884.
16. Лыжко Е.В. Численная модель анализа генерации тепла, кровотока и температуры в зонах Захарьина-Геда // *Современные наукоемкие технологии.* 2009. № 11. С. 137.
17. Соломянский А.Е. О кожно-температурных зонах Захарьина-Геда // *Журн. невропат. психиатр.* 1974. Т. 74. № 7. С. 1020.
18. <https://meduniver.com/Medical/Anatom/503.html> (дата обращения 29.8.2022 г.).
19. Кучменко Т.А., Доровская Е.С., Менжулина Д.А., Умарханов Р.У. Патент № 2764964 РФ. Мобильное устройство на основе массива сенсоров для анали-

- за биопроб малого объема. Заявка № 2021110885 от 16.04.2021. Оpubл. 24.01.2022.
20. *Кучменко Т.А., Менжулина Д.А.* Патент № 2764965 РФ. Одноканальный анализатор выделяемых кожей легколетучих биомолекул. Заявка № 2021110924 от 16.04.2021. Оpubл. 24.01.2022.
21. *Кучменко Т.А., Мураховский И.А., Менжулина Д.А.* Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ 2021662698, 03.08.2021. Программа “Health by smell of skin (HSMELLSOFT)” для фиксации, расчета, представления и описания данных односенсорного гаджета. Заявка № 2021616688 от 29.04.2021. Оpubл. 24.01.2022.
22. *Буланов Е.Н.* Получение и исследование наноструктурированных биосовместимых материалов на основе гидроксипатита. Нижний Новгород, 2012. 103 с.
23. *Кучменко Т.А., Умарханов Р.У., Менжулина Д.А.* Биогидроксипатит – новая фаза для селективного микровзвешивания паров органических соединений – маркеров воспаления в носовой слизи телят и человека. Сообщение 1. Сорбция в модельных системах // Сорбционные и хроматографические процессы. 2021. Т. 21. № 2. С. 142.
24. *Kuchmenko T.A., Lvova L.B.* A Perspective on recent advances in piezoelectric chemical sensors for environmental monitoring and foodstuffs analysis // *Chemosensors*. 2019. V. 7. № 3. P. 39.
25. *Боченков В.Е., Сергеев Г.Б.* Наноматериалы для сенсоров // *Успехи химии*. 2007. Т. 76. №. 11. С. 1084.
26. *Хатько В.В.* Химические сенсоры на основе наноструктурированных материалов. Ч. 1. Газовые сенсоры (обзор) // *Приборы и методы измерений*. 2014. V. 2. № 9. С. 5.
27. *Wanping Aw, Shinji Fukuda.* An integrated outlook on the metagenome and metabolome of intestinal diseases // *Diseases*. 2015. V. 3. № 4. P. 341.
28. *Кучменко Т.А., Бодренко Е.В., Анохина Е.П.* Экспрессный способ анализа крепких спиртных напитков массивом пьезосенсоров “электронный нос” // *Аналитика и контроль*. 2017. Т. 21. № 3. С. 262.
29. *Кучменко Т.А., Доровская Е.С., Менжулина Д.А., Корнехо Туэрос Х.В., Санабриа Перез Э.А., Гевара Янки П.В., Уанка Вийянес Я.Д.П.* Изучение сорбции и возможности идентификации легколетучих биомолекул в смеси по сигналам пьезосенсоров “электронного носа” на микросорбентах // *Сорбционные и хроматографические процессы*. 2022. Т. 22. № 1. С. 21.
30. *Kuchmenko T.A., Dorovskaya E.S., Umarkhanov R.U., Krylov V.V., Smetankina A.V., Menzhulina D.A., Bityukova V.V.* Portable electronic nose system for fast gynecological-conditions diagnosis in consulting room: A case study // *Sens. Actuators B: Chem.* 2022. Т. 358. Article 131538.
31. *Pennazza G., Santonico M., Bartolazzi A., Martinelli, Paolesse R., Di Natale C., Bono R., Tamburrelli V., Cristina S., D’Amico A.* Melanoma volatile fingerprint with a gas sensor array: In vivo and in vitro study // *Procedia Chemistry*. 2009. V. 1. № 1. P. 995.
32. *Mochalski P., Leja M., Slefarska-Wolak D., Mezmale L., Patsko V., Ager C., Królicka A., Mayhew C. A., Shani G., Haick H.* Identification of key volatile organic compounds released by gastric tissues as potential non-invasive biomarkers for gastric cancer // *Diagnostics*. 2023. V. 13. P. 335.
33. *Кучменко Т.А., Шуба А.А.* Информативность выходных сигналов “электронного носа” на пьезосенсорах // *Аналитика и контроль*. 2017. Т. 21. № 2. С. 72.