

Семухина Полина Георгиевна, студентка,
кафедра основ медицины и медицинских технологий,
ФГБОУ ВО «Саратовский национальный исследовательский
государственный университет имени Н.Г. Чернышевского»
Минобрнауки РФ, факультет фундаментальной медицины
и медицинских технологий, г. Саратов

Оленко Елена Сергеевна,
доктор медицинских наук, профессор,
доцент кафедры основ медицины и медицинских технологий,
кафедра основ медицины и медицинских технологий
ФГБОУ ВО «Саратовский национальный исследовательский
государственный университет имени Н.Г. Чернышевского»
Минобрнауки РФ, факультет фундаментальной медицины
и медицинских технологий, г. Саратов

НЕИНВАЗИВНАЯ ДИАГНОСТИКА ЗАБОЛЕВАНИЙ С ПОМОЩЬЮ ЭЛЕКТРОННЫХ СИСТЕМ

Аннотация: Системы типа “Электронный нос” предлагают неконтактный сбор информации, что упрощает и ускоряет процесс диагностики, а также способствует раннему обнаружению заболеваний и предотвращению их прогрессирования. Исследования показали, что технология “Электронный нос” имеет потенциал для оценки биохимических изменений, связанных с патологиями.

Ключевые слова: электронный нос, распознавание запахов, неинвазивная диагностика, ЛОС

Цель исследования: провести анализ исследований в области диагностики с применением системы “Электронный нос”, обозначить проблемы и пути развития технологии.

Материалы и методы. Для проведения литературного обзора была выполнена систематическая переработка и анализ доступных исследований, опубликованных в базах данных PubMed, Elibrary и Киберленинка. Ключевые слова, используемые для поиска литературы, включали “electronic nose”, “электронный нос”, “gas analysis”, “Breath Tests”, “ЛОС”, “VOC”. Исключались исследования, не соответствующие теме нашего обзора. В результате было отобрано 22 исследования, которые были проанализированы и обобщены.

Введение. Определение болезней по запаху тела или дыхания является одним из древнейших методов диагностики, и он до сих пор используется. Однако с развитием науки и технологий стало возможным создание прибора, который может заменить человеческий нос и значительно улучшить точность диагностики.

Система “электронный нос” представляет собой мультисенсорную систему, которая объединяет различные селективные и неселективные сенсоры. Эти сенсоры обладают “перекрестной” чувствительностью и могут быть обучены распознавать различные образы широкого спектра паров и газов. Важной особенностью современных устройств “электронный нос” является их способность обеспечивать селективное обнаружение отдельных газов с невероятно низкими концентрациями при наличии неселективных сенсоров. Это отличает их от традиционных сенсорных систем [1].

Эта технология находит свое применение в различных сферах, в том числе и в области здравоохранения, где она используется для определения заболеваний.



В настоящее время стратегии здравоохранения ориентированы на неинвазивные методы ранней диагностики [2]. Мониторинг летучих метаболитов-маркеров, присутствующих в выдыхаемом воздухе, может стать неинвазивной и менее трудоемкой альтернативой анализа крови, так как концентрация летучего соединения в выдыхаемом воздухе напрямую связана с его концентрацией в крови [3].

Биомаркеры. Запах человека определяется тысячами различных летучих органических соединений (ЛОС), которые являются конечными продуктами определенных метаболических процессов в организме. Изменения в метаболизме могут привести к изменению состава этих соединений, что может быть связано с различными заболеваниями или эмоциональными состояниями. Наиболее важными являются биомаркеры заболеваний, которые ученые пытаются обнаружить с помощью приборов. Однако, это сложный процесс, так как концентрация летучих соединений очень мала, и требуется высокая чувствительность. Кроме того, состав соединений индивидуален и может меняться в зависимости от различных факторов, таких как возраст, питание, принимаемые лекарства, физическая нагрузка, эмоциональное состояние и окружающая среда. Поэтому выделить соединения, связанные с конкретным заболеванием, очень сложно [4].

Тем не менее, маркеры некоторых заболеваний уже были обнаружены и используются в диагностике.

Монооксид углерода и монооксид азота могут указывать на воспалительные процессы и иммунный ответ на инфекции дыхательной системы. Другие газы, такие как водород, сероводород, аммиак и ацетальдегид, могут указывать на заболевания пищеварительной системы [5].

Анализ выдыхаемого воздуха на содержание оксида азота помогает обнаружить различные заболевания, включая астму, хроническую обструктивную болезнь легких, обструктивное апноэ сна и другие [4].

Сегодня для определения биомаркеров заболеваний используются два метода: хроматография и электронный нос. В газовой хроматографии все соединения разделяются в хроматографической колонке и образуют хроматограмму. В некоторых случаях количество компонентов может быть настолько большим, что определить каждое соединение по отдельности невозможно. “Электронный нос” не может определить отдельные соединения, он реагирует на их общую концентрацию. Прибор имитирует работу обонятельных рецепторов и определяет характерный запах объекта. Он состоит из набора сенсоров, которые могут распознавать различные летучие соединения. Каждый сенсор может реагировать на определенные вещества, и одно и то же соединение может влиять на несколько сенсоров. Этот метод является недорогим, простым и позволяет получить результаты на месте исследования [4].

Электронный нос. Разберем принципиальную схему работы системы “Электронный нос”. Это система, которая состоит из трех основных частей: системы отбора проб, матрицы сенсоров и блока обработки сигналов. Процесс работы устройства начинается с того, что проба засасывается в кюветное отделение, где находится линейка сенсоров. Сенсоры экспонируются в парах летучих веществ в течение определенного времени, после чего происходит формирование суммарного отклика системы. Затем процессорный модуль анализирует отклик сенсорной панели и передает полученные данные на процессор. После этого с поверхности сенсора удаляются пахучие вещества с помощью промывочного газа, и в ячейку подается газ-носитель для подготовки прибора к следующему измерительному циклу [6].

В мультисенсорных системах типа “электронный нос” используются датчики с различными принципами работы [7-9]. Наиболее распространены такие типы сенсоров, как металлооксидные, пьезокварцевые кристаллические, поверхностные акустические волновые



и оптические сенсоры. Кроме того, применяются сенсоры на основе проводящих полимеров, которые работают на различных физических принципах, например, электропроводность, приращение массы и флуоресценция [6].

Актуальность технологии. Пандемия COVID-19 стимулировала исследования в области диагностики с использованием полимеразной цепной реакции (ПЦР). Разработаны тесты, доступные для использования в домашних условиях за 15 минут, хотя и с менее высокой точностью, чем ПЦР. Однако существует потребность в медицинских тестах для массового скрининга, особенно в общественных местах. Это также касается быстрого и постоянного наблюдения за пациентами во время лечения. Исследования показывают перспективность ЭН применительно к диагностике COVID-19 [10-11].

Респираторные заболевания часто не диагностируются до тех пор, пока они не станут клинически очевидными и не достигнут средней степени тяжести. Раннее выявление потенциально может снизить тяжесть заболевания и снизить бремя болезней и смертность. Мониторинг летучих метаболитов-маркеров, присутствующих в выдыхаемом воздухе, в последнее время стал представлять большой интерес для диагностики и лечения многих респираторных заболеваний [3, 12, 13].

Инфекция в месте хирургического вмешательства – распространенное осложнение. Современные методы диагностики включают субъективную клиническую оценку и посев мазка из раны, на получение результата может потребоваться несколько дней. Оба метода потенциально ненадежны, но приводят к задержкам в применении целевых антибиотиков. Анализ ЛОС с помощью “электронного носа” может стать быстрой и неинвазивной альтернативой диагностики инфицирования ран [14].

Применение ЭН актуально и в случае избыточного бактериального роста (СИБР). Клиническая картина СИБР не специфична и предполагается при таких симптомах, как диарея, стеаторея, потеря веса и др. Анализ летучих соединений в образцах фекалий может стать эффективным методом диагностики СИБР, так как они являются конечными продуктами пищеварительных и выделительных процессов, а также бактериального метаболизма в кишечнике. Возможность использования “электронного носа” для обнаружения СИБР привлекательна из-за его неинвазивности, мобильности и потенциала использования этой технологии вне медицинских учреждений. Этот метод прост, дешев и требует меньше усилий, чем газовая хроматография и масс-спектрометрия [15].

Клинические исследования. Эффективность применения системы “Электронный нос” активно изучается. Рассмотрим результаты исследований диагностики различных заболеваний (таблица 1).

Таблица 1

Клинические исследования

Патология	Кол-во пациентов	Методы	Комментарий	Ссылка
Вентилятор-ассоциированная пневмония (ВАП)	44	“Электронный нос”, дискриминантный анализ Фишера и анализ К-ближайших соседей	Электронный нос продемонстрировал способность прогнозировать пневмонию, основываясь на общепризнанной системе подсчета очков	[16]



Компенсированная и декомпенсированная форма хронического тонзиллита	132	“Мультисенс-5”	Технология мультисенсорного анализа показала потенциал для применения в дифференциальной диагностике хронического тонзиллита	[17]
Заболевания органов брюшной полости	216	"Мультисенс"	Исследование показало, что прибор "Мультисенс" может использоваться как в амбулаторных, так и в стационарных условиях для диагностики заболеваний и контроля проводимой терапии	[18]
Рак легких	204	«Электронный нос» (7 датчиков с перекрестной чувствительностью), анализ по методу главных компонент (МГК), метод линейного дискриминантного анализа (ЛДА)	Система продемонстрировала способность к дифференцированию здоровых и страдающих раком легких пациентов. Для принятия решения о возможности использования метода в качестве скринингового продолжается сбор материала, отработка стандартизация и оптимизация диагностического алгоритма	[19]
Сердечно-сосудистые заболевания	287	“Электронный нос” (7 датчиков амперометрического типа), статистические методы	Технология имеет потенциал использования в диагностике ССЗ. Определены схожие и различные газовые компоненты проб выдыхаемого воздуха, который замерялся в помещении, проб выдыхаемого воздуха пациентов и здоровых	[20]

Таким образом, результаты исследований [16-20] допускают возможность применения ЭН в диагностике респираторных, инфекционных, сердечно-сосудистых и гастроэнтерологических заболеваний. Система обладает потенциалом раннего обнаружения и мониторинга заболеваний, что может привести к улучшению ухода за пациентами и лечения.

Проблемы и перспективы развития. Учеными рассматривается проблема точности распознавания запахов. Система обоняния человека обеспечивает распознавание около 10000 запахов с помощью сравнительно небольшого числа видов клеток-рецепторов, что до сих пор значительно превосходит возможности современных газоанализаторов [6]. Одним из важных аспектов является влияние внешних физических факторов на способность датчиков распознавать химические вещества. В статье [2] авторы концентрируются на влиянии влажности и температуры на чувствительность датчиков при улавливании газов. Предлагается портативная многопрофильная система для измерения концентрации газов в потоке выдыхаемого воздуха с помощью MOS-датчиков. Система использует 8 преобразователей и автоматически компенсирует значения температуры и влажности, улавливаемые дополнительным датчиком. Были проведены опыты, где разработанное устройство проверяли



на точность определения концентрации газов в подаваемом воздухе. Также ученые [21] отмечают сложность анализа выдыхаемого воздуха в связи с отсутствием стандартизированных протоколов.

Одной из главных причин разработки ЭН является дешевизна, поэтому разработчики стремятся к снижению стоимости прибора. Авторы данного исследования [22] создали свой прототип устройства, вдохновившись обонятельной системой животных. Вместо использования дорогостоящих датчиков предлагаемый “электронный нос” основан на многочисленных недорогих гомогенных и гетерогенных датчиках с плохими характеристиками и перекрестными помехами из-за их низкой селективности. За счет увеличения количества датчиков одного типа точность классификации превышает 99%, независимо от модели глубокого обучения. Предлагаемая система, основанная на недорогих датчиках, демонстрирует результаты, аналогичные коммерческим дорогим системам.

Выводы. Исследования, проведенные в области применения ЭН, демонстрируют его потенциал для раннего обнаружения различных заболеваний, включая онкологические, сердечно-сосудистые, дыхательные и гастроинтестинальные заболевания. Такие системы позволяют обнаружить характерные биохимические сигналы или изменения в выдыхаемом воздухе, моче или других биоматериалах, которые могут указывать на наличие заболевания.

Однако, несмотря на многообещающие результаты, применение систем типа “Электронный нос” все еще представляет трудности и требует дальнейшего исследования и разработки. Важным аспектом является улучшение точности и надежности получаемых данных, а также стандартизация методов диагностики. Также требуется проведение более крупных клинических исследований для оценки долгосрочной эффективности электронных носов и их внедрения в реальную клиническую практику.

Список литературы:

1. Крылов В.В. Навигация в пространстве запахов с помощью мультисенсорного электронного носа // Датчики и системы. 2016. № 6. С. 3-13.
2. Riscica F., Dirani E., Accardo A., Chapoval A.I. AN INEXPENSIVE, PORTABLE, AND VERSATILE ELECTRONIC NOSE FOR ILLNESS DETECT // Известия АлтГУ. 2021. №1 (117).
3. Yu. V. Kistenev, A. A. Karapuzikov Methods of spectral analysis of exhaled air suitable for routine diagnostics of diseases of the respiratory system // Advanced Biomaterials and Devices in Medicine. 2015. №2.
4. Vasilevich N.I. Olfactory signals in evolution, communication and diagnostics. / Vasilevich N.I. // Laboratory and production. – 2019. – № 8. – С. 140-146.
5. Агейкин А. В., Колесова Е. В., Пронин И. А., Темников В. А. «Электронный нос» как прорыв в неинвазивной диагностике заболеваний / Агейкин А. В., Колесова Е. В., Пронин И. А., Темников В. А. // Молодой ученый. – 2015. – № 23 (103). – С. 308-309.
6. Сысоев Виктор Владимирович, Зюрюкин Юрий Анатольевич Мультисенсорные системы распознавания газов типа «Электронный нос»: краткий обзор литературы // Вестник СГТУ. 2007. №2.
7. Khorramifar Ali Environmental Engineering Applications of Electronic Nose Systems Based on MOX Gas Sensors./ Khorramifar Ali // Sensors. – 2023. – № 23, 12 5716.
8. Graboski, Adriana M. Electronic Nose Based on Carbon Nanocomposite Sensors for Clove Essential Oil Detection / Graboski, Adriana M. // ACS sensors. – 2020. – № 5, 6. – С. 1814-1821.
9. Voss, A., Schroeder, R., Schulz, S., Haueisen, J., Vogler, S., Horn, P., Stallmach Detection of Liver Dysfunction Using a Wearable Electronic Nose System Based on Semiconductor Metal Oxide Sensors / Voss, A., Schroeder, R., Schulz, S., Haueisen, J., Vogler, S., Horn, P., Stallmach // Biosensors. – 2022. – № 12 (2). – С. 70.



10. Kwiatkowski A., Borys S., Sikorska K., Drozdowska K., Smulko J. M. Clinical studies of detecting COVID-19 from exhaled breath with electronic nose / Kwiatkowski A., Borys S., Sikorska K., Drozdowska K., Smulko J. M. // *Scientific reports*. – 2022. – № 12 (1).
11. Wilson A. D., Forse L. B. Potential for Early Noninvasive COVID-19 Detection Using Electronic-Nose Technologies and Disease-Specific VOC Metabolic Biomarkers / Wilson A. D., Forse L. B. // *Sensors*. – 2023. – № 23 (6).
12. Montuschi, P., Mores, N., Trov , A., Mondino, C., Barnes, P. J. The electronic nose in respiratory medicine / Montuschi, P., Mores, N., Trov , A., Mondino, C., Barnes, P. J. // *Respiration; international review of thoracic diseases*. – 2013. – № 85 (1). – С. 72–84.
13. Dragonieri S., Pennazza G., Carratu P., Resta O. Electronic Nose Technology in Respiratory Diseases / Dragonieri S., Pennazza G., Carratu P., Resta O. // *Lung*. – 2017. – № 195 (2). – С. 157–165.
14. Daulton E., Wicaksono A., Bechar J., Covington J.A., Hardwicke J. The Detection of Wound Infection by Ion Mobility Chemical Analysis / Daulton E., Wicaksono A., Bechar J., Covington J.A., Hardwicke J. // *Biosensors*. – 2020. – № 10. – С. 19.
15. Немцов Л. М. Синдром избыточного бактериального роста: Актуальные вопросы диагностики и менеджмента // *Вестник ВГМУ*. 2015. №2.
16. Hockstein N. G., Thaler E. R., Lin Y., Lee D. D., Hanson C. W. Correlation of pneumonia score with electronic nose signature: A prospective study [Текст] / Hockstein N. G., Thaler E. R., Lin Y., Lee D. D., Hanson C. W. // *The Annals of otology, rhinology, and laryngology*. – 2005. – № 114 (7). – С. 504–508.
17. Начаров П. В., Джагацпаян И. Э., Корнеенков А. А. Анализ газового состава выдыхаемого воздуха в дифференциальной диагностике хронического тонзиллита // *БМЖ*. 2015. №8.
18. Карасева Г.Т., Варзин С.А. Выделение больных гастроэнтерологического профиля по газовому составу выдыхаемого воздуха в группы риска с возможными хирургическими осложнениями // *Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения*. 2016. №2.
19. Арсеньев А.В., Нефедов А.О., Ганеев А.А., Новиков С.Н., Нефедова А.В., Барчук А.А., Гагуа К.Э., Тарков С.А., Аристидов Н.Ю. Возможности диагностики рака легких с помощью прямого анализа выдыхаемого воздуха с использованием газовых сенсоров полупроводникового электронного носа // *Research'n Practical Medicine Journal*. 2019. № Спецвыпуск.
20. Якимчук В. С. Диагностика состояния больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями с помощью показателей газообмена // *ВЕЖПТ*. 2013. №9 (61).
21. F. Priego-Capote, Maria Dolores Luque de Castro Chapter 7 – Potential of Metabolomics to Breath Tests / F. Priego-Capote, Maria Dolores Luque de Castro // *Microbiome and Metabolome in Diagnosis, Therapy, and other Strategic Applications*. –:Academic Press, 2019. – С. 69-81.
22. Lee S. W., Kim B. H., Seo, Y. H. Olfactory system-inspired electronic nose system using numerous low-cost homogenous and hetrogenous sensors / Lee S. W., Kim B. H., Seo, Y. H. // *PloS one*. – 2023. – № 18 (12).

