

Системы искусственного обоняния в диагностике нейродегенеративных заболеваний

*Л.Б. Новикова¹, Т.А. Кучменко^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет инженерных технологий»
Российская Федерация, 394036, г. Воронеж, пр-кт Революции, 19

²ФГБУН «Институт геохимии и аналитической химии им. В. И. Вернадского»
Российской академии наук»,
Российская Федерация, 119334, Москва, ул. Косыгина, 19

*Адрес для переписки: Новикова Лариса Борисовна, e-mail:larisa-alina@ya.ru

Поступила в редакцию 04 июня 2023 г., после доработки 19 октября 2023 г.

Нейродегенеративные заболевания представляют собой группу заболеваний нервной системы, которые характеризуются многолетней латентной стадией, многообразием проявлений, связанных с неоднородностью симптомов, различной агрессивностью течения и прогрессирующей гибелью нейронов. Нейродегенеративные заболевания в основном диагностируются на основании клинических данных и дорогостоящих инвазивных и неинвазивных методов визуализации. Определенного лабораторного теста для диагностики нейродегенеративных заболеваний не существует. Выдыхаемый воздух является секретцией организма, и процесс его отбора прост и экономичен. Анализ выдыхаемого газа предлагает недорогой, неинвазивный метод для выявления большого количества заболеваний, в том числе нейродегенеративных. Молекулярные профили легколетучих органических соединений выдыхаемого воздуха для диагностики ряда нейродегенеративных заболеваний можно получить, анализируя дыхание человека с помощью «электронного носа». Идентификация легколетучих органических соединений и применение их в качестве специфичных биомаркеров нейродегенеративных заболеваний для получения точной, воспроизводимой и быстрой диагностики может служить альтернативой традиционным инвазивным методам. Обзор посвящен проблемам и достижениям последнего десятилетия (2014-2023 гг.) в сфере применения технологии «электронный нос» для определения и идентификации потенциальных легколетучих органических соединений нейродегенеративных процессов. В обзоре представлены исследования по обнаружению потенциальных летучих органических соединений в выдыхаемом воздухе пациентов с болезнями Альцгеймера, Паркинсона, рассеянного склероза, бокового амиотрофического склероза с помощью «электронного носа», газовой хроматографии-масс-спектрометрии. Обсуждаются тенденции развития и применения технологии «электронный нос» для оказания медицинской помощи, способной выполнять точные чувствительные определения ключевых летучих органических соединений в выдыхаемом воздухе.

Ключевые слова: летучие органические соединения, неинвазивная диагностика, нейродегенеративные заболевания, сенсоры, электронный нос.

For citation: *Analitika i kontrol'* [Analytics and Control], 2023, vol. 27, no. 4, pp. 199-207

DOI: 10.15826/analitika.2023.27.4.001

Artificial smell sensor systems in the diagnostics of neurodegenerative diseases

L.B. Novikova¹, T.A. Kuchmenko^{1, 2}

¹Voronezh State University of Engineering Technologies,
19 Revolution Ave., Voronezh, 394036 Russian Federation

²V.I. Vernadsky Institute of Geochemistry and Analytical Chemistry of Russian Academy of Sciences
19 Kosygina Str., Moscow, 119334, Russian Federation

*Corresponding author: Larisa B. Novikova, E-mail: larisa-alina@ya.ru

Neurodegenerative diseases are a group of diseases of the nervous system that are characterized by a long-term latent stage, a variety of manifestations associated with heterogeneity of symptoms, different aggressiveness of the course, and progressive death of neurons. Neurodegenerative diseases are mainly diagnosed on the basis of clinical data and expensive invasive and non-invasive imaging techniques. There is no specific laboratory test for diagnosing neurodegenerative diseases. Exhaled air is the secretion of the body, and the process of its selection is simple and economical. Exhaled gas analysis offers an inexpensive, non-invasive method for detecting a wide range of diseases, including neurodegenerative ones. Molecular profiles of volatile organic compounds in exhaled air for the diagnosis of a number of neurodegenerative diseases can be obtained by analyzing human breath using an "electronic nose". Identification of volatile organic compounds and their use as specific biomarkers of neurodegenerative diseases for obtaining accurate, reproducible and rapid diagnostics can serve as an alternative to traditional invasive methods. The review is devoted to the problems and achievements of the last decade (2014–2023) in the field of application of the "electronic nose" technology for determination and identification of potential highly volatile organic compounds of neurodegenerative processes. The review presents studies on the detection of potential volatile organic compounds in the exhaled air of patients with Alzheimer's disease, Parkinson's disease, multiple sclerosis, and amyotrophic lateral sclerosis using "electronic nose", gas chromatography-mass spectrometry. Trends in the development and the use of "electronic nose" technology to provide medical care capable of performing accurate, sensitive determinations of key volatile organic compounds in the exhaled air are discussed.

Keywords: volatile organic compounds, non-invasive diagnostics, neurodegenerative diseases, sensors, electronic nose.

ВВЕДЕНИЕ

Нейродегенеративные заболевания (НДЗ) представляют собой острую медико-социальную проблему в связи с прогрессирующим течением, тяжелой инвалидизацией, возраст-зависимым характером, определяющим рост числа пациентов в современном обществе. В персонализированной медицине основное внимание уделяется нейровизуализационным и нейрофизиологическим технологиям для диагностики НДЗ: к ним относятся магнитно-резонансная томография, пункция спинномозговой жидкости, электромиография, биопсия мышц [1]. Инвазивная диагностика биомаркеров (т-белка, α -синуклеина, β -амилоида), в таких биологических средах, как спинномозговая жидкость и кровь, существенно влияет на стоимость производимых исследований и их доступность, что затрудняет их использование для первичного скрининга. В последнее время разрабатываются биосенсоры на основе электрохимического определения β -амилоида с целью преодоления некоторых ограничений, связанных с использованием антител для обнаружения биомаркеров. [2] Оказание помощи пациентам в латентной стадии нейродегенерации может быть более эффективным, следовательно, актуальны исследования в области неинвазивной диагностики и идентификации нейродегенеративных состояний с помощью компактных аналитических систем искусственного обоняния «электронный нос» («ЭН»), с возможностью производить оценку результатов в режиме реального времени, работать непрерывно с низкими концентрациями и небольшими объёмами образцов, с дополнительной возможностью повышения мобильности устройства и доступностью программного обеспечения к нему на персональных смартфонах.

Цель статьи – обобщить исследования, результаты и потенциальные возможности применения систем искусственного обоняния («электронные носы») для диагностики, мониторинга состояния пациентов с нейродегенеративными заболеваниями.

В задачи работы входило:

- выделение из накопленных литературных данных легколетучих органических соединений (ЛОС) – биомаркеров, специфичных к разным нейродегенеративным заболеваниям;
- оценка специфичности ЛОС для решения задач ранней диагностики или мониторинга над изменениями состояния пациентов;
- анализ существующих решений по применению аналитических систем «электронный нос» для диагностики и детектирования ЛОС в биопробах при наличии нейродегенеративных заболеваний (болезни Паркинсона, Альцгеймера, рассеянный склероз, боковой амиотрофический склероз).
- оценка перспективы разработки, применения мобильных электронных носов и алгоритмов распознавания сигналов для них в обозначенном направлении.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Молекулярные механизмы, лежащие в основе нейродегенеративных заболеваний различны – это и избыточное фосфорилирование т-белка, накопления β -амилоида при БА [3], наличие в цитоплазме включений, основу которых составляет белок α -синуклеин при БП [4], воспалительные и демиелинизирующие поражения при РС [5], образование свободных радикалов при БАС [6], ведущие, в конечном счете, к гибели нейронов, что характерно для нейродегенерации в целом. Эти процессы сопровождаются нейровоспалением, окислительным стрессом и сосудистыми повреждениями [1, 2, 6, 7]. Циркулирующие уровни продуктов

окисления часто не отражают в действительности состояние ткани, органов, всего организма из-за разнообразной природы окислительных реакций, метаболического статуса и сохранения ткани [7]. Скрининг отдельных биологических жидкостей, включая кровь (сыворотку или плазму), слюну, мочу, пот, секрет сальных желез, а также выдыхаемый воздух на наличие небольших молекул, которые являются биомаркерами окислительного стресса и/или неврологических заболеваний с использованием удобной технологии, одного конкретного биомаркера не обеспечивает истинного отражения нейродегенеративного состояния. Соответственно, необходим одновременный анализ нескольких источников проб на наличие низкомолекулярных продуктов процесса дегенерации для оценки системности деструктивных процессов в организме.

Термин «летучий» описывает совокупность летучих органических и неорганических соединений, которые могут происходить из любого организма или объекта и быть охарактеризованными аналитически. Такие измерения могут быть выполнены с помощью термодесорбционной газовой хроматографии-масс-спектрометрии (ТД ГХ-МС) [8], однако большинство проб выделяют летучие органические соединения (ЛОС) на уровне концентрации ниже предела обнаружения газовой хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием (ГХ-МС). Это предполагает стадию предконцентрирования биомаркеров, препятствует идентификации их полных спектров и часто дает ненадежные результаты. Несмотря на то, что теперь можно проводить ГХ-МС за достаточно короткое время для анализа «в реальном времени», они по-прежнему требуют дорогих инструментов и сложной пробоподготовки, имеют недостаточную портативность и требуют для своей работы высококвалифицированного персонала [9].

Другой метод детектирования ЛОС основан на использовании систем «электронный нос». Устройство «ЭН» состоит из трех составляющих: систем доставки проб, обнаружения ЛОС и обработки данных. Система подачи проб собирает и подает пробы в систему обнаружения. Система обнаружения, или вторая часть, состоит из набора газовых сенсоров, взаимодействующих непосредственно с анализируемыми ЛОС. Данные, полученные системой обнаружения, далее анализируются с использованием различных многомерных статистических подходов. «ЭН» может включать этап предварительной обработки для увеличения процента обнаруженных ЛОС и улучшения качества обнаружения. Наборы химических датчиков применяются для установления характерных паттернов отклика путем применения алгоритмов распознавания образов и методов классификации для разных запахов и смесей летучих соединений [10]. Идентификация неизвестного образца проводится путем сравнения шаблона, генерируемого «ЭН» при воздействии неизвестного запаха, с хранящимися в базах данных шаблонами.

В то время как анализ ГХ-МС может обнаруживать отдельные ЛОС, «ЭН» идентифицирует шаблоны, созданные сотнями ЛОС [5]. Приоритетно на первых этапах развития систем, имитирующих обоняние, разрабатывались технологии для обнаружения пищевых загрязнений [11, 12], анализа бытовых изделий [13], объектов окружающей среды [14, 15] и других. Потенциал технологии «ЭН» уже проверен на выявлении ряда заболеваний в области кардиологии [16, 17], нефрологии [18, 19], эндокринологии [20, 21], гастроэнтерологии [22, 23], пульмонологии [24, 25], гинекологии [26, 27], онкологии [28, 29] и др. При возможном внедрении технологии «ЭН» для диагностики неврологических заболеваний в рутинную амбулаторную практику определяется ряд преимуществ: простота в применении, интеграция с другими устройствами, что делает их доступными для крупномасштабного использования. Однако применение «ЭН» для клинической диагностики остается неопределенным, несмотря на множество типов датчиков для выявления различных заболеваний. Основным ограничением «ЭН» является дрейф при постоянной форме ответного сигнала, реакция на летучие органические соединения в окружающей среде, неспособность сохранить диагностическую достоверность в течение длительного времени и воспроизводимость (результаты испытаний могут различаться между разными устройствами, следовательно, результаты нельзя обобщать), отсутствие стандартного способа сообщить о диагностической точности [9].

В последнее десятилетие исследователи изучали нейродегенеративные заболевания в отношении обнаружения биомаркеров в крови и ликворе таких как бета-амилоид, тау-белок и др., как основу в развитии заболеваний. Российские и зарубежные авторы основываются на патофизиологии, генетике, клиническом описании состояний пациентов, применении биологических маркеров при диагностике, определении тяжести течения, прогноза заболевания, а не на обнаружении и идентификации ЛОС.

Основное внимание уделяли исследованиям, в которых при помощи техники «ЭН» определяли ЛОС, связанные с конкретными НДЗ: 1) в выдыхаемом воздухе; 2) в равновесной газовой фазе (РГФ) над водными растворами крови, мочи, пота и др. Эти исследования также были проведены при помощи ГХ-МС и с использованием массивов датчиков на основе наноматериалов. Дублированные исследования и статьи с исследованиями на животных были исключены из поиска. Остальные заголовки и тезисы были изучены. Исследования, не относящиеся к теме, исключены вместе с статьями, полный текст которых не был доступен. Всего 16 исследований соответствовали жестким критериям включения. Этот результат - не более 3 % положительного поиска информации может быть распространен в среднем на все информационное поле по исследуемому

вопросу. Это говорит о практически отсутствующих или начинающихся в этой области исследованиях и представляет перспективное направление.

Выдыхаемый человеком воздух содержит несколько тысяч ЛОС, количество и содержание которых варьируется в зависимости от физиологического состояния. Выдыхаемые ЛОС поступают либо из самих дыхательных путей, либо из кровотока через легкие и отражают метаболизм, в том числе нейронный, в норме и при патологии. Изменения в ЛОС могут быть обнаружены с помощью «ЭН», который позволяет проводить быстрый анализ структуры ЛОС в режиме реального времени. Когда ЛОС образца выдыхаемого воздуха подается на массив датчиков, система «ЭН» обрабатывает ответные сигналы массива и использует методы машинного обучения, чтобы сопоставить ЛОС исследуемых с шаблоном контрольной группы, обеспечивает наиболее вероятный диагноз на основе запаха [30]. В отличие от крови и мочи, других биопроб, образцы дыхания имеют преимущество в неограниченном запасе образцов, которые можно собирать в течение всего нескольких секунд, и по требованию в течение необходимого времени, в результате чего могут быть обнаружены изменения в абсорбции, метаболизме и выделении ЛОС [9].

Для определения и анализа ЛОС применялись различные схемы и методы обнаружения в ряде биологических образцов (таблица).

Потенциальные ЛОС, приведенные в таблице, были идентифицированы как присутствующие в количествах, которые значительно отличались при заболевании от контрольных групп. В анализе их характеристик использовали «наномассив датчиков, основанный на химико-резистентных слоях молекулярно модифицированных наночастиц золота и случайной сети одностенных углеродных нанотрубок», «ЭН» и ГХ-МС. Рассмотрим некоторые особенности детектирования биомаркеров при различных заболеваниях.

Болезнь Альцгеймера. А. Маццатента с соавторами проводили неинвазивное исследование образцов выдыхаемого воздуха на определение содержания ЛОС в диагностике БА [31]. БА характеризуется отпечатком сгруппированных ЛОС, а не отдельными соединениями. Регистрирующая система, используемая в этих экспериментах, способна обнаруживать широкий спектр ЛОС (альдегиды, амины, кетоны, ароматические углеводороды и др.). Обработку данных и статистический анализ проводили с помощью программного обеспечения Excel, Origin и SPSS Statistics.

Для обнаружения 1-гидрокси-2-метилбензола, гептандиовой кислоты, н-нонана, которые входят в число химических веществ, обнаруживаемых в дыхательных отпечатках при БА, использовался массив датчиков с тонким слоем графена на стеклоуглеродной подложке [32].

В статье [10] представлены результаты исследования выдыхаемого воздуха с помощью техники «ЭН» пациентов с болезнью Альцгеймера от болезни Паркинсона и контрольной группы, а также идентификации конкретных веществ, используя спектрометрию ионной подвижности (ИМС). Статистические оценки сделаны авторами на основе результатов перекрестной проверки моделей линейного дискриминантного анализа (ЛДА). Для анализа данных обнаруженных ЛОС использовались графические изображения в виде дерева решений. В ходе работы были обнаружены органические соединения, среди которых 2-метилфуран.

Тиле А. с соавторами в исследовании применили методы газовой хроматографии - спектрометрии подвижности ионов (ГХ-ИМС). Анализ ЛОС показал, что соединения, предварительно идентифицированные, как пропанол-2, бутанол-2, бутанол-1, гексаналь, гептаналь, играют решающую роль для различия диагностических групп. Пилотное исследование подтверждает полезность анализа выдыхаемого воздуха для различия БА и контрольных субъектов [33].

В статье [34] использовали ГХ-МС и систему датчиков выдыхаемого воздуха (датчики газа четырех и восьми типов) в качестве диагностического образца для изучения химических соединений, присутствующих в образцах выдыхаемого воздуха пациентов с БА, БП и здоровых лиц в качестве контрольной группы. Анализ проводили путем определения изменения характеристик чувствительности датчиков на основе оксидов металлов с помощью программы анализа шаблонов. Нормализованные отклики характеристик чувствительности использовали для последующего кластерного анализа. Такие химические соединения как 1,2-бис-(этилоксикарбонил) бензол, фосфоксибензол имели более высокую процентную площадь спектра в группе с БА, чем БП и здоровых лиц.

Пострел А. с группой авторов зарегистрировал изобретение, которое описывает неинвазивную систему «ЭН» и способ выявления ранней стадии БА и др. аутоиммунных заболеваний, связанных с неврологическим дефицитом, включая РС и БП. Изобретение показывает, что профили ЛОС, обнаруженные в слуховом проходе в газообразном виде («ушной сере»), иллюстрируют наличие или отсутствие конкретного заболевания. [35].

Болезнь Паркинсона. Группа авторов [36] применила массив датчиков, состоящий из 40 перекрестно - реагирующих сенсоров на основе наночастиц золота или одностенных углеродных нанотрубок (УНТ), идентифицирующих различные органические вещества для обнаружения молекул в выдыхаемом воздухе при БП. Показатель успешности оценивали с помощью перекрестной проверки ГХ-МС. Дискриминантный факторный анализ (ДФА) применяли для выявления моделей коллективного отклика массива датчиков. Наряду с некоторыми

Таблица

Легколетучие вещества – маркеры нейродегенеративных заболеваний

Table

Highly volatile substances as markers of neurodegenerative diseases

№ п/п	Заболевания нервной системы	Биоматериалы	Потенциальные маркеры*	Измерительные системы	Ссылки
1	Болезнь Альцгеймера	выдыхаемый воздух ушная сера	Сложная смесь соединений А*	Система «ЭН» ГХ-МС	[9] [10], [32], [33], [34]
2	Болезнь Паркинсона	выдыхаемый воздух секрет сальных желез	Смесь Б*	Система «ЭН» ГХ-МС	[8], [9], [36], [39]
3	Рассеянный склероз	выдыхаемый воздух	гексаналь 5-метилундекан гептадекан нонаналь деканаль пропандиаль этандиаль	Система «ЭН» ГХ-МС	[5], [37], [40]
4	Боковой амиотрофический склероз	выдыхаемый воздух	2-аминопропановая кислота 1,1-диметилгуанидин 4-гидроксифенилфосфоновая кислота	Система «ЭН» и ГХ-МС	[1]

*обнаружены, но не определены количественно:

А* 2-метилфуран, 1-гидрокси-2-метилбензол, гептандиовая кислота, н-нонан, диэтилфталат, фосфоксибензол, пропанол-2, бутанон-2, бутанол-1, гексаналь, гептаналь, 1,2-диэтилбензол, 4-метилоктан, 2,6,10-триметилдодекан, 3,7-диметилдекан, 2,4-диметилгептен-1, 2,3-диметилгептан, пропилбензол, 2,2,4,6,6-пентаметилгептан, 2,5,6-триметилоктан, 2-метил-5-этилоктан, 2,6,10,14-тетраметилгексадекан, 2,3,5-триметилгексан, (1-метилэтил)бензол, 2,2-диметилпропановая кислота, 2-бутилоктанол-1, додекан, 1-хлорнонадекан, 2,2-диметил-3-этилпентан, 1,2-бис-(этилоксикарбонил)бензол;

Б* пропеналь, бензоиламиноэтановая кислота, эйкозан, октадеканаль, бензальдегид, 3-метилгексан, пентанон-2, 1-фенилэтанон-1, 2,6-диметилнонан, этенилбензол, 2,3,6,7-тетраметилоктан, 2-метил-5-этилоктан, декаметилциклопентасилоксан, этилбензол, 3-метил-1-(метилэтил)бензол

другими ЛОС, уровень содержания бензальдегида в выдыхаемом воздухе был значительно выше у пациентов с БП относительно контрольной группы.

В исследовании [8] Триведи Д.К. и др. изучали образцы секрета сальных желез верхней части спины пациентов с БП и контрольной группы с помощью метода термодесорбционной газовой хроматографии-масс-спектрометрии (ТД ГХ-МС). В результате идентифицировали отчетливые признаки БП, связанные с ЛОС, включая пропеналь, эйкозан, октадеканаль, бензоиламиноэтановую кислоту. Содержание этих соединений в биологических жидкостях количественно не определено, кроме бензоиламиноэтановой кислоты, концентрация которой в образцах крови составляет $16,74 \pm 11,16$ мкМ.

Рассеянный склероз. В статье [5] использовали «ЭН», содержащий три металлоксидных сенсора с микронагревателями, различающихся типом оксида металла и катализирующими агентами. ЛОС в выдыхаемом воздухе при РС вызывает

окислительно-восстановительную реакцию на поверхности сенсора, который изменяет проводимость, в результате чего получились уникальные паттерны дыхания. Эти изменения могут быть измерены и количественно оценены.

Коллектив авторов Броза Ю.Ю. и др. [37] проводили анализ ЛОС в выдыхаемом воздухе в качестве диагностического биомаркера РС. В этих исследованиях анализ выдыхаемого воздуха выполнялся с помощью ГХ-МС и массива датчиков на основе наноматериалов. Массивы датчиков выявили различия между пациентами с РС и контрольной группой по уровню гексанала и 5-метилундекана. Анализ ГХ-МС выявил значительно более высокие уровни гептадекана, нонанала, деканала и диоксида серы в выдыхаемом воздухе пациентов РС по сравнению с контрольной группой. Измерения, полученные с помощью массива датчиков, использовали для создания модели прогностических искусственных нейронных сетей (ИНС). Модель, созданная с помощью

обучающего набора, могла различать пациентов с РС и здоровых людей с вероятностью до 90 % [5].

Группа авторов Эттема А. и др. [5, 38] исследовали эффективность «ЭН» в обнаружении РС на основе анализа выдыхаемого воздуха. ЛОС в выдыхаемом воздухе можно обнаружить с помощью диагностического тестового устройства AeoposeTM. Этот метод был применен к 124 пациентам с подтвержденным диагнозом РС и 129 здоровым из контрольной группы, каждый из которых дышал в AeoposeTM в течение пяти минут. Полученные ЛОС выдыхаемого воздуха использовали для обучения прогностической модели ИНС.

Боковой амиотрофический склероз. Первое исследование, в котором выявили различия спектра ЛОС в выдыхаемом воздухе у субъектов с БАС и без него при помощи распознавания молекулярных паттернов выдыхаемого воздуха «ЭН», проводили С. Драгоньери с соавторами [6].

Для определения ЛОС в выдыхаемом воздухе в статье [1] использовали ГХ-МС. В ходе исследования были обнаружены потенциальные летучие биомаркеры, доказывающие наличие в выдыхаемом воздухе у пациентов с БАС определенного профиля ЛОС (таблица). Для обработки окончательных статистических данных использовали анализ главных компонентов (РСА) и ортогональный частичный дискриминантный анализ методом наименьших квадратов (OPLS-DA).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Отечественных исследований по анализу летучих органических соединений при НДЗ практически не проводится, данных зарубежных источников недостаточно, а, значит, необходимы дальнейшие исследования потенциальных маркеров для быстрого и раннего выявления таких нарушений. Анализ исследований в области распознавания летучих биомаркеров подчеркивает потенциал ЛОС в диагностике НДЗ. Применение «ЭН» для диагностики этих патологий показало разную степень успеха и выявило конкретные ограничения и слабые стороны, связанные с его использованием: датчики оказались зачастую нечувствительными к взаимодействию с определенными меняющимися компонентами, а модели обработки данных не всегда оптимизированы, иногда приводили к ошибкам распознавания. Эти причины ограничили распространение «ЭН» в исследованиях. Тем не менее, система «ЭН» может стать доступным инструментом неинвазивной экспресс-диагностики нейродегенеративных патологий, включая БА, БП, РС, БАС. Необходимо дальнейшее изучение способности электронной технологии распознавать НДЗ с помощью неинвазивного анализа ЛОС как в выдыхаемом воздухе, так и в запахах биологических жидкостей. Следует ожидать дальнейших значительных изменений успешности «ЭН» в мониторинге заболеваний. Анализ отличия в паттернах летучих соединений разных заболеваний,

представленных в этом обзоре, позволяет высоко оценить возможности селективного обучения даже одного универсального набора сенсоров для распознавания разного вида поражений. Мониторинг в течение некоторого времени в отличие от разового тестирования, существенно повышает надежность выявления специфических маркеров различных НДЗ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Comparative Analysis of VOCs in Exhaled Breath of Amyotrophic Lateral Sclerosis and Cervical Spondylotic Myelopathy Patients / C. Wang [et al.] // *Sci Rep*. 2016. V. 6. Article 26120.
2. Biosensors on the road to early diagnostic and surveillance of Alzheimer's disease / P. Carneiro, S. Morais, M. do Carmo Pereira M. // *Talanta*. 2020. V. 211. Article 120700.
3. Биомаркеры в современной неврологии. Обзор / М.А. Пирадов [и др.] // *Кремлевская медицина. Клинический вестник: Неврология и нейрохирургия*. 2018. № 3. С. 6-16.
4. Выявление фосфорилированного α -синуклеина в биопсийном материале слюнных желез при болезни Паркинсона / В.Б. Соболев [и др.] // *Нервные болезни. Экспериментальная неврология*. 2018. № 3. С. 44-50.
5. Detecting multiple sclerosis via breath analysis using an eNose, a pilot study / A. R. Ettema [et al.] // *J. Breath. Res*. 2021. V. 15. № 2. Article 027101.
6. An electronic nose may sniff out amyotrophic lateral sclerosis / S. Dragonieri [et al.] // *Respir. Physiol. Neurobiol*. 2016. V. 232. P. 22-25.
7. R.M. Uppu, D. Woods, N.L. Parinandi Measurement of Oxidative Stress Status in Human Populations: A Critical Need for a Metabolomic Profiling // *Measuring Oxidants and Oxidative Stress in Biological Systems: by eds L.J. Berliner, N.L. Parinandi*. Springer. 2020. V. 34. P. 123-131.
8. Discovery of Volatile Biomarkers of Parkinson's Disease from Sebum / D.K. Trivedi [et al.] // *ACS Cent. Sci*. 2019. V. 5. № 4. P. 599-606.
9. Sharma A., Kumar R., Varadwaj P. Smelling the Disease: Diagnostic Potential of Breath Analysis // *Mol. Diagn. Ther*. 2023. V. 27. № 3. P. 321-347.
10. Measuring Compounds in Exhaled Air to Detect Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease / J.P. Bach [et al.] // *PLoS One*. 2015. V.10. № 7. Article 0132227.
11. Кучменко Т. А. Химические пьезосенсоры в анализе пищевых объектов // *Контроль качества продукции*. 2019. № 3. С. 25-31.
12. Инструментальная оценка качества рыбного сырья / А.Е. Матеева [и др.] // *Вестник Алматинского технологического университета*. 2017. № 2. С. 54-58.
13. Патент № 2640507 С1 Российская Федерация, МПК G01N 33/44. Способ органолептической оценки детских игрушек на основе пластизоля из поливинилхлорида / Кучменко Т. А., Шуба А. А., Дроздова Е. В. (патентообладатель ФГБОУ ВО «ВГУИТ») (RU). № 2016143103; заявл. 02.11.2016; опубл. 09.01.2018; Бюл. № 1. 11 с.
14. Кочетова Ж. Ю., Кучменко Т. А., Базарский О. В. Способ экспресс-анализа природных вод при разливах нефтепродуктов // *Вода: химия и экология*. 2018. Т. 116. № 7-9. С. 137-143.
15. Применение восьмисенсорного «электронного носа» для оценки загрязнения воды керосином и ацетоном / Кочетова Ж.Ю. [и др.] // *Успехи современного естествознания*. 2017. № 11. С. 12-17.

16. Detecting Coronary Artery Disease Using Exhaled Breath Analysis / I.N. Agmon [et al.] // *Cardiology*. 2022. V. 147, № 4. P. 389-397.
17. A High performance electronic nose system for the recognition of myocardial infarction and coronary artery diseases / B.H. Tozlu [et al.] // *Biomedical Signal Processing and Control*. 2021. V. 64. Article 102247.
18. Assessment Of "Breath Print" In Patients With Chronic Kidney Disease During Dialysis By Non-Invasive Breath Screening Of Exhaled Volatile Compounds Using An Electronic Nose / O. Zaim [et al.] // 2019 IEEE International Symposium on Olfaction and Electronic Nose (ISOEN). 2019. P. 1-4.
19. Exhaled breath analysis using electronic nose and gas chromatography–mass spectrometry for non-invasive diagnosis of chronic kidney disease, diabetes mellitus and healthy subjects / T. Saidi [et al.] // *Sensors and Actuators B: Chemical*. 2018. V. 257. P. 178-188.
20. Оценка возможности применения "электронного носа" для мониторинга отклонений при функциональном ожирении детей в условиях стационара. Неинвазивная диагностика без отбора биопроб / Т.А. Кучменко [и др.] // *Ж. аналит. химии*. 2022. Т. 77, № 12. С. 1120-1132.
21. ZIF Nanocrystal-Based Surface Acoustic Wave (SAW) Electronic Nose to Detect Diabetes in Human Breath / F.A. Bahos [et al.] // *Biosensors*. 2018. V. 9, № 1. Article 4.
22. Разработка способа оценки активности *Helicobacter pylori* по составу выдыхаемого воздуха с применением массива химических пьезосенсоров / Т.А. Кучменко [и др.] // *Ж. аналит. химии*. 2020. Т. 75, № 4. С. 368-378.
23. Breath Analysis Using eNose and Ion Mobility Technology to Diagnose Inflammatory Bowel Disease-A Pilot Study / A. Tiele [et al.] // *Biosensors*. 2019. V. 9, № 2. Article 55.
24. Exploring the Ability of Electronic Nose Technology to Recognize Interstitial Lung Diseases (ILD) by Non-Invasive Breath Screening of Exhaled Volatile Compounds (VOC): A Pilot Study from the European IPF Registry (eurIPFreg) and Biobank / E. Krauss [et al.] // *J. Clin. Med*. 2019. V. 8, № 10. Article 1698.
25. Feasibility and diagnostic accuracy of an electronic nose in children with asthma and cystic fibrosis/ M.A.G.E. Bannier [et al.] // *J. Breath. Res*. 2019. V. 13, № 3. Article 036009.
26. The ovarian cycle may influence the exhaled volatile organic compound profile analyzed by an electronic nose / S. Dragonieri [et al.] // *J. Breath. Res*. 2018. V. 12, № 2. Article 021002.
27. Portable electronic nose system for fast gynecological-conditions diagnosis in consulting room: A case study / T.A. Kuchmenko [et al.] // *Sensors and Actuators B: Chemical*. 2022. Vol. 358. Article 131538.
28. Training and Validating a Portable Electronic Nose for Lung Cancer Screening / R. van de Goor [et al.] // *J. Thorac. Oncol*. 2018. V. 13, № 5. P. 676-681.
29. Pancreatic ductal adenocarcinoma and chronic pancreatitis may be diagnosed by exhaled-breath profiles: a multicenter pilot study / H.I. Uslu [et al.] // *Clin. Exp. Gastroenterol*. 2019. V. 12. P. 385-390.
30. Yang H.Y., Chen W.C., Tsai R.C. Accuracy of the Electronic Nose Breath Tests in Clinical Application: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Biosensors*. 2021. V. 11. № 11. Article 469.
31. Volatile organic compounds (VOCs) fingerprint of Alzheimer's disease / A. Mazzatenta [et al.] // *Respir. Physiol. Neurobiol*. 2015. V. 209. P. 81-84.
32. A Molecularly Imprinted Electrochemical Gas Sensor to Sense Butylated Hydroxytoluene in Air / Sh. Emam [et al.] // *J. Sensors*. V. 2018. Article 3437149.
33. Breath-based non-invasive diagnosis of Alzheimer's disease: a pilot study/ A. Tiele [et al.] // *J. Breath. Res*. 2020. V. 14, № 2. Article 026003.
34. Investigation of Exhaled Breath Samples from Patients with Alzheimer's Disease Using Gas Chromatography-Mass Spectrometry and an Exhaled Breath Sensor System / H.C. Lau [et al.] // *Sensors*. 2017. V. 17, № 8. Article 1783.
35. Early stage detection for Alzheimers and other autoimmune Diseases United States Patent Application Publication (Pub. No.: US 2021/0181212 AI Postrel Pub. Date: Jun. 17, 2021 Richard Postrel, Miami Beach, FL (US).
36. Sensor Array for Detection of Early Stage Parkinson's Disease before Medication/ J.P.M. Finberg [et al.] // *ACS Chem. Neurosci*. 2018. V. 9, № 11. P. 2548-2553.
37. Exhaled Breath Markers for Nonimaging and Noninvasive Measures for Detection of Multiple Sclerosis/ Y.Y. Broza [et al.] // *ACS Chem. Neurosci*. 2017. V. 8, № 11. P. 2402-2413.
38. Multiple Sclerosis Diagnosis Using Machine Learning and Deep Learning Challenges and Opportunities / N. Aslam [et al.] // *Sensors*. 2022. V. 22, № 20. Article 7856.
39. Distinguishing idiopathic Parkinson's disease from other parkinsonian syndromes by breath test / M.K. Nakhleh [et al.] // *Parkinsonism & Relat. Disord*. 2015. V. 21, № 2. P. 150-153.
40. Oxidative stress-related biomarkers in multiple sclerosis: a review/R. Ibitoye [et al.] // *Biomark. Med*. 2016. V.10, № 8. P. 889-902.

REFERENCES

1. Wang C.S., Li M.J., Jiang H.Q., Tong H.S., Feng Y., Wang Y., Pi X., Guo L., Nie M., Feng H.L., Lia E. Comparative Analysis of VOCs in Exhaled Breath of Amyotrophic Lateral Sclerosis and Cervical Spondylotic Myelopathy Patients. *Sci Rep.*, 2016, vol. 6, article 26120. doi: 10.1038/srep26120.
2. Carneiro P., Morais S., Pereira M. do C. Biosensors on the road to early diagnostic and surveillance of Alzheimer's disease. *Talanta*, 2020, vol. 211, article 120700. doi: 10.1016/j.talanta.2019.120700
3. Piradov M.A., Illarionov S.N., Tanashyan M.M., Ponomareva N.V., Maksimova M.Yu. Biomarkery v sovremennoj nevrologii. Obzor [Biomarkers in modern neurology. Review]. *Kremlevskaja medicina. Klinicheskij vestnik: Nevrologija i neyrohirurgija [Kremlin medicine. Clinical Bulletin: Neurology and Neurosurgery]*. 2018, no. 3, pp. 6-16. (in Russian).
4. Sobolev V.B., Khudoerkov R.M., Bogdanov R.R., Davydov I.A., Borisova S.Y., Illarionov S.N. Vyjavlenie fosforilirovannogo α -sinukleina v biopsijnom materiale sljunnyh zhelez pri bolezni Parkinsona [Detection of phosphorylated α -synuclein in biopsy material of the salivary glands in Parkinson's disease]. *Nervnye bolezni. Jeksperimental'naja nevrologija [Nervous diseases. Experimental neurology]*. 2018, no. 3, pp. 44-50. doi:10.24411/2226-0757-2018-12033. (in Russian).
5. Ettema A. R., Lenders M.W.P.M., Vliegen J., Slettenaar A., Tjepkema-Cloostermans M.C., Vos C.C. de. Detecting multiple sclerosis via breath analysis using an eNose, a pilot study. *J. Breath Res.*, 2021, vol. 15, № 2, article 027101. doi: 10.1088/1752-7163/abd080.
6. Dragonieri S., Quaranta V.N. 2, Carratu P., Ranieri T., Marra L., D'Alba G., Resta O. An electronic nose may sniff out amyotrophic lateral sclerosis. *Respir. Physiol. Neurobiol.*, 2016, vol. 232, pp. 22-25. doi: 10.1016/j.resp.2016.06.005.
7. Uppu R.M., D. Woods, N.L. Parinandi Measurement of Oxidative Stress Status in Human Populations: A Critical Need for a Metabolomic Profiling. *Measuring Oxidants and Oxidative Stress in Biological Systems: by eds L.J. Berliner*,

- N.L. Parinandi. Springer, 2020, vol. 34, pp. 123-131. doi: 10.1007/978-3-030-47318-1_8.
8. Trivedi D.K., Sinclair E., Xu Y., Sarkar D., Walton-Doyle C., Liscio C., Phine Banks Ph., Milne Y., Silverdale M., Kunath T., Goodacre R., Barran P. Discovery of Volatile Biomarkers of Parkinson's Disease from Sebum. *ACS Cent. Sci.*, 2019, vol. 5, № 4, pp. 599-606. doi: 10.1021/acscentsci.8b00879.
 9. Sharma A., Kumar R., Varadwaj P. Smelling the Disease: Diagnostic Potential of Breath Analysis. *Mol. Diagn. Ther.*, 2023, vol. 27, № 3, pp. 321-347. doi: 10.1007/s40291-023-00640-7.
 10. Bach J.-Ph., Gold M., Mengel D., Hattesoehl A., Lubbe D., Schmid S., Tackenberg B., Rieke J., Maddula S., Baumbach J.I., Nell Ch., Boeselt T., Michelis J., Alferink J., Heneka M., Oertel W., Jessen F., Janciauskiene S., Vogelmeier C., Dodel R., Koczulla A.R. Measuring Compounds in Exhaled Air to Detect Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease. *PLoS One.*, 2015, vol. 10, № 7, article 0132227. doi: 10.1371/journal.pone.0132227.
 11. Kuchmenko T. A. Himicheskie p'ezosensory v analize pishhevnykh objektov [Chemical piezosensors in the analysis of food objects]. *Kontrol' kachestva produkcii [Product quality control]*, 2019, no. 3, pp. 25-31. (in Russian).
 12. Matveeva A.E., Uazhanova R.U., Kuchmenko T.A., Shakhov S.V., Kutsova A.E., Kuchmenko A.M. Instrumental'naja ocenka kachestva rybnogo syr'ja [Instrumental assessment of the quality of fish raw materials]. *Vestnik Almatinskogo tehnologicheskogo universiteta [Bulletin of Almaty Technological University]*, 2017, no. 2, pp. 54-58. (in Russian).
 13. Kuchmenko T.A. e.a. Sposob organolepticheskoy ocenki detskikh igrushek na osnove plastizolija iz polivinilhlorida [Method of organoleptic evaluation of children's toys made of plastisol based on polyvinylchloride]. Patent RF, no. 2640507, 2018. (in Russian).
 14. Kochetova Zh.Yu., Kuchmenko T.A., Bazarsky O.V. Sposob jekspress-analiza prirodnykh vod pri razlivah nefteproduktov [Method for express analysis of natural waters during oil spills]. *Voda: himija i jekologija [Water: chemistry and ecology]*, 2018, vol. 116, no. 7-9, pp. 137-143. (in Russian).
 15. Kochetova Zh.Yu., Korenman Ya.I., Bazarsky O.V., Umarchanov R.U., Shuba A.A., Bondareva L.P., Chernitsky A.E., Shlyk Yu.K., Legin A.V., Lvova N., Oleneva E., Poryadina D.A., Volmer D.A. [Application of an eight-sensor "electronic nose" to assess water pollution with kerosene and acetone]. *Uspehi sovremennogo estestvoznaniya [Successes of modern natural science]*, 2017, no. 11, pp. 12-17. (in Russian).
 16. Agmon I.N., Broza Y.Y., Alaa Gh., Eisen A., Hamdan Ash., Kornowski R., Haick H. Detecting Coronary Artery Disease Using Exhaled Breath Analysis. *Cardiology*, 2022, vol. 147, № 4, pp. 389-397. doi: 10.1159/000525688.
 17. Tozlu B.H., Simsek C., Aydemir O., Karavelioglu Y. A High performance electronic nose system for the recognition of myocardial infarction and coronary artery diseases. *Biomedical Signal Processing and Control*, 2021, vol. 64, Article 102247. doi.org/10.1016/j.bspc.2020.102247.
 18. Zaim O., Saidi T., El Bari N., Bouchikhi B. Assessment Of "Breath Print" In Patients With Chronic Kidney Disease During Dialysis By Non-Invasive Breath Screening Of Exhaled Volatile Compounds Using An Electronic Nose. *2019 IEEE International Symposium on Olfaction and Electronic Nose (ISOEN)*, 2019, pp.1-4. doi: 10.1109/ISOEN.2019.8823338.
 19. Saidi T., Zaim O., Moufid M., El Bari N., Ionescu R., Bouchikhi B. Exhaled breath analysis using electronic nose and gas chromatography-mass spectrometry for non-invasive diagnosis of chronic kidney disease, diabetes mellitus and healthy. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 2018, vol. 257, pp. 178-188. doi.org/10.1016/j.snb.2017.10.178.
 20. Kuchmenko T.A., Dorovskaya E.S., Menzhulina D.A., Chubarov T.V. [Assessing the possibility of using an "electronic nose" to monitor abnormalities in functional obesity of children in a hospital setting. Non-invasive diagnostics without taking biosamples]. *Zh. analit. Himii [J. Analyt. Chem.]*, 2022, vol. 77, no. 12, pp. 1120-1132. doi: 10.31857/S0044450222120088. (in Russian).
 21. Bahos F.A., Sainz-Vidal A., Sánchez-Pérez C., Saniger J.M., Gràcia I., Saniger-Alba M.M., Matatagui D. ZIF Nano-crystal-Based Surface Acoustic Wave (SAW) Electronic Nose to Detect Diabetes in Human Breath. *Biosensors*, 2018, vol. 9, no.1, article 4. doi: 10.3390/bios9010004.
 22. Kuchmenko T.A., Shuba A.A., Kuchmenko D.A., Umarchanov R.U. Razrabotka sposoba ocenki aktivnosti [Development of a method for assessing the activity of Helicobacter pylori by the composition of exhaled air using an array of chemical piezosensors]. *Zh. analit. Himii [J. Analyt. Chem.]*, 2020, vol. 75, no. 4, pp. 368-378. doi: 10.31857/S004445022004009X. (in Russian).
 23. Tiele A., Wicaksono Al., Kansara J., Arasaradnam R.P., Covington J.A. Breath Analysis Using eNose and Ion Mobility Technology to Diagnose Inflammatory Bowel Disease-A Pilot Study. *Biosensors*, 2019, vol. 9, no. 2, article 55. doi: 10.3390/bios9020055.
 24. Krauss E., Haberer J., Maurer O., Barreto G., Drakopanagiotakis F., Degen M., Seeger W., Guenther A. Exploring the Ability of Electronic Nose Technology to Recognize Interstitial Lung Diseases (ILD) by Non-Invasive Breath Screening of Exhaled Volatile Compounds (VOC): A Pilot Study from the European IPF Registry (eurIPFreg) and Biobank. *J. Clin. Med.*, 2019, vol. 8, no. 10, article 1698. doi: 10.3390/jcm8101698.
 25. Bannier M.A.G.E., van de Kant K.D.G., Jöbssis Quir., Dompeling Ed. Feasibility and diagnostic accuracy of an electronic nose in children with asthma and cystic fibrosis. *J. Breath. Res.*, 2019, vol. 13, no. 3, article 036009. doi: 10.1088/1752-7163/aae158.
 26. Dragonieri S., Quaranta V.N., Carratu P., Ranieri T., Resta O. The ovarian cycle may influence the exhaled volatile organic compound profile analyzed by an electronic nose. *J. Breath. Res.*, 2018, vol. 12, no. 2, article 021002. doi: 10.1088/1752-7163/aa9eed.
 27. Kuchmenko T.A., Krylov V.V., Smetankina A.V., Dorovskaya E.S., D.A. Menzhulina D.A., Bitjukova V.V., Umarchanov R.U. Portable electronic nose system for fast gynecological-conditions diagnosis in consulting room: A case study. *J. Sensors and Actuators B: Chemical*, 2022, vol. 358, article 131538. doi: 10.1016/j.snb.2022.131538.
 28. van de Goor R., van Hooren M., Dingemans A.-M., Kremer B., Kross K. Training and Validating a Portable Electronic Nose for Lung Cancer Screening. *J. Thorac. Oncol.*, 2018, vol. 13, no. 5, pp. 676-681. doi: 10.1016/j.jtho.2018.01.024.
 29. Uslu H.I., Dölle A.R., Dulleman H.M., Aktas H., Kolkman J.J., Venneman N.G. Pancreatic ductal adenocarcinoma and chronic pancreatitis may be diagnosed by exhaled-breath profiles: a multicenter pilot study. *Clin. Exp. Gastroenterol.*, 2019, vol. 12, pp. 385-390. doi: 10.2147/CEG.S189102.
 30. Yang H.Y., Chen W.C., Tsai R.C. Accuracy of the Electronic Nose Breath Tests in Clinical Application: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biosensors*, 2021, vol. 11, no. 11, article 469. doi: 10.3390/bios11110469.
 31. Mazzatenta A., Pokorski M., Sartucci F., Domenici L., Di Giulio C. Volatile organic compounds (VOCs) fingerprint of Alzheimer's disease. *Respir. Physiol. Neurobiol.*, 2015, vol. 209, pp. 81-84. doi: 10.1016/j.resp.2014.10.001.
 32. Emam Sh., Adedoyin Ad., Geng X., Zaeimbashi M., Adams J., Ekensear A., Podlaha-Murphy E., Sun N.X. A Mo-

- lecularly Imprinted Electrochemical Gas Sensor to Sense Butylated Hydroxytoluene in Air. *J. Sensors.*, vol. 2018, article 3437149. doi:10.1155/2018/3437149.
33. Tiele A., Wicaksono A., Daulton E., Ifeachor E., Eyre V., Clarke S., Timings L., Pearson St., Covington J.A., Li X.H. Breath-based non-invasive diagnosis of Alzheimer's disease: a pilot study. *J. Breath. Res.*, 2020, vol. 14, no. 2, article 026003. doi: 10.1088/1752-7163/ab6016.
34. Hui-Chong Lau H.-Ch., Yu J.-B., Lee H.-W., Huh J.-S., Lim J.-O. Investigation of Exhaled Breath Samples from Patients with Alzheimer's Disease Using Gas Chromatography-Mass Spectrometry and an Exhaled Breath Sensor System. *Sensors*, 2017, vol. 17, no. 8, article 1783. doi: 10.3390/s17081783.
35. Early stage detection for Alzheimers and other autoimmune Diseases United States Patent Application Publication (Pub. No.: US 2021/0181212 A1 Postrel Pub. Date: Jun. 17, 2021 Richard Postrel, Miami Beach, FL (US).
36. J.P.M. Finberg. J.P.M., Schwartz M., Jeries R., Badarny S., Nakhleh M.K., Daoud E.A., Ayubkhanov Y., Manal Aboud-Hawa 3, Yoav Y Broza 3, Hossam Haick 3 Sensor Array for Detection of Early Stage Parkinson's Disease before Medication. *ACS Chem. Neurosci.*, 2018, vol. 9, no. 11, pp. 2548-2553. doi: 10.1021/acscchemneuro.8b00245.
37. Broza Y.Y., Har-Shai L., Jeries R., Cancilla J.C., Glass-Marmor L., Lejbkowicz I., Torrecilla J.S., Yao X., Feng X., Akimitsu Narita Ak., Müllen K., Miller A., Haick H. Exhaled Breath Markers for Nonimaging and Noninvasive Measures for Detection of Multiple Sclerosis. *ACS Chem. Neurosci.*, 2017, vol. 8, no.11, pp. 2402-2413. doi: 10.1021/acscchemneuro.7b00181.
38. Aslam N., Khan Ir.Ul., Asma Bashamakh A., Alghool F.A., Aboulnour M., Alsuwayan N.M., Alturaif R.K., Brahimi S., Aljameel S.S., Ghamdi Kh.A. Multiple Sclerosis Diagnosis Using Machine Learning and Deep Learning Challenges and Opportunities. *Sensors*, 2022, vol. 22, no. 20, article 7856. doi: 10.3390/s22207856.
39. Nakhleh M.K., Badarny S., Winer R., Jeries R., Finberg J., Haick H. Distinguishing idiopathic Parkinson's disease from other parkinsonian syndromes by breath test. *Parkinsonism & Relat. Disord.*, 2015, vol. 21, no. 2, pp. 150-153. doi: 10.1016/j.parkreldis.2014.11.023.
40. Ibitoye R., Kemp K., Rice Cl., Hares K., Scolding N., Wilkins Al. Oxidative stress-related biomarkers in multiple sclerosis: a review. *Biomark. Med.*, 2016. vol. 10, no.8, pp. 889-902. doi: 10.2217/bmm-2016-0097.