



ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Научная статья

УДК 543.08

doi: 10.17308/sorpchrom.2022.22/9017

Изучение сорбции и возможности идентификации легколетучих биомолекул в смеси по сигналам пьезосенсоров «электронного носа» на микросорбентах

Татьяна Анатольевна Кучменко^{1✉}, Евгения Сергеевна Доровская¹,
Дарья Александровна Менжулина², Хосе Владимир Корнехо Туэрос³,
Элиас Адриан Санабриа Перез³, Паскуаль Виктор Гевара Янки³,
Янэтт дэль Пилар Уанка Вийянес³

¹Воронежский государственный университет инженерных технологий, Воронеж, Россия, tak1907@mail.ru[✉]

²Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, Воронеж, Россия

³Центральный Национальный Университет Перу, Уанкайо, Перу

Аннотация. Быстрая диагностика имеет решающее значение для эффективного лечения любого заболевания. Биологические маркеры широко используются для диагностики различных инфекционных и неинфекционных заболеваний. Для обнаружения многих биомаркеров в последнее время стали часто использоваться сенсорные системы типа «электронный нос», принцип работы которых основан на измерении аналитического сигнала одновременно нескольких химических сенсоров при их взаимодействии с парами легколетучих веществ. Цель работы – оценка возможности идентификации некоторых летучих биомолекул – маркеров заболеваний в смеси без предварительного разделения при помощи массива 8-ми пьезосенсоров по результатам сорбции их на микросорбентах.

Основной метод исследования процессов адсорбции органических веществ и воды в газовой фазе на поверхности микрофаз наноматериалов различной природы – пьезокварцевое микровзвешивание. В качестве чувствительных слоев применяли нанесенные из суспензий в разных растворителях твердые и полимерные сорбенты разной массы (2-6 мкг): наноструктурированный биогидроксиапатит $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$ (ГА), карбоксилированные многослойные углеродные нанотрубки (МУНТ_{COOH}), нитрат оксида циркония $\text{ZrO}(\text{NO}_3)_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (ЦР). Изучение адсорбции паров легколетучих органических соединений проводили в условиях фронтального поступления паров в открытую ячейку детектирования прибора. Объекты исследования – некоторые важные биомолекулы – маркеры состояния, выделяемые кожей: масляная кислота, вода, бензальдегид и их смеси двух видов с разной объемной долей компонентов.

Установлено, что чем меньше масса фазы ГА на сенсоре, тем больше чувствительность к парам воды. Поэтому, для нивелирования влияния естественной для человека биомолекулы рекомендуется применять сенсоры с большей массой ГА (больше 2-3 мкг). Изменение массы не влияет на чувствительность микровзвешивания органических негативных биомолекул.

По результатам корреляционного анализа установлено, что связь между качественными точечными параметрами сорбции (A_{ij}) и отношениями термодинамических коэффициентов Генри (G_{ij}) для исследуемых веществ прямая, очень надежная и практически для всех параметров количественная. Это подтверждает правильность ранее предложенных параметров для идентификации веществ по единичным откликам сенсоров в массиве (ΔF_{\max}).

Установлена возможность проведения качественного анализа смеси газов без предварительного их разделения по сигналам массива 8-ми пьезосенсоров с различными модификаторами по параметрам A_{ij} , которые прямо пропорционально связаны с термодинамическими отношениями коэффициентов Генри (G_{ij}), полученных в стационарных условиях.

Это значительно упрощает процедуру обучения «электронного носа», нанесения сорбентов и обоснования чувствительности и селективности при анализе смесей биомолекул. Оценена чувствительность микровзвешивания паров масляной кислоты и бензальдегида предложенным массивом, которая составляет не менее 0.2371 и 0.03010 Гц·с·дм³/г при этом допускается 5-10-кратный избыток паров воды. Это



обосновывает решение некоторых диагностических задач по результатам сканирования смеси газов, выделяемых кожей человека/животных за 60-80 с.

Ключевые слова: сенсоры, электронный нос, наноматериалы, биомолекулы, идентификация без разделения, диагностика

Благодарности: работа выполнена в рамках гранта «УМНИК-2019» г/к №15477ГУ/2020 от 04.07.2020 г.

Для цитирования: Кучменко Т.А., Доровская Е.С., Менжулина Д.А., Корнехо Туэрос Х.В., Санабрия Перез Э.А., Гевара Янки П.В., Уанка Вийянес Я. дэль 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. 21-33.* <https://doi.org/10.17308/sorpchrom.2022.22/9017>

Original article

Study of sorption and the possibility of identifying highly volatile biomolecules in a mixture by e-nose piezo-sensor signals on microsorbents

Tatiana A. Kuchmenko^{1✉}, Evgeniya S. Dorovskaya¹, Darya A. Menzhulina²,
Jose Vladimir Cornejo Tueros³, Elias Adrian Sanabria Perez³,
Pascual Victor Guevara Yanqui³, Yanett del Pilar Huanca Villanes³

¹Voronezh State University of Engineering Technologies, Voronezh, Russia, tak1907@mail.ru[✉]

²Voronezh State Medical University named after N. N. Burdenko, Voronezh, Russia

³National University of Central Peru, Huancayo, Peru

Abstract. Prompt diagnosis is crucial for the effective treatment of any disease. Biological markers are widely used to diagnose various infectious and non-infectious diseases. Electronic nose sensor systems have recently become common for the detection of many biomarkers. Such systems are based on simultaneously measuring the analytical signal of several chemical sensors when they interact with the vapours of highly volatile substances. The aim of the study was to evaluate the possibility of identifying some volatile biomolecules, disease markers, in a mixture without prior separation using an array of 8 piezo-sensors, after sorption of the molecules on microsorbents.

The main technique for studying the adsorption of organic substances and water in the gas phase on the surface of microphases of nanomaterials of different nature is piezoquartz microweighing. Solid and polymeric sorbents of different weight (2-6 µg) deposited from suspensions in different solvents were used as sensitive layers: nanostructured biohydroxyapatite Ca₅(PO₄)₃OH (HA), carboxylated multi-wall carbon nanotubes (MWCNT_{COOH}), zirconium oxynitrate ZrO(NO₃)₂·2H₂O (ZR), AR grade. The adsorption of highly volatile organic compound vapours was studied under conditions of frontal inlet of the vapours into the open detection cell of the device. The objects of the study were some important biomolecules, condition markers emitted by the skin: butyric acid, water, benzaldehyde, and their mixtures of two types with different volume fractions of components.

It was determined that the lower the mass of the HA phase on the sensor, the greater its sensitivity to water vapour. Therefore, it is recommended to use sensors with a higher HA mass (greater than 2-3 µg) in order to compensate for the influence of the natural human biomolecule. The change in mass has no effect on the sensitivity of the microweighing of organic negative biomolecules. According to the results of correlation analysis, there is a direct and very reliable relationship between the qualitative identification parameters (A_{ij}) and Henry's thermodynamic coefficient ratios (G_{ij}) for the studied substances. The relationship is quantitative for almost all the parameters. This confirms the validity of the previously proposed parameters for identifying substances by single sensor responses in an array (ΔF_{\max}).

We confirmed that it was possible to carry out a qualitative analysis of a gas mixture without prior separation using signals from an array of 8 piezo-sensors with different modifiers based on the parameters A_{ij} . The parameters are directly proportional to the thermodynamic ratios of Henry's coefficients (G_{ij}) obtained under steady-state conditions.

This greatly simplifies electronic nose learning, sorbent deposition, and justification of sensitivity and selectivity in the analysis of mixtures of biomolecules. The sensitivity of butyric acid and benzaldehyde vapour microweighing with the proposed array was estimated to be at least 0.2371 Hz·s·dm³/g and



0.03010 Hz·s·dm³/g, with 5-10 times the excess of water vapour permitted. This supports the solution of some diagnostic issues by scanning the mixture of gases emitted by human/animal skin in 60-80s.

Keywords: sensors, electronic nose, nanomaterials, biomolecules, identification without separation, diagnostics

For citation: Kuchmenko T.A., Dorovskaya E.S., Menzhulina D.A., Cornejo Tueros J.V., Sanabria Perez E.A., Guevara Yanqui P.V., Huanca Villanes Y. del P. Study of sorption and the possibility of identifying highly volatile biomolecules in a mixture by e-nose piezo-sensor signals on microsorbents. *Sorbtsionnye i khromatograficheskie protsessy*. 2022. 22(1): 21-33. (In Russ.). <https://doi.org/10.17308/sorpchrom.2022.22/9017>

Введение

Быстрая диагностика имеет решающее значение для эффективного лечения любого заболевания. Биологические маркеры или биомаркеры, широко используются для диагностики различных инфекционных и неинфекционных заболеваний. Обнаружение биомаркеров в образцах биопроб от пациентов также может предоставить ценную информацию о прогрессировании и прогнозе течения заболевания, позволяет оценить эффективность терапевтических мероприятий. Для обнаружения многих биомаркеров в последнее время стали часто использоваться сенсорные системы. Растет число работ, указывающих на возможность применения следующих сенсоров в диагностических целях: потенциометрических [1], амперометрических [2], оптических [4], биосенсоров на основе поверхностного плазменного резонанса [3], иммуноферментных тест-систем [2], пьезоэлектрических [5, 6]. На сегодняшний день активно разрабатываются сенсорные системы типа «электронный нос», принцип работы которых основывается на измерении аналитического сигнала одновременно нескольких химических сенсоров при их взаимодействии с парами легколетучих веществ. Каждый сенсор не является строго селективным по отношению к какому-либо газу. Однако величина отклика каждого сенсора из набора на разные газы индивидуальна. Математическая обработка данных массива сенсоров позволяет сформировать уникальный графический образ анализируемого вещества. В качестве чувствительных слоев пьезосенсоров в таких системах

применяют биопокрытия на основе молекулярных отпечатков ДНК, полимеров, искусственных рецепторов, различных нанотрубок и наностержней, модифицированных органическими молекулами – полиэтиленгликолем, циклодекстрином, ионных жидкостей, тканевых препаратов ферментов, полупроводниковых оксидов, антител, антигенов [7-11]. Наиболее перспективно при создании подобных сенсорных систем для диагностических целей применение наноматериалов [12, 20-22].

С помощью «электронного носа» на сегодняшний день уже анализируют такие биопробы, как выдыхаемый воздух, урину, кровь, слюну, цервикальную слизь [13-19]. Новым направлением в диагностике является изучение газов, выделяемых кожей, самым большим органом в выделительной системе человека [35]. Это делает способ диагностики полностью неинвазивным.

В связи с этим актуальна разработка газовых сенсоров для идентификации маркеров заболеваний в смеси газов, выделяемых кожей, без предварительного разделения. В качестве доступных и высокочувствительных сенсоров перспективны пьезосенсоры на основе твердых сорбентов. Ранее показано [20-22], что с помощью наноматериалов и неорганических солей возможно существенно увеличить время надежной эксплуатации пьезосенсоров, снизить шум и повысить селективность раздельного детектирования отдельных газов в смеси.

Цель работы: оценка возможности идентификации некоторых летучих биомолекул – маркеров заболеваний в смеси

без предварительного разделения при помощи массива 8-ми пьезосенсоров по результатам сорбции их на микросорбентах.

Экспериментальная часть

В качестве основного метода исследования процессов адсорбции органических веществ и воды в газовой фазе на поверхности микрофаз наноматериалов различной природы был выбран прямой метод – пьезокварцевое микровзвешивание. Пьезокварцевые микровесы являются в настоящее время одним из совершенных инструментов для изучения сорбции газов.

В качестве чувствительных слоев применяли нанесенные из суспензий в разных растворителях твердотельные и полимерные сорбенты разной массы (2-6 мкг): синтезированный по известной методике [23] наноструктурированный био-гидроксипатит $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$ (ГА), карбоксилированные многослойные углеродные нанотрубки (МУНТСООН) (Черноголовка, Институт проблем технологии микроэлектроники и особо чистых материалов РАН), нитрат оксида циркония $\text{ZrO}(\text{NO}_3)_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (ЦР), чда, (Россия, Лен-Реактив). Массив формировали из 8-ми сенсоров: сенсор № 1 – МУНТСООН (m_1), сенсор № 2 – ЦР(m_1), сенсор № 3 – ГА (m_1), сенсор № 4 – ГА (m_2), сенсор № 5 – ГА (m_3), сенсор № 6 – ЦР (m_2), сенсор № 7 – полиакриламид (ПАА), сенсор № 8 – МУНТСООН (m_2).

Пьезокварцевое микровзвешивание осуществляли на «электронном носе-диагносте» (ООО «СЕНСИНО», Россия) с открытой капролоновой ячейкой детектирования объемом 110-135 см³.

Изучение адсорбции паров легколетучих органических соединений проводили в условиях фронтального поступления паров в открытую ячейку детектирования прибора. Для этого фиксированный объем индивидуального летучего органического вещества или дистиллированной воды (1, 3, 5, 7, 10 мкл), помещали на

предметное стекло микрошприцем и быстро накрывали ячейкой детектирования. Пары самопроизвольно диффундировали в околосенсорное пространство внутри ячейки. Общее время измерения – 200 с, при этом время нагрузки парами сенсоров составляет 80 с и далее 120 с происходит десорбция с поверхности сорбента паров при удалении источника паров из зоны ячейки (рис. 1а).

Непрерывная регистрация откликов сенсоров осуществляется в ПО прибора с шагом в 1 с в виде хроночастотограмм (рис. 1 (б)) - зависимость частоты колебаний сенсора (ΔF_i , Гц) от времени измерения ($\Delta F_i = f(\tau, c)$). Хроночастотограммы являются двумерными выходными сигналами сенсоров и отражают сорбционно-десорбционные процессы, которые протекают в системе. Аналитическими сигналами сенсоров являются максимальные отклики за время нагрузки ($\Delta F_{i\text{max}}$, Гц) и площади интегрального сигнала массива – «визуального отпечатка» сигналов всех сенсоров $S_{\text{в.о.}}$, Гц·с [24].

Площадь «визуального отпечатка» представляет собой сумму площадей под хроночастотограммами для каждого сенсора и вычисляется по формуле

$$S_{\text{в.о.}} = S_1 + S_2 + S_3 + S_4 + S_5 + S_6 + S_7 + S_8,$$
 где $S_{\text{в.о.}}$ – площадь «визуального отпечатка», Гц·с; $S_1 - S_8$ – площадь под хроночастотограммой для сенсоров с номерами 1-8 соответственно, Гц·с.

При пьезокварцевом микровзвешивании масса сорбатов может быть рассчитана в каждый момент времени по уравнению Зауэрбрея, отсюда возможно также рассчитать удельное количество по формуле (n , мкмоль):

$$n_{\text{уд}} = \frac{\Delta F_{\text{max}} \cdot 0,2}{2,26 \cdot F_0^2 \cdot M \cdot m_{\text{пл}}},$$

где F_0 – базовая частота колебаний пьезорезонатора, МГц; m – максимальная масса сорбата на сенсоре, мкг; M – молярная масса молекул сорбтива, мкг/мкмоль,

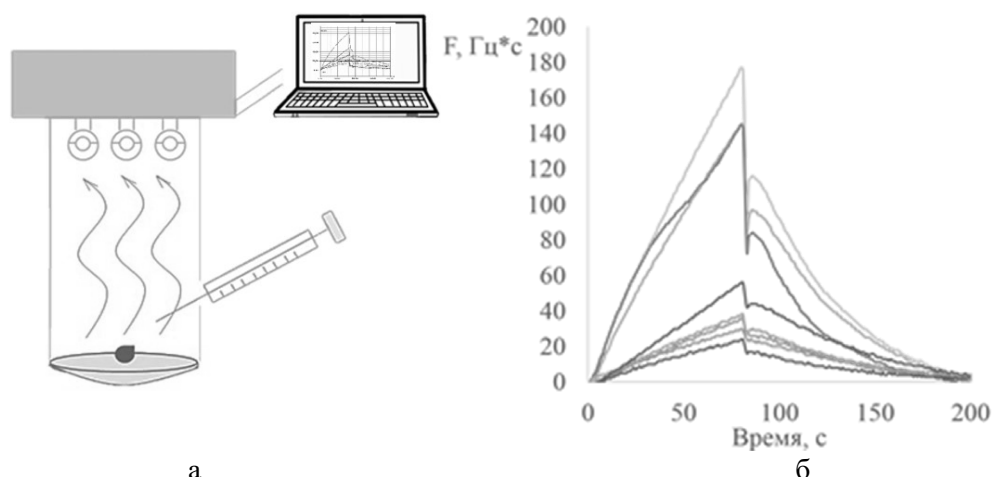


Рис. 1. а – схема фронтального ввода паров сорбтива; б – хроночастотограммы массива сенсоров. Каждая линия отображает изменение частоты колебания определенного сенсора в процессе измерения.

Fig. 1. a – Scheme of the frontal injection of solute vapour; b – chrono-frequency-grams of the sensor array. Each line represents the change in the oscillation frequency of a particular sensor during the measurement process.

в идеальном приближении равная молярной массе вещества.

По удельному количеству адсорбируемых молекул на сорбентах строили изотермы сорбции паров на каждом модификаторе – сорбенте.

В качестве объектов исследования выбрали некоторые важные биомолекулы – маркеры состояния, которые могут быть определены в газовом профиле человека, выделяемого кожей: масляная кислота, вода и бензальдегид.

Для оценки возможности покомпонентного детектирования биомолекул изучали сорбцию по описанной выше методике двух видов 3-хкомпонентных смесей (масляная кислота, вода, бензальдегид) с разной объемной долей компонентов. Концентрацию компонентов смеси в ячейке детектирования варьировали путем внесения в нее разного объема смесей. При этом предполагалось, что ком

Таблица 1. Концентрации веществ смеси, вносимые в ячейку детектирования
 Table 1. Concentrations of substances of the mixture introduced into the detection cell

№ смеси	Концентрации компонентов смесей	Компоненты смеси		
		Масляная кислота	Бензальдегид	Вода
1	V, мкл	1	1	1
	$C_i \cdot 10^4$ моль/дм ³	0.804	0.727	4.112
	W	0.14	0.13	0.73
2	V, мкл	2	2	2
	$C_i \cdot 10^4$ моль/дм ³	1.608	1.454	8.224
	W	0.14	0.13	0.73
3	V, мкл	3	3	3
	$C_i \cdot 10^4$ моль/дм ³	2.412	2.181	12.335
	W	0.14	0.13	0.73
4	V, мкл	0.5	0.5	2
	$C_i \cdot 10^4$ моль/дм ³	0.402	0.364	8.224
	W	0.04	0.04	0.91

Таблица 2. Диагностическая значимость исследуемых биомолекул
 Table 2. Diagnostic significance of the studied biomolecules

Биомаркер	Вызываемые нарушения в работе организма	Анализируемая биопроба	Концентрация	Ссылка
Масляная кислота	Гипогликемия Болезнь Крона Язвенный колит Кишечные инфекции Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) Ожирение	Моча Слюна Экскременты Кровь Грудное молоко Спинально-мозговая жидкость	$(20.5 \pm 16.5) \cdot 10^{-5}$ моль	[25-30]
Бензальдегид	Инфекция <i>Clostridium difficile</i> Язвенный колит Болезнь Крона	Экскременты Слюна Кровь	Обнаружено, но не определено количественно	[31, 32, 28]
Вода	Маркер нормального метаболизма	Поверхность кожи	$0.96 \cdot 10^{-6}$ - $1.28 \cdot 10^{-6}$ моль с 1 см^2 поверхности кожи за 1 мин	[33-34]

поненты не взаимодействуют между собой. Расчетный состав паров в ячейке детектирования представлен в таблице 1.

Обсуждение результатов

Масляная кислота и бензальдегид выбраны в качестве примера биомолекул, появление которых в выделении кожи связано с нарушением метаболизма (табл. 2) [25-34]. Вода выбрана в качестве

основного и мешающего компонента, содержащегося в смеси газов кожи.

В ходе изучения сорбции паров разной концентрации в ячейке детектирования получены хроночастотограммы, по которым построены изотермы сорбции каждого из анализируемых веществ на выбранных модификаторах пьезосенсоров под номерами 1-8 (рис. 2).

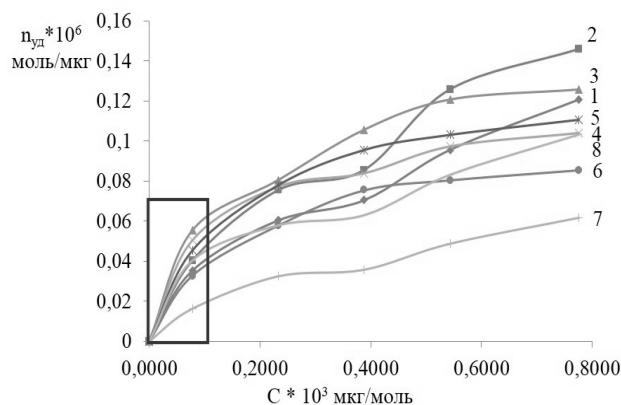


Рис. 2. Изотермы сорбции масляной кислоты на фазах различных модификаторов сенсоров. (1 – сенсор №1, 2 – сенсор №2, 3 – сенсор №3, 4 – сенсор №4, 5 – сенсор №5, 6 – сенсор №6, 7 – сенсор №7, 8 – сенсор №8)

Fig. 2. Sorption isotherms of butyric acid on the phases of various sensor modifiers (1 – sensor No.1, 2 – sensor No.2, 3 – sensor No.3, 4 – sensor No.4, 5 – sensor No.5, 6 – sensor No.6, 7 – sensor No.7, 8 – sensor No.8)



Таблица 3. Коэффициент Генри (K_H , $\text{dm}^3/\text{г}$) для изотерм сорбции молекул на модификаторах сенсоров различной природы

Table 3. Henry's coefficient (K_H , dm^3/g) for isotherms of molecule sorption on various sensor modifiers

Сорбат	Сорбент	Коэффициент Генри (K_H), $\text{dm}^3/\text{г}$			
		МУНТ _{COOH}	ГА	ZrO	ППА
Масляная кислота		0.2371	0.3149	0.2730	0.1343
Вода		0.1884	0.6540	0.1508	0.01240
Бензальдегид		0.03795	0.03097	0.03010	0.01540

Установлено, что с увеличением концентрации паров изотерма сорбции масляной кислоты в широком диапазоне концентраций описывается S-образной кривой. В диапазоне концентраций 0.3-0.6 $\text{мкмоль}/\text{см}^3$ наблюдается полиадсорбция. Поскольку из организма человека выделяются очень низкие концентрации легколетучих соединений (значительно меньше 2 мкл на 1 см^3 поверхности за время измерения), то для их определения в смеси необходима область изотермы с концентрациями до 0.15 $\text{мкмоль}/\text{см}^3$, где она линейная и может быть описана функцией Генри. Линейные изотермы являются участком изотерм Ленгмюра в пределах низкой концентрации сорбата и описываются уравнением Генри (табл. 3).

Установлено, что сродство выбранных модификаторов к приоритетному нативному компоненту – воде – существенно различается. Из этого следует, что при небольшом изменении содержания воды в пробах массив сенсоров это зафиксирует высоко избирательно. Естественное терморегулирование организма при повышении температуры воздуха и влажности кожи значимо не будет влиять на детектирование других соединений. Наибольшим сродством к парам воды характеризуется фаза ГА и по сигналам сенсоров с этой фазой надежно будут фиксироваться вариации влаги выделяемых кожей, в том числе испарину при боли, повышение температуры тела выше физиологической нормы и др. Наибольшее сродство к масляной кислоте проявляет фаза карбоксилированных МУНТ, при этом вода и бензальдегид не мешают де-

тектированию масляной кислоты. Меньшее сродство к выбранным биомолекулам проявляют фазы нитрата оксида циркония и полиакриламида. При этом сохраняется различное сродство фаз к веществам. Это значит, что данные биомолекулы будут надежно детектироваться отдельно в присутствие воды, либо вода в присутствие этих соединений.

Для идентификации соединений в биопробах при анализе их методом пьезокварцевого микровзвешивания используют качественные параметры сорбции $A_{i/j}$, которые представляют собой отношения максимальных сигналов отдельных пьезосенсоров $\Delta F_i/\Delta F_j$ (где i, j – различные покрытия электродов) [36]. Ранее предполагалось, что $A_{i/j}$ тождественно кратному от чувствительности двух модификаторов к парам вещества. Рассмотрим корректность этого предположения и изучим как такие параметры связаны с отношением коэффициентов Генри (чувствительность микровзвешивания) для разных сенсоров ($G_{i/j}$).

Для каждого из исследуемых веществ рассчитаны по 28 возможных параметров $A_{i/j}$ и по аналогии им параметры $G_{i/j} = K_{Gi}/K_{Gj}$, показывающие во сколько раз чувствительность микровзвешивания на одном микросорбенте больше/меньше, чем на другом. Провели корреляционный анализ между наборами этих параметров, выбрали 8 высоконадежных и наиболее информативных параметров (табл. 4).

По результатам корреляционного анализа установлено, что связь между качественными точечными параметрами

Таблица 4. Корреляционный анализ параметров $A_{i/j}$ и $G_{i/j}$ исследуемых веществ
 Table 4. Correlation analysis of the parameters $A_{i/j}$ and $G_{i/j}$ of the studied substances

i/j	Масляная кислота		Вода		Бензальдегид	
	$A_{i/j}$	$G_{i/j}$	$A_{i/j}$	$G_{i/j}$	$A_{i/j}$	$G_{i/j}$
1/2	0.82±0.02	0.79±0.02	0.82±0.02	0.80±0.02	0.83±0.02	0.94±0.02
1/3	0.76±0.02	0.77±0.02	0.24±0.02	0.21±0.02	0.90±0.02	1.14±0.10
1/4	0.60±0.02	0.79±0.02	0.19±0.02	0.29±0.02	0.79±0.02	1.29±0.10
2/3	0.94±0.03	0.97±0.03	0.29±0.02	0.26±0.02	1.09±0.10	1.21±0.10
2/8	0.94±0.03	0.97±0.03	0.29±0.02	0.26±0.02	1.09±0.10	1.21±0.10
5/6	1.31±0.10	1.34±0.10	5.37±0.50	6.36±0.60	1.61±0.10	1.52±0.10
5/8	1.26±0.10	1.38±0.10	2.16±0.20	2.54±0.25	0.88±0.02	0.82±0.02
6/8	0.96±0.03	1.03±0.10	0.40±0.02	0.40±0.02	0.55±0.02	0.54±0.02
Коэффициент корреляции Пирсона	0.9580		0.9995		0.9333	
Уровень связи	Высокий		Высокий		Высокий	

сорбции ($A_{i/j}$) и отношениями термодинамических коэффициентов Генри ($G_{i/j}$) для исследуемых веществ прямая, очень надежная и практически для всех параметров количественная. Коэффициент Генри отображает энергию взаимодействия адсорбат-адсорбент, т.е. очень зависит от природы адсорбента и адсорбата и имеет тесную связь с параметром $A_{i/j}$. Поэтому можно сделать вывод о том, что действительно эти параметры отражают природу протекающих сорбционных процессов на поверхности пьезосенсоров в стационарных условиях. Это подтверждает правильность ранее предложенных параметров для идентификации веществ по единичным откликам сенсоров в массиве (ΔF_{\max}). Это позволит значительно упростить процедуру обучения массива сенсоров по индивидуальным веществам, исключив трудоемкий эксперимент построения и расчета изотерм сорбции.

Установлено, что параметры $A_{1/2}$, $A_{1/3}$, $A_{1/4}$, $A_{2/3}$, $A_{2/8}$, $A_{5/6}$, $A_{5/8}$, $G_{6/8}$ численно совпадают с соответствующими отношениями коэффициентов Генри ($G_{1/2}$, $G_{1/3}$, $G_{1/4}$, $G_{2/3}$, $G_{2/8}$, $G_{5/6}$, $G_{5/8}$, $G_{6/8}$) (табл. 4). Это означает, что фазы ЦР, МУНТСООН и ГА больших масс, с большой сорбционной

емкостью, обеспечивают одинаковую сорбцию паров в широком диапазоне концентраций, поэтому параметры $A_{i/j}$ совпадают с термодинамическими параметрами $G_{i/j}$. Аналогично равновелико сорбируют пары с разной концентрацией фазы ЦР и ГА малой массы. Это позволяет упростить стадию модификации пьезоэлектродов при изготовлении сенсоров.

Проверим возможность осуществления идентификации по полученным параметрам $A_{i/j}$ и $G_{i/j}$ при изучении сорбции выбранных биомолекул и их смесей без предварительного разделения.

По выбранному набору высоконадежных параметров построили спектр и круговую диаграмму нормированных показателей $A_{i/j}$. Полученные фигуры – «индивидуальный след» паров биомолекул, который максимально определяется их природой при детектировании выбранным набором сенсоров (рис. 3).

Далее в идентичных условиях изучили сорбцию массивом 8 пьезосенсоров 4-х газовых смесей: 1-3 смеси с равным количеством сорбируемых аналитов, но при внесении в ячейку детектирования разного объема анализируемой смеси (9, 6, 3

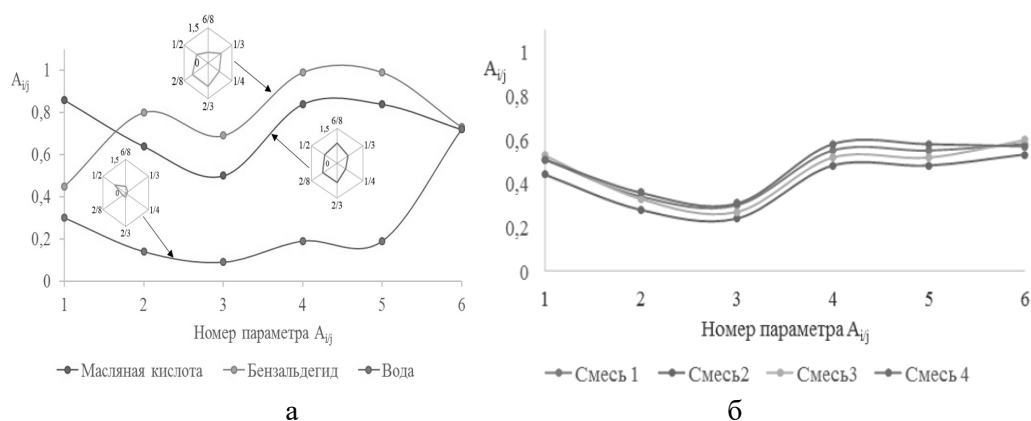


Рис. 3. Качественные спектры индивидуальных тест-веществ (а) и их смесей (б), построенные по высоконадежным нормированным параметрам A'_{ij} . По оси абсцисс указаны номера параметров: 1 – $A'_{6/8}$, 2 – $A'_{1/3}$, 3 – $A'_{1/4}$, 4 – $A'_{2/3}$, 5 – $A'_{2/8}$, 6 – $A'_{1/2}$.

Figure 3 – of single test substances (a) and their mixtures (b) plotted based on highly reliable normalised parameters A'_{ij} . The abscissa shows the parameter numbers: 1 – $A'_{6/8}$, 2 – $A'_{1/3}$, 3 – $A'_{1/4}$, 4 – $A'_{2/3}$, 5 – $A'_{2/8}$, 6 – $A'_{1/2}$.

мкл), 4 смесь – с значительным избытком воды по отношению к органическим соединениям (вода : масляная кислота : бензальдегид - 4:1:1), при этом общий объем смеси в ячейке детектирования составил 3 мкл (табл. 1).

По полученным сигналам сенсоров рассчитали качественные параметры сорбции газовых смесей (A'_{ij}) и сопоставили их с параметрами, полученными для сорбции индивидуальных веществ. Установлено 8 высоконадежных параметров ($A'_{1/2}$, $A'_{1/3}$, $A'_{1/4}$, $A'_{2/3}$, $A'_{2/8}$, $A'_{5/6}$, $A'_{5/8}$, $A'_{6/8}$), которые позволяют идентифицировать органическое вещество при его совместной сорбции с водой без предварительного разделения. Для наглядности по 6-ти из 8-ми высоконадежных качественных параметров построили качественные спектры для индивидуальных

веществ и их смесей (рис. 3 а, б). Установлено, что индивидуальные спектры существенно отличаются для выбранных молекул. В тоже время спектры для смесей близкие. Для установления доминирующего влияния компонентов смеси рассчитаны коэффициенты корреляции наборов параметров A'_{ij} для смесей и индивидуальных веществ A'_{ij} (табл. 5). Установлено, что наибольшие коэффициенты корреляции для смесей соответствуют масляной кислоте. Значит на фоне большой концентрации воды можно обнаружить эту важнейшую биомолекулу в малых концентрациях, что очень важно для диагностики важнейших распространенных заболеваний (табл. 2).

При этом выделенные параметры характеризуются различной селективностью. Так $A'_{2/3}$, $A'_{2/8}$, $A'_{5/6}$ (сенсоры с ЦР и

Таблица 5. Коэффициенты корреляции Пирсона набора шести высоконадежных нормированных параметров A'_{ij} индивидуальных веществ и их смесей

Table 5. Pearson correlation coefficients for a set of six highly reliable normalised parameters A'_{ij} of individual substances and their mixtures

Индивидуальное вещество Номер смеси веществ	Масляная кислота	Бензальдегид	Вода
Смесь 1	0.8434	0.2255	0.6164
Смесь 2	0.8102	0.1865	0.7400
Смесь 3	0.8201	0.0727	0.7108
Смесь 4	0.8714	0.3319	0.5170

Таблица 6. Теоретически рассчитанные и практически полученные параметры $A_{i/j}$ для смесей.

Table 6. Theoretically calculated and practically obtained parameters $A_{i/j}$ for mixtures.

№ смеси	$A_{1/3}$			$A_{1/4}$			$A_{5/8}$			$A_{6/8}$		
	теор	практ	$\Delta, \%$	теор	практ	$\Delta, \%$	теор	практ	$\Delta, \%$	теор	практ	$\Delta, \%$
1	0.40	0.43	7.9	0.33	0.37	13.7	1.90	1.65	13.3	0.50	0.59	18.5
2	0.40	0.38	4.7	0.33	0.34	4.5	1.90	1.75	8.0	0.50	0.54	8.5
3	0.40	0.44	10.4	0.33	0.38	16.8	1.90	1.62	14.8	0.50	0.58	16.5
4	0.28	0.46	61.5	0.23	0.41	79.4	2.09	1.63	22.0	0.42	0.61	43.7

ГА разных масс) являются информативными для определения смеси органических соединений на фоне большого содержания воды. Показатель $A'_{1/2}$ (сенсоры с МУНТ и ЦР) является высокондежным, но не селективным к выбранным веществам. Четыре показателя ($A'_{1/3}$, $A'_{1/4}$, $A'_{5/8}$, $A'_{6/8}$) с учетом интервала варьирования надежно отличают все три вещества.

Для доказательства аддитивности сорбции паров на твердотельных микро сорбентах сопоставим теоретически рассчитанные ожидаемые и практически полученные параметры сорбции смесей (табл. 6). При этом не учитываем параметры, зависящие от концентрации сорбатов в ячейке детектирования. Теоретически ожидаемые параметры сорбции рассчитывали по уравнению:

$$A_{\text{теор}}^{\Sigma}(i/j) = A_{i/j}(1) \cdot C_1 + A_{i/j}(2) \cdot C_2 + A_{i/j}(3) \cdot C_3,$$

где $A_{i/j}$ – надежные параметры сорбции для индивидуальных веществ, C_1 – C_3 – массовые концентрации их в ячейке детектирования.

Установлено, что в смесях 1-3 погрешность параметров $A_{i/j}$ относительно теоретически рассчитанных не превышает 20% (на фоне воды в пятикратном избытке). В смеси 4, где молекул воды в 22 раза больше, чем органических соединений, теоретически рассчитанные параметры не совпадают с практическими на уровне погрешности выше 22%.

Однако такой уровень содержания воды соответствует аномальным состояниям человека при нормальных условиях

окружающей среды (испарина, избыточная потливость) и вызывает высокие (в 6-10 раз больше нормы) отклики сенсоров, что уже относится к состояниям «не нормы».

Заключение

Установлена возможность проведения качественного анализа смеси газов без предварительного их разделения по сигналам массива 8-ми пьезосенсоров с различными модификаторами по параметрам $A_{i/j}$, которые прямо пропорционально связаны с термодинамическими отношениями коэффициентов Генри ($G_{i/j}$), полученных в стационарных условиях.

Это значительно упрощает процедуру обучения электронного носа, нанесения сорбентов и обоснования чувствительности и селективности при анализе смесей биомолекул. Оценена чувствительность микровзвешивания паров масляной кислоты и бензальдегида предложенным массивом, которая составляет не менее 0.2371 Гц·с·дм³/г и 0.03010 Гц·с·дм³/г при этом допускается 5-10-кратный избыток паров воды. Это обосновывает решение некоторых диагностических задач по результатам сканирования смеси газов, выделяемых кожей человека/животных за 60-80 с.

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что у них нет известных финансовых конфликтов интересов или личных отношений, которые могли бы повлиять на работу, представленную в этой статье.



СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/References

1. Deisingh A., *Micro biologist.*, 2003, Vol. 2, pp. 30-33.
2. Rao V.K., Sharma M.K., Goel A.K., Singh L. et al., *Anal. Sci.*, 2016, Vol. 22, pp. 1207-1211.
3. Wang D.B., Bi L.J., Zhang Z.P., Chen Y.Y. et al., *Analyst*, 2009; Vol. 134, pp.738-742.
4. Jin C.E., Lee T.Y., Koo B., *Sensors and actuators b-chemical*, 2018, Vol. 255, pp. 2399-2406.
5. Pohanka M., Pavlis O., Skládal P., *Talanta*, 2007, Vol. 71, pp. 981-985.
6. Pohanka M., Skládal P., *Folia Microbiol (Praha)*, 2007, Vol. 52, pp. 325-330.
7. Rezaei B., Boroujeni M.K., Ensafi A.A., *Biosens. Bioelectron*, 2015, Vol. 66, pp. 490-496.
8. Thayyath S.A., Sheeba A., Aswathy L., *Polymer*, 2014, Vol. 55, pp. 4820-4831.
9. Elhag S., Ibupoto Z.H., Nur O., Wil-lander M., *Sensors*, 2014, Vol. 14, pp. 1654-1664.
10. Mazloum-Ardakani M., Khoshroo A., *Electrochem. Comm.*, 2014, Vol. 42, pp. 9-12.
11. Zhebentyaev A.I., Aktual'nye vo-prosy farmatsii Respubliki Belarus' : sb. tr. 9-go s"ezda farmats. rabotnikov Resp. Belarus' : v 2 ch., Minsk, 22 apr. 2016 g. / Belo-rus. gos. med. un-t; pod red. L. A. Reutskoi, Minsk, BGMU, 2016, Ch. 1, pp. 103-106
12. Manoharan K., Saha A., Bhattacharya S. *Nanoparticles-Based Diag-nostics Environmental, chemical and medical sensors*, 2018, pp. 253-269.
13. Maksimova E.N., Markov V.F., Bezdetnova A.E., Shashmurin Yu.G. et al., *Butlerovskie soobshcheniya*, 2019, Vol. 60, No 12, pp. 25-36.
14. Protoshchak V.V., Andreev E.A., Karpushchenko E.G., Sleptsov A.V. et al., *Urologiya*, 2019, No 5, pp. 22-26.
15. Balashova L.M., Kolesnichenko I.I., Kantarzhii E.P., Korobkova N.O., Cher-kashina E.L. Ekspress-skrining syvorotki krovi, slezy i zhidkosti perednei kamery glaza metodom mul'tisensornoj inversionnoy vol'tamperometrii v oftal'mologii, Prolifera-tivnyi sindrom v biologii i meditsine. mate-rialy II Rossiiskogo kongressa s mezhdunarodnym uchastiem, 2016, pp. 95-97.
16. Karpishchenko S.A., Dzhagatspanyan I.E., Lavrenova G.V., Ma-lai O.P. et al., *Folia Otorhinolaryngolo-giaeet Pathologiae Respiratoriae*, 2020, Vol. 26, No 4, pp. 74-83.
17. Kuchmenko T.A., Mishina A.A., Tyurkin I.A., Bityukova V.V., Patent na izo-bretenie RU 2458139 C1, 10.08.2012. Za-yavka No 2010154802/10 ot 30.12.2010.
18. Kuchmenko T.A., Dorovskaya E.S., Bosikova Yu.N., Smetankina A.V. et al., *Zhurnal analiticheskoi khimii*, 2021, Vol. 76, No 7, pp. 634-647.
19. Arsen'ev A.V., Nefedov A.O., Ganeev A.A., Novikov S.N. et al., *Issledo-vaniya i praktika v meditsine*, 2019, Vol. 6, No 8, pp. 50.
20. Kuchmenko T.A., Umarchanov R.U., Menzhulina D.A., *Sorbtsionnyye i khromatograficheskiye protsessy*, 2021, Vol. 21, No 2, pp. 142-152. <https://doi.org/10.17308/sorpchrom.2021.21/3348>
21. Kuchmenko T.A., Umarchanov R.U., Kornekho T.Kh.V., *Sorbtsionnyye i khromatograficheskiye protsessy*, 2021, Vol. 21, No 3, pp. 336-346. <https://doi.org/10.17308/sorpchrom.2021.21/3467>
22. Dorovskaya E.S., Bosikova Yu.N., Kuchmenko D.A., Kuchmenko T.A., «VIII Mezhdunarodnaya molodezhnaya nauchnaya konferentsiya. Nanomaterialy i nanotekhnologii: problemy i perspektivy», sbornik materialov, 2018, pp. 112-116.
23. Bulanov E.N. Poluchenie i issledo-vanie nanostrukturirovannykh biosovmes-timyykh materialov na osnove gidrok-siapatita: Elektronnoe uchebno-metodicheskoe posobie, Nizhnii Novgorod: Nizhegorodskii gosuniversitet, 2012, 103 p.
24. Kuchmenko T.A., Shuba A.A., *Analitika i kontrol'*, 2017, Vol. 21, No 2, pp. 72-84.
25. Marchesi J.R., Holmes E., Khan F., Kochhar S., *J. Proteome Res.*, 2007, Vol. 6, pp. 546-551.



26. Walton C., Fowler D.P., Turner C., Jia W. et al., *Inflamm Bowel Dis.*, 2013, Vol. 19, pp. 2069-2078. doi: 10.1097/MIB.0b013e31829a91f6.
27. Bjerrum J.T., Wang Y., Hao F., Coskun M. et al., *Metabolomics*, 2015, Vol. 11, pp. 122-133.
28. Ahmed I., Greenwood R., Costello B., Ratcliffe N. et al., *Aliment Pharmacol Ther.*, 2016, Vol. 43, pp. 596-611. doi: 10.1111/apt.13522. Epub 2016 Jan 25.
29. Raman M., Ahmed I., Gillevet P.M., Probert C.S. et al., *Clin Gastroenterol Hepatol.*, 2013, Vol. 11, pp. 868-875.
30. Rahman M.N, Diantini A.A., *Analytical and bioanalytical chemistry*, 2021, Vol. 413, pp. 6837-6844.
31. Garner C.E., Smith S., de Lacy Costello B., White P. et al., *FASEB J.*, 2007, Vol. 21, No 8, pp. 1675-1688.
32. De Preter V., Machiels K., Joossens M., Arijs I. et al., *Gut.*, 2015, Vol. 64, No 3, pp. 447-458. doi: 10.1136/gutjnl-2013-306423.
33. Wishart D.S., Tzur D., Knox C. et al., *Nucl. Acids Res.*, 2007, Vol. 35, pp. 521-526.
34. Ermolaeva E.L., Gribina G.A., *Mezhdunarodnyi studencheskii nauchnyi vestnik*, 2018, No 6, URL: <https://eduherald.ru/ru/article/view?id=19387> (date of the application: 08.03.2022).
35. Kuchmenko T.A., Umarchanov R.U., Shuba A.A., Dorovskaya E.S. et al., IOP Conference Series: Earth and Environmental Science. Ser. "International Conference on Production and Processing of Agricultural Raw Materials - Equipment and Facilities of Agricultural Processing", 2021, pp. 072028.
36. Kuchmenko T.A., Shuba A.A., Umarchanov R.U., Chernitskii A.E., *Analitika i kontrol'*, 2019, Vol. 23, No 4, pp. 557-562.
37. Shabunin S.V., Kuchmenko T.A., Skorikov V.N., Nezhdanov A.G. et al., *Vestnik rossiiskoi sel'skokhozyaistvennoi nauki*, 2020, No 2, pp. 48-54.
38. Shuba A.A., Kuchmenko T.A., Chernitskii A.E., Umarchanov R.U., *Materialy Mezhdunarodnoi nauchnoi konferentsii, posvyashchenoi 90-letiyu akademika L.K. Ernsta*, 2019, pp. 252-257.
39. Chernitskii A.E., Kuchmenko T.A., Shuba A.A., Umarchanov R.U., II Ob"edinennyi nauchnyi forum. Nauchnye Trudy, 2019, pp. 188.
40. Kuchmenko T.A., Shuba A.A., Kuchmenko D.A., Umarchanov R.U., *Journal of Analytical Chemistry*, 2020, Vol. 75, No 4, pp. 553-562.

Информации об авторах / Information about the authors

Т.А. Кучменко – зав. кафедрой физической и аналитической химии, д.х.н., профессор, профессор РАН, Воронежский государственный университет инженерных технологий, Воронеж

Е.С. Доровская – студентка 5 курса факультета экологии и химической технологии, Воронежский государственный университет инженерных технологий, Воронеж

Д.А. Менжулина – ассистент кафедры пропедевтики детских болезней и поликлинической педиатрии, Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, Воронеж

Х.В. Корнехо Туэрос – д.экол.н., профессор кафедры химической технологии, Национальный Университет Перу, Уанкайо

T.A. Kuchmenko – Head of the Department of Physical and Analytical Chemistry, Doctor of Chemical Sciences, Professor, Professor of the Russian Academy of Sciences, Voronezh State University of Engineering Technologies, Voronezh, e-mail: tak1907@mail.ru

E.S. Dorovskaya – 5th year student of the Faculty of Ecology and Chemical Technology, Voronezh State University of Engineering Technologies, Voronezh

D.A. Menzhulina – Assistant of the Department of Propedeutics of Childhood Diseases and Polyclinic Pediatrics, Voronezh State Medical University named after N. N. Burdenko, Voronezh

J.V. Cornejo Tueros – Ph.D. of Environmental Sciences, Professor of the Department of Chemical Engineering, Universidad Nacional del Centro del Perú, Huancayo



Э.А. Санабрия Перез – д.х.н., профессор кафедры химической технологии, Центральный Национальный Университет Перу, Уанкайо

П.В. Гевара Янки – д.х.н., профессор кафедры химической технологии, Центральный Национальный Университет Перу, Уанкайо

Я. дэль П. Уанка Вийянес – Научный сотрудник кафедры химической технологии, Центральный Национальный Университет Перу, Уанкайо

E.A. Sanabria Perez – Doctor of Chemical Sciences, Professor of the Department of Chemical Engineering, Universidad Nacional del Centro del Perú, Huancayo

P.V. Guevara Yanqui – Doctor of Chemical Sciences, Professor of the Department of Chemical Engineering, Universidad Nacional del Centro del Perú, Huancayo

Ya. del P. Huanca Villanes – Scientific collaborator in the area of the chemical engineering department, Universidad Nacional del Centro del Perú, Huancayo

Статья поступила в редакцию 02.07.2021; одобрена после рецензирования 14.10.2021; принята к публикации 15.10.2021.
The article was submitted 02.07.2021; approved after reviewing 14.10.2021; accepted for publication 15.10.2021.