

УДК 620.3

ИНФОРМАЦИЯ О НАНОТЕХНОЛОГИЯХ ДЛЯ ОБНАРУЖЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В НАНОМЕДИЦИНЕ

Аветисян А. А., преподаватель
Кузбасский государственный технический университет
имени Т.Ф. Горбачева, филиал в г. Прокопьевск
г. Прокопьевск

Два с половиной тысячелетия врачи оценивали своих пациентов по выделяемым летучим органическим соединениям (ЛОС). Возможности выявления различных заболеваний с помощью анализа дыхания и то, как это связано с обсуждаемыми заболеваниями, обсуждались многократно [1, 2]. Данные о возможностях надзора за заболеваниями при выделении конкретных газов собраны в табл. 1 в [1]. Отметим, что анализ дыхания позволяет выявить (диагностировать) рак желудка и яичников, ревматоидный артрит, острый инфаркт миокарда, болезни десен, кариес, бактериальный дисбаланс на языке, ретинированные зубы мудрости, обезвоживание, апноэ во сне, гастрит, сахарный диабет и язва желудка, как и многие другие заболевания, могут быть запущенными.

Разумеется, возможности физико-химических исследований газовой фазы не ограничиваются анализом. Образцы внутренних брюшных газов можно собрать и исследовать из разных отделов бронхов при бронхоскопии, из желудка при гастроскопии, из толстой кишки при колоноскопии, из мочевого пузыря при цистоскопии, из матки при гистероскопии.

Сегодня речь идет о возможности разработки индивидуального метаболического профиля пациента. В литературе широко обсуждается использование полупроводниковых газовых сенсоров для определения концентрации обнаруживаемого газа, выделяемого у пациентов (например, ацетона при диабете) [3-5]. Определение концентрации химических соединений во взрывчатых веществах с помощью газовых сенсоров позволяет диагностировать заболевание уже на ранних стадиях и дает возможность контролировать лечение. Помимо азота, кислорода и паров воды, взрывчатые вещества содержат в организме больного человека различные газы. По концентрации ацетона и величине тока или напряжения, проходящего через полупроводниковый датчик, например, можно судить о степени диабета, острой сердечной недостаточности, раке легких; перекись водорода и окись азота – астма и другие легочные заболевания, рак органов пищеварения; аммиак и сероводород – гепатит и цирроз печени; водород и метан, ряд заболеваний органов пищеварения и др. Текущее исследование рака головы, яичников, мочевого пузыря, предстательной железы, почек, желудка и шеи, рас-

сеянного склероза, легочной гипертензии, и другие заболевания сейчас запускаются с использованием наночипов и методов искусственного интеллекта.

Анализ выдыхаемого воздуха сегодня необходимо проводить с помощью недорогих, малоэнергетических, микро- и наноразмерных полупроводниковых газовых сенсоров и матриц на их основе, которые значительно меньше, проще в использовании и дешевле, чем другие сенсоры [6].

Установлено, что такие наносенсоры или изготовленные из них матрицы позволяют обнаруживать (распознавать) ЛОС или другие газы, выдыхаемые человеком [7]. Несмотря на успехи в обнаружении ЛОС, следует отметить, что определение ЛОС само по себе перспективно для относительно узкого спектра заболеваний. Дополнительным ограничением является проблема синтеза высокоселективных наноматериалов для каждого ЛОС, особенно когда они неполярны. Дополнительный подход к обнаружению и классификации заболеваний основан на перекрестно-реактивных полуселективных сенсорных массивах на основе нанотехнологий с использованием распознавания образов [7]. Такой подход получил название «искусственно интеллектуальный наномассив». Он больше подходит для экспресс-методов диагностики, в которых оценка компендиума ЛОС является качественной и полуколичественной, а селективность достигается за счет распознавания образов компендиума.

Благодаря перекрестной реактивности каждый датчик реагирует на различные ЛОС, что позволяет обнаруживать и анализировать отдельные компоненты из многокомпонентных образцов. Концепция наномассивов с искусственным интеллектом основана на способности каждого сенсора обнаруживать все или часть соединений пробы. Эти датчики могут иметь чувствительность к определенному аналиту (или ЛОС) ниже, чем у селективного датчика, но они более универсальны в обнаружении многокомпонентных и сложных смесей ЛОС в различных атмосферах. Была проведена многоцентровая клиническая оценка, чтобы изучить вероятность того, что один искусственный интеллектуальный наночип выявит и классифицирует ряд типов заболеваний, чтобы изучить потенциал этого подхода в современной клинической практике.

В общей сложности было собрано 2808 образцов дыхания у 1404 субъектов с одним из 17 различных типов заболеваний, которые были разделены на три основные категории (раковые, воспалительные и неврологические заболевания) и одну группу некоррелированных заболеваний, а также группу здоровых людей.

Было изучено влияние первичных демографических факторов и факторов окружающей среды (например, пола, возраста, курения и географического положения) на диагноз и результаты классификации. Все образцы выдыхаемого воздуха исследовали с помощью газовой хроматографии в сочетании с масс-спектрометрией (ГХ-МС). В отличие от наномассива с искусственным интеллектом, который анализирует коллективные образцы ЛОС дыхания, ГХ-МС иден-

тифицирует и количественно определяет конкретные компоненты (ЛЮС). Анализ был проведен на образцах дыхания, собранных контролируемым образом у 1404 подходящих субъектов, собранных в период с января 2011 г. по июнь 2014 г. в 14 отделениях девяти клинических центров в пяти разных странах (Израиль, Франция, США, Латвия и Китай).

У 813 пациентов было диагностировано одно из следующих 17 заболеваний: хроническая почечная недостаточность, идиопатическая болезнь Паркинсона, атипичный паркинсонизм, рассеянный склероз, язвенный колит, синдром раздраженного кишечника, легочная артериальная гипертензия, преэклампсия у беременных, головная и шейная раб, рак легких, колоректальный рак, рак мочевого пузыря, рак почки, рак предстательной железы, рак желудка и рак яичников. Некоторые из этих заболеваний клинически не коррелированы (например, преэклампсия и болезнь Паркинсона), и, следовательно, они могут служить моделью для оценки эффективности наночипов с искусственным интеллектом в диагностике заболеваний без нарушений клинически мешающих факторов. Другие заболевания имеют клиническую корреляцию между собой (например, рак легкого и гипертензия легочной артерии), и поэтому они могут служить моделью для оценки эффективности диагностики заболеваний с практическими клиническими перерывами/эффектами клинических проявлений. Разработан и изготовлен искусственно интеллектуальный наномассив на основе химорезистивных слоев молекулярно-модифицированных наночастиц золота и случайной сети одностенных углеродных нанотрубок.

Наночастицы золота синтезировали, как описано ранее, и наносили на полукруглые микроэлектронные преобразователи методом капельного литья до достижения сопротивления в несколько мегаом.

Микроэлектронные преобразователи состояли из 10 пар круглых встречно-штыревых (ID) золотых электродов на кремнии с термооксидом 300 нм. Внешний диаметр круглой области электрода составлял 3 мм, а зазор между двумя соседними электродами и ширина каждого электрода составляли 20 Ом·м; сенсоры были молекулярно модифицированы различными чувствительными слоями.

Сенсор ОУНТ был основан на электрически непрерывной случайной сети ОУНТ, образованной методом капельного наливания раствора ОУНТ в диметилформамиде на подготовленные электрические преобразователи. После осаждения устройство медленно сушили в течение ночи в условиях окружающей среды, чтобы ускорить самосборку ОУНТ и испарить растворитель. Эту процедуру повторяли до тех пор, пока не было достигнуто сопротивление от 100 кОм до 10 МОм. Микроэлектронный преобразователь для датчика SWCNT состоял из 10 пар встречно-штыревых Ti/Pd-электродов шириной 4,5 мм на кремнии с термооксидом 2 мкм. Сенсор ОУНТ был органически функционализирован производными ПАУ.

После изготовления каждый датчик прошел процедуру определения характеристик, в ходе которой он подвергался воздействию нескольких различных концентраций соединений, обычно встречающихся в выдыхаемом воздухе (например, изопропилового спирта, 2-этилгексанола, водяного пара и других), в диапазоне 10 или более частей на миллиард (ppb) – несколько частей на миллион (ppm).

Анализ наноматрицы с искусственным интеллектом также показал, что у каждой болезни есть свой уникальный отпечаток дыхания, и что наличие одной болезни не отсеивает другие. Кластерный анализ показал достаточную мощность классификации болезней из одних и тех же категорий. Влияние смешанных клинических и экологических факторов на эффективность наноматрицы существенно не повлияло на полученные результаты. Диагностическая и классификационная способность наноматрицы также была подтверждена независимым аналитическим методом, то есть газовой хроматографией в сочетании с масс-спектрометрией. Этот анализ показал, что 13 выдыхаемых химических соединений, называемых летучими органическими соединениями, связаны с определенными заболеваниями, и состав этой совокупности летучих органических соединений отличается от одной болезни к другой.

В целом, эти результаты могут внести свой вклад в один из наиболее важных критериев успешного медицинского вмешательства в современную эпоху, а именно. простые в использовании, недорогие (доступные) и миниатюрные инструменты, которые также можно использовать для персонализированного скрининга, диагностики и наблюдения за рядом заболеваний, которые, несомненно, могут быть расширены за счет дальнейшего развития.

Список литературы:

1. Джи.В. Юн, Дж. Х. Ли, Лаборатория на чипе. 1 (2017) 8.
2. Н. Набири, гл. Кларк, Биосенсоры 9 (2019) 43.
3. М. Наклех, Ю. Броза, Х. Хейк, Наномедицина 9 (2014) 1991.
4. Ю.Ю. Броза, Х. Хейк, Наномедицина 8 (2013) 785.
5. Р. Вышинкин, Х. Хейк, Смолл 11 (2015) 6142.
6. Г. Конвалина, Х. Хейк, акк. хим. Рез. 47 (2014) 66.
7. Методы получения и исследования наноматериалов и наноструктур, Лабораторный практикум по нанотехнологиям, Мишина Е.Д., Шерстюк Н.Э., Евдокимов А.А., 2021