



УДК 54.03:543.08

Биогидроксиапатит – новая фаза для селективного микровзвешивания паров-маркеров воспаления в носовой слизи телят и человека

Сообщение 2. Анализ реальных объектов

© 2021 Кучменко Т.А.¹, Умарханов Р.У.^{1,2}, Менжулина Д.А.³¹*Воронежский государственный университет инженерных технологий, Воронеж*²*ООО «Сенсорика – Новые Технологии», Воронеж*³*Воронежская детская клиническая больница ВГМУ им. Н.Н. Бурденко, Воронеж*

Поступила в редакцию 1.03.2021 г.

DOI: 10.17308/sorpchrom.2021.21/3355

Во втором сообщении рассмотрены возможности идентификации в смеси паров индивидуальных легколетучих органических соединений различных классов на уровне микроконцентраций без разделения. Предложены, обоснованы параметры для решения задач качественного анализа смеси соединений по сигналам сенсоров с фазами наноструктурированного биогидроксиапатита (ГА) разной массы как при инъекторном, так и фронтальном вводе паров в ячейку детектирования. Оценена эффективность и селективность микровзвешивания паров на фазах ГА, показано, что большая информативность анализа характерна при одновременном применении ГА разных масс в одном массиве пьезосенсоров. Подтвержден синергизм информативности измерения сигналов в смеси при одновременном применении нескольких однотипных сенсоров с покрытиями одной природы разной массы. Представлен подход по анализу носовой слизи телят и человека при развитии заболеваний верхних дыхательных путей. Правильность подхода продемонстрирована на примере анализа биопроб носовой слизи 50-ти телят и 17-ти человек добровольцев. Выделены численные значения идентификационного параметра, рассчитанного по сигналам двух сенсоров с разной массой фаз ГА на электродах пьезокварцевой пластины, оценена надежность отнесения проб в группу «воспаление», частота ошибок первого и второго рода при бинарной классификации. Правильность интерпретации данных основана на результатах анализа биопроб (лабораторные исследования), клинического анализа и осмотра животных специалистами. Результаты применения идентификационного параметра сенсоров с ГА для классификации биопроб носовой слизи людей подтверждает стабильность параметра и минимальную погрешность ложно положительных ошибок классификации.

Ключевые слова: сорбция, гидроксиапатит, биомолекулы, маркеры воспаления, сенсоры, биопробы, диагностика воспаления, носовая слизь, животные, человек.

Введение

В структуре заболеваний молодняка крупного рогатого скота респираторные болезни преобладают над другими патологиями по широте распространения, смертности, вынужденному убое и снижению прироста массы тела животных. В отдельных хозяйствах РФ гибель телят от респираторных болезней в совокуп-

ности с вынужденным убоем достигает 40-60%, а прирост массы тела и окупаемость корма у больных и переболевших животных снижаются в 2-3 раза (Мищенко В.А. с соавт., 2008; Данилов С.Ю., 2011; Золотарев А.И. с соавт., 2013 и др.). У телят первого месяца жизни воспаление дыхательных путей часто имеет стертую клиническую картину и на ранних этапах развития болезни протекает бессимптомно (Золотарев А.И. с

соавт., 2013). Основные клинико-лабораторные тесты, используемые в практической ветеринарии, в большинстве случаев на ранних этапах не дают более или менее объективной патофизиологической характеристики воспалительного процесса в органах дыхания [1,2]. Бронхоскопия, исследования бронхоальвеолярного лаважа и бронхобиоптатов у телят, несмотря на высокую диагностическую эффективность, не получили широкого распространения из-за их трудоемкости и инвазивности [3]. Одним из условий повышения эффективности лечебно-профилактических и оздоровительных мероприятий при респираторных болезнях телят на современном этапе развития молочного и мясного скотоводства является разработка эффективных методов и средств ранней неинвазивной экспресс-диагностики и контроля течения указанных болезней [4].

Научной группы проф. Кучменко (ВГУИТ, Воронеж) накоплен значительный экспериментальный материал по детектированию газов-маркеров патогенных процессов в организме человека и животных в равновесной газовой фазе над кровью, цервикальной слизью, мочой, в выдыхаемом воздухе. Идентичность биохимических процессов в органах дыхания позволяют прогнозировать приемлемость решений, отработанных на биопробах телят для биопроб людей.

Цель работы – оценить перспективность применения сенсоров на основе фаз биогидроксиапатита разных масс для разработки методик анализа газовых смесей, выделяемых биопробами человека и животных, с возможностью выделения проб при развитии воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей.

Экспериментальная часть

Исследование выполнено на многоканальных нановесах «MCNanoW-PQ» (ООО «Сенсорика – Новые Технологии», Россия) с 8-ью рабочими каналами. Для изготовления пьезосенсоров применяли

пьезокварцевые резонаторы (ПКР) с базовой частотой колебания 10.0 и 14.0-15.0 МГц. Многоканальные нановесы связаны с программным обеспечением «MCW-Soft», позволяющем регистрировать изменения массы, прикрепленной к электродам фазы, в режиме реального времени с шагом 1 с и чувствительностью до 1 нг.

Многоканальные нановесы оснащены герметичной ячейкой из фторопласта объемом 60.0 см³ с крышкой для фронтального ввода паров от анализируемой пробы. Измерения проводили при температуре (20.0±0.5)°С. Применяли фронтальный ввод в ячейку детектирования в статических условиях (без газоносителя) за счет самопроизвольной диффузии паров в около сенсорное пространство от источника (мазок носовой слизи) в закрытом корпусе насадки (рис.1).

В качестве объектов исследования применены пробы носовой слизи телят (50 проб) и людей (17 проб), отобранных с соблюдением мер безопасности и этики исследований.

Пробы носовой слизи телят и сами животные параллельно исследованы различными методами клиническими и лабораторными, осмотрены специалистом. Всех животных оценивали по системе клинической оценки WI, разработанной ветеринарами в Университете Висконсина в Мэдисоне [5]. Измеряли ректальную температуру, оценивали кашель, выделения из носа, выделения из глаз, а также положение головы и ушей. Поражения легких выявляли с помощью грудной аускультации (Littmann® MasterClassic II VeterinaryStethoscope, 3M, USA).

Для расчета параметров сорбции летучих соединений слизи применяли количественный сигнал пьезовесов с сорбентом – максимальное изменение частоты колебаний пьезосенсора ($-ΔF_{max}$, Гц), характеризующее эффективность сорбции органических соединений на фазах сорбента, пропорционально массе сор-



Рис. 1. Фото ячейки детектирования с массивом разнородных сенсоров над пробой носовой слизи на пробоотборнике.

Fig. 1. Photo of a detection cell with an array of dissimilar sensors above the nasal mucus sample on the sampler

бата Δm (мкг) по модели Зауэрбрея на электродах пьезосенсора в любой момент времени сорбции.

В качестве сорбента, наряду с полимерными и другими наноструктурированными сорбентами из набора «Bio» изучена фаза гидроксиапатита (ГА), нанесенная на поверхность электродов двух ПКР массой 4.0 и 2.0 мкг соответственно. В данном исследовании рассмотрены сигналы только этих сенсоров. Гидроксиапатит (ГА) $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$ получен по золь-гель методике, разработанной в ННГУ им. Н.И. Лобачевского [6]. Данная методика была оптимизирована для получения наночастиц с хорошими сорбционными свойствами путем варьирования концентрации реагентов.

На основании того, что гидроксиапатит, синтезированный по золь-гель методу, является наноструктурированным материалом, совместимым с биологическими тканями, были предположены его особые сорбционные свойства по отношению к легколетучим биомолекулам, которые выделяются в процессе жизнедеятельности живых организмов. В качестве сорбтивов изучены пары индивидуальных соединений квалификации «ч.д.а.» (ООО «Реахим», Россия): спирты алифатические $\text{C}_2\text{--C}_5$, нормального и изомерного строения; кетоны (ацетон, метилэтилкетон, МЭК), арены (бензол, толуол, фенол), амины (мети-

ламин, диэтиламин), $\text{C}_2\text{-, C}_4\text{-C}_5$ -кислоты алифатические; хлороформ, алкилацетаты $\text{C}_2\text{-C}_5$, ацетальдегид. В качестве основного мешающего вещества применяли воду (бидистиллят с контролем по электропроводности).

Для изменения, регулирования чувствительности и селективности микро-взвешивания паров органических веществ на электроды пьезокварцевого резонатора, обезжиренные ацетоном или хлороформом, равномерно наносили фазы сорбентов из ацетона ($0.5 \text{ г фазы}/10 \text{ см}^3$) методом погружения в УЗ-суспензию [7]. Массу фаз от 1 до 7 мкг варьировали путем изменения времени экспозиции резонаторов суспензии (от 5 до 15 с). Свободный растворитель удаляли в сушильном шкафу (40 минут при t от 50°C), располагая ПКР в держателе вертикально.

Обсуждение результатов

Воспользуемся принципом формирования массивов сенсоров в системах «электронный нос» и спрогнозируем возможность идентификации изученных паров при их совместном присутствии при одновременном микро-взвешивании пьезовесами с разными массами фазы ГА (табл. 1). Для этого рассчитаем параметры эффективности сорбции $A(i/j)$ [8]. Минимаксные значения показателей эффективности сорбции применяются для

Таблица 1. Параметры эффективности сорбции паров ($A(i/j) \pm 0.02$) веществ на пьезовесах с фазой ГА разных масс при инжекторном режиме ввода

Table 1. Parameters of sorption efficiency ($A(i/j) \pm 0.02$) of vapours of substances on piezo balances with a HA phase of different masses in the injection mode

Аналит	1/2		1/4	1/5	2/4	2/5	4/5
Вода	3.2		0.20	0.40	0.06	0.12	1.6
Этанол	1.2		0.61	0.27	0.51	0.23	0.45
Пропанол-1	1.1		0.86	0.14	0.80	0.13	0.16
Пропанол-2	2.0		0.52	0.91	0.26	0.45	1.8
Бутанол-1	1.0		0.24	0.28	0.23	0.27	1.2
Бутанол-2	1.2		0.32	0.21	0.26	0.18	0.67
Пентанол-1	1.1		-	-	-	-	0.67
Ацетон	0.88		-	-	-	-	1.5
Диэтиламин	-		-	-	1.0	2.0	2.0
Бензол	0.95		1.1	2.1	1.1	2.2	2.0
Фенол	0.69		0.79	1.7	1.1	2.5	2.2

решения задач идентификации/установления присутствия отдельных веществ в пробах. Для расчета традиционно применяется максимальный отклик пьезовесов в парах вещества, но применение чувствительности микро-взвешивания является более корректным и правильными.

Для параметров $A(i/j)$ в системах с линейной и нелинейной изотермами сорбции идентификационным является параметр для воды при применении фазы ГА малых масс (1 и 2 мкг), малой и средней (2 и 4 мкг). Одновременное применение малой и большой массы фазы ГА позволяет идентифицировать в смеси пропанол-1. Остальные пары надежно индивидуально распознать в смеси сложно.

Режим ввода паров в околосенсорное пространство существенно изменяет идентификационные параметры биомолекул. Для управления селективностью и повышения надёжности и вариабельности идентификации паров в смеси рассчитаны идентификационные параметры $A(3/4)$ при инжекторном и фронтальном вводе насыщенных паров для малой (2.0 мкг) и большой (4.0 мкг) масс фазы ГА (табл. 2).

Из всего набора выбранных веществ максимальная идентичность идентификационных параметров установлена в разных режимах для паров воды, ацетона, бензола, метиламина, этилацетата,

уксусной кислоты. Для других соединений различия существенны и нельзя применять идентификационные параметры, полученные в разных условиях сорбции. Это связано с различной воспроизводимостью главного определяющего взаимодействие в системе «сорбат-сорбент» параметра – концентрации аналита в околосенсорном пространстве и ее величине. Для паров с нелинейной адсорбцией различия существенны. Полученные результаты соответствуют теоретическим и практическим основам сорбционных взаимодействий. Поэтому необходимо сопоставление наиболее значимых идентификационных параметров анализируемых проб и стандартных тест-веществ, полученных в идентичных условиях эксперимента.

Фронтальный способ подачи паров позволяет больше их дифференцировать, чем при инжекторном способе ввода пробы. Для анализа биопроб малого объема или массы, сравнения их состояния, оценки изменений во времени наиболее перспективна фронтальная подача легко летучих соединений, что в значительной степени упрощает эксперимент и практически устраняет пробоподготовку. Так из важных биомолекул на фазах ГА разных масс возможно селективное микро-взвешивание: ацетона, метиламина, уксусной кислоты (масса фазы ГА 2.0 мкг);

Таблица 2. Параметры А(3/4) (4 мкг/2 мкг) при инъекторном и фронтальном вводе проб, $V_{\text{PГФ}}=1 \text{ см}^3$, $F_0=10 \text{ МГц}$

Table 2. Parameters А (3/4) (4 $\mu\text{g}/2 \mu\text{g}$) for the injection and frontal injection of samples, $V_{\text{EГР}}=1 \text{ cm}^3$, $F_0=10 \text{ MHz}$

№п/п	Сорбтивы	Инжекторный	Фронтальный
1	Вода	1.00	0.91
2	Этанол	4.00	1.93
3	Пропанол-1	2.50	1.43
4	Пропанол-2	2.67	0.77
5	Бутанол-1	0.75	3.50
6	Бутанол-2	3.00	1.53
7	Пентанол-1	3.50	1.12
8	Ацетон	4.00	6.00
9	МЭК	1.00	1.80
10	Бензол	2.17	3.20
11	Фенол	4.00	1.36
12	Хлороформ	2.33	0.67
13	Метиламин	0.40	0.58
14	ДЭА	12.50	1.84
15	Этилацетат	1.14	0.88
16	Уксусная кислота	0.85	0.65
17	Масляная кислота	2.50	5.67

пентанола-1, диэтиламина, уксусной и масляной кислот (масса фазы ГА 4.0 мкг).

Еще большей селективности можно достичь, как показано выше, одновременным применением пьезовесов с ГА разных масс. При этом биомолекулы проявляют свою индивидуальность при фронтальном вводе их к сенсорам, а антропогенные – при инъекции смесей в закрытую ячейку детектирования с массивом разнородных сенсоров.

В рамках выполнения гранта российского научного фонда № 18-76-10015 по проекту ВГУИТ «Разработка методов и оборудования для неинвазивной экспресс-диагностики, прогнозирования и контроля респираторных заболеваний у телят» в феврале-апреле 2019 года проводили ряд исследований по разработке методов и средств неинвазивной экспресс-диагностики, прогнозирования и контроля течения респираторных заболеваний у телят, в том числе новорожденных. Диагностика основана на принятии решения по результатам определения веществ-маркеров воспаления

бронхолегочной системы в конденсате выдыхаемого воздуха и носовой слизи по методике «headspace» набором селективных химических сенсоров («электронный нос»).

Особенность подхода – быстрое получение комплексной диагностической информации неинвазивно, непосредственно по месту лечения (point-of-care testing, РОСТ), что позволит значительно сократить время от забора биоматериала до принятия ветеринарным врачом обоснованного клинического решения.

Исследованы новорожденные телята с и без первых клинических признаков респираторных заболеваний: индуцированный кашель (кашлевая реакция на прогон, пальпацию трахеи или апноэ), носовые истечения, одышка. У телят отбирались пробы крови, носовой слизи [9] и конденсата выдыхаемого воздуха [10] для анализа маркеров заболеваний органов дыхания. Многофакторный анализ клиническими и лабораторными методами показал правильность класси-

Таблица 3. Информативность параметра A (4 мкг/2 мкг) при фронтальном вводе паров биопроб носовой слизи (отбор 21.03-09.04.2019 г.), $F_0=10$ МГц, число отобранных проб для одного теленка $n=2-6$

Table 3. Informative value of the parameter A (4 $\mu\text{g}/2 \mu\text{g}$) with the frontal injection of vapours of biological samples of nasal mucus (sampling from 21.03 to 09.04.2019), $F_0= 10$ MHz, number of samples taken for one calf $n=2-6$

Номер теленка		Значение параметра ($\pm 0,02$)	Идентифицированные соединения в мазках	Чувствительность параметра для воспаления	
1*	2663, 2661, 2655, 2432	1.0-1.3 (норма)	Нет доминирующих по концентрации соединений	«здоров» и «ремиссия» – 0.28 Доля ложно положительных 0.1.	
2	2657, 2650, 2438, 2671, 2670, 2669, 2666				
3	2646				
1	2428, 2659, 2658, 2661, 2675, 2443, 2437, 2659	0.71-0.78	Пропанол-2	«здоров» и «ремиссия» - 0.54, Доля ложно положительных - 0.1.	
2	2667, 2662, 2647, 2668, 2657, 2664, 2653, 2442, 2662, 2676, 2676, 2674, 2679				
3	2439, 2665, 2439				
1	2648	0.82-0.85	Этилацетат	Не специфичен, не чувствителен	
2	2677				
3	2679				
1	2652, 2430, 2653	0.57-0.59	Метиламин, аммиак, уксусная кислота	«здоров» и «ремиссия» - 0.13, Доля ложно положительных - 0,1.	
2	2652, 2679				
3	2672				
1	-	1.6(± 0.1)	Диэтиламин, этанол, пропанол-1, бутанол-2, пентанол-1, фенол метилэтилкетон, циклопентанон	«воспаление»: 0.46. Доля ложно положительных -0.	
2	-				
3	2665, 2660, 2439, 2669, 2663				
*1	здоровы	2	ремиссия	3	воспаление

фикации биопроб по результатам применения массивов сенсоров в соответствии с уровнем развития поражения верхних дыхательных путей [9, 10].

В одном из применяемых массивов в качестве опорных применены сенсоры с фазами биогидроксиапатита разных масс (4.0 и 2.0 мкг). Соотношение сигналов сенсоров с этими покрытиями применены для распознавания аналитов летучих биомолекул, выделяемых носовой слизью телят. Рассчитаны значения параметра A (4 мкг/2 мкг) для 50 проб носовой слизи телят и информативность идентификационных значений для ранжирования на группы «здоров», «ремиссия», «воспаление» со стороны верхних дыхательных путей (табл. 3). Для бинар-

ной классификации ошибок диагностики объединим группы «здоров» и «ремиссия» в одну группу, приняв важным выделение проб от животных с диагнозом «воспаление» со стороны верхних дыхательных путей. Только один расчетный показатель A для сенсоров с фазами ГА из массива для анализа биопроб способствует разделению проб, но численные границы такого параметра позволяют идентифицировать отдельные тест-вещества в пробах, содержание которых завышено (табл. 2, 3). Установлено, что только для одной области значений этого показателя доля ложно положительных отнесений проб из группы «здоров/ремиссия» к группе «воспаление» равна нулю.

Таблица 4. Информативность параметра A (4 мкг/2 мкг) при фронтальном вводе паров биопроб носовой слизи людей (14 октября 2020 г.), число проб от каждого испытуемого $n=2$.

Table 4. Informative value of the parameter A (4 $\mu\text{g}/2 \mu\text{g}$) with the frontal injection of vapours of biological samples of human nasal mucus (October 14, 2020), the number of samples from each subject $n=2$.

Номер испытуемого	A (4 мкг/2 мкг) 1.6 \pm 0.1	Описание состояния	Способ отбора пробы	Отнесение к группе «воспаление»
1	1,6	Воспаление	Глубокий забор	Да
2	1,6	Норма	Глубокий забор	Да
3	1,7	Воспаление	Забор с краю	Да
4	5	Норма	Забор с краю	Нет
5	1,6	Воспаление	Глубокий забор	Да
6	1,5	Воспаление	Глубокий забор	Да
7	1,0	Сухо, нет слизи	Глубокий забор	Нет
8	1,4	Норма, отек	Глубокий забор	Да
9	0,83	норма	Глубокий забор	Нет
10	1,6	Воспаление	Глубокий забор	Да
11	1,6	Воспаление	Глубокий забор	Да
12	1,5	Воспаление	Глубокий забор	Да
13	1,6	Воспаление	Глубокий забор	Да
14	1,5	Воспаление	Глубокий забор	Да
15	1,6	Воспаление	Глубокий забор	Да
16	1,1	Норма	Глубокий забор	Нет
17	1,3	Норма	Глубокий забор	Нет
18	1,3	Вода	-	Нет
19	1,0	пробоотборник	-	Нет

Доля истинно положительного ранжирования проб по сигналам всего 2-х сенсоров с ГА разных масс по значению A (4 мкг/2 мкг)=1.6(\pm 0.1) составляет в рассмотренной выборке 46%. Это значительный вклад в матрицу информативных параметров от остальных 6-ти разнохарактерных сенсоров массива «Bio».

Для выделенной группы проб в носовой слизи идентифицированы биомолекулы – маркеры воспалений и деструкции белков (амины, спирты, кетоны линейного и циклического строения, арены). Так как первичная классификация проб основана на большом комплексе современных исследований телят и их биопроб, то это подтверждает и правильность полученных результатов классификации с применением сенсоров.

Универсальность подхода по оценке состояния верхних дыхательных путей по легко летучим соединениям носовой слизи людей проверена на 17 пробах.

При этом ранжирование проб проводили только по значению выделенного показателя A (4 мкг/2 мкг)=1.6(\pm 0.1) для сенсоров с ГА в массиве (табл. 4).

Доля правильного ранжирования проб слизи людей в группу «воспаление» по выбранным численным границам показателя A (4 мкг/2 мкг) составляет 0.91. Доля ложного отнесения для рассмотренной выборки – 0.25. Повышение доли ложно положительной ошибки объясняется малой численностью выборки. Но высокая чувствительность отнесения проб к группе «воспаление» подтверждает правильность подхода и для анализа проб людей.

Заключение

Изучение сорбции паров органических соединений природного, антропогенного характера и воды фазами биогидроксипатита, нанесенного на высокочувствительные пьезовесы, позволило

установить принципиально новый подход изменения селективности микровзвешивания смеси паров в системах «электронный нос». Применение фаз различной массы по-разному изменяет отклик пьезосенсоров в парах изученных биомолекул. Применение одного эффективного сорбента разной массы позволяет без разделения идентифицировать па-

ры веществ в смеси. При этом создаются условия для распознавания компонентов в смеси инструментальным решением гораздо проще и быстрее. Успешность применения подхода при анализе реальных биопроб животных и человека открывает новые перспективы для внелабораторной диагностики.

Авторы благодарят Черницкого А.Е. за консультации при интерпретации результатов ветеринарных исследований. Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РНФ № 18-76-10015.

Список литературы

1. Purkhart R., Köhler H., Liebler-Tenorio E., Meyer M. et al. // *J. Breath. Res.* 2011. Vol. 5 (2). 027103 DOI: 10.1088/1752-7155/5/2/027103.
2. Knobloch H., Schroedl W., Turner C. et al. // *Sens Actuators B Chem.* 2010. Vol. 144. No 1. pp. 81-7. <https://doi.org/10.1016/j.snb.2009.10.034>.
3. Ostermann C., Schroedl W., Schubert E., Sachse K. et al. // *Vet. J.* 2013. Vol. 196. No 3. pp. 351-359. DOI: 10.1016/j.tvjl.2012.10.035.
4. Abutarbush S. M., Pollock C.M., Wildman B.K. et al. // *Can. J. Vet. Res.* 2012. Vol. 76. No 1. pp. 23-32.
5. McGuirk S.M. // *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice.* 2008. Vol. 24, pp 139-153. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cvfa.2007.10.003>.
6. Буланов Е.Н. Получение и исследование наноструктурированных биосовместимых материалов на основе гидроксипатита. Нижний Новгород. 2012. С. 64-100.
7. Коренман Я.И., Силина Ю.Е., Кучменко Т.А. Патент РФ. № 2259007. 2004.
8. Кучменко Т.А., Шуба А.А., Бельских Н.В. // *Аналитика и контроль.* 2012. Т. 16. № 2. С.151-161.
9. Shuba A.A., Kuchmenko T.A., Umarmhanov R.U., Chernitskiy A.E. // *All sensors 2020. The Fifth International Conference on Advances in Sensors. Actuators. Metering and Sensing.* March 16-22. 2020. Valencia, Spain. 2020. pp 56-62.
10. Кучменко Т.А., Шуба А.А., Умарханов Р.У., Черницкий А.Е. // *Аналитика и контроль.* 2019. Т. 23. № 4. С. 557-562.

Biohydroxyapatite is a new phase for the selective microweighing of organic compound vapours - markers of inflammation in the nasal mucus of calves and humans Report 2. Analysis of real objects

© 2021 Kuchmenko T.A.¹, Umarmhanov R.U.^{1,2}, Menzhulina D.A.³

¹*Voronezh State University of Engineering Technologies, Voronezh, Russian Federation*

²*OOO Sensorica-New Technologies, Voronezh, Russian Federation*

³*Voronezh Children's Clinical Hospital of Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Voronezh, Russian Federation*

In the second part of this article, the possibilities of identifying individual volatile organic compounds of various classes in a mixture of vapours at the level of microconcentrations without separation are considered. Parameters for solving the problems of a qualitative analysis of a mixture of compounds based on signals from sensors with phases of nanostructured biohydroxyapatite (HA) of different masses are proposed and substantiated, both during the injection and frontal introduction of vapours into the detection cell. The efficiency and selectivity of the microweighing of vapours with HA phases has been estimated; it was shown

that a high information content of the analysis is characteristic for the simultaneous use of HA of different masses in one array of piezosensors. The synergism of the information content of measuring signals in a mixture was confirmed with the simultaneous use of several sensors of the same type with coatings of the same nature of different masses. An approach for the analysis of the nasal mucus of calves and humans during the development of diseases of the upper respiratory airway is presented. The correctness of the approach was demonstrated based on the example of the analysis of biological samples of the nasal mucus of 50 calves and 17 human volunteers. The numerical values of the identification parameter, calculated from the signals of two sensors with different masses of HA phases on the electrodes of the piezoquartz plate were identified, the reliability of assigning samples to the "inflammation" group, the frequency of errors of the first and second kind in binary classification was estimated. The correctness of data interpretation is based on the results of the analysis of biological samples (laboratory tests), clinical analysis, and the examination of animals by specialists. The results of using the identification parameter of sensors with HA for the classification of biological samples of human nasal mucus confirmed the stability of the parameter and the minimum error rate of false positive classification errors.

Keywords: sorption, hydroxyapatite, biomolecules, markers of inflammation, sensors, bioassays, diagnostics of inflammation, nasal mucus, animals, humans.

References

1. Purkhart R., Köhler H., Liebler-Tenorio E., Meyer M. et al., *J. Breath. Res.*, 2011, Vol. 5, No 2, 027103 DOI: 10.1088/1752-7155/5/2/027103.
2. Knobloch H., Schroedl W., Turner C. et al., *Sens Actuators B Chem.*, 2010, Vol. 144, No 1, pp. 81-7. <https://doi.org/10.1016/j.snb.2009.10.034>.
3. Ostermann C., Schroedl W., Schubert E., Sachse K., et al., *Vet. J.*, 2013, Vol. 196, Vol. 3, pp. 351-359. DOI: 10.1016/j.tvjl.2012.10.035.
4. Abutarbush S.M., Pollock C.M., Wildman B.K. et al., *Can. J. Vet. Res.*, 2012, Vol. 76, No 1, pp. 23-32.
5. McGuirk S.M., *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*. 2008. Vol. 24, pp 139-153. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cvfa.2007.10.003>.
6. Bulanov E.N., Poluchenie i issledovanie nanostrukturirovannyh biosovmestimyh materialov na osnove gidroksiapatita, Nizhnij Novgorod, 2012, pp. 64-100.
7. Korenman Ja.I., Silina Ju.E., Kuchmenko T.A. Patent RF, № 2259007, 2004.
8. Kuchmenko T.A., Shuba A.A., Bel'skih N.V., *Analitika i kontrol'*, 2012, Vol. 16, No 2, pp. 151-161.
9. Shuba A.A., Kuchmenko T.A., Umarchanov R.U., Chernitskiy A.E., Allsensors, 2020, The Fifth International Conference on Advances in Sensors, Actuators, Metering and Sensing., March 16-22, 2020, Valencia, Spain, 2020, pp 56-62.
10. Kuchmenko T.A., Shuba A.A., Umarchanov R.U., Chernickij A.E., *Analitika i kontrol'*, 2019, Vol. 23, No 4, pp. 557-562.

Кучменко Татьяна Анатольевна – д.х.н., профессор, профессор РАН, заведующая кафедрой физической и аналитической химии ВГУИТ, Воронеж

Умарханов Руслан Умарханович – к.х.н., доцент кафедры физической и аналитической химии ВГУИТ, директор ООО «Сенсорика – Новые Технологии», Воронеж

Менжулина Дарья Александровна – педиатр, эндокринолог Воронежской детской клинической больницы ВГМУ им. Н.Н. Бурденко, Воронеж

Kuchmenko Tatiana A. – Doctor of Chemistry, Professor of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Physical and Analytical Chemistry of VSUIT, Voronezh, E-mail: tak1907@mail.ru

Umarchanov Ruslan U. – Candidate of Chemical Sciences, Associate Professor of the Department of Physical and Analytical Chemistry of VSUIT, Director of Sensorika – New Technologies LLC, Voronezh, E-mail: rus_270487@mail.ru

Menzhulina Darya A. - pediatrician, endocrinologist of Voronezh Children's Clinical Hospital of VSMU named after N.N. Burdenko, Voronezh, E-mail: darinohka_08@mail.ru